HAL
open science

Utilisation d'alcènes fluorés pour la synthèse et la fonctionnalisation de dérivés (hétéro)aromatiques et de composés phosphorés

Kevin Rousee

To cite this version:

Kevin Rousee. Utilisation d'alcènes fluorés pour la synthèse et la fonctionnalisation de dérivés (hétéro)aromatiques et de composés phosphorés. Chimie organique. Normandie Université, 2017. Français. NNT : 2017NORMIR02 . tel-01522650

HAL Id: tel-01522650

https://theses.hal.science/tel-01522650

Submitted on 15 May 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Chimie Organique

Préparée au sein de l'INSA de Rouen

Utilisation d'alcènes fluorés pour la synthèse et la fonctionnalisation de dérivés (hétéro)aromatiques et de composés phosphorés

Présentée et soutenue par
Kevin ROUSÉE

Thèse soutenue publiquement le 7 février 2017 devant le jury composé de		
M. Vincent GANDON	Professeur à l'Université Paris-Sud	Rapporteur
M. Sébastien THIBAUDEAU	Maître de conférences à l'Université de Poitiers	Rapporteur
Mme Annie-Claude GAUMONT	Professeur à l'Université de Caen	Examinateur
M. Armen PANOSSIAN	Chargé de Recherche au CNRS à Strasbourg	Examinateur
M. Christophe HOARAU	Professeur à l'INSA de Rouen	Invité
M. Xavier PANNECOUCKE	Professeur à l'INSA de Rouen	Invité
M. Jean-Philippe BOUILLON	Professeur à l'Université de Rouen	Codirecteur de thèse
M. Samuel COUVE-BONNAIRE	Maître de Conférences à l'INSA de Rouen	Directeur de thèse

Thèse dirigée par le docteur Samuel COUVE-BONNAIRE et codirigée par le professeur Jean-Philippe BOUILLON, laboratoire UMR 6014 COBRA

INSA INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUÉES ROUEN

ED 508 NC Normande de Chimie

Laboratoire d'excellence SynOrg

Laboratoire Cobra Chimie organique, Bioorganique, Réactivité et Analyse.

Remerciements

Je voudrais d'abord remercier le professeur Vincent Gandon et les docteurs Armen Panossian et Sébastien Thibaudeau pour avoir accepté de juger mon travail et consacré leur temps à l'examen de ce manuscrit.

Je remercie mes encadrants de thèse, le docteur Samuel Couve-Bonnaire et le professeur Jean-Philippe Bouillon. Autant vis-à-vis du travail, que les moments en dehors de celui-ci, et d'avoir permis à cette thèse d'aboutir, malgré mon statut de « zozo » (selon les termes de l'un des intéressés) !

Je remercie la « tête » de notre structure, le professeur Xavier Pannecoucke ainsi que Céline Cadot, surtout pour le (gros) coup de pouce final à ma thèse.

Je souhaite également remercier les acteurs de mes deux collaborations. La première avec le docteur Cédric Schneider et le professeur Christophe Hoarau, la seconde avec le docteur Sami Lakhdar et le professeur Annie-Claude Gaumont. Ces deux collaborations ont été riches en enseignements et de beaux fruits ont pu être récoltés à l'issu de celles-ci.

Je remercie mes stagiaires, pour le travail qu'ils ont fourni, l'aide qu'ils m'ont apporté dans mes recherches, et l'investissement dont ils ont fait preuve pour faire aboutir les projets qui leurs ont été confiés. Et tout particulièrement Alexis Lehecq, qui malgré un sujet difficile, a réussi à sortir des résultats très intéressants. Dommage qu'il ait manqué un mois pour finir !

Je souhaite remercier tout le personnel technique pour l'aide qu'il apporte aux chercheurs. Tout particulièrement Babette, répondant présente à l'appel de la cigarette-café par tous temps, et malgré une machine pas toujours ... Coopérative !

Je tiens à remercier mes collègues (vous ne m'en voudrez pas de ne pas vous lister, j'ai peur d'en oublier !), pour avoir réussi à supporter mes blagues (même si vous n'êtes pas mieux pour certains !) et le ... Chaos inhérent à ma personne au jour le jour, ainsi que pour l'ambiance agréable du labo, sans laquelle les journées seraient looooooooooongues !

Je remercie également mes amis, avec lesquels c'est toujours un plaisir de partager une bière ou un saucisson, et qui me laissent des souvenirs à l'épreuve du temps.

Je remercie mes parents, ma compagne et mon affreux frérot qui ont été là au long de ces trois années, et surtout dans les moments durs. Remerciements particuliers à Johanna, qui a accepté (d'essayer) de corriger ce pavé. Par contre les licornes sur mon tableau blanc n'étaient pas indispensables ! Et également une pensée pour mes quadrupèdes poilus, qui font partie de la famille, et me donnent toute l'affection qu'ils ont.

Pour finir, je remercie mon papy et ma mamie, qui ne pourront pas tenir ce manuscrit entre leurs mains. Pour tout ce que vous avez fait, pour moi, au long de vos vies.

Sommaire

Sommaire **5**
Liste des abréviations **9**
I) Introduction générale **13**
1) Objectifs de la thèse et plan du manuscrit 13
2) Introduction à la chimie du fluor et des fluoroalcènes 14
A) Fluor et composés organiques 14
1) L'atome de fluor 14
2) Effet du fluor dans les molécules organiques 15
B) Propriétés et intérêts du motif mono-fluoroalcène 16
1) Mono-fluoroalcène et liaison amide 16
2) Exemples d'application des mono-fluoroalcènes 18
C) Réactions de synthèse et de fonctionnalisation des mono-fluoroalcènes 19
1) Réactions de synthèse des mono-fluoroalcènes 19
a) Synthèse de mono-fluoroalcènes 19
b) Synthèse des *gem*-bromofluoroalcènes 23
c) Synthèse des α-fluoroacrylates 24
2) Réactions de fonctionnalisation des mono-fluoroalcènes 27
a) Réaction de substitution vinylique nucléophile sur les *gem*-difluoroalcènes 27
b) Réactions de couplage utilisant des mono-fluoroalcènes 31
II) Réactions de fonctionnalisation des *gem*-bromofluoroalcènes **39**
1) Réactions catalysées par le palladium et/ou par le cuivre 41
A) Travaux antérieurs et bibliographie 41
1) Réactions de couplage pallado-catalysées 41
a) Évolution des couplages-croisés : la fonctionnalisation directe catalytique de la liaison C-H 41
b) Naissance du projet de thèse 42
2) Réactions de couplage cupro-catalysées 43
a) Réactions historiques de couplage au cuivre 43
b) Réactions d'arylation cupro-catalysées 44
c) Réactions d'alcénylation cupro-catalysées 45
B) Mise au point de la méthodologie d'alcénylation d'hétéroaryles cupro-catalysée 47
1) Travaux de couplages sur des azoles 47
a) Optimisation de la réaction modèle 47
b) Exemplification de la réaction sur les oxazoles 52
c) Exemplification de la réaction sur d'autres hétéroaryles 55
2) Étude du mécanisme de la réaction 59

3) Conclusion et perspectives 61
2) Réactivité radicalaire des *gem*-bromofluoroalcènes 63
A) Création de liaisons Csp^2-P : synthèses d'alcénylphosphines 63
1) Phosphination électrophile 64
2) Phosphination nucléophile 65
3) Hydrophosphination d'alcynes 66
B) Contexte du projet 67
C) Bibliographie 68
1) Création de liaison carbone-phosphine-borane par couplage organométallique 68
a) Couplage par catalyse au palladium 68
b) Couplage par catalyse au cuivre 70
2) Création de liaison carbone-phosphine-borane sans métal de transition 71
3) Réactivité radicalaire des gem-bromofluoroalcènes 72
D) Étude de la réaction de phosphination de mono-fluoroalcènes 74
1) Mise au point de la réaction et exemplification de la réaction 74
a) Optimisation des paramètres réactionnels 74
b) Exemplification de la réaction 77
2) Étude du mécanisme de la réaction 79
3) Conclusion et perspectives 84
III) Réaction de couplage des α-fluoroacrylates et des acides α-fluoroacryliques 89
1) Réaction de Heck sur des α-fluoroacrylates 89
A) Bibliographie et travaux antérieurs 89
1) Présentation de la réaction de Heck 89
2) Synthèse de mono-fluoroalcènes par réaction de Heck 92
B) Étude de la réaction de Heck sur les α-fluoroacrylates 94
1) Mise au point de la réaction de Heck sur l'α-fluoroacrylate de méthyle 94
a) Optimisation de la réaction 94
b) Exemplification de la réaction 99
2) Extension de la réaction de Heck aux α-fluoroacrylates trisubstitués 102
3) Étude de la sélectivité de la réaction et du mécanisme 105
a) Sélectivité de la réaction 105
b) Mécanisme de la réaction 107
4) Conclusion et perspectives 109
2) Réactions de couplage décarboxylant/déshydrogénant sur les acides α-fluoroacryliques 112
A) Genèse du projet 112
B) Bibliographie des couplages décarboxylants 113
1) Bibliographie des couplages décarboxylants catalysés par des métaux de transition 113

2) Réactions de couplages décarboxylants/déshydrogénants sur des acides carboxyliques aromatiques et hétéroaromatiques 117
3) Réactions de couplages décarboxylants sur les dérivés d'acides cinnamiques 120
C) Étude des couplages décarboxylants/déshydrogénants pour la fluoroalcénylation d'hétéroaryles 122
1) Réaction de couplage sur les phényloxadiazoles 122
a) Optimisation de la réaction 122
b) Exemplification de la réaction 128
2) Extension de la méthodologie à d'autres hétéroaryles 131
3) Étude du mécanisme de la réaction 134
4) Conclusion et perspectives 137
IV) Applications des mono-fluoroalcènes 141
1) Synthèse d'un analogue fluoré d'un anti-asthmatique 141
2) Synthèse d'un analogue fluoré d'une biomolécule anti-inflammatoire et anti-cancéreuse 142
3) Synthèse d'un composé actif pour le traitement de la maladie de Duchenne 143
4) Tests biologiques de différents fluoroalcènes 144
V) Conclusion et perspectives 149
Experimental section 155
I) General section 155
II) General procedures 156
III) Experimental data for the compounds 159
Liste des références 239

Liste des abréviations

(*S*,*S*)-Me-DUPHOS : (+)-1,2-bis[(2*S*,5*S*)-2,5-diméthylphospholano]benzène

Ac : acétyle

acac : acétylacétonate

AIBN : azobis(isobutyronitrile)

Ar : aromatique

BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle

BPO : peroxyde de benzoyle

Bu : butyle

Bz : benzoyle

CFC : chlorofluorocarbure

Cp* : 1,2,3,4,5-pentaméthylcyclopentadiényle

Cy : cyclohexyle

CyJohnPhos : 2-(dicyclohexylphosphino)biphényle

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

dcpe : 1,2-bis(dicyclohexylphosphino)éthane

Dioxane : 1,4-dioxane

DFT : Density Functional Theory

DMA : *N*,*N*-diméthylacétamide

DMF : *N*,*N*-diméthylformamide

DMPU : 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone

DMSO : diméthylsulfoxyde

DPE-Phos : (oxydi-2,1-phenylène)bis(diphénylphosphine)

dppb : 1,2-bis(diphénylphosphino)butane

dppe : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane

dppf : 1,1′-ferrocènediyl-bis(diphénylphosphine)

dppm : 1,2-bis(diphénylphosphino)méthane

dppp : 1,2-bis(diphénylphosphino)propane

dtbpy : 4,4′-di-*tert*-butyl-2,2′-dipyridyl

HFC : hydrofluorocarbure

HetAr : hétéroaromatique

HMDS : bis(triméthylsilyl)amine ou hexaméthyldisilazane

LDA : diisopropylamidure de lithium

Mes : mésityle

Nf : nonaflate

NMP : *N*-méthyl-2-pyrrolidone

Phen : 1,10-phénantroline

RMN : Résonnance Magnétique Nucléaire

RPE : Résonance Paramagnétique Électronique

$S_{RN}1$: substitution nucléophile radicalaire aromatique

SPhos : 2-dicyclohexylphosphino-2′,6′-diméthoxybiphényle

t. a. : température ambiante

TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyle

t-Bu-XPhos : 2-di-*tert*-butylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphényle

Tf : triflate

TFA : acide trifluoroacétique

THF : tétrahydrofurane

Tol : tolyle

TMEDA : *N*,*N*,*N*',*N*'-tétraméthyléthylènediamine

TMS : triméthylsilyle

Xantphos : 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène

Introduction générale

I) Introduction générale

1) Objectifs de la thèse et plan du manuscrit

Les fluoroalcènes, du fait de leurs propriétés physico-chimiques singulières, sont des composés présents dans de nombreux domaines comme les matériaux polymères, l'agrochimie, ou encore la chimie médicinale. Plus particulièrement, les mono-fluoroalcènes présentent des similarités électroniques et géométriques avec la liaison amide ; ce sont donc de bons mimes de cette liaison, moins enclin à la dégradation enzymatique, c'est pourquoi ils constituent un motif intéressant en biochimie comme mime de la liaison peptidique. Néanmoins, la synthèse de ces composés, apparemment simples, représente toujours à l'heure actuelle un enjeu synthétique important. C'est pourquoi le développement de nouveaux outils pour la synthèse et la fonctionnalisation des mono-fluoroalcènes a été entrepris au cours de cette thèse. Pour se faire, deux briques de construction constituent l'ossature de ce travail et les deux parties qui le composent.

La première partie traitera des *gem*-bromofluoroalcènes. Dans un premier temps, les travaux présentés concerneront une méthodologie de couplage-croisé en mono-catalyse au cuivre avec divers hétéroaryles comme partenaires. Ils seront suivis d'une étude effectuée en collaboration avec l'UMR 6507 de Caen, concernant la création originale de liaison carbone-phosphore en utilisant des phosphines-boranes.

La seconde partie concernera les acides α-fluoroacryliques et les esters correspondants. Elle débutera par une étude portant sur la réaction de Mizoroki-Heck des α-fluoroacrylates pour obtenir des mono-fluoroalcènes tri- et tétrasubstitués, offrant une nouvelle alternative pour la synthèse de ces composés d'intérêt. Puis les travaux portant sur des couplages décarboxylants/déshydrogénants pour la fluoroalcénylation d'hétéroaryles seront présentés.

Une dernière partie de valorisation des travaux de cette thèse par le biais d'applications biologiques potentielles des fluoroalcènes synthétisés sera abordée avant la conclusion générale et les perspectives.

2) Introduction à la chimie du fluor et des fluoroalcènes

A) Fluor et composés organiques

1) L'atome de fluor

Le fluor est un élément connu et utilisé depuis la Renaissance ; il servait à cette époque pour la gravure du verre grâce à l'acide fluorhydrique. Sa première utilisation à l'échelle industrielle remonte au projet Manhattan, durant la seconde guerre mondiale, qui a employé de grandes quantités d'hexafluorure d'uranium. Après le conflit, l'utilisation du fluor s'est répandue dans divers domaines, tels que la réfrigération (fréons), les polymères[1] ou la médecine[2] avec la mise au point de nombreuses molécules fluorées bioactives (schéma 1). Dans ce domaine, le fluor est aujourd'hui incorporé dans plus de 20% des principes actifs de médicaments mis sur le marché[3] et de nombreux agents thérapeutiques fluorés génèrent un chiffre d'affaires conséquent dans le domaine pharmaceutique. La chimie du fluor est en plein essor et attire de plus en plus d'équipes de recherche des milieux académiques et industriels.

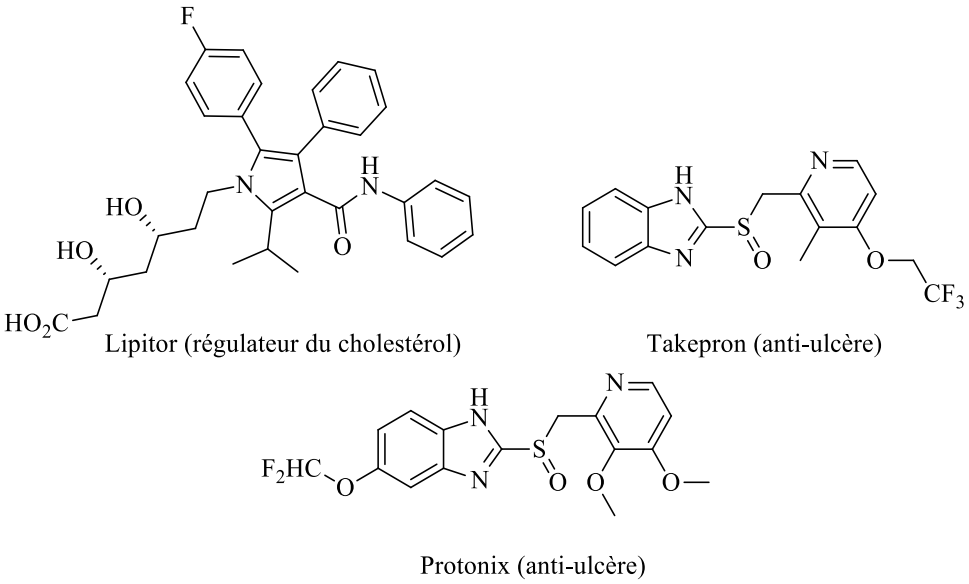


Schéma 1 : exemples de principes actifs fluorés parmi les plus grosses ventes mondiales

[1] a) D. W. Smith, S. T. Iacono, S. S. Iyer, *Handbook of Fluoropolymer Science and Technology*, John Wiley & Sons, Inc., **2014** ; b) J.-M. Cracowski, V. Montembault, D. Bosc, B. Ameduri, F. Odobel, L. Fontaine, *Polym. Sci. Pol. Chem.*, **2009**, *47*, 1403.
[2] a) K. L. Kirk, *J. Fluorine Chem.*, **2006**, *127*, 1013 ; b) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 4359.
[3] a) A. M. Thayer, *Chem. Eng. News*, **2006**, *84*, 15 ; b) Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, K. Izawa, H. Liu, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 422.

2) Effet du fluor dans les molécules organiques

Le fluor est le premier atome d'halogène du tableau périodique. Il possède le deuxième plus petit rayon de Van der Waals de 1,35 Å (contre 1,20 Å pour l'hydrogène et 1,40 Å pour l'oxygène) ainsi que la plus grande électronégativité de 3,98 sur l'échelle de Pauling[4].

Le fluor est très peu présent dans les composés organiques naturels, seuls quelques exemples ont été recensés à ce jour[4b]. La liaison carbone-fluor possède une énergie de liaison de 105,4 kcal/mol (contre 98,8 kcal/mol pour la liaison carbone-hydrogène), ce qui en fait la liaison carbone-hétéroatome la plus forte.

En raison de son électronégativité, l'incorporation d'un (ou de plusieurs) atome(s) de fluor modifie les propriétés physico-chimiques des fonctions voisines (acidité, basicité, ...). Par exemple, le fluor augmente l'acidité des protons proches présents sur une molécule par rapport à son analogue non-fluoré ; par exemple l'acide trifluoroacétique a un pKa dans l'eau de 0,23, contre 4,76 pour l'acide acétique (schéma 2).

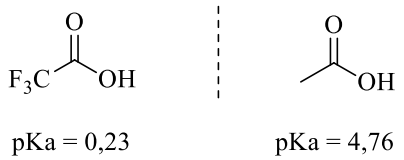


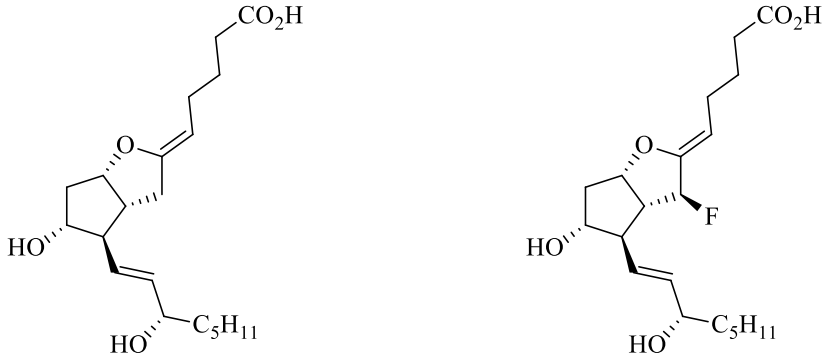
Schéma 2 : comparaison des pKa dans l'eau de l'acide acétique et de l'acide trifluoroacétique

Concernant le caractère lipophile/hydrophile des composés fluorés, il est difficile de prédire le comportement d'un analogue fluoré par rapport à son composé hydrogéné de référence. De manière empirique, il est possible de distinguer trois cas : a) le premier concerne les composés aromatiques, pour lesquels la présence d'un atome de fluor augmente leur lipophilie ; b) le second concerne les chaînes aliphatiques pour lesquelles l'incorporation d'atomes de fluor diminue leur lipophilie ; c) enfin, les molécules perfluorées sont à la fois hydrophobes et lipophobes ; en conséquence, elles ne sont ni solubles dans l'eau, ni dans les solvants organiques et forment une troisième phase[4a]. À noter que ces

[4] a) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, John Wiley & Sons, Inc., **2008** ; b) D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 308.

considérations ne s'appliquent pas toujours, comme par exemple dans le cas de dérivés fluoro-hétéroatomiques, tels que les fluoroalcools.

Outre le fait de jouer sur diverses propriétés (solubilité, acidité ...), le fluor permet de « protéger » une position d'une molécule sensible à l'oxydation ou à la dégradation. Cette propriété est utilisée en chimie médicinale pour augmenter la stabilité métabolique des principes actifs. Par exemple, dans le cas d'un vasodilatateur, l'ajout d'un atome de fluor sur le cycle tétrahydrofuranique permet d'empêcher l'hydrolyse de ce dernier qui conduit à son ouverture et à la dégradation du principe actif (schéma 3)[5].



PGI_2
$T_{1/2}$ *in vivo* = 10 minutes

7-F-PGI_2
$T_{1/2}$ *in vivo* > 1 mois

Schéma 3 : exemple d'augmentation de la stabilité métabolique par fluoration d'un principe actif

B) Propriétés et intérêts du motif mono-fluoroalcène

1) Mono-fluoroalcène et liaison amide

Le motif mono-fluoroalcène constitue un bon mime de la liaison amide[6]. En effet, d'un point de vue géométrique, les longueurs et les angles de liaison des deux motifs sont du même ordre de grandeur. D'un point de vue électronique, la répartition des charges partielles est similaire et le moment dipolaire

[5] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 320.
[6] a) T. Taguchi, H. Yanai, *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Wiley-Blackwell, **2009** ; b) C. Pierry, S. Couve-Bonnaire, L. Guilhaudis, C. Neveu, A. Marotte, B. Lefranc, D. Cahard, I. Ségalas-Milazzo, J. Leprince, X. Pannecoucke, *ChemBioChem*, **2013**, *14*, 1620 ; c) S. Couve-Bonnaire, D. Cahard, X. Pannecoucke, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 1151.

est orienté dans la même direction, bien que celui du mono-fluoroalcène soit trois fois plus faible que celui de l'amide (schéma 4).

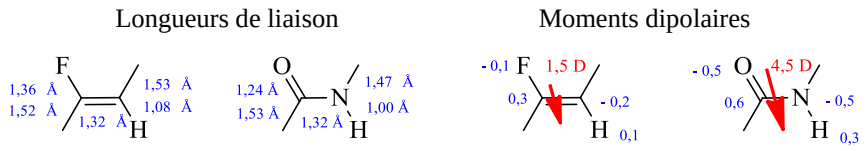


Schéma 4 : caractéristiques structurales d'un amide et d'un mono-fluoroalcène

La liaison amide peut se présenter sous forme de deux conformères : *cisoïde* et *transoïde*, qui sont en équilibre. *À contrario*, les deux diastéréoisomères d'un fluoroalcène ne sont pas en équilibre et s'isomérisent difficilement. Cette caractéristique est très intéressante pour l'étude des conformations bioactives des biomolécules comme les peptides par exemple[7] (schéma 5).

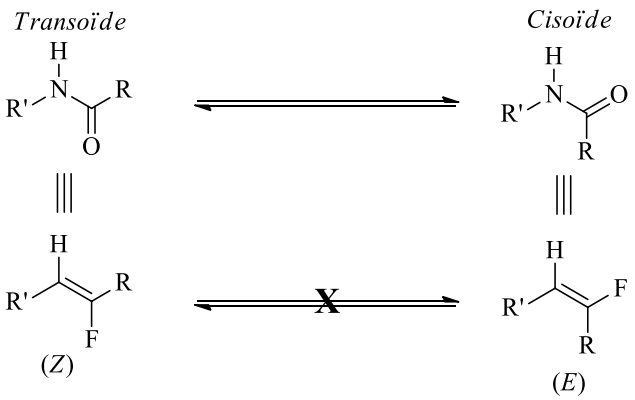


Schéma 5 : conformations d'un amide et configurations du mime mono-fluoroalcène

Contrairement aux amides, les mono-fluoroalcènes ne sont pas sensibles à l'hydrolyse, que ce soit en milieu acide ou en milieu basique. Cette propriété permet d'envisager le remplacement des motifs amides par des mono-fluoroalcènes dans le cadre d'applications en chimie médicinale[6a].

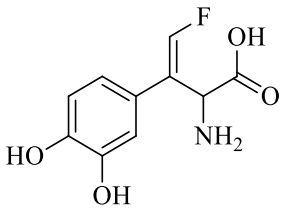
[7] Y. Ohta, S. Itoh, A. Shigenaga, S. Shintaku, N. Fujii, A. Otaka, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 467.

2) Exemples d'application des mono-fluoroalcènes

Les mono-fluoroalcènes sont utilisés comme agents de réfrigération, particulièrement le 1,3,3,3-tétrafluoropropène et le 2,3,3,3-tétrafluoropropène[8], pour remplacer les CFC (désormais interdits par le protocole de Montréal) et les HFC. Ces fluorooléfines de substitution n'ont pas d'influence néfaste pour la couche d'ozone, elles ont des potentiels de réchauffement climatique faibles en comparaison des HFC et CFC, et elles ont de courtes durées de vie dans l'atmosphère.

Dans le domaine des polymères et des matériaux, le fluorure de vinyle est un monomère utilisé pour la synthèse du PVF (polyfluorure de vinyle) qui sert pour diverses applications, principalement la mise au point de matériaux ignifugés[9].

Les mono-fluoroalcènes sont également présents dans le domaine biomédical. Par exemple, dans un des traitements de la maladie de Parkinson, le motif mono-fluoroalcène du principe actif joue le rôle d'inhibiteur-suicide (schéma 6), par une séquence de décarboxylation puis d'addition de l'enzyme suivie de l'élimination du fluorure[10].

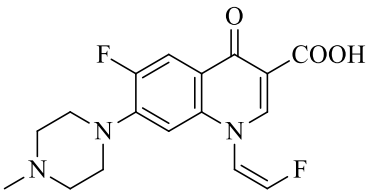


Fluorométhylène Dopa

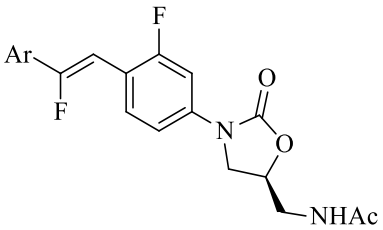
Schéma 6 : principe actif d'un traitement de la maladie de Parkinson

Les utilisations des mono-fluoroalcènes en chimie médicinale sont variées (schéma 7) et certaines seront abordées au cours de ce manuscrit.

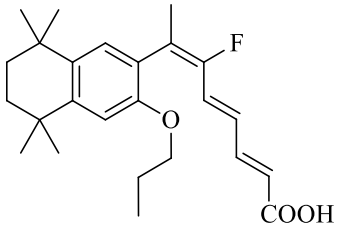
[8] C. Hogue, *Chem. Eng. News*, **2011**, *89*, 31.
[9] G. Siegemund, W. Schwertfeger, A. Feiring, B. Smart, F. Behr, H. Vogel, B. McKusick, *Fluorine Compounds, Organic*, Wiley-VCH, **2002**.
[10] I. A. McDonald, J. M. Lacoste, P. Bey, J. Wagner, M. Zreika, M. G. Palfreyman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3354.



Anti-bactérien



Anti-microbien



Anti-diabétique (type 2)

Schéma 7 : exemples de mono-fluoroalcènes bioactifs

En raison de l'intérêt des mono-fluoroalcènes dans de nombreux domaines, le développement de nouvelles méthodes de synthèse et de fonctionnalisation de ce motif constitue le sujet de cette thèse.

C) Réactions de synthèse et de fonctionnalisation des mono-fluoroalcènes

1) Réactions de synthèse des mono-fluoroalcènes

Les fluorooléfines sont synthétisées principalement suivant trois grands types de réaction : les réactions d'oléfination, les réactions d'élimination et les réactions d'addition[11]. Ces trois types de réaction seront abordés de manière très succincte pour introduire la synthèse des mono-fluoroalcènes. Puis, les réactions plus spécifiques de synthèse des deux « briques de construction » principales de cette thèse seront présentées : d'abord, les *gem*-bromofluoroalcènes, puis les α-fluoroacrylates. À noter que d'autres réactions existent ; cependant, elles sont souvent limitées car elles ne concernent que quelques substrats particuliers ou elles ne sont pas généralisables, comme par exemple la réaction de Diels-Alder[12] et elles ne seront pas abordées ci-après.

a) Synthèse de mono-fluoroalcènes

1) Réactions d'oléfination

Les réactions d'oléfination sont les plus utilisées pour synthétiser des alcènes. La réaction de Wittig fût une des premières réactions d'oléfination découverte[13], et rapidement appliquée à la synthèse de mono-

[11] a) G. Landelle, M. Bergeron, M.-O. Turcotte-Savard, J.-F. Paquin, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 2867 ; b) H. Yanai, T. Taguchi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 5939 ; c) S. Hara, *Top. Curr. Chem.*, **2012**, *327*, 59.
[12] B. Spahić, T. T. M. Thu, M. Schlosser, *Helv. Chim. Acta*, **1980**, *63*, 1236.
[13] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.*, **1954**, *9*, 1318.

fluoroalcènes. En effet, dès 1969, l'équipe de Schlosser a réalisé une oléfination de Wittig, non-diastéréosélective, à partir d'ylures de phosphore fluorés pour l'obtention de mono-fluoroalcènes[14] (schéma 8).

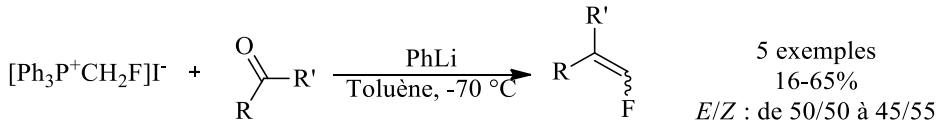


Schéma 8 : premier exemple de synthèse de mono-fluoroalcènes par réaction de Wittig

Le groupe de Burton a développé par la suite une variante de cette réaction de Wittig afin d'accéder aux mono-fluoroalcènes, avec de bonnes sélectivités *E*/*Z* (schéma 9)[15]. Cependant, il n'y a pas d'explication concernant cette sélectivité aboutissant dans certains cas à l'isomère *trans* et dans d'autres cas à l'isomère *cis* de manière 100% stéréosélective.

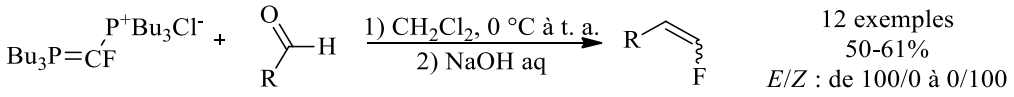


Schéma 9 : synthèse de mono-fluoroalcènes par réaction de Wittig par le groupe de Burton

La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons[16], a également été utilisée pour accéder aux fluorooléfines. Par exemple, Koizumi et son équipe ont réalisé la synthèse de sulfones α-fluorées α,β-insaturées, avec des rendements de bons à excellents, mais surtout avec un excellent stéréocontrôle pour certains exemples[17] (schéma 10).

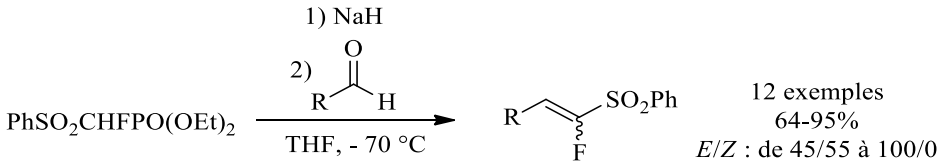


Schéma 10 : synthèse de sulfones α-fluorées α,β-insaturées

Le groupe de Lequeux a étudié la synthèse d'inhibiteurs de β-glucosidases fluorées, en utilisant la réaction d'oléfination de Julia-Koschinsky[18] (schéma 11). Les rendements de cette réaction sont de bons à quantitatifs ; les limitations principales étant une sélectivité modeste pour certains exemples et la nécessité de pré-synthétiser l'arylsulfone fluorée.

---

[14] a) M. Schlosser, M. Zimmermann, *Synthesis*, **1969**, 75 ; b) M. Schlosser, K. F. Christmann, *Synthesis*, **1969**, 38.
[15] D. G. Cox, N. Gurusamy, D. J. Burton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2811.
[16] W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1733.
[17] T. Koizumi, T. Hagi, Y. Horie, Y. Takeuchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, *35*, 3959.
[18] C. Le Guen, T. Mena-Barragán, C. O. Mellet, D. Gueyrard, E. Pfund, T. Lequeux, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 5983.

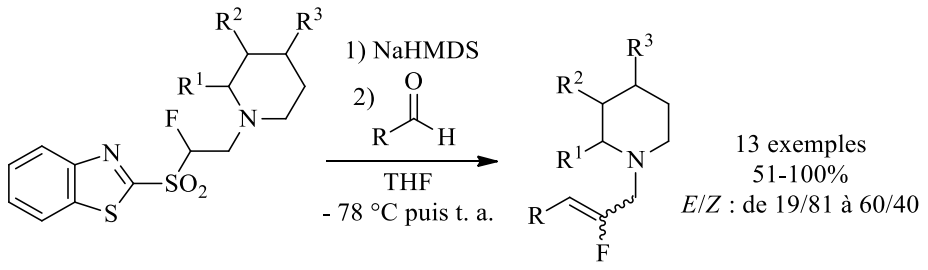


Schéma 11 : réaction de Julia pour la synthèse de mono-fluoroalcènes

L'oléfination de Peterson a également été utilisée pour accéder aux mono-fluoroalcènes, comme l'ont décrit les groupes de Welch[19] et d'Usuki[20]. Ce dernier a réalisé, en 2003, la synthèse de sulfones α-fluorées α,β-insaturées (schéma 12), avec des rendements de modestes à bons et une stéréosélectivité de bonne à excellente.

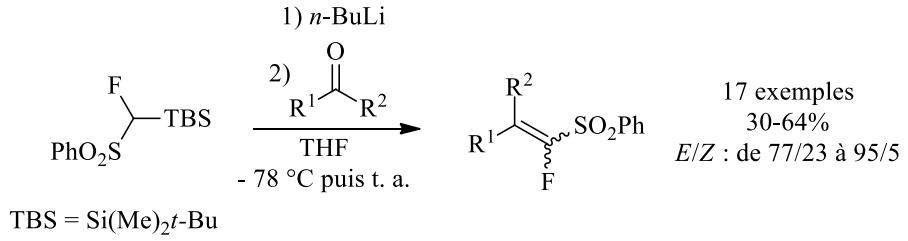


Schéma 12 : réaction de Peterson pour la synthèse de mono-fluoroalcènes par le groupe d'Usuki

Les réactions d'oléfination sont la méthode principale d'accès aux mono-fluoroalcènes, en particulier les réactions de Wittig et de Horner-Wadworth-Emmons, en raison de leur mise en œuvre simple. Les réactions d'élimination, moins décrites dans la bibliographie, constituent une seconde voie de synthèse des mono-fluoroalcènes qui sera traitée dans le paragraphe suivant.

2) Réactions d'élimination

Les réactions d'élimination, comme l'élimination de sulfone, de sulfoxide ou de sélénoxyde ont été utilisées pour la synthèse de mono-fluoroalcènes.

Un exemple intéressant de ce type de réaction a été décrit par le groupe de Tomoda, qui a réussi, en 1992, à synthétiser de manière 100% stéréosélective l'isomère *Z* de mono-fluoroalcènes avec des rendements de moyens à excellents (schéma 13) à partir de composés diazo[21].

[19] L. G. Boros, B. De Corte, R. H. Gimi, J. T. Welch, Y. Wu, R. E. Handschumacher, *Tetrahedron*, **1994**, *33*, 6033.
[20] N. Asakura, Y. Usuki, H. Iio, *J. Fluorine Chem.*, **2003**, *127*, 81.
[21] Y. Usuki, M. Iwaoka, S. Tomoda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1992**, 1148.

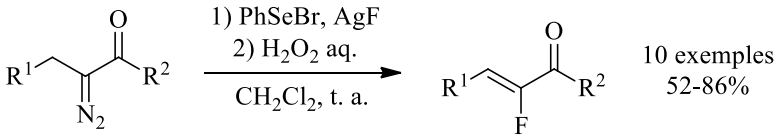


Schéma 13 : réaction d'élimination sélénoxyde pour la synthèse de mono-fluoroalcènes

L'équipe de Olah a réalisé la synthèse de sulfones et de cétones α-fluorées α,β-insaturées par une séquence de substitution nucléophile suivie d'une étape d'élimination de sulfone[22] (schéma 14). La réaction donne des rendements de moyens à bons, et est 100% stéréosélective dans le cas de substituants R^1 aromatiques.

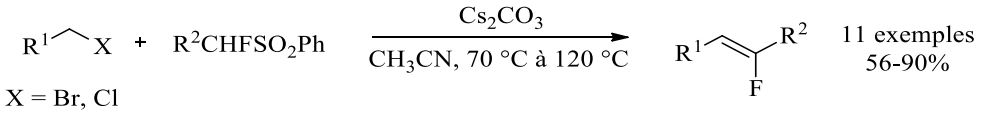


Schéma 14 : synthèse de fluorooléfines utilisant la réaction d'élimination de sulfone

Les réactions d'élimination, bien qu'intéressantes, restent cependant moins généralisables que les réactions d'oléfination, puisqu'elles nécessitent souvent une structure très particulière des substrats, qui peut être difficile à construire ou nécessitant plusieurs étapes de synthèse. Un dernier type de réaction pour la synthèse des mono-fluoroalcènes, les réactions d'addition, va maintenant être abordé.

3) Réactions d'addition

Les réactions d'addition sont plus rares dans la bibliographie pour la synthèse des mono-fluoroalcènes. Il s'agit de méthodes coûteuses et/ou dangereuses, qui sont donc peu privilégiées par rapport aux réactions d'oléfination et d'élimination.

L'équipe de Hara a réalisé en 2004 la synthèse d'iodoniums β-fluorés α,β-insaturés par réaction d'addition[23] (schéma 15). La sélectivité de cette réaction est excellente (>98/2 pour tous les exemples, en faveur du produit *E*) et les rendements sont bons.

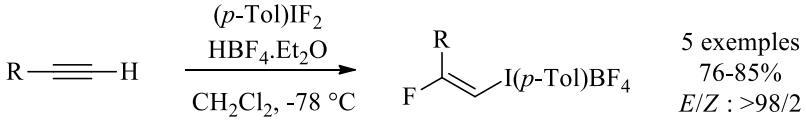


Schéma 15 : réaction d'addition d'iodoniums sur des alcynes

[22] G. K. S. Prakash, S. Chacko, H. Vaghoo, N. Shao, L. Gurung, T. Mathew, G. A. Olah, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1127.
[23] M. Yoshida, K. Kawakami, S. Hara, *Synthesis*, **2004**, 2821.

Un exemple plus récent a été décrit en 2007 par le groupe de Sadighi[24], avec l'addition formelle d'une molécule d'HF sur un alcyne, par une catalyse utilisant un complexe à base d'or (schéma 16).

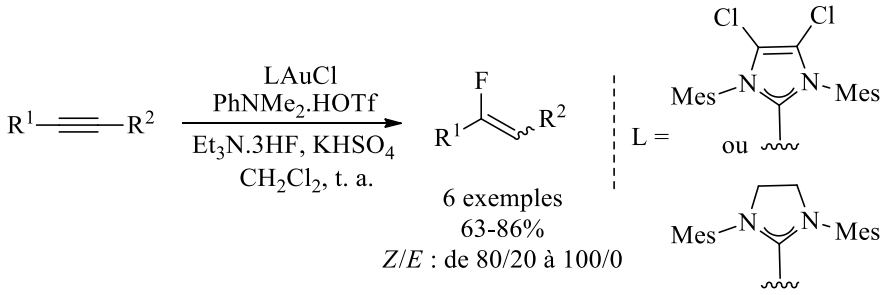


Schéma 16 : synthèse de fluorooléfines par réaction d'addition catalysée à l'or

Après cette courte introduction aux méthodes de synthèse des mono-fluoroalcènes, les synthèses des *gem*-bromofluoroalcènes et des α-fluoroacrylates vont être abordées plus spécifiquement.

b) Synthèse des *gem*-bromofluoroalcènes

La synthèse des *gem*-bromofluoroalcènes se fait principalement par une réaction d'oléfination de type Wittig, vue précédemment. Elle a été décrite pour la première fois par le groupe de Burton en 1972 à partir de CBr_3F et de PPh_3[25] (schéma 17).

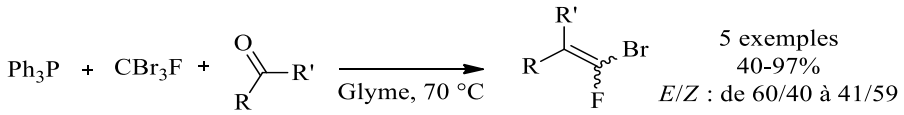


Schéma 17 : première synthèse de *gem*-bromofluoroalcènes par le groupe de Burton

Cette méthode a été par la suite modifiée, par ajout d'un activateur dans le milieu réactionnel. Burton a utilisé du zinc métallique puis plus tard le groupe de Pannecoucke a utilisé du diéthylzinc pour améliorer les rendements[26]. Cependant, ces réactions ne sont pas stéréosélectives et certains isomères formés sont difficilement séparables (schéma 18).

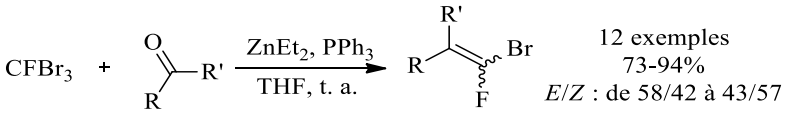


Schéma 18 : synthèse de *gem*-bromofluoroalcènes par le groupe de Pannecoucke

[24] J. A. Akana, K. X. Bhattacharyya, P. Müller, J. P. Sadighi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 7736.
[25] R. W. Vanderhaar, D. J. Burton, D. G. Naae, *J. Fluorine Chem.*, **1972**, *1*, 381.
[26] a) X. Lei, G. Dutheuil, X. Pannecoucke, J.-C. Quirion, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2101 ; b) L. Zoute, G. Dutheuil, J.-C. Quirion, P. Jubault, X. Pannecoucke, *Synthesis*, **2006**, 3409.

Pour accéder aux *gem*-bromofluoroalcènes de configuration *Z*, le groupe de Rolando a mis en œuvre une synthèse 100 % stéréosélective en utilisant des acides α-fluorocinnamiques[27] (schéma 19). Cette synthèse se déroule en deux étapes, avec dans un premier temps la bromation de l'acide α-fluorocinnamique, suivie d'une réaction d'élimination.

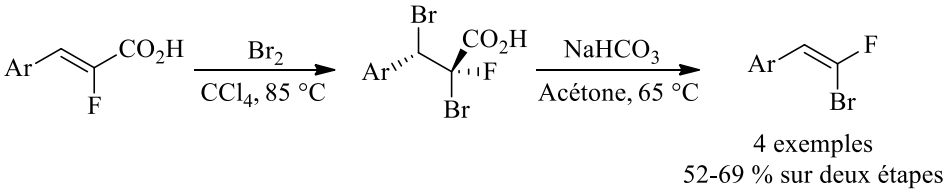


Schéma 19 : séquence réactionnelle pour accéder aux *gem*-bromofluoroalcènes *Z* à partir d'acides α-fluoroacryliques

La synthèse des *gem*-bromofluoroalcènes est donc plutôt limitée en termes de diversité de réactions, mais ces composés offrent un panel de fonctionnalisations très large. Quant à la synthèse des α-fluoroacrylates, présentée dans le paragraphe suivant, celle-ci est plus diversifiée et offre des possibilités intéressantes de stéréocontrôle.

c) Synthèse des α-fluoroacrylates

À l'instar des *gem*-bromofluoroalcènes, la synthèse des α-fluoroacrylates se fait majoritairement par réaction d'oléfination. Il existe néanmoins quelques exemples de réaction d'élimination ; en revanche aucune réaction d'addition sur alcyne n'a été décrite pour accéder à ces motifs.

La réaction d'oléfination de type Wittig permet d'accéder aux α-fluoroacrylates. En 2006, l'équipe de Pannecoucke, a obtenu de bons rendements et un meilleur contrôle de la sélectivité que dans le cas des *gem*-bromofluoroalcènes ; par contre, les mélanges d'isomères sont difficilement séparables[26b] (schéma 20).

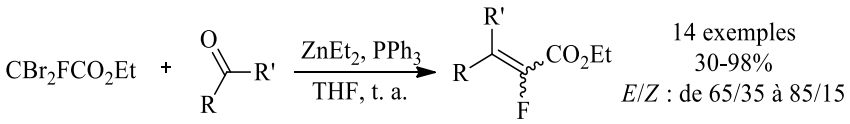


Schéma 20 : synthèse d'α-fluoroacrylates par réaction de Wittig

[27] S. Eddarir, C. Francesch, H. Mestdagh, C. Rolando, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4449.

En absence de triphénylphosphine, il est possible d'effectuer la réaction d'oléfination de manière 100 % stéréosélective en obtenant l'isomère *Z* avec des aldéhydes[28]. Cependant, les rendements sont moyens puisque seule la bromohydrine *trans* permet l'obtention de l'alcène, la bromohydrine *syn* constituant le second produit de réaction (schéma 21).

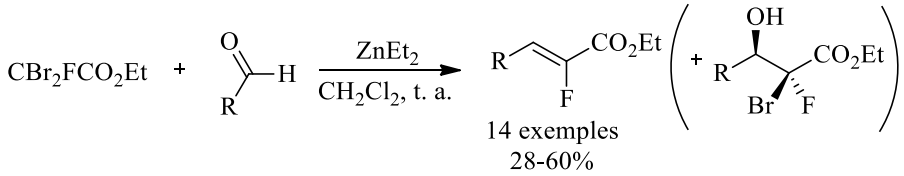


Schéma 21 : synthèse stéréosélective d'α-fluoroacrylates par réaction de Wittig

La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons a aussi été utilisée afin de synthétiser des α-fluoroacrylates[29]. Par exemple, le groupe de Sano et de Nagao a synthétisé ces composés avec de bons rendements et d'excellentes sélectivités[30] (schéma 22).

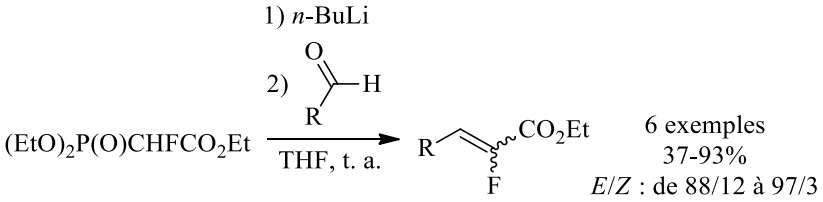


Schéma 22 : réaction de Horner-Wadsworth-Emmons pour la synthèse d'α-fluoroacrylates

La réaction de Julia a également été utilisée pour accéder aux α-fluoroacrylates[31]. Par exemple, en 2006, le groupe de Zajc a utilisé cette méthode et a obtenu des α-fluoroacrylates, avec des rendements de bons à quantitatifs et une sélectivité en faveur de l'isomère *E*[32].

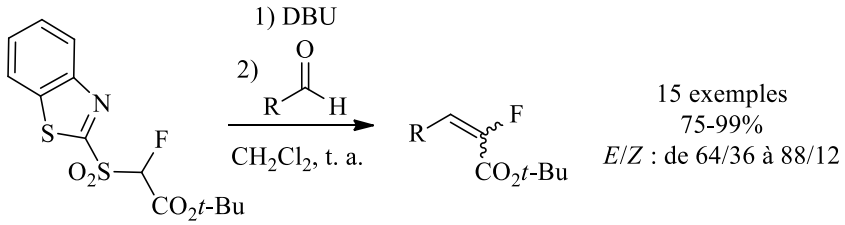


Schéma 23 : réaction de Julia pour la synthèse d'α-fluoroacrylates

[28] G. Lemonnier, L. Zoute, G. Dupas, J.-C. Quirion, P. Jubault, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 4124.
[29] a) H. H. Massoudi, D. Cantacuzene, C. Wakselman, C. Bouthier de la Tour, *Synthesis*, **1983**, 1010 ; b) F. Bargiggia, S. Dos Santos, O. Piva, *Synthesis*, **2001**, 427 ; c) S. Sano, T. Matsumoto, M. Nakao, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 4480.
[30] S. Sano, Y. Kuroda, K. Saito, Y. Ose, Y. Nagao, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11881.
[31] a) D. Chevrie, T. Lequeux, J.-C. Pommelet, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4759 ; b) F. Larnaud, E. Pfund, B. Linclau, T. Lequeux, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 5632.
[32] B. Zajc, S. Kake, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4457.

La réaction de Peterson est une alternative pour la synthèse des α-fluoroacrylates. Le groupe de Welch a publié, en 1998, des travaux utilisant cette voie de synthèse[33]. Les rendements sont de moyens à bons, et la sélectivité de la réaction est dépendante du substrat (schéma 24).

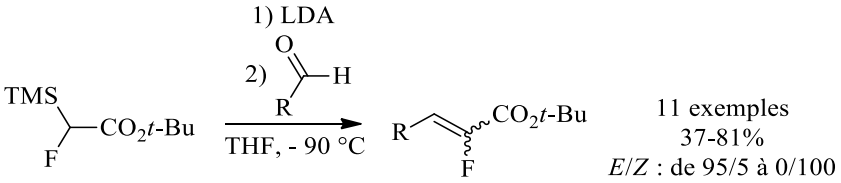


Schéma 24 : oléfination de Peterson pour la synthèse d'α-fluoroacrylates

Il n'existe cependant que peu de méthodes d'oléfination donnant à la fois de bons rendements et de bonnes sélectivités pour synthétiser des α-fluoroacrylates. Le groupe d'Augustine a ainsi pu réaliser une réaction d'oléfination 100 % stéréosélective pour la synthèse des α-fluoroacrylates de configuration *Z* *via* la formation d'un énolate de titane[34] (schéma 25).

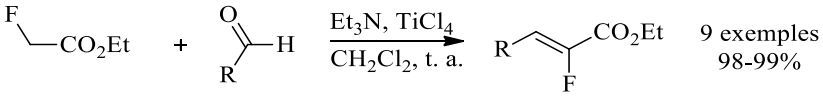


Schéma 25 : synthèse d'α-fluoroacrylates par le groupe d'Augustine

Un autre exemple a été décrit par Mioskowski et son équipe en 2003[35]. Ils ont développé une méthode permettant la synthèse 100 % stéréosélective des α-fluoroacrylates en faveur du produit *Z* avec d'excellents rendements. Cependant, cette méthode nécessite l'utilisation stœchiométrique du chlorure de chrome (II) (schéma 26).

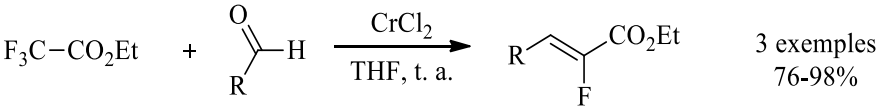


Schéma 26 : synthèse d'α-fluoroacrylates catalysée au chrome (II)

Enfin, l'élimination de sulfone[22] et l'élimination de sélénoxyde[21] sont également des voies d'accès aux α-fluoroacrylates ; ces deux méthodes déjà décrites dans la présentation générale permettent la synthèse de ces composés de manière 100 % stéréosélective, avec de bons rendements.

[33] J. Lin, J. T. Welch, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 9613.
[34] J. K. Augustine, A. Bombrun, S. Venkatachaliahb A. Jothi, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 8065.
[35] D. K. Barma, A. Kundu, H. Zhang, C. Mioskowski, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 3218.

L'un des objectifs de cette thèse a consisté en l'étude de la réaction de Heck pour la synthèse d'α-fluoroacrylates qui, de manière surprenante, n'avait jamais été utilisé pour accéder à ces motifs (schéma 27).

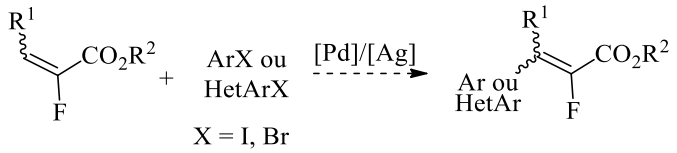


Schéma 27 : réaction de Heck sur les α-fluoroacrylates étudiée durant cette thèse

2) Réactions de fonctionnalisation des mono-fluoroalcènes

Les synthèses de fluorooléfines sont souvent limitées par divers facteurs, comme de faibles sélectivités *E*/*Z*, des rendements faibles à moyens, l'utilisation de conditions dures, le coût de certains substrats ou leur « présynthèse »[11]. En conséquence, il est important de développer des méthodes efficaces et sélectives de fluoroalcénylation qui permettraient un accès simple et rapide à un large éventail de composés.

Comme mentionné en introduction, cette thèse est centrée sur la fonctionnalisation des mono-fluoroalcènes à partir de deux « briques moléculaires », les α-fluoroacrylates ou les acides α-fluoroacryliques, et les *gem*-bromofluoroalcènes. Les réactions pour fonctionnaliser ces composés seront donc plus précisément décrites par la suite.

Pour commencer, la réactivité particulière des *gem*-difluoroalcènes sera détaillée. Bien qu'étant des composés analogues aux *gem*-bromofluoroalcènes, ces derniers réagissent différemment et permettent d'accéder à des mono-fluoroalcènes fonctionnalisés. Ensuite, la partie traitant des fluoroalcénylations par couplage croisé utilisant les *gem*-bromofluoroalcènes et les α-fluoroacrylates, sera abordée.

a) Réaction de substitution vinylique nucléophile sur les *gem*-difluoroalcènes

Des « briques de construction » pratiques et simples d'accès pour la fonctionnalisation des fluoroalcènes sont les *gem*-difluoroalcènes. Bien qu'étant structurellement proches des *gem*-bromofluoroalcènes, ceux-ci se distinguent par une réactivité singulière permettant de faire des substitutions vinyliques nucléophiles. Ces réactions ont le plus souvent l'avantage de ne pas avoir recours à un métal de transition pour catalyser la réaction.

Un des premiers exemples de cette réaction a été décrit par le groupe de Paquin en 2009, qui a montré l'addition d'hydrure sur un *gem*-difluoroalcène silylé, suivie d'une réaction de désilylation/bromation (schéma 28). Les rendements sont de moyens à bons et la sélectivité de bonne à excellente[36].

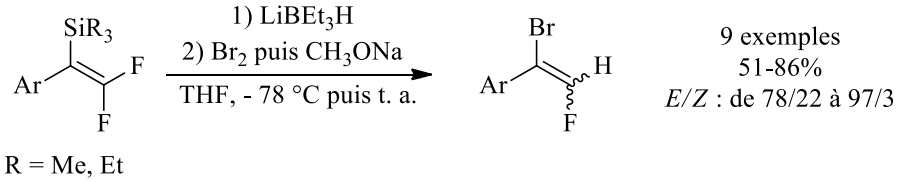


Schéma 28 : réduction/bromation des *gem*-difluoroalcènes

En plus de ces travaux, l'équipe de Paquin a étudié l'addition d'organolithiens sur des *gem*-difluoroalcènes silylés pour obtenir des mono-fluoroalcènes tétrasubstitués, par une séquence de désilylation/bromation[37] (schéma 29). Il faut toutefois remarquer que suivant l'organolithien utilisé, la sélectivité de la réaction varie : de très bons stéréocontrôles sont obtenus dans le cas des organolithiens aliphatiques ; par contre, la réaction est moins stéréosélective en présence d'organolithiens aromatiques comme le phényllithium.

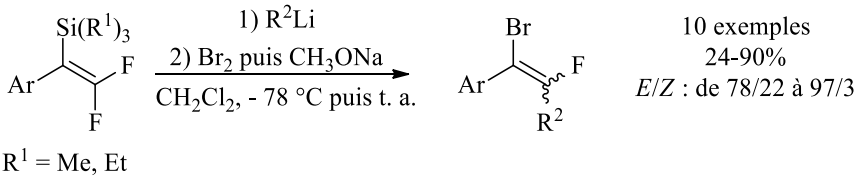


Schéma 29 : réaction d'addition/élimination des organolithiens sur des *gem*-difluoroalcènes

Par la suite, l'équipe de Cao a publié depuis 2014 de nombreux articles traitant des substitutions vinyliques nucléophiles sur les *gem*-difluoroalcènes. Elle a notamment développé une méthode d'addition d'alcynes sur les *gem*-difluoroalcènes avec de très bonnes stéréosélectivités[38] (schéma 30).

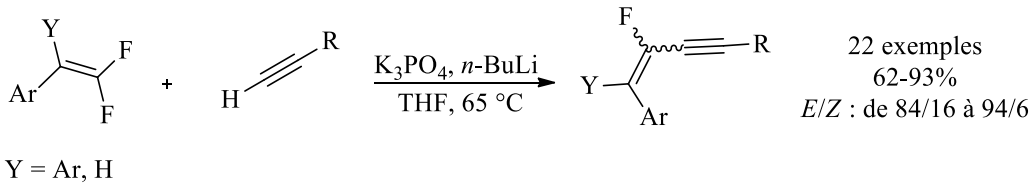


Schéma 30 : substitution vinylique nucléophile d'alcynes sur des *gem*-difluoroalcènes

[36] G. Landelle, M.-O. Turcotte-Savard, J. Marterer, P.-A. Champagne, J.-F. Paquin, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 5406.
[37] G. Landelle, P.-A. Champagne, X. Barbeau, J.-F. Paquin, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 681.
[38] G. Jin, J. Zhang, W. Wu, S. Cao, *J. Fluorine Chem.*, **2014**, *168*, 240.

La même année, le groupe de Cao a également publié un article sur l'addition d'hétéroaryles de type azole pour la création de liaisons C-N[39] (schéma 31). Les rendements sont très dépendants des substrats, mais la sélectivité est excellente.

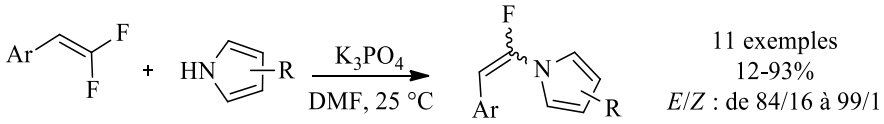


Schéma 31 : substitution vinylique nucléophile d'hétéroaryles sur les *gem*-difluoroalcènes

Le travail a été poursuivi par ce même groupe, en 2015, par la fonctionnalisation directe C-H des oxadiazoles, benzoxazoles et benzothiazoles pour la création de liaisons C-C[40] (schéma 32).

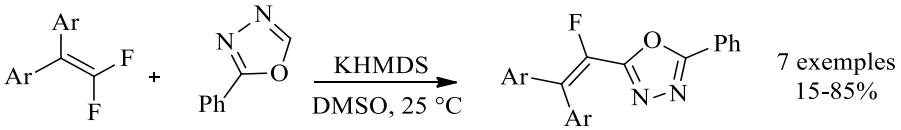


Schéma 32 : substitution vinylique nucléophile d'oxadiazole sur les *gem*-difluoroalcènes

Puis en 2016, une méthode de substitution vinylique a été mise au point avec des pyrazolones et pyrazol-5-thiones pour créer des liaisons C-O et C-S[41] (schéma 33). Les rendements sont de modestes à excellents, et la sélectivité de la réaction est variable.

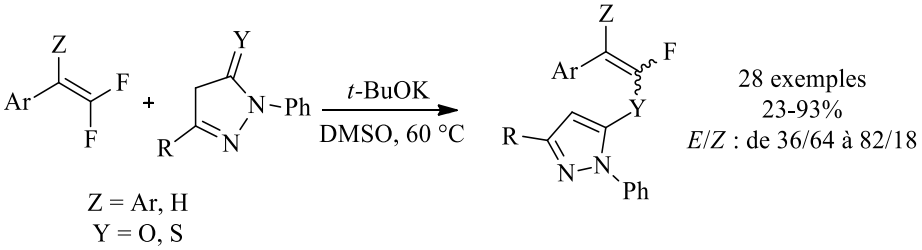


Schéma 33 : substitution vinylique nucléophile de dérivés de pyrazolone sur les *gem*-difluoroalcènes

Enfin, ce même groupe a mis au point en 2016 une méthode de cyanation à partir de *gem*-difluoroalcènes[42]. Les rendements sont de moyens à excellents et la réaction est 100 % stéréosélective (schéma 34).

[39] Y. Xiong, X. Zhang, T. Hunag, S. Cao, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 6395.
[40] X. Zhang, Y. Lin, J. Zhang, S. Cao, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 7905.
[41] T. Huang, X. Zhao, X. Ji, W. Wu, S. Cao, *J. Fluorine Chem.*, **2016**, *182*, 61.
[42] J. Zhang, C. Xu, W. Wu, S. Cao, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 9902.

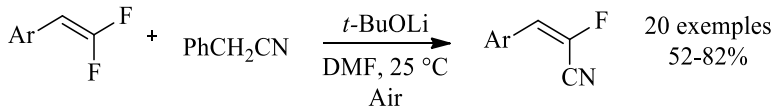


Schéma 34 : réaction de cyanation des *gem*-difluoroalcènes

L'équipe de Loh a récemment mis au point une réaction catalysée au rhodium[43] (schéma 35). Elle a réalisé l'activation de liaison C-H d'aryles et d'hétéroaryles, qui ont ensuite été couplés sur des *gem*-difluoroalcènes. Cette réaction tolère de nombreuses fonctions telles que des esters, des nitriles, des cétones et des halogènes. Une exemplification sur un grand nombre de composés a été réalisée. La réaction est 100 % stéréosélective et donne des rendements de faibles à quantitatifs. À noter que cette réaction nécessite la présence de groupes directeurs spécifiques difficiles à enlever en fin de réaction.

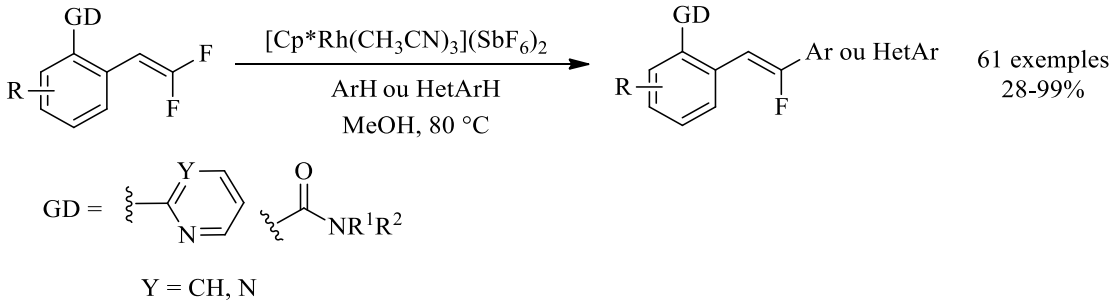


Schéma 35 : activation C-H/C-F au rhodium avec les *gem*-difluoroalcènes

Très récemment, l'équipe de Hashmi a développé une réaction originale de mono-fluoroalcénylation radicalaire à partir de *gem*-difluoroalcènes[44] (schéma 36). De très nombreux exemples ont été réalisés avec des rendements de moyens à quantitatifs. Cependant, la sélectivité de cette réaction est limitée et varie selon les substrats.

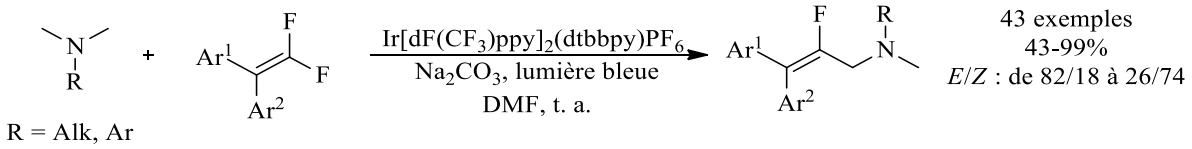


Schéma 36 : mono-fluoroalcénylation radicalaire à partir de *gem*-difluoroalcènes

[43] P. Tian, C. Feng, T.-P. Loh, *Nature Communications*, **2015**, *6*, 7472.
[44] J. Xie, J. Yu, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 9416.

b) Réactions de couplage utilisant des mono-fluoroalcènes

1) Réactions de couplage-croisé sur les gem-bromofluoroalcènes

Les réactions de couplage-croisé, catalysées par des métaux de transition, ont été découvertes dès la fin du XIXème siècle, un des premiers exemples étant la réaction d'Ullmann[45]. Ces réactions ont ensuite connu un essor en synthèse dans les années 70 avec l'utilisation du palladium. Heck[46], Suzuki[47] et Negishi[48], ont ainsi obtenu le prix Nobel de Chimie en 2010 pour leurs travaux sur ces couplages pallado-catalysés. Ces réactions suivent des mécanismes similaires, avec une étape d'addition oxydante du palladium dans la liaison C-X, suivie d'une transmétallation puis d'une d'étape d'élimination réductrice qui régénère le catalyseur (schéma 37). Certaines variantes de ces réactions, plus récentes, seront développées dans des parties ultérieures de ce manuscrit.

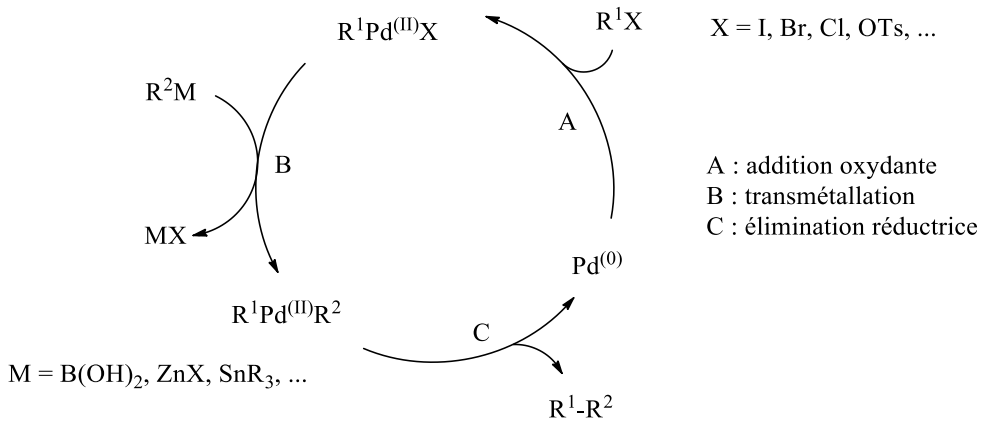


Schéma 37 : mécanisme général des couplages pallado-catalysés

Les bromoalcènes et plus particulièrement les *gem*-dihalogénoalcènes sont des substrats très utilisés en catalyse organométallique puisque ce sont des composés simples d'accès, et qui offrent la possibilité d'effectuer des couplages-croisés de manière efficace et sélective[49]. Plus particulièrement, depuis les années 90, les *gem*-bromofluoroalcènes se sont avérés des briques de choix pour la fonctionnalisation des mono-fluoroalcènes par réaction de couplage croisé. En raison de la présence de l'atome de fluor et de son effet inductif électro-attracteur, la liaison C-Br est fragilisée ce qui rend plus facile l'étape d'addition oxydante du palladium, ou d'autres métaux, dans cette liaison.

Il faut également signaler que contrairement aux autres *gem*-dihalogénoalcènes, l'atome de fluor permet d'éviter la réaction d'élimination en conditions basiques qui aboutit à la formation de l'alcyne

[45] F. Ullmann, J. Bielecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1901**, *34*, 2174.
[46] R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *90*, 5518.
[47] N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *36*, 3437.
[48] S. Baba, E.-I. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 6729.
[49] a) G. Chelucci, *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 1344 ; b) F. Legrand, K. Jouvin, G. Evano, *Isr. J. Chem.*, **2010**, *50*, 588.

correspondant, comme l'ont montré les groupes d'Ackermann avec les *gem*-dichloroalcènes[50] (équation 1, schéma 38), ou de Piguel[51] (équation 2, schéma 38) et d'Evano[52] (équation 3, schéma 38) avec les *gem*-dibromoalcènes.

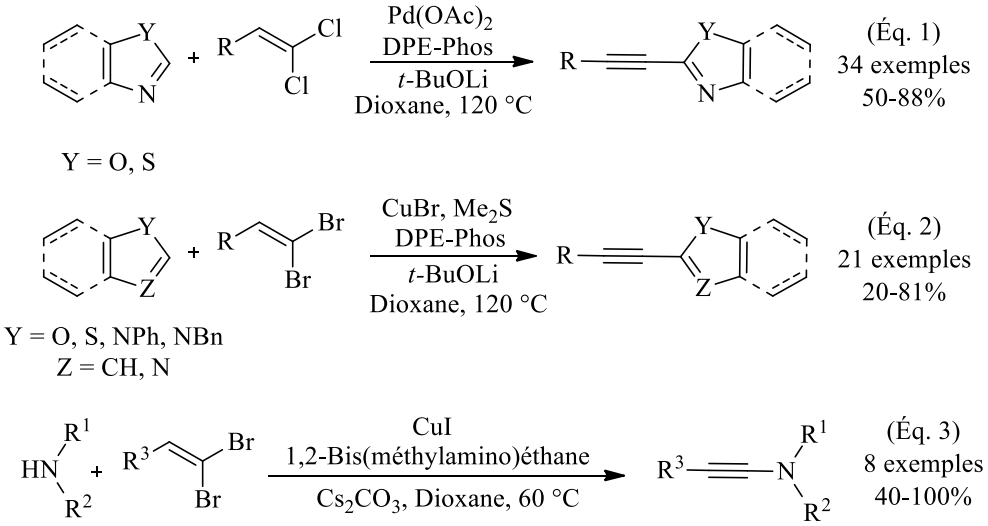


Schéma 38 : réaction d'alcynylation à partir de *gem*-dihalogénoalcènes

Un des premiers exemples de couplage pallado-catalysé sur les *gem*-bromofluoroalcènes a été réalisé par Rolando en 1990[27]. Ces substrats ont été mis en réaction avec des alcynes, pour la formation d'énynes fluorées (schéma 39).

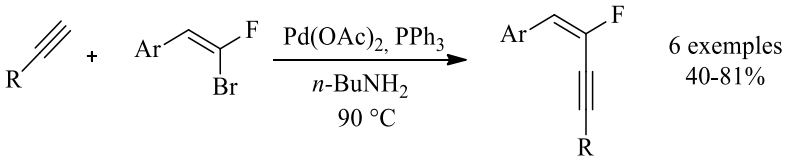


Schéma 39 : couplage croisé de *gem*-bromofluoroalcènes avec des alcynes

Ce groupe a également réalisé une réaction de Heck impliquant des *gem*-bromofluoroalcènes[53]. La réaction a une excellente sélectivité et d'excellents rendements (schéma 40).

[50] L. Ackermann, C. Kornhaass, Y. Zhu, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1824.
[51] B. P. Berciano, S. Lebrequier, F. Besselièvre, S. Piguel, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4038.
[52] a) A. Coste, G. Karthikeyan, F. Couty, G. Evano, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 4381 ; b) A. Coste, F. Couty, G. Evano, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4454.
[53] S. Eddarir, C. Francesch, H. Mestdagh, C. Rolando, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1997**, *134*, 741.

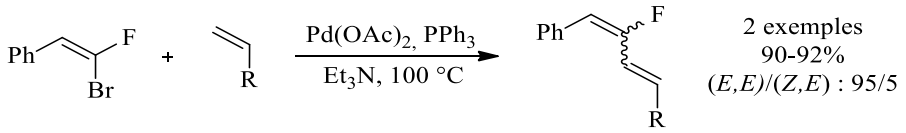


Schéma 40 : réaction de Heck avec des *gem*-bromofluoroalcènes

En 1999, l'équipe de McCarthy a utilisé la réaction de Suzuki entre des acides boroniques et des *gem*-bromofluoroalcènes (*Z* ou *E*), pour obtenir des fluorooléfines trisubstituées avec d'excellents rendements et une rétention de la stéréochimie des substrats de départ[54] (schéma 41).

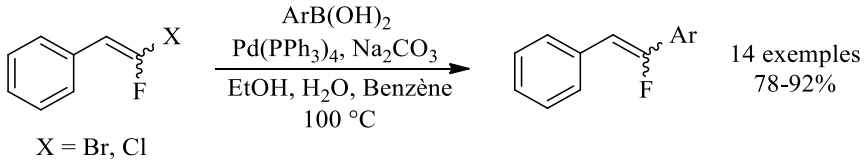


Schéma 41 : fonctionnalisation de fluoroalcènes trisubstitués par réaction de Suzuki

Dans le même temps, cette équipe a mis au point une méthode de couplage de Stille[55] (schéma 42). La réaction est stéréospécifique, et les rendements sont de bons à excellents, le seul inconvénient étant inhérent à l'emploi du réactif toxique à base d'étain.

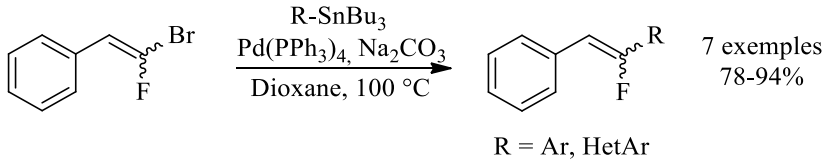


Schéma 42 : fonctionnalisation de *gem*-bromofluoroalcènes trisubstitués par réaction de Stille

Les mélanges *E*/*Z* de *gem*-bromofluoroalcènes sont difficilement séparables, et leurs préparations aboutissent toujours à la formation d'un mélange d'isomères[25]. Par conséquent, en 2001, le groupe de Burton a développé une méthode de couplage au palladium permettant un dédoublement cinétique des stéréoisomères[56]. Il a utilisé la plus grande vitesse de réaction du *gem*-bromofluoroalcène *E* par rapport à l'isomère *Z*. Même si les rendements sont de moyens à bons, la sélectivité de la réaction est excellente et permet de récupérer l'isomère *Z* n'ayant pas réagi (schéma 43).

[54] C. Chen, K. Wilcoxen, N. Strack, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 827.
[55] C. Chen, K. Wilcoxen, C. Q. Huang, N. Strack, J. R. McCarthy, *J. Fluorine Chem.*, **2000**, *101*, 285.
[56] X. Zhang, D. J. Burton, *J. Fluorine Chem.*, **2001**, *112*, 47.

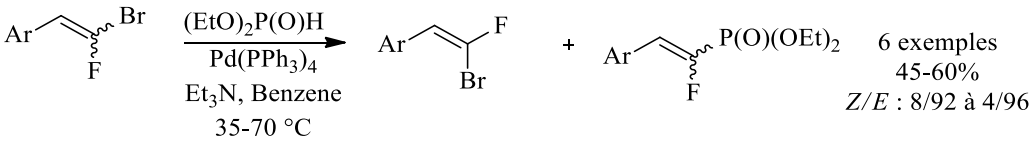


Schéma 43 : dédoublement cinétique par couplage au palladium de *gem*-bromofluoroalcène

En 2006, Burton a proposé d'autres méthodes afin obtenir majoritairement l'un ou l'autre des isomères en fin de réaction à partir d'un mélange *E*/*Z* 50/50 de *gem*-bromofluoroalcènes. La première méthode débute par une irradiation UV ou une conservation à froid pour enrichir le mélange en *gem*-bromofluoroalcène *E*, suivi par un couplage de Stille pour obtenir stéréosélectivement l'isomère *Z* du produit (équation 1, schéma 44). La seconde est un couplage pallado-catalysé pour éliminer le *gem*-bromofluoroalcène *E* et conserver l'isomère *Z* qui est ensuite séparé et mis en réaction de Suzuki pour obtenir stéréosélectivement l'isomère *E* du produit de couplage[57] (équation 2, schéma 44).

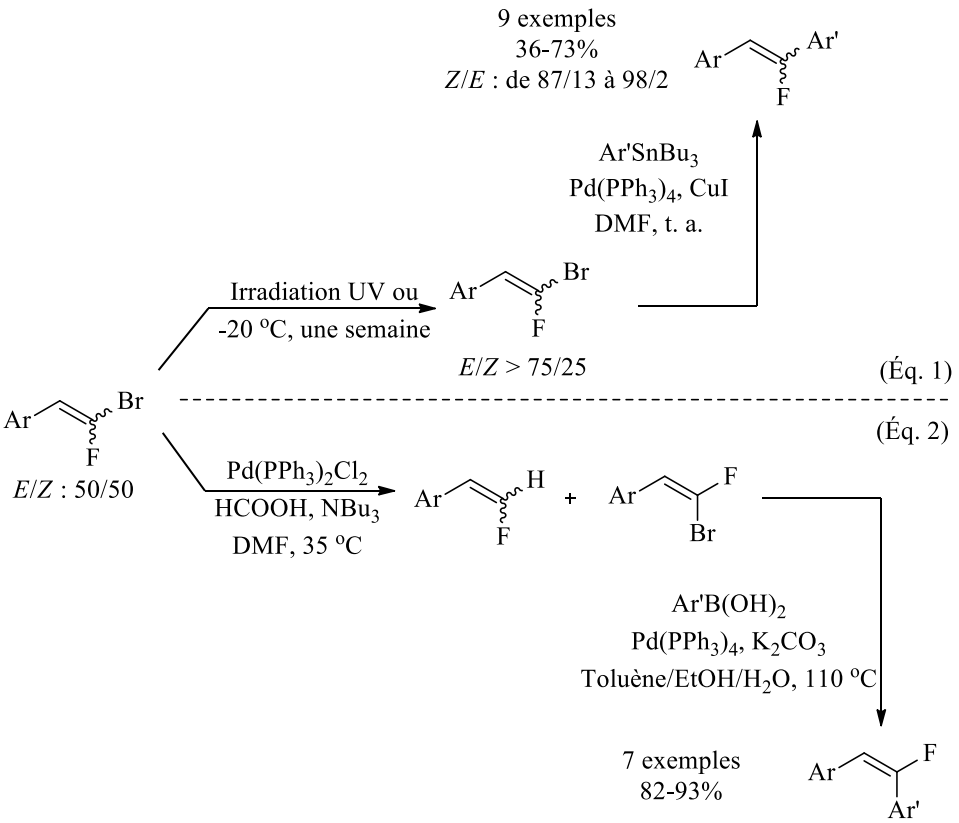


Schéma 44 : séquences pour l'obtention stéréosélective de *gem*-bromofluoroalcènes

L'équipe de Rolando a développé, en 2001, une méthode de formylation pallado-catalysée des *gem*-bromofluoroalcènes[58]. La réaction est 100 % stéréosélective ; en partant d'un mélange *E*/*Z* de *gem*-

[57] J. Xu, D. J. Burton, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 3743.
[58] R. Zemmouri, M. Kajjout, Y. Castanet, S. Eddarir, C. Rolando, *J. Org. Chem*, **2011**, *76*, 7691.

bromofluoroalcènes seul l'isomère *E* donne le produit de couplage, l'isomère *Z* donnant le produit d'hydrodébromation (schéma 45).

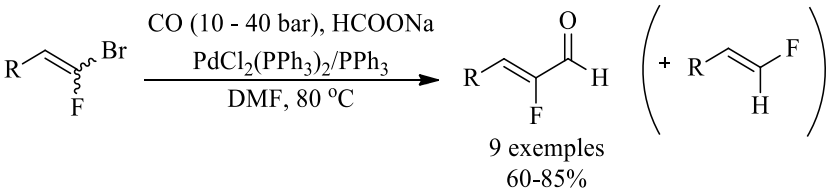


Schéma 45 : réaction de formylation des *gem*-bromofluoroalcènes

L'équipe de Rolando a réalisé la cyanation de *gem*-bromofluoroalcènes par une catalyse au cuivre dans des conditions dures, avec d'excellents rendements. Elle n'observe pas de changement significatif dans le rapport de stéréoisomères entre les substrats et les produits de réaction[59] (schéma 46).

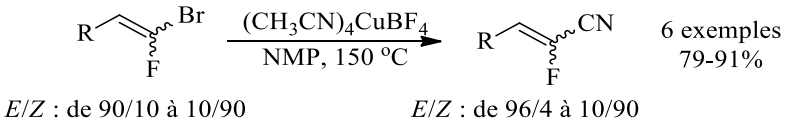


Schéma 46 : cyanation de *gem*-bromofluoroalcènes

La réaction de Negishi a également été utilisée pour la fonctionnalisation des *gem*-bromofluoroalcènes[60]. L'équipe de Pannecoucke a mis au point un couplage croisé permettant une dédoublement cinétique et un accès stéréospécifique à des alcènes trisubstitués[26,61] (schéma 47). En effet, en prenant en compte la différence de réactivité des deux isomères, seul l'isomère *E* réagit à 10 °C permettant d'accéder au produit de configuration *Z* et de récupérer le substrat de configuration *Z* n'ayant pas réagi. Ce dernier réagit au reflux du THF pour donner l'isomère *E* du produit de couplage. Par la suite, des peptidomimétiques de conformation *cisoïde* ou *transoïde* ont pu être synthétisés[6b,62]. Il est à noter que la réaction a ensuite été étendue à la synthèse d'alcènes tétrasubstitués, mais sans stéréodifférenciation[63].

[59] S. Eddarir, M. Kajjout, C. Rolando, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 603.
[60] D. Andrei, S. F. Wnuk, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 405.
[61] G. Dutheuil, C. Paturel, X. Lei, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 4316.
[62] a) G. Dutheuil, C. Pierry, E. Villiers, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *New J. Chem.*, **2013**, *37*, 1320 ; b) G. Dutheuil, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 1290.
[63] G. Dutheuil, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 6034.

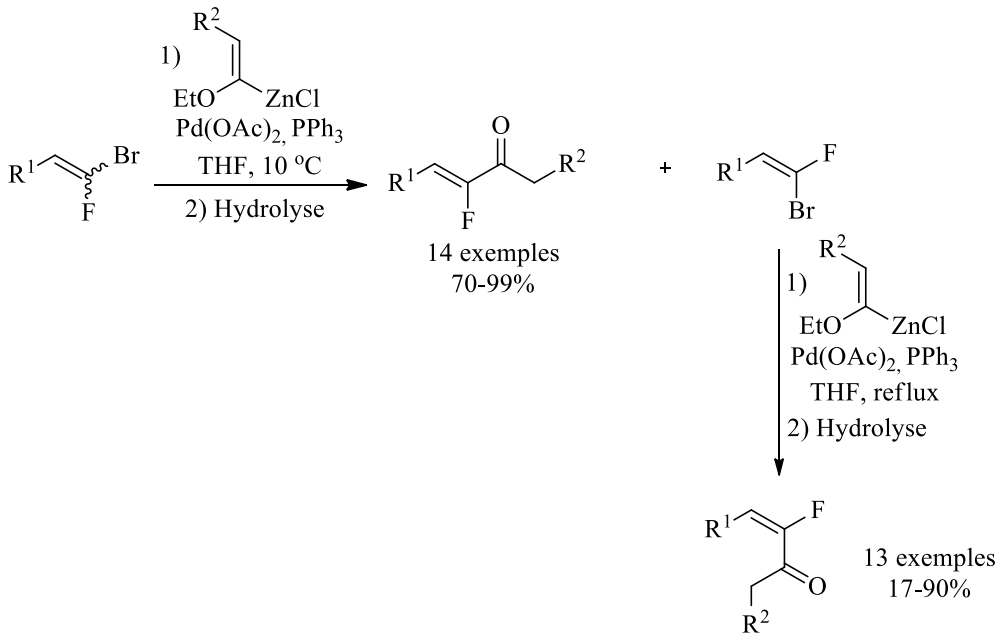


Schéma 47 : synthèse de fluoroalcènes trisubstitués par couplage de Negishi

Le groupe de Pannecoucke a également utilisé une bicatalyse chrome/nickel (réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi) pour la synthèse de dérivés d'alcools allyliques[64] (schéma 48). La réaction est 100 % stéréosélective, car lorsqu'un mélange *E*/*Z* 50/50 est mis en réaction, seul l'isomère *E* réagit, tandis que l'isomère *Z* peut être récupéré en fin de réaction. Le groupe de Taguchi a également apporté sa contribution en 2005, en faisant réagir sélectivement l'isomère *E* des *gem*-bromofluoroalcènes pour obtenir le produit de couplage *Z*[65].

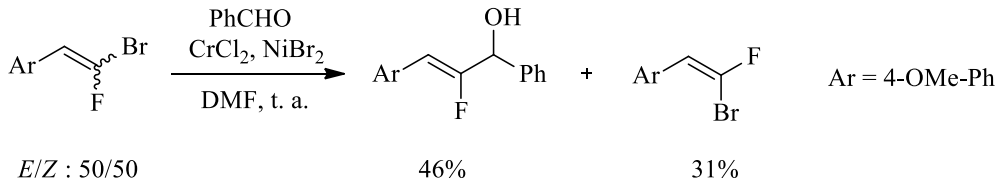


Schéma 48 : réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi développée par le groupe de Pannecoucke

La réaction de Kumada-Corriu est également une voie exploitable pour la fonctionnalisation des *gem*-halogénoalcènes. En 2008, l'équipe de Guiles a réalisé un couplage catalysé au nickel à partir de *gem*-bromofluoroalcènes, de *gem*-chlorofluoroalcènes et de *gem*-difluoroalcènes[66] (schéma 49).

[64] G. Dutheuil, X. Lei, X. Pannecoucke, J.-C. Quirion, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1911.
[65] A. Saito, M. Nakagawa, T. Taguchi, *J. Fluorine Chem.*, **2005**, *126*, 1166.
[66] J. Qiu, A. Gyorokos, T. M. Tarasow, J. Guiles, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 9775.

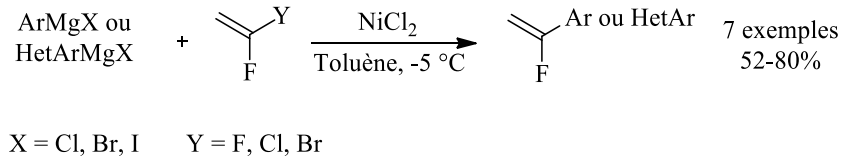


Schéma 49 : réaction de Kumada-Corriu sur des *gem*-fluorohalogénoalcènes

Pour finir ce tour d'horizon de la fonctionnalisation des *gem*-bromofluoroalcènes, il convient de mentionner les réactions d'activation de la liaison C-H par des métaux de transition. Les équipes de Pannecoucke et Hoarau ont travaillé en collaboration sur cette thématique en réalisant la première fluoroalcénylation 100 % stéréosélective d'hétéroaryles de type azole (oxazoles, thiazoles, ...) par activation de la liaison C-H en utilisant une bi-catalyse palladium/cuivre[67] (schéma 50).

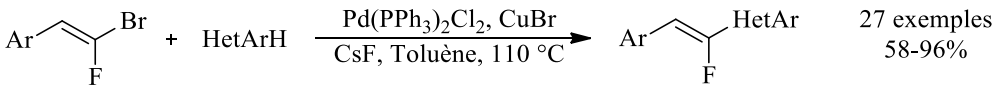


Schéma 50 : fluoroalcénylation d'hétéroaryles par activation de liaison C-H

Le mécanisme proposé pour cette réaction est inspiré des travaux de Bellina-Rossi[68]. Le cuivre exalte l'acidité du proton de l'hétéroaryle en se coordinant à ce dernier. Après déprotonation, l'hétéroaryl-cuivre effectue une transmétallation avec le palladium, qui aura auparavant réalisé une addition oxydante dans la liaison carbone-brome du *gem*-bromofluoroalcène. L'intermédiaire organopalladié formé va alors subir une élimination réductrice pour régénérer le palladium au degré d'oxydation 0 et libérer le produit de la réaction (schéma 51).

[67] C. Schneider, D. Masi, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, C. Hoarau, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 3246.
[68] a) F. Bellina, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1379 ; b) F. Bellina, C. Calandri, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1970.

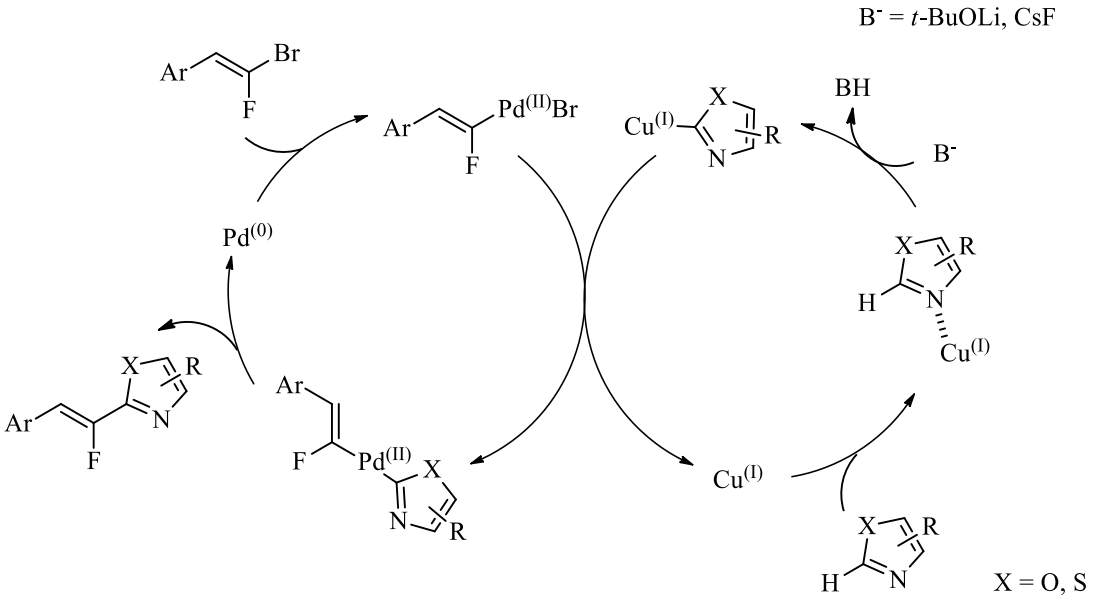


Schéma 51 : mécanisme de la fluoroalcénylation d'hétéroaryles par activation de liaison C-H

Il apparait que les couplages croisés sont des réactions de choix pour la fonctionnalisation des *gem*-bromofluoroalcènes, c'est pourquoi une partie de cette thèse s'inscrira dans la continuité de ces travaux.

2) Réactions de couplage-croisé sur les α-fluoroacrylates et leurs dérivés

Contrairement aux *gem*-halogénofluoroalcènes, les réactions de couplage-croisé sur les acrylates, les acides acryliques et les acrylamides sont peu développées dans la bibliographie. En l'état actuel, seuls des composés non-fluorés permettent d'utiliser les méthodologies récentes de couplage dans des réactions catalysées au nickel[69] avec les esters et les amides, mais également avec les acides par le biais de couplages décarboxylants[70]. Compte tenu de l'absence des travaux de décarboxylation, au moment de la thèse, avec les acides α-fluoroacryliques, ces derniers ont été étudiés dans la seconde partie de ce manuscrit (schéma 52).

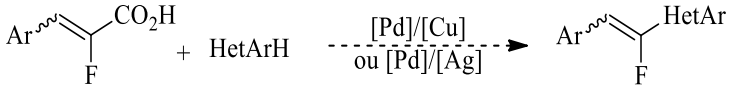


Schéma 52 : réactions de couplage décarboxylant des acides α-fluoroacryliques

[69] L. Meng, Y. Kamada, K. Muto, J. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 10048.
[70] L. J. Gooßen, G. Deng, L. M. Levy, *Science*, **2006**, *313*, 662.

Réactions de fonctionnalisation des *gem*-bromofluoroalcènes

II) Réactions de fonctionnalisation des *gem*-bromo-fluoroalcènes

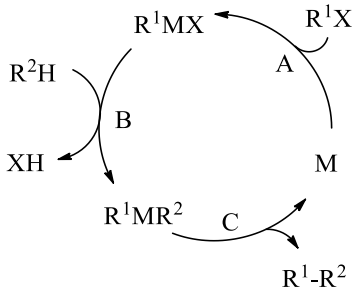
1) Réactions catalysées par le palladium et/ou par le cuivre

A) Travaux antérieurs et bibliographie

1) Réactions de couplage pallado-catalysées

a) Évolution des couplages-croisés : la fonctionnalisation directe catalytique de la liaison C-H

La fonctionnalisation directe catalytique de la liaison C-H, plus communément nommée activation C-H ou fonctionnalisation C-H, a été développée dans les années 90. Mise en lumière par les travaux de Miura[71], celle-ci a depuis connu un essor très important et s'impose actuellement comme une alternative très intéressante aux couplages croisés classiques[72]. La différence provient de la seconde étape du cycle catalytique (schéma 53) où l'étape de transmétallation d'un couplage classique est remplacée par une étape de métallation catalytique lors de la fonctionnalisation C-H. Ceci permet essentiellement de s'affranchir de l'utilisation ou de la préparation souvent fastidieuse d'intermédiaires organométalliques en quantité stœchiométrique. La fonctionnalisation C-H permet donc une économie d'étapes et d'atomes importante.



X = I, Br, Cl, OTs, H, CO_2H, ...
M = Pd, Ru, Rh, Cu, ...

A : addition oxydante
B : métallation catalytique
C : élimination réductrice

Schéma 53 : mécanisme général des couplages par fonctionnalisation directe catalytique

[71] a) S. Pivsa-Art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1998**, *71*, 467 ; b) K. Fagnou, *Top. Curr. Chem.*, **2010**, 35 ; c) L. Ackermann, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1315 ; d) D. Yanaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 8960.
[72] T. Besset, T. Poisson, X. Pannecoucke, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 16830.

L'étape clef de cette réaction est donc la métallation catalytique. Celle-ci peut suivre différents mécanismes, les quatre mécanismes les plus courants étant : 1) la carbométallation, qui résulte de la chélation du métal sur une liaison double ou triple ; 2) la métallation électrophile, qui fonctionne principalement sur des composés aromatiques enrichis pouvant réaliser une substitution électrophile aromatique sur le métal de transition ; 3) la métallation/déprotonation concertée ; 4) la métallation/déprotonation non-concertée pour laquelle la métallation conduit à l'augmentation de l'acidité du proton en α qui peut ensuite être arraché par une base[73] (schéma 54).

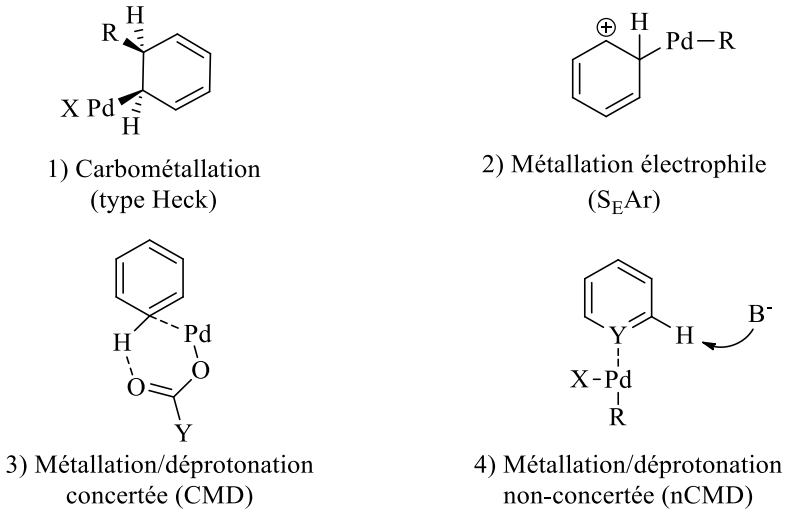


Schéma 54 : mécanismes généraux de fonctionnalisation C-H au palladium

Il existe divers types de fonctionnalisation directe catalytique, par exemple oxydante (C-H/C-H)[74], ou décarboxylante (CO_2H/C-H)[75], mais seules les méthodes de fonctionnalisation C-H de type C-X/C-H catalysées au cuivre seront abordées après-ci.

b) Naissance du projet de thèse

Ces travaux ont été réalisés dans de cadre d'une collaboration avec le professeur Christophe Hoarau et le docteur Cédric Schneider. Comme présenté précédemment, des travaux antérieurs du laboratoire ont permis le développement d'une méthode de fluoroalcénylation 100 % stéréosélective d'azoles (oxazoles, thiazoles, ...) par activation de la liaison C-H en utilisant une bi-catalyse palladium/cuivre[67]. Ces dernières années, la fonctionnalisation directe catalytique au cuivre s'est développée de par le faible coût de ce métal par rapport au palladium, même si les catalyses au cuivre présentent des charges

[73] a) L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Chem. Commun.*, **2006**, 1253 ; b) I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 1173 ; c) M. Livendahl, A. M. Echavarren, *Isr. J. Chem.*, **2010**, *50*, 630 ; d) K. Hirano, M. Miura, *Top. Catal.*, **2014**, *57*, 878.
[74] D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science*, **2007**, *316*, 1172.
[75] T. Patra, S. Nandi, S. K. Sahoo, D. Maiti, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 1432.

catalytiques plus importantes que celles au palladium (de l'ordre de 10 à 20% molaire). De plus, cela permet la simplification du système catalytique. Dans cette optique, il a été tenté de mettre au point un système catalytique au cuivre pour réaliser la fluoroalcénylation d'hétéroaryles (schéma 55).

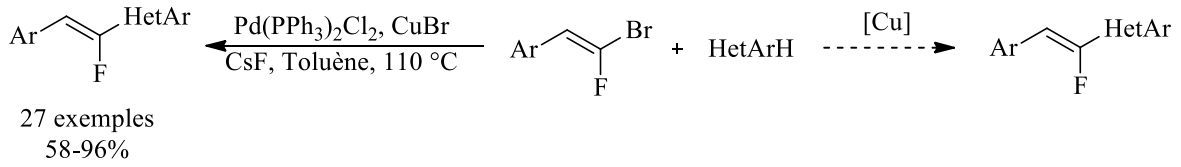


Schéma 55 : fluoroalcénylation d'hétéroaryles par catalyse au cuivre

Avant d'aborder les résultats obtenus durant cette thèse, un résumé des réactions d'arylation et d'alcénylation cupro-catalysées sera présenté dans le prochain paragraphe.

2) Réactions de couplage cupro-catalysées

a) Réactions historiques de couplage au cuivre

Alors que le palladium est aujourd'hui le métal majoritairement utilisé en réaction de couplage, le cuivre a été historiquement le premier métal à fournir un produit issu de ce type de réaction. Ainsi, Glaser a réalisé, en 1869, le couplage du phénylacétylène en présence de trois équivalents de chlorure de cuivre et d'oxygène, sans mention de rendement[76,77] (schéma 56).

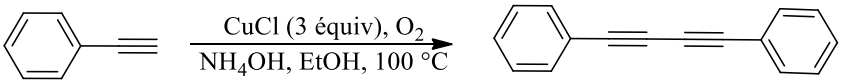


Schéma 56 : premier exemple de couplage au cuivre

Au début du siècle, Ullmann a réalisé l'homocouplage de l'*o*-bromonitrobenzène en présence de quatre équivalents de cuivre métallique à haute température[45] (schéma 57).

[76] C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1869**, *2*, 422.
[77] C. Glaser, *Ann. Chem. Pharm.*, **1870**, *154*, 137.

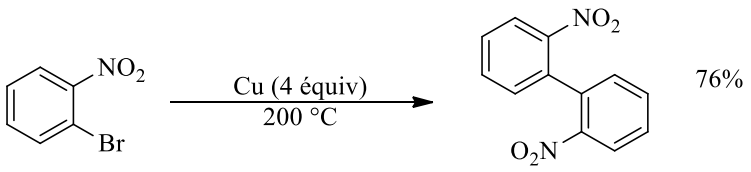


Schéma 57 : homocouplage de l'*o*-bromonitrobenzène

Dorénavant, des quantités catalytiques de cuivre sont utilisées pour faire ces couplages, comme ceux présentés dans les paragraphes suivants.

b) Réactions d'arylation cupro-catalysées

Parmi les exemples les plus significatifs dans la bibliographie, le groupe de Daugulis a mis au point une méthode d'arylation efficace de benzoxazoles[78] (schéma 58). L'iodure de cuivre (10 mol%) catalyse cette réaction en présence de *tert*-butanolate de lithium, avec des rendements de moyens à excellents, à partir d'aryles iodés, bromés ou chlorés.

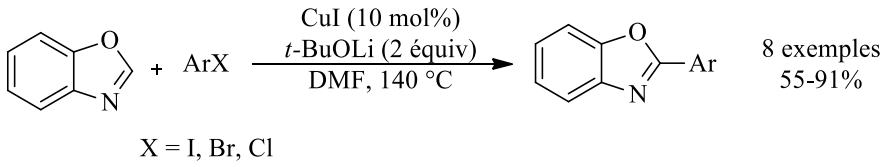


Schéma 58 : arylation de benzoxazoles développée par Daugulis

Par la suite, ce groupe a développé l'arylation de divers hétéroaryles[79] (schéma 59). De nombreux exemples ont été réalisés sur une grande variété d'hétéroaryles avec des rendements de modestes à excellents. Parmi ces hétéroaryles figurent les oxazoles, les thiazoles, les benzothiazoles ou encore les pyridines *N*-oxydes.

[78] H.-Q. Do, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12404.
[79] H.-Q. Do, R. M. Kashif Khan, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 15185.

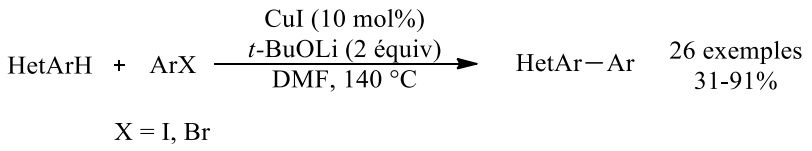


Schéma 59 : arylation d'hétéroaryles par catalyse au cuivre

Le groupe de Miura a ensuite réalisé l'arylation d'oxadiazoles et de triazoles[80] (schéma 60). Les charges catalytiques en sels de cuivre sont plus importantes (20 mol%) ; différentes bases carbonatées ont été utilisées et les rendements de réaction sont de moyens à excellents.

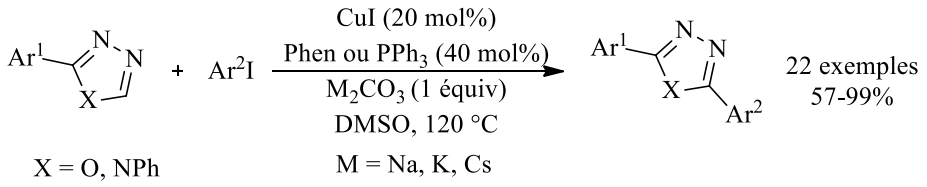


Schéma 60 : arylation d'oxadiazoles et de triazoles par catalyse au cuivre

Si les arylations ont été les premières réactions étudiées en fonctionnalisation directe catalytique au cuivre, des réactions d'alcénylation ont par la suite été mises au point.

c) Réactions d'alcénylation cupro-catalysées

Un des premiers exemples d'alcénylation cupro-catalysée a été décrit par le groupe de Piguel, en 2008. Il a réalisé l'alcénylation d'oxazoles avec des bromoalcènes en présence d'iodure de cuivre et d'un ligand diaminé comme système catalytique[81] (schéma 61). La réaction s'est avérée 100 % stéréosélective et fournit des rendements de faibles à très bons.

[80] T. Kawano, T. Yoshizumi, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3072.
[81] F. Besselièvre, S. Piguel, F. Mahuteau-Betzer, D. S. Grierson, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4029.

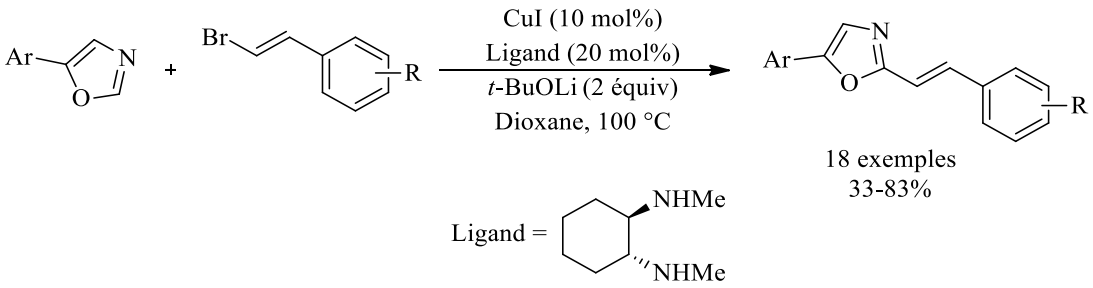


Schéma 61 : alcénylation d'oxazoles par catalyse au cuivre

Par la suite, l'équipe de Charette s'est intéressée à l'alcénylation de pyridines particulières, les ylures de *N*-iminobenzoyl pyridines[82] (schéma 62). Ce motif fait office de groupement directeur et complexant du cuivre pour l'alcénylation, qui ne nécessite pas l'emploi d'un ligand supplémentaire. Les rendements obtenus sont de faibles à excellents.

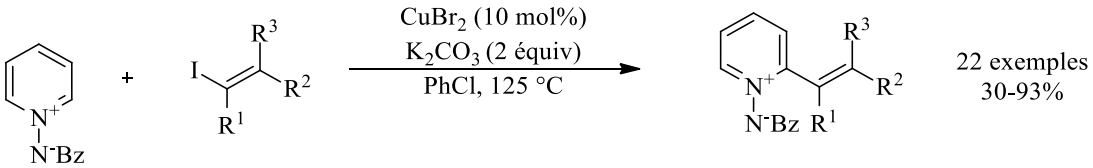


Schéma 62 : alcénylation de pyridines par catalyse au cuivre

Le groupe de Charette a proposé un mécanisme pour expliquer cette réaction (schéma 63). Dans un premier temps, le cuivre (II) est réduit en cuivre (I) par l'ylure de pyridinium (étape **A**). Un échange carbonate/bromure fournit l'espèce active $CuCO_3K$ (étape **B**). Celle-ci génère un organocuprate stabilisé par l'iminobenzoyle, *via* déprotonation/métallation du pyridinium (étape **C**). Le cuivre (I) passe au degré d'oxydation (III) par une réaction d'addition oxydante sur l'alcène iodé. L'espèce formée subit ensuite une élimination réductrice, libérant le produit et régénérant le cuivre (I) qui est impliqué dans un nouveau cycle catalytique.

[82] J. J. Mousseau, J. A. Bull, A. B. Charette, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 1115.

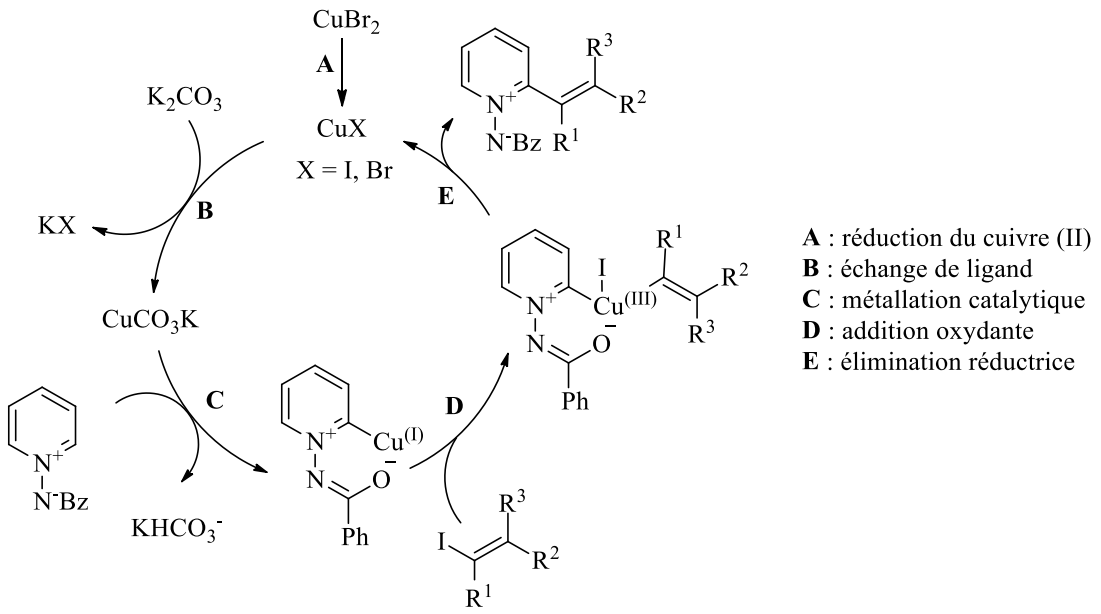


Schéma 63 : mécanisme proposé par l'équipe de Charette

Ces réactions d'alcénylation cupro-catalysées laissaient donc entrevoir une possibilité de fluoroalcénylation d'hétérocycles. Il semblait donc intéressant de mettre au point une réaction catalysée au cuivre afin de simplifier la bi-catalyse palladium/cuivre précédemment utilisée.

B) Mise au point de la méthodologie d'alcénylation d'hétéroaryles cupro-catalysée

1) Travaux de couplages sur des azoles

a) Optimisation de la réaction modèle

Initialement, la réaction avec le phényloxadiazole comme substrat modèle a été testée. En effet, le pKa de cet hétéroaryle étant plus faible (environ 21, contre 25 pour le benzoxazole et 27 pour l'oxazole), il semblait être le candidat idéal pour cette réaction. Pour rappel, la bi-catalyse donnait un rendement de réaction de 83% en produit couplé entre le *gem*-bromofluoroalcène et le phényloxadiazole, alors que la réaction testée sans palladium ne donnait aucun produit de réaction avec le bromure de cuivre. L'utilisation d'iodure de cuivre donnait quant-à-lui un rendement très faible de 8%. Il est à noter que cet hétérocycle n'est pas souvent utilisé avec une base forte (comme du *tert*-butanolate de lithium) ce qui ne semble pas être anodin. En effet, l'hétéroarylcuivre formé est probablement plus facile à obtenir, mais en raison des forts effets électro-attracteurs de l'hétéroaryle, cet intermédiaire n'est peut-être plus assez réactif pour continuer le cycle catalytique sans palladium. Le changement de base pour du

carbonate de potassium, base plus douce, a donné des résultats intéressants mais néanmoins non reproductibles, variant de 0 à 76%.

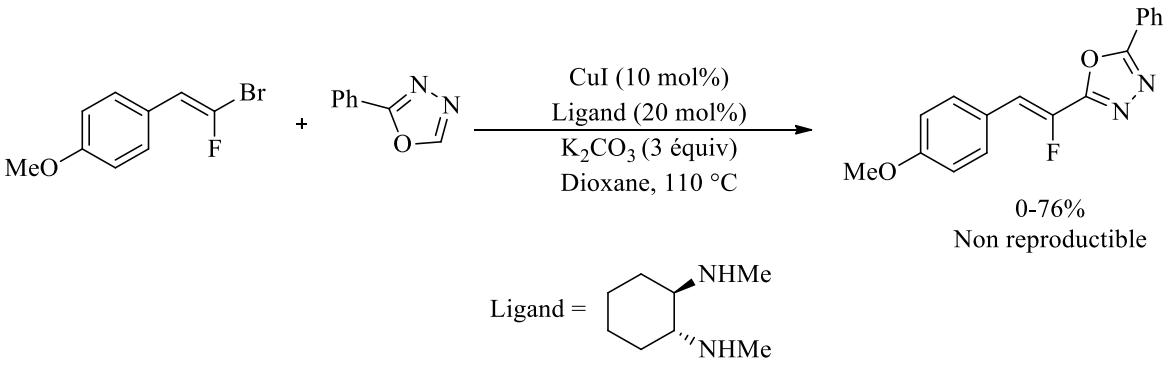


Schéma 64 : réaction de couplage sur les phényloxadiazoles

Le 5-phényloxazole a donc été utilisé comme substrat modèle. En effet, en bi-catalyse palladium/cuivre, le rendement de la réaction était de 75%, contre 51% lors des premiers essais en mono-catalyse au cuivre (schéma 65). Ce résultat encourageant a servi de point de départ pour le reste de l'étude.

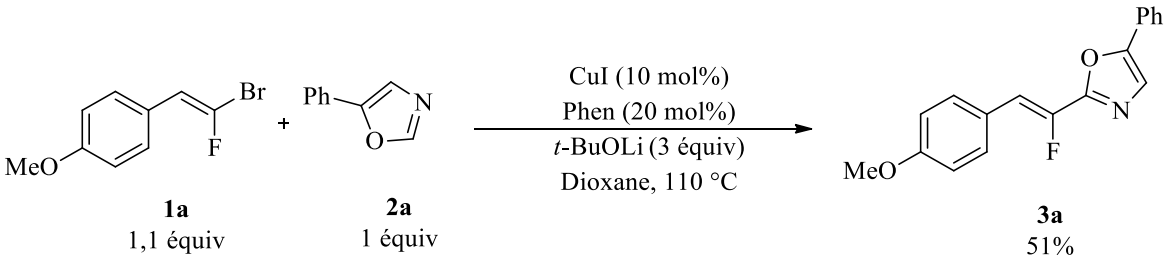
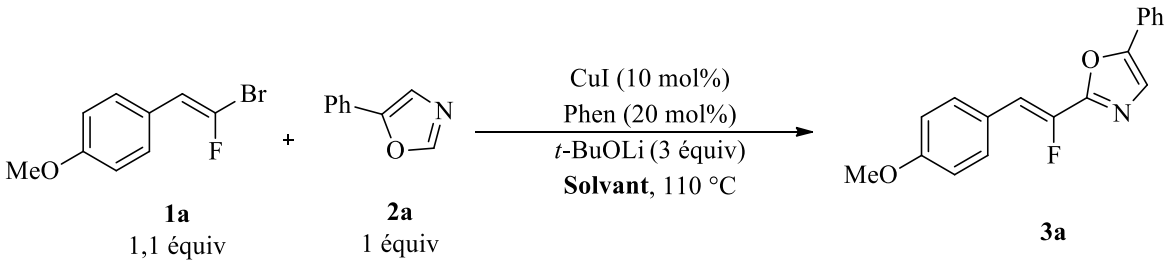


Schéma 65 : résultat préliminaire de couplage en mono-catalyse au cuivre

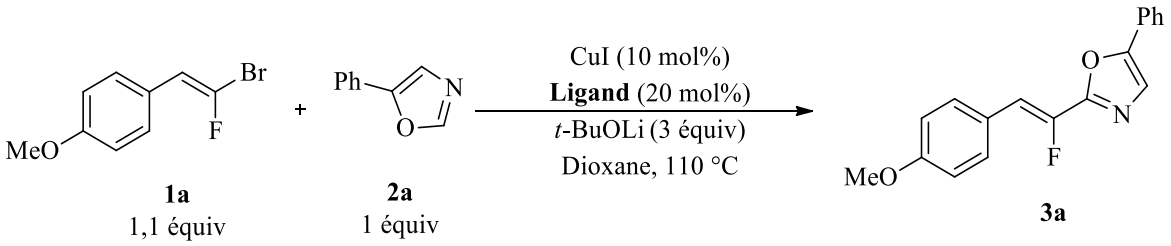
L'influence du solvant de la réaction a d'abord été étudiée. L'utilisation d'un solvant plus polaire, comme le DMF dégrade rapidement le substrat fluoré (entrée 2, tableau 1). L'utilisation d'un solvant apolaire, tel que le toluène, ne donnant qu'un faible rendement de 29% en raison d'une plus faible conversion (entrée 3, tableau 1). Le dioxane a donc été sélectionné comme solvant pour la suite de l'étude d'optimisation.



Entrée	Solvant	Rendement isolé
1	***Dioxane***	***51%***
2	DMF	1%
3	Toluène	29%

Tableau 1 : influence du solvant sur la réaction

La nature du ligand a ensuite été examinée. Divers ligands bidentés azotés ont été testés, fournissant des rendements compris entre 51% et 81% (entrées 1 à 3, tableau 2). Les ligands phosphorés monodentés ont donné des rendements de 83% avec la triphénylphosphine et de 76% avec la tricyclohexylphosphine (entrées 4 et 5, tableau 2). La dppe, ligand bidenté phosphoré, a permis d'obtenir un excellent rendement isolé de 96% (entrée 6, tableau 2). À noter que l'absence de ligand a permis néanmoins l'obtention de 65% de rendement (entrée 7, tableau 2). La dppe a donc été choisie comme ligand pour poursuivre l'étude d'optimisation.

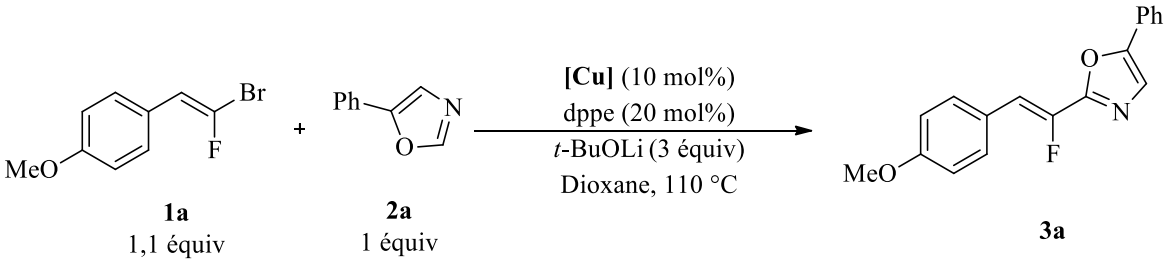


Entrée	Ligand	Rendement isolé
1	Phen	51%
2	L^1	51%
3	L^2	81%
4	PPh_3	83%
5	$PCy_3.HBF_4$	76%
6	***dppe***	***96%***
7	-	65%

L^1 = 3,4,7,8-tétraméthyl-1,10-phénanthroline, L^2 = trans-*N*,*N'*-diméthylcyclohexa-1,2-diamine

Tableau 2 : influence du ligand sur la réaction

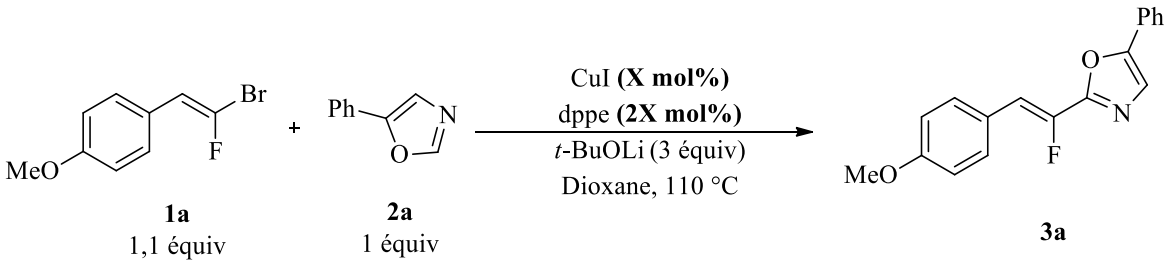
Différentes sources de cuivre (I) et (II) ont également été testés. Parmi les sources de cuivre (I), le bromure de cuivre a été testé et donne un rendement moyen de 66% (entrée 2, tableau 3). Plusieurs cuivres (II) ont donné des rendements compris entre 49% et 73% (entrées 3 à 5, tableau 3). L'iodure de cuivre s'est révélée être la meilleure source de cuivre et a donc été utilisé pour la suite de cette étude.



Entrée	[Cu]	Rendement isolé
1	***CuI***	***96%***
2	CuBr	66%
3	$Cu(OAc)_2$	49%
4	$Cu(OTf)_2$	65%
5	$CuCl_2$	73%

Tableau 3 : influence de la source de cuivre sur la réaction

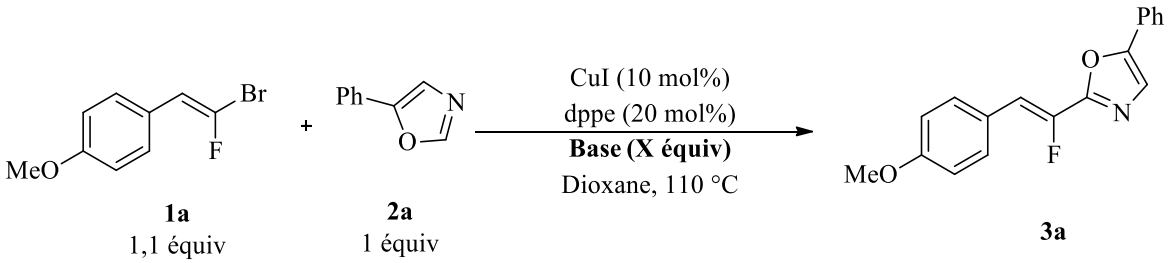
La stœchiométrie en cuivre et en ligand a ensuite été étudiée, et il s'avère qu'un rapport cuivre/ligand de 5 mol%/10 mol% donne un bon rendement de 85% (entrée 2, tableau 4). En revanche, un rapport plus faible 1 mol%/2 mol% n'est pas suffisant pour permettre la formation des produits de couplage en quantité satisfaisante (entrée 3, tableau 4). En absence de cuivre, comme attendu, la réaction n'a pas lieu (entrée 4, tableau 4). La stœchiométrie initiale 10 mol%/20 mol% en cuivre/ligand a été conservée pour la suite de l'étude.



Entrée	X (mol %)	Rendement isolé
1	***10***	***96%***
2	5	85%
3	1	<5%
4	0	0%

Tableau 4 : influence de la stœchiométrie en cuivre et en ligand sur la réaction

Le nombre d'équivalents de base a également été étudié. La stœchiométrie en *tert*-butanolate de lithium a été réduite à deux équivalents, mais le rendement diminue de 96% à 80% (entrée 2, tableau 5). L'emploi d'une base plus faible, tel que le carbonate de potassium, mieux adaptée à l'utilisation de substrats plus sensibles, a été testé sans succès (entrée 3, tableau 5). Finalement, trois équivalents de *tert*-butanolate de lithium ont été utilisés pour la suite de l'étude.



Entrée	Base (X)	Rendement isolé
1	***t-BuOLi (3)***	***96%***
2	*t*-BuOLi (2)	80%
3	K_2CO_3 (3)	0%

Tableau 5 : influence de la base sur la réaction

Ainsi, l'optimisation a permis d'avoir une réaction quasi-quantitative avec 96% de rendement isolé, grâce à une mono-catalyse utilisant 10 mol% d'iodure de cuivre, en présence de dppe comme ligand (20 mol%), et de trois équivalents de *tert*-butanolate de lithium (schéma 66).

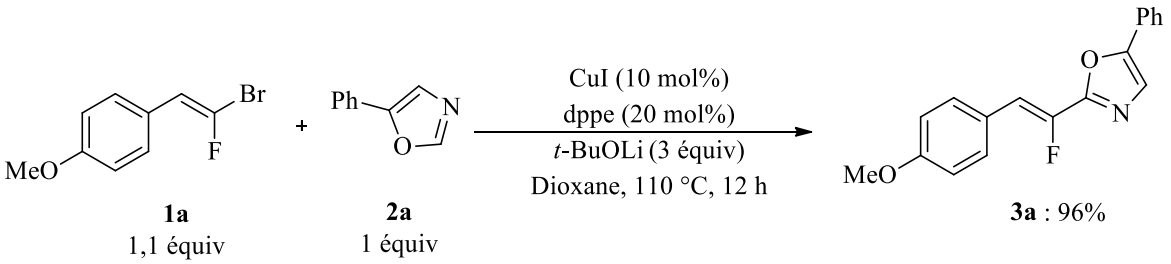
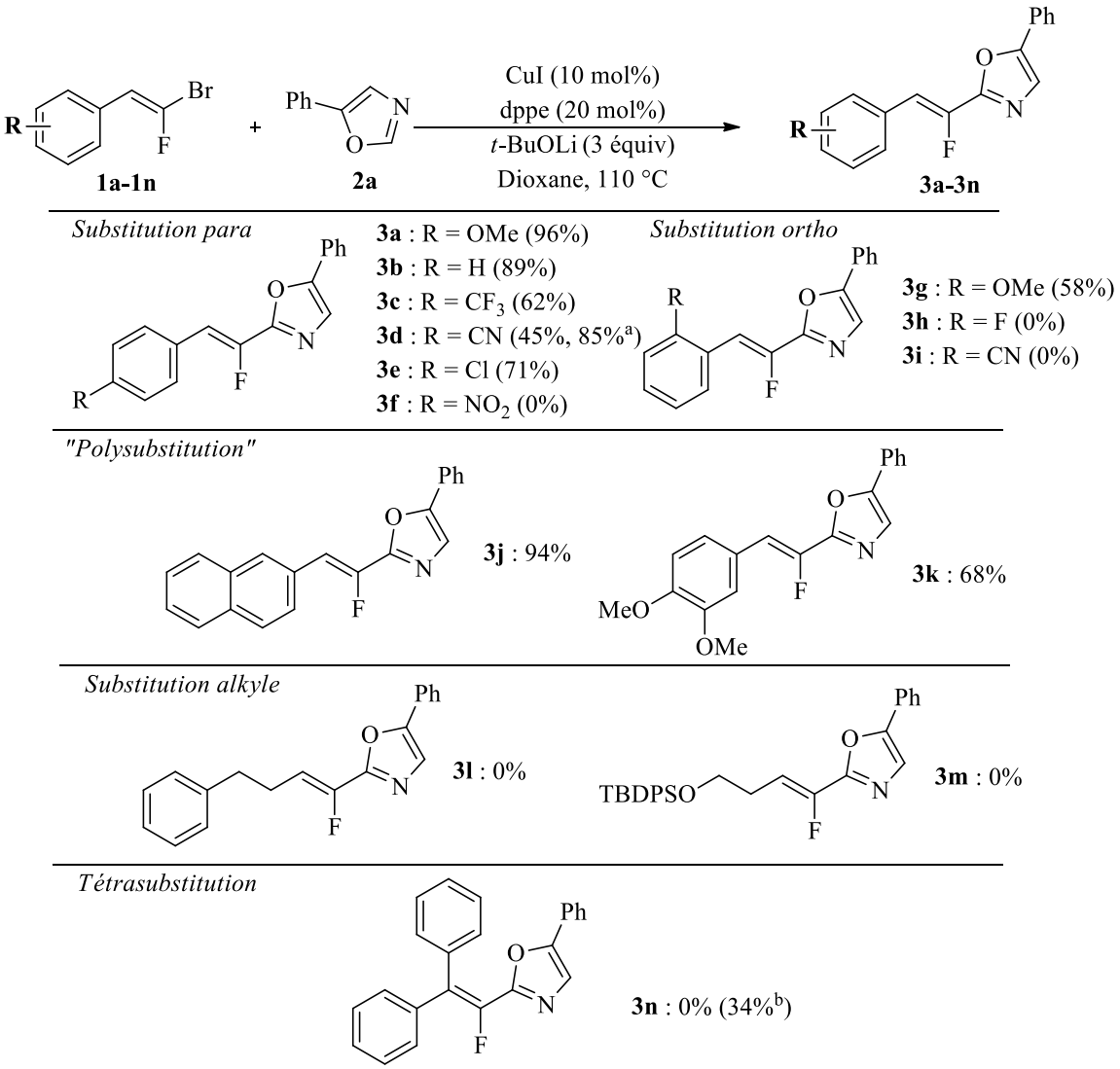


Schéma 66 : conditions optimisées de la mono-catalyse au cuivre

Divers *gem*-bromofluoroalcènes et oxazoles ont été testés dans ces conditions optimales, pour étudier le champ d'application de la réaction.

b) Exemplification de la réaction sur les oxazoles

Divers *gem*-bromofluoroalcènes ont été mis en réaction avec le 5-phényloxazole. Le *gem*-bromofluoroalcène possédant un groupement électro-donneur en position *para* donne un excellent rendement (exemple **3a**, schéma 67). En revanche, les groupements électro-attracteurs en position *para* fournissent des rendements généralement inférieurs d'une trentaine de pourcents, probablement pour des raisons d'instabilité dans ce milieu réactionnel (exemples **3c** à **3e**, schéma 67). Quant au substrat *gem*-bromofluoroalcène portant un substituant *para*-nitro, il n'est pas stable et se dégrade rapidement dans le milieu réactionnel. En position *ortho*, seul un groupement électro-donneur a été utilisé avec succès, donnant un rendement moyen (exemple **3g**, schéma 67). En effet, les composés portant un groupement électro-attracteur en position *ortho* se dégradent dans le milieu réactionnel. Le *gem*-bromofluoroalcène portant un naphtyle permet d'avoir un excellent rendement de 94% (exemple **3j**, schéma 67). En plus, à la différence de la réaction sous bi-catalyse palladium/cuivre, les substrats fluorés aliphatiques ou tétrasubstitués ne sont pas réactifs en mono-catalyse au cuivre (exemples **3l** à **3n**, schéma 67).



[a] : bi-catalyse Pd/Cu

[b] : bi-catalyse Pd/Cu non-optimisée

Schéma 67 : exemplification de la réaction de couplage en mono-catalyse au cuivre

Des 5-aryloxazoles diversement substitués ont ensuite été testés. Pour les oxazoles avec des groupements électro-donneurs, les rendements sont similaires à ceux obtenus à partir du 5-phényloxazole (exemples **3o** à **3q**, schéma 68). La présence d'un groupement électro-attracteur sur le 5-aryloxazole semble favoriser la réaction dans certains cas. En effet, avec le (*E*)-1-(2-bromo-2-fluorovinyl)-4-cyanobenzène, le 5-aryloxazole fournit un rendement de 75% (exemple **3v**, schéma 68) contre 46% en produit de réaction avec un groupement électro-donneur (exemple **3p**, schéma 68). Ceci est probablement dû à la plus grande facilité de formation de l'hétéroarylcuivre grâce aux effets électro-attracteurs du CF_3 augmentant l'acidité du proton et accélérant la vitesse de la réaction de couplage au détriment de la dégradation du substrat (exemple **3v**, schéma 68).

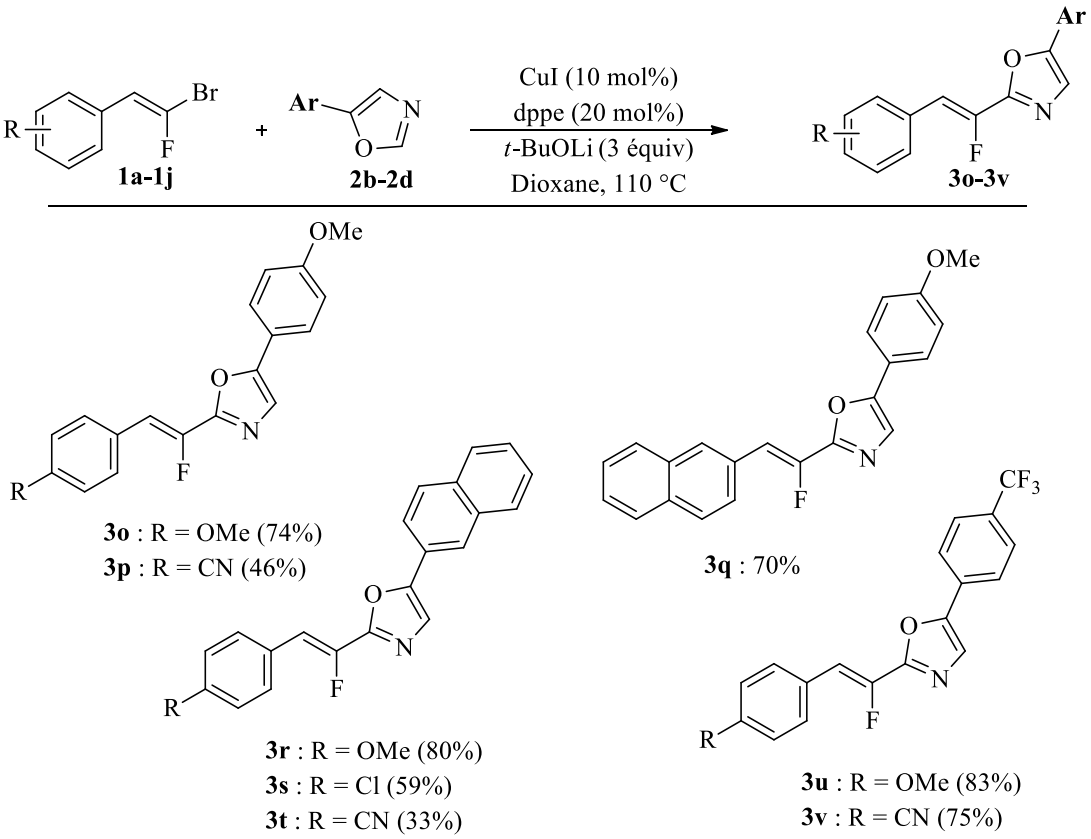


Schéma 68 : exemplification de la réaction de couplage sur divers 5-phényloxazoles

De manière surprenante, le 4-phényloxazole, bien que très proche du 5-phényloxazole, ne permet d'obtenir le produit désiré qu'avec 11% de rendement. En revanche, le remplacement du ligand dppe par le ligand phénanthroline permet d'augmenter le rendement de 11% à 70% (exemple **5a**, schéma 69). Avec cette réoptimisation, il a été possible d'obtenir de bons à d'excellents rendements en utilisant des *gem*-bromofluoroalcènes portant un substituant électro-attracteur ou électro-donneur (exemples **5b** et **5c**, schéma 69).

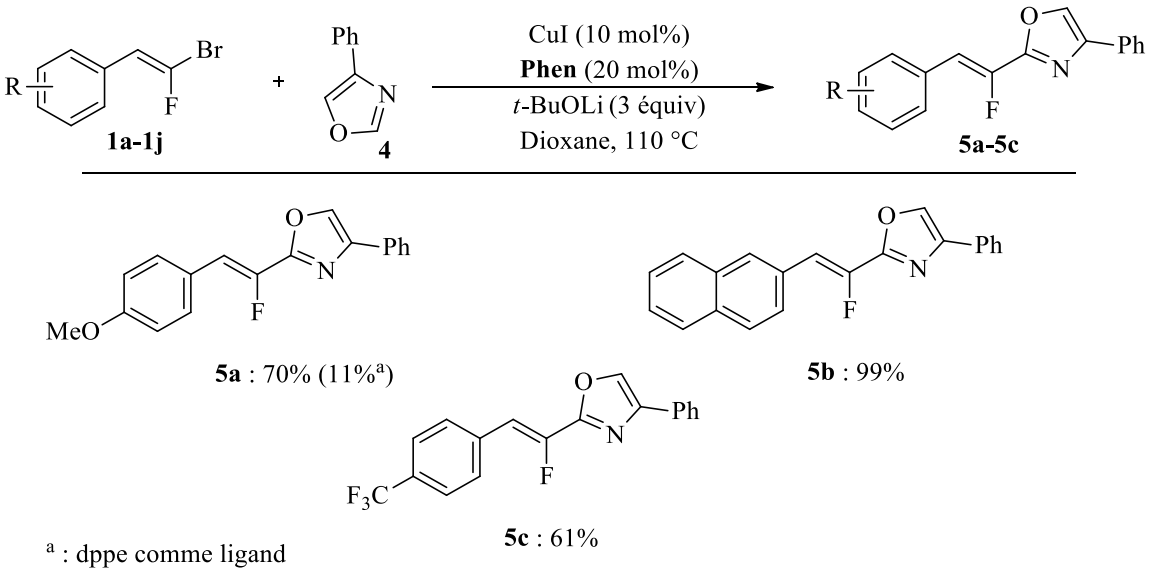
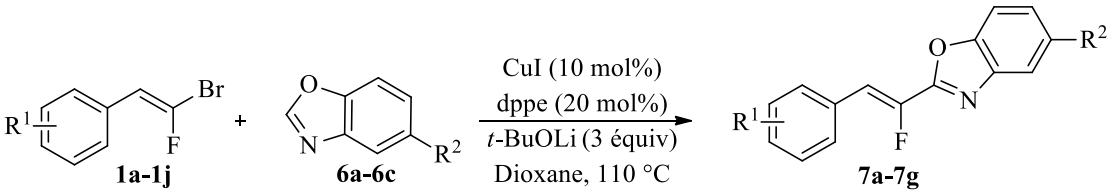


Schéma 69 : exemplification sur le 4-phényloxazole

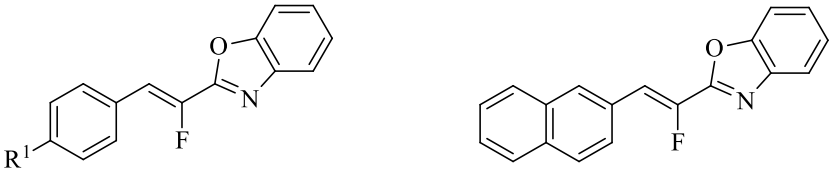
Des oxazoles diversement substitués ont pu être couplés avec des rendements de modestes à excellents. Après cette exemplification sur les oxazoles, d'autres hétéroaryles ont été également couplés. En effet, peu de méthodes permettent de coupler des hétéroaryles de nature différentes, et il était intéressant de voir si la méthodologie développée était généralisable à un grand nombre d'hétéroaryles.

c) Exemplification de la réaction sur d'autres hétéroaryles

Les 1,3-diazoles sont des hétéroaryles très intéressants présents dans de nombreux produits d'intérêt biologique, c'est pourquoi il semblait important de les tester afin de développer une nouvelle réaction de fonctionnalisation de ces hétéroaryles. Tout d'abord, les benzoxazoles ont été couplés dans les conditions optimisées, avec le ligand dppe. Sur le benzoxazole non-substitué, des *gem*-bromofluoroalcènes avec divers groupements électro-attracteurs et électro-donneurs ont été couplés avec des rendements de faibles à excellents (exemples **7a** à **7e**, schéma 70). Le benzoxazole substitué par un chlore a également été couplé avec succès (exemple **7g**, schéma 70). Dans certains cas, l'emploi d'une température de 130 °C (à la place de 110 °C) a été nécessaire pour augmenter les conversions et les rendements de réaction (exemples **7d** et **7g**, schéma 70).



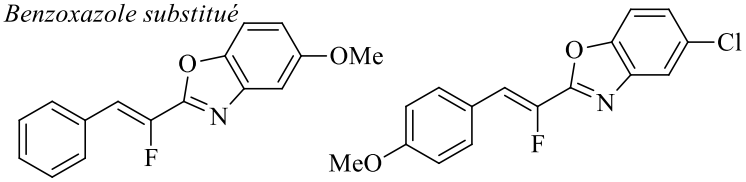
Benzoxazole non substitué



7a : R^1 = H (53%) **7c** : R^1 = CN (25%)

7b : R^1 = OMe (82%) (78%[a]) **7d** : R^1 = Cl (30%, 74% à **130 °C**) **7e** : 35%

Benzoxazole substitué

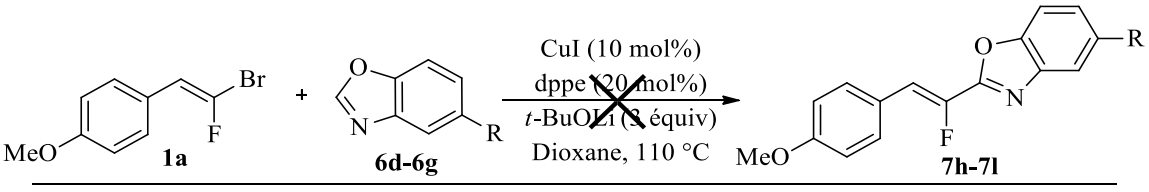


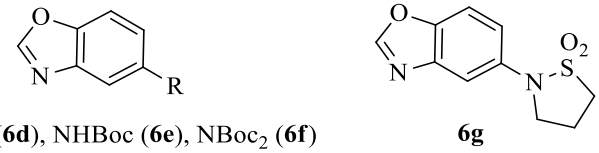
7f : 99% **7g** : 70% à **130 °C**

[a] : bi-catalyse Pd/Cu

Schéma 70 : exemplification de la réaction de couplage sur les benzoxazoles

Certains benzoxazoles, comme le benzo[d]oxazol-5-amine et ses formes protégées, ne réagissent pas dans les conditions réactionnelles (schéma 71). Ces hétéroaryles jouent probablement le rôle de ligand du cuivre, ralentissant considérablement ou inhibant la réaction.



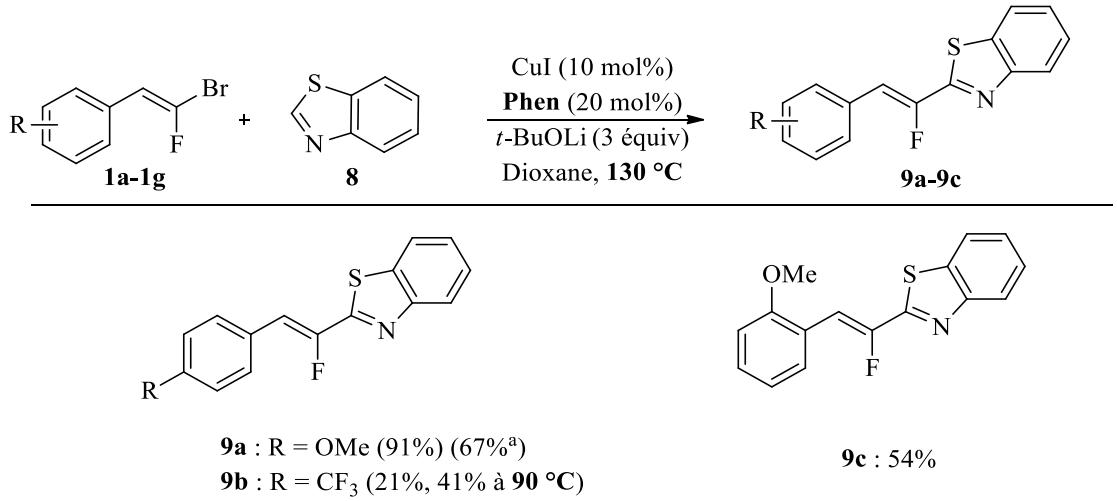


R = NH_2 (**6d**), NHBoc (**6e**), $NBoc_2$ (**6f**) **6g**

Schéma 71 : échecs de la réaction de couplage sur les benzo[d]oxazol-5-amines et dérivés

Certains des benzoxazoles synthétisés ou qui étaient visés sont des analogues fluorés voire des composés bioactifs, mais les considérations de valorisation de ces composés ne seront traitées qu'en fin de manuscrit.

Par la suite, le benzothiazole a été testé mais dans ce cas, l'utilisation de la dppe n'a conduit qu'à 46% de rendement avec le *gem*-bromofluoroalcène portant un méthoxyle en position *para*, montrant une nouvelle fois l'importance cruciale du choix du ligand. Par contre, le rendement est de 91% avec la phénanthroline (exemple **9a**, schéma 72). Le *gem*-bromofluoroalcène portant un groupement trifluorométhyle a été utilisé, mais le produit se dégradant rapidement à 130 °C. La température de réaction a été diminuée à 90 °C ce qui a permis l'obtention d'un rendement moyen de 41% (exemple **9b**, schéma 72). La présence d'un substituant en position *ortho* défavorise la réaction, ne donnant qu'un rendement moyen de 54% (exemple **9c**, schéma 72).



[a] : bi-catalyse Pd/Cu

Schéma 72 : exemplification de la réaction de couplage sur le benzothiazole

Le 4,5-diméthylthiazole a nécessité des quantités plus importantes en catalyseur (20 mol%) et en ligand (40 mol%) afin d'obtenir un bon rendement de 72% en produit de réaction, contre 52% avec 10 mol%/20 mol% de catalyseur/ligand (exemple **11a**, schéma 73). Le *gem*-bromofluoroalcène portant un groupement cyano se dégrade dans ces conditions et ne permet d'obtenir le produit que de manière limitée (exemple **11b**, schéma 73).

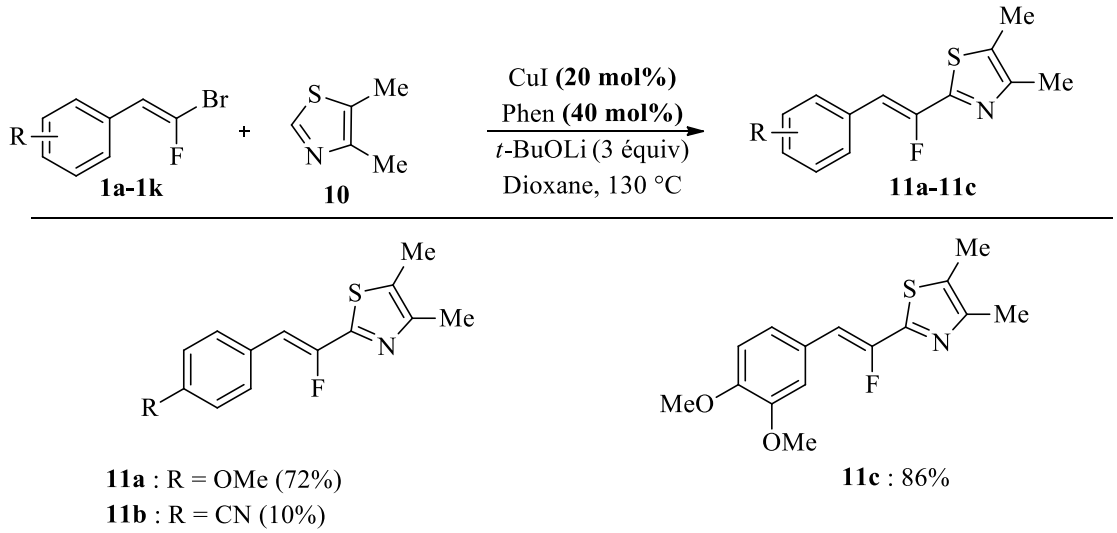
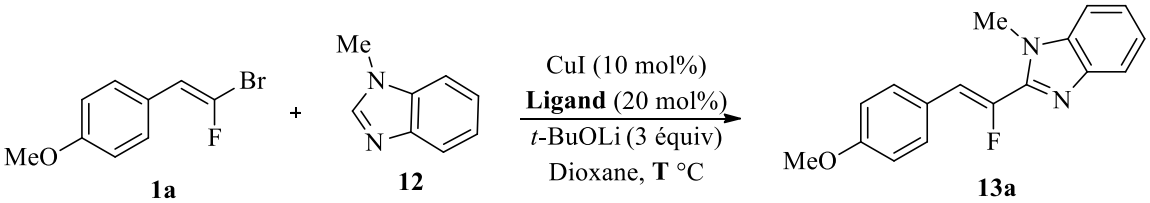


Schéma 73 : exemplification de la réaction de couplage sur le 4,5-diméthylthiazole

Dans les conditions optimisées, le *N*-méthyl-benzimidazole ne réagit pas (entrée 1, tableau 6). En augmentant la température de réaction à 130 °C, un rendement de 43% a été obtenu (entrée 2, tableau 6). L'utilisation de la trans-*N,N'*-diméthylcyclohexa-1,2-diamine comme ligand a permis d'obtenir un rendement de 54% (entrée 3, tableau 6). Par contre, le ligand dppe, utilisé pour les 5-phényloxazoles et les benzoxazoles, n'a conduit qu'à des traces du produit désiré (entrée 4, tableau 6).



Entrée	Ligand	Température	Rendement isolé
1	Phen	110 °C	0%
2	Phen	130 °C	43%
3	***L***	***130 °C***	***54%***
4	dppe	130 °C	<5%

L = trans-*N,N'*-diméthylcyclohexa-1,2-diamine

Tableau 6 : optimisation de la réaction sur le *N*-méthyl-benzimidazole

Avec ces conditions réoptimisées, deux benzimidazoles, l'un avec un groupement méthoxyle en position *para* et l'autre en *ortho* ont été couplés avec des rendements moyens (exemples **13a** et **13c**, schéma 74).

Ces conditions plus dures ont entraîné la dégradation du substrat portant un motif nitrile en *para* (exemple **13b**, schéma 74).

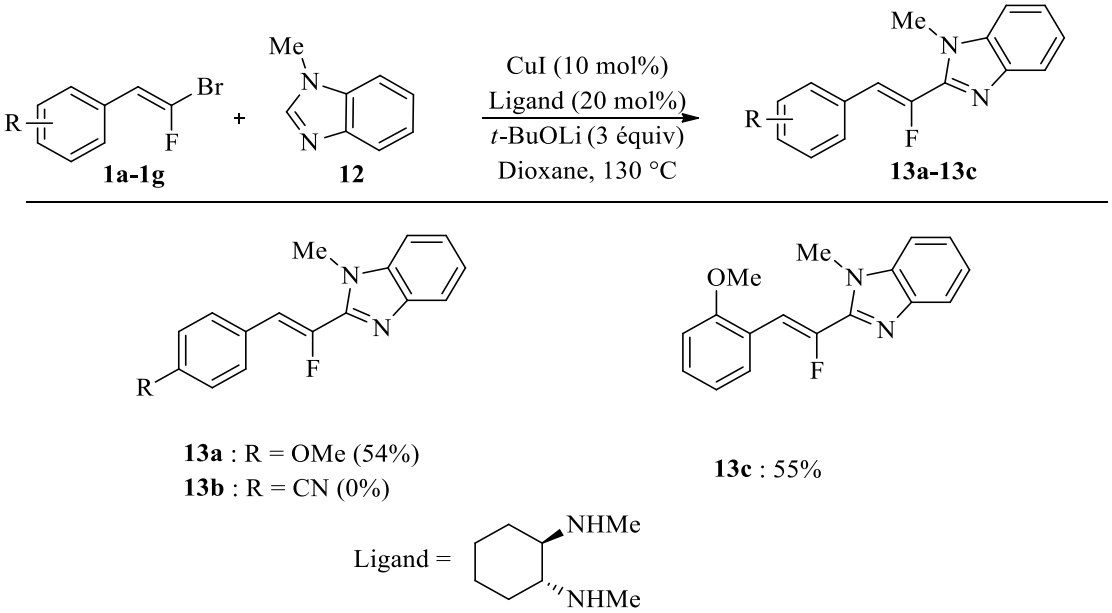


Schéma 74 : exemplification de la réaction de couplage sur le *N*-méthyl-benzimidazole

Tous ces hétéroaryles ont été couplés, avec de modestes à bons rendements. Les benzoxazoles ont pu être couplés dans les mêmes conditions que les 5-phényloxazoles, tandis que le benzothiazole a dû être mis en réaction avec un ligand différent, la phénanthroline. Le 4,5-diméthylthiazole donne de bons rendements en doublant la charge catalytique en cuivre/ligand. Enfin le *N*-méthyl-benzimidazole a nécessité un chauffage à 130 °C et l'utilisation d'un autre ligand, la trans-*N*,*N'*-diméthylcyclohexa-1,2-diamine. La réaction a donc fourni des résultats satisfaisants mais le système catalytique, et en particulier la nature du ligand, a dû être adapté vis-à-vis de l'hétéroaryle utilisé. Le mécanisme de la réaction sera abordé dans le paragraphe suivant.

2) Étude du mécanisme de la réaction

En présence d'une catalyse au cuivre, deux hypothèses peuvent être proposées : un mécanisme ionique similaire à celui proposé par Charette[82] ou un mécanisme radicalaire, par transfert mono-électronique.

Afin d'examiner la stabilité et la réactivité de l'hétéroaryle dans les conditions réactionnelles, celui-ci a été soumis à des conditions du couplage en absence du *gem*-bromofluoroalcène. Il s'avère que l'hétéroaryle dimérise avec un excellent rendement (schéma 75).

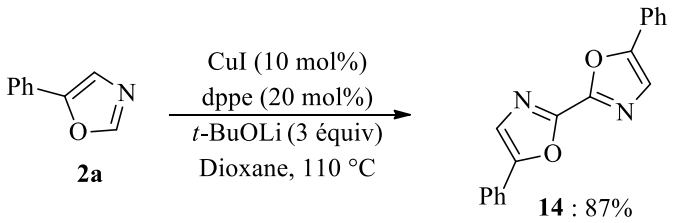


Schéma 75 : dimérisation du 5-phényloxazole en absence de *gem*-bromofluoroalcène

Quant au *gem*-bromofluoroalcène placé dans le milieu réactionnel, celui-ci ne réagit pas en absence d'hétérocycle (schéma 76). Ces deux dernières expériences semblent indiquer que le cycle catalytique conduit d'abord à la formation d'un hétéroarylcuivre, avant la réaction avec le substrat fluoré. Néanmoins, ces réactions ne permettent pas de trancher entre un mécanisme radicalaire ou ionique.

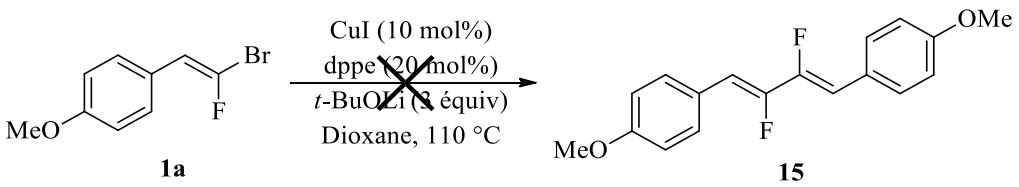


Schéma 76 : réaction du *gem*-bromofluoroalcène en absence d'hétéroaryle

Pour élucider le mécanisme de la réaction, diverses expériences ont été réalisées. Tout d'abord, l'ajout de TEMPO dans le milieu réactionnel a été testé. Ce dernier inhibe la réaction sur le 5-phényloxazole (schéma 77). Cependant, aucun adduit provenant de l'inhibition par le TEMPO et pouvant attester du passage par un mécanisme radicalaire n'a été isolé. Ce résultat est néanmoins à tempérer car plusieurs réactions ont été effectuées sans forcément être reproductibles. De plus, en fonction de l'hétérocycle étudié, l'ajout de TEMPO n'inhibe pas systématiquement la réaction.

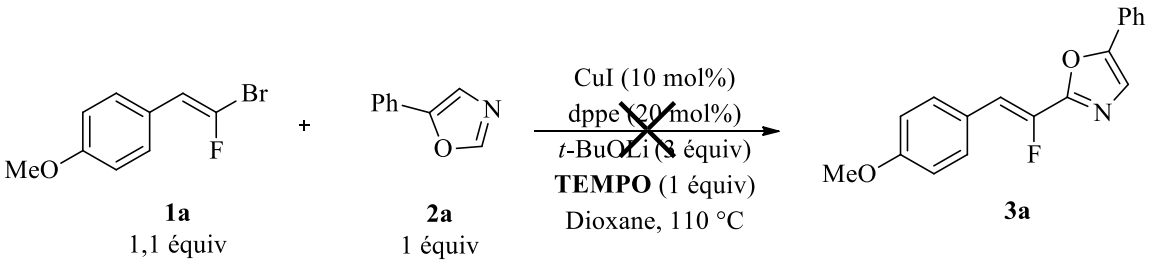


Schéma 77 : réaction de couplage réalisée en présence de TEMPO

Afin de comparer avec la bi-catalyse palladium/cuivre[67], celle-ci a été réalisée en présence de TEMPO, de manière à savoir si l'inhibiteur de radicaux était incompatible avec les substrats. Le rendement de la réaction diminue à 43%, contre 75% sans TEMPO (schéma 78). Il est important de noter que le TEMPO peut servir de ligand du cuivre, pouvant dans les deux cas expliquer la variation des rendements.

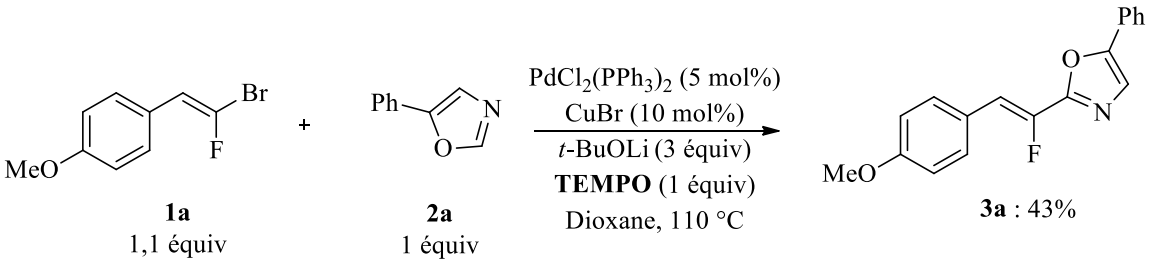


Schéma 78 : réaction en bi-catalyse palladium/cuivre avec ajout de TEMPO

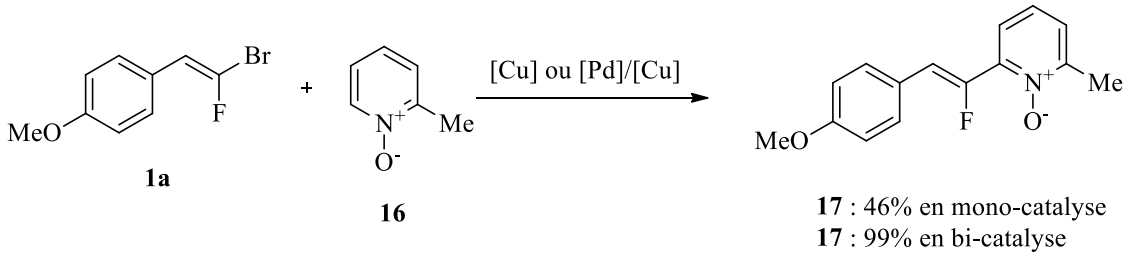
Enfin, aucun adduit n'ayant pu être détecté, il n'a pas été possible de trancher en faveur d'une des deux hypothèses initiales et le mécanisme n'a pas été étudié davantage par manque de temps.

3) Conclusion et perspectives

Un grand nombre d'exemples de couplage en mono-catalyse au cuivre a été réalisé en faisant varier la nature du *gem*-bromofluoroalcène et de l'hétéroaryle. Parmi les avantages de la mono-catalyse au cuivre, figurent un système catalytique plus économique et des conditions réactionnelles à adapter permettant de coupler une large variété d'hétéroaryles. À noter que cette réaction peut donner avec les substrats porteurs de groupements électro-donneurs des rendements supérieurs à ceux obtenus en bi-catalyse palladium/cuivre. Cependant, le système palladium/cuivre permet de coupler des *gem*-bromofluoroalcènes portant une chaîne alkyle ou tétrasubstitués, ainsi que les *gem*-bromofluoroalcènes porteurs de groupements électro-attracteurs plus efficacement, montrant la bonne complémentarité des

deux systèmes catalytiques. Cette partie a abouti à la publication d'un article[83] et représente une évolution significative des précédents travaux du laboratoire.

En guise de perspectives pour cette première partie de travail, des travaux portant sur les réactions de couplage des pyridines *N*-oxydes ont été entrepris. Cette étude a permis de montrer que les composés formés sont sensibles et se dégradent partiellement dans le milieu réactionnel lorsque la cinétique de réaction est trop lente, ce qui est le cas en mono-catalyse au cuivre. En revanche, la bi-catalyse palladium/cuivre a permis d'accélérer la réaction et d'obtenir ainsi de très bons rendements (schéma 79).



[Cu] = CuI (10 mol%), Phen (20 mol%), *t*-BuOLi (2 équiv), Dioxane, 110 °C
[Pd]/[Cu] = $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), BINAP (7,5 mol%), CuBr (10 mol%), *t*-BuOLi (2 équiv), Dioxane, 110 °C

Schéma 79 : réaction de couplage sur les pyridines *N*-oxydes en mono- et en bi-catalyse

Ces travaux doivent néanmoins être complétés et approfondis afin d'observer les limites et les possibilités de cette méthodologie.

[83] K. Rousée, C. Schneider, J.-P. Bouillon, V. Levacher, C. Hoarau, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 353.

2) Réactivité radicalaire des *gem*-bromofluoroalcènes

A) Création de liaisons Csp^2-P : synthèses d'alcénylphosphines

Les alcénylphosphines forment une classe intéressante de composés qui peuvent être utilisés comme ligands en catalyse, en tant qu'intermédiaires synthétiques, ou encore dans la chimie des polymères. Trois voies de synthèse des alcénylphosphines sont principalement décrites dans la bibliographie : 1) à partir d'un phosphore électrophile et d'un alcène ; 2) à partir d'un phosphore nucléophile et d'un alcène ; 3) par hydrophosphination d'un alcyne (schéma 80). Ces trois voies seront succinctement présentées afin d'introduire la chimie des phosphines et de leurs dérivés, avant de parler du projet développé durant cette thèse ; projet consistant en la synthèse de nouveaux ligands phosphorés et fluorés de type alcénylphosphines.

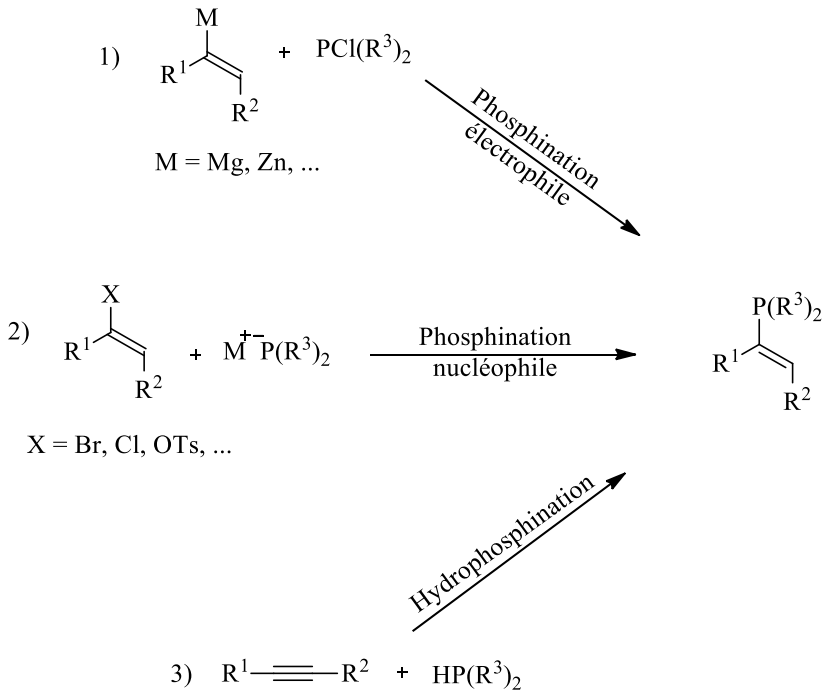


Schéma 80 : voies de synthèse principales des alcénylphosphines

1) Phosphination électrophile

Cette première voie de synthèse des alcénylphosphines implique un phosphore électrophile de type halogénophosphine. Par exemple, l'équipe de Gates a mis en réaction des réactifs de Grignard vinyliques avec des dichlorophosphines[84], obtenant ainsi, par réaction de substitution nucléophile, des phosphines secondaires avec des rendements de moyens à bons (schéma 81).

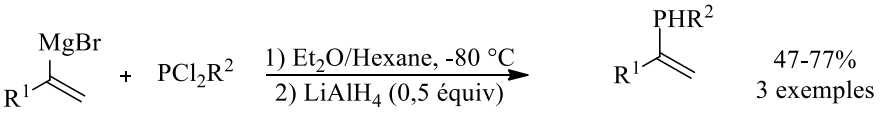


Schéma 81 : synthèse de phosphines secondaires par le groupe de Gates

Un autre exemple a été décrit par le groupe de Takahashi[85]. Cette fois, un organozincique est mis en réaction avec la chlorodiphénylphosphine en présence de chlorure de cuivre (I) (schéma 82) pour fournir l'alcénylphosphine avec un rendement moyen.

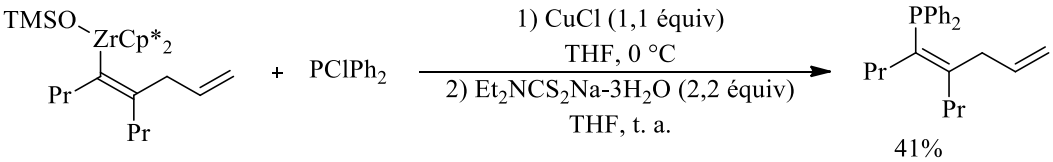


Schéma 82 : synthèse de phosphine par le groupe de Takahashi

Après cette rapide introduction sur la synthèse d'alcénylphosphines avec un réactif phosphoré électrophile, les synthèses impliquant un phosphore nucléophile vont maintenant être rapidement présentées.

[84] M. Yam, C.-W. Tsang, D. P. Gates, *Inorg. Chem.*, **2004**, *43*, 3719.
[85] T. Miyaji, Z. Xi, K. Nakajima, T. Takahashi, *Organometallics*, **2001**, *20*, 2859.

2) Phosphination nucléophile

Les méthodes de synthèse des alcénylphosphines impliquant un phosphore nucléophile nécessitent la présence d'un métal de transition. Par exemple, le groupe de Beletskaya a mis au point des couplages catalysés au palladium[86] ou au nickel[87], entre des alcènes chlorés ou bromés et une phosphine secondaire. Des phosphines tertiaires sont obtenues avec des rendements de bons à excellents (schéma 83).

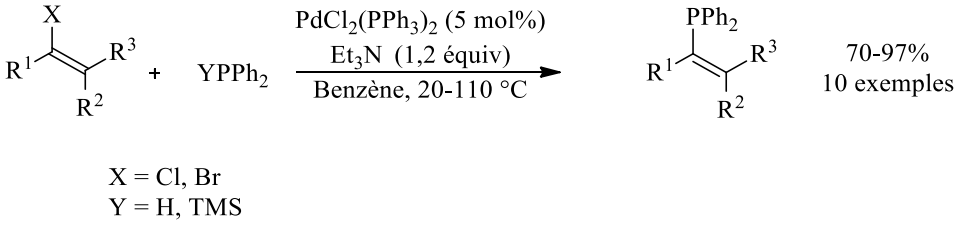


Schéma 83 : réaction de couplage au palladium du groupe de Beletskaya

Le groupe de Gilbertson a réalisé le même type de réaction sur des triflates d'alcènes[88]. Cette méthodologie fournit des rendements de bons à excellents. Une seconde étape *in situ* permet de protéger la phosphine obtenue sous forme de complexe phosphine-borane (schéma 84).

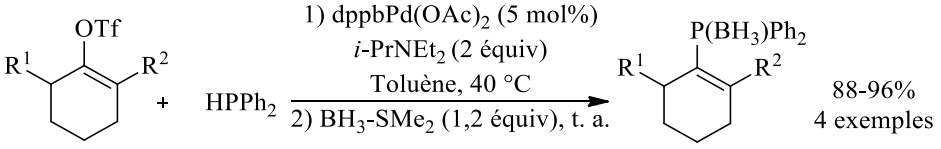


Schéma 84 : réaction de couplage au palladium du groupe de Gilbertson

L'équipe de Buchwald a également décrit le couplage entre la diphénylphosphine et un iodoalcène utilisant l'iodure de cuivre comme catalyseur[89] (schéma 85). Le rendement est bon. Cependant, il n'y a qu'un exemple réalisé dans ces conditions ; cette méthode étant surtout appliquée aux iodures d'aryles.

[86] M. A. Kazankova, E. A. Chirkov, A. N. Kochetkov, I. V. Efimova, I. P Beletskaya, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 573.
[87] M. O. Shulyupin, E. A. Chirkov, M. A. Kazankova, I. P Beletskaya, *Synlett*, **2005**, 658.
[88] S. R. Gilbertson, Z. Fu, G. W. Starkey, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 8509.
[89] D. Gelman, L. Jiang, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2315.

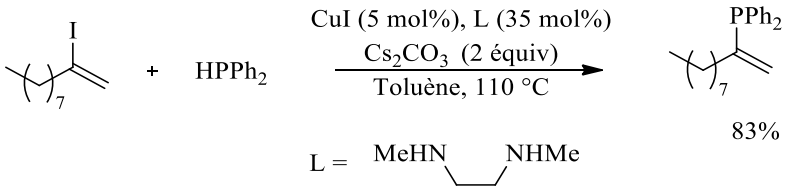


Schéma 85 : réaction de couplage au cuivre du groupe de Buchwald

Après cette rapide présentation des méthodes de synthèse d'alcénylphosphines à partir de réactif phosphoré nucléophile et d'halogénures d'alcènes, les réactions d'hydrophosphination d'alcynes vont maintenant être abordées.

3) Hydrophosphination d'alcynes

La réaction d'hydrophosphination d'alcynes peut être réalisée dans différentes conditions. Pour commencer, la réaction d'hydrophosphination en milieu basique va être abordée, avec un exemple réalisé par le groupe de Schmidbaur[90]. Un alcyne et la diphénylphosphine ont été mis en réaction avec une quantité catalytique de *tert*-butanolate de potassium. Un bon rendement ainsi qu'une bonne régiosélectivité de 10/1 en faveur du produit **A** ont été obtenus. De plus, le produit **A** est obtenu de manière 100 % stéréosélective (schéma 86).

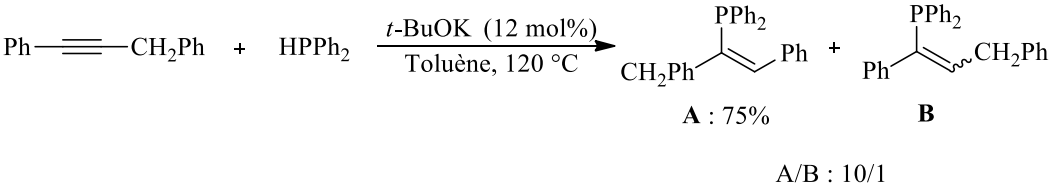


Schéma 86 : réaction d'hydrophosphination d'alcyne en milieu basique

Le groupe de Heesche a travaillé sur l'hydrophosphination en condition radicalaire en utilisant l'AIBN comme amorceur[91]. La réaction est régiospécifique, et la stéréosélectivité est de bonne à excellente. Quant aux rendements, ils sont de faibles à bons (schéma 87).

[90] H. Schmidbaur, C. M. Frazao, G. Reber, G. Müller, *Chem. Ber.*, **1989**, *122*, 259.
[91] a) T. N. Mitchell, K. Heesche, *J. Organomet. Chem.*, **1991**, *409*, 163 ; b) K. Heesche-Wagner, T. N. Mitchell, *J. Organomet. Chem.*, **1994**, *468*, 99.

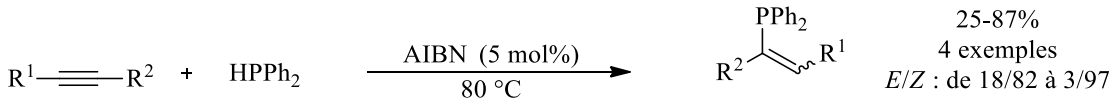


Schéma 87 : réaction d'hydrophosphination d'alcynes en condition radicalaire

L'équipe de Beletskaya a également décrit la réaction d'hydrophosphination catalysée par un métal de transition[92]. En fonction du catalyseur utilisé (palladium ou nickel), la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction changent, mais aucune explication n'a été avancée. Les rendements sont de faibles à bons (schéma 88).

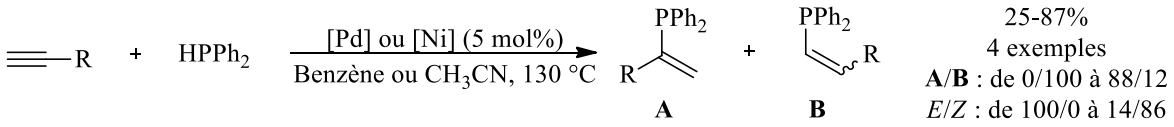


Schéma 88 : réaction d'hydrophosphination d'alcynes catalysée par un métal de transition

Ces réactions sont les principales voies d'accès aux alcénylphosphines. Dans le cas présent, des mono-fluoroalcènes seront utilisés pour obtenir des alcénylphosphines fluorées. Cela exclut donc les réactions d'hydrophosphination qui demanderaient d'utiliser un fluoroalcyne, espèce instable et qui n'a jamais pu être isolée au laboratoire.

B) Contexte du projet

Dans le cadre d'une collaboration avec le professeur Annie-Claude Gaumont et le docteur Sami Lakhdar (UMR 6507 de Caen (LCMT)), il a été envisagé d'utiliser des méthodes de couplages croisés afin de créer des composés inédits contenant une liaison carbone-phosphore sur les mono-fluoroalcènes (schéma 89).

[92] M. A. Kazankova, I. V. Efimova, A. N. Kochetkov, V. V. Afanas'ves, I. P. Beletskaya, Synlett, **2001**, 497.

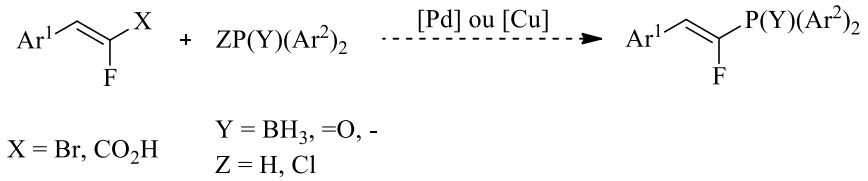


Schéma 89 : projet de collaboration entre le COBRA et le LCMT

Devant le grand nombre de possibilités offertes, que ce soit la source de phosphore (qui peut être nucléophile ou électrophile) ou le mono-fluoroalcène, un choix a été fait concernant la réaction modèle. L'idée était d'introduire un phosphore nucléophile sur un partenaire électrophile, en l'occurrence un *gem*-bromofluoroalcène (schéma 90). Vis-à-vis de la phosphine, il fallait choisir entre une phosphine libre, un oxyde de phosphine et un complexe phosphine-borane. La première est trop sujette à l'oxydation, et la seconde est difficile à réduire pour obtenir la phosphine libre. En revanche, le complexe phosphine-borane est relativement stable à l'oxydation et peut être aisément déprotégé[93]. En outre, des travaux avaient déjà été réalisés par le groupe de Caen sur les couplages croisés pallado-catalysés sur ce type de phosphines[94].

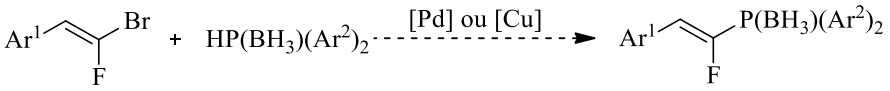


Schéma 90 : hypothèse de travail

C) Bibliographie

1) Création de liaison carbone-phosphine-borane par couplage organométallique

a) Couplage par catalyse au palladium

Des réactions de couplage au palladium, afin de fonctionnaliser les phosphines boranes, ont été entreprises dès 1999, par le groupe de Lipshutz[95] (schéma 91). Des aryles portant un groupement triflate

[93] T. Imamoto, T. Oshiki, T. Onozawa, T. Kusumoto, K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5244.
[94] a) C. Alayrac, S. Lakhdar, I. Abdelllah, A.-C. Gaumont, *Top. Curr. Chem.*, **2014**, 565 ; b) D. Julienne, J.-F. Lohier, O. Delacroix, A.-C. Gaumont, *J. Org. Chem*, **2007**, *72*, 2247 ; c) E. Bernoud, C. Alayrac, O. Delacroix, A.-C. Gaumont, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 3239 ; d) D. Julienne, O. Delacroix, J.-F. Lohier, J. Sopkava de Oliveira-Santos, A.-C. Gaumont, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, 2489.
[95] B. H. Lipshutz, D. J. Buzard, C. S. Yun, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 201.

ou nonaflate ont été couplés avec le complexe diphénylphosphine-borane, en présence de palladium et d'une base. Les rendements sont de bons à quantitatifs.

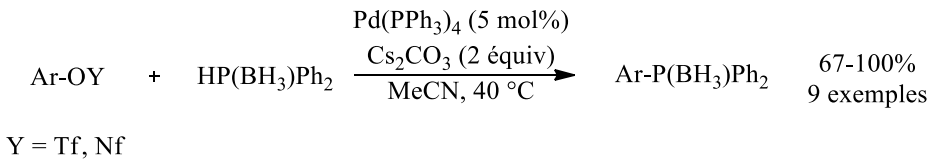


Schéma 91 : réaction de couplage du groupe de Lipshutz

En 2007, l'équipe de Gaumont a mis au point le même type de méthodologie, portant sur les couplages de phosphines boranes et de divers triflates d'alcènes[94b] (schéma 92). Les rendements sont de moyens à très bons.

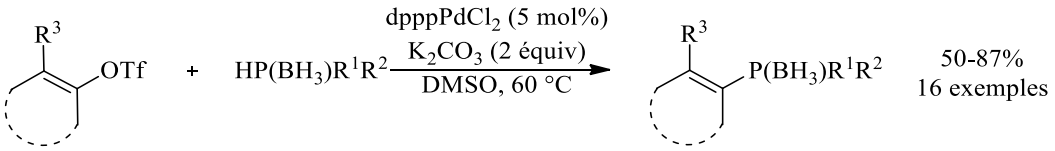


Schéma 92 : réaction de couplage du groupe de Gaumont

Le groupe de Gaumont s'est également intéressé aux couplages impliquant un phosphore chiral permettant une phosphination asymétrique des alcènes[94d,96] (schéma 93). Par dédoublement cinétique, un rapport énantiomérique *S*/*R* de 78/22 a été obtenu à partir du complexe phosphine-borane racémique.

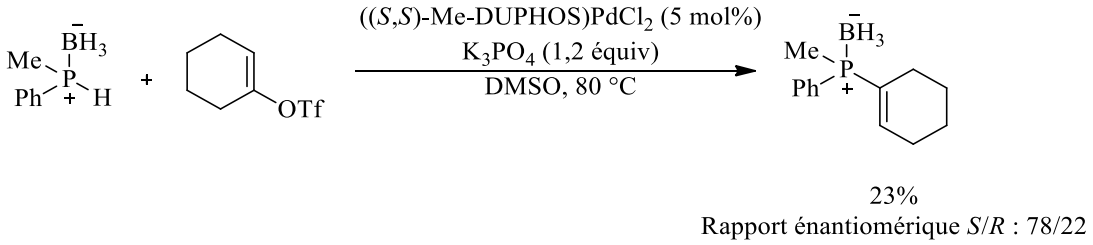


Schéma 93 : réaction de phosphination asymétrique du groupe de Gaumont

[96] D. Julienne, O. Delacroix, A.-C. Gaumont, *C. R. Chimie*, **2010**, *13*, 1099.

En 2012, le groupe de Gillaizeau a mis au point une méthode de couplage entre des phosphines boranes et des hétérocycles azotés insaturés porteurs de groupements phosphites[97] (schéma 94). Les rendements sont de faibles à excellents.

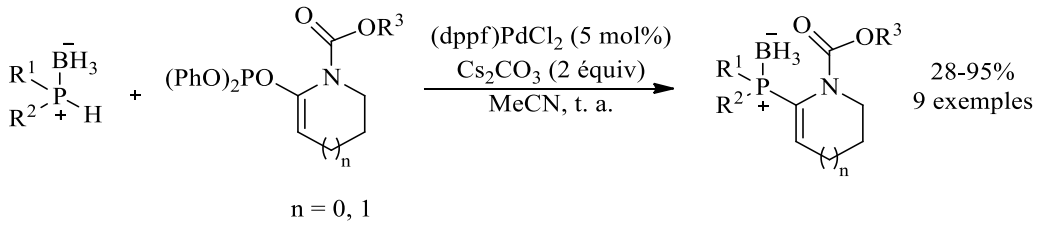


Schéma 94 : réaction de phosphination du groupe de Gillaizeau

Si le palladium est assez courant pour de tels couplages, le cuivre peut également être utilisé pour créer des liaisons carbone-phosphine-borane.

b) Couplage par catalyse au cuivre

À l'instar des couplages présentés dans la partie précédente, des couplages utilisant du cuivre à la place du palladium ont été développés. Cependant, outre les travaux de Buchwald[89], présentés précédemment il n'existe pas d'autre exemple de synthèse d'alcénylphosphine, ni de synthèse de complexe d'alcénylphosphine-borane par ce type de catalyse.

En revanche, il existe des exemples de synthèses d'alcynylphosphines boranes catalysées au cuivre. Le groupe de Gaumont a développé, en 2011, une méthode de phosphination au cuivre d'alcynes bromés[94c]. Des rendements de moyens à quantitatifs ont été obtenus (schéma 95).

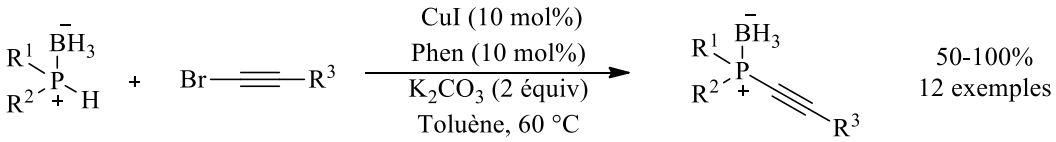


Schéma 95 : réaction de couplage au cuivre du groupe de Gaumont

[97] M. Cieslikiewicz, A. Bouet, S. Jugé, M. Toffano, J. Bayardon, C. West, K. Lewinski, I. Gillaizeau, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 1101.

Le groupe d'Evano s'est aussi intéressé à la phosphination, en utilisant directement l'alcynure de cuivre[98]. Cette réaction sort du cadre de la stricte catalyse au cuivre, mais elle mérite d'être mentionnée. Sous atmosphère d'oxygène, à température ambiante dans le toluène, des rendements de faibles à bons ont été obtenus, avec une rétention de la configuration du phosphore dans le cas où les groupements R^1 et R^2 sont différents (schéma 96).

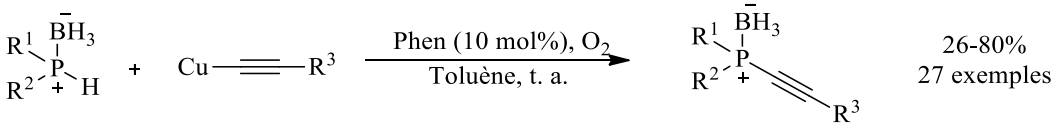


Schéma 96 : réaction de couplage au cuivre du groupe d'Evano

Dans la bibliographie, il apparait que la plupart des réactions impliquant un complexe phosphine-borane et plus généralement un phosphore nucléophile (outre les réactions d'hydrophosphination) nécessitent un métal de transition. Il existe cependant quelques travaux n'utilisant pas de métal de transition ; ceux-ci sont décrits ci-après.

2) Création de liaison carbone-phosphine-borane sans métal de transition

Les méthodologies de couplage sans utiliser de métal de transition sont intéressantes, puisqu'elles permettent de s'affranchir de catalyseurs coûteux et/ou toxiques. Mais de tels exemples sont rares et souffrent de désavantages comme des conditions expérimentales drastiques ou des rendements modérés. Dans le cadre de la création de liaison Csp^2-P, le groupe de Lipshutz a mentionné une réaction réalisée sans palladium[95]. La réaction n'a été réalisée que sur un exemple et a donné 60% de rendement, contre 89% en présence de palladium (schéma 97). À noter qu'aucune hypothèse n'a été faite sur le mécanisme d'obtention de ce composé.

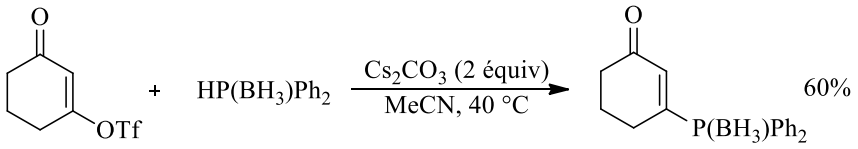


Schéma 97 : réaction de couplage du groupe de Lipshutz

[98] K. Jouvin, R. Veillard, C. Theunissen, C. Alayrac, A.-C. Gaumont, G. Evano, *Org. Lett.*, **2013**, *46*, 8636.

La réalisation de cette réaction sans métal de transition soulève la question de son mécanisme. La réactivité radicalaire des phosphines boranes a été étudiée dès les années 80 par Baban et Roberts[99]. Par résonnance paramagnétique électronique, ils ont montré la formation du radical du complexe phosphine-borane à température ambiante à partir du complexe du diphénylphosphine-borane et du radical *tert*-butoxyle (schéma 98).

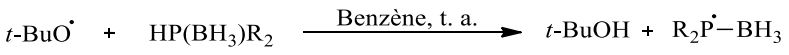


Schéma 98 : réaction de formation du radical du complexe diphénylphosphine-borane

Par la suite, le groupe de Backer a réalisé la dimérisation du complexe diphénylphosphine-borane en présence de 1,1′-azobis(cyclohexanecarbonitrile), un initiateur de radicaux[100]. Aucun mécanisme n'a été proposé, mais il semble cependant probable qu'une réaction radicalaire permette la réaction d'homocouplage avec de bons rendements (schéma 99).

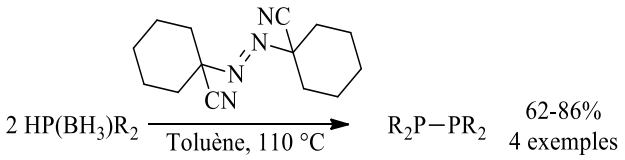


Schéma 99 : réaction d'homocouplage de phosphines boranes du groupe Backer

Si les phosphines boranes montrent une réactivité probablement radicalaire permettant des couplages sans utilisation de métal de transition, les *gem*-bromofluoroalcènes ont également été étudiés en conditions radicalaires ; comme le montrent les études ci-après.

3) Réactivité radicalaire des gem-bromofluoroalcènes

Deux groupes ont étudié les radicaux formés par les *gem*-bromofluoroalcènes : les groupes de Galli[101a] et de Lodder[101b]. Indépendamment, ces deux groupes ont montré la possibilité de former un radical non-

[99] a) J. A. Baban, B. P. Roberts, *J. Chem. Soc. Trans. Perkins II*, **1984**, 1717 ; b) J. A. Baban, B. P. Roberts, *J. Chem. Soc. Trans. Perkins II*, **1986**, 1607.
[100] R. J. Backer, E. Hashem, *Helv. Chim. Acta*, **2010**, 1081.
[101] A) C. Galli, A. Guarnieri, H. Koch, P. Mencarelli, Z. Rappoport, *J. Org. Chem.*, **1996**, *62*, 4072 ; b) T. P. M. Goumans, K. van Alem, G. Lodder, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 435.

isomérisable à partir d'un *gem*-bromofluoroalcène (équation 1, schéma 100), contrairement à d'autres radicaux vinyliques, où le fluor est remplacé par un méthyle par exemple (équation 2, schéma 100).

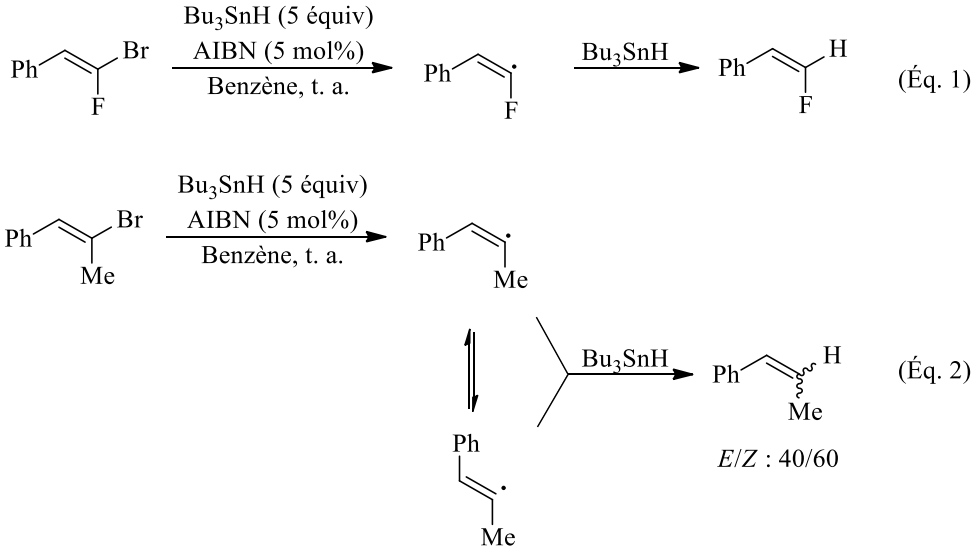


Schéma 100 : réaction d'hydrodébromation radicalaire d'alcènes

Outre ces travaux, il n'y pas d'article dans la bibliographie portant sur la réactivité radicalaire des *gem*-bromofluoroalcènes, ni de réaction de couplages par cette voie. Ceci permet donc d'envisager la réaction de couplage entre les *gem*-bromofluoroalcènes et les phosphines boranes sans utilisation de métal de transition, et *via* un mécanisme radicalaire.

Bien qu'initialement le projet concernait les couplages des bromofluoroalcènes avec des phosphines boranes catalysés par un métal de transition, en s'inspirant des travaux réalisés à Caen[94,96,98], il est rapidement apparu que ce dernier n'était pas nécessaire au bon déroulement de la réaction. Ainsi, une base a suffi pour obtenir le produit désiré (schéma 101). Ces réactions ont fait l'objet d'une étude expérimentale décrite ci-après.

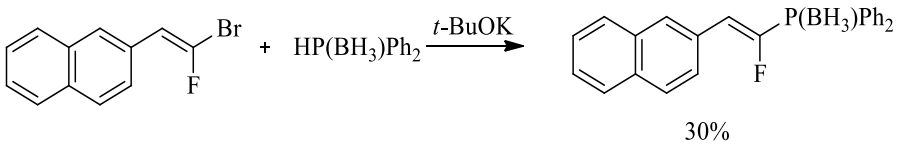


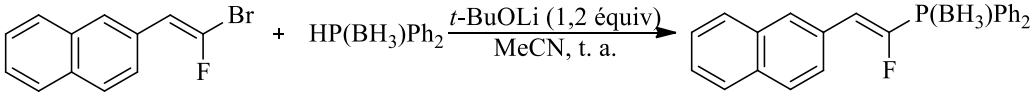
Schéma 101 : travail préliminaire réalisé

D) Étude de la réaction de phosphination de mono-fluoroalcènes

1) Mise au point de la réaction et exemplification de la réaction

a) Optimisation des paramètres réactionnels

Le travail préliminaire effectué sur la réaction de phosphination de mono-fluoroalcènes ayant permis d'éliminer le métal de transition de la réaction de synthèse de l'alcénylphosphine, le complexe diphénylphosphine-borane et le (*E*)-2-(2-bromo-2-fluorovinyl)naphtalène ont été choisis comme substrats modèles, en présence de *tert*-butanolate de lithium dans l'acétonitrile ; les premiers tests ont donné 30% de rendement en produit isolé (schéma 102).



1j 1 équiv — **18a** 1,1 équiv — **19a** 30% (62% de conversion)

Schéma 102 : réaction modèle

L'atome de bore, présent sur le complexe phosphine-borane, semble indispensable à la réaction. En effet, la phosphination du *gem*-bromofluoroalcène n'a pas lieu et le produit de départ est récupéré, que ce soit en présence de la phosphine libre (équation 1, schéma 103) ou de l'oxyde de phosphine (équation 2, schéma 103).

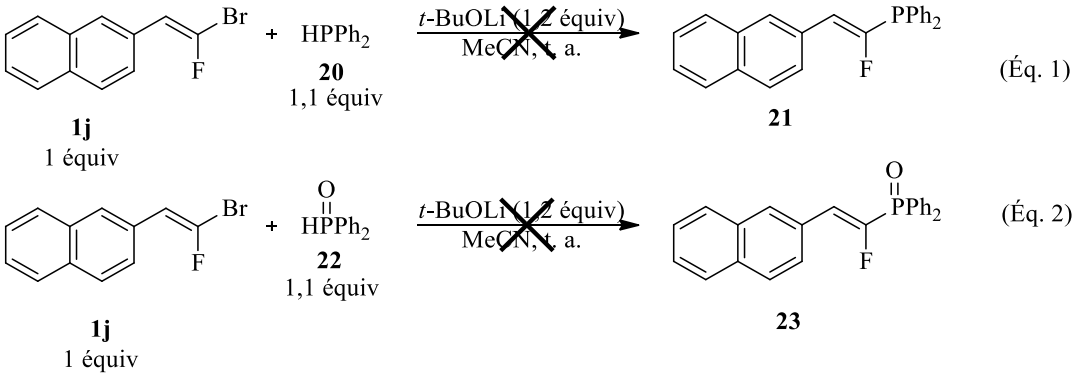
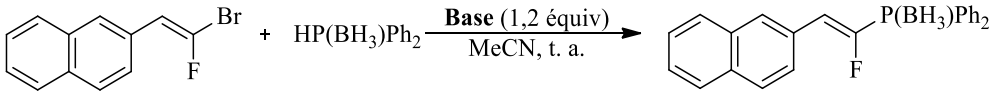


Schéma 103 : réactions avec différentes sources de phosphore

L'influence de la base a ensuite été étudiée. Il s'avère que la nature de la base ne modifie que peu le rendement en produit isolé : un rendement de 30% est obtenu avec le *tert*-butanolate de potassium ou de lithium (entrées 1 et 2, tableau 7) et de 32% avec le carbonate de césium (entrée 3, tableau 7). Ce dernier a donc été choisi pour la suite de l'étude, étant une base moins forte et donc plus susceptible de tolérer des fonctions sensibles. À noter que la réaction n'a pas lieu en absence de base (entrée 4, tableau 7). Il est possible de remarquer que les conversions sont très différentes des rendements isolés, l'optimisation de la méthode de purification du composé **19a** a été étudiée.

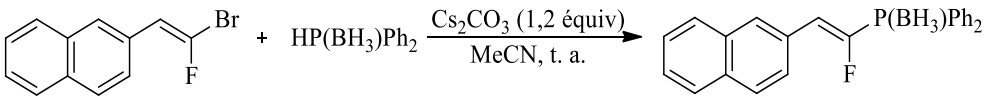


1j 1 équiv — **18a** 1,1 équiv — **19a**

Entrée	Base	Conversion	Rendement isolé
1	*t*-BuOK	62%	30%
2	*t*-BuOLi	63%	30%
3	***Cs_2CO_3***	***70%***	***32%***
4	-	0%	0%

Tableau 7 : influence de la nature de la base sur la réaction

Une simple filtration sur fritté n'a pas permis de séparer le produit de réaction du complexe diphénylphosphine-borane restante (entrée 1, tableau 8). Les filtrations sur une fine couche de silice, d'alumine basique ou neutre ont donné des rendements moyens d'environ 45% (entrées 2 à 4, tableau 8). Les colonnes sur silice, déshydratée ou non, ont conduit à des rendements non satisfaisants, de 14% et 25% respectivement (entrées 5 et 6, tableau 8). Une colonne sur alumine basique a fourni un rendement de 32% (entrée 7, tableau 8) et une colonne sur alumine neutre a donné le meilleur rendement isolé de 63% (entrée 8, tableau 8). Lors de la suite de cette étude, il s'est avéré que les stabilisants des solvants avaient également une influence sur les rendements, puisque l'utilisation de dichlorométhane stabilisé par l'éthanol a conduit à une dégradation du produit lors de la purification sur alumine neutre (entrée 9, tableau 8).



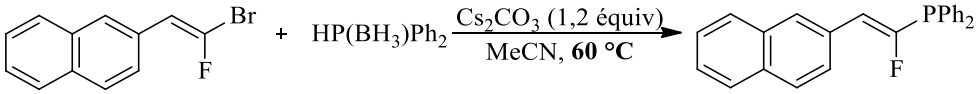
1j 1 équiv — **18a** 1,1 équiv — **19a**

Entrée	Méthode de purification	Rendement	Commentaire
1	Filtration sur fritté[a]	[b]	Présence de sous-produits
2	Filtration sur gel de silice[a]	[b]	
3	Filtration sur alumine basique[a]	45%	
4	Filtration sur alumine neutre[a]	49%	Présence de sous-produits
5	Colonne sur gel de silice[a]	25%	
6	Colonne sur silice déshydratée[a]	14%	
7	Colonne sur alumine basique[a]	32%	
8	***Colonne sur alumine neutre[a]***	***63%***	
9	Colonne sur alumine neutre[c]	[b]	Dégradation du produit

a) Solvant : CH_2Cl_2 stabilisé par l'amylène. b) Rendement non-déterminé. c) Solvant : CH_2Cl_2 stabilisé par l'éthanol.

Tableau 8 : influence de la méthode de purification sur le rendement de la réaction

Afin de synthétiser de nouveaux ligands phosphorés, l'obtention de la phosphine libre était indispensable. Il s'avère que la déprotection de la phosphine est aisée, et peut-être réalisée en même temps que le couplage, lorsque la réaction est réalisée à 60 °C à la place de t. a.. Cette déprotection facile est probablement due à la présence de l'atome de fluor qui fragilise la liaison phosphore-bore par son effet inductif électro-attracteur (schéma 104).



1j 1 équiv — **18a** 1,1 équiv — **21** : 43%

Schéma 104 : séquence de phosphination/déprotection *in situ*

L'optimisation des conditions de la réaction et surtout de l'étape de la purification ont permis d'obtenir un rendement satisfaisant de 63% en phosphine libre. De plus, une méthode de déprotection *in situ* a été mise au point afin d'obtenir directement la phosphine libre en fin de réaction. L'exemplification de la réaction va être abordée dans le paragraphe suivant.

b) Exemplification de la réaction

L'exemplification a été réalisée dans un premier temps en faisant varier la nature du *gem*-bromofluoroalcène. Celui-ci a tout d'abord été substitué en position *para* avec divers groupements électro-donneurs (exemples **19c** et **19d**, schéma 105) et électro-attracteurs (exemples **19f** à **19h**, schéma 105). Les produits de réaction ont été obtenus avec des rendements de faibles à très bons (de 22 à 85%). De manière générale, les aryles appauvris en électrons donnent de meilleurs rendements que les aryles enrichis en électrons. Un *gem*-bromofluoroalcène possédant un chlore en position *méta* a fourni le produit de couplage avec un rendement moyen de 49% (exemple **19c**, schéma 105). L'analogue présentant un méthyle en position *ortho* du *gem*-bromofluoroalcène a fourni un bon rendement de 84% (exemple **19j**, schéma 105). Par contre, les produits issus des *gem*-bromofluoroalcènes portant deux ou trois groupements méthoxy n'ont pas pu être isolés, à cause de conversions très faibles (exemples **19k** et **19l**, schéma 105). Enfin, un *gem*-bromofluoroalcène avec une chaîne phénéthyle a été synthétisé et utilisé, mais malheureusement aucun produit de réaction n'a été obtenu (exemple **19m**, schéma 105).

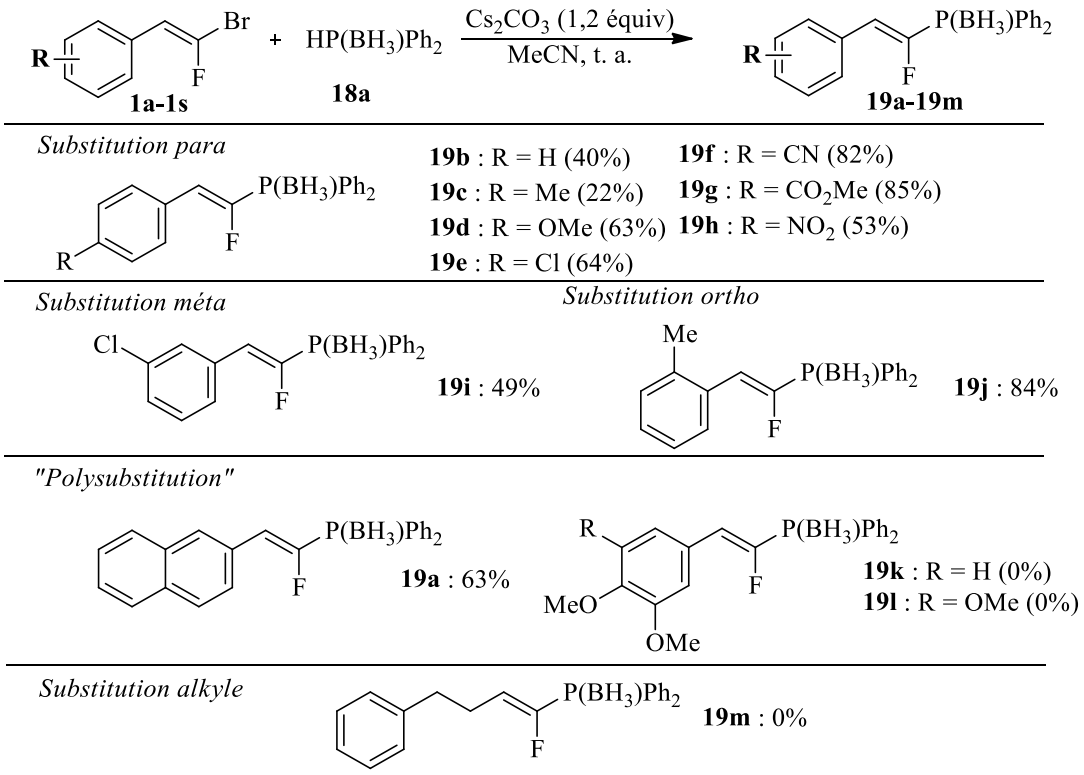


Schéma 105 : exemplification de la réaction avec le complexe diphénylphosphine-borane

Ensuite, l'influence de la nature du complexe phosphine-borane a été étudiée. Avec un groupement méthoxy en position *para* de l'aryle du complexe phosphine-borane les rendements diminuent, probablement en raison d'une diminution de l'acidité du proton de la phosphine. Divers *gem*-bromofluoroalcènes ont néanmoins été utilisés avec ce complexe phosphine-borane : le dérivé naphtyle a permis d'obtenir 38% de rendement (exemple **19n**, schéma 106), le *para* cyanophényle 47% (exemple **19o**, schéma 106) et le *méta* chlorophényle 18% de rendement (exemple **19p**, schéma 106). Un motif trifluorométhyle en position *para* de l'aryle de la phosphine n'a pas permis l'isolation des produits attendus, que ce soit avec le *gem*-bromofluoroalcène portant un naphtyle ou trifluorométhylphényle en position *para* (exemples **19q** et **19r**, schéma 106), ces composés se dégradant rapidement, soit lors de la réaction, soit lors de la purification. Enfin, la phosphine avec un groupement méthyle en position *ortho* dimérise immédiatement, et n'a pas le temps de réagir avec le *gem*-bromofluoroalcène (exemple **19s**, schéma 106).

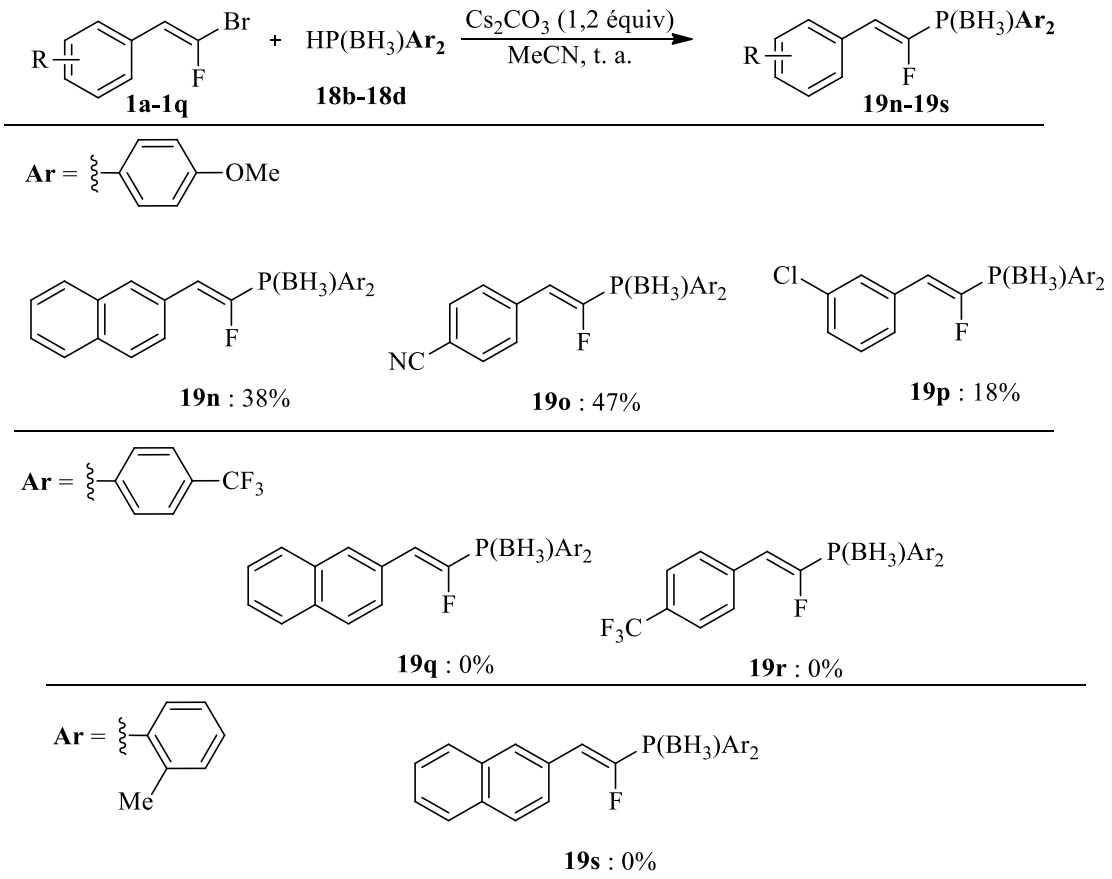


Schéma 106 : exemplification de la réaction de phosphination avec différentes phosphines boranes

Des phosphines boranes portant des chaînes alkyles ont également été utilisées, sans succès (schéma 107). La phosphine dimérise à l'instar des observations faites par le groupe de Backer[100], et le *gem*-bromofluoroalcène subit une hydrodébromation.

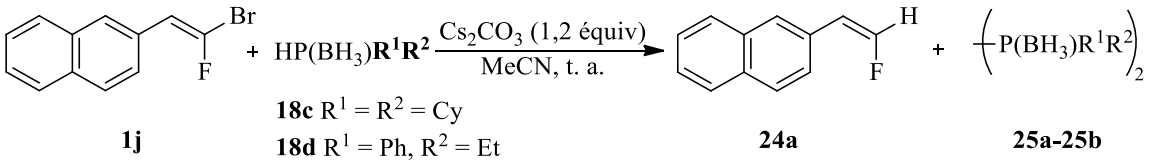


Schéma 107 : réaction de phosphination avec des phosphines boranes portant des chaînes alkyles

En dépit de l'exemplification relativement limitée, de nombreuses données ont été obtenues concernant le mécanisme de la réaction, qui va maintenant être abordé.

2) Étude du mécanisme de la réaction

À partir des constatations expérimentales, telles que la dimérisation des phosphines boranes à chaîne alkyle (et d'autres qui seront abordées ci-après), ainsi que des informations bibliographiques, un mécanisme de type $S_{RN}1$ (substitution radicalaire nucléophile aromatique[102]) a été postulé (schéma 108). Dans un premier temps, le complexe phosphine-borane est déprotonnée pour donner l'espèce anionique du complexe phosphure-borane (étape **I**). Cette dernière va transférer un électron au *gem*-bromofluoroalcène, qui va être impliqué dans le début de la réaction en chaîne (étape **II**). Le radical-anion du *gem*-bromofluoroalcène va se dissocier, donnant l'anion bromure et le radical alcényle fluoré (étape **III**). Ce dernier va subir l'attaque nucléophile de l'anion du complexe phosphure-borane (étape **IV**). Enfin le radical-anion formé va transférer son électron à une autre molécule de *gem*-bromofluoroalcène, régénérant l'espèce active pour une nouvelle réaction en chaîne et libérant le produit de réaction (étape **V**).

[102] a) J. F. Bunnett, *Acc. Chem. Res.*, **1978**, *11*, 413 ; b) R. A. Rossi, A. B. Pierini, A. B. Penenory, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 71.

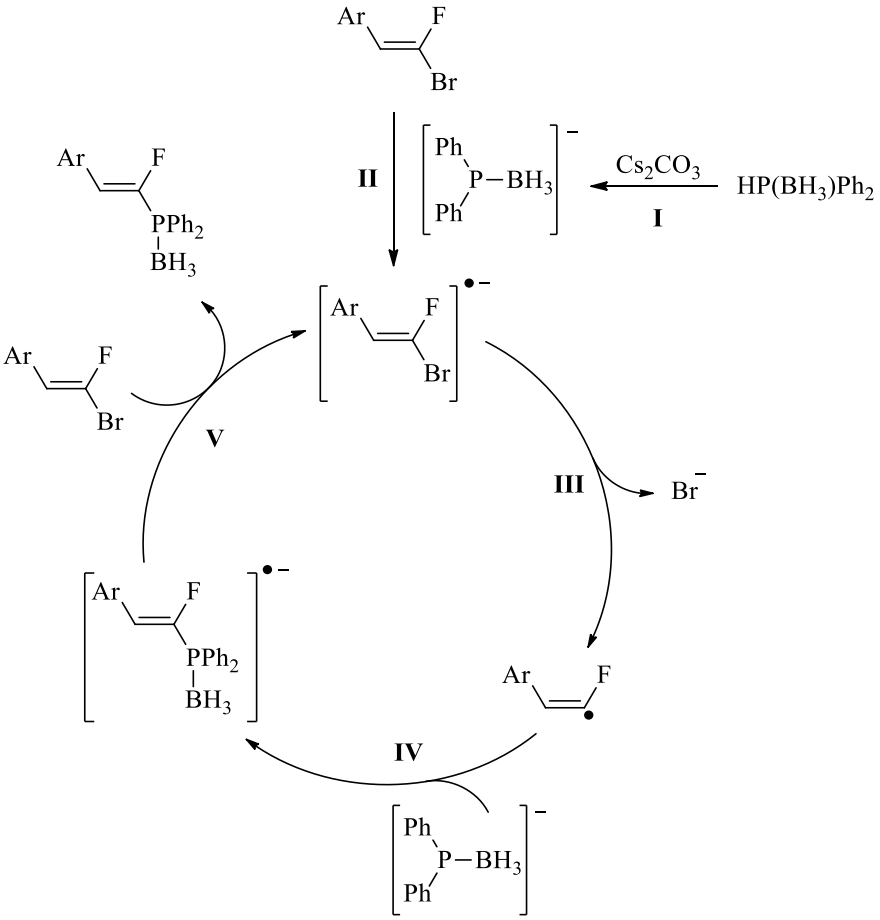
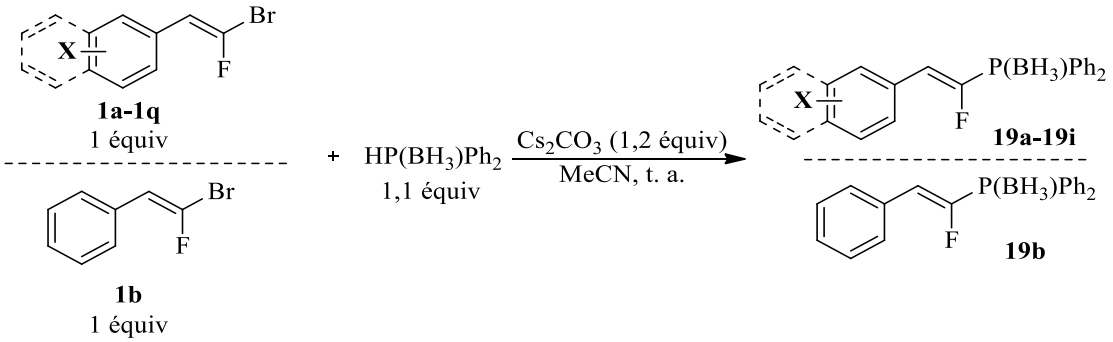


Schéma 108 : mécanisme proposé pour la phosphination radicalaire

Durant l'étude de la réaction, divers éléments sont apparus pour étayer ce mécanisme. Pour commencer, l'augmentation de la température (de t. a. à 60 °C) n'entraînait pas d'augmentation de la vitesse de la phosphination, mais permettait seulement la déprotection de la phosphine. Dans le cas de réactions radicalaires, ce phénomène est courant, puisque la vitesse limite de réaction est la diffusion des espèces[103]. Cette « cinétique » soutient l'hypothèse d'un mécanisme radicalaire.

Afin d'obtenir d'autres informations mécanistiques, une courbe de Hammett (reliant les rendements aux cinétiques) a été tracée. Deux *gem*-bromofluoroalcènes ont donc été mis en compétition dans une réaction de phosphination et les constantes de vitesse ont ainsi pu être mesurées (tableau 9). Deux mono-fluoroalcènes, le *para*-cyano et le *para*-ester, ont réagi trop vite pour mesurer ces constantes et ont donc été exclus de la courbe (entrées 6 et 7, tableau 9).

[103] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, Springer, **1990**.



Entrée	X	σ_X	$\log(k_X/k_H)$
1	*para*-OMe	-0,28	-0,70
2	*para*-Me	-0,14	-0,30
3	2-naphtyl	0,06	0,48
4	*para*-chloro	0,24	0,70
5	*méta*-chloro	0,37	1,00
6	*para*-CO_2Me	0,39	∞
7	*para*-CN	0,70	∞

Tableau 9 : paramètres expérimentaux pour tracer la courbe de Hammett

La droite formée a un bon coefficient de détermination, proche de 1 : seul le *gem*-bromofluoroalcène portant le 2-naphtyle s'avère éloigné de la droite de régression linéaire. Le coefficient directeur ρ est positif (figure 1), ce qui implique un effet σ-, qui signifie que l'état de transition met en jeu des espèces résultant de l'accumulation de charges négatives, et cela favorise la réaction par la présence de groupements électro-attracteurs sur le *gem*-bromofluoroalcènes. Ces éléments sont concordants avec le mécanisme proposé.

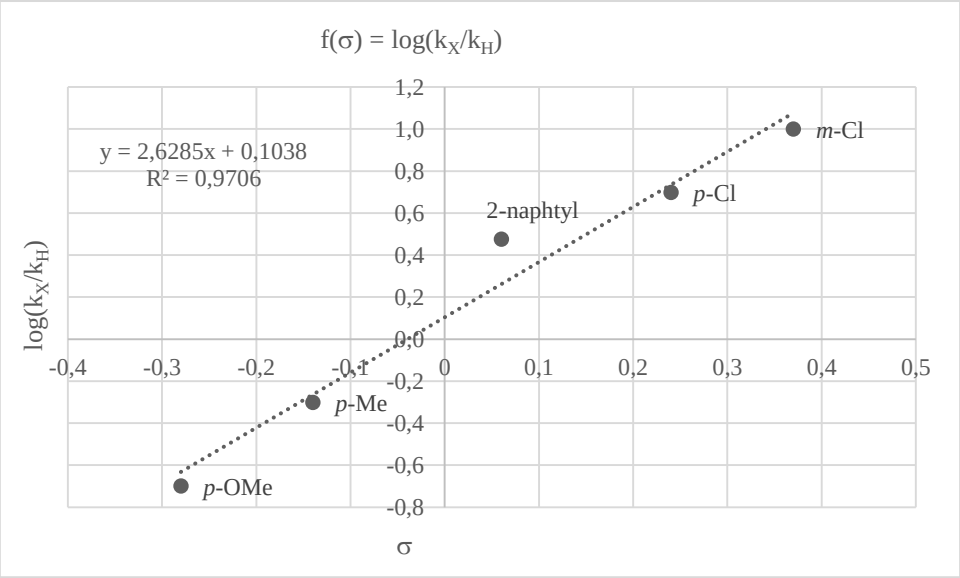


Figure 1 : courbe de Hammett pour la réaction de phosphination

Pour confirmer le mécanisme de la réaction, plusieurs réactions ont été effectuées en présence d'inhibiteurs de radicaux. Il s'avère que la présence de *para*-dinitrobenzène inhibe complètement la réaction (schéma 109). Malheureusement, aucun adduit n'a pu être isolé.

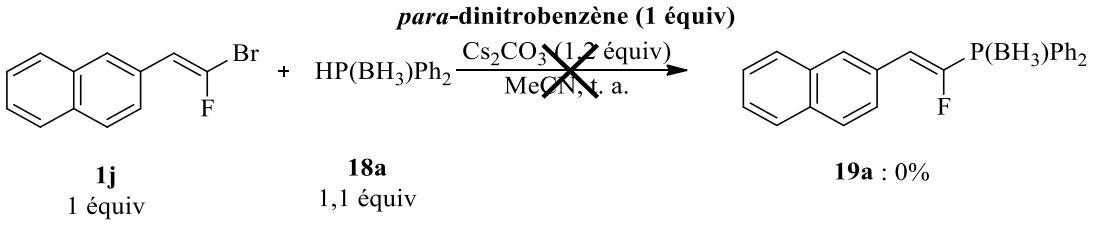


Schéma 109 : réaction de phosphination en présence de *para*-dinitrobenzène

La réaction a été effectuée en absence de lumière, afin de vérifier si elle était photo-induite (schéma 110). La réaction a donné un rendement isolé de 49% (contre 63% en conditions classiques), ce qui a permis de conclure qu'elle ne nécessite pas de lumière pour fonctionner.

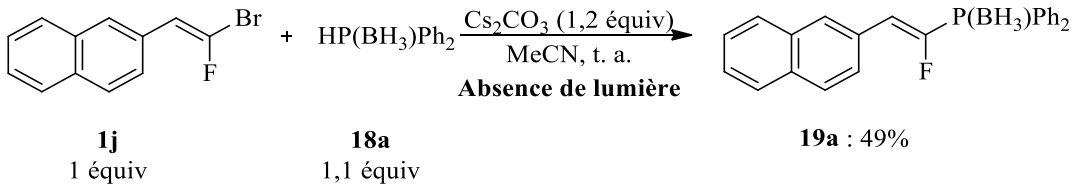


Schéma 110 : réaction de phosphination en absence de source lumineuse

Bien que la courbe de courbe de Hammett donne des informations sur le mécanisme, elle ne suffit pas à dire s'il s'agit d'un mécanisme radicalaire ou nucléophile. La réaction a également été étudiée en résonnance paramagnétique électronique (RPE). Pour se faire, un équivalent de la nitrone **I** a été ajoutée à la réaction dans les conditions classiques de manière à générer l'adduit **II** (schéma 111).

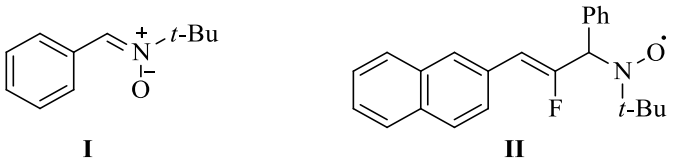
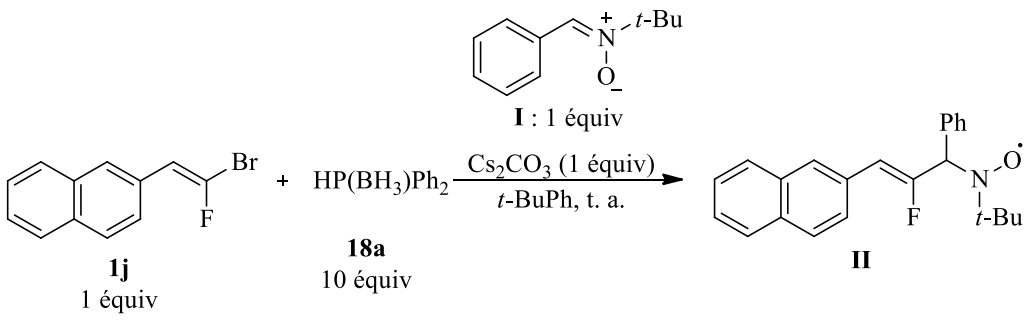


Schéma 111 : nitrone et adduit observé en résonnance paramagnétique électronique

Le spectre de résonnance paramagnétique électronique se présente sous la forme d'un doublet de triplet, avec des constantes hyperfines a_H = 2,3 G et a_N = 14,5 G. Le spectre simulé du composé **II** correspond au spectre obtenu (figure 2), montrant l'addition du radical vinylique fluoré sur la nitrone. Cette expérience permet de confirmer le mécanisme proposé de substitution radicalaire nucléophile aromatique.



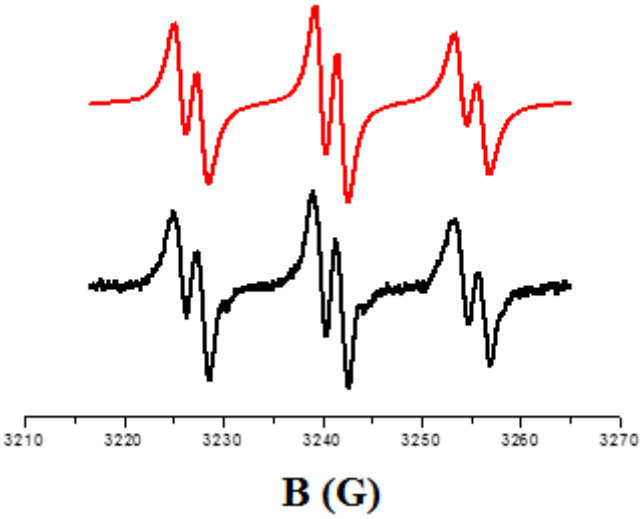


Figure 2 : spectre du composé obtenu en résonnance paramagnétique électronique

Ainsi, grâce à ces diverses expériences, un mécanisme original de phosphination des *gem*-bromofluoroalcènes a pu être proposé sur la base de différentes études expérimentales et mécanistiques.

3) Conclusion et perspectives

Malgré une exemplification réduite (13 exemples), il s'agit de la première synthèse d'alcénylphosphines fluorées[104]. De plus, le système utilisé est compatible avec des fonctions chimiques sensibles, et permet donc d'incorporer des fonctions tels que des motifs nitriles, esters ou nitros. La déprotection de la phosphine se fait de manière aisée et peut être réalisée *in situ*, par un chauffage à 60 °C, sans risque de dégrader les produits formés.

[104] K. Rousée, X. Pannecoucke, A.-C. Gaumont, J.-F. Lohier, F. Morlet-Savary, J. Lalevée, J.-P. Bouillon, S. Couve-Bonnaire, S. Lakhdar, *Chem. Commun.*, **2017**, *53*, 2048.

La poursuite de ces travaux porte sur plusieurs axes. Le premier concerne le mécanisme de la réaction qui semble original et pourrait ouvrir de nouvelles perspectives concernant les *gem*-bromofluoroalcènes, impliquant la possibilité de générer un radical non-isomérisable sur le carbone portant le fluor.

Le second axe concerne l'étude des propriétés de ligand des phosphines synthétisées. Pour se faire, les composés préparés devront subir une déboration, (dont la faisabilité a déjà été prouvée), avant d'être étudiés en spectrométrie infra-rouge.

Enfin, le troisième axe concerne l'hydrophosphination des alcénylphosphines fluorées (schéma 112). Une telle réaction permettrait d'obtenir un ligand potentiel hémilabile. De plus, il pourrait être intéressant d'étudier la stéréosélectivité de cette réaction afin d'aboutir à la création de deux centres asymétriques.

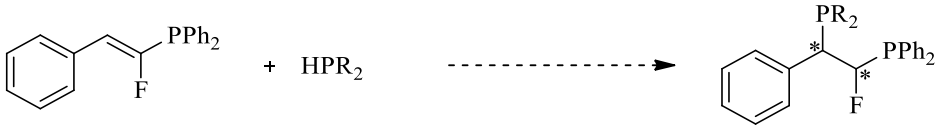


Schéma 112 : réaction d'hydrophosphination des alcénylphosphines fluorées

Réaction de couplage des α-fluoroacrylates et des acides α-fluoroacryliques

III) Réaction de couplage des α-fluoroacrylates et des acides α-fluoroacryliques

1) Réaction de Heck sur des α-fluoroacrylates

A) Bibliographie et travaux antérieurs

1) Présentation de la réaction de Heck

La réaction de Heck a été développée à la fin des années 60[105]. Il s'agit d'une réaction de couplage entre un halogénure ou pseudo-halogénure d'aryle, d'alcène voire d'alkyle et un alcène, catalysée par un métal de transition, très souvent le palladium (schéma 113). C'est un outil synthétique très puissant qui est aujourd'hui utilisé dans de nombreux domaines de la chimie organique, de la synthèse totale[106] aux procédés industriels[107].

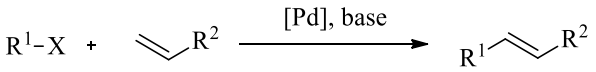


Schéma 113 : équation générale de la réaction de Heck

Dans la partie précédente, les mécanismes généraux des couplages-croisés ont été présentés. Le mécanisme général comprend une première étape d'addition oxydante du palladium dans la liaison C-X. Puis l'association de l'alcène avec le métal suivie d'une *syn*-addition (ou carbopalladation) et enfin une *syn*-élimination pour libérer le produit et régénérer le catalyseur[108] (schéma 114). Ce mécanisme particulier permet de classer cette réaction parmi les réactions de fonctionnalisation directe catalytique[109].

[105] a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 6707 ; b) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2320 ; c) H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 1083.
[106] a) B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11262 ; b) B. M. Trost, W. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2795.
[107] a) W. A. Herrmann, V. P.W. Böhm, C.-P. Reisinger, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *576*, 23 ; b) C. Torborg, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 3027.
[108] S. Bräse, A. de Meijere, *Cross-Coupling of Organyl Halides with Alkenes - The Heck Reaction*, Wiley-VCH, **2014**, *533*.
[109] Y. Monguchi, K. Kunishima, T. Hattori, T. Takahashi, Y. Shishido, Y. Sawama, H. Sajiki, *ACS Catal.*, **2016**, *6*, 3994.

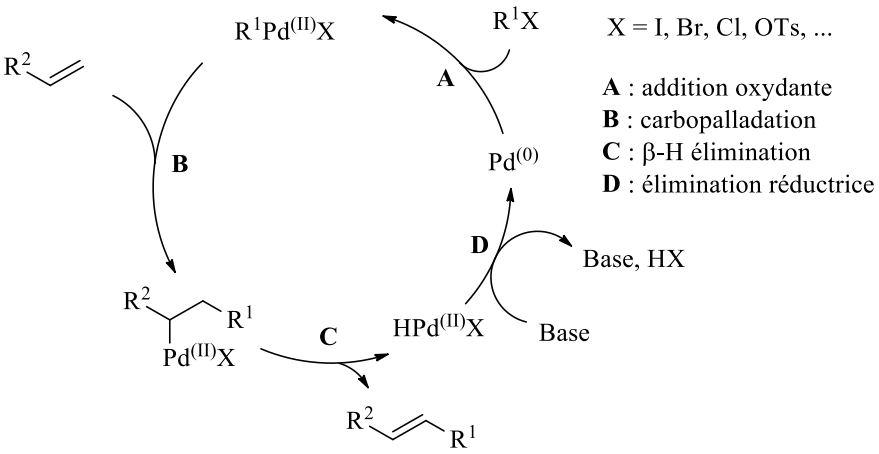


Schéma 114 : mécanisme général de la réaction de Heck

La réaction étant extrêmement sensible à l'encombrement stérique, les alcènes les plus couramment utilisés dans cette réaction sont les alcènes monosubstitués voire les 1,1-disubstitués. Cependant, il existe quelques exemples dans la bibliographie avec des alcènes tri- et tétrasubstitués. Par exemple, le groupe d'Albizati a utilisé cette réaction pour la synthèse de spirocycles[110] (schéma 115). À noter que sur cet exemple, la *syn*-élimination peut avoir lieu sur deux carbones différents conduisant à la formation de deux produits, avec un ratio endocyclique/exocyclique 1/3,4.

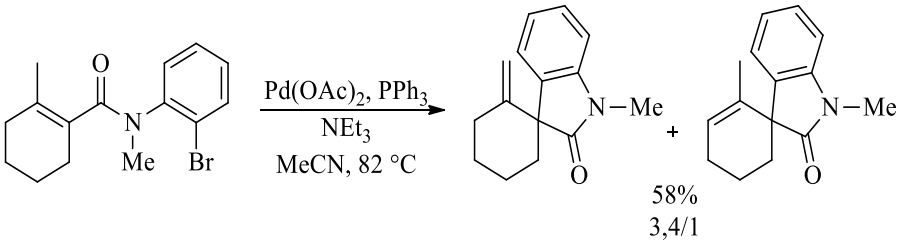


Schéma 115 : exemple de réaction de Heck sur un alcène tétrasubstitué

Parmi les variantes de la réaction de Heck, il existe des réactions de Heck oxydante[111] (schéma 116). Son mécanisme, par rapport aux réactions de Heck, diffère en deux points. D'abord, l'espèce catalytique active est le palladium au degré d'oxydation (II) ; donc il est nécessaire d'avoir un oxydant dans le milieu pour réoxyder le palladium (0) en palladium (II). La seconde différence est la première étape du cycle catalytique, qui est une étape de transmétallation.

[110] F. Perron, K. F. Albizati, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4130.
[111] Y. Su, N. Jiao, *Curr. Org. Chem.*, **2011**, *15*, 3362.

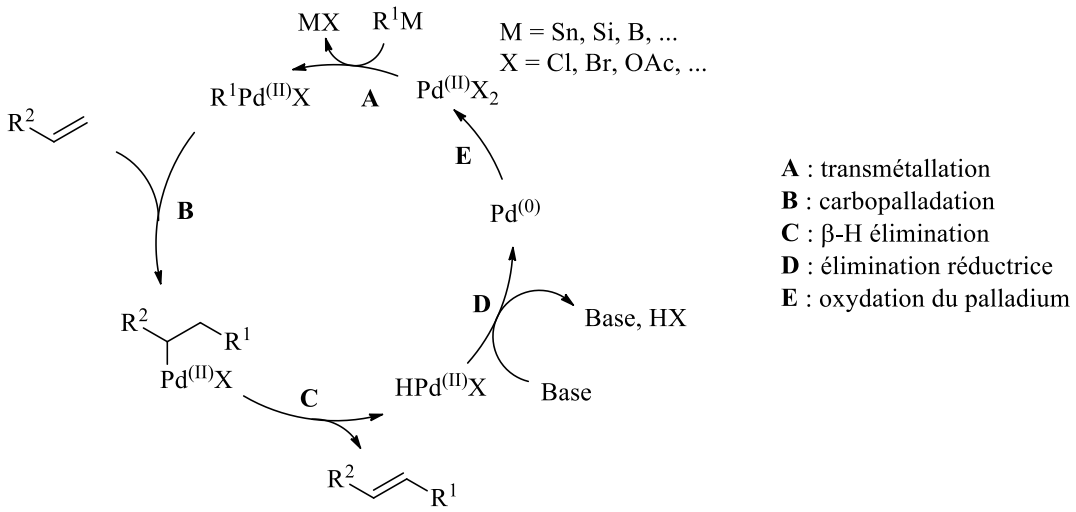


Schéma 116 : mécanisme de la réaction de Heck oxydante

La réaction de Fujiwara-Moritani fait partie de ces réactions de Heck oxydantes. L'un des premiers exemples a été réalisé en 1967 et il permet le couplage de styrènes et de benzènes substitués[112] (schéma 117). Les rendements sont de faibles à moyens ; cependant, le couplage est réalisé sans partenaire halogéné et avec un catalyseur au palladium comme seul métal de transition dans le milieu réactionnel.

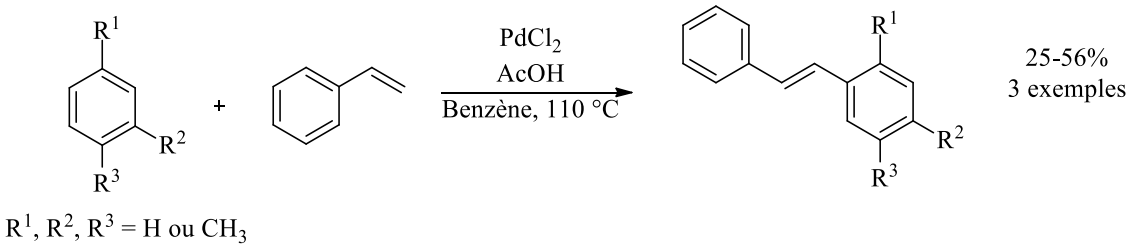


Schéma 117 : réaction de Fujiwara-Moritani

Outre ces réactions, il existe d'autres variantes de la réaction de Heck, faisant intervenir l'espèce organopalladiée intermédiaire **I**[108] (schéma 118). Ces réactions diffèrent grandement des travaux entrepris dans cette thèse et ne seront pas abordés dans cette partie bibliographique ; mais il est possible de citer les réactions d'alkylation, d'alcénylation, d'allylation, d'addition nucléophile, de carbonylation, et de transmétallation.

[112] a) I. Moritani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, *8*, 1119 ; b) Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 7166 ; c) C. Jia, D. Piao, J. Oyamada, W. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Science*, **2000**, *287*, 1992 ; d) C. Jia, W. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 2097.

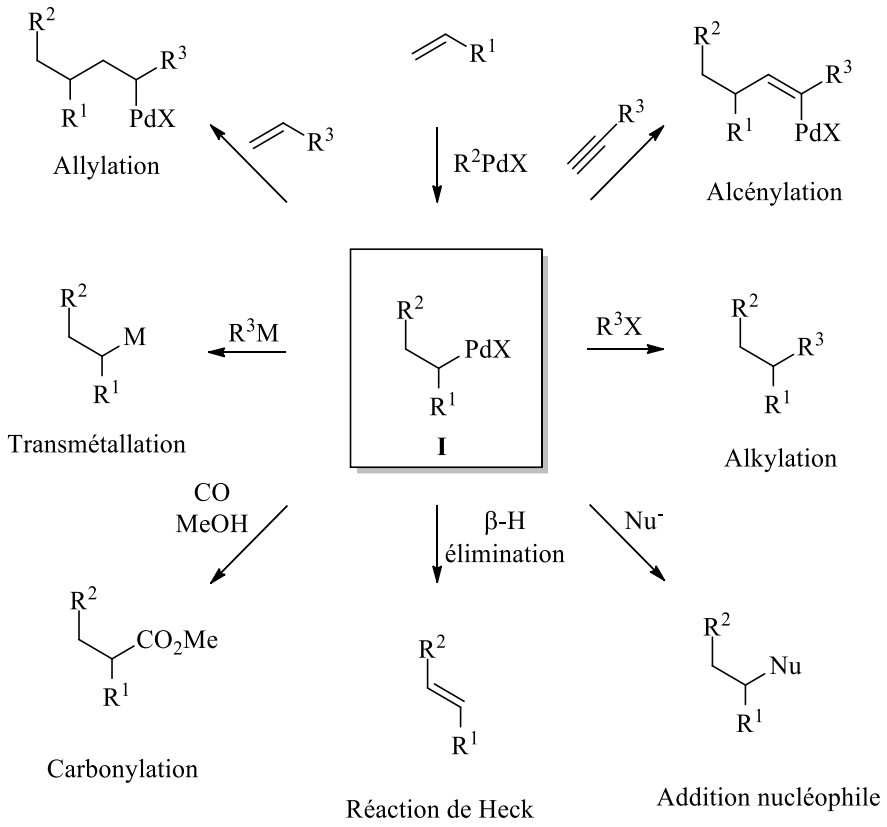


Schéma 118 : réactions possibles à partir de la carbopalladation

La réaction de Heck est donc une réaction de choix pour la synthèse d'alcènes fonctionnalisés, offrant de vastes possibilités ; c'est pourquoi elle s'impose comme une alternative efficace aux réactions d'oléfination, d'addition et d'élimination pour la synthèse de mono-fluoroalcènes.

2) Synthèse de mono-fluoroalcènes par réaction de Heck

En dépit des nombreuses applications de la réaction de Heck et de son intérêt synthétique, cette réaction n'a pas été utilisée pour la synthèse d'α-fluoroacrylates, il n'existe que quatre publications et un brevet traitant de la réaction de Heck pour accéder aux mono-fluoroalcènes, dont un cas particulier de réaction de Heck oxydante.

Les premiers travaux sur des mono-fluoroalcènes ont été réalisés par Patrick et son équipe en 2008 avec l'arylation de la 3-fluoro-3-buten-2-one par des iodures d'aryle pour obtenir des mono-fluoroalcènes trisubstitués[113] (schéma 119). Les rendements sont de moyens à excellents, et la réaction est 100 % stéréosélective. La limitation principale de la méthode vient de la synthèse du dérivé fluoré qui se fait

[113] T. B. Patrick, T. Y. Agboka, K. Gorrell, *J. Fluorine Chem.*, **2008**, *129*, 983.

en trois étapes (32% de rendement global), à partir du Fréon-21 qui est désormais interdit par le protocole de Montréal.

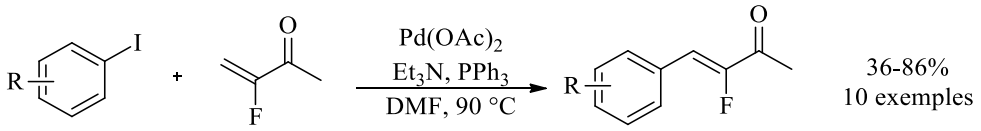


Schéma 119 : réaction de Heck sur la 3-fluoro-3-buten-2-one

Récemment, l'équipe de Patrick a publié un article portant sur la réaction de Heck du 3-fluoropropènoate d'éthyle[114] (schéma 118). Il a montré que les isomères *Z* et *E* aboutissent à la formation majoritaire du produit de configuration *Z*. Cependant aucune explication ne rationnalise cette observation.

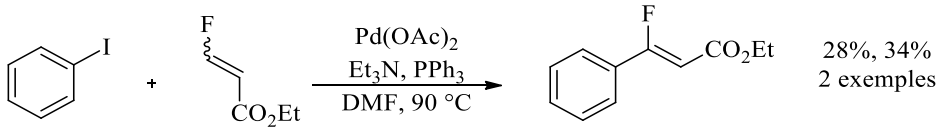


Schéma 120 : réaction de Heck sur le 3-fluoropropènoate d'éthyle

Par la suite, le groupe de Hanamoto a également synthétisé des mono-fluoroalcènes trisubstitués par réaction de Heck à partir d'un fluorovinylsilane et d'iodures d'aryle[115] (schéma 121). Les rendements sont bons à excellents et la stéréosélectivité est excellente. Néanmoins, cette réaction nécessite l'emploi d'un réactif fluoré silylé, commercial mais onéreux.

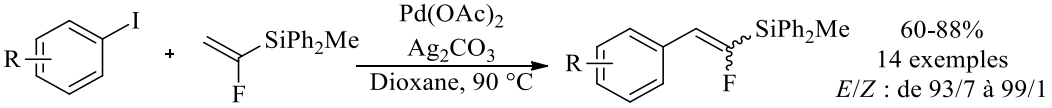


Schéma 121 : réaction de Heck sur le 1-fluorovinylsilane

Enfin, l'équipe de Lu a mis au point une réaction de type Heck oxydante à partir d'acides boroniques et de 2,3,3,3-tétrafluoroprop-1-ène[116] (schéma 122). Cette méthode permet d'accéder à des mono-fluoroalcènes trisubstitués avec des rendements de modestes à bons et une sélectivité excellente.

[114] T. B. Patrick, A. A. Blay, *J. Fluorine Chem.*, **2016**, *189*, 68.
[115] K. Hirotaki, T. Hanamoto, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 8564.
[116] Y. Li, D.-H. Tu, Y.-J. Gu, B. Wang, Y.-Y. Wang, Z.-T. Liu, Z.-W. Liu, J. Lu, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, *20*, 4340.

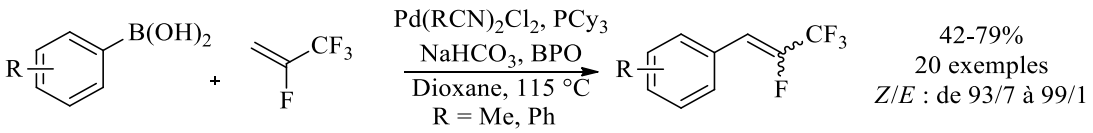


Schéma 122 : réaction de Heck oxydante pour la synthèse de mono-fluoroalcènes

Un brevet traitant de la réaction de Heck sur les mono-fluoroalcènes a été déposé par la société Novartis en 2009 et porte sur la synthèse d'hétéroaryles bioactifs[117]. Il décrit le couplage d'un α-fluoroacrylate avec un bromure d'aryle (schéma 123). Cependant, ni le rendement ni la sélectivité de la réaction ne sont indiqués.

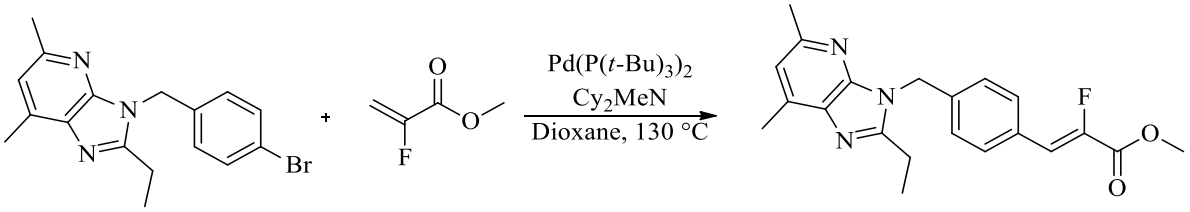


Schéma 123 : réaction de Heck du brevet déposé par Novartis

Si peu d'exemples de synthèse de fluoroalcènes sont décrits dans la bibliographie, aucun dérivé fluoré tétrasubstitué n'a été obtenu lors de ces études. L'objectif de cette partie est triple : 1) la synthèse d'α-fluoroacrylates par réaction de Heck avec de bons rendements et de bonnes sélectivités ; 2) l'étude de la réactivité des α-fluoroacrylates trisubstitués ; 3) la réalisation d'expériences pour tenter de comprendre le mécanisme de la réaction.

B) Étude de la réaction de Heck sur les α-fluoroacrylates

1) Mise au point de la réaction de Heck sur l'α-fluoroacrylate de méthyle

a) Optimisation de la réaction

Les conditions de Hanamoto[115] ont servi de point de départ à l'étude de la réaction de Heck sur les α-fluoroacrylates. L'iodobenzène et le 2-fluoroacrylate de méthyle ont été choisis pour la phase

[117] I. C. Taracido, E. M. Harrington, R. Hersperger, R. Lattmann, W. Miltz, K. Weigand (Novartis Institutes for Biomedical Research), US20090291942 (A1), **2009**.

d'optimisation de la réaction (schéma 124). Bien que cette première réaction ait donné un rendement faible de 14%, elle a prouvé la faisabilité de la réaction de Heck pour la synthèse des α-fluoroacrylates.

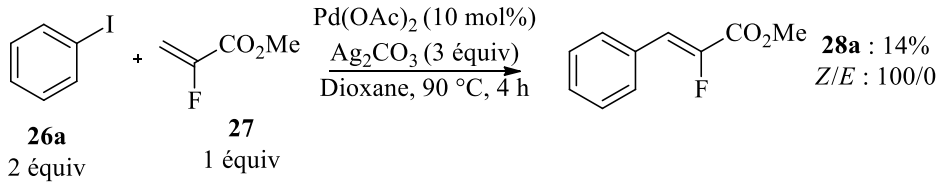
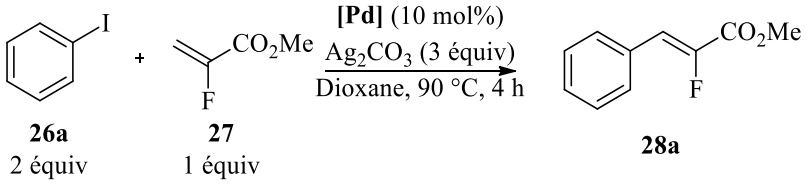


Schéma 124 : réaction de Heck sur le 2-fluoroacrylate de méthyle

Afin d'améliorer le rendement en produit désiré, un criblage de divers catalyseurs palladiés a été effectué (tableau 10). La réaction donne des rendements similaires avec des catalyseurs au palladium (II) tels que $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$ et $PdBr_2$ (entrées 1, 2 et 3, tableau 10). En revanche, de manière surprenante, les catalyseurs au palladium au degré d'oxydation (0) se sont révélés inefficaces (entrées 4 et 5, tableau 10). L'emploi d'un catalyseur plus électrophile, le $Pd(TFA)_2$, permet d'améliorer sensiblement le rendement de la réaction à hauteur de 50% (entrée 6, tableau 10). Cette source de palladium a été sélectionnée pour la suite de l'étude.

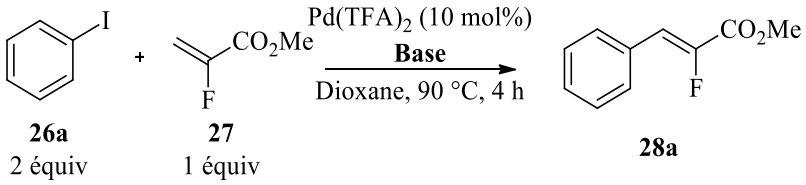


Entrée	Source de [Pd]	Rendement isolé
1	$Pd(OAc)_2$	14%
2	$PdCl_2$	14%
3	$PdBr_2$	8%
4	$Pd(PPh_3)_4$	0%
5	$Pd_2(dba)_3$	0%
6	***$Pd(TFA)_2$***	***50%***

Tableau 10 : optimisation du catalyseur

Par la suite, l'influence de la base a été étudiée. La substitution du carbonate d'argent par une autre base carbonatée, moins coûteuse, ne permet pas d'avoir des rendements satisfaisants (entrées 2 et 3, tableau 11). Une quantité catalytique de carbonate d'argent en combinaison avec du carbonate de potassium ne

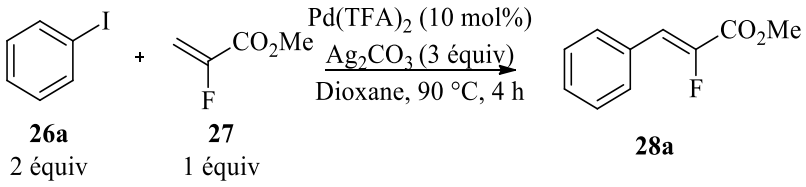
donne aucun produit de réaction (entrée 4, tableau 11). Enfin, la réaction a été réalisée avec du carbonate de cuivre à la place du carbonate d'argent (entrée 5, tableau 11), mais la réaction n'a pas lieu, ce qui montre l'importance du carbonate d'argent dans cette réaction. Cette base (3 équivalents) a été sélectionnée pour la suite de l'étude.



Entrée	Base (équiv)	Rendement isolé
1	***Ag_2CO_3 (3)***	***50%***
2	Cs_2CO_3 (3)	0%
3	K_2CO_3 (3)	7%
4	K_2CO_3 (3), Ag_2CO_3 (0,1)	0%
5	$CuCO_3$ (3)	0%

Tableau 11 : optimisation de la base

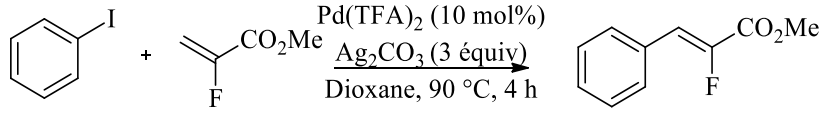
Compte-tenu de la volatilité de l'acrylate fluoré, il est possible qu'une importante quantité de ce dernier soit en phase gazeuse lors de la réaction. Afin de tester cette hypothèse, la taille du réacteur a été diminuée (tableau 12). L'utilisation d'un réacteur de 1 ou 2 mL permet d'augmenter significativement le rendement de la réaction jusqu'à 73% et 75% respectivement (entrées 2 et 3 tableau 12). Le réacteur de 2 mL a par la suite été privilégié pour la réaction pour des raisons pratiques.



Entrée	Réacteur (mL)	Rendement isolé
1	10	50%
2	***2***	***75%***
3	1	73%

Tableau 12 : optimisation de la taille du réacteur

L'importance de la stœchiométrie des réactifs a également été étudiée (tableau 13). Un rapport 1/1 en iodobenzène et fluoroacrylate diminue le rendement à 66% (entrée 2, tableau 13). En revanche, un léger excès de l'acrylate fluoré (R-F = 1,5 équivalents) permet d'avoir une réaction quantitative après quatre heures de réaction (entrée 3, tableau 13). Cette stœchiométrie 1/1,5 entre l'halogénure d'aryle et le fluoroacrylate a donc été utilisée pour la suite de cette étude.

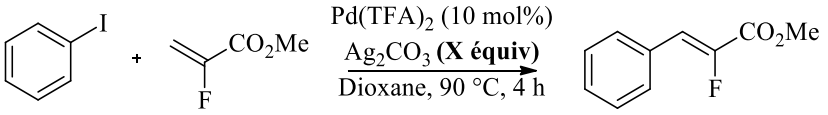


26a **X équiv** — **27** **Y équiv** — **28a**

Entrée	Ph-I (X équiv)	R-F (Y équiv)	Rendement isolé
1	2	1	75%
2	1	1	66%
3	***1***	***1,5***	***99%***

Tableau 13 : optimisation de la stœchiométrie des réactifs

L'optimisation de la réaction a permis d'obtenir des rendements quantitatifs, mais la substitution du carbonate d'argent ne semble pas possible. La réduction de la stœchiométrie en carbonate d'argent a donc été envisagée. Avec deux ou trois équivalents d'Ag_2CO_3, les rendements sont quantitatifs (entrées 1 et 2, tableau 14). L'utilisation d'un seul équivalent de base fait diminuer le rendement qui reste néanmoins excellent (entrée 3, tableau 14). Deux équivalents de carbonate d'argent ont été utilisés pour la suite de l'étude.

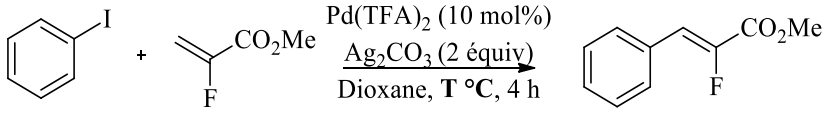


26a 1 équiv — **27** 1,5 équiv — **28a**

Entrée	Ag_2CO_3 (équiv)	Rendement isolé
1	3	99%
2	***2***	***99%***
3	1	92%

Tableau 14 : optimisation de la stœchiométrie en carbonate d'argent

Enfin, des réactions à différentes températures ont été réalisées (tableau 15), et les rendements restent similaires. La suite de l'étude et l'exemplification ont été réalisées à 90 °C, puisqu'à plus basse température les alcènes trisubstitués (qui seront étudiés dans la partie suivante) ne réagissent pas.



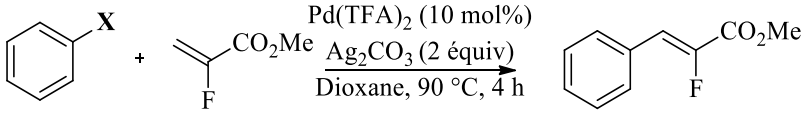
26a 1 équiv — **27** 1,5 équiv — **28a**

Entrée	Température (T)	Rendement isolé
1	***90 °C***	***99%***
2	60 °C	96%
3	25 °C	99%

Tableau 15 : étude de l'influence de la température

Il est à noter que la réaction est stéréospécifique, et qu'elle ne nécessite pas de travailler en conditions anhydre, sous atmosphère inerte et en présence de tamis moléculaire, ce qui simplifie sa mise en œuvre. Il est également important de souligner qu'en absence de palladium, la réaction n'a pas lieu. Enfin, une charge catalytique réduite en palladium (5 mol%) permet de conserver un excellent rendement de 86%.

Après optimisation de la réaction sur l'iodobenzène, d'autres halogénures et pseudo-halogénures d'aryles ont été testés afin d'examiner le champ d'application de la réaction. Malheureusement, aucun produit de réaction n'est observé (tableau 16). Cependant, une brève étude d'optimisation sur les bromures d'aryles a été réalisée et sera présentée dans les perspectives de cette partie.

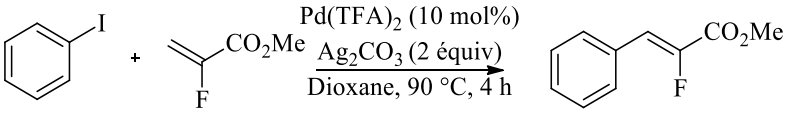


26a 29a-29c 1 équiv — **27** 1,5 équiv — **28a**

Entrée	X	Rendement isolé
1	***I***	***99%***
2	Br	0%
3	Cl	0%
4	OTf	0%

Tableau 16 : influence de l'halogénure d'aryle

Les conditions expérimentales optimisées (schéma 125) ont été par la suite utilisées avec divers iodures d'aryle ou d'hétéroaryle.



26a 1 équiv — **27** 1,5 équiv — **28a**

Schéma 125 : conditions optimisées de la réaction de Heck

b) Exemplification de la réaction

À partir des conditions optimales (schéma 125), une large exemplification a pu être réalisée. Dans un premier temps, des iodures d'aryles diversement substitués ont été mis en réaction. Quel que soit la position (*ortho*, *méta* ou *para*) ou la nature électronique des groupements présents sur le noyau aromatique (effet inductif ou mésomère, attracteur ou donneur), les rendements en fluoroacrylate sont toujours de bons à excellents (schéma 126). Un point très intéressant est la chimiosélectivité de la réaction, puisqu'il est possible de ne faire réagir que l'iode en présence d'autres halogènes (exemples **28c** et **28d**, schéma 126). De plus, les conditions sont suffisamment douces pour tolérer des fonctions facile à transformer ultérieurement, telles que les esters, les nitriles ou les nitros (exemples **28g**, **28s** et **28n**, schéma 126), offrant des possibilités de post-fonctionnalisation des produits obtenus.

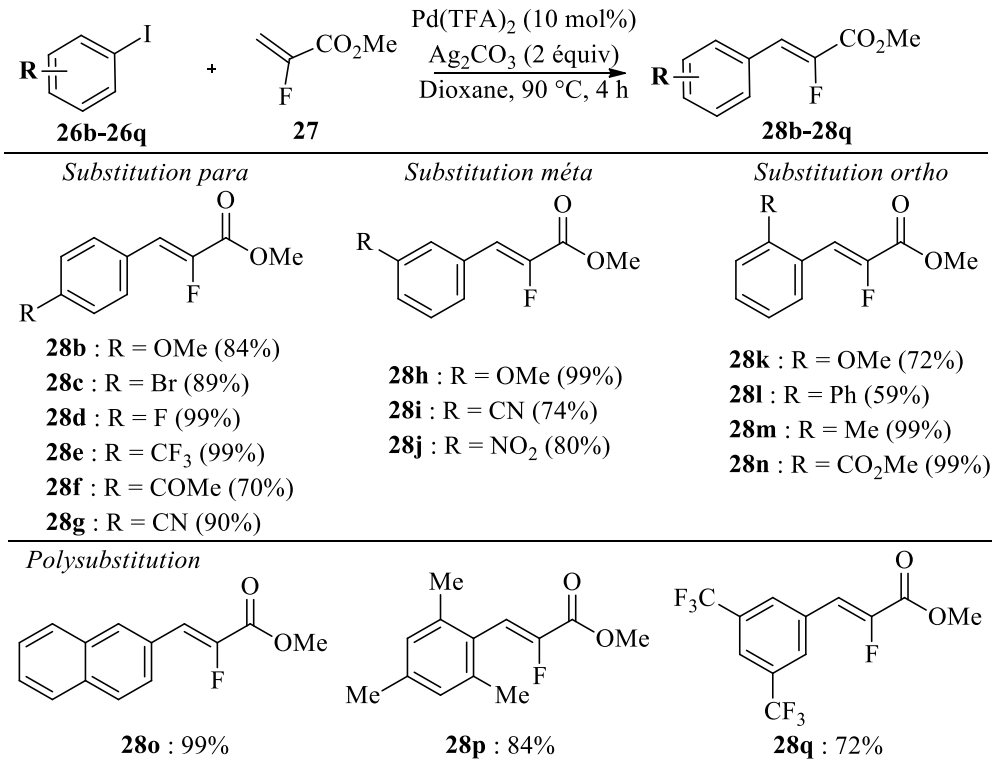


Schéma 126 : exemplification de la réaction de Heck

À noter que la présence de fonctions acides (acide carboxylique, phénol, ...) ou basiques (amines primaires ou secondaires, ...) empêchent la réaction de couplage (schéma 127). Des iodures d'alkyles ont également été testés sans succès, même s'il existe des exemples dans la bibliographie de réaction de Heck avec ces composés[118].

[118] L. Firmansjah, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 11340.

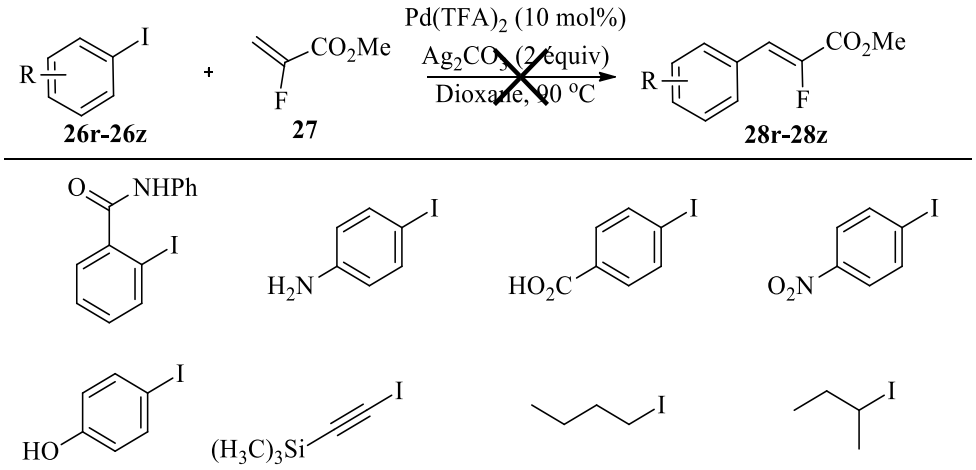


Schéma 127 : iodures d'aryles, d'alkyles et d'alcényle non-réactifs dans les conditions utilisées

Dans la bibliographie, aucun mono-fluoroalcène n'a été mis en réaction avec un hétéroaryle iodé, il semblait donc important de tester la réaction. Celle-ci semble plus difficile : les rendements sont moindres et les temps de réaction ont dû être allongés dans certains cas pour obtenir un rendement satisfaisant. Il est néanmoins possible de les faire réagir s'ils sont riches en électrons (schéma 128).

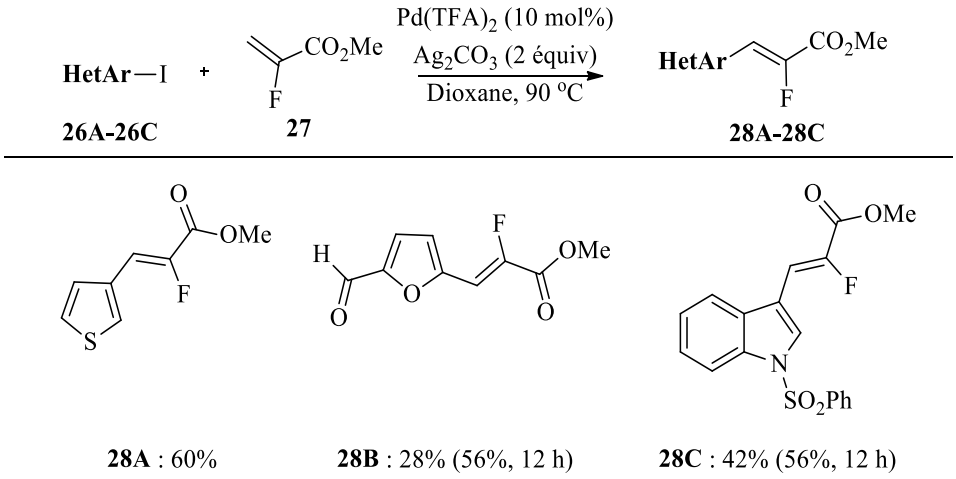


Schéma 128 : exemplification de la réaction de Heck avec des iodures d'hétéroaryles

La plus grande limitation de cette méthodologie concerne les hétéroaryles π-déficitaires (pyridines, pyrazine, ...) qui ne réagissent pas dans les conditions optimisés, probablement car ils peuvent jouer le rôle de ligand du palladium. Les 2-iodothiophènes se dégradent dans les conditions réactionnelles, et la substitution de la position 3 par un méthyle n'a pas permis de pallier ce problème (schéma 129).

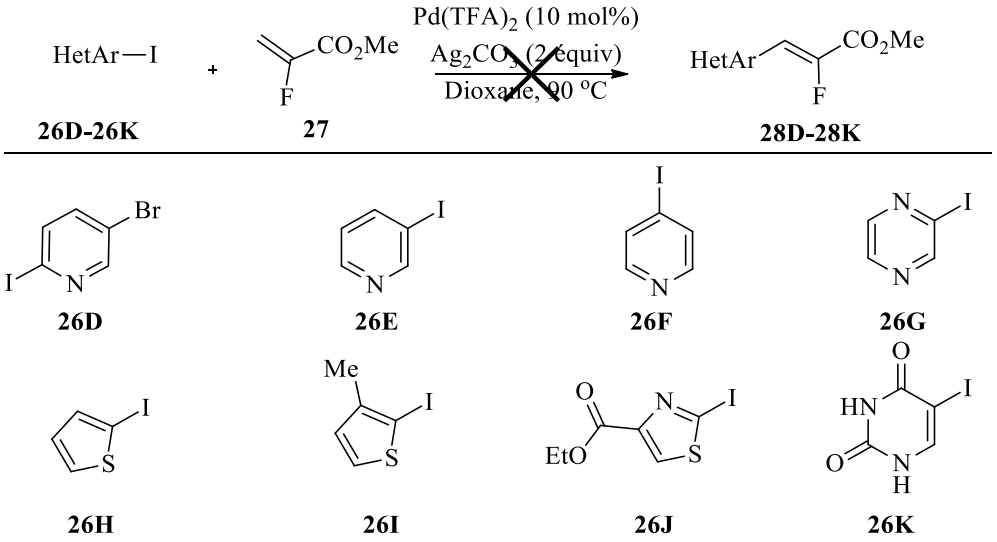


Schéma 129 : iodures d'hétéroaryles non-réactifs dans les conditions utilisées

Après cette exemplification sur des α-fluoroacrylates disubstitués, cette méthodologie a été étendue aux α-fluoroacrylates trisubstitués.

2) Extension de la réaction de Heck aux α-fluoroacrylates trisubstitués

Comme il a été décrit dans l'introduction générale, la synthèse des mono-fluoroalcènes tétrasubstitués est difficile puisqu'elle est soit peu sélective, soit elle donne des rendements faibles à moyens. De plus, les réactions de Heck pour la synthèse d'alcènes tétrasubstitués sont rares dans la bibliographie, et ce sont principalement des méthodes de Heck oxydantes[119]. L'objectif était donc de proposer une méthodologie de synthèse sélective d'α-fluoroacrylates tétrasubstitués. Des α-fluoroacrylates trisubstitués ont donc été soumis aux conditions réactionnelles optimisées.

Aucun produit de réaction n'a été obtenu à partir de mono-fluoroalcènes trisubstitués de type cinnamique, quel que soit leur stéréochimie (schéma 130). Cela est probablement dû soit à cause de la suppression de conjugaison du motif styrène au moment de la carbopalladation, soit à cause de l'encombrement stérique. Pour tenter de contourner cette difficulté, il a été tenté, sans succès, de faire varier les effets électroniques des substituants sur le cycle aromatique.

[119] a) H. S. Lee, K. H Kim, S. H. Kim, J. N. Kim, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, *354*, 2419 ; b) Z. He, S. Kirchberg, R. Frohlich, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 3699 ; c) Z. He, B. Wibbeling, A. Studer, *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, *355*, 3639 ; d) N. Gigant, F. Quintin, J. E. Bächvall, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 2796.

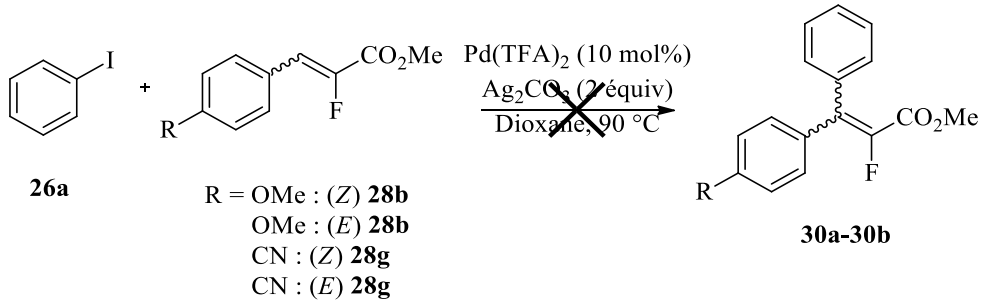


Schéma 130 : réaction de Heck sur des esters α-fluorocinnamiques

Face à cette difficulté, il a été postulé que l'utilisation d'un substituant alkyle devrait diminuer l'encombrement stérique et pourrait permettre de résoudre ce problème. Ainsi, le (*E*) 2-fluoro-5-phénylpent-2-ènoate d'éthyle permet d'obtenir le mono-fluoroalcène tétrasubstitué avec un bon rendement de 74% (schéma 131, éq. 1). Concernant la position de la chaîne alkyle, initialement en position *trans* par rapport au fluor et en position *cis* à la fin de la réaction, une explication sera proposée plus tard, dans la partie traitant du mécanisme de la réaction. En revanche, et de manière inexpliquée, le (*Z*) 2-fluoro-5-phénylpent-2-ènoate d'éthyle ne réagit pas dans les conditions optimisées (schéma 131, éq. 2).

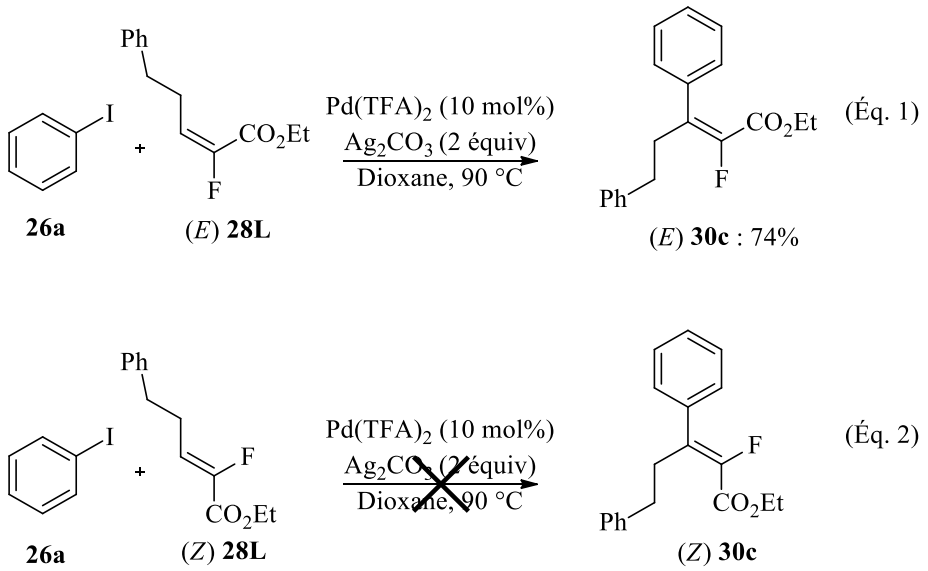


Schéma 131 : réaction de Heck sur les 2-fluoro-5-phénylpent-2-ènoate d'éthyle

La réaction a été testée avec des cycles aromatiques substitués par divers groupements. Les rendements de réaction sont de moyens à bons (schéma 132). Une augmentation du temps de réaction a parfois été nécessaire pour obtenir le produit de réaction avec un meilleur rendement.

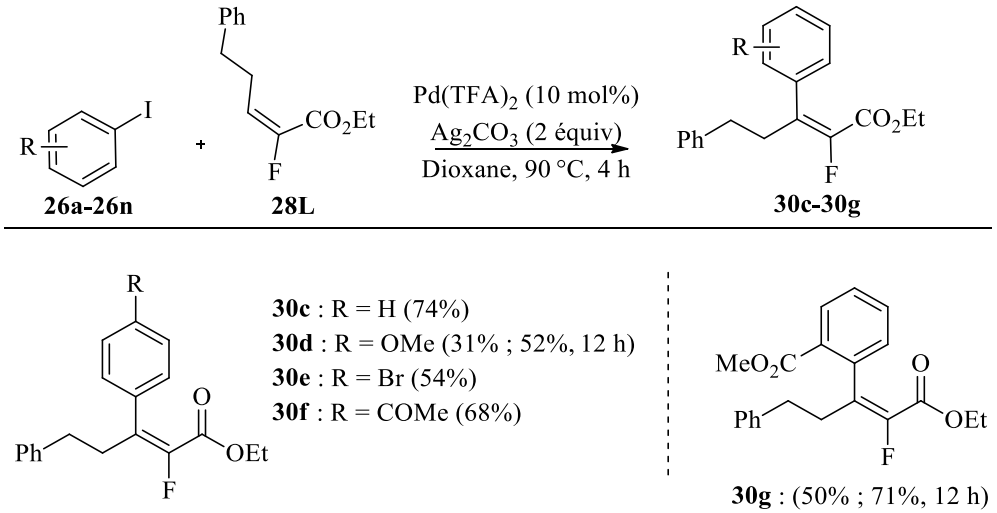
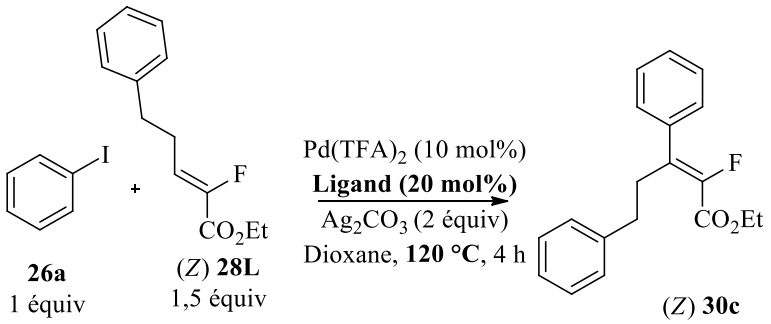


Schéma 132 : exemplification de la réaction de Heck aux fluoroacrylates trisubstitués

L'absence de réaction avec le (*Z*) 2-fluoro-5-phénylpent-2-ènoate d'éthyle étant surprenante, les conditions ont été légèrement réoptimisées en faisant varier la température et en ajoutant un ligand. Aucune réaction n'a lieu à 90 °C, alors que le produit de la réaction est obtenu avec 30% de rendement à 120 °C (entrée 1, tableau 17). L'ajout de triphénylphosphine n'a pas d'influence sur le rendement (entrée 2, tableau 17) ; en revanche, l'ajout de tri-(*tert*-butyl)phosphine a permis d'augmenter le rendement de la réaction jusqu'à 69% (entrée 3, tableau 17). Malheureusement, par manque de temps, cette réaction n'a pas été étudiée plus en détails.



Entrée	Ligand (20 mol%)	Rendement isolé
1	-	30%
2	PPh_3	30%
3	$P(t\text{-}Bu)_3$	69%

Tableau 17 : réoptimisation de la réaction sur le (*Z*) 2-fluoro-5-phénylpent-2-ènoate d'éthyle

3) Étude de la sélectivité de la réaction et du mécanisme

a) Sélectivité de la réaction

Il est possible de rationnaliser la stéréosélectivité de la réaction (schéma 133), à partir des mécanismes proposés précédemment dans la bibliographie[108]. En effet, après la *cis* addition du complexe palladié sur l'alcène, il y a possibilité de rotation libre autour de la liaison carbone-carbone, pour avoir le palladium et un des hydrogènes en position *syn*, afin d'effectuer la β-H élimination. Cette étape est suffisamment rapide pour que seul le conformère **I** se forme, ce dernier étant moins encombré que le conformère **II**, l'ester et l'aryle étant en relation *trans*, entrainant la stéréospécificité de la réaction

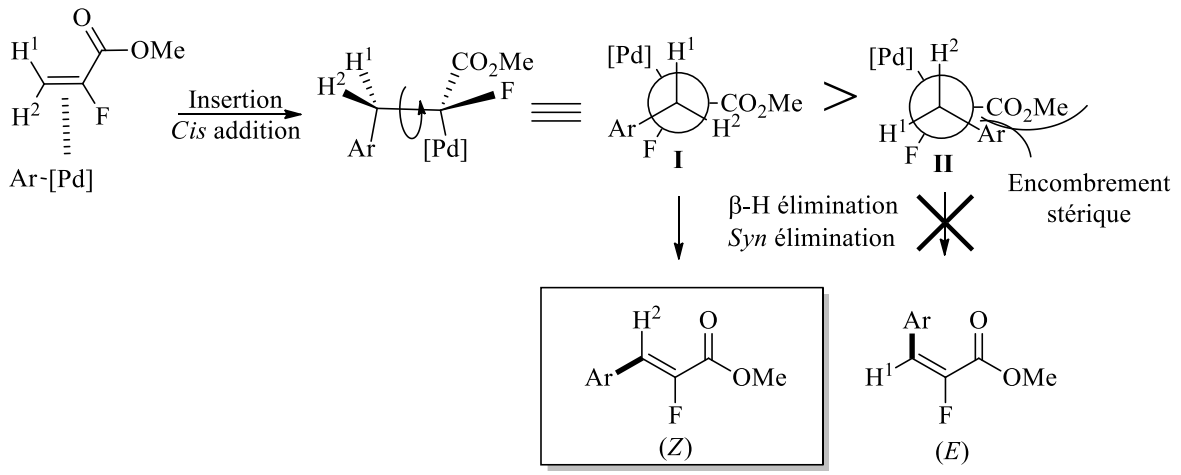


Schéma 133 : mécanisme proposé de la réaction de Heck sur les α-fluoroacrylates disubstitués

Concernant la synthèse des α-fluoroacrylates tétrasubstitués, ce mécanisme permet d'expliquer la configuration des produits obtenus, ainsi que la vitesse de réaction plus lente de ces derniers (schéma 134). Le conformère **I** ne pouvant réaliser la *syn*-élimination, il y a rotation pour obtenir le conformère **II**, plus encombré et donc moins favorisé par rapport aux disubstitués. Ce conformère **II** à la possibilité de réaliser la *syn*-élimination qui permet d'obtenir le produit (*E*). Ce mécanisme n'explique cependant pas la non-réactivité du (*Z*) 2-fluoro-5-phénylpent-2-ènoate de méthyle dans ces conditions expérimentales par rapport au (*E*).

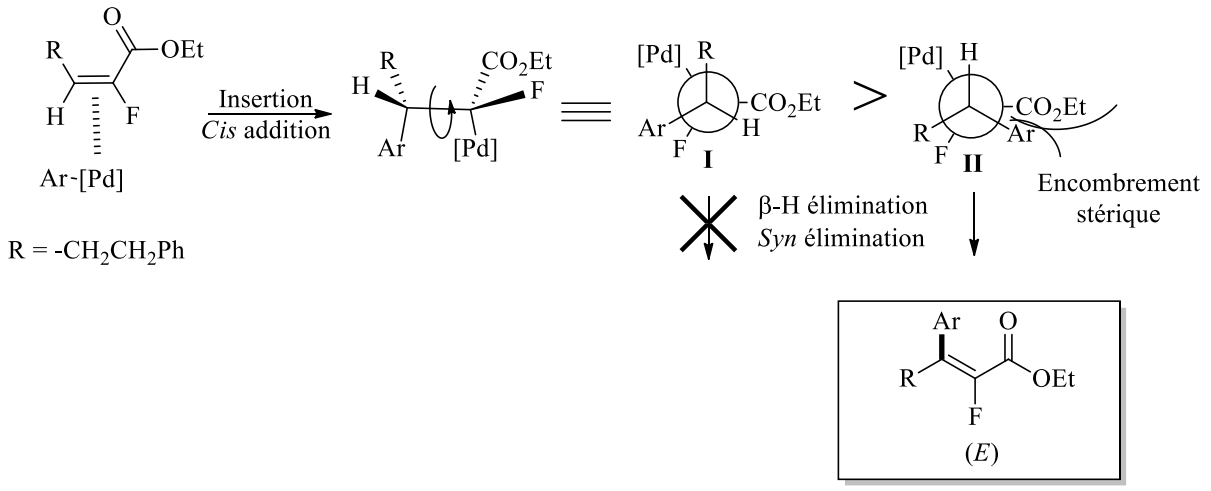


Schéma 134 : mécanisme proposé de la réaction de Heck sur les α-fluoroacrylates trisubstitués

b) Mécanisme de la réaction

Concernant le mécanisme de la réaction, deux hypothèses sont envisagées. La première porte sur un mécanisme de Heck classique, tel que celui présenté en introduction de cette partie, avec au préalable une étape de réduction du palladium (II) en palladium (0) par l'alcène[120] comme proposé par Heck[45,105] (schéma 135) : le palladium réalise une carbopalladation sur l'alcène, puis une β-H élimination libère le HPdOAc, qui en présence d'une base aboutit à la formation de palladium (0).

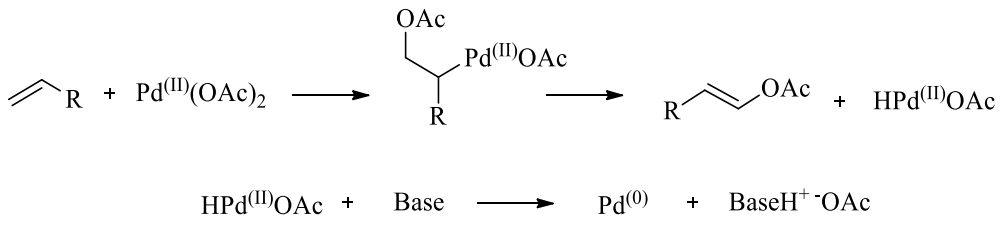


Schéma 135 : mécanisme de réduction du palladium II par un alcène

Cependant, la présence du dérivé d'acrylate fluoré **III** provenant de cette étape d'activation du catalyseur n'a pas été observée en RMN du proton et du fluor, laissant soit à un autre mécanisme, soit à une dégradation rapide du produit **III** dans le milieu réactionnel (schéma 136).

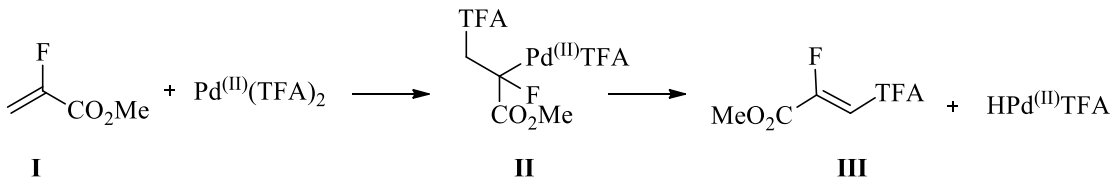


Schéma 136 : mécanisme de réduction du palladium II par un mono-fluoroalcène

La seconde hypothèse mécanistique est basée sur les travaux de l'équipe de Yao[121]. Celle-ci suppose un cycle catalytique $Pd^{(II)}/Pd^{(IV)}$ (schéma 137), plausible au regard des conditions réactionnelles utilisées (palladium du même type, milieu oxydant avec le carbonate d'argent ...). Tout d'abord, l'acétate de palladium réalise une carbopalladation sur l'alcène pour former l'intermédiaire **II**. Ensuite, une étape d'addition oxydante entre l'halogénure d'aryle et le palladium aboutit au composé **III**. La base présente

[120] A. Jutand, *Mechanisms of the Mizoroki-Heck Reaction*, John Wiley & Sons, **2009**.
[121] Q. Yao, E. P. Kinney, Z. Yang, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7528.

dans le milieu réactionnel permet de réaliser une élimination formelle d'acide acétique, pour former l'alcène palladié **IV**. Puis une élimination réductrice permet de libérer le produit et l'espèce palladiée **V**. Le catalyseur **I** est régénéré à partir de cette espèce et de l'acétate présent dans le milieu.

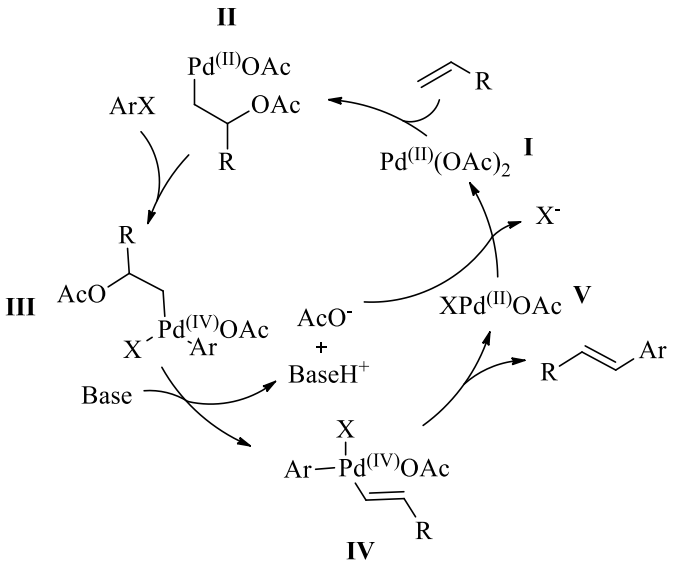


Schéma 137 : mécanisme de la réaction de Heck proposé par l'équipe de Yao

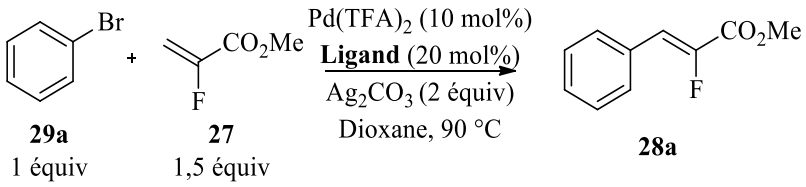
Pour vérifier ces hypothèses, la RMN du fluor semblait appropriée. En effet, le fluor est porté par un carbone hybridé sp^2 avant et après la réaction. Durant le cycle catalytique, ce carbone passe par un état d'hybridation sp^3. Il était donc théoriquement possible d'observer, si la cinétique était suffisamment lente, l'étape de carbopalladation. Malheureusement, en pratique, les expériences RMN ^{1}H et ^{19}F n'ont pas permis de déceler un déplacement de fluor sur un carbone sp^3 pour le moment. En effet, sur le 2-fluoroacrylate de méthyle, la réaction est trop rapide, même à température ambiante, et aucun intermédiaire fluoré n'a pu être observé.

Sur le 2-fluoro-5-phénylpent-2-ènoate de méthyle, la réaction est *à priori* plus lente et donc il pourrait être possible d'observer un intermédiaire. Malheureusement les contraintes techniques liées au spectromètre empêchent de réaliser l'expérience, puisque ce dernier ne peut monter que jusqu'à une température de 60 °C, la réaction sur ce substrat n'ayant pas lieu à cette température mais à 90 °C. Les essais ont été effectués en fin de thèse et n'ont pu être poursuivis par manque de temps. Le mécanisme reste donc non élucidé à l'heure actuelle.

4) Conclusion et perspectives

De nombreux aryles et hétéroaryles ont été couplés avec succès et des rendements de bons à quantitatifs, 20 exemples de mono-fluoroalcènes trisubstitués ont été synthétisés dont 3 exemples d'hétéroaryles, ainsi que 5 exemples de mono-fluoroalcènes tétrasubstitués. La réaction tolère de nombreux substituants différents (nature électronique, position sur l'aromatique). Seule la présence d'hydrogènes acides ou l'utilisation d'hétéroaryles π-déficitaires se sont révélés infructueux. Des prémices d'étude mécanistique ont été entreprises, sans apporter de réponse concluante pour l'instant. Ces travaux ont abouti à la publication d'un article en 2016[122]. Plusieurs pistes sont envisagées pour la suite de ces travaux.

À part dans le brevet[117], présenté en introduction de cette partie, aucun exemple de réaction de Heck pour la formation de mono-fluoroalcènes n'a été rapporté avec les bromures d'halogènes, il était donc intéressant d'étudier cette réaction. Un début d'optimisation de la réaction a été effectué sur le bromobenzène. La réaction n'a pas fonctionné à plus haute température (entrée 2, tableau 18). Quant à l'ajout d'un ligand phosphoré, dans la majeure partie des cas, cela s'est avéré inefficace (entrées 3 à 6, tableau 18), sauf pour la triphénylphosphine, fournissant un modeste rendement de 20% (entrée 7, tableau 18). Ce ligand a été utilisé pour la suite de l'optimisation.



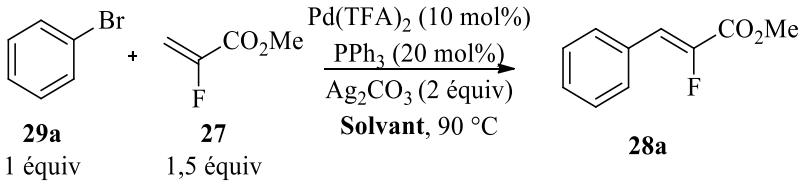
Entrée	Ligand	Rendement isolé
1	-	0%
2[a]	-	0%
3	dppe	0%
4	Phen	0%
5	PCy_3	0%
6	$P(t\text{-}Bu)_3.HBF_4$	0%
7	***PPh_3***	***20%***

[a] : réaction réalisée à 120 °C

Tableau 18 : influence de l'ajout d'un ligand sur la réaction

[122] K. Rousée, J.-P. Bouillon, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 540.

Le temps de réaction et la nature du solvant utilisé ont ensuite été étudiés. L'augmentation du temps de réaction a permis d'atteindre 34% de rendement (entrée 2, tableau 19). Les différents solvants polaires testés donnent de très faibles rendements (entrées 3 et 4, tableau 19), le dioxane semble être le meilleur solvant.

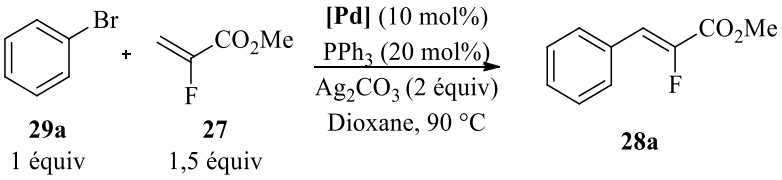


Entrée	Solvant	Rendement isolé
1	Dioxane	20%
2[a]	***Dioxane***	***34%***
3[a]	DMF	3%
4[a]	DMA	1%

[a] : temps de réaction de 16 h

Tableau 19 : influence du solvant sur la réaction

Quelques sources de palladium ont ensuite été testées ; mais le $Pd(TFA)_2$ fournit le meilleur rendement de 34% (tableau 20).



Entrée	[Pd]	Rendement isolé
1	***$Pd(TFA)_2$***	***34%***
2	$Pd(OAc)_2$	5%
3	$Pd_2(dba)_3$	14%

Tableau 20 : influence de la source de palladium

La réaction sur le bromobenzène n'a donc pas permis d'obtenir des rendements supérieurs à 34%, et l'optimisation n'a pas été poursuivie faute de temps.

Une autre possibilité à explorer concerne la réaction de Heck décarboxylante. L'équipe de Myers a publié une étude dans des conditions réactionnelle proches de celles utilisées pour la réaction de Heck sur les fluoroacrylates[123]. Cette réaction est intéressante puisque les acides benzoïques sont peu onéreux, néanmoins seuls les acides *ortho* substitués fournissent les produits de réaction. Ces conditions ont donc été testées afin de vérifier la faisabilité d'une telle réaction dans le cadre des α-fluoroacrylates. Le résultat de 20% est prometteur puisqu'il s'agit de conditions non-optimisées (schéma 138).

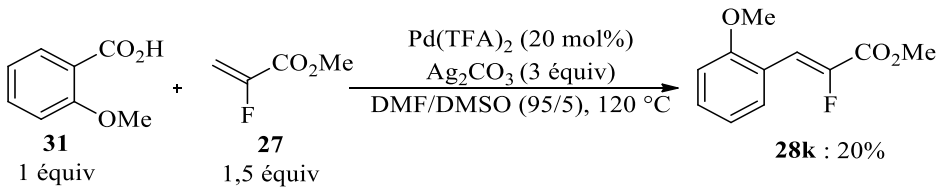


Schéma 138 : réaction de Heck décaboxylante dans les conditions de Myers

[123] A. G. Myers, D. Tanaka, M. R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 11250.

2) Réactions de couplage décarboxylant/déshydrogénant sur les acides α-fluoroacryliques

A) Genèse du projet

Ces travaux ont été réalisés dans de cadre d'une collaboration avec le professeur Christophe Hoarau et le docteur Cédric Schneider. Comme déjà évoqué, parmi les travaux antérieurs du laboratoire figurent des méthodes de fluoroalcénylation en bi-catalyse au palladium/cuivre ou en mono-catalyse au cuivre à partir de *gem*-bromofluoroalcènes (schéma 139).

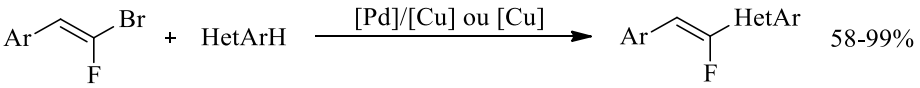


Schéma 139 : fluoroalcénylation d'hétéroaryles par activation de liaison C-H réalisée par le laboratoire

Ces produits de réaction pouvaient également être envisagés par couplage décarboxylant. En effet, ces couplages décarboxylants catalysés par des métaux de transition[124], sont apparus récemment et constitueraient une alternative intéressante aux réactions de fluoroalcénylation présentées précédemment. Les substrats seraient des acides α-fluoroacryliques (schéma 140), plus facile d'accès que les *gem*-bromofluoroalcènes, ne nécessitant pas l'emploi de CBr_3F. Il est à noter qu'aucun couplage décarboxylant/déshydrogénant sur des dérivés acryliques n'avait été décrit dans la bibliographie lorsque ce projet a débuté, ce qui constituait un défi supplémentaire au développement de cette méthode.

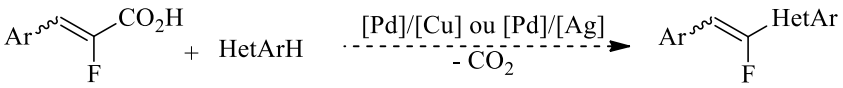


Schéma 140 : fluoroalcénylation par réaction de couplage décarboxylant/déshydrogénant

[124] a) O. Baudoin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 1373 ; b) N. Rodríguez, L. J. Gooßen, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 5030.

B) Bibliographie des couplages décarboxylants

1) Bibliographie des couplages décarboxylants catalysés par des métaux de transition

Les travaux sur les couplages décarboxylants catalysés par des métaux de transition ont commencé dès le XXème siècle, avec l'utilisation de sels d'argent ou de cuivre. Par exemple, les travaux de Nilsson, en 1966[125], concernent la synthèse de biaryles à partir d'halogénures d'aryle et d'acides benzoïques, utilisant une quantité stœchiométrique de cuivre, à une température très élevée (schéma 141). Le nombre d'exemples est restreint, et les rendements sont faibles à moyens.

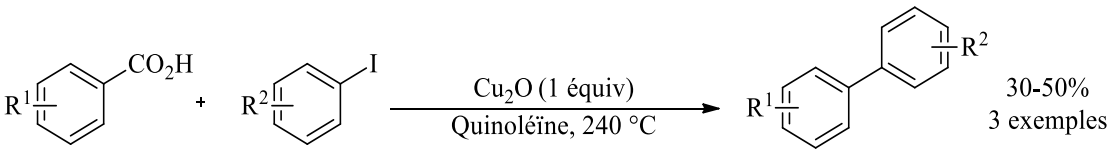


Schéma 141 : réaction de couplage décarboxylant de Nilsson

Puis, au début des années 2000, deux groupes ont contribué à l'essor des couplages catalytiques décarboxylants. Tout d'abord, le groupe de Myers, en 2002, a réalisé une réaction de type Heck décarboxylante[123,126] (schéma 142). Il a ainsi couplé, avec des rendements de moyens à quantitatifs, des acides benzoïques *ortho* substitués et des alcènes.

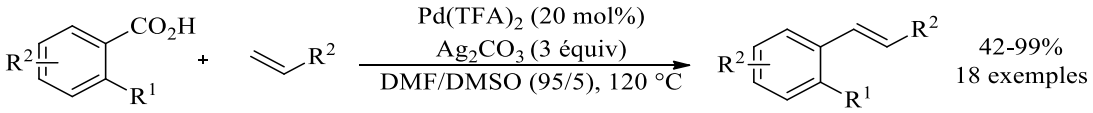


Schéma 142 : réaction de Heck décaboxylante de Myers

Ensuite, en 2006, le groupe de Gooßen a réalisé la synthèse de biaryles par réaction de couplage en utilisant une bi-catalyse palladium/cuivre[70,127] (schéma 143). Cette méthode fonctionne sur un grand nombre d'exemples et conduit à des rendements de faibles à quantitatifs. Le palladium et le cuivre sont

[125] M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.*, **1966**, *20*, 423.
[126] D. Tanaka, S. P. Romeril, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 10323.
[127] a) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, B. Melza, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 4824 ; b) L. J. Gooßen, P. P. Lange, N. Rodríguez, C. Linder, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 3906.

en quantité catalytique, ce qui est plutôt rare, puisque dans la plupart des méthodologies actuelles les sels d'argent ou de cuivre sont utilisés en quantité stœchiométrique.

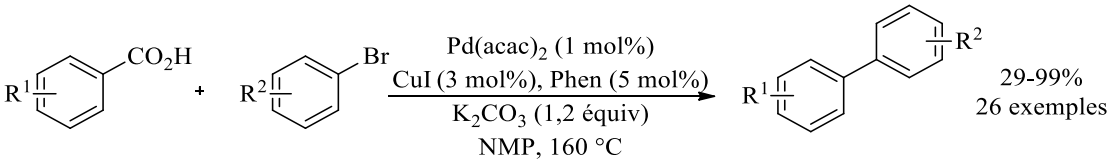


Schéma 143 : réaction de décarboxylation pour la synthèse de biaryles

Le mécanisme proposé par le groupe de Gooßen comporte deux cycles catalytiques concomitants. Le premier cycle, impliquant le cuivre, se compose de trois étapes. Il débute par la formation d'un carboxylate de cuivre (étape **I**). Cette étape est suivie de l'extrusion du dioxyde de carbone pour former un organocuprate (étape **II**), puis d'une transmétallation avec le palladium (étape **III**). Le second cycle, impliquant le palladium, est un cycle de couplage-croisé classique, avec une étape d'addition oxydante du palladium dans la liaison carbone-brome (étape **A**), suivie de la transmétallation avec l'arylcuprate (étape **III**), puis l'élimination réductrice qui donne le produit de la réaction (étape **B**) et régénère le catalyseur (schéma 144).

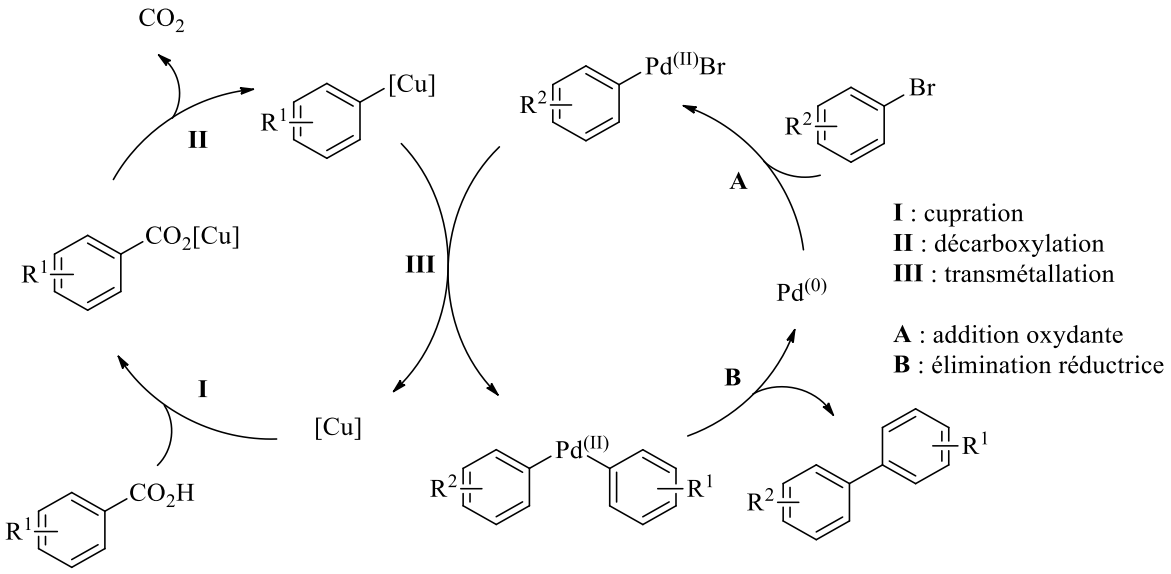


Schéma 144 : mécanisme de la réaction de décarboxylation développée par l'équipe de Gooßen

Concernant l'étape **I**, trois mécanismes ont été proposés pour la décarboxylation. Tout d'abord, Cohen et Schambach ont proposé, en 1970, une coordination du cuivre sur la double liaison carbone-carbone, ce qui permet d'avoir le départ du dioxyde de carbone et formation d'un carbanion se réarrangeant avec le sel de cuivre[128] (schéma 145).

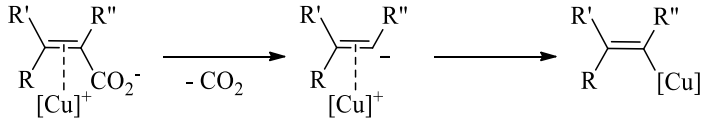


Schéma 145 : mécanisme de décarboxylation proposé par Cohen et Schambach

En 2009, le groupe de Liu a utilisé des calculs DFT pour tenter de modéliser l'étape de décarboxylation et a obtenu deux états de transition possibles[129]. Pour le premier état de transition, après la formation du carboxylate de cuivre, une coordination entre le cuivre et la position *ipso* de l'aryle permet de fragiliser la liaison C-CO_2, ce qui conduit ensuite à l'insertion du cuivre et l'extrusion du dioxyde de carbone (schéma 146).

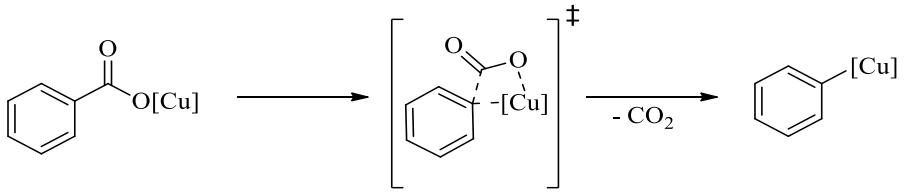


Schéma 146 : mécanisme de décarboxylation proposé par de groupe de Liu

Le second état de transition, également corroboré par les travaux de l'équipe de Gooßen[130], fait état d'une coordination, non plus avec l'oxygène de l'acide carboxylique, mais avec le carbone de ce dernier (schéma 147). Dans les deux mécanismes proposés, l'hypothèse de l'*ipso*-décarboxylation est avancée.

[128] T. Cohen, R. A. Schambach, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 3189.
[129] R. Shang, Y. Fu, Y. Wang, Q. Xu, H.-Z. Yu, L. Liu, *Angew. Chem.*, **2009**, *121*, 9514.
[130] L. J. Gooßen, N. Rodríguez, C. Linder, P. P. Lange, A. Fromm, *ChemCatChem*, **2010**, *2*, 430.

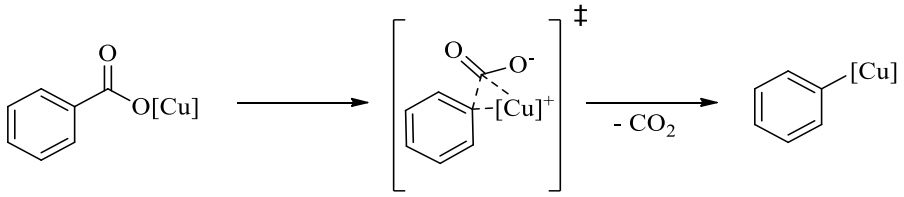


Schéma 147 : mécanisme de décarboxylation proposé par les groupes de Liu et de Gooßen

Aujourd'hui, il est possible de trouver des exemples de couplages décarboxylants appliqués dans l'industrie. Par exemple, la société Lilly a mis au point un procédé pour simplifier la synthèse de biaryles, passant de sept à une seule étape[131]. Ces couplages sont également utilisés en synthèse totale, comme par exemple, par l'équipe de Studer lors de la synthèse du resvératrol[132] (schéma 148).

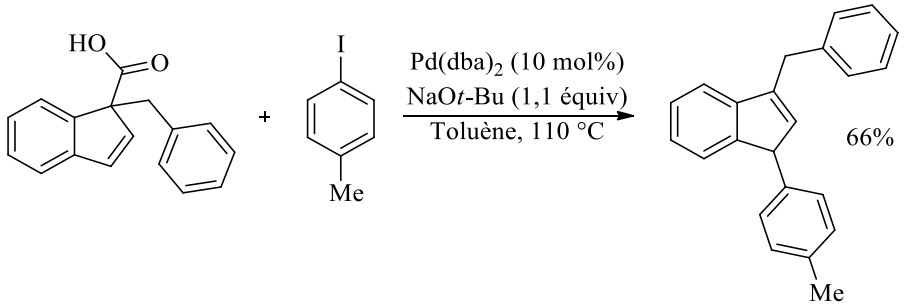


Schéma 148 : étape de couplage décarboxylant pour la synthèse totale du resvératrol

Certaines réactions, qui ressemblent aux couplages décarboxylants, sont en fait des séquences de décarboxylation/réaction de Heck. Par exemple, le groupe de Sinha a réalisé, en 2012, la synthèse de stilbènes à partir de l'acide acrylique[133] (schéma 149).

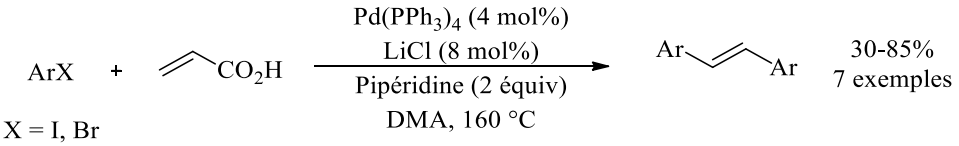


Schéma 149 : synthèse de stilbènes par une séquence de décarboxylation/réaction de Heck

[131] D. Mitchell, D. M. Coppert, H. A. Moynihan, K. T. Lorenz, M. Kissane, O. A. McNamara, A. R. Maguire, *Org. Process Res. Dev.*, **2011**, *15*, 981.
[132] F. Klotter, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 2473.
[133] A. Shard, N. Sharma, R. Bharti, S. Dadhwal, R. Kumar, A. K. Sinha, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 12250.

Ainsi, en quelques années, les couplages décarboxylants catalysés par les métaux de transition se sont imposés comme une alternative avantageuse aux couplages-croisés classiques. Par la suite, les groupes de recherche se sont intéressés aux possibilités offertes de la combinaison de ces couplages avec les méthodes catalytiques modernes de fonctionnalisation de la liaison carbone-hydrogène.

2) Réactions de couplages décarboxylants/déshydrogénants sur des acides carboxyliques aromatiques et hétéroaromatiques

Les réactions de fonctionnalisation catalytiques directes ne seront pas traitées ici, puisqu'elles ont déjà été évoquées dans la première partie de ce manuscrit. Seuls les exemples de couplages décarboxylants/déshydrogénants, très peu nombreux dans la bibliographie, seront décrits ci-après. Le premier exemple a été décrit par le groupe de Crabtree[134]. Ce dernier a réalisé des couplages aryles-aryles à partir d'acides benzoïques et de benzènes diversement substitués, avec des rendements de faibles à excellents (schéma 150).

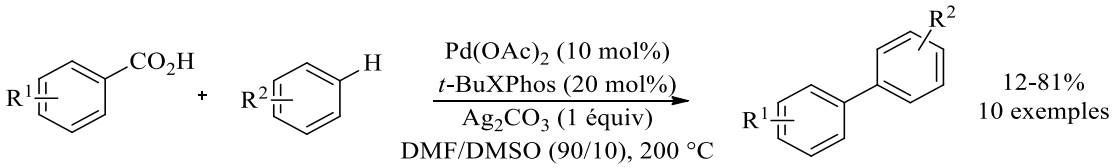


Schéma 150 : réaction de couplage décarboxylant/déshydrogénant réalisée par le groupe de Crabtree

Concernant l'arylation d'hétéroaryles par couplages décarboxylants/déshydrogénants, il n'existe que peu d'exemples dans la bibliographie. L'équipe de Tan[135] a couplé des hétéroaryles de type benzothiazoles et benzoxazoles avec des acides benzoïques (schéma 151). Les rendements sont de moyens à bons. En revanche, les charges catalytiques en palladium et la quantité de sel d'argent sont importantes, ce qui constituent une limitation de cette réaction.

[134] A. Voutchkova, A. Coplin, N. E. Leadbeaterb, R. H. Crabtree, *Chem. Commun.*, **2008**, 6312.
[135] K. Xie, Z. Yang, X. Zhou, X. Li, S. Wang, Z. Tan, X. An, C.-C. Guo, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1564.

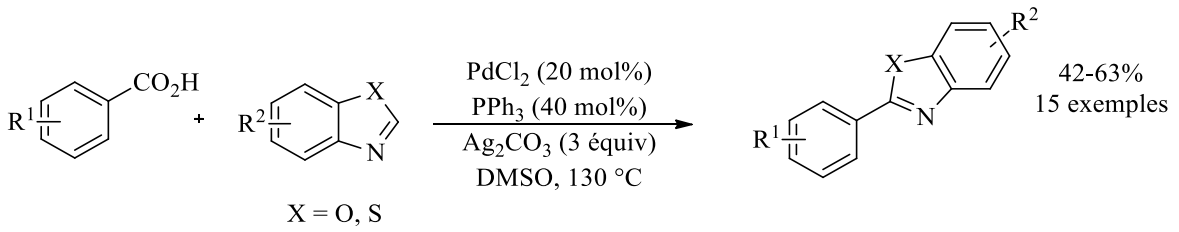


Schéma 151 : réaction de couplage décarboxylant/déshydrogénant réalisée par le groupe de Tan

L'équipe de Tan propose un mécanisme basé sur la fonctionnalisation catalytique directe des hétéroaryles par couplages décarboxylants catalysés par un métal de transition. La première étape est la décarboxylation pallado-catalysée, qui permet de générer l'espèce organopalladiée. Ensuite, cette dernière réalise la carbopalladation de l'hétéroaryle, suivi d'une β-H élimination. Le palladium (0) est réoxydé en palladium (II) par le carbonate d'argent présent dans le milieu réactionnel, puis est impliqué dans un nouveau cycle catalytique.

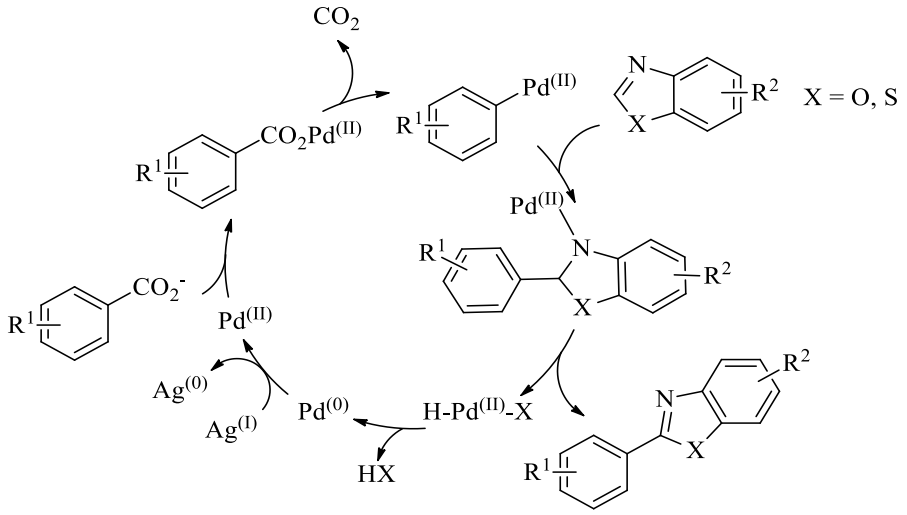


Schéma 152 : mécanisme du couplage décarboxylant/déshydrogénant proposé par le groupe de Tan

Enfin, le groupe de Greaney a réalisé l'hétéroarylation d'hétéroaryles carboxyliques[136]. Des acides oxazoles et thiazoles 5-carboxyliques ont été couplés avec des oxazoles diversement substitués (schéma 153). Les rendements sont de modestes à excellents.

[136] F. Zhang, M. F. Greaney, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 2768.

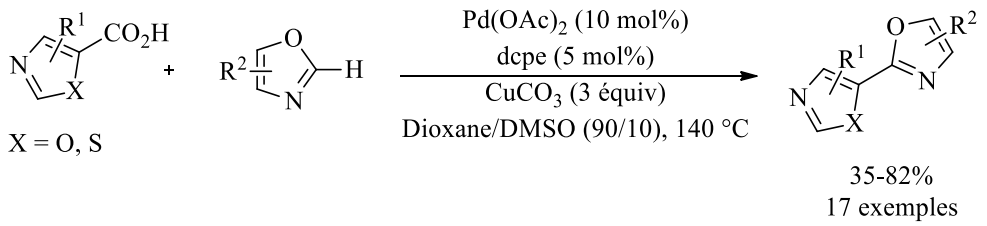


Schéma 153 : réaction de couplage décarboxylant/déshydrogénant réalisée par le groupe de Greaney

L'équipe de Greaney a proposé un mécanisme similaire à celui de Gooßen et comportant deux cycles catalytiques concomitants : l'un impliquant le cuivre pour la partie décarboxylation ; l'autre le palladium pour le couplage (schéma 154). À noter que le cycle au palladium se compose en plus d'une étape de réoxydation du palladium (0) en palladium (II) par le cuivre (II) présent dans le milieu en large excès. Deux sous-produits peuvent également être obtenus en quantité non négligeable : le dimère d'hétéroaryle ainsi que le produit d'hydrolyse de l'organocuprate.

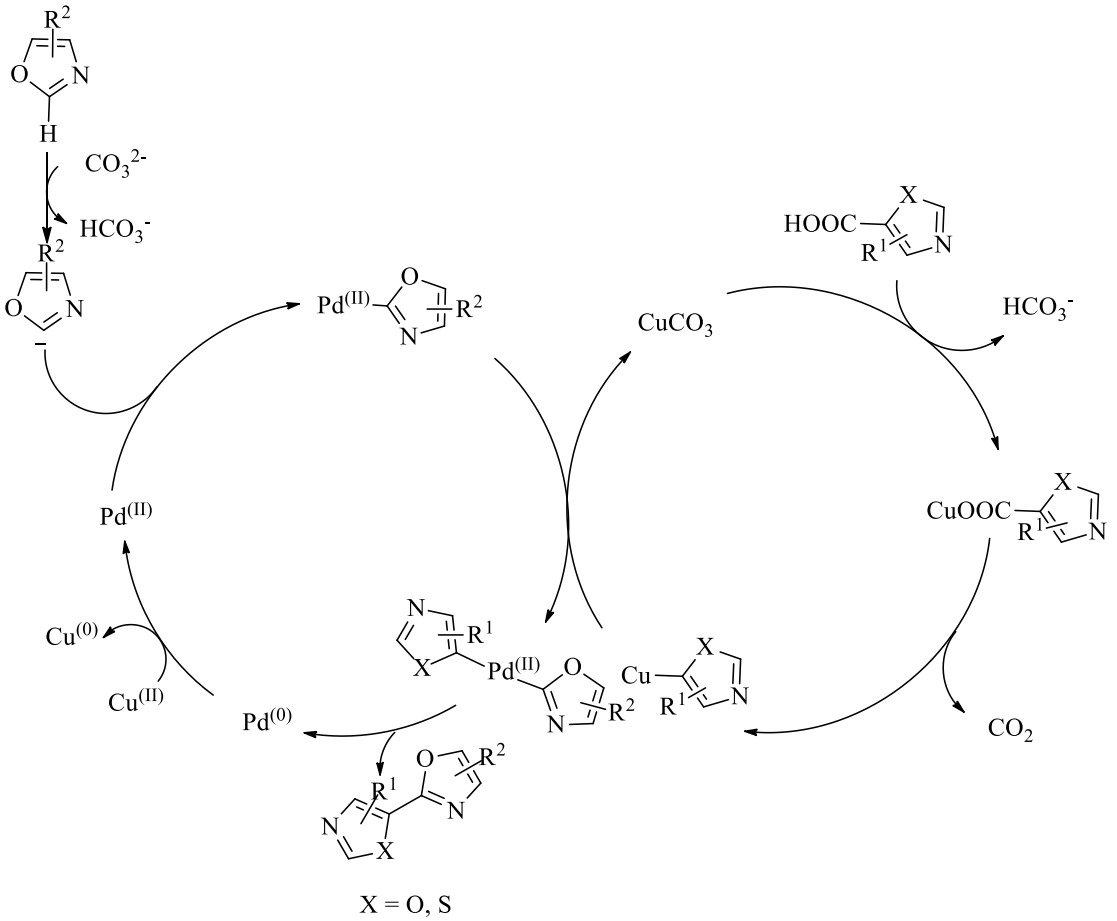


Schéma 154 : mécanisme du couplage décarboxylant/déshydrogénant proposé par le groupe de Greaney

Il y a donc peu d'exemples de couplages décarboxylants/déshydrogénants dans la bibliographie. Il n'y a aucun exemple d'hétérorarylation d'alcènes, même si les acides cinnamiques ont déjà été utilisés dans des couplages décarboxylants ; ces réactions sont abordées dans la partie suivante.

3) Réactions de couplages décarboxylants sur les dérivés d'acides cinnamiques

Le groupe d'Elkik a étudié la décarboxylation d'acides cinnamiques assistée par un métal de transition à la fin des années 60[137]. Il a montré que les deux isomères des acides α-fluoroacryliques pouvaient être décarboxylés en présence de cuivre, avec rétention de la configuration du produit (schéma 155). Mais il n'y a pas d'exemple de couplage décarboxylant sur ces dérivés. Il a également montré que la décarboxylation était plus rapide avec le dérivé de configuration *E*.

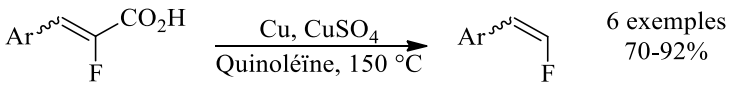


Schéma 155 : réaction de décarboxylation des acides α-fluoroacryliques

La fonctionnalisation des acides cinnamiques par réaction de couplage décarboxylant a fait l'objet de divers travaux[138]. Tout d'abord, l'équipe de Wu a réalisé, en 2009, l'arylation d'acides cinnamiques[139] (schéma 156).

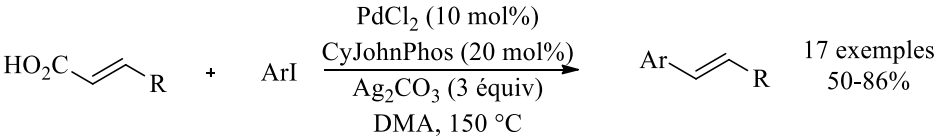


Schéma 156 : réaction d'arylation d'acides cinnamiques par couplage décarboxylant

Par la suite, le groupe de Miura a réalisé l'alcénylation d'acides cinnamiques afin d'obtenir des diènes conjugués[140] (schéma 157). Les rendements sont de faibles à quantitatifs. À noter que le système

[137] E. Elkik, C. Francesch, *Bull. Chem. Soc. Fr.*, **1968**, 1371.
[138] A. J. Borah, G. Yan, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 8094.
[139] Z. Wang, Q. Ding, X. He, J. Wu, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 863.
[140] M. Yamashita, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 592.

catalytique utilise une charge catalytique faible en palladium et aucun ajout de sel d'argent ou de cuivre pour promouvoir la réaction de décarboxylation.

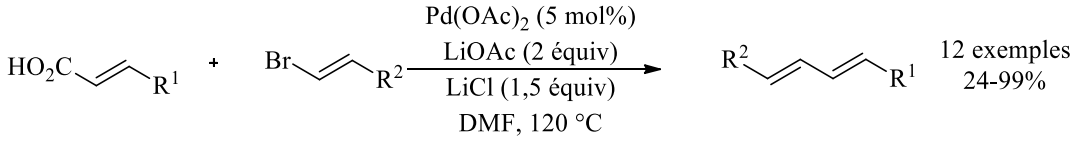


Schéma 157 : réaction d'alcénylation d'acides cinnamiques par couplage décarboxylant

Durant les travaux de cette thèse, l'équipe de Cahiez a publié une synthèse de triaryléthylènes par couplage décarboxylant[141] (schéma 158). Les rendements sont de bons à excellents, ouvrant une possibilité quant à une synthèse alternative rapide et simple du tamoxifène. Elle fait cependant mention d'un souci de compétition avec la réaction de Heck lors de l'utilisation d'alcènes disubstitués, aboutissant à la formation de mélanges complexes.

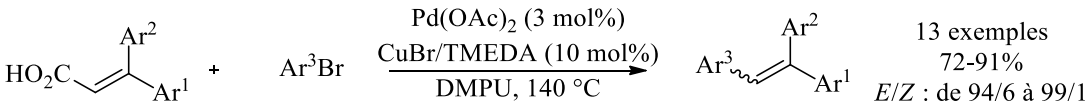


Schéma 158 : synthèse de triaryléthylènes par couplage décarboxylant

Il existe peu d'exemples de couplage décarboxylant/déshydrogénant sur les acides cinnamiques. Il est possible de citer les travaux de l'équipe de Liu[142], de Mao[143], ou de Pan[144]. Dans tous les cas, il s'agit de réactions radicalaires utilisant l'hydroperoxyde de *tert*-butyle (TBHP), qui permettent des couplages Csp^2-Csp^3 (schéma 159). Cette réactivité particulière n'a, pour l'instant, pas été appliquée à la création de liaisons Csp^2-Csp^2 ou Csp^2-Csp.

[141] G. Cahiez, A. Moyeux, M. Poizat, *Chem. Comm.*, **2014**, *50*, 8982.
[142] Z. Cui, X. Shang, X.-F. Shao, Z.-Q. Lui, *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 2853.
[143] H. Yang, P. Sun, Y. Zhu, H. Yan, L. Lu, X. Qu, T. Li, J. Mao, *Chem. Comm.*, **2012**, *48*, 7847.
[144] J. Zhao, H. Fang, J. Han, Y. Pan, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, *9*, 1718.

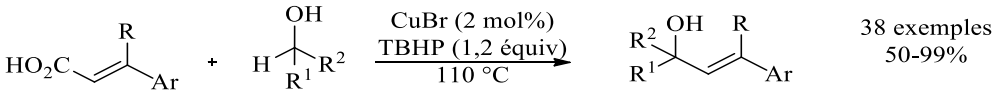


Schéma 159 : réaction d'alkylation décarboxylante d'acides cinnamiques par le groupe de Liu

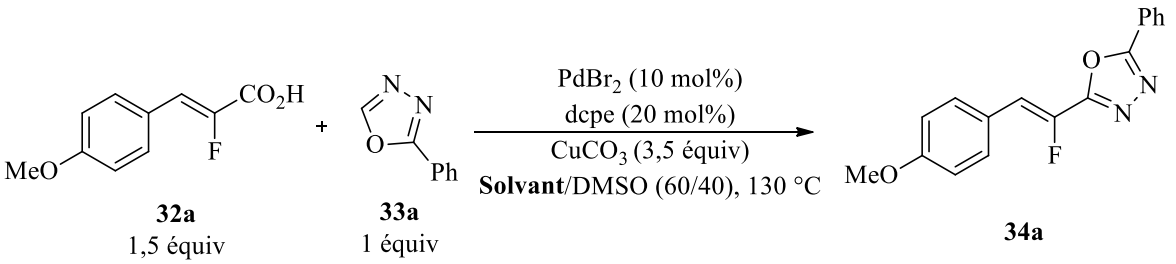
Au début de cette étude, seules ces réactions radicalaires de couplage décarboxylants/déshydrogénants avaient été décrites.

C) Étude des couplages décarboxylants/déshydrogénants pour la fluoroalcénylation d'hétéroaryles

1) Réaction de couplage sur les phényloxadiazoles

a) Optimisation de la réaction

Le phényloxadiazole et l'acide 2-fluoro-3-(4-méthoxyphényl)acrylique ont été choisis comme substrats modèles pour la mise au point de la réaction. Les conditions de Greaney[136] ont servi de point de départ à l'optimisation de cette réaction de couplage décarboxylant/déshydrogénant. Cependant, elles n'ont pas permis au couplage d'avoir lieu (entrée 1, tableau 21). D'autres co-solvants polaires ont été testés. Le DMF, le DMA et le DMSO ont permis d'obtenir le produit **34a**, avec respectivement 34%, 42% et 31% de rendement (entrées 2 à 4, tableau 21). Pour la suite de l'optimisation, le mélange DMA/DMSO (60/40) a été utilisé. Étant donné que les sels de cuivre ou d'argent permettent la réaction de décarboxylation, le carbonate d'argent a été utilisé à la place du carbonate de cuivre (dans les meilleures conditions) mais n'a fourni que 26% de rendement en 12 heures de réaction contre 42% avec le carbonate de cuivre (entrée 5, tableau 21).

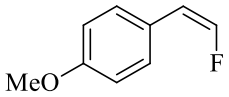


Entrée	Co-solvant	Rendement isolé
1	Dioxane	0%
2	DMF	34%
3	***DMA***	***42%***
4	-	31%
5[a]	DMA	26%

[a] : Ag_2CO_3 à la place du $CuCO_3$

Tableau 21 : influence du solvant sur la réaction

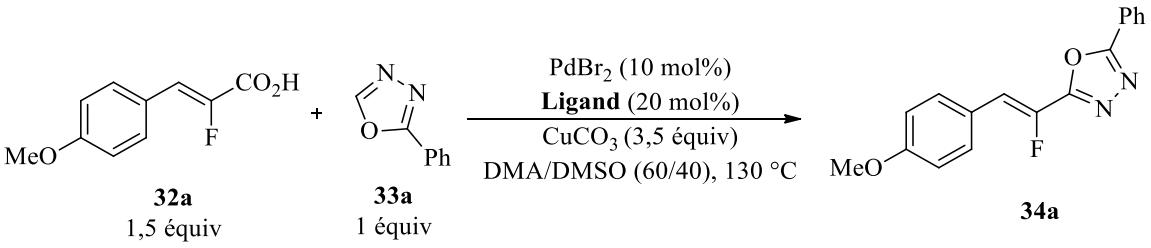
À noter que le principal sous-produit de réaction est le composé de protodécarboxylation (composé **24b**, schéma 160). Quant au produit d'homocouplage de l'hétéroaryle, il n'est pas toujours présent, et seulement en très faibles quantités.



24b

Schéma 160 : sous-produit majoritaire de la réaction de couplage

Par la suite, le ligand de la réaction a été criblé. Différents ligands phosphorés bidentés ont été testés (entrées 1 à 7, tableau 22), et fournissent des rendements compris entre 24 et 55%, le meilleur résultat étant obtenu avec la dppe. Les ligands phosphorés monodentés donnent des rendements plus faibles (entrées 8 à 10, tableau 22), compris entre 10% et 29%. Quant aux ligands azotés, ils font diminuer fortement le rendement de la réaction (entrées 11 et 12, tableau 22). Pour la suite de cette étude, la dppe a été sélectionnée. En présence de dppe, l'utilisation du carbonate d'argent à la place du carbonate de cuivre ne s'est pas révélée plus efficace avec un rendement de réaction de 41% contre 55% avec le carbonate de cuivre (entrée 13, tableau 22).

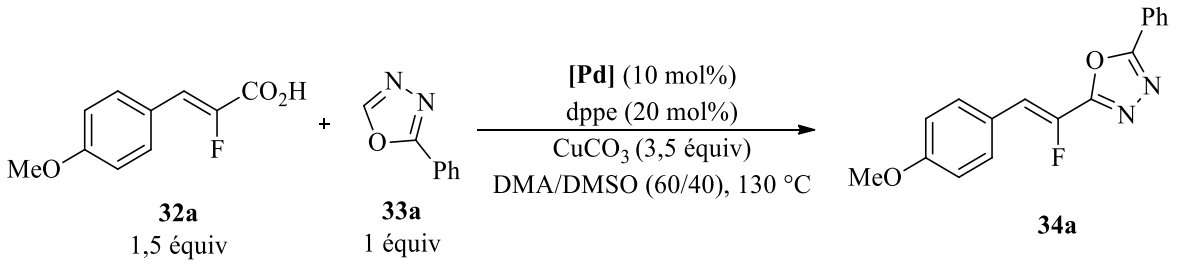


Entrée	Ligand	Rendement isolé
1	dcpe	42%
2	dppm	24%
3	***dppe***	***55%***
4	dppp	50%
5	dppb	37%
6	BINAP	41%
7	Xantphos	28%
8	PCy_3HBF_4	10%
9	CyJohnPhos	21%
10	SPhos	29%
11	2,2‘-dipyridyle	15%
12	Phen	10%
13[a]	dppe	41%

[a] : Ag_2CO_3 à la place du $CuCO_3$

Tableau 22 : influence du ligand sur la réaction

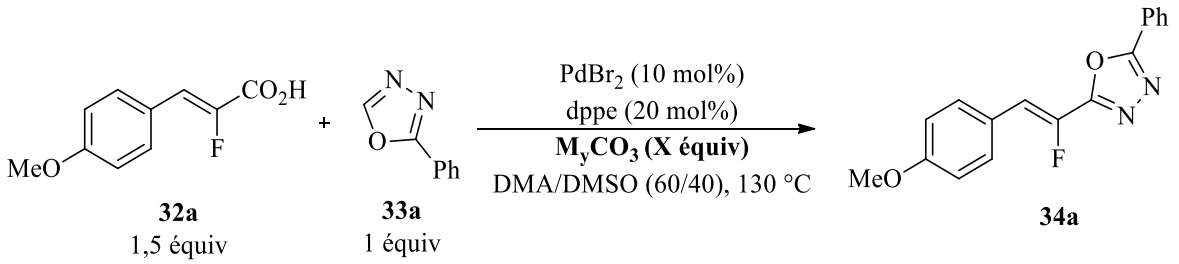
Différentes sources de palladium (II) ont ensuite été utilisées. Alors que le chlorure de palladium se révèle inefficace (entrée 2, tableau 23), l’acétate et le trifluoroacétate de palladium donnent des rendements moyens, respectivement de 27% et 41% (entrées 3 et 4, tableau 23). L’acétylacétonate de palladium permet d’obtenir un rendement de 52% (entrée 5, tableau 23), équivalent à celui obtenu avec le bromure de palladium (entrée 1, tableau 23). En absence de palladium, le produit **34a** de couplage n’est pas obtenu et seul le produit de protodécarboxylation **24b** est obtenu (entrée 6, tableau 23). Pour la suite de l’étude, le bromure de palladium, ainsi que l’acétylacétonate de palladium ont été sélectionnés, en raison de rendements comparables.



Entrée	[Pd]	Rendement isolé
1	***$PdBr_2$***	***55%***
2	$PdCl_2$	0%
3	$Pd(OAc)_2$	27%
4	$Pd(TFA)_2$	41%
5	***$Pd(acac)_2$***	***52%***
6	-	0%

Tableau 23 : influence de la source de palladium sur la réaction

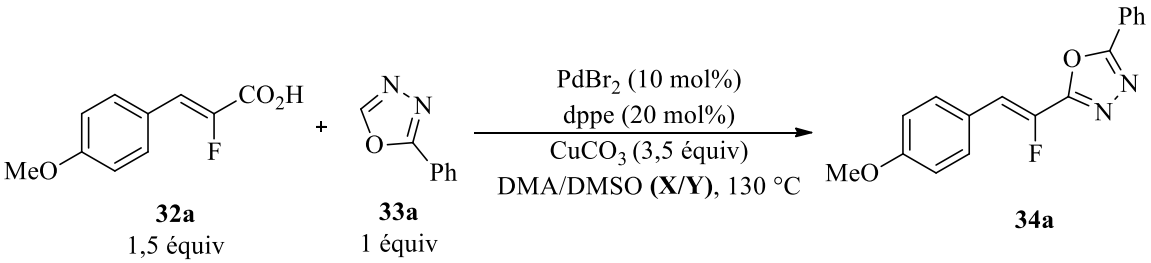
L'influence de la quantité en carbonate de cuivre a également été étudiée. 4,5 et 3,5 équivalents de carbonate de cuivre donnent des rendements similaires de 58% et 55% respectivement (entrées 1 et 2, tableau 24). En revanche, l'utilisation de 2,5 équivalents de carbonate de cuivre fait diminuer le rendement à 28% (entrée 3, tableau 24). Pour la suite de l'étude, 3,5 équivalents de carbonate de cuivre ont été utilisés. Il est important de noter que la substitution partielle du carbonate de cuivre par du carbonate de césium ou du carbonate de potassium défavorise considérablement la réaction de fluoroalcénylation de l'hétéroaryle et favorise la protodécarboxylation de l'acide. Les rendements sont de 3% pour le carbonate de césium et de 5% pour le carbonate de potassium (entrées 4 et 5, tableau 24), en mélange avec du carbonate de cuivre.



Entrée	M_yCO_3 (X équiv)	Rendement isolé
1	$CuCO_3$ (4,5 équiv)	58%
2	***$CuCO_3$ (3,5 équiv)***	***55%***
3	$CuCO_3$ (2,5 équiv)	28%
4	$CuCO_3/K_2CO_3$ (2/2 équiv)	5%
5	$CuCO_3/Cs_2CO_3$ (2/2 équiv)	3%

Tableau 25 : influence de la stœchiométrie en carbonate de cuivre sur la réaction

Le rapport en DMA/DMSO a été modifié et c'est le rapport initial (60/40) qui a donné le meilleur rendement (entrée 1, tableau 26) ; la diminution de la proportion en DMSO conduisant à la diminution du rendement (entrées 2 à 4, tableau 26). Le rapport DMA/DMSO 60/40 a donc été conservé pour la suite de cette étude.

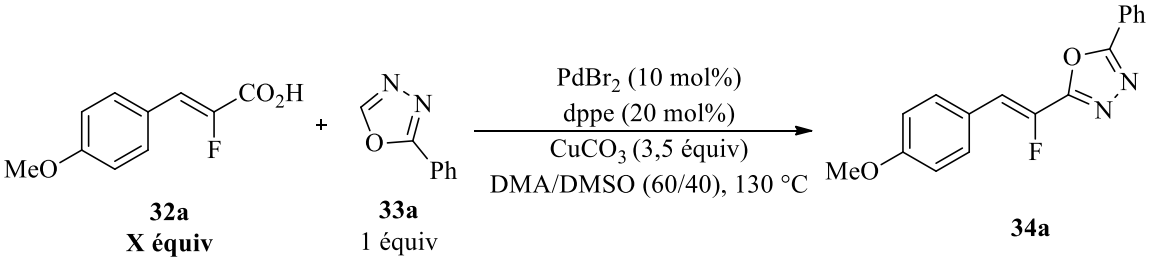


Entrée	Rapport X/Y	Rendement isolé
1	***60/40***	***55%***
2	70/30	49%
3	80/20	46%
4	90/10	46%

Tableau 26 : influence du rapport de DMA/DMSO sur la réaction

Pour tenter d'améliorer le rendement de la réaction, la quantité en acide α-fluoroacrylique a été augmentée. 1,5 équivalent d'acide carboxylique permet d'avoir 55% de rendement (entrée 1, tableau 27), tandis que 2 et 3 équivalents d'acide permettent une légère augmentation à 61% de rendement

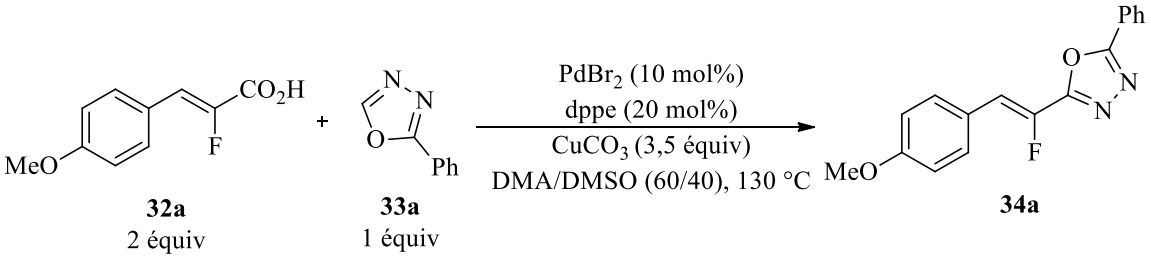
(entrées 2 et 3, tableau 27). La stœchiométrie avec 2 équivalents en acide α-fluoroacrylique a été par la suite utilisée.



Entrée	Acide (X équiv)	Rendement isolé
1	1,5	55%
2	***2***	***61%***
3	3	61%

Tableau 27 : influence du nombre d'équivalents d'acide carboxylique sur la réaction

L'étude du groupe de Studer, parue durant la réalisation de ces travaux, a montré l'importance de la concentration sur les couplages décarboxylants[132]. En variant ce paramètre, il a été constaté que l'augmentation de la concentration conduisait à une diminution du rendement (entrées 1 et 2, tableau 28), alors que la diminution de la concentration augmentait le rendement (entrées 3 et 4, tableau 28), probablement en augmentant la solubilité des différentes espèces dans le milieu réactionnel. Une concentration en hétéroaryle de 0,1 mol/L a été utilisée pour la suite de l'optimisation.



Entrée	Concentration en hétéroaryle	Rendement isolé
1	0,3 mol/L	51%
2	0,2 mol/L	61%
3	***0,1 mol/L***	***73%***
4	0,05 mol/L	75%

Tableau 28 : influence de la concentration sur la réaction

Puisque le $PdBr_2$ et le $Pd(acac)_2$ ont donné des rendements similaires (tableau 23), cette seconde source de palladium a été testée dans les conditions optimales (entrée 3, tableau 28). Ainsi, le $Pd(acac)_2$ a donné 81% de rendement contre 73% pour le $PdBr_2$ (schéma 161) et a donc été sélectionné pour débuter l'exemplification de la réaction, en faisant varier l'acide carboxylique et l'oxadiazole utilisés.

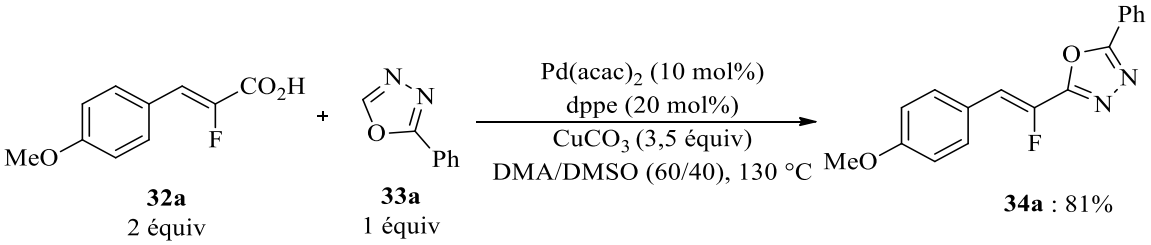


Schéma 161 : conditions optimisées de la réaction de couplage

b) Exemplification de la réaction

Dans un premier temps, la nature et la substitution des acides acryliques ont été variées. Pour les dérivés monosubstitués, en position *para* (exemples **34a** à **34c**, schéma 162) et *ortho* (exemples **34e** et **34f**, schéma 162), les rendements sont similaires quelle que soit l'influence électronique du substituant présent sur l'aryle. Néanmoins, les rendements sont plus faibles en position *ortho*, probablement en raison de l'encombrement stérique. À noter que le groupement cyano se dégrade partiellement dans les conditions expérimentales, ce qui explique le faible rendement de 36% (exemple **34d**, schéma 162). La réaction donne également un rendement moyen avec un acide acrylique possédant une chaîne alkyle (exemple **34i**, schéma 162).

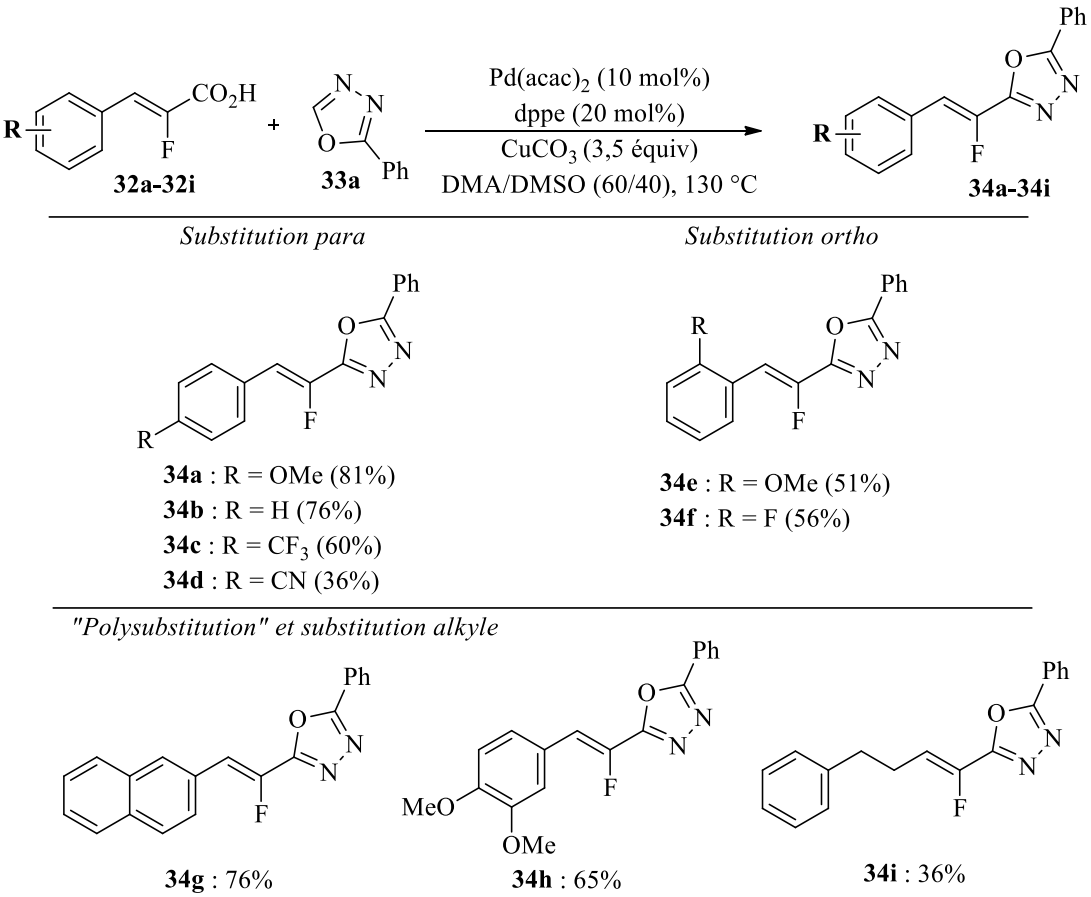


Schéma 162 : exemplification de la réaction de couplage décarboxylant/déshydrogénant

Dans un second temps, des phényloxadiazoles diversement substitués avec des substituants électro-donneurs (exemples **34j** et **34k**, schéma 163), puis avec des groupements électro-attracteurs (exemples **34m** à **34o**, schéma 163) ont été utilisés avec succès en donnant des rendements de moyens à quantitatifs. Enfin, ils ont été substitués avec des chaînes alkyles et ces dérivés ont fourni des rendements moyens (exemples **34p** et **34q**, schéma 163).

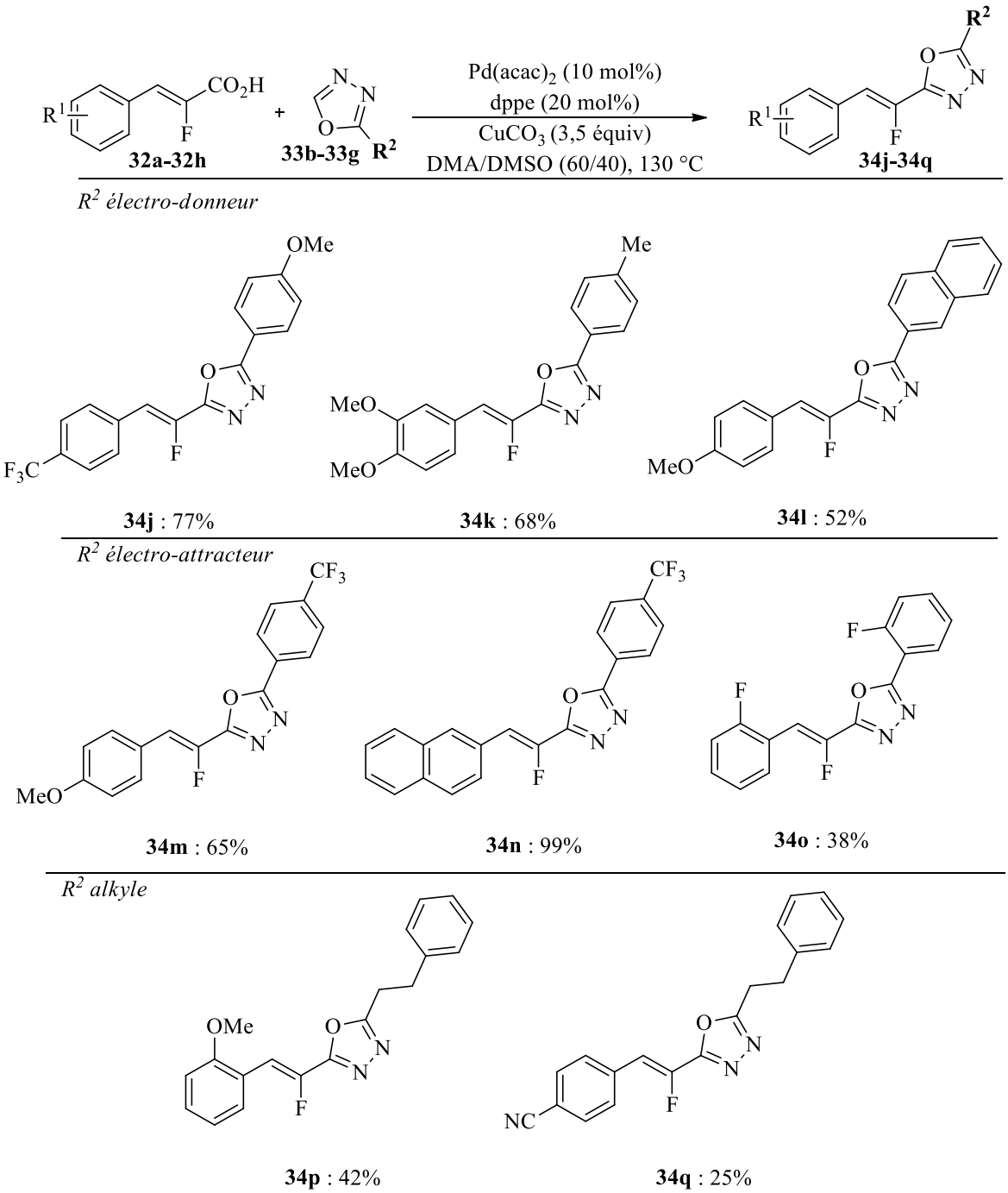


Schéma 163 : exemplification de la réaction de couplage décarboxylant/déshydrogénant

Des acides α-fluoroacryliques de configuration (*E*) ont ensuite été soumis aux conditions réactionnelles afin d'étudier la stéréosélectivité de la réaction. La réaction a donné des rendements similaires à ceux obtenus avec les acides α-fluoroacryliques de configuration (*Z*) (schéma 164). Il y a rétention de la configuration puisque seul le produit de couplage de configuration (*E*) a été obtenu. À noter que la cinétique de couplage est plus rapide pour l'acide α-fluoroacrylique (*E*) comme l'avait observé Elkik[137], probablement pour cause de décompression stérique.

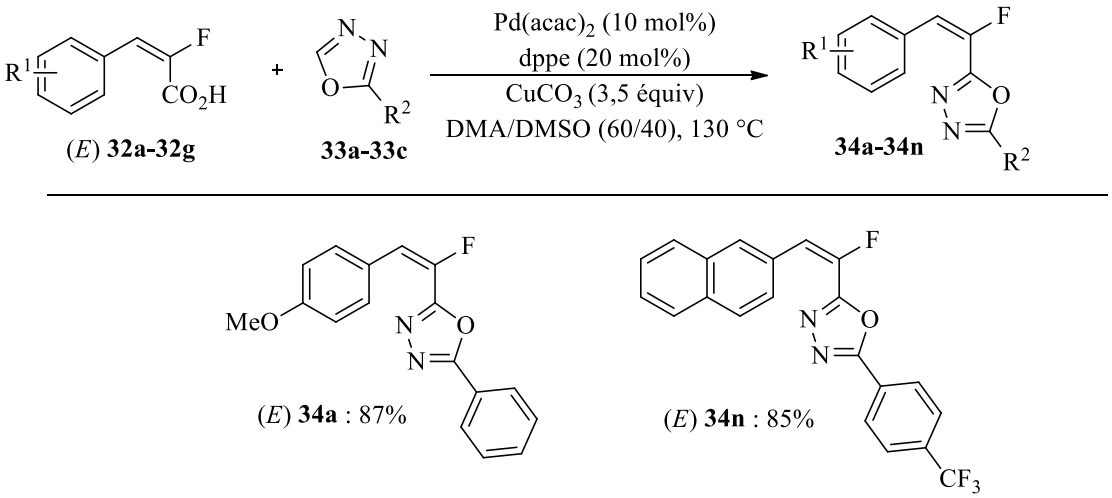


Schéma 164 : exemplification de la réaction de couplage décarboxylant/déshydrogénant

Après l'exemplification sur les phényloxadiazoles, d'autres hétéroaryles azotés ont été testés afin d'élargir le champ d'application de la réaction. Ils ont tous nécessité une légère réoptimisation des conditions opératoires afin d'obtenir des rendements satisfaisants.

2) Extension de la méthodologie à d'autres hétéroaryles

Différents hétéroaryles tels que l'oxazole et le thiazole ont tout d'abord été testés. Le 5-phényloxazole n'a pas réagi dans les conditions réactionnelles (schéma 165), la réaction ne donnant que le produit de protodécarboxylation.

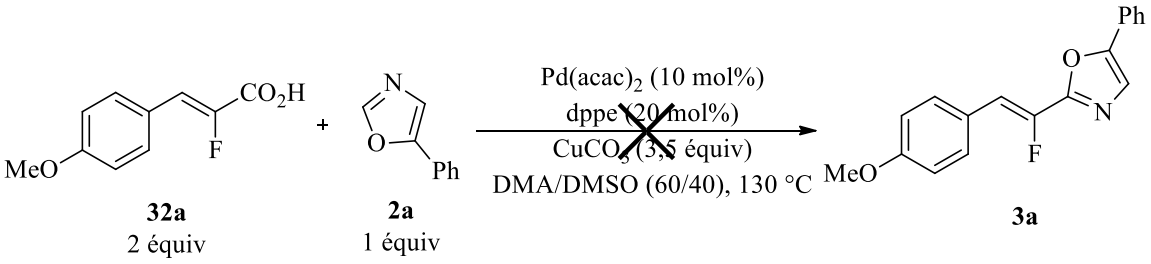


Schéma 165 : réaction de couplage décarboxylant/déshydrogénant sur le 5-phényloxazole

Cette absence de réactivité est probablement due au pKa du proton du 5-phényloxazole (pKa ≈ 27), ce qui rend la déprotonation par le carbonate de cuivre difficile. Pour pallier cette difficulté, les 4-

éthoxycarbonyl-5-phényloxazoles, plus acides (pKa ≈ 24), ont été utilisés (schéma 170). Les conditions opératoires ont été légèrement réoptimisées, puisque celles utilisées pour les phényloxadiazoles ne fournissaient que 34% avec la dppe comme ligand contre 74% avec l'utilisation du ligand dcpe (exemple **36a**, schéma 166). La réaction fonctionne également avec des groupements électro-attracteur, avec des rendements comparables aux phényloxadiazoles (exemples **36b** et **36c**, schéma 166).

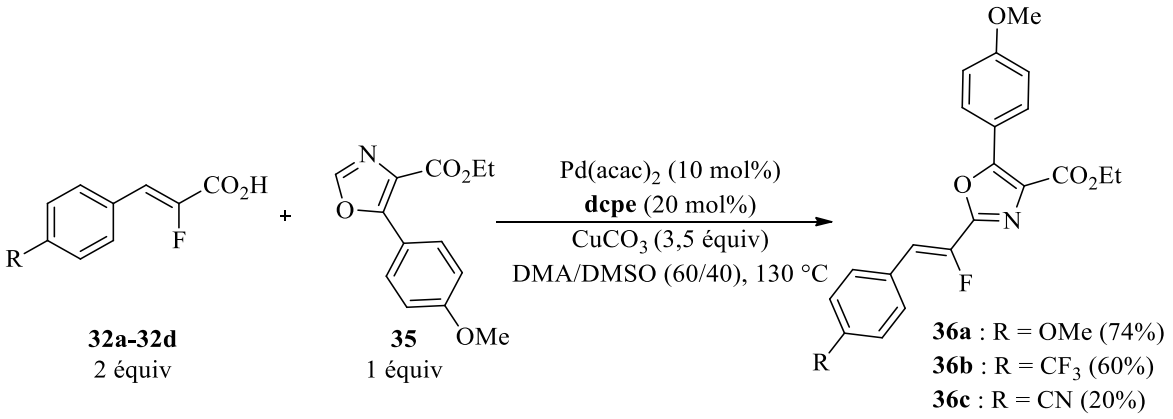


Schéma 166 : couplage décarboxylant/déshydrogénant sur les 4-éthoxycarbonyl-5-phényloxazoles

Les benzoxazoles ont également été testés. À l'instar des 4-éthoxycarbonyl-5-phényloxazoles, les conditions ont été légèrement réoptimisées. En changeant le mélange de solvants DMA/DMSO pour du DMSO utilisé seul, le rendement passe de 36% à 48% (exemple **7b**, schéma 167). Encore une fois, cette variation est probablement due à la différence d'acidité avec les phényloxadiazoles, le DMSO rendant probablement le proton du benzoxazole plus acide. Les rendements semblent indépendants des effets électroniques sur l'acide, puisqu'un rendement de 54% est obtenu avec le groupement méthoxy, électrodonneur (exemple **7l**, schéma 167) contre 48% avec le substituant trifluorométhyle, électroattracteur (exemple **7m**, schéma 167).

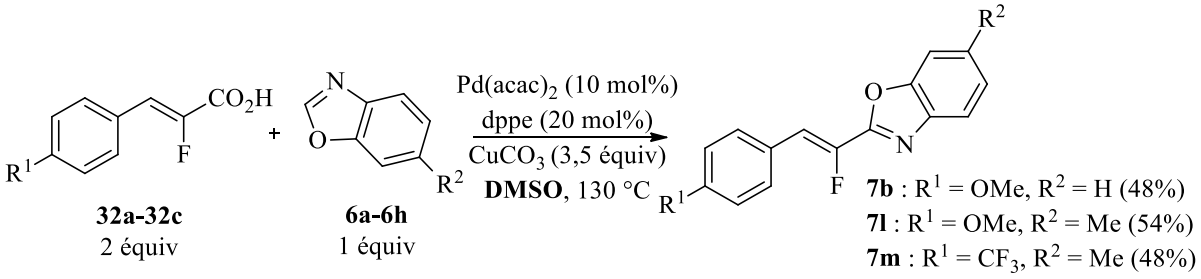


Schéma 167 : réaction de couplage décarboxylant/déshydrogénant sur les benzoxazoles

À noter que pour les benzoxazoles, une isomérisation a lieu lors de la réaction avec l'acide α-fluoroacrylique (*E*), ce qui n'était pas le cas pour les phényloxadiazoles (schéma 168). Pour le moment, aucune explication n'est avancée pour expliquer ce phénomène d'isomérisation.

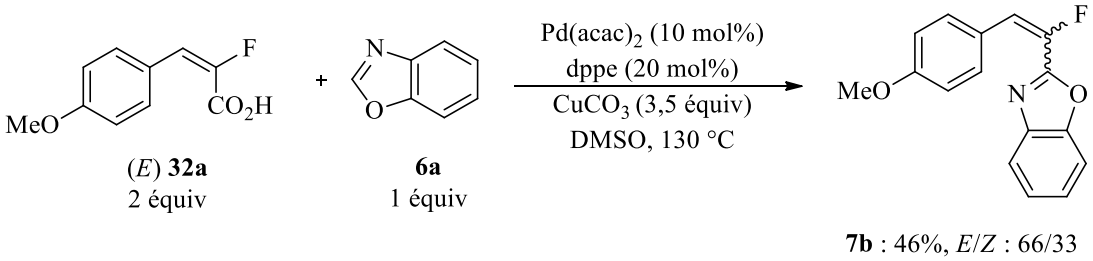


Schéma 168 : isomérisation avec les benzoxazoles lors du couplage décarboxylant/déshydrogénant

Les benzothiazoles ont ensuite été utilisés et les conditions ont de nouveau été réoptimisées. Il s'est avéré que l'ajout d'une quantité catalytique de bromure de cuivre (I)[145] permettait d'augmenter le rendement du composé **9a** de 32% à 48% (schéma 169). Le bromure de cuivre (I) vient probablement jouer le rôle d'acide de Lewis sur le benzothiazole, ce qui augmente l'acidité du proton en position 2.

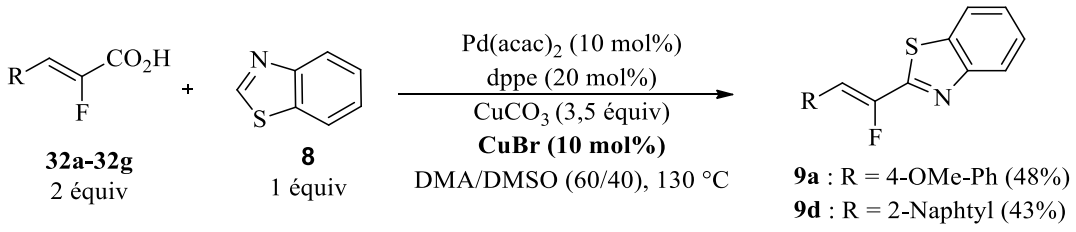
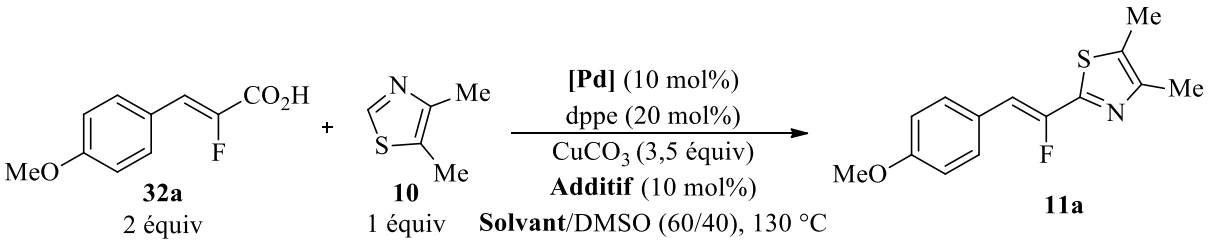


Schéma 169 : réaction de couplage décarboxylant/déshydrogénant sur les benzothiazoles

Enfin, la réaction a été testée sur le 4,5-diméthylthiazole. Ce dernier a nécessité une réoptimisation plus conséquente et n'a pas permis d'obtenir de bons rendements. Dans un premier temps, différents solvants ont été utilisés (entrées 1 à 3, tableau 29), le mélange dioxane/DMSO permettant d'obtenir un faible rendement de 13%. L'ajout de CuBr[145] a permis d'augmenter le rendement à 17% (entrée 4, tableau 29). L'utilisation de trifluoroacétate de palladium a donné un rendement de 18% (entrée 5, tableau 29). Malheureusement, ce faible rendement n'a pas pu être amélioré.

[145] a) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 174 ; b) R. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 10269 ; c) J. Roger, A. L. Gottumukkala, H. Doucet, *ChemCatChem*, **2010**, *2*, 20 ; d) K. Hirano, M. Miura, *Synlett*, **2011**, 294 ; e) C. Verrier, P. Lassalas, L. Théveau, G. Quéguiner, F. Trécourt, F. Marsais, C. Hoarau, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, *7*, 1584.



Entrée	[Pd]	Solvant	Additif	Rendement isolé
1	$Pd(acac)_2$	DMA	-	4%
2	$Pd(acac)_2$	-	-	3%
3	$Pd(acac)_2$	Dioxane	-	13%
4	$Pd(acac)_2$	Dioxane	CuBr	17%
5	$Pd(TFA)_2$	Dioxane	CuBr	18%

Tableau 29 : optimisation de la réaction sur le 4,5-diméthylthiazole

Ainsi, divers hétéroaryles tels que les 4-éthoxycarbonyl-5-phényloxazoles, les benzoxazoles, le benzothiazole et le 4,5-diméthylthiazole ont pu être couplés, avec des rendements de faibles à bons. Le paragraphe suivant traite du mécanisme du couplage décarboxylant/déshydrogénant.

3) Étude du mécanisme de la réaction

Concernant le mécanisme de la réaction, deux hypothèses principales ont été avancées. En raison des précédents bibliographiques, la première hypothèse proposée était une réaction de décarboxylation suivie d'une réaction de Heck[133] (cycle catalytique **I**, schéma 170). La seconde hypothèse est un couplage croisé mettant en jeu une étape de transmétallation avec le dérivé organocuprate[136] (cycle catalytique **II**, schéma 170).

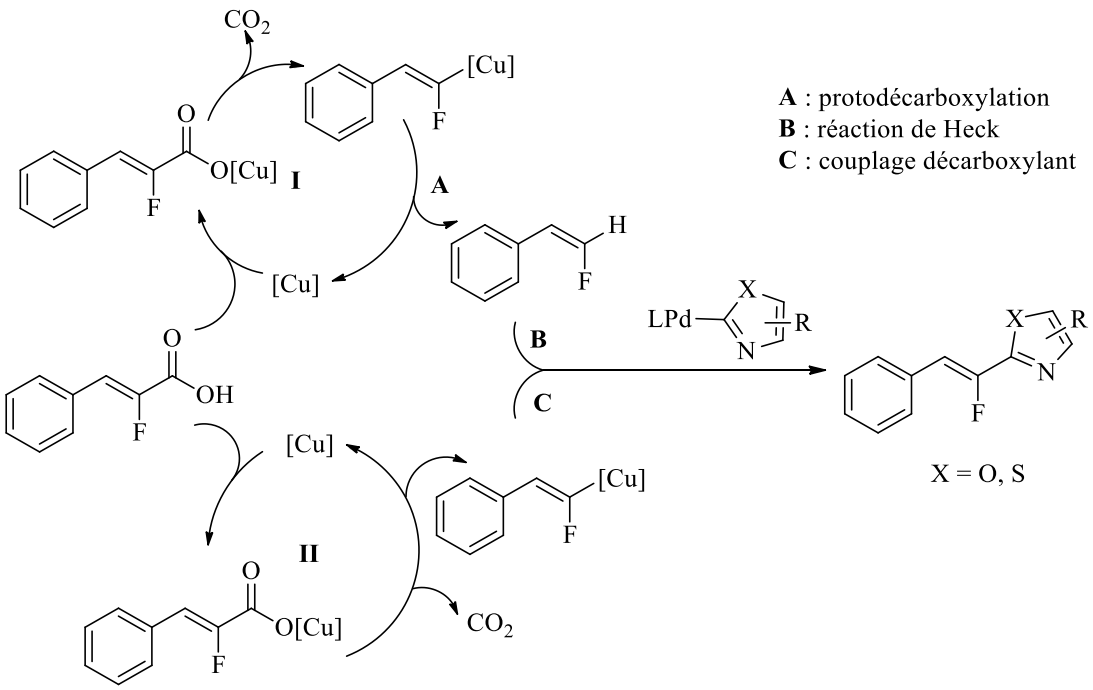


Schéma 170 : deux hypothèses envisagées pour le mécanisme de la réaction

Pour confirmer ou infirmer l'hypothèse de la séquence décarboxylation/réaction de Heck sur le (*Z*)-1-(2-fluorovinyl)-4-méthoxybenzène, deux réactions ont été effectuées. Dans un premier temps, le composé **24b** a été généré *in situ* à partir de l'acide carboxylique, avant d'être mis dans les conditions réactionnelles avec le phényloxadiazole ; aucun produit de couplage n'a été détecté (équation 1, schéma 171). Dans un second temps, ce même composé de protodécarboxylation a été isolé et mis dans les conditions de réaction. Encore une fois, aucune réaction n'a été observée (équation 2, schéma 171).

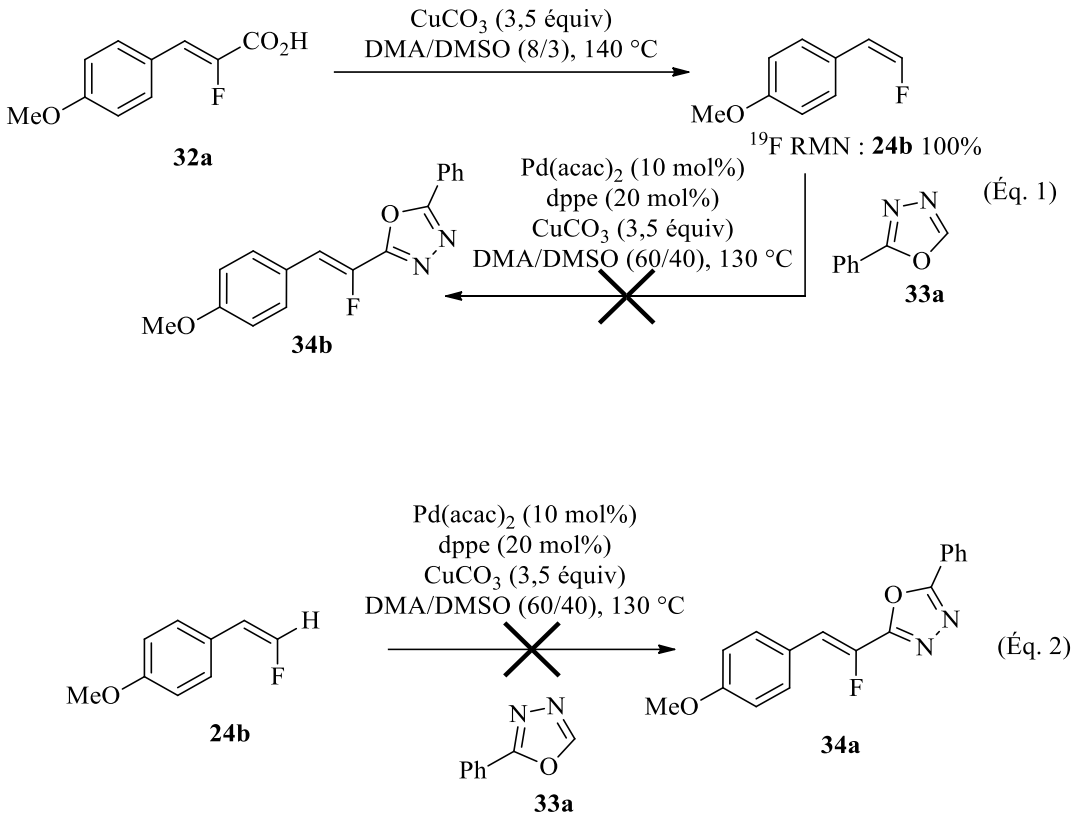


Schéma 171 : réactions de contrôle pour le mécanisme de la réaction

La réaction a également été réalisée en présence d'inhibiteur de radicaux, tels que le (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl (TEMPO). La réaction n'a pas été altérée (avec un rendement de 80%) ce qui semble exclure le passage par un mécanisme radicalaire (schéma 172).

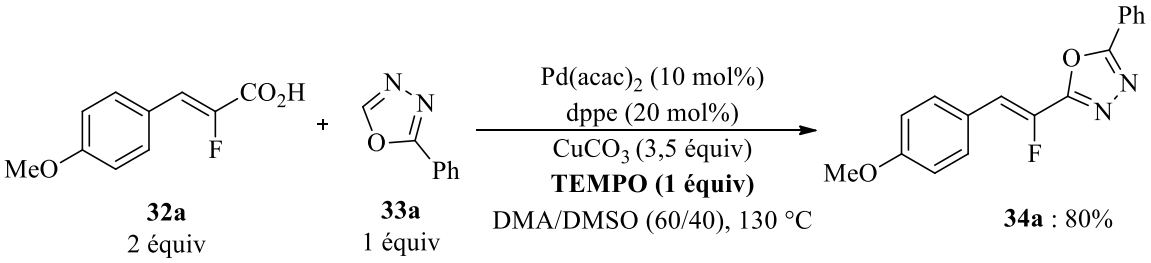


Schéma 172 : réaction de couplage en présence de TEMPO

Ces expériences permettent d'exclure l'hypothèse d'une séquence décarboxylation/réaction de Heck, et d'envisager l'hypothèse du couplage décarboxylant/déshydrogénant comme le plus probable. Le

mécanisme proposé est similaire au mécanisme du groupe de Greaney[136] et permet d'expliquer la formation des deux sous-produits observés (schéma 173).

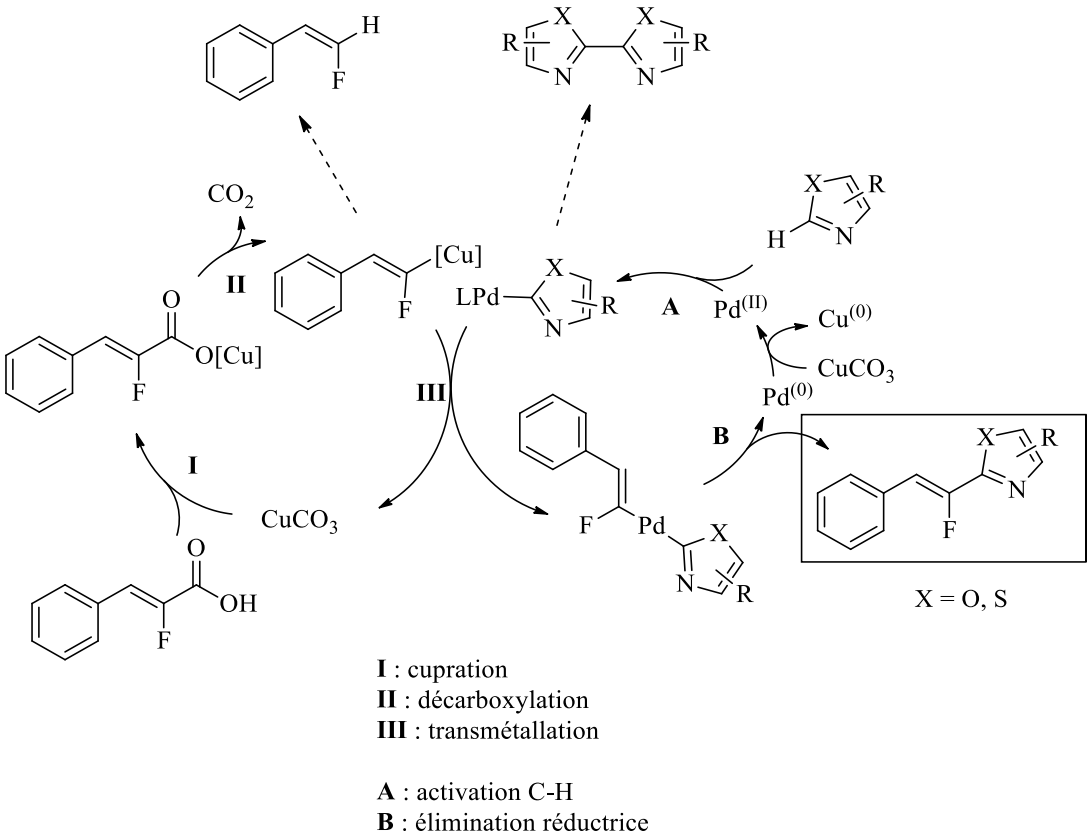


Schéma 173 : mécanisme proposé pour la réaction

4) Conclusion et perspectives

De nombreux exemples de couplage décarboxylant/déshydrogénants (28 au total) avec divers hétéroaryles et avec des rendements de faibles à quantitatifs ont été réalisés par cette méthode, pour la synthèse de mono-fluoroalcènes de configuration (*Z*) ou (*E*). Cette étude a abouti à la publication d'un article[146] et constitue le premier exemple de couplage décarboxylant/déshydrogénant avec des dérivés cinnamiques en version non-radicalaire. La suite directe de ces travaux sera l'extension de la méthodologie aux halogénures d'aryles afin d'avoir accès aux composés aromatiques (schéma 174). Les conditions de Wu ont déjà été testées[139], mais donnent un mélange complexe de produits, notamment les produits de réaction de Heck.

[146] K. Rousée, C. Schneider, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, V. Levacher, C. Hoarau, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 15000.

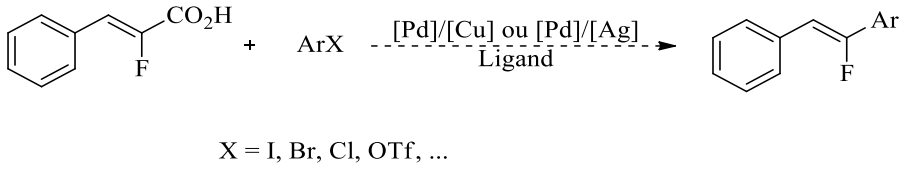


Schéma 174 : réaction de couplage avec des halogénures d'aryle

De plus, la réaction pourrait être envisagée par voie radicalaire (schéma 175), grâce aux études réalisées par divers groupes montrant les possibilités des couplages décarboxylants[142,143,144], ainsi que des travaux de cette thèse sur les couplages avec des phosphines boranes. En effet, la décarboxylation peut avoir lieu par un mécanisme radicalaire, et le radical fluoré formé devrait être suffisamment stable pour permettre l'obtention du produit souhaité.

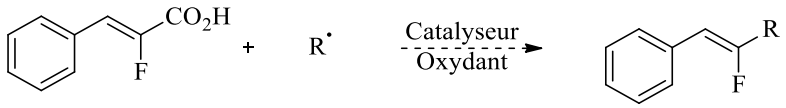


Schéma 175 : réaction de couplage décarboxylant par voie radicalaire

Applications des mono-fluoroalcènes

IV) Applications des mono-fluoroalcènes

Les mono-fluoroalcènes sont des mimes de la liaison amide et pourraient ainsi être utilisés pour substituer ces dernières. Ce chapitre fait appel à l'ensemble des études présentées précédemment, afin d'éviter la dissémination des résultats obtenus au cours de ce manuscrit, les molécules décrites ici étant issues des différentes réactions développées au laboratoire. Au cours de ces travaux, des composés potentiellement actifs ainsi que des analogues de composés bio-actifs ont été synthétisés.

1) Synthèse d'un analogue fluoré d'un anti-asthmatique

Le composé **7a**, un analogue fluoré d'un anti-asthmatique décrit dans un brevet[147], a été synthétisé par couplage en mono-catalyse au cuivre avec un rendement moyen de 53% (schéma 176). Ce composé pourrait également être obtenu par couplage en bi-catalyse palladium/cuivre ou par couplage décarboxylant/déshydrogénant.

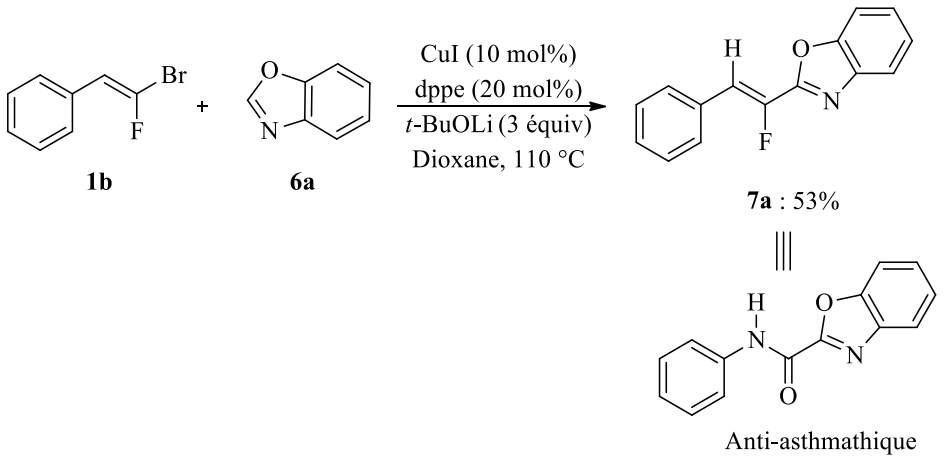


Schéma 176 : synthèse d'un analogue fluoré d'un anti-asthmatique

[147] B. Loev, R. E. Brown, F. –C. Huang, H. Jones (USV Pharmaceutical Corporation), EP0127066 (A2), **1984**.

2) Synthèse d'un analogue fluoré d'une biomolécule anti-inflammatoire et anti-cancéreuse

Le composé **34b** est un analogue fluoré d'un anti-inflammatoire[148a] et d'un agent de traitement de différents cancers[148b]. L'acide α-fluoroacrylique **32b** utilisé pour cette réaction a été obtenu par réaction de Heck, suivie d'une saponification (schéma 177). La première étape a été réalisée avec un excellent rendement de 99%, grâce à la réaction de Heck développée au cours de cette thèse, et la seconde avec un rendement de 86% non-optimisé.

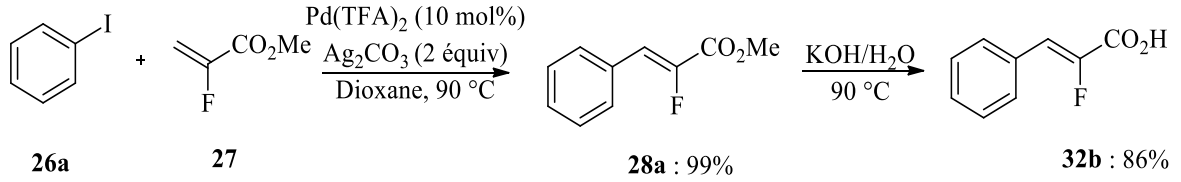


Schéma 177 : séquence de réaction de Heck/saponification pour obtenir l'acide α-fluoroacrylique **32b**

Le composé **34b** a été obtenu par couplage décarboxylant/déshydrogénant à partir de l'acide α-fluoroacrylique **32b** avec un bon rendement de 76% (schéma 178).

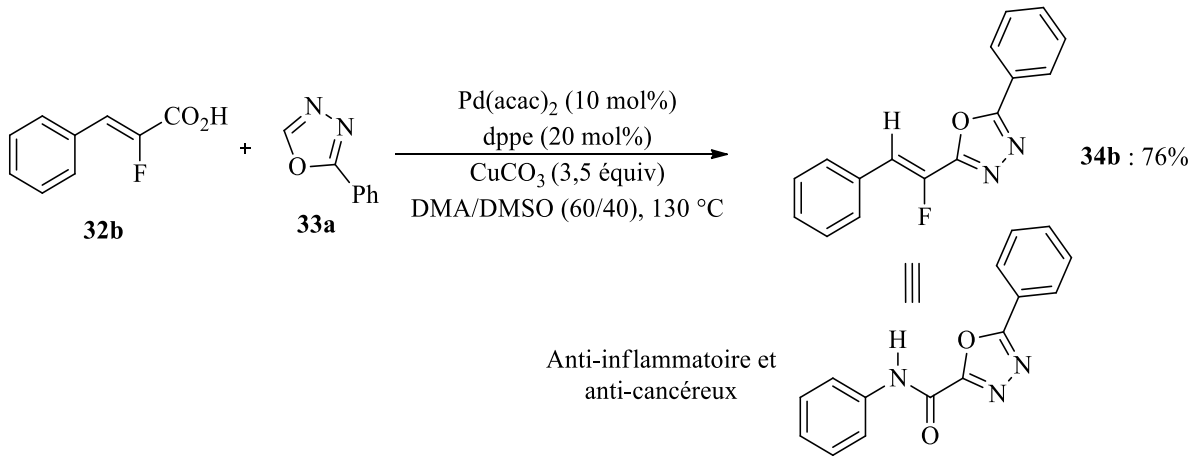


Schéma 178 : synthèse d'un analogue d'une biomolécule anti-inflammatoire et anti-cancéreuse

[148] a) A. K. Singh, R. Parthsarthy, M. J. Lohani, *Chem. Pharm. Res.*, **2012**, *4*, 779 ; b) A. M. Chinnaiyan, S. Lnu, Q. Cao, (The Regents of the University of Michigan), WO2011103016 (A2), **2011**.

3) Synthèse d'un composé actif pour le traitement de la maladie de Duchenne

La dernière molécule synthétisée, le composé **7f**, est une molécule brevetée pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne[149]. La molécule a été obtenue par mono-catalyse au cuivre, avec un rendement de 99% (schéma 179). La méthode de couplage décarboxylant/déshydrogénant permettrait également d'obtenir ce type de composés.

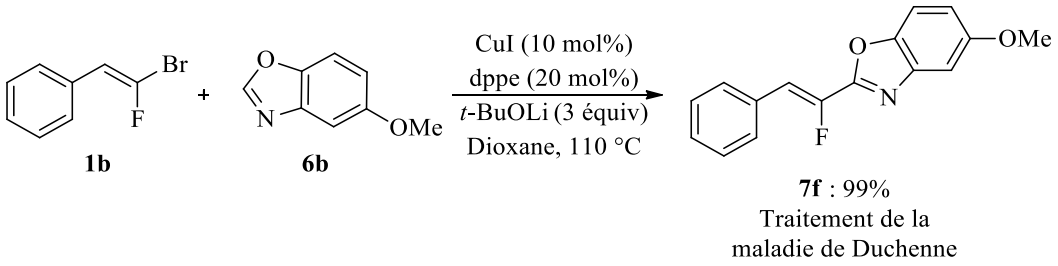


Schéma 179 : synthèse d'un composé actif pour le traitement de la maladie de Duchenne

D'autres composés brevetés pour le traitement de la maladie de Duchenne ont également été ciblés ; cependant, la présence du motif amine (protégée ou non) ou sulfonamide inhibe la réaction (schéma 180).

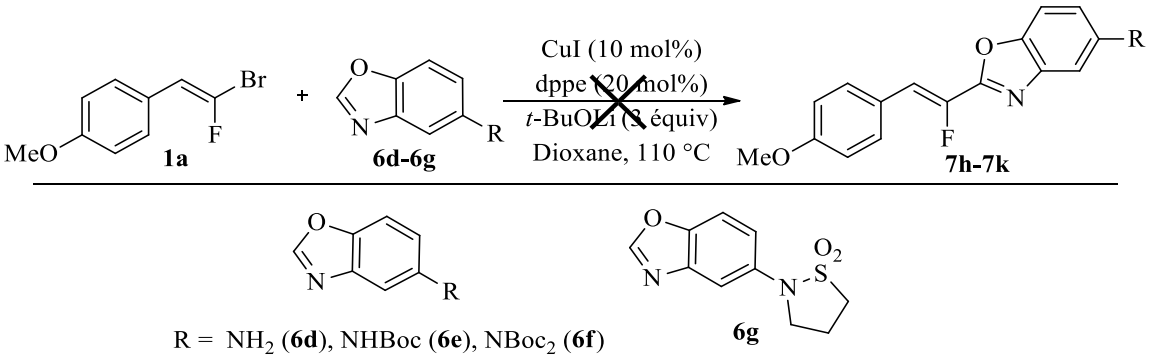


Schéma 180 : échecs de la réaction de couplage sur les benzo[d]oxazol-5-amines

[149] a) S. P. Wren, G. M. Wynne, F. X. Wilson, S. D. Poignant (BioMarin IGA, Ltd), WO2010/112093 (A1), **2010** ; b) S. P. Wren, G. M. Wynne, F. X. Wilson (BioMarin IGA, Ltd), WO2010/112092 (A1), **2010**.

Il serait également possible d'utiliser le composé **7g**, obtenu également par couplage en mono-catalyse au cuivre, pour remplacer le chlore par une amine diversement substituée par un couplage de Buchwald-Hartwig[150], afin d'accéder à d'autres analogues pour le traitement de la maladie de Duchenne, dont un certain nombre sont brevetés (schéma 181). Cette transformation n'a pas encore été explorée.

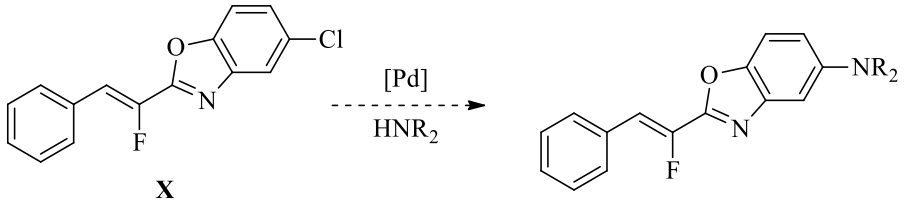


Schéma 181 : composés bio-actifs ou analogues de composés bio-actifs

4) Tests biologiques de différents fluoroalcènes

Les molécules synthétisées durant cette thèse contiennent des motifs intéressants d'un point de vue médicinal (fluor, hétérocycles, ...) ; certains composés ont pu être soumis à des tests biologiques (schéma 182).

[150] a) G. D. Vo, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 11049 ; b) C. W. Cheung, D. S. Surry S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3734.

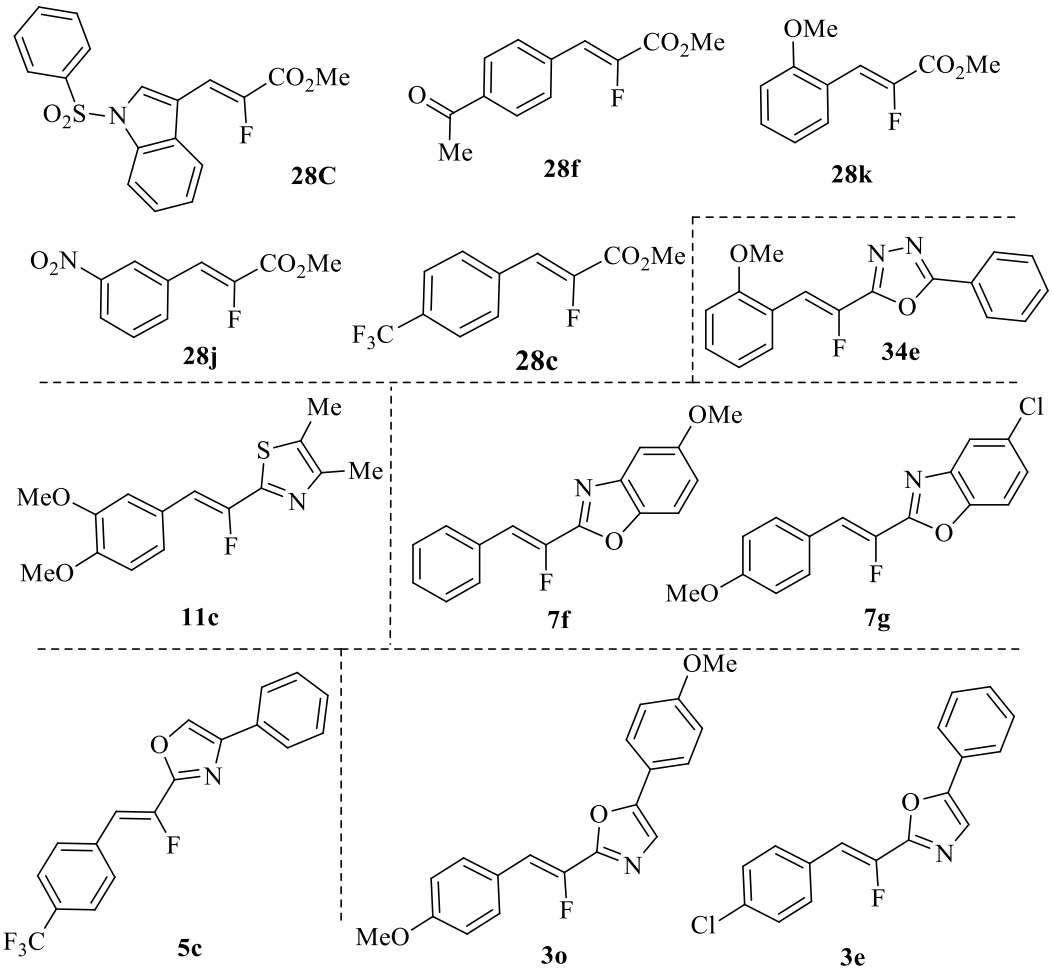


Schéma 182 : composés soumis aux tests biologiques

Ces tests ont été réalisés en partenariat avec l'*Institute of Organic and Biochemistry* de Prague, dans une optique de criblage large. Le premier test concernant la détermination de la cytotoxicité des composés a été passé avec succès. En effet, aucune des molécules fluorées n'a présenté de cytotoxicité. Elles ont été ensuite engagées dans des tests concernant la dengue, le VIH et l'hépatite B. Les molécules n'ont malheureusement pas montré d'activité, les concentrations efficaces médianes (CE 50) étant toutes supérieures à 50 µM (tableau 30). Cependant, cette absence d'activité est à relativiser, les composés testés n'ayant pas été conçus pour viser une cible précise.

Composés	Cytotoxicité : [XTT]**% de contrôle** (10 µM de composé)				CE 50 VIH [µM]	CE 50 Hépatite B [µM]	CE 50 Dengue [µM]
	HepG2	***HL60***	***HeLa S3***	***CCRF-CEM***			
28C	105	107	80	104	>50	>50	>50
28f	106	113	82	110	>50	>50	>50
28k	107	117	79	106	>50	>50	>50
28j	105	107	78	110	>50	>50	>50
28c	107	113	77	105	>50	>50	>50
34e	114	112	75	105	>50	>50	>50
11c	103	85	74	99	>50	>50	>50
7f	115	78	72	83	>50	>50	>50
7g	107	117	85	107	>50	>50	>50
5c	103	123	79	100	>50	>50	>50
3o	103	108	76	104	>50	>50	>50
3e	102	127	72	100	>50	>50	>50

Tableau 30 : tests de cytotoxicité et résultats des tests des activités biologiques

Les analogues de composés actifs ou les composés brevetés seraient bien plus intéressants à étudier, malheureusement, aucun partenaire susceptible de réaliser ce type de tests n'a répondu favorablement aux sollicitations pour le moment.

Conclusion et perspectives

V) Conclusion et perspectives

Cette thèse a conduit à la mise au point de quatre méthodologies de synthèse et de fonctionnalisation des mono-fluoroalcènes par l'utilisation de deux briques principales de construction : les *gem*-bromofluoroalcènes et les α-fluoroacrylates (schéma 183).

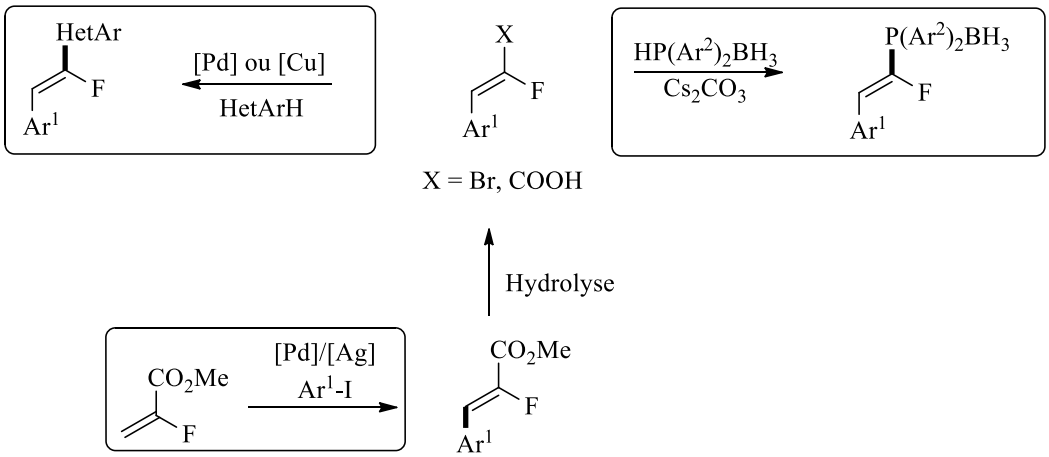


Schéma 183 : résumé des projets développés durant cette thèse

En continuité des travaux en bi-catalyse palladium/cuivre, une réaction de fluoroalcénylation d'hétéroaryles en mono-catalyse au cuivre a été mise au point (schéma 184). Cette étude a donné des résultats très intéressants sur de nombreux hétéroaryles de type azole, avec des rendements de bons à quantitatifs. Le mécanisme de la réaction n'a pas été clairement identifié. Même si, le système palladium/cuivre présente certains avantages : en fonctionnant avec les oxadiazoles, avec des *gem*-bromofluoroalcènes possédant des chaînes alkyles, ou des fluoroalcènes tétrasubstitués à la différence de la mono-catalyse au cuivre, cette dernière a fourni des résultats équivalents, voire supérieurs avec de nombreux substrats cinnamiques et permet de s'affranchir de l'utilisation de palladium.

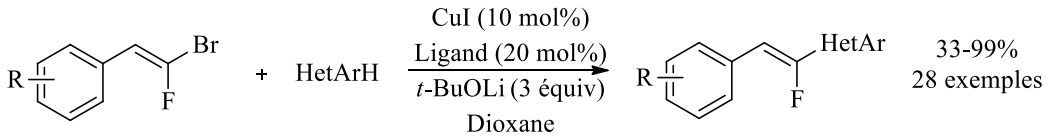


Schéma 184 : réaction de mono-catalyse au cuivre

Avec les mêmes *gem*-bromofluoroalcènes, une réaction inédite de phosphination a été réalisée en collaboration avec le LCMT de Caen (schéma 185). Bien que l'exemplification soit limitée, cette méthodologie a permis d'accéder à des composés originaux, dont l'utilité potentielle comme ligand phosphoré monodenté sera testée ultérieurement. L'accès à des diphosphines hémilabiles (c'est-à-dire possédants deux phosphores différents) par hydrophosphination de ces phosphines est également une perspective possible. Un mécanisme radicalaire original a pu être mis en évidence par diverses expériences menées lors de cette étude (courbe de Hammett, utilisation d'inhibiteurs de radicaux, ...). Cette réactivité radicalaire a été confirmée par RPE.

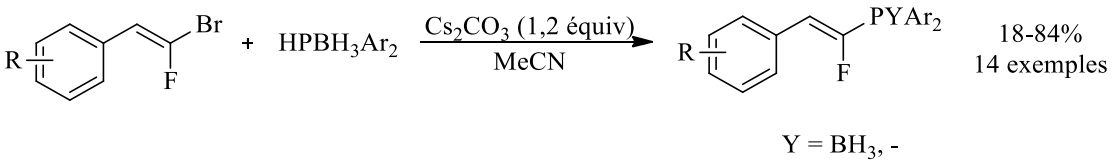


Schéma 185 : réaction de phosphination de *gem*-bromofluoroalcènes

Concernant les α-fluoroacrylates, une réaction de Heck offrant une nouvelle voie d'accès alternative et efficace à ces composés a été mise au point (schéma 186). Cette méthodologie donne des rendements de bons à quantitatifs et permet d'obtenir des α-fluoroacrylates tri- et tétrasubstitués de manière stéréospécifique. À noter que l'obtention de produits tétrasubstitués par réaction de Heck est peu décrit dans la bibliographie. De plus, les conditions réactionnelles tolèrent de nombreuses fonctions (excepté les composés présentant des hydrogènes acides) sur les substrats.

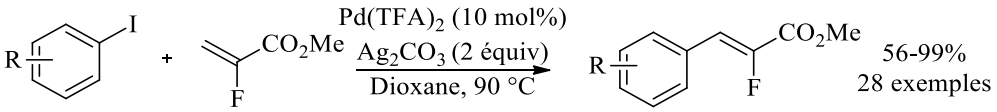


Schéma 186 : réaction de Heck pour la préparation d'α-fluoroacrylates

Afin de permettre l'utilisation d'autres halogénures d'aryles, des essais ont été menés sur les bromures d'aryles. Les premières expériences ont donné des rendements encourageants de 34% (schéma 187) ; l'utilisation d'un ligand phosphoré est néanmoins nécessaire avec ces substrats bromés.

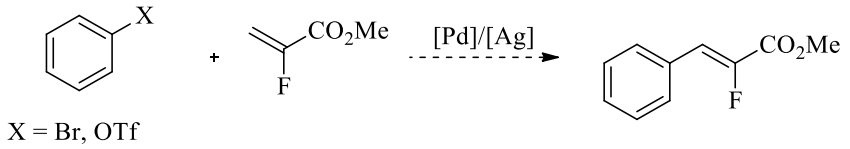


Schéma 187 : réaction de Heck avec des bromures d'aryles

Une variante de la réaction de Heck a également été envisagée afin d'accéder aux α-fluoroacrylates, une réaction de Heck décarboxylante. Les acides benzoïques sont moins coûteux et plus disponibles que les iodures d'aryle. Des conditions non-optimisées ont donc été testées afin de vérifier la faisabilité d'une telle réaction et un résultat prometteur de 20% en produit de couplage a été obtenu (schéma 188).

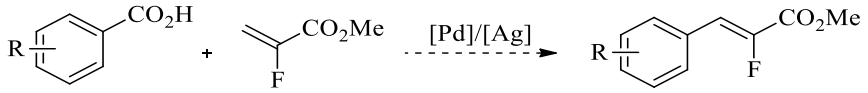


Schéma 188 : réaction de Heck décaboxylante avec des acides benzoïques

La réaction de Heck est une méthodologie qui se combine très bien avec les couplages décarboxylants/déshydrogénants sur les acides α-fluoroacryliques. En effet, la réaction de Heck permet d'arriver avec de très bons rendements aux substrats α-fluorocinnamiques, obtenus précédemment par réaction d'oléfination avec des rendements plus faibles de l'ordre de 40 à 60%. À partir de ces substrats, le premier exemple de couplage décarboxylant/déshydrogénant sur des alcènes, avec divers hétéroaryles a été développé. Différents types d'hétéroaryles (oxadiazole, oxazole, benzoxazole, benzothiazole) ont pu être utilisés.

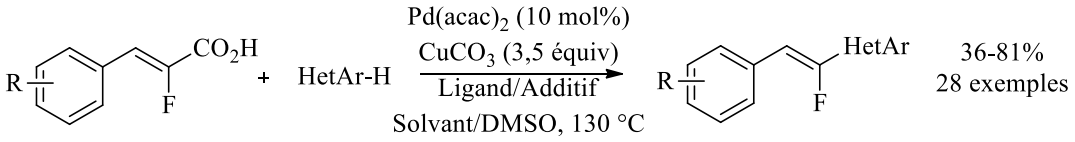


Schéma 189 : réaction de couplage décarboxylant/déshydrogénant

La suite de ces travaux portera sur l'extension du couplage décarboxylant des acides α-fluoroacryliques sur des halogénures d'aryles (schéma 190).

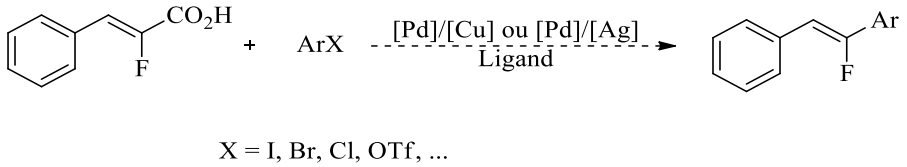


Schéma 190 : réaction de couplage avec des halogénures d'aryle

Pour clore la partie théorique de ce manuscrit, l'influence de l'atome de fluor sur chacune des réactions développées lors de cette thèse va être résumée brièvement. Ainsi, pour la première réaction étudiée, la fluoroalcénylation par mono-catalyse au cuivre, le fluor ne réalise pas de réaction consécutive d'élimination, contrairement à d'autres *gem*-dihalogénoalcènes conduisant ainsi à des alcynes, ce qui permet l'obtention efficace d'un motif alcène en fin de réaction. Pour la seconde réaction de création de liaison carbone-phosphore, le fluor permet d'assurer la stabilité du radical formé durant la réaction, et ainsi d'avoir une réaction 100% stéréospécifique ce qui ne serait probablement pas le cas si le fluor était remplacé par d'autres substituants (comme un méthyle par exemple). Le fluor fragilise aussi la liaison phosphore-bore ce qui permet une déprotection de la phosphine dans des conditions inusuelles, juste par chauffage modérée. Dans la troisième partie consacrée à la réaction de Mizoroki-Heck, le fluor appauvrit la double liaison en électron, fait diminuer la HOMO de l'acrylate et rend donc la réaction de couplage plus difficile car l'association avec le métal (interaction HOMO-alcène/LUMO-métal) est moins favorable. Il s'agissait donc ici plutôt d'un défi pour réaliser la réaction sur ces fluoroacrylates. Ce défi a été relevé en abaissant également la LUMO du métal par l'utilisation d'un métal plus électrophile ($Pd(TFA)_2$). Enfin, dans la dernière réaction étudiée, la réaction de déshydrogénation/décarboxylation, de par son effet inductif attracteur, l'atome de fluor va affaiblir la liaison C-COOH, augmenter l'acidité du proton acide et ainsi favoriser les étapes de décarboxylation et d'insertion du cuivre dans la liaison. Ces quelques considérations montrent encore une fois que le fluor est vraiment un élément chimique à part, avec ses propres règles, faisant ainsi de la chimie du fluor un domaine de recherche extrêmement stimulant.

Experimental section

Experimental section

I) General section

Commercially available reagents were purchased from Sigma-Aldrich and Fisher Scientific and were used without further purification. *t*-BuOLi was sublimated before use.

For anhydrous and anaerobic reactions, glassware was dried using oven and carried out under a nitrogen atmosphere, and anhydrous solvents THF (Na/benzophenone), CH_2Cl_2 (CaH_2) and toluene (CaH_2) were dried and distillated prior to use. Flash chromatography was carried out using Silicaflash P60 silica gel (40-60 μm), or Brockmann I neutral alumina (50-200 μm).

Melting points (Mp) were determined on a Fisher Scientific apparatus and are uncorrected.

^{1}H, ^{11}B, ^{13}C, ^{19}F and ^{31}P NMR spectra were recorded using a Bruker Avance-300 spectrometer operating at 300 MHz (^{1}H), 120 MHz (^{11}B), 75 MHz (^{13}C), 282 MHz (^{19}F) and 122 MHz (^{31}P) respectively, or using a Bruker AC 400 spectrometer operating at 400 MHz (^{1}H), 160 MHz (^{11}B), 100 MHz (^{13}C), 376 MHz (^{19}F) and 162 MHz (^{31}P), respectively. In the ^{13}C NMR spectra, signals corresponding to CH, CH_2, or CH_3 groups were assigned from DEPT-135. The multiplicity was indicated with the common abbreviations: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), and br (broad) and the combinations thereof.

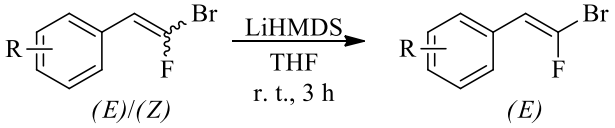
IR spectra were recorded on Perkin Elmer Spectrum 100 FT IR spectrometer.

High Resolution Mass Spectra (HRMS) were recorded on a JEOL AccuTof 4G spectrometer coupled to a GC HP Agilent 7890 or on a LC Waters Acquity coupled to a Waters LCT Premier XE instrument in Chemical Ionisation mode (CI) in ElectroSpray Ionisation mode (ESI), or in Field Desorption (FD).

Compounds undescribed have been reported in older publications.[26,67,115]

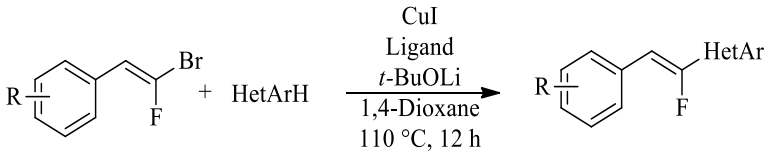
II) General procedures

General procedure (1) for the synthesis of (*E*) *gem*-bromofluoroalkenes



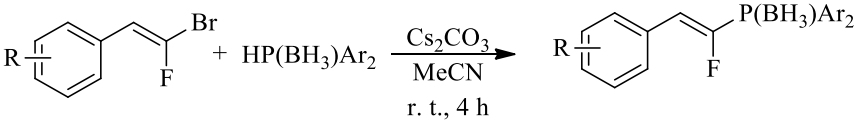
To a solution of *gem*-bromofluoroalkene (1 equiv, mixture of (*E*) and (*Z*) isomers) in anhydrous THF (5 mL/mmol) was added a LiHMDS solution in THF (0.6 equiv). The mixture was stirred for 3 hours, then brine (5 mL/mmol) was added. After 30 minutes, the mixture was extracted with Et_2O (3x5 mL/mmol), then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified over silica gel column chromatography to afford the pure (*E*) product.

General procedure (2) for the copper-catalysed fluoroalkenylation of heteroarenes



In a dry vial, were added *gem*-bromofluoroalkene (1.1 equiv), heteroaryle (1 equiv, Het-Ar-H), CuI (10 mol %), ligand (20 mol %) and *t*-BuOLi (3 equiv). The vial was flushed under argon, then filled with dry 1,4-dioxane (4 mL/mmol). The reaction mixture was heated for 12 hours at 110 °C. After cooling, the mixture was poured into aqueous NH_4Cl solution (25 mL/mmol), then was extracted with CH_2Cl_2 (3x25 mL/mmol), then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified over silica gel column chromatography to afford the pure product.

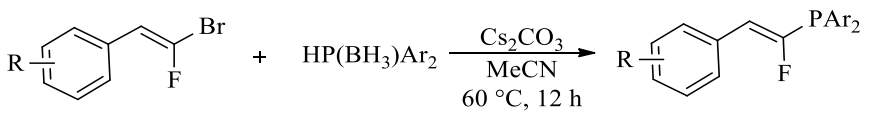
General procedure (3) for the fluoroalkenylation of phosphine-boranes complexes



In a dry vial under argon were added *gem*-bromofluoroalkene (1 equiv), phosphine-borane complexe (1.1 equiv), and Cs_2CO_3 (1.2 equiv). The vial was then filled with dry and degassed MeCN (5 mL/mmol),

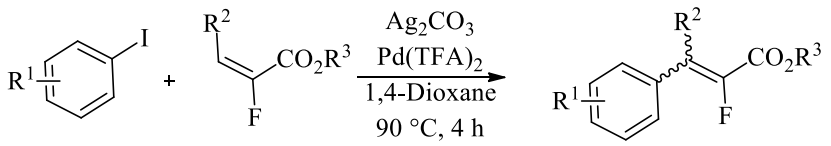
then was stirred for 4 hours at room temperature. The crude was then concentrated under reduced pressure and purified by neutral alumina column chromatography to afford the pure product.

General procedure (4) for the *one pot* coupling/deboration sequence



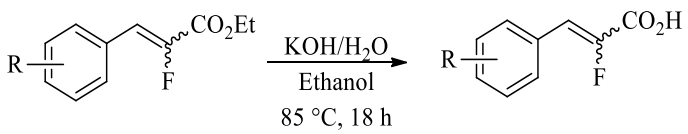
In a dry vial under argon atmosphere were added *gem*-bromofluoroalkene (1 equiv), phosphine-borane complexe (1.1 equiv), and Cs_2CO_3 (1.2 equiv). The vial was then filled with dry and degassed MeCN (5 mL/mmol), then was stirred for 12 h at 60 °C. The crude was then chromatographed on silica gel to afford the pure product.

General procedure (5) for the Mizoroki-Heck reaction on fluoroacrylates



In a vial were added iodoarene (1 equiv), α-fluoroacrylate (1.5 equiv), Ag_2CO_3 (2 equiv) and $Pd(TFA)_2$ (10 mol %). The vial (10 mL/mmol) was then filled with 1,4-dioxane (5 mL/mmol), then was heated at 90 °C for 4 hours. The crude was filtrated over celite, washed with ethyl acetate (50 mL/mmol), then solvents were evaporated under reduced pressure. The crude was then purified by silica gel flash column chromatography to afford the pure product.

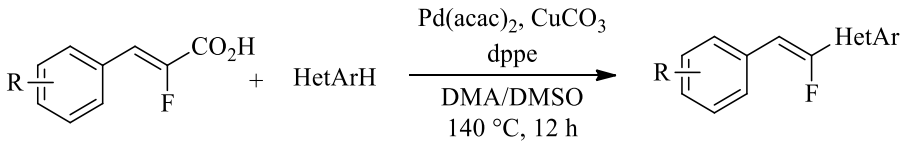
General procedure (6) for the saponification reaction



To a solution of ethyl β-aryl-α-fluoroacrylate (1 equiv) in EtOH (5 mL/mmol) were added KOH (1.5 equiv) and H_2O (1 mL/mmol). The reaction was refluxed for 18 hours, and then cooled to room temperature. After cooling, the mixture was acidified to pH = 1 with 3 N HCl solution and concentrated under vacuum. After extraction with ethyl acetate (3x15 mL/mmol), the organic layers were dried over

$MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting solid was purified over a pad of silica gel (5-6 cm) then recrystallised to afford the pure product.

General procedure (7) for the decarboxylative/deshydrogenative cross-coupling

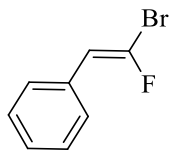


A flame-dried tube filled with nitrogen was charged with β-aryl-α-fluoroacrylic acid (2 equiv), heteroaryle (1 equiv), dppe (20 mol %), $Pd(acac)_2$ (10 mol %), $CuCO_3$ (3.5 equiv), 4 Å MS (500 mg/mmol). The tube was evacuated and back-filled three times with nitrogen, then anhydrous DMA (6.5 mL/mmol) and DMSO (2.5 mL/mmol) were added. The tube was sealed and heated at 140 °C for 12 hours. After cooling, the reaction mixture was poured into NH_4Cl/CH_2Cl_2 (50 mL/mmol for both), then was filtered through a plug of celite (washed with CH_2Cl_2) and extracted with CH_2Cl_2 (3x50 mL/mmol). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtrated and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash silica gel column chromatography to afford the pure product.

III) Experimental data for the compounds

A) Synthesis of *gem*-bromofluoroalkenes

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)benzene 1b



MW: 199.96 g/mol

C_8H_6BrF

The mixture (1/1) of *E*/*Z* 1-(2-bromo-2-fluorovinyl)benzene (4.80 mmol, 1.00 g), LiHMDS (2.90 mmol, 3.20 mL), THF (25 mL) was reacted according to the general method **1**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE) affording the compound **1b** in 49% yield (0.50 g) as a colorless oil.

IR: 3061, 1646, 1495, 1448, 1041, 914, 846, 831, 806 cm^{-1}.

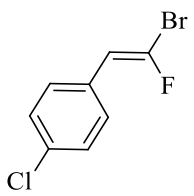
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44-7.23 (m, 5H), 5.98 (d, *J* = 32.9 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 134.0 (d, *J* = 329.3 Hz, Cq), 132.6 (d, *J* = 4.5 Hz, Cq), 128.8 (s, 2xCH), 128.2 (d, *J* = 7.5 Hz, 2xCH), 128.0 (d, *J* = 2.3 Hz, CH), 113.2 (d, *J* = 6.0 Hz, CH).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -67.8 (d, *J* = 32.7 Hz).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_8H_7{}^{79}BrF$ *m/z* 200.9715 $[M+H]^+$, found 200.9712.

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-chlorobenzene 1e



MW: 235.48 g/mol

C_8H_5BrClF

The mixture (1/1) of *E*/*Z* 1-(2-bromo-2-fluorovinyl)-4-chlorobenzene (2.12 mmol, 0.50 g), LiHMDS (1.28 mmol, 1.28 mL), THF (10 mL) was reacted according to the general method **1**. The crude product

was purified by silica gel column chromatography (PE) affording the compound **1e** in 50% yield (250 mg) as a colorless liquid, which sometimes crystallised at room temperature.

IR: 3081, 2937, 2838, 1647, 1598, 1580, 1487, 1461, 1436, 1280, 1247, 1111, 1026, 818 cm^{-1}.

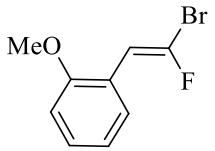
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32 (m, 4H), 5.94 (d, *J* = 33.0 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 134.4 (d, *J* = 329.3 Hz, Cq), 133.6 (d, *J* = 3.8 Hz, Cq), 131.0 (d, *J* = 4.5 Hz, Cq), 129.3 (d, *J* = 8.3 Hz, 2xCH), 128.9 (s, 2xCH), 112.1 (d, *J* = 6.0 Hz, CH).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -67.1 (d, *J* = 32.4 Hz).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_8H_6{}^{79}BrClF$ *m/z* 234.9325 $[M+H]^+$, found 234.9337.

(E)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-2-methoxybenzene 1g



MW: 231.06 g/mol

C_9H_8BrFO

The mixture (55/45) of *E*/*Z* 1-(2-bromo-2-fluorovinyl)-2-methoxybenzene (5.40 mmol, 1.24 g), LiHMDS (3.20 mmol, 3.20 mL), THF (25 mL) was reacted according to the general method **1**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE) affording the compound **1g** in 52% yield (0.65 mg) as a yellow oil.

IR: 3081, 2837, 1646, 1598, 1580, 1487, 1461, 1436, 1247, 1111, 1026, 818 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 33.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

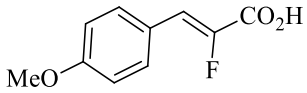
^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 155.8 (d, *J* = 1.2 Hz, Cq), 133.5 (d, *J* = 330.2 Hz, Cq), 129.3 (d, *J* = 14.1 Hz, CH), 129.2 (s, CH), 121.4 (d, *J* = 4.9 Hz, Cq), 120.8 (s, CH), 110.7 (d, *J* = 0.6 Hz, CH), 107.0 (d, *J* = 4.6 Hz, CH), 55.6 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -69.1 (d, *J* = 33.8 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_9H_9{}^{79}BrFO$ *m/z* 230.9821 $[M+H]^+$, found 230.9821.

B) Synthesis of fluoroacrylic acids

(*Z*)-2-Fluoro-3-(4-methoxyphenyl)acrylic acid 32a



MW: 196.18 g/mol

$C_{10}H_9FO_3$

(*Z*)-Ethyl 2-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)acrylate (7.05 mmol, 1.58 g), KOH (10.57 mmol, 0.59 g), EtOH (35 mL), water (2 mL) were reacted according to the general method **6**. The crude product was purified over a pad of silica gel (5-6 cm, EtOAc), then recrystallised from EtOAc/PE affording the compound **32a** in 86% yield (1.19 g) as a colorless solid.

Mp: 209-211 °C (EtOAc/PE).

IR: 2829, 1683, 1601, 1508, 1432, 1251, 1174, 1102, 1019, 877, 819 cm^{-1}.

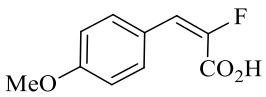
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 13.45 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 37.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 162.3 (d, *J* = 34.3 Hz, Cq), 160.3 (d, *J* = 3.1 Hz, Cq), 145.9 (d, *J* = 259.6 Hz, Cq), 131.9 (d, *J* = 8.1 Hz, 2xCH), 123.5 (d, *J* = 4.0 Hz, Cq), 116.6 (d, *J* = 4.5 Hz, CH), 114.5 (s, 2xCH), 55.2 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ -127.2 (d, *J* = 37.0 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{10}H_8FO_3$ *m/z* 195.0461 $[M-H]^-$, found 195.0457.

2-Fluoro-3-(4-methoxyphenyl)acrylic acid 32a



MW: 196.18 g/mol

$C_{10}H_9FO_3$

Ethyl 2-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)acrylate, ratio *E*/*Z* = 99/1 (6.20 mmol, 1.43 g), KOH (9.30 mmol, 0.52 g), EtOH (30 mL) and water (2 mL) were reacted according to the general method **6**. The crude product was purified over a pad of silica gel (5-6 cm, EtOAc), then recrystallised from EtOAc/PE affording the compound **32a** in 57% yield (0.69 g) as a colorless solid. Ratio *E*/*Z* = 99/1.

Mp: 120-122 °C (EtOAc/PE).

IR: 1696, 1603, 1511, 1306, 1245, 1179, 1137, 1025, 914, 889, 835, 817 cm^{-1}.

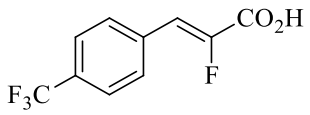
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 25.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.58 (s, 3H).

Selected ^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 159.62 (s, Cq), 131.8 (d, *J* = 2.3 Hz, 2xCH), 122.9 (s, Cq), 122.8 (s, Cq), 120.8 (d, *J* = 27.8 Hz, CH), 113.5 (s, 2xCH), 55.1 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ -111.4 (d, *J* = 25.2 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{10}H_8FO_3$ *m/z* 195.0457 $[M-H]^-$, found 195.0452.

(*Z*)-2-Fluoro-3-(4-trifluoromethylphenyl)acrylic acid 32c



MW: 234.15 g/mol

$C_{10}H_6F_4O_2$

(*Z*)-Ethyl 2-fluoro-3-(4-trifluoromethylphenyl)acrylate (7.30 mmol, 1.91 g), KOH (10.90 mmol, 0.61 g), EtOH (35 mL), water (2 mL) were reacted according to the general method **6**. The crude product was purified over a pad of silica gel (5-6 cm, EtOAc), then recrystallised from EtOAc/PE affording the compound **32c** in 91% yield (1.56 g) as a colorless solid.

Mp: 216-218 °C (EtOAc/PE).

IR: 2828, 2515, 1699, 1663, 1437, 1322, 1268, 1175, 1120, 1064, 880, 829 cm^{-1}.

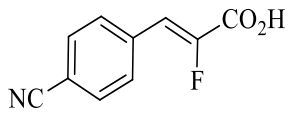
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 13.90 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 35.8 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, DMSO- *d*$_6$): δ 161.8 (d, *J* = 34.8 Hz, Cq), 148.7 (d, *J* = 269.3 Hz, Cq), 135.1 (d, *J* = 2.1 Hz, Cq), 130.7 (d, *J* = 8.1 Hz, 2xCH), 129.5 (d, *J* = 32.2 Hz, Cq), 125.7 (q, *J* = 3.8 Hz, 2xCH), 124.1 (q, *J* = 272.0 Hz, Cq), 115.0 (d, *J* = 3.6 Hz, CH).

^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ -61.4 (s, 3F), -120.6 (d, *J* = 35.8 Hz, 1F).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{10}H_5F_4O_2$ *m/z* 233.0227 $[M-H]^-$, found 233.0226.

(*Z*)-2-Fluoro-3-(4-cyanophenyl)acrylic acid 32d



MW: 191.16 g/mol

$C_{10}H_6FNO_2$

(*Z*)-Ethyl 2-fluoro-3-(4-cyanophenyl)acrylate (4.01 mmol, 0.88 g), KOH (6.02 mmol, 0.34 g), EtOH (20 mL), water (1 mL) were reacted according to the general method **6**. The crude product was purified over a pad of silica gel (5-6 cm, EtOAc), then recrystallised from EtOAc/PE affording the compound **32d** in 70% yield (0.53 g) as a colorless solid.

Mp: 222-224 °C (EtOAc/PE).

IR: 3106, 2241, 1729, 1664, 1404, 1233, 1195, 867, 824 cm^{-1}.

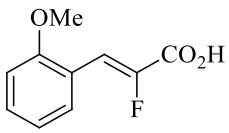
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 13.92 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 35.8 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 161.5 (d, *J* = 34.6 Hz, Cq), 148.8 (d, *J* = 268.7 Hz, Cq), 135.6 (d, *J* = 3.9 Hz, Cq), 132.7 (s, 2xCH), 130.6 (d, *J* = 8.2 Hz, 2xCH), 118.5 (s, Cq), 114.9 (d, *J* = 3.7 Hz, CH), 111.7 (d, *J* = 3.1 Hz, Cq).

^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ -119.3 (d, *J* = 35.8 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{10}H_5FNO_2$ *m/z* 190.0309 $[M-H]^-$, found 190.0304.

(*Z*)-2-Fluoro-3-(2-methoxyphenyl)acrylic acid 32e



MW: 196.18 g/mol

$C_{10}H_9FO_3$

(*Z*)-Ethyl 2-fluoro-3-(2-methoxyphenyl)acrylate (9.10 mmol, 2.03 g), KOH (13.70 mmol, 0.77 g), EtOH (45 mL), water (5 mL) were reacted according to the general method **6**. The crude product was purified over a pad of silica gel (5-6 cm, EtOAc), then recrystallised from EtOAc/PE affording the compound **32e** in 62% yield (1.10 g) as a colorless solid.

Mp: 183-185 °C (EtOAc/PE).

IR: 2848, 1691, 1647, 1487, 1433, 1249, 1123, 1025, 884 cm^{-1}.

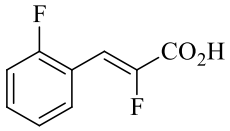
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 13.62 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.42 (td, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 37.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 162.2 (d, *J* = 34.7 Hz, Cq), 157.0 (s, Cq), 147.3 (d, *J* = 264.6 Hz, Cq), 131.5 (s, CH), 130.2 (d, *J* = 13.7 Hz, CH), 120.8 (s, CH), 119.2 (d, *J* = 4.6 Hz, Cq), 111.4 (s, CH), 110.1 (d, *J* = 3.5 Hz, CH), 55.8 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ -125.4 (d, *J* = 37.2 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{10}H_8FO_3$ *m/z* 195.0456 $[M-H]^-$, found 195.0457.

(*Z*)-2-Fluoro-3-(2-fluorophenyl)acrylic acid 32f



MW: 184.14 g/mol

$C_9H_6F_2O_2$

(*Z*)-Ethyl 2-fluoro-3-(2-fluorophenyl)acrylate (8.53 mmol, 1.81 g), KOH (12.80 mmol, 0.72 g), EtOH (40 mL), water (3 mL) were reacted according to the general method **6**. The crude product was purified over a pad of silica gel (5-6 cm, EtOAc), then recrystallised from EtOAc/PE affording the compound **32f** in 31% yield (480 mg) as a colorless solid.

Mp: 126-128 °C (EtOAc/PE).

IR: 2843, 2525, 1703, 1664, 1485, 1451, 1271, 1228, 1120, 882 cm^{-1}.

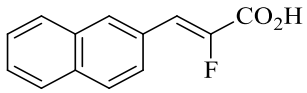
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 13.89 (s, 1H), 7.84 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.57–7.43 (m, 1H), 7.36–7.29 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 35.3 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 163.7 (d, *J* = 34.6 Hz, Cq), 161.7 (d, *J* = 251.1 Hz, Cq), 149.7 (d, *J* = 267.0 Hz, Cq), 132.7 (d, *J* = 8.7 Hz, CH), 131.9 (dd, *J* = 13.7, 1.8 Hz, CH), 125.8 (d, *J* = 3.4 Hz, CH), 120.3 (dd, *J* = 11.9, 4.5 Hz, Cq), 116.6 (d, *J* = 22.1 Hz, CH), 109.4 (dd, *J* = 6.5, 5.4 Hz, CH).

^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ -115.0 (m, 1F), -121.2 (d, *J* = 35.3 Hz, 1F).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_9H_5F_2O_2$ *m/z* 183.0264 $[M-H]^-$, found 183.0258.

(*Z*)-2-Fluoro-3-(2-naphtyl)acrylic acid 32g



MW: 216.21 g/mol

$C_{13}H_9FO_2$

(*Z*)-Ethyl 2-fluoro-3-(4-naphtyl)acrylate (6.20 mmol, 1.52 g), KOH (9.30 mmol, 0.53 g), EtOH (30 mL) and water (2 mL) were reacted according to the general method **6**. The crude product was purified over a pad of silica gel (5-6 cm, EtOAc), then recrystallised from PE affording the compound **32g** (0.83 g) in 62% yield as a colorless solid.

Mp: 190-192 °C (EtOAc/PE).

IR: 2510, 1701, 1655, 1441, 1257, 1110, 911, 831 cm^{-1}.

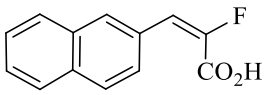
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 13.72 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01–7.91 (m, 3H), 7.82 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.63–7.52 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 36.6 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 162.0 (d, *J* = 34.7 Hz, Cq), 147.4 (d, *J* = 265.5 Hz, Cq), 133.0 (d, *J* = 1.8 Hz, Cq), 132.7 (s, Cq), 130.3 (d, *J* = 7.9 Hz, CH), 128.5 (d, *J* = 4.3 Hz, Cq), 128.4 (s, CH), 128.4 (s, CH), 127.6 (s, CH), 127.4 (s, CH), 126.7 (s, CH), 126.6 (d, *J* = 8.2 Hz, CH), 116.6 (d, *J* = 4.3 Hz, CH).

^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ -123.4 (d, *J* = 36.6 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{13}H_8FO_2$ *m/z* 215.0507 $[M-H]^-$, found 215.0508.

2-Fluoro-3-(2-naphtyl)acrylic acid 32g



MW: 216.21 g/mol

$C_{13}H_9FO_2$

Ethyl 2-fluoro-3-(2-naphtyl)acrylate, ratio *E*/*Z* = 90/10 (7.94 mmol, 1.94 g), KOH (11.91 mmol, 0.67 g), EtOH (35 mL) and water (2 mL) were reacted according to the general method **6**. The crude product was purified over a pad of silica gel (5-6 cm, EtOAc) then recrystallised in EtOAc/PE affording the compound **32g** in 96% yield (1.18 g) as a colorless solid, ratio *E*/*Z* = 85/15.

IR: 2558, 1698, 1634, 1443, 1254, 1141, 922, 909, 819 cm^{-1}.

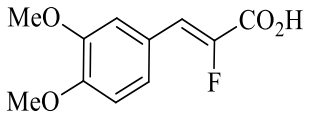
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.26 (s, 1H, *Z*), 8.04 (s, 1H, *E*), 8.01–7.91 (m, 3H, *Z*), 7.94–7.85 (m, 3H, *E*), 7.82 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H, *Z*), 7.66 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H, *E*), 7.63–7.52 (m, 2H, *Z*), 7.56–7.50 (m, 2H, *E*), 7.25 (d, *J* = 23.4 Hz, 1H, *E*), 7.20 (d, *J* = 36.6 Hz, 1H, *Z*).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 162.0 (d, *J* = 34.7 Hz, Cq, *Z*), 161.4 (d, *J* = 36.3 Hz, Cq, *E*), 147.5 (d, *J* = 253.7 Hz, Cq, *E*), 147.4 (d, *J* = 265.5 Hz, Cq, *Z*), 133.0 (d, *J* = 1.8 Hz, Cq, *Z*), 132.7 (s, Cq, *Z*), 132.6 (s, Cq, *E*), 132.4 (s, Cq, *E*), 130.3 (d, *J* = 7.9 Hz, CH, *Z*), 129.2 (d, *J* = 3.6 Hz, CH, *E*), 128.7 (d, *J* = 10.3 Hz, Cq, *E*), 128.5 (d, *J* = 4.3 Hz, Cq, *Z*), 128.4 (s, CH, *Z*), 128.4 (s, CH, *Z*), 128.0 (s, CH, *E*), 127.6 (s, CH, *Z*), 127.4 (s, CH, *Z*), 127.4 (s, CH, *E*), 127.2 (d, *J* = 2.1 Hz, CH, *E*), 127.2 (s, CH, *E*), 126.7 (s, CH, *E*), 126.7 (s, CH, *Z*), 126.6 (d, *J* = 8.2 Hz, CH, *Z*), 126.3 (s, CH, *E*), 120.4 (d, *J* = 27.1 Hz, CH, *E*), 116.6 (d, *J* = 4.3 Hz, CH, *Z*).

^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): δ -109.1 (d, *J* = 23.4 Hz, *E*), -123.4 (d, *J* = 36.6 Hz, *Z*).

MS (ESI-TOF): *m/z* 215 $[M-H]^-$.

(*Z*)-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-fluoroacrylic acid 32h



MW: 226.20 g/mol

$C_{11}H_{11}FO_4$

(*Z*)-Ethyl 2-fluoro-3-(3,4-dimethoxyphenyl)acrylate (7.83 mmol, 1.99 g), KOH (11.74 mmol, 0.66 g), EtOH (35 mL), water (2 mL) were reacted according to the general method **6**. The crude product was purified over a pad of silica gel (5-6 cm, EtOAc), then recrystallised from EtOAc/PE affording the compound **32h** in 69% yield (1.22 g) as a colorless solid.

Mp: 196-198 °C (EtOAc/PE).

IR: 2840, 1682, 1646, 1596, 1512, 1443, 1259, 1234, 1141, 888, 855 cm^{-1}.

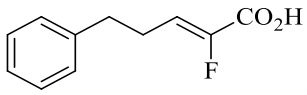
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 13.46 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 37.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, DMSO- *d*$_6$): δ 162.1 (d, *J* = 34.5 Hz, Cq), 150.1 (d, *J* = 3.2 Hz, Cq), 148.6 (s, Cq), 145.8 (d, *J* = 261.4 Hz, Cq), 123.8 (d, *J* = 8.7 Hz, CH), 123.5 (d, *J* = 4.2 Hz, Cq), 116.9 (d, *J* = 4.3 Hz, CH), 113.2 (d, *J* = 7.9 Hz, CH), 111.8 (s, CH), 55.5 (s, CH_3), 55.4 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- *d*$_6$): δ -126.9 (d, *J* = 37.0 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{11}H_{10}FO_4$ *m/z* 225.0560 $[M-H]^-$, found 225.0563.

(*Z*)-2-Fluoro-5-phenylpent-2-enoic acid 32i



MW: 194.20 g/mol

$C_{11}H_{11}FO_2$

(*Z*)-Ethyl 2-fluoro-5-phenylpent-2-enoate (6.40 mmol, 1.45 g), KOH (9.60 mmol, 0.54 g), EtOH (30 mL) and water (2 mL) were reacted according to the general method **6**. The crude product was purified over a pad of silica gel (5-6 cm, EtOAc), then recrystallised from PE affording the compound **32i** in 97% yield (1.12 g) as a colorless solid.

Mp: 107-109 °C (PE).

IR: 3067, 3022, 2949, 2866, 1688, 1449, 1279, 1185, 1111, 990, 915, 891 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.31-7.18 (m, 5H), 6.15 (dt, *J* = 33.1, 7.7 Hz, 1H), 2.76 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.55 (dt, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 2H).

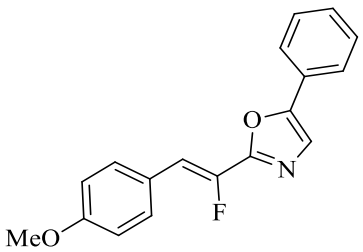
^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 163.7 (d, *J* = 36.4 Hz, Cq), 149.6 (d, *J* = 252.8 Hz, Cq), 142.1 (Cq), 129.5 (s, 2xCH), 129.4 (s, 2xCH), 127.3 (s, CH), 120.8 (d, *J* = 11.8 Hz, CH), 35.4 (d, *J* = 1.9 Hz, CH_2), 27.1 (d, *J* = 2.5 Hz, CH_2).

^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ -128.8 (d, *J* = 34.4 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{11}H_{10}FO_2$: 193.0663 $[M-H]^-$, found 193.0665.

C) Copper-catalysed cross-coupling methodology with oxazoles

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(4-methoxyphenyl)vinyl)-5-phenyloxazole 3a



MW: 295.31 g/mol

$C_{18}H_{14}FNO_2$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-methoxybenzene (0.22 mmol, 51 mg), 5-phenyloxazole (0.20 mmol, 29 mg), CuI (0.02 mmol, 4 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5) affording the compound **3a** in 96% yield (56 mg) as a colorless solid.

Mp: 125-127 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 3123, 2965, 2844, 1604, 1510, 1449, 1300, 1247, 1179, 1028, 958, 822, 722 cm^{-1}.

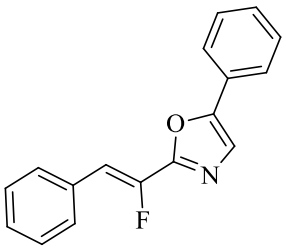
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71-7.70 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 37.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.0 (d, *J* = 3.2 Hz, Cq), 155.5 (d, *J* = 37.3 Hz, Cq), 151.8 (s, Cq), 144.9 (d, *J* = 250.4 Hz, Cq), 131.3 (d, *J* = 7.9 Hz, 2xCH), 129.1 (s, 2xCH), 128.9 (s, CH), 127.5 (s, Cq), 124.8 (d, *J* = 3.9 Hz, Cq), 124.4 (s, 2xCH), 123.7 (d, *J* = 1.4 Hz, CH), 114.4 (s, 2xCH), 111.2 (s, *J* = 5.3 Hz, CH), 55.4 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -130.2 (d, *J* = 37.8 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{18}H_{15}FNO_2$ *m/z* 296.1087 $[M+H]^+$, found 296.1082.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-phenylvinyl)-5-phenyloxazole 3b



MW: 265.28 g/mol

$C_{17}H_{12}FNO$

(*E*)-(2-Bromo-2-fluorovinyl)benzene (0.22 mmol, 44 mg), 5-phenyloxazole (0.20 mmol, 29 mg), CuI (0.02 mmol, 4 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5) affording the compound **3b** in 89% yield (47 mg) as a colorless solid.

Mp: 89-91 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 3050, 1531, 1487, 1444, 1354, 1137, 1025, 957, 943, 820 cm^{-1}.

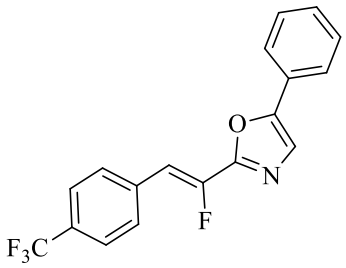
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.70 (m, 4H), 7.49-7.32 (m, 7H), 6.79 (d, *J* = 37.5 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 155.2 (d, *J* = 37.5 Hz, Cq), 152.2 (s, Cq), 146.1 (d, *J* = 255.1 Hz, Cq), 132.1 (d, *J* = 3.9 Hz, Cq), 129.7 (d, *J* = 7.8 Hz, 2xCH), 129.10 (s, 2xCH), 129.06 (s, CH), 128.9 (s, 2xCH), 128.8 (s, CH), 127.4 (s, Cq), 124.5 (s, 2xCH), 123.8 (d, *J* = 1.3 Hz, CH), 111.5 (d, *J* = 5.0 Hz. CH).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -126.5 (d, *J* = 37.5 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{17}H_{13}FNO$ *m/z* 266.0981 $[M+H]^+$, found 266.0968.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(4-trifluoromethylphenyl)vinyl)-5-phenyloxazole 3c



MW: 333.28 g/mol

$C_{18}H_{11}F_4NO$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-trifluoromethylbenzene (0.22 mmol, 59 mg), 5-phenyloxazole (0.20 mmol, 29 mg), CuI (0.02 mmol, 4 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5) affording the compound **3c** in 62% yield (40 mg) as a yellow solid.

Mp: 89-91 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 1615, 1486, 1406, 1322, 1167, 1115, 1066, 971, 958, 876, 828 cm^{-1}.

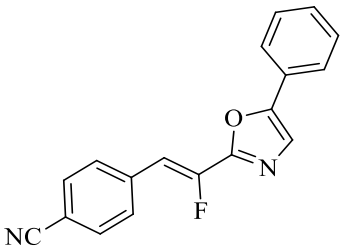
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.51-7.33 (m, 4H), 6.81 (d, *J* = 36.6 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 154.6 (d, *J* = 36.2 Hz, Cq), 152.7 (s, Cq), 147.3 (d, *J* = 258.1 Hz, Cq), 135.5 (d, *J* = 2.6 Hz, Cq), 130.4 (qd, *J* = 32.7, 2.8 Hz, Cq), 129.8 (d, *J* = 8.1 Hz, 2xCH), 129.4 (s, CH), 129.2 (s, 2xCH), 127.2 (s, Cq), 125.4 (q, *J* = 276.9 Hz, Cq), 125.9 (q, *J* = 3.7 Hz, 2xCH), 124.5 (s, 2xCH), 124.0 (d, *J* = 1.4 Hz, CH), 110.0 (d, *J* = 4.8 Hz, CH).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -62.8 (s, 3F), -123.6 (d, *J* = 36.6 Hz, 1F).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{18}H_{12}F_4NO$ *m/z* 334.0855 $[M+H]^+$, found 334.0851.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(4-cyanophenyl)vinyl)-5-phenyloxazole 3d



MW: 290.29 g/mol

$C_{18}H_{11}FN_2O$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-cyanobenzene (0.22 mmol, 50 mg), 5-phenyloxazole (0.20 mmol, 29 mg), CuI (0.02 mmol, 4 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5) affording the compound **3d** in 45% yield (26 mg) as a yellow solid.

Mp: 185-187 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 3113, 3045, 2225, 1585, 1568, 1356, 1288, 1067, 958, 759 cm^{-1}.

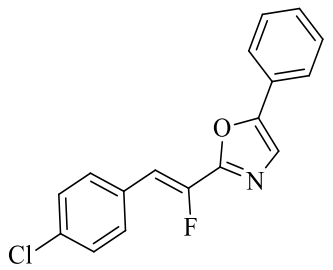
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.76-7.66 (m, 6H), 7.49-7.43 (m, 3H), 7.41-7.35 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 36.2 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 154.3 (d, *J* = 36.9 Hz, Cq), 152.9 (s, Cq), 147.8 (d, *J* = 258.4 Hz, Cq), 136.5 (d, *J* = 3.9 Hz, Cq), 132.2 (s, 2xCH), 129.9 (d, *J* = 8.3 Hz, 2xCH), 129.4 (s, CH), 129.2 (s, 2xCH), 127.1 (s, Cq), 124.6 (s, 2xCH), 124.1 (d, *J* = 1.6 Hz, CH), 118.7 (s, Cq), 111.9 (d, *J* = 3.2 Hz, Cq), 109.5 (d, *J* = 4.6 Hz, CH).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -122.3 (d, *J* = 36.2 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{13}H_{12}FN_2O$ *m/z* 291.0934 $[M+H]^+$, found 291.0921.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(4-chlorophenyl)vinyl)-5-phenyloxazole 3e



MW: 299.73 g/mol

$C_{17}H_{11}ClFNO$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-chlorobenzene (0.22 mmol, 52 mg), 5-phenyloxazole (0.20 mmol, 29 mg), CuI (0.02 mmol, 4 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5) affording the compound **3e** in 71% yield (42 mg) as a colorless solid.

Mp: 139-141 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 3066, 1653, 1486, 1408, 1351, 1335, 1138, 1082, 1012, 957, 941, 874, 810 cm^{-1}.

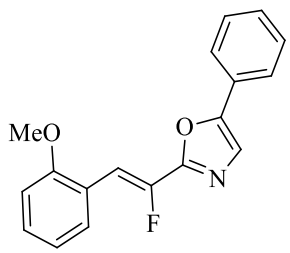
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.47-7.41 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 3H), 6.73 (d, *J* = 37.0 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 154.9 (d, *J* = 33.8 Hz, Cq), 152.3 (s, Cq), 146.4 (d, *J* = 254.3 Hz, Cq), 134.6 (d, *J* = 3.8 Hz, Cq), 130.9 (d, *J* = 8.0 Hz, 2xCH), 130.7 (d, *J* = 3.8 Hz, Cq), 129.2 (s, 3xCH), 129.1 (s, 2xCH), 127.3 (s, Cq), 124.6 (d, *J* = 7.1 Hz, 2xCH), 123.9 (d, *J* = 1.4 Hz, CH), 110.3 (d, *J* = 5.0 Hz, CH).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -125.9 (d, *J* = 36.9 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{17}H_{12}{}^{35}ClFNO$ *m/z* 300.0591 $[M+H]^+$, found 300.0596.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(2-methoxyphenyl)vinyl)-5-phenyloxazole 3g



MW: 295.31 g/mol

$C_{18}H_{14}FNO_2$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-2-methoxybenzene (0.22 mmol, 51 mg), 5-phenyloxazole (0.20 mmol, 29 mg), CuI (0.02 mmol, 4 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 3/7) affording the compound **3g** in 58% yield (34 mg) as a colorless solid.

Mp: 135-137 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 3098, 2924, 1570, 1532, 1485, 1463, 1435, 1350, 1284, 1242, 1111, 1024, 957, 944, 851, 844, 821 cm^{-1}.

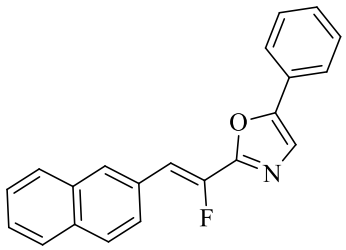
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51-7.29 (m, 5H), 7.28 (d, *J* = 39.0 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 157.0 (s, Cq), 156.9 (s, Cq), 152.0 (s, Cq), 146.1 (d, *J* = 254.1 Hz, Cq), 130.6 (d, *J* = 13.7 Hz, CH), 130.2 (d, *J* = 2.0 Hz, CH), 129.1 (s, 2xCH), 129.0 (s, CH), 127.5 (s, Cq), 124.5 (s, 2xCH), 123.8 (s, CH), 121.0 (s, Cq), 120.9 (s, CH), 110.7 (s, CH), 105.3 (d, *J* = 3.4 Hz, CH), 55.7 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -128.1 (d, *J* = 39.0 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{18}H_{15}FNO_2$ *m/z* 296.1087 $[M+H]^+$, found 296.1077.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(naphth-2-yl)vinyl)-5-phenyloxazole 3j



MW: 315.34 g/mol

$C_{21}H_{14}FNO$

(*E*)-2-(2-Bromo-2-fluorovinyl)naphthalene (0.22 mmol, 55 mg), 5-phenyloxazole (0.20 mmol, 29 mg), CuI (0.02 mmol, 4 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 3/7) affording the compound **3j** in 94% yield (59 mg) as a yellow solid.

Mp: 149-151 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 3057, 1660, 1593, 1531, 1485, 1449, 1344, 1320, 1062, 963, 949, 905, 875, 821 cm^{-1}.

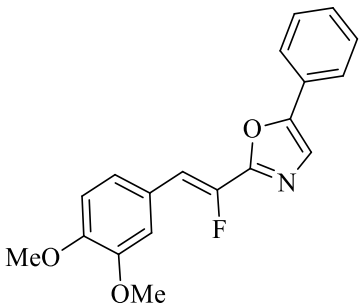
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.12 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 4H), 7.72 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.52-7.45 (m, 5H), 7.40 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 37.5 Hz, 1H).

Selected ^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 152.2 (s, Cq), 146.2 (d, *J* = 253.5 Hz, Cq), 133.4 (s, Cq), 133.2 (d, *J* = 1.5 Hz, Cq), 129.7 (s, Cq), 129.7 (d, *J* = 7.5, CH), 129.6 (s, Cq), 129.1 (s, 2xCH), 129.1 (s, CH), 128.5 (d, *J* = 2.3 Hz, CH), 127.8 (s, CH), 127.4 (s, Cq), 126.9 (s, CH), 126.8 (s, CH), 126.7 (s, CH), 126.6 (s, CH), 124.5 (s, 2xCH), 123.9 (s, CH), 111.7 (d, *J* = 4.5 Hz, CH).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -126.5 (d, *J* = 37.6 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{21}H_{15}FNO$ *m/z* 316.1138 $[M+H]^+$, found 316.1136.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(3,4-dimethoxyphenyl)vinyl)-5-phenyloxazole 3k



MW: 325.33 g/mol

$C_{19}H_{16}FNO_3$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-3,4-dimethoxybenzene (0.22 mmol, 57 mg), 5-phenyloxazole (0.20 mmol, 29 mg), CuI (0.02 mmol, 4 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5) affording the compound **3k** in 68% yield (44 mg) as a yellow solid.

Mp: 120-122 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 3113, 2833, 1585, 1530, 1514, 1413, 1338, 1263, 1144, 1072, 1018, 869, 848, 803 cm^{-1}.

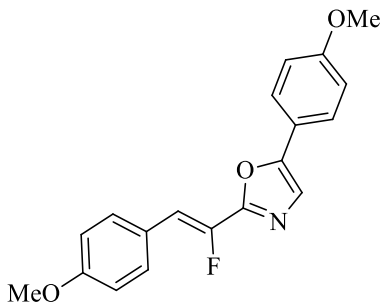
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71-7.67 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 37.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 151.9 (s, Cq), 149.8 (s, Cq), 149.7 (s, Cq), 149.0 (s, Cq), 145.0 (d, *J* = 252.1 Hz, Cq), 129.1 (s, 2xCH), 129.0 (s, CH), 127.5 (s, Cq), 125.0 (d, *J* = 4.0 Hz, Cq), 124.5 (s, 2xCH), 123.7 (s, CH), 123.4 (d, *J* = 7.2 Hz, CH), 112.2 (d, *J* = 9.2 Hz, CH), 111.5 (d, *J* = 5.0 Hz, CH), 111.2 (s, CH), 56.0 (s, CH_3), 55.9 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -129.6 (d, *J* = 37.7 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{19}H_{17}FNO_3$ *m/z* 326.1192 $[M+H]^+$, found 326.1187.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(4-methoxyphenyl)vinyl)-5-(4-methoxyphenyl)oxazole 3o



MW: 325.33 g/mol

$C_{19}H_{16}FNO_3$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-methoxybenzene (0.22 mmol, 51 mg), 5-(4-methoxyphenyl)oxazole (0.20 mmol, 35 mg), CuI (0.02 mmol, 4 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 2/8) affording the compound **3o** in 74% yield (48 mg) as a colorless solid.

Mp: 93-95 °C (EtOAc/PE).

IR: 2926, 2842, 1604, 1535, 1497, 1300, 1250, 1174, 1021, 953, 879, 822 cm^{-1}.

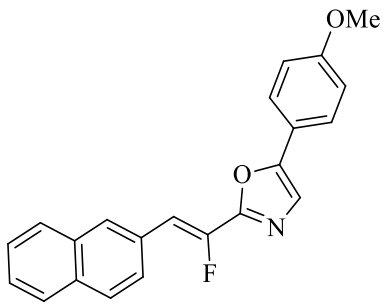
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (dd, *J* = 8.7, 1.3 Hz, 4H), 7.31 (s, 1H), 6.96 (m, 4H), 6.70 (d, *J* = 37.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.2 (s, Cq), 159.9 (d, *J* = 3.0 Hz, Cq), 152.0 (s, Cq), 145.0 (d, *J* = 250.5 Hz, Cq), 131.2 (d, *J* = 7.5 Hz, 2xCH), 126.0 (s, 2xCH), 124.9 (s, Cq), 124.9 (s, Cq), 122.1 (s, CH), 120.3 (s, Cq), 114.5 (s, 2xCH), 114.4 (s, 2xCH), 110.8 (d, *J* = 5.3 Hz, CH), 55.4 (s, CH_3), 55.3 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -129.7 (d, *J* = 37.9 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd $C_{19}H_{17}FNO_3$ *m/z* 326.1192 $[M+H]^+$, found 326.1187.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(naphth-2-yl)vinyl)-5-(4-methoxyphenyl)oxazole 3q



MW: 345.37 g/mol

$C_{22}H_{16}FNO_2$

(*E*)-2-(2-Bromo-2-fluorovinyl)naphthalene (0.22 mmol, 55 mg), 5-(4-methoxyphenyl)oxazole (0.20 mmol, 35 mg), CuI (0.02 mmol, 4 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 2/8) affording the compound **3q** in 70% yield (48 mg) as a colorless solid.

Mp: 151-153 °C (EtOAc/PE).

IR: 2937, 1616, 1497, 1461, 1425, 1309, 1255, 1177, 1070, 1019, 935, 907, 867, 817 cm^{-1}.

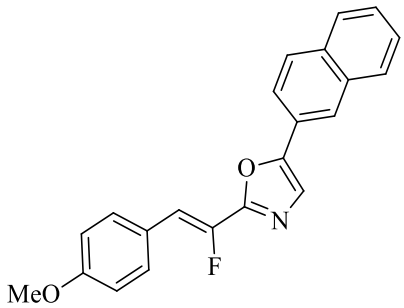
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10 (s, 1H), 7.91-7.77 (m, 4H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (dd, *J* = 6.2, 3.2 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 37.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.4 (s, Cq), 152.3 (s, Cq), 146.4 (d, *J* = 253.5 Hz, Cq), 133.5 (s, Cq), 133.2 (d, *J* = 2.1 Hz, Cq), 129.8 (s, Cq), 129.8 (s, Cq), 128.5 (s, CH), 128.5 (s, CH), 127.8 (s, CH), 126.9 (s, CH), 126.8 (s, CH), 126.7 (s, CH), 126.6 (s, CH), 126.1 (s, 2xCH), 122.4 (s, CH), 120.3 (s, Cq), 114.6 (s, 2xCH), 111.2 (d, *J* = 5.3 Hz, CH), 55.5 (s CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -126.4 (d, *J* = 37.9 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{22}H_{17}FNO_2$ *m/z* 346.1243 $[M+H]^+$, found 346.1256.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(4-methoxyphenyl)vinyl)-5-(naphth-2-yl)oxazole 3r



MW: 345.37 g/mol

$C_{22}H_{16}FNO_2$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-methoxybenzene (0.22 mmol, 51 mg), 5-(naphth-2-yl)oxazole (0.20 mmol, 39 mg), CuI (0.02 mmol, 4 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 1/9) affording the compound **3r** in 80% yield (60 mg) as a yellow solid.

Mp: 135-137 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 3133, 1605, 1529, 1504, 1254, 1182, 1114, 1073, 1024, 948, 886, 863, 836, 811 cm^{-1}.

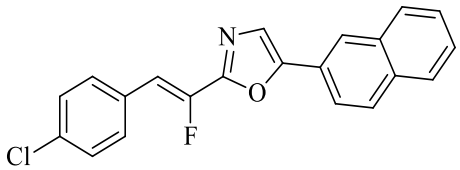
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.18 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.60-7.46 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 37.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.1 (d, *J* = 2.9 Hz, Cq), 156.0 (d, *J* = 37.4 Hz, Cq), 152.0 (s, Cq), 145.0 (d, *J* = 249.8 Hz, Cq), 133.5 (s, Cq), 133.4 (s, Cq), 131.3 (d, *J* = 8.3 Hz, 2xCH), 129.0 (s, CH), 128.4 (s, CH), 128.0 (s, CH), 127.0 (s, CH), 126.9 (s, CH), 124.9 (s, Cq), 124.8 (s, Cq), 124.3 (s, CH), 123.5 (s, CH), 122.2 (s, CH), 114.5 (s, 2xCH), 111.4 (d, *J* = 5.3 Hz, CH), 55.4 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -129.8 (d, *J* = 37.9 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{22}H_{17}FNO_2$ *m/z* 346.1243 $[M+H]^+$, found 346.1238.

(*Z*)-2-(2-(4-Chlorophenyl)-1-fluorovinyl)-5-(naphth-2-yl)oxazole 3s



MW: 349.79 g/mol

$C_{21}H_{13}ClFNO$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-chlorobenzene (0.22 mmol, 52 mg), 5-(naphth-2-yl)oxazole (0.20 mmol, 39 mg), CuI (0.02 mmol, 4 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 2/8) affording the compound **3s** in 59% yield (42 mg) as a yellow solid.

Mp: 149-151 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 3055, 1660, 1489, 1333, 1090, 1066, 955, 866, 833, 810 cm^{-1}.

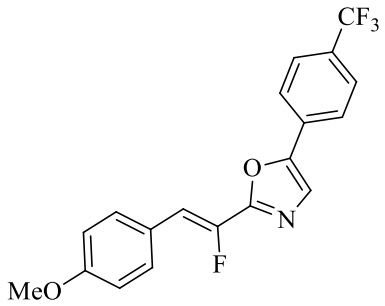
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.15 (s, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 37.0 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 146.3 (d, *J* = 254.8 Hz, Cq), 136.3 (s, Cq), 134.7 (d, *J* = 3.0 Hz, Cq), 133.4 (s, CH), 133.4 (d, *J* = 4.2 Hz, Cq), 130.9 (d, *J* = 7.7 Hz, CH), 130.6 (s, Cq), 130.5 (s, Cq) 129.2 (s, 2xCH), 129.1 (s, CH), 129.0 (s, CH), 128.4 (s, CH), 128.0 (s, CH), 127.0 (d, *J* = 6.7 Hz, 2xCH), 124.6 (s, Cq), 123.6 (s, CH), 122.0 (s, CH), 119.3 (s, Cq), 110.4 (d, *J* = 4.1 Hz, CH).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -125.9 (d, *J* = 37.0 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{21}H_{14}{}^{35}ClFNO$ *m/z* 350.0748 $[M+H]^+$, found 350.0736.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(4-methoxyphenyl)vinyl)-5-(4-trifluoromethylphenyl)oxazole 3u



MW: 363.31 g/mol

$C_{19}H_{13}F_4NO_2$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-methoxybenzene (0.22 mmol, 51 mg), 5-(4-trifluoromethyl-phenyl)oxazole (0.20 mmol, 43 mg), CuI (0.02 mmol, 4 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general procedure **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 4/6) affording the compound **3u** in 83% yield (60 mg) as a yellow solid.

Mp: 145-147 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 1700, 1613, 1546, 1413, 1322, 1249, 1165, 1111, 1095, 1069, 954, 871, 842, 824 cm^{-1}.

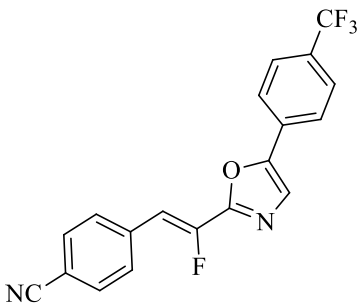
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 37.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.3 (d, *J* = 3.3 Hz, Cq), 156.4 (d, *J* = 37.4 Hz, Cq), 150.4 (s, Cq), 144.7 (d, *J* = 252.2 Hz, Cq), 131.5 (d, *J* = 8.0 Hz, 2xCH), 130.8 (s, Cq), 130.4 (s, Cq), 126.2 (q, *J* = 3.8 Hz, 2xCH), 125.5 (d, *J* = 1.5 Hz, CH), 124.6 (d, *J* = 4.0 Hz, Cq), 124.5 (s, 2xCH), 124.0 (q, *J* = 272.0 Hz, Cq), 114.5 (s, 2xCH), 112.2 (d, *J* = 5.2 Hz, CH), 55.5 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -62.7 (s, 3F), -130.1 (d, *J* = 37.7 Hz, 1F).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{19}H_{14}F_4NO_2$ *m/z* 364.0961 $[M+H]^+$, found 364.0967.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(4-cyanophenyl)vinyl)-5-(4-trifluoromethylphenyl) 3v



MW: 358.29 g/mol

$C_{19}H_{10}F_4N_2O$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-cyanobenzene (0.22 mmol, 50 mg), 5-(4-trifluoromethyl-phenyl)oxazole (0.20 mmol, 43 mg), CuI (0.02 mmol, 4 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 3/7) affording the compound **3v** in 75% yield (57 mg) as a colorless solid.

Mp: 182-184 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 2926, 2226, 1620, 1603, 1533, 1413, 1322, 1164, 1111, 1069, 942, 843, 827 cm^{-1}.

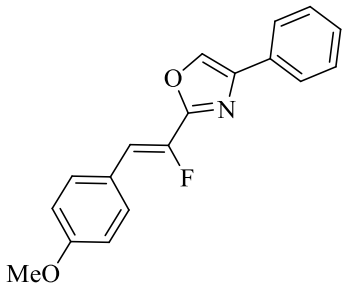
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83-7.67 (m, 9H), 6.84 (d, *J* = 36.0 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 155.1 (d, *J* = 36.8 Hz, Cq), 151.3 (s, Cq), 147.5 (d, *J* = 258.8 Hz, Cq), 136.3 (d, *J* = 3.8 Hz, Cq), 132.6 (s, 2xCH), 131.0 (q, *J* = 32.3 Hz, Cq), 130.3 (s, Cq), 130.1 (d, *J* = 8.3 Hz, 2xCH), 126.3 (q, *J* = 3.8 Hz, 2xCH), 125.8 (s, CH), 124.8 (s, 2xCH), 123.9 (q, *J* = 270.8 Hz, Cq), 118.6 (s, Cq), 112.2 (d, *J* = 3.0 Hz, Cq), 110.3 (d, *J* = 4.5 Hz, CH).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -62.8 (s, 3F), -122.1 (d, *J* = 36.0 Hz, 1F).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{19}H_{11}F_4N_2O$ *m/z* 359.0808 $[M+H]^+$, found 359.0807.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(4-methoxyphenyl)vinyl)-4-phenyloxazole 5a



MW: 295.31 g/mol

$C_{18}H_{14}FNO_2$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-methoxybenzene (0.22 mmol, 51 mg), 4-phenyloxazole (0.20 mmol, 26 μL), CuI (0.02 mmol, 4 mg), Phen (0.04 mmol, 7 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5) affording the compound **5a** in 70% yield (41 mg) as a yellow solid.

Mp: 138-140 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 1606, 1545, 1508, 1485, 1453, 1296, 1255, 1179, 1117, 1077, 1032, 940, 866, 811 cm^{-1}.

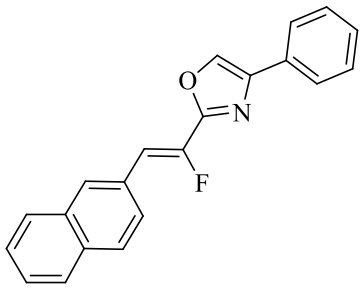
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.54-7.29 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 38.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.1 (d, *J* = 3.3 Hz, Cq), 156.4 (d, *J* = 37.3 Hz, Cq), 145.0 (d, *J* = 252.4 Hz, Cq), 142.5 (s, Cq), 133.9 (s, CH), 131.4 (d, *J* = 7.9 Hz, 2xCH), 130.6 (s, Cq), 128.9 (s, 2xCH), 128.6 (s, CH), 125.9 (s, 2xCH), 124.8 (d, *J* = 4.0 Hz, Cq), 114.4 (s, 2xCH), 111.7 (d, *J* = 5.2 Hz, CH), 55.4 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -129.5 (dd, *J* = 38.0, 1.5 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{18}H_{15}FNO_2$ *m/z* 296.1088 $[M+H]^+$, found 296.1087.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(naphth-2-yl)vinyl)-4-phenyloxazole 5b



MW: 315.34 g/mol

$C_{21}H_{14}FNO$

(*E*)-2-(2-Bromo-2-fluorovinyl)naphthalene (0.22 mmol, 55 mg), 4-phenyloxazole (0.20 mmol, 26 μL), CuI (0.02 mmol, 4 mg), Phen (0.04 mmol, 7 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 8/2) affording the compound **5b** in 99% yield (62 mg) as a yellow solid.

Mp: 181-183 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 3055, 1538, 1449, 1272, 1118, 1080, 941, 907, 870, 836, 819 cm^{-1}.

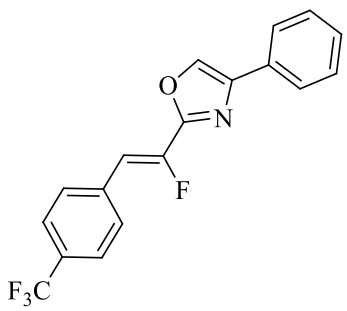
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.12 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.92-7.78 (m, 6H), 7.56-7.33 (m, 5H), 6.99 (d, *J* = 37.6 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 156.2 (d, *J* = 37.5 Hz, Cq), 146.3 (d, *J* = 254.3 Hz, Cq), 142.7 (s, Cq), 134.2 (s, CH), 133.5 (s, Cq), 133.3 (d, *J* = 1.5 Hz, Cq), 130.5 (s, Cq), 129.8 (d, *J* = 8.3 Hz, CH), 129.6 (d, *J* = 3.8 Hz, Cq), 129.0 (s, 2xCH), 128.7 (s, CH), 128.6 (s, CH), 128.6 (s, CH), 127.8 (s, CH), 127.0 (s, CH), 126.8 (d, *J* = 8.3 Hz, CH), 126.7 (s, CH), 125.9 (s, 2xCH), 112.1 (d, *J* = 5.3 Hz, CH).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -126.2 (dd, *J* = 37.5, 1.4 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{21}H_{15}FNO$ *m/z* 316.1138 $[M+H]^+$, found 316.1149.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(4-trifluoromethylphenyl)vinyl)-4-phenyloxazole 5c



MW: 333.28 g/mol

$C_{18}H_{11}F_4NO$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-trifluoromethylbenzene (0.22 mmol, 59 mg), 4-phenyloxazole (0.20 mmol, 26 µL), CuI (0.02 mmol, 4 mg), Phen (0.04 mmol, 7 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 4/6) affording the compound **5c** in 61% yield (40 mg) as a yellow solid.

Mp: 165-167 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 3106, 1613, 1549, 1415, 1322, 1167, 1106, 1066, 1017, 939, 871, 844, 803 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.86-7.77 (m, 4H), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.50-7.40 (m, 3H), 6.88 (d, *J* = 36.6 Hz, 1H).

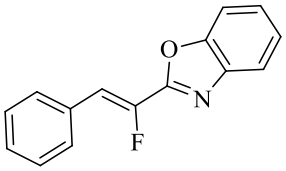
^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 155.3 (d, *J* = 37.1 Hz, Cq), 147.3 (d, *J* = 258.6 Hz, Cq), 146.6 (s, Cq), 142.9 (d, *J* = 1.6 Hz, Cq), 142.4 (s, Cq), 130.8 (qd, *J* = 32.5, 3.1 Hz, Cq), 129.8 (d, *J* = 7.5 Hz, 2xCH), 129.0 (s, 2xCH), 128.8 (s, CH), 125.8 (s, 2xCH), 125.7 (s, CH), 125.6 (q, *J* = 3.8 Hz, 2xCH), 123.8 (q, *J* = 273.1 Hz, Cq), 110.4 (d, *J* = 4.5 Hz, CH).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -62.8 (s, 3F), -123.4 (d, *J* = 36.6 Hz, 1F).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{18}H_{12}F_4NO$ *m/z* 334.0855 $[M+H]^+$, found 334.1099.

D) Cross-coupling methodologies with benzoxazoles

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-phenylvinyl)benzo[d]oxazole 7a



MW: 239.24 g/mol

$C_{15}H_{10}FNO$

(*E*)-(2-Bromo-2-fluorovinyl)benzene (0.22 mmol, 44 mg), benzo[d]oxazole (0.20 mmol, 24 mg), CuI (0.02 mmol, 4 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5) affording the compound **7a** in 53% yield (25 mg) as a colorless solid.

Mp: 93-95 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 2920, 2223, 1548, 1449, 1341, 1234, 1110, 1066, 935, 838 cm^{-1}.

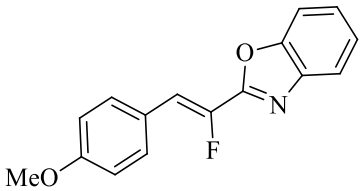
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81-7.77 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.49-7.33 (m, 5H), 7.02 (d, *J* = 37.1 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 156.9 (d, *J* = 36.6 Hz, Cq), 150.6 (s, Cq), 145.8 (d, *J* = 255.5 Hz, Cq), 141.5 (s, Cq), 131.6 (d, *J* = 4.1 Hz, Cq), 130.0 (d, *J* = 7.9 Hz, 2xCH), 129.4 (d, *J* = 2.7 Hz, CH), 128.9 (s, 2xCH), 126.1 (s, CH), 125.1 (s, CH), 120.6 (s, CH), 114.5 (d, *J* = 4.6 Hz, CH), 110.7 (s, CH).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -126.4 (d, *J* = 37.1 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{15}H_{11}FNO$ *m/z* 240.0825 $[M+H]^+$, found 240.0823.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(4-methoxyphenyl)vinyl)benzo[d]oxazole 7b



MW: 269.27 g/mol

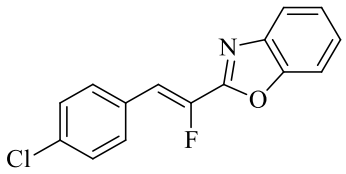
$C_{16}H_{12}FNO_2$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-methoxybenzene (0.22 mmol, 51 mg), benzo[d]oxazole (0.20 mmol, 24 mg), CuI (0.02 mmol, 4 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5) affording the compound **7b** in 82% yield (44 mg) as a yellow solid.

(*Z*)-2-Fluoro-3-(4-methoxyphenyl)acrylic acid (0.40 mmol, 78 mg), benzo[d]oxazole (0.2 mmol, 24 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.7 mmol, 153 mg), DMSO (1.8 mL) were reacted according to general method **7**, except for the solvent. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5) affording the compound **7b** in 49% yield (26 mg) as a colorless solid.

Mp: 114-116 °C (CH_2Cl_2/PE).
IR: 3151, 3052, 2979, 1728, 1546, 1328, 1150, 1061, 828, 743 cm^{-1}.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79-7.73 (m, 1H), 8.9 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 37.5 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H).
^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.5 (d, *J* = 3.3 Hz, Cq), 157.4 (d, *J* = 36.3 Hz, Cq), 150.6 (s, Cq), 144.7 (d, *J* = 250.6 Hz, Cq), 141.7 (d, *J* = 1.2 Hz, Cq), 131.7 (d, *J* = 7.9 Hz, 2xCH), 125.8 (s, CH), 125.1 (s, CH), 124.5 (d, *J* = 4.0 Hz, Cq), 120.5 (s, CH), 114.5 (s, 2xCH), 114.4 (d, *J* = 6.2 Hz, CH), 110.7 (s, CH), 55.4 (s, CH_3).
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -123.0 (d, *J* = 37.5 Hz).
HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{16}H_{13}NFO_2$ *m/z* 270.0930 $[M+H]^+$, found 270.0927.

(*Z*)-2-(2-(4-chlorophenyl)-1-fluorovinyl)benzo[d]oxazole 7d



MW: 273.69 g/mol
$C_{15}H_9ClFNO$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-chlorobenzene (0.22 mmol, 52 mg), benzo[d]oxazole (0.20 mmol, 24 mg), CuI (0.02 mmol, 4 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel

column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5) affording the compound **7d** in 74% yield (40 mg) as a yellow solid.

Mp: 143-145 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 3060, 2219, 1659, 1544, 1450, 1335, 1242, 1098, 1064, 937, 866, 839, 809 cm^{-1}.

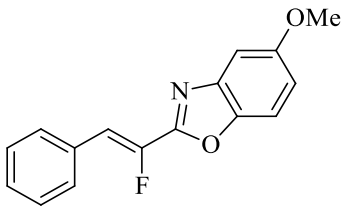
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85-7.75 (m, 1H), 7.69-7.55 (m, 3H), 7.48-7.37 (m, 4H), 6.98 (d, *J* = 36.7 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 150.7 (s, Cq), 146.2 (d, *J* = 255.0 Hz, Cq), 141.6 (s, Cq), 135.4 (s, Cq), 133.8 (s, Cq), 131.2 (d, *J* = 8.3 Hz, 2xCH), 130.2 (s, Cq), 129.3 (s, 2xCH), 126.3 (s, CH), 125.3 (s, CH), 120.8 (s, CH), 113.4 (d, *J* = 4.5 Hz, CH), 110.9 (s, CH).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -125.7 (d, *J* = 36.5 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{15}H_{10}{}^{35}ClFNO$ *m/z* 274.0435 $[M+H]^+$, found 274.0439.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-phenylvinyl)-5-methoxybenzo[d]oxazole 7f



MW: 269.27 g/mol

$C_{16}H_{12}FNO_2$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)benzene (0.22 mmol, 45 mg), 5-methoxybenzo[d]oxazole (0.20 mmol, 30 mg), CuI (0.02 mmol, 4 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5 to 3/7) affording the compound **7f** in 99% yield (55 mg) as a colorless solid.

Mp: 109-111 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 2919, 2220, 1607, 1545, 1484, 1435, 1339, 1273, 1113, 1073, 833, 812 cm^{-1}.

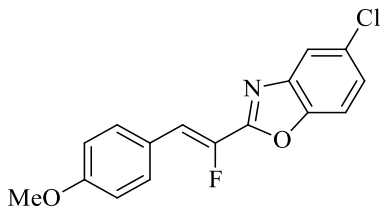
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.51-7.37 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 37.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 157.9 (s, Cq), 157.7 (d, *J* = 36.6 Hz, Cq), 146.0 (d, *J* = 255.4 Hz, Cq), 145.4 (s, Cq), 142.5 (s, Cq), 131.8 (d, *J* = 4.3 Hz, Cq), 130.1 (d, *J* = 7.9 Hz, 2xCH), 129.4 (d, *J* = 2.3 Hz, CH), 129.0 (s, 2xCH), 115.0 (s, CH), 114.3 (d, *J* = 4.6 Hz, CH), 111.0 (s, CH), 103.2 (s, CH), 56.1 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -126.5 (d, *J* = 37.1 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{16}H_{13}FNO_2$ *m/z* 270.0930 $[M+H]^+$, found 270.0930.

(*Z*)-5-Chloro-2-(1-fluoro-2-(4-methoxyphenyl)vinyl)benzo[d]oxazole 7g



MW: 303.72 g/mol

$C_{16}H_{11}ClFNO_2$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-methoxybenzene (0.22 mmol, 51 mg), 5-chlorobenzo[d]oxazole (0.20 mmol, 31 mg), CuI (0.02 mmol, 4 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 8/2) affording the compound **7g** in 70% yield (42 mg) as a colorless solid.

Mp: 159-161 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 3093, 2959, 2216, 1660, 1605, 1542, 1449, 1259, 1179, 1071, 1021, 937, 841, 821, 803 cm^{-1}.

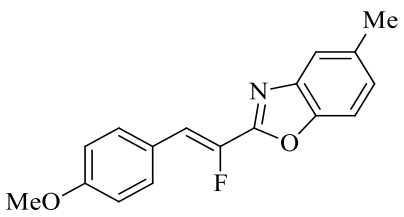
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 37.3 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.7 (d, *J* = 3.3 Hz, Cq), 158.7 (d, *J* = 36.5 Hz, Cq), 149.2 (s Cq), 144.2 (d, *J* = 252.3 Hz, Cq), 142.9 (s, Cq), 131.9 (d, *J* = 8.1 Hz, 2xCH), 130.7 (s, Cq), 126.1 (s, CH), 124.3 (d, *J* = 4.1 Hz, Cq), 120.4 (s, CH), 115.3 (d, *J* = 4.6 Hz, CH), 114.6 (s, 2xCH), 111.4 (s, CH), 55.5 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -130.3 (d, *J* = 37.3 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{16}H_{12}{}^{35}ClFNO_2$ *m/z* 304.0541 $[M+H]^+$, found 304.0539.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(4-methoxyphenyl)vinyl)-5-methylbenzo[*d*]oxazole 7l



MW: 283.30 g/mol

$C_{17}H_{14}FNO_2$

(*Z*)-2-Fluoro-3-(4-methoxyphenyl)acrylic acid (0.40 mmol, 78 mg), 5-methylbenzo[d]oxazole (0.2 mmol, 27 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.7 mmol, 153 mg), DMSO (1.8 mL) were reacted according to the general method **7**, except for the solvent. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5) affording the compound **7l** in 54% yield (27 mg) as a colorless solid.

Mp: 114-116 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 1602, 1488, 1325, 1252, 1179, 1098, 873, 824, 804 cm^{-1}.

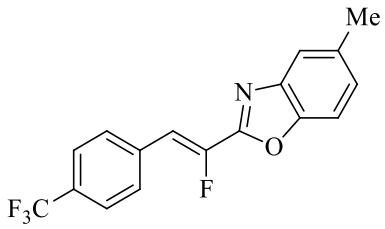
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 37.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.3 (d, *J* = 3.8 Hz, Cq), 150.8 (s, Cq), 144.7 (d, *J* = 250.5 Hz, Cq), 139.4 (s, Cq), 136.40 (s, Cq), 131.6 (d, *J* = 8.2 Hz, 2xCH), 126.3 (s, CH), 124.5 (s, Cq), 124.4 (s, Cq), 119.7 (s, CH), 114.4 (s, 2xCH), 113.8 (d, *J* = 5.3 Hz, CH), 110.7 (s, CH), 55.4 (s, CH_3), 21.9 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -129.7 (d, *J* = 37.5 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{17}H_{15}FNO_2$ *m/z* 284.1087 $[M+H]^+$, found 284.1080.

***(Z)*-2-(1-Fluoro-2-(4-trifluoromethylphenyl)vinyl)-5-methylbenzo[*d*]oxazole 7m**



MW: 321.27 g/mol

$C_{17}H_{11}F_4NO$

(*Z*)-2-Fluoro-3-(4-trifluoromethylphenyl)acrylic acid (0.40 mmol, 94 mg), 5-methylbenzo[d]oxazole (0.2 mmol, 27 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.7 mmol, 153 mg), DMSO (1.8 mL) were reacted according to the general method **7**, except for the solvent. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5) affording the compound **7m** in 48% yield (30 mg) as a colorless solid.

Mp: 117-119 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 1613, 1546, 1417, 1320, 1163, 1112, 1064, 1014, 871, 854, 810 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.66-7.61 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 36.3 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H).

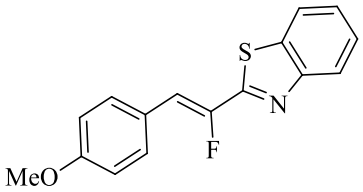
^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 155.7 (d, *J* = 36.8 Hz, Cq), 150.9 (s, Cq), 147.2 (d, *J* = 258.5 Hz, Cq), 139.2 (s, Cq), 137.2 (s, Cq), 135.1 (s, Cq), 130.6 (dq, *J* = 32.7, 2.8 Hz, Cq), 130.0 (d, *J* = 8.1 Hz, 2xCH), 126.6 (s, CH), 125.7 (q, *J* = 3.8 Hz, 2xCH), 123.9 (q, *J* = 271.9 Hz, Cq), 120.1 (s, CH), 112.3 (d, *J* = 4.3 Hz, CH), 110.9 (s, CH), 21.9 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -62.8 (s, 3F), -123.3 (d, *J* = 36.3 Hz, 1F).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{17}H_{12}F_4NO$ *m/z* 322.0855 $[M+H]^+$, found 322.0856.

E) Cross-coupling methodologies with benzo[d]thiazoles

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(4-methoxyphenyl)vinyl)benzo[d]thiazole 9a



MW: 285.34 g/mol

$C_{16}H_{12}FNOS$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-methoxybenzene (0.22 mmol, 51 mg), benzo[d]thiazole (0.20 mmol, 22 μL), CuI (0.02 mmol, 4 mg), phenanthroline (0.04 mmol, 7 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5) affording the compound **9a** in 91% yield (52 mg) as a yellow solid.

(*Z*)-2-Fluoro-3-(4-methoxyphenyl)acrylic acid (0.40 mmol, 78 mg), benzo[d]thiazole (0.2 mmol, 27 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.7 mmol, 153 mg), CuBr (0.02

mmol, 3 mg), DMSO (1.8 mL) were reacted according to general method **7**, except for the addition of CuBr. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5) affording the compound **9a** in 49% yield (28 mg) as a colorless solid.

Mp: 112-114 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 3024, 2985, 2846, 1602, 1511, 1313, 1256, 1165, 1026, 872, 721 cm^{-1}.

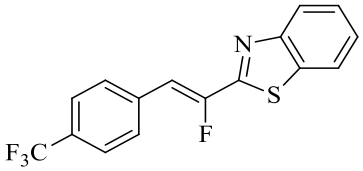
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (ddd, *J* = 8.3, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.2, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.51 (td, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (td, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 38.9 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.5 (d, *J* = 37.8 Hz, Cq), 160.2 (d, *J* = 3.9 Hz, Cq), 153.8 (d, *J* = 2.1 Hz, Cq), 150.5 (d, *J* = 248.3 Hz, Cq), 134.9 (s, Cq), 131.6 (d, *J* = 7.9 Hz, 2xCH), 126.7 (s, CH), 125.5 (s, CH), 124.8 (d, *J* = 3.9 Hz, Cq), 123.3 (s, CH), 121.8 (s, CH), 114.4 (s, 2xCH), 110.7 (d, *J* = 6.7 Hz, CH), 55.4 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -117.8 (d, *J* = 38.9 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{16}H_{13}FNOS$ *m/z* 286.0702 $[M+H]^+$, found 286.0700.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(4-trifluoromethylphenyl)vinyl)benzo[d]thiazole 9b



MW: 323.31 g/mol

$C_{16}H_9F_4NS$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-trifluoromethylbenzene (0.22 mmol, 59 mg), benzo[d]thiazole (0.20 mmol, 22 μL), CuI (0.02 mmol, 4 mg), phenanthroline (0.04 mmol, 7 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5) affording the compound **9b** in 41% yield (26 mg) as a yellow solid.

Mp: 123-125 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 3063, 1699, 1614, 1413, 1321, 1253, 1169, 1106, 1066, 997, 865, 831 cm^{-1}.

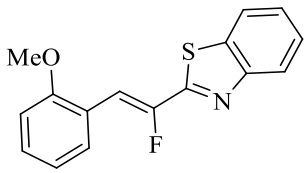
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 37.8 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.4 (d, *J* = 39.0 Hz, Cq), 153.7 (d, *J* = 2.2 Hz, Cq), 152.9 (d, *J* = 256.0 Hz, Cq), 135.9-135.4 (m, Cq), 135.2 (s, Cq), 130.4 (qd, *J* = 32.7, 2.8 Hz, Cq), 130.1 (d, *J* = 8.1 Hz, 2xCH), 127.1 (s, CH), 126.1 (s, CH), 125.9 (q, *J* = 3.6 Hz, 2xCH), 124.0 (q, *J* = 270.8 Hz, Cq), 123.7 (s, CH), 122.0 (s, CH), 109.1 (d, *J* = 6.0 Hz, CH).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -62.8 (s, 3F), -111.6 (d, *J* = 37.8 Hz, 1F).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{16}H_{10}F_4NS$ *m/z* 324.0470 $[M+H]^+$, found 324.0467.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(2-methoxyphenyl)vinyl)benzo[d]thiazole 9c



MW: 285.34 g/mol

$C_{16}H_{12}FNOS$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-2-methoxybenzene (0.22 mmol, 51 mg), benzo[d]thiazole (0.20 mmol, 22 μL), CuI (0.02 mmol, 4 mg), phenanthroline (0.04 mmol, 7 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5) affording the compound **9c** in 54% yield (31 mg) as a yellow solid.

Mp: 99-101 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 2922, 1727, 1597, 1576, 1481, 1456, 1291, 1244, 1231, 1183, 1053, 1027, 935, 877 cm^{-1}.

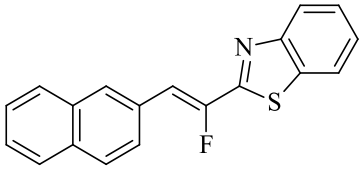
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 39.0, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.4 (d, *J* = 37.5 Hz, Cq), 157.3 (d, *J* = 15.0 Hz, Cq), 153.7 (d, *J* = 15.0 Hz, Cq), 151.5 (d, *J* = 251.5 Hz, Cq), 134.8 (s, Cq), 130.6 (d, *J* = 15.0 Hz, CH), 130.2 (d, *J* = 4.5 Hz, CH), 126.6 (s, CH), 125.5 (s, CH), 123.4 (s, CH), 121.7 (s, CH), 120.9 (d, *J* = 4.5 Hz, Cq), 120.8 (s, CH), 110.7 (s, CH), 105.0 (d, *J* = 4.5 Hz, CH), 55.7 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -115.6 (d, *J* = 39.0 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{16}H_{13}FNOS$ *m/z* 286.0702 $[M+H]^+$, found 286.0697.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(naphth-2-yl)vinyl)benzo[d]thiazole 9d



MW: 305.37 g/mol

$C_{19}H_{12}FNS$

(*Z*)-2-Fluoro-3-(2-naphtyl)acrylic acid (0.40 mmol, 87 mg), benzo[d]thiazole (0.2 mmol, 27 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.7 mmol, 153 mg), CuBr (0.02 mmol, 3 mg), DMA (1.3 mL), DMSO (0.5 mL) were reacted according to the general method **7**, except for the addition of CuBr. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 6/4) affording the compound **9d** in 43% yield (26 mg) as a yellow solid.

Mp: 135-137 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 3055, 2960, 1641, 1434, 1313, 1259, 1088, 1014, 900, 868 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96–7.79 (m, 5H), 7.59–7.47 (m, 3H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 38.7 Hz, 1H).

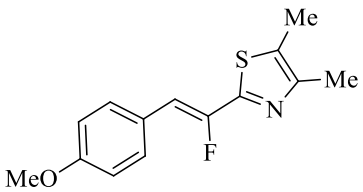
^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.0 (d, *J* = 38.5 Hz, Cq), 152.6 (d, *J* = 2.1 Hz, Cq), 150.6 (d, *J* = 253.1 Hz, Cq), 133.8 (s, Cq), 132.3 (s, Cq), 132.1 (d, *J* = 2.0 Hz, Cq), 129.0 (s, CH), 128.9 (s, CH), 128.5 (d, *J* = 4.2 Hz, Cq), 127.4 (s, CH), 126.6 (s, CH), 125.9 (s, CH), 125.8 (s, CH), 125.7 (s, CH), 125.4 (s, CH), 124.6 (s, CH), 122.3 (s, CH), 120.7 (s, CH), 109.9 (d, *J* = 6.2 Hz, CH).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -114.1 (d, *J* = 38.7 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{19}H_{13}FNS$ *m/z* 306.0753 $[M+H]^+$, found 306.0754.

F) Cross-coupling methodologies with 4,5-dimethylthiazoles

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(4-methoxyphenyl)vinyl)-4,5-dimethylthiazole 11a



MW: 263.33 g/mol

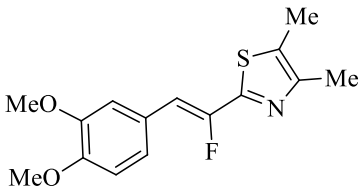
$C_{14}H_{14}FNOS$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-methoxybenzene (0.22 mmol, 51 mg), 4,5-dimethylthiazole (0.20 mmol, 21 μL), CuI (0.04 mmol, 8 mg), phenanthroline (0.08 mmol, 14 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5) affording the compound **11a** in 72% yield (37 mg) as a yellow solid.

(*Z*)-2-Fluoro-3-(4-methoxyphenyl)acrylic acid (0.40 mmol, 74 mg), 4,5-dimethylthiazole (0.2 mmol, 23 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.7 mmol, 153 mg), CuBr (0.02 mmol, 3 mg), 1,4-dioxane (1.3 mL), DMSO (0.5 mL) were reacted according to general method **7**, except for the addition of CuBr. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 2/8) affording the compound **11a** in 18% yield (9 mg) as a yellow solid.

Mp: 148-150 °C (CH_2Cl_2/PE).
IR: 2923, 1730, 1604, 1511, 1459, 1295, 1250, 1174, 1031, 868, 826 cm^{-1}.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 39.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).
^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.4 (d, *J* = 3.2 Hz, Cq), 156.7 (s, Cq), 150.7. (d, *J* = 247.5 Hz, Cq), 149.9 (s, Cq), 130.9 (d, *J* = 7.9 Hz, 2xCH), 127.4 (s, Cq), 125.4 (s, Cq), 114.2 (s, 2xCH), 106.4 (d, *J* = 7.2 Hz, CH), 55.3 (s, CH_3), 14.8 (s, CH_3), 11.5 (s, CH_3).
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -117.1 (d, *J* = 39.8 Hz).
HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{14}H_{15}FNOS$ *m/z* 264.0858 $[M+H]^+$, found 264.0860.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(3,4-dimethoxyphenyl)vinyl)-4,5-dimethylthiazole 11c



MW: 293.36 g/mol
$C_{15}H_{16}FNO_2S$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-3,4-dimethoxybenzene (0.22 mmol, 57 mg), 4,5-dimethylthiazole (0.20 mmol, 21 μL), CuI (0.04 mmol, 8 mg), phenanthroline (0.08 mmol, 14 mg), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5) affording the compound **11c** in 86% yield (42 mg) as a yellow solid.

Mp: 106-108 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 2917, 1512, 1439, 1268, 1242, 1156, 1143, 1024, 848, 803 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.24 (s, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 39.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

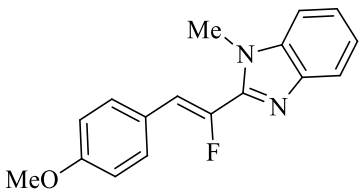
^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 156.4 (d, *J* = 39.3 Hz, Cq), 150.9 (d, *J* = 248.6 Hz, Cq), 150.0 (d, *J* = 2.2 Hz, Cq), 149.2 (d, *J* = 3.2 Hz, Cq), 148.9 (s, Cq), 127.6 (s, Cq), 125.7 (d, *J* = 3.7 Hz, Cq), 123.0 (d, *J* = 7.0 Hz, CH), 112.1 (d, *J* = 9.2 Hz, CH), 111.2 (s, CH), 106.6 (d, *J* = 6.8 Hz, CH), 56.0 (s, CH_3), 55.9 (s, CH_3), 15.0 (s, CH_3), 11.6 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -117.0 (d, *J* = 39.6 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{15}H_{17}FNO_2S$ *m/z* 294.0964 $[M+H]^+$, found 294.0962.

G) Copper-catalysed cross-coupling methodology with benzo[d]imidazoles

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(4-methoxyphenyl)vinyl)-1-methyl-1*H*-benzo[d]imidazole 13a



MW: 282.31 g/mol

$C_{17}H_{15}FN_2O$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-methoxybenzene (0.22 mmol, 51 mg), 1-methyl-1*H*-benzo[d]imidazole (0.20 mmol, 26 mg), CuI (0.02 mmol, 4 mg), *trans-N,N'*-dimethyl-1,2-cyclohexanediamine (0.04 mmol, 7 μL), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5) affording the compound **13a** in 54% yield (31 mg) as an orange solid.

Mp: 125-127 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 3045, 2931, 1605, 1512, 1393, 1297, 1253, 1177, 1027, 870, 825 cm^{-1}.

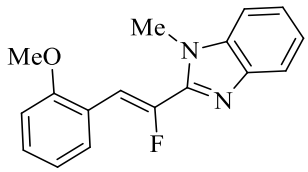
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79-7.74 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.40-7.29 (m, 3H), 6.97 (d, *J* = 39.9 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.97 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H), 3.84 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.8 (d, *J* = 3.3 Hz, Cq), 148.7 (d, *J* = 252.6 Hz, Cq), 146.3 (d, *J* = 32.4 Hz, Cq), 142.8 (d, *J* = 2.3 Hz, Cq), 136.7 (s, Cq), 131.2 (d, *J* = 8.0 Hz, 2xCH), 125.3 (d, *J* = 3.6 Hz, Cq), 123.5 (s, CH), 123.0 (s, CH), 119.9 (s, CH), 114.3 (s, 2xCH), 112.9 (d, *J* = 6.5 Hz, CH), 109.6 (s, CH), 55.4 (s, CH_3), 31.9 (d, *J* = 10.8 Hz, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -122.6 (dq, *J* = 39.9, 3.4 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{17}H_{16}FN_2O$ *m/z* 283.1247 $[M+H]^+$, found 283.1241.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(2-methoxyphenyl)vinyl)-1-methyl-1*H*-benzo[d]imidazole 13c



MW: 282.31 g/mol

$C_{17}H_{15}FN_2O$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-2-methoxybenzene (0.22 mmol, 51 mg), 1-methyl-1*H*-benzo[d]imidazole (0.20 mmol, 26 mg), CuI (0.02 mmol, 4 mg), *trans-N,N'*-dimethyl-1,2-cyclohexanediamine (0.04 mmol, 7 μL), *t*-BuOLi (0.60 mmol, 48 mg), 1,4-dioxane (0.8 mL) were reacted according to the general method **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5) affording the compound **13c** in 55% yield (31 mg) as a brown solid.

Mp: 101-103 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 3036, 2933, 1597, 1462, 1387, 1245, 1053, 1025, 856 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 40.6 Hz, 1H), 7.30-7.16 (m, 4H), 6.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 3.83 (s, 3H).

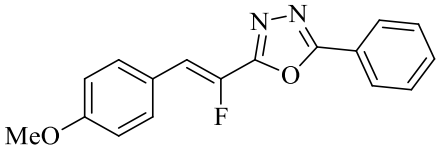
^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 157.2 (s, Cq), 149.7 (d, *J* = 254.8 Hz, Cq), 142.9 (s, Cq), 142.9 (s, Cq), 130.3 (d, *J* = 13.4 Hz, CH), 129.9 (d, *J* = 1.8 Hz, CH), 123.6 (s, CH), 123.0 (s, CH), 121.43 (s, Cq), 121.38 (s, Cq), 120.7 (s, CH), 120.2 (s, CH), 110.7 (s, CH), 109.7 (s, CH), 107.3 (d, *J* = 4.8 Hz, CH), 55.6 (s, CH_3), 31.9 (d, *J* = 9.6 Hz, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -119.9 (d, *J* = 40.6 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{17}H_{16}FN_2O$ *m/z* 283.1247 $[M+H]^+$, found 283.1252.

H) Decarboxylative-deshydrogenative cross-coupling methodology with oxadiazoles

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(4-methoxyphenyl)vinyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole 34a



MW: 296.30 g/mol

$C_{17}H_{13}FN_2O_2$

(*Z*)-2-Fluoro-3-(4-methoxyphenyl)acrylic acid (0.40 mmol, 78 mg), 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (0.2 mmol, 29 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.7 mmol, 153 mg), DMA (1.3 mL), DMSO (0.5 mL) were reacted according to the general method **7**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 2/8) affording the compound **34a** in 81% yield (48 mg) as a colorless solid.

Mp: 128−130 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 3009, 2925, 2841, 1604, 1540, 1442, 1250, 1184, 1077, 1025, 994, 719 cm^{-1}.

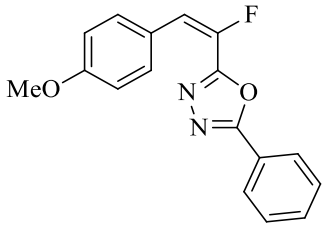
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.12-8.09 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.56-7.52 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 37.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

^{13}C NMR {^{1}H} (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.7 (s, Cq), 160.6 (d, *J* = 3.2 Hz, Cq), 159.7 (d, *J* = 37.6 Hz, Cq), 142.1 (d, *J* = 251.2 Hz, Cq), 131.2 (s, CH), 131.7 (d, *J* = 7.9 Hz, 2xCH), 129.0 (s, 2xCH), 127.2 (s, 2xCH), 124.0 (d, *J* = 4.1 Hz, Cq), 123.4 (s, Cq), 114.5 (s, 2xCH), 114.4 (d, *J* = 4.6 Hz, CH), 55.4 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -130.6 (d, *J* = 37.4 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{17}H_{14}FN_2O_2$ *m/z* 297.1039 $[M+H]^+$, found 297.1038.

(*E*)-2-(1-Fluoro-2-(4-methoxyphenyl)vinyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole 34a



MW: 296.30 g/mol

$C_{17}H_{13}FN_2O_2$

(*E*)-2-Fluoro-3-(4-methoxyphenyl)acrylic acid (0.40 mmol, 74 mg), 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (0.2 mmol, 29 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.7 mmol, 153 mg) DMA (1.3 mL), DMSO (0.5 mL) were reacted according to the general method **7**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 2/8) affording the compound **34a** in 87% yield (51 mg) as a colorless solid.

Mp: 82-84 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 2977, 1605, 1541, 1510, 1384, 1306, 1266, 1210, 1182, 1025, 1008, 889, 826 cm^{-1}.

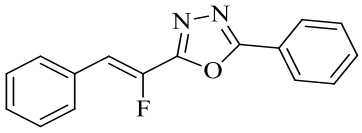
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.99 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.56–7.39 (m, 3H), 6.97 (d, *J* = 23.1 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.7 (s, Cq), 160.4 (d, *J* = 1.2 Hz, Cq), 158.5 (d, *J* = 38.5 Hz, Cq), 142.0 (d, *J* = 235.8 Hz, Cq), 132.3 (s, CH), 131.2 (d, *J* = 2.7 Hz, 2xCH), 129.2 (s, 2xCH), 127.2 (s, 2xCH), 123.2 (s, Cq), 122.6 (d, *J* = 9.2 Hz, Cq), 119.2 (d, *J* = 25.9 Hz, CH), 114.0 (s, 2xCH), 55.5 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -119.8 (d, *J* = 23.1 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{17}H_{14}FN_2O_2$ *m/z* 297.1039 $[M+H]^+$, found 297.1043.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-phenylvinyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole 34b



MW: 266.27 g/mol

$C_{16}H_{11}FN_2O$

(*Z*)-2-Fluoro-3-phenylacrylic acid (0.40 mmol, 72 mg), 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (0.20 mmol, 29 mg), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.70 mmol, 153 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), DMA (1.3 mL), DMSO (0.5 mL) were reacted according to the general method **7**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 9/1) affording the compound **34b** in 76% yield (40 mg) as a yellow solid.

Mp: 129-131 °C.

IR: 2921, 1540, 1483, 1447, 1063 cm^{-1}.

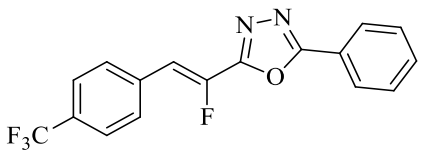
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 2H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.40-.30 (m, 3H), 6.83 (d, *J* = 37.0 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 165.0 (s, Cq), 159.5 (d, *J* = 37.2 Hz, Cq), 143.4 (d, *J* = 256.2 Hz, Cq), 132.3 (s, CH), 131.3 (d, *J* = 4.2 Hz, Cq), 130.1 (d, *J* = 7.7 Hz, 2xCH), 129.7 (d, *J* = 2.2 Hz, CH), 129.3 (s, 2xCH), 129.1 (s, 2xCH), 127.3 (s, 2xCH), 123.4 (s, Cq), 114.7 (d, *J* = 4.3 Hz, CH).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -126.7 (d, *J* = 37.0 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{16}H_{11}FN_2ONa$ *m/z* 289.0747 $[M+Na]^+$, found 289.0753.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)vinyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole 34c



MW: 334.27 g/mol

$C_{17}H_{10}F_4N_2O$

(*Z*)-2-Fluoro-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (0.40 mmol, 94 mg), 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (0.2 mmol, 29 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.7 mmol, 153 mg), DMA (1.3 mL), DMSO (0.5 mL) were reacted according to the general method **7**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5) affording the compound **34c** in 60% yield (40 mg) as a colorless solid.

Mp: 135-137 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 3050, 1613, 1546, 1326, 1159, 1112, 1066, 835 cm^{-1}.

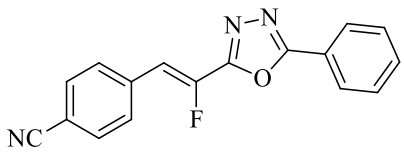
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 36.1 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 165.2 (s, Cq), 158.9 (d, *J* = 37.0 Hz, Cq), 144.6 (d, *J* = 259.3 Hz, Cq), 134.5 (s, Cq), 132.4 (s, CH), 131.1 (dq, *J* = 32.5, 2.7 Hz, Cq). 130.1 (d, *J* = 8.0 Hz, 2xCH), 129.3 (s, 2xCH), 127.2 (s, 2xCH), 125.9 (q, *J* = 3.8 Hz, 2xCH), 123.8 (q, *J* = 272.0 Hz, Cq), 123.1 (s, Cq), 112.9 (d, *J* = 4.0 Hz, CH).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -62.9 (s, 3F), -123.6 (d, *J* = 36.1 Hz, 1F).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{17}H_{11}F_4N_2O$ *m/z* 335.0807 $[M+H]^+$, found 335.0803.

(*Z*)-4-(2-Fluoro-2-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)vinyl)benzonitrile 34d



MW: 291.28 g/mol

$C_{17}H_{10}FN_3O$

(*Z*)-2-Fluoro-3-(4-cyanophenyl)acrylic acid (0.40 mmol, 76 mg), 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (0.2 mmol, 29 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.7 mmol, 153 mg), DMA (1.3 mL), DMSO (0.5 mL) were reacted according to the general method **7**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 8/2) affording the compound **34d** in 36% yield (22 mg) as a colorless solid.

Mp: 184-186 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 3045, 2965, 2226, 1604, 1541, 1414, 1062, 960, 834 cm^{-1}.

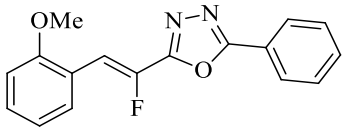
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.12-8.09 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.59-7.54 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 35.7 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 165.2 (s, Cq), 158.7 (d, *J* = 36.8 Hz, Cq), 145.2 (d, *J* = 259.7 Hz, Cq), 135.5 (d, *J* = 4.1 Hz, Cq), 132.7 (s, 2xCH), 132.5 (s, CH), 130.3 (d, *J* = 8.1 Hz, 2xCH), 129.3 (s, 2xCH), 127.3 (s, 2xCH), 123.0 (s, Cq), 118.4 (s, Cq), 112.7 (d, *J* = 3.2 Hz, Cq), 112.5 (d, *J* = 4.0 Hz, CH).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -122.5 (d, *J* = 35.7 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{17}H_{11}FN_3O$ *m/z* 292.0886 $[M+H]^+$, found 292.0878.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(2-methoxyphenyl)vinyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole 34e



MW: 296.30 g/mol

$C_{17}H_{13}FN_2O_2$

(*Z*)-2-Fluoro-3-(2-methoxyphenyl)acrylic acid (0.40 mmol, 74 mg), 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (0.2 mmol, 29 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.7 mmol, 153 mg), DMA (1.3 mL), DMSO (0.5 mL) were reacted according to the general method **7**. The crude product

was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5 to 2/8) affording the compound **34e** in 51% yield (30 mg) as a colorless solid.

Mp: 144-146 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 1596, 1530, 1481, 1462, 1448, 1254, 1113, 1074, 1013, 823 cm^{-1}.

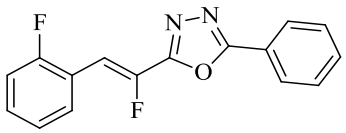
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.16 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.97 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.61–7.49 (m, 3H), 7.39 (d, *J* = 38.5 Hz, 1H), 7.36 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.8 (s, Cq), 159.8 (d, *J* = 38.3 Hz, Cq), 157.2 (s, Cq), 143.3 (d, *J* = 254.9 Hz, Cq), 132.2 (s, CH), 131.1 (d, *J* = 2.1 Hz, CH), 130.9 (d, *J* = 13.7 Hz, CH), 129.3 (s, 2xCH), 127.3 (s, 2xCH), 123.5 (s, Cq), 121.1 (s, CH), 120.2 (d, *J* = 4.7 Hz, Cq), 110.8 (s, CH), 108.5 (d, *J* = 2.7 Hz, CH), 55.8 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -128.3 (d, *J* = 38.5 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{17}H_{14}FN_2O_2$ *m/z* 297.1039 $[M+H]^+$, found 297.1027.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(2-fluorophenyl)vinyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole 34f



MW: 284.26 g/mol

$C_{16}H_{10}F_2N_2O$

(*Z*)-2-Fluoro-3-(2-fluorophenyl)acrylic acid (0.40 mmol, 74 mg), 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (0.2 mmol, 29 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.7 mmol, 153 mg), DMA (1.3 mL), DMSO (0.5 mL) were reacted according to the general method **7**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5 to 2/8) affording the compound **34f** in 56% yield (33 mg) as a colorless solid.

Mp: 115-117 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 1608, 1534, 1479, 1449, 1227, 1109, 1068, 842 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.18–8.10 (m, 2H), 8.01 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.39 (dd, *J* = 13.4, 6.1 Hz, 1H), 7.23–7.14 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 36.9 Hz, 1H).

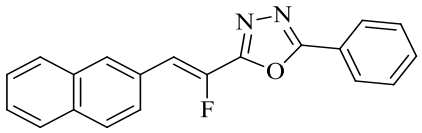
^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 165.0 (s, Cq), 163.4 (d, *J* = 234.8 Hz, Cq), 158.9 (d, *J* = 62.3 Hz, Cq), 144.3 (d, *J* = 255.8 Hz, Cq), 132.3 (s, CH), 131.3 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, CH), 130.7 (dd, *J* = 13.5,

1.5 Hz, CH), 129.2 (s, 2xCH), 127.3 (s, 2xCH), 124.7 (d, *J* = 3.8 Hz, CH), 123.2 (s, Cq), 119.3 (dd, *J* = 11.3, 4.5 Hz, CH), 115.7 (d, *J* = 21.8 Hz, CH), 106.0 (dd, *J* = 7.5, 3.0 Hz, CH).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -114.9 (m), -125.1 (dd, *J* = 36.9, 4.2 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{16}H_{11}F_2N_2O$ *m/z* 285.0839 $[M+H]^+$, found 285.0839.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(naphth-2-yl)vinyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole 34g



MW: 316.33 g/mol

$C_{20}H_{13}FN_2O$

(*Z*)-2-Fluoro-3-(2-naphtyl)acrylic acid (0.40 mmol, 86 mg), 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (0.2 mmol, 29 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.7 mmol, 153 mg), DMA (1.3 mL), DMSO (0.5 mL) were reacted according to the general method **7**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 35/65) affording the compound **34g** in 76% yield (48 mg) as a colorless solid.

Mp: 155-157 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 3151, 3052, 2980, 1547, 1329, 1239, 1151, 1061, 983, 742 cm^{-1}.

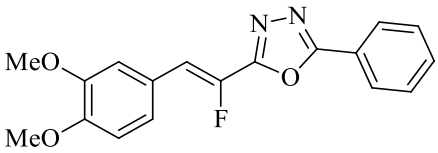
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.15-8.12 (m, 3H), 7.89-7.81 (m, 4H), 7.57-7.50 (m, 5H), 6.99 (d, *J* = 37.0 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.9 (s, Cq), 159.5 (d, *J* = 37.2 Hz, Cq), 143.5 (d, *J* = 255.0 Hz, Cq), 133.6 (d, *J* = 1.9 Hz, Cq), 132.1 (s, CH), 130.4 (d, *J* = 7.7 Hz, CH), 129.3 (s, 2xCH), 128.9 (s, Cq), 128.8 (s, Cq), 128.7 (s, CH), 128.6 (s, CH), 127.8 (s, CH), 127.4 (s, CH), 127.2 (s, 2xCH), 126.8 (s, CH), 126.7 (d, *J* = 8.1 Hz, CH), 123.4 (s, Cq), 114.7 (d, *J* = 4.2 Hz, CH).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -127.2 (d, *J* = 36.9 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{20}H_{14}FN_2O$ *m/z* 317.1090 $[M+H]^+$, found 317.1091.

(*Z*)-2-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-fluorovinyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole 34h



MW: 326.32 g/mol

$C_{18}H_{15}FN_2O_3$

(*Z*)-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-fluoroacrylic acid (0.40 mmol, 90 mg), 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (0.2 mmol, 29 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.7 mmol, 153 mg), DMA (1.3 mL), DMSO (0.5 mL) were reacted according to the general method **7**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 3/7) affording the compound **34h** in 65% yield (42 mg) as a colorless solid.

Mp: 136-138 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 3071, 3003, 2925, 1603, 1532, 1439, 1260, 1233, 1137, 1026, 867, 720 cm^{-1}.

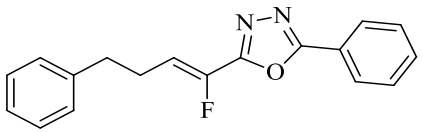
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14-8.11 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 37.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.7 (s, Cq), 159.6 (d, *J* = 37.2 Hz, Cq), 150.4 (d, *J* = 3.3 Hz, Cq), 149.1 (s, Cq), 142.2 (d, *J* = 251.3 Hz, Cq), 132.2 (s, CH), 129.2 (s, 2xCH), 127.1 (s, 2xCH), 124.2 (d, *J* = 4.1 Hz, Cq), 124.0 (d, *J* = 7.2 Hz, CH), 123.4 (s, Cq), 114.6 (d, *J* = 4.2 Hz, CH), 112.4 (d, *J* = 9.1 Hz, CH), 111.2 (s, CH), 56.2 (s, CH_3), 56.0 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -130.4 (d, *J* = 37.1 Hz).

HRMS (ESI): calcd for $C_{18}H_{16}FN_2O_3$ *m/z* 327.1145 $[M+H]^+$, found 327.1129.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-4-phenylbut-1-en-1-yl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole 34i



MW: 294.32 g/mol

$C_{18}H_{15}FN_2O$

(*Z***)**-2-Fluoro-5-phenylpent-2-enoic acid (0.40 mmol, 72 mg), 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (0.2 mmol, 29 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.7 mmol, 153 mg), DMA (1.3 mL), DMSO (0.5 mL) were reacted according to the general method **7**. The crude product was purified

by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 85/15) affording the compound **34i** in 36% yield (21 mg) as a colorless oil.

IR: 3059, 3022, 2997, 2859, 1687, 1552, 1532, 1449, 1177, 1102, 1053 cm^{-1}.

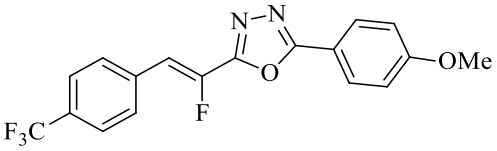
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.08-8.05 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 3H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 6.10 (dt, *J* = 34.6, 7.7 Hz, 1H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.7 (s, Cq), 158.7 (d, *J* = 38.7 Hz, Cq), 144.3 (d, *J* = 243.8 Hz, Cq), 140.5 (s, Cq), 132.2 (s, CH), 129.2 (s, 2xCH), 128.7 (s, 2xCH), 128.4 (s, 2xCH), 127.2 (s, 2xCH), 126.5 (s, CH), 123.4 (s, Cq), 116.0 (d, *J* = 10.9 Hz, CH), 34.8 (d, *J* = 1.8 Hz, CH_2), 26.9 (d, *J* = 2.2 Hz, CH_2).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -130.2 (dt, *J* = 34.6, 2.0 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{18}H_{16}FN_2O$ *m/z* 295.1247 $[M+H]^+$, found 295.1236.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)vinyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole 34j



MW: 364.29 g/mol

$C_{18}H_{12}F_4N_2O_2$

(*Z*)-2-Fluoro-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (0.40 mmol, 94 mg), 5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (0.2 mmol, 35 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.7 mmol, 153 mg), DMA (1.3 mL), DMSO (0.5 mL) were reacted according to the general method **7**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5 to 2/8) affording the compound **34j** in 77% yield (56 mg) as a colorless solid.

Mp: 148-150 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 1608, 1493, 1322, 1258, 1165, 1104, 1065, 1015, 880, 837 cm^{-1}.

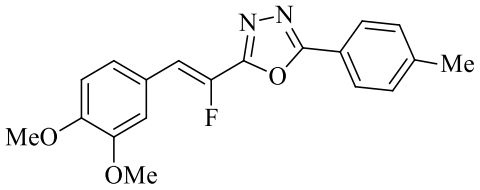
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 36.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 165.3 (s, Cq), 163.0 (s, Cq), 158.5 (d, *J* = 37.2 Hz, Cq), 144.9 (d, *J* = 259.5 Hz, Cq), 134.7 (s, Cq), 131.0 (d, *J* = 29.8 Hz, Cq), 130.1 (d, *J* = 8.0 Hz, 2xCH), 129.2 (s, 2xCH), 126.0 (q, *J* = 3.8 Hz, 2xCH), 124.0 (q, *J* = 272.2 Hz, Cq), 115.6 (s, Cq), 114.7 (s, 2xCH), 112.6 (d, *J* = 4.0 Hz, CH), 55.7 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -62.9 (s, 3F), -123.6 (d, *J* = 36.2 Hz, 1F).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{18}H_{13}F_4N_2O_2$ *m/z* 365.0913 $[M+H]^+$, found 365.0898.

(*Z*)-2-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-fluorovinyl)-5-(*p*-tolyl)-1,3,4-oxadiazole 34k



MW: 340.35 g/mol

$C_{19}H_{17}FN_2O_3$

(*Z*)-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-fluoroacrylic acid (0.40 mmol, 90 mg), 5-(*p*-tolyl)-1,3,4-oxadiazole (0.2 mmol, 32 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.7 mmol, 153 mg), DMA (1.3 mL), DMSO (0.5 mL) were reacted according to the general method **7**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5 to 2/8) affording the compound **34k** in 68% yield (46 mg) as a colorless solid.

Mp: 136-138 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 2837, 1652, 1596, 1537, 1515, 1494, 1424, 1262, 1149, 950, 883, 806 cm^{-1}.

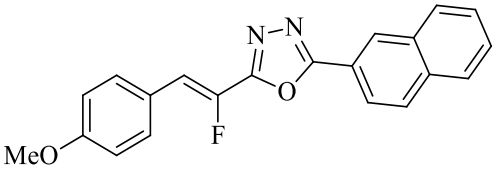
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.36–7.28 (m, 3H), 7.26–7.22 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 37.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.9 (s, Cq), 159.4 (d, *J* = 37.4 Hz, Cq), 150.3 (d, *J* = 3.3 Hz, Cq), 149.1 (s, Cq), 142.9 (s, Cs), 142.3 (d, *J* = 252.9 Hz, Cq), 130.0 (s, 2xCH), 127.1 (s, 2xCH), 124.3 (d, *J* = 4.2 Hz, Cq), 123.9 (d, *J* = 7.2 Hz, CH), 120.6 (s, Cq), 114.4 (d, *J* = 4.2 Hz, CH), 112.4 (d, *J* = 9.2 Hz, CH), 111.2 (s, CH), 56.0 (s, CH_3), 55.9 (s, CH_3), 21.8 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -129.9 (d, *J* = 37.2 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{19}H_{18}FN_2O_3$ *m/z* 341.1301 $[M+H]^+$, found 341.1296.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(4-methoxyphenyl)vinyl)-5-(naphth-2-yl)-1,3,4-oxadiazole 34l



MW: 346.35 g/mol

$C_{21}H_{15}FN_2O_2$

(*Z*)-3-(4-Methoxyphenyl)-2-fluoroacrylic acid (0.40 mmol, 78 mg), 5-(naphth-2-yl)-1,3,4-oxadiazole (0.2 mmol, 39 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.7 mmol, 153 mg), DMA (1.3 mL), DMSO (0.5 mL) were reacted according to the general method **7**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5 to 2/8) affording the compound **34l** in 52% yield (36 mg) as a colorless solid.

Mp: 149-151 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 1663, 1602, 1535, 1510, 1305, 1254, 1176, 1025, 870, 823 cm^{-1}.

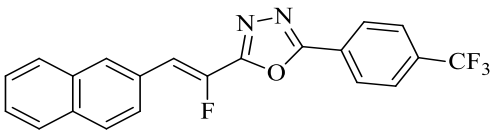
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.58 (s, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.99–7.94 (m, 2H), 7.92–7.87 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.62–7.54 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 37.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.9 (s, Cq), 160.7 (d, *J* = 3.3 Hz, Cq), 159.8 (d, *J* = 37.4 Hz, Cq), 142.2 (d, *J* = 252.8 Hz, Cq), 134.9 (s, Cq), 132.9 (s, Cq), 131.8 (d, *J* = 8.0 Hz, 2xCH), 129.3 (s, CH), 129.0 (s, CH), 128.3 (s, CH), 128.1 (s, CH), 127.7 (s, CH), 127.3 (s, CH), 124.0 (d, *J* = 4.1 Hz, Cq), 123.3 (s, CH), 120.7 (s, Cq), 114.6 (s, 2xCH), 114.5 (d, *J* = 4.6 Hz, CH), 55.5 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -130.1 (d, *J* = 37.5 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{21}H_{16}FN_2O_2$ *m/z* 347.1196 $[M+H]^+$, found 347.1197.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(naphth-2-yl)vinyl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazole 34n



MW: 384.33 g/mol

$C_{21}H_{12}F_4N_2O$

(*Z*)-2-Fluoro-3-(2-naphtyl)acrylic acid (0.40 mmol, 87 mg), 5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazole (0.2 mmol, 43 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.7 mmol, 153 mg), DMA (1.3 mL) and DMSO (0.5 mL) were reacted according to the general method **7**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5 to 2/8) affording the compound **34n** in 99% yield (76 mg) as a colorless solid.

Mp: 177-179 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 1540, 1417, 1324, 1164, 1118, 1071, 1007, 852, 818 cm^{-1}.

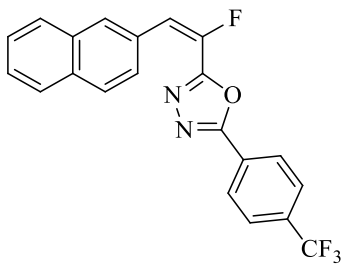
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.92–7.76 (m, 6H), 7.57–7.50 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 37.0 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 163.6 (s, Cq), 160.0 (d, *J* = 37.4 Hz, Cq), 143.1 (d, *J* = 256.5 Hz, Cq), 133.7 (d, *J* = 33.0 Hz, Cq), 133.6 (s, Cq), 133.5 (s, Cq), 133.2 (s, Cq), 130.5 (d, *J* = 7.8 Hz, CH), 128.7 (s, CH), 128.6 (s, CH), 128.5 (s, Cq), 127.8 (s, CH), 127.5 (m, 3xCH), 126.8 (s, CH), 126.5 (s, CH), 126.3 (q, *J* = 3.8 Hz, 2xCH), 123.5 (q, *J* = 272.6 Hz, Cq), 115.4 (d, *J* = 4.0 Hz, CH).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -63.1 (s, 3F), -127.0 (d, *J* = 37.4 Hz, 1F).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{21}H_{13}F_4N_2O$ *m/z* 385.0964 $[M+H]^+$, found 385.0965.

2-(1-Fluoro-2-(naphth-2-yl)vinyl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazole 34n



MW: 384.33 g/mol

$C_{21}H_{12}F_4N_2O$

2-Fluoro-3-(2-naphtyl)acrylic acid, ratio *E*/*Z* = 8/2 (0.40 mmol, 87 mg), 5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazole (0.2 mmol, 43 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.7 mmol, 153 mg) DMA (1.3 mL), DMSO (0.5 mL) were reacted according to the general method **7**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 2/8) affording the compound **34n** in 85% yield (65 mg) as a colorless solid. Ratio *E*/*Z* = 8/2.

IR: 1624, 1538, 1417, 1322, 1165, 1123, 1063, 1012, 906, 856, 824 cm^{-1}.

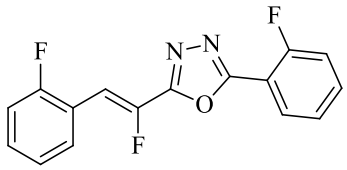
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, *Z*), 8.14 (s, 1H, *Z*), 8.07 (s, 1H, *E*), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, *E*), 7.92–7.76 (m, 6H, *Z*), 7.88–7.82 (m, 4H, *E*), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *E*), 7.63–7.51 (m, 2H, *E* and *Z*), 7.22 (d, *J* = 21.9 Hz, 1H, *E*), 7.10 (d, *J* = 37.0 Hz, 1H, *Z*).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 163.6 (s, Cq, *Z*), 163.5 (s, Cq, *E*), 160.0 (d, *J* = 37.4 Hz, Cq, *Z*), 158.8 (d, *J* = 38.2 Hz, Cq, *E*), 143.1 (d, *J* = 256.5 Hz, Cq, *Z*), 143.0 (d, *J* = 238.5 Hz, Cq, *E*), 133.7 (d, *J* = 33.0 Hz, Cq, *Z*), 133.7 (q, *J* = 33.0 Hz, Cq, *E*), 133.6 (s, Cq, *Z*), 133.5 (s, Cq, *Z*), 133.4 (s, Cq, *E*), 133.2 (s, Cq, *Z*), 133.0 (s, Cq, *E*), 130.5 (d, *J* = 7.8 Hz, CH, *Z*), 129.4 (d, *J* = 3.0 Hz, CH, *E*), 129.0 (d, *J* = 24.0 Hz, Cq, *E*), 128.7 (s, CH, *Z*), 128.6 (s, CH, *Z*), 128.5 (s, Cq, *Z*), 128.2 (d, *J* = 6.8 Hz, 2xCH, *E*), 127.8 (s, CH, *Z*), 127.8 (s, CH, *E*), 127.6 (s, Cq, *E*), 127.5 (m, 3xCH, *Z*), 127.4 (s, 2xCH, *E*), 127.1 (s, CH, *E*), 126.8 (s, CH, *Z*), 126.7 (s, CH, *E*), 126.5 (s, CH, *Z*), 126.4 (q, *J* = 2.2 Hz, CH, *E*), 126.3 (q, *J* = 3.8 Hz, 2xCH, *Z*), 126.1 (q, *J* = 3.8 Hz, 2xCH, *E*), 123.5 (q, *J* = 272.6 Hz, Cq, *Z*), 123.4 (q, *J* = 270.8 Hz, Cq, *E*), 119.8 (d, *J* = 24.8 Hz, CH, *E*), 115.4 (d, *J* = 4.0 Hz, CH, *Z*).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -63.1 (s, 3F, *Z*), -63.2 (s, 3F, *E*), -117.7 (d, *J* = 21.8 Hz, 1F, *E*), -127.0 (d, *J* = 37.4 Hz, 1F, *Z*).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{21}H_{13}F_4N_2O$ *m/z* 385.0964 $[M+H]^+$, found 385.0865.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(2-fluorophenyl)vinyl)-5-(2-fluorophenyl)-1,3,4-oxadiazole 34o



MW: 302.25 g/mol

$C_{16}H_9F_3N_2O$

(*Z*)-3-(2-fluorophenyl)-2-fluoroacrylic acid (0.40 mmol, 74 mg), 5-(2-fluorophenyl)-1,3,4-oxadiazole (0.2 mmol, 33 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.7 mmol, 153 mg), DMA (1.3 mL), DMSO (0.5 mL) were reacted according to the general method **7**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5 to 2/8) affording the compound **34o** in 38% yield (23 mg) as a colorless solid.

Mp: 117-119 °C (CH_2Cl_2/PE).

IR: 3089, 1619, 1534, 1455, 1232, 1110, 1071, 819 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.00 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.65–7.54 (m, 1H), 7.44–7.26 (m, 3H), 7.21–7.08 (m, 3H).

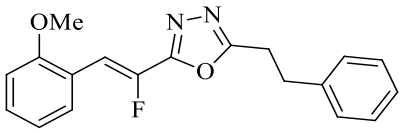
^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.2 (dd, *J* = 248.6, 1.8 Hz, Cq), 160.1 (d, *J* = 259.2 Hz, Cq), 159.5 (d, *J* = 38.8 Hz, Cq), 158.6 (s, Cq), 144.2 (dd, *J* = 257.8, 2.3 Hz, Cq), 134.3 (d, *J* = 8.5 Hz, CH),

131.5 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, CH), 130.9 (dd, *J* = 13.7, 1.7 Hz, CH), 130.1 (s, CH), 124.8 (d, *J* = 3.8 Hz, CH), 124.7 (d, *J* = 3.7 Hz, CH), 119.4 (dd, *J* = 11.8, 4.5 Hz, Cq), 117.3 (d, *J* = 20.8 Hz, CH), 115.8 (d, *J* = 21.7 Hz, CH), 111.9 (d, *J* = 11.5 Hz, Cq), 106.4 (dd, *J* = 7.6, 3.6 Hz, CH).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -108.9 - -109.5 (m, 1F), -114.5 - -114.8 (m, 1F), -125.2 (dd, *J* = 36.7, 4.4 Hz, 1F).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{16}H_{10}F_3N_2O$ *m/z* 303.0745 $[M+H]^+$, found 303.0746.

(*Z*)-2-(1-Fluoro-2-(2-methoxyphenyl)vinyl)-5-phenethyl-1,3,4-oxadiazole 34p



MW: 324.35 g/mol

$C_{19}H_{17}FN_2O_2$

(*Z*)-3-(2-Methoxyphenyl)-2-fluoroacrylic acid (0.40 mmol, 78 mg), 5-phenethyl-1,3,4-oxadiazole (0.2 mmol, 35 mg), dppe (0.04 mmol, 16 mg), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.7 mmol, 153 mg), DMA (1.3 mL), DMSO (0.5 mL) were reacted according to the general method **7**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 5/5 to 2/8) affording the compound **34p** in 42% yield (27 mg) as a yellow oil.

IR: 2944, 2837, 1602, 1534, 1485, 1463, 1437, 1289, 1249, 1113, 1087, 1024, 824 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.39–7.28 (m, 4H) 7.26–7.17 (m, 3H), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.30–3.12 (m, 4H).

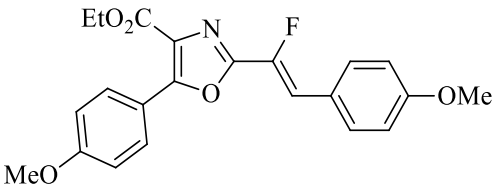
^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.5 (s, Cq), 160.0 (d, *J* = 38.9 Hz, Cq), 157.2 (d, *J* = 1.4 Hz, Cq), 143.3 (d, *J* = 255.0 Hz, Cq), 139.4 (s, Cq), 131.0 (d, *J* = 2.2 Hz, CH), 130.8 (d, *J* = 13.6 Hz, CH), 128.9 (s, 2xCH), 128.4 (s, 2xCH), 126.9 (s, CH), 121.0 (s, CH), 120.1 (d, *J* = 4.7 Hz, Cq), 110.8 (s, CH), 108.2 (d, *J* = 2.7 Hz, CH), 55.7 (s, CH_3), 32.7 (s, CH_2), 27.5 (s, CH_2).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -128.2 (d, *J* = 38.6 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{19}H_{18}FN_2O_2$ *m/z* 325.1352 $[M+H]^+$, found 325.1342.

I) Decarboxylative-deshydrogenative cross-coupling methodology with oxazoles

(*Z*)-Ethyl-2-(1-fluoro-2-(4-methoxyphenyl)vinyl)-5-(4-methoxyphenyl)oxazole-4-carboxylate 36a



MW: 397.40 g/mol

$C_{22}H_{20}FNO_5$

(*Z*)-2-Fluoro-3-(4-methoxyphenyl)acrylic acid (0.40 mmol, 74 mg), ethyl 5-(4-methoxyphenyl)oxazole-4-carboxylate (0.2 mmol, 49 mg), dcpe (0.04 mmol, 17 mg), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.7 mmol, 153 mg) DMA (1.3 mL), DMSO (0.5 mL) were reacted according to the general method **7**, except for use of dcpe as ligand. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 2/8) affording the compound **36a** in 74% yield (59 mg) as a yellow oil.

IR: 2932, 2837, 1712, 1603, 1505, 1302, 1252, 1174, 1087, 1024, 829 cm^{-1}.

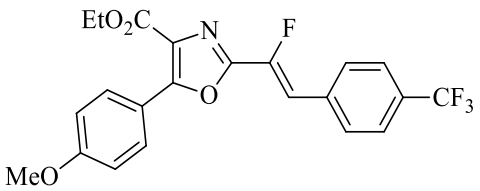
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 37.6 Hz, 1H), 4.45 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.2 (s, Cq), 161.6 (s, C), 160.3 (d, *J* = 3.2 Hz, Cq), 155.9 (s, Cq), 153.6 (d, *J* = 37.6 Hz, q), 144.2 (d, *J* = 252.8 Hz, Cq), 131.5 (d, *J* = 8.0 Hz, 2xCH), 130.5 (s, 2xCH), 127.2 (s, Cq), 124.6 (d, *J* = 4.0 Hz, Cq), 119.2 (s, Cq), 114.5 (s, 2xCH), 114.1 (s, 2xCH), 112.6 (d, *J* = 4.9 Hz, CH), 61.7 (s, CH_2), 55.6 (s, CH_3), 55.5 (s, CH_3), 14.5 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -129.9 (d, *J* = 37.6 Hz).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{22}H_{21}FNO_5$ *m/z* 398.1404 $[M+H]^+$, found 398.1407.

(*Z*)-Ethyl 2-(1-fluoro-2-(4-trifluoromethylphenyl)vinyl)-5-(4-methoxyphenyl)oxazole-4-carboxylate 36b



MW: 435.37 g/mol

$C_{22}H_{17}F_4NO_4$

(Z)-2-Fluoro-3-(4-trifluoromethylphenyl)acrylic acid (0.40 mmol, 94 mg), ethyl 5-(4-methoxyphenyl)oxazole-4-carboxylate (0.2 mmol, 49 mg), dcpe (0.04 mmol, 17 mg), $Pd(acac)_2$ (0.02 mmol, 6 mg), $CuCO_3$ (0.7 mmol, 153 mg), DMA (1.3 mL), DMSO (0.5 mL) were reacted according to the general method **7**, except for use of dcpe as ligand. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/CH_2Cl_2, 2/8) affording the compound **36b** in 60% yield (52 mg) as a yellow oil.

IR: 2988, 1709, 1601, 1503, 1323, 1261, 1219, 1168, 1115, 1018, 868, 835 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 36.3 Hz, 1H), 4.45 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

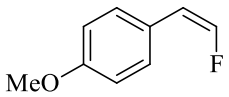
^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.9 (s, Cq), 161.7 (s, Cq), 156.4 (s, Cq), 152.5 (d, *J* = 37.9 Hz, Cq), 146.5 (d, *J* = 259.0 Hz, Cq), 135.1 (dq, *J* = 3.9, 1.3 Hz, Cq), 130.5 (dq, *J* = 32.7, 2.8 Hz, Cq), 130.4 (s, 2xCH), 129.8 (d, *J* = 8.1 Hz, 2xCH), 127.2 (d, *J* = 1.7 Hz, Cq), 125.6 (q, *J* = 3.8 Hz, 2xCH), 123.9 (q, *J* = 272.2 Hz, Cq), 118.8 (s, Cq), 114.0 (s, 2xCH), 111.0 (d, *J* = 4.4 Hz, CH), 61.6 (s, CH_2), 55.4 (s, CH_3), 14.3 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -62.8 (s, 3F), -123.7 (d, *J* = 36.3 Hz, 1F).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{22}H_{18}F_4NO_4$ *m/z* 436.1172 $[M+H]^+$, found 436.1157.

J) Isolated by-product from decarboxylation step

(*Z*)-1-(2-Fluorovinyl)-4-methoxybenzene 24b



MW: 152.17 g/mol

C_9H_9FO

The compound **24b** was isolated from any reaction involving *(Z)*-2-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)acrylic acid using the general method **7**, as the main by-product. Colorless oil.

IR: 2843, 1663, 1607, 1384, 1302, 1252, 1229, 1177, 1033, 1008, 833 cm^{-1}.

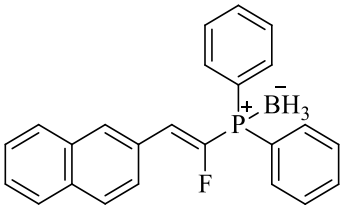
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.60 (dd, *J* = 83.1, 5.3 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 45.3, 5.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 158.9 (d, *J* = 3.0 Hz, Cq), 147.0 (d, *J* = 267.6 Hz, CH), 130.1 (d, *J* = 7.1 Hz, 2xCH), 125.4 (d, *J* = 1.5 Hz, Cq), 113.9 (s, 2xCH), 110.2 (s, CH), 55.2 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -125.3 (dd, *J* = 83.3, 45.3 Hz).

K) Synthesis of phosphine-borane complexe derivatives

(*E*)-((1-Fluoro-2-(naphth-2-yl)vinyl)diphenylphosphonio)trihydroborate 19a



MW: 370.21 g/mol

$C_{24}H_{21}BFP$

(*E*)-2-(2-Bromo-2-fluorovinyl)naphthalene (0.2 mmol, 50 mg), diphenylphosphine-borane complexe (0.22 mmol, 44 mg), Cs_2CO_3 (0.24 mmol, 78 mg) in MeCN (1 mL) were reacted according to the general method **3**. The crude product was chromatographed on neutral alumina (pentane to pentane/CH_2Cl_2 8/2) affording the compound **19a** in 63% yield (46 mg) as a colourless solid.

Mp: 173-175 °C.

IR: 3058, 2923, 2849, 2392, 2348, 1435, 1054, 910, 821 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11 (s, 1H), 7.86-7.74 (m, 6H), 7.66-7.40 (m, 10H), 7.04 (dd, $^3J_{H-F}$ = 42.7, $^3J_{H-P}$ = 8.9 Hz, 1H), 1.7-0.7 (bm, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 153.1 (dd, $^1J_{C-F}$ = 295.4, $^1J_{C-P}$ = 62.9 Hz, Cq), 133.6 (d, *J* = 1.7 Hz, Cq), 133.3 (s, Cq), 133.2 (d, $^2J_{C-P}$ = 10.0 Hz, 4xCH), 132.0 (d, $^4J_{C-P}$ = 2.4 Hz, 2xCH), 130.4 (d, *J* = 7.7 Hz, CH), 129.3 (dd, ^3J = 10.9, 2.4 Hz, Cq), 129.1 (d, $^3J_{C-P}$ = 10.6 Hz, 4xCH), 128.7 (s, CH), 128.5 (s, CH), 127.8 (s, CH), 127.3 (s, CH), 126.9 (d, *J* = 7.9 Hz, CH), 126.72 (d, $^1J_{C-P}$ = 60.9 Hz, 2xCq), 126.68 (s, CH), 125.3 (d, ^2J = 26.6 Hz, CH).

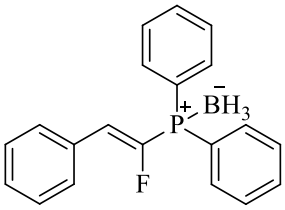
^{11}B NMR (160 MHz, $CDCl_3$): δ -38.3 (m).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -114.6 (dd, $^3J_{F-H}$ = 42.7, $^2J_{F-P}$ = 17.5 Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ 21.1 (m).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{24}H_{21}BFNaP$ *m/z* 393.1356 $[M+Na]^+$, found 393.1345.

(*E*)-((1-Fluoro-2-phenylvinyl)diphenylphosphonio)trihydroborate 19b



MW: 320.15 g/mol

$C_{20}H_{19}BFP$

(*E*)-2-(2-Bromo-2-fluorovinyl)benzene (0.2 mmol, 40 mg), diphenylphosphine-borane complexe (0.22 mmol, 44 mg), Cs_2CO_3 (0.24 mmol, 78 mg) in MeCN (1 mL) were reacted according to the general method **3**. The crude product was chromatographed on neutral alumina (pentane to pentane/CH_2Cl_2 7/3) affording the compound **19b** in 40% yield (25 mg) as a colourless solid.

Mp: 113-115 °C.

IR: 3054, 2387, 1485, 1435, 1052, 875, 829 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (dd, *J* = 11.1, 7.6 Hz, 4H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.58-7.45 (m, 6H), 7.43-7.34 (m, 3H), 6.89 (dd, $^3J_{H-F}$ = 42.7, $^3J_{H-P}$ = 8.9 Hz, 1H), 1.5-0.7 (brm, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 152.9 (dd, $^1J_{C-F}$ = 295.1, $^1J_{C-P}$ = 62.9 Hz, Cq), 133.1 (d, $^2J_{C-P}$ = 10.1 Hz, 4xCH), 131.9 (d, $^4J_{C-P}$ = 2.5 Hz, 2xCH), 131.8 (dd, ^3J = 11.4, 1.7 Hz, Cq), 130.1 (d, *J* = 7.7 Hz, 2xCH), 129.6 (d, *J* = 2.4 Hz, CH), 129.1 (d, $^3J_{C-P}$ = 10.6 Hz, 4xCH), 128.9 (s, 2xCH), 126.7 (d, $^1J_{C-P}$ = 60.9 Hz, 2xCq), 125.2 (d, ^2J = 26.5 Hz, CH).

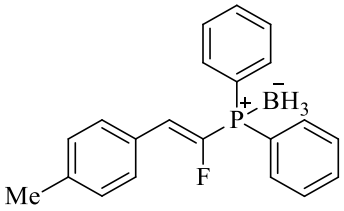
^{11}B NMR (160 MHz, $CDCl_3$): δ -38.2 (m).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -114.7 (dd, $^3J_{F-H}$ = 42.7, $^2J_{F-P}$ = 17.8 Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ 21.1 (m).

HRMS (FD-TOF): calcd for $C_{20}H_{16}FP$ *m/z* 306.0973 $[M-BH_3]^+$, found 306.0974.

(*E*)-((1-Fluoro-2-(p-tolyl)vinyl)diphenylphosphonio)trihydroborate 19c



MW: 334.17 g/mol

$C_{21}H_{21}BFP$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-methylbenzene (0.20 mmol, 43 mg), diphenylphosphine-borane complexe (0.22 mmol, 44 mg), Cs_2CO_3 (0.24 mmol, 78 mg) in MeCN (1 mL) were reacted according to the general method **3**. The crude product was chromatographed on neutral alumina (pentane/CH_2Cl_2 8/2) affording the compound **19c** in 22% yield (15 mg) as a sticky colourless solid.

IR: 2930, 2838, 2388, 1593, 1500, 1291, 1254, 1179, 1107, 1057, 1025, 825, 801 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (dd, *J* = 11.1, 7.4 Hz, 4H), 7.61-7.33 (m, 8H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.84 (dd, $^3J_{H-F}$ = 42.9, $^3J_{H-P}$ = 8.9 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.4-1.1 (bm, 3H).

Selected ^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 139.8 (d, *J* = 2.5 Hz, Cq), 133.2 (d, *J* = 10.1 Hz, Cq), 133.0 (d, $^2J_{C-P}$ = 10.0 Hz, 4xCH), 131.7 (d, $^4J_{C-P}$ = 2.5 Hz, 2xCH), 130.0 (d, *J* = 7.6 Hz, 2xCH), 129.4 (s, 2xCH), 128.9 (d, $^3J_{C-P}$ = 10.6 Hz, 4xCH), 126.7 (d, $^1J_{C-P}$ = 61.0 Hz, 2xCq), 125.1 (d, ^2J = 26.7 Hz, CH), 21.5 (s, CH_3).

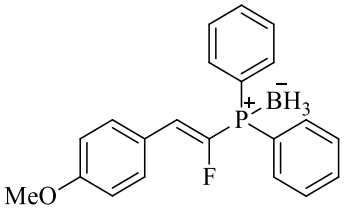
^{11}B NMR (160 MHz, $CDCl_3$): δ -37.8 (m).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -116.1 (dd, $^3J_{F-H}$ = 43.0, $^2J_{F-P}$ = 17.5 Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ 21.1 (m).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{21}H_{19}FP$ *m/z* 321.1208 $[M-BH_3+H]^+$, found 321.1212.

(*E*)-((2-(4-Methoxyphenyl)-1-fluorovinyl)diphenylphosphonio)trihydroborate 19d



MW: 350.17 g/mol

$C_{21}H_{21}BFOP$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-methoxybenzene (0.2 mmol, 46 mg), diphenylphosphine-borane complexe (0.22 mmol, 44 mg), Cs_2CO_3 (0.24 mmol, 78 mg) in MeCN (1 mL) were reacted according to the general method **3**. The crude product was chromatographed on neutral alumina (pentane/CH_2Cl_2 8/2) affording the compound **19d** in 63% yield (46 mg) as a colourless solid.

Mp: 85-87 °C.

IR: 3056, 2933, 2837, 2386, 2355, 2342, 1605, 1509, 1436, 1251, 1178, 1055, 1028, 828 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.70-7.54 (m, 4H), 7.53-7.29 (m, 8H), 6.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.71 (dd, $^3J_{H-F}$ = 42.3, $^3J_{H-P}$ = 8.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.3-0.8 (brm, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.4 (d, *J* = 3.1 Hz, Cq), 150.9 (dd, $^1J_{C-F}$ = 291.5, $^1J_{C-P}$ 64.9 Hz, Cq), 133.0 (d, $^2J_{C-P}$ = 10.0 Hz, 4xCH), 131.7 (m, 4xCH), 128.9 (d, $^3J_{C-P}$ = 10.6 Hz, 4xCH), 126.9 (d, $^1J_{C-P}$ = 61.2 Hz, 2xCq), 124.8 (d, *J* = 27.1 Hz, CH), 124.5 (dd, *J* = 11.8, 1.5 Hz, Cq), 114.2 (s, 2xCH), 55.3 (s, CH_3).

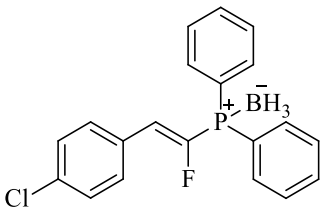
^{11}B NMR (160 MHz, $CDCl_3$): δ -38.2 (m).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -118.9 (dd, $^3J_{F-H}$ = 43.3, $^2J_{F-P}$ = 18.8 Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ 20.4 (m).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{21}H_{19}FOP$ *m/z* 337.1158 $[M-BH_3+H]^+$, found 337.1161.

(*E*)-((2-(4-Chlorophenyl)-1-fluorovinyl)diphenylphosphonio)trihydroborate 19e



MW: 354.59 g/mol

$C_{20}H_{18}BClFP$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-chlorobenzene (0.2 mmol, 47 mg), diphenylphosphine-borane complexe (0.22 mmol, 44 mg), Cs_2CO_3 (0.24 mmol, 78 mg) in MeCN (1 mL) were reacted according to the general method **3**. The crude product was chromatographed on neutral alumina (pentane/CH_2Cl_2 9/1) affording the compound **19e** in 64% yield (45 mg) as a colourless solid.

Mp: 119-121 °C.

IR: 2376, 1492, 1434, 1108, 1091, 1055, 814 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (dd, *J* = 11.3, 7.5 Hz, 4H), 7.59-7.55 (m, 4H), 7.53-7.45 (m, 4H), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (dd, $^3J_{H-F}$ = 42.1 Hz, $^3J_{H-P}$ = 8.8 Hz, 1H), 1.6-0.9 (brm, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 153.6 (dd, $^1J_{C-F}$ = 296.2, $^1J_{C-P}$ = 61.8 Hz, Cq), 135.4 (d, *J* = 3.6 Hz, Cq), 133.1 (d, $^2J_{C-P}$ = 10.1 Hz, 4xCH), 132.0 (d, $^4J_{C-P}$ = 2.4 Hz, 2xCH), 131.3 (d, *J* = 7.9 Hz, 2xCH), 130.2 (dd, ^3J = 11.5, 1.5 Hz, Cq), 129.4-128.7 (m, 6xCH), 126.4 (d, $^1J_{C-P}$ = 61.0 Hz, 2xCq), 123.9 (d, ^2J = 26.6 Hz, CH).

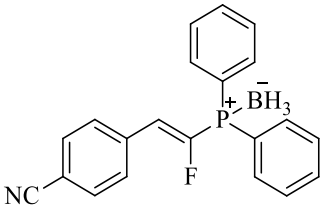
^{11}B NMR (160 MHz, $CDCl_3$): δ -38.3 (m).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -113.9 (dd, $^3J_{F-H}$ = 42.1, $^2J_{F-P}$ = 17.0 Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ 21.3 (m).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{20}H_{16}{}^{35}ClFP$ *m/z* 341.0662 $[M-BH_3+H]^+$, found 341.0668.

(*E*)-((2-(4-Cyanophenyl)-1-fluorovinyl)diphenylphosphonio)trihydroborate 19f



MW: 370.21 g/mol

$C_{21}H_{18}BFNP$

(*E*)-4-(2-Bromo-2-fluorovinyl)benzonitrile (0.2 mmol, 45 mg), diphenylphosphine-borane complexe (0.22 mmol, 44 mg), Cs_2CO_3 (0.24 mmol, 78 mg) in MeCN (1 mL) were reacted according to the general method **3**. The crude product was chromatographed on neutral alumina (pentane/CH_2Cl_2 8/2) affording the compound **19f** in 82% yield (51 mg) as a colourless solid.

Mp: 131-133 °C.

IR: 3053, 2401, 2350, 2230, 1435, 1050, 887, 839, 828 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98- 7.37 (m, 14H), 6.89 (dd, $^3J_{H-F}$ = 41.2, $^3J_{H-P}$ = 8.2 Hz, 1H), 1.5-0.8 (brm, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 156.1 (dd, $^{1}J_{C-F}$ = 301.3, $^{1}J_{C-P}$ = 58.6 Hz, Cq), 135.9 (d, *J* = 11.3 Hz, Cq), 133.0 (d, $^{2}J_{C-P}$ = 10.1 Hz, 4xCH), 132.5 (s, 2xCH), 132.2 (d, $^{4}J_{C-P}$ = 2.4 Hz, 2xCH), 130.4 (d, *J* = 8.0 Hz, 2xCH), 129.2 (d, $^{3}J_{C-P}$ = 10.7 Hz, 4xCH), 125.8 (d, $^{1}J_{C-P}$ = 60.8 Hz, 2xCq), 123.0 (d, *J* = 26.1 Hz, CH), 118.5 (s, Cq), 112.7 (d, *J* = 3.0 Hz, Cq).

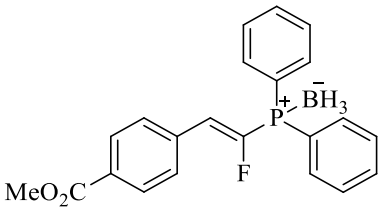
^{11}B NMR (160 MHz, $CDCl_3$): δ -38.4 (m).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -109.7 (dd, $^{3}J_{F-H}$ = 41.2, $^{2}J_{F-P}$ = 19.2 Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ 21.9 (m).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{21}H_{16}FNP$ *m/z* 332.1004 $[M-BH_3+H]^+$, found 332.1002.

(*E*)-((2-(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)-1-fluorovinyl)diphenylphosphonio)trihydroborate 19g



MW: 378.18 g/mol

$C_{22}H_{21}BFO_2P$

(*E*)-Methyl 4-(2-bromo-2-fluorovinyl)benzoate (0.2 mmol, 52 mg), diphenylphosphine-borane complexe (0.22 mmol, 44 mg), Cs_2CO_3 (0.24 mmol, 78 mg) in MeCN (1 mL) were reacted according to the general method **3**. The crude product was chromatographed on neutral alumina (pentane/CH_2Cl_2 9/1 to 8/2) affording the compound **19g** in 85% yield (64 mg) as a colourless solid.

Mp: 147-149 °C.

IR: 2924, 2849, 2384, 1717, 1436, 1412, 1280, 1185, 1107, 1053, 894, 828 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.4 Hz, 2H), 7.79-7.72 (m, 4H), 7.69 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.4 Hz, 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 4H), 6.91 (dd, $^{3}J_{H-F}$ = 41.9, $^{3}J_{H-P}$ = 8.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.6-0.8 (brm, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166.6 (s, Cq), 155.0 (dd, $^{1}J_{C-F}$ = 299.1, $^{1}J_{C-P}$ = 60.4 Hz, Cq), 135.9 (d, ^{3}J = 11.2 Hz, Cq), 133.1 (d, $^{2}J_{C-P}$ = 10.1 Hz, 4xCH), 132.1 (d, $^{4}J_{C-P}$ = 2.5 Hz, 2xCH), 130.6 (d, *J* = 2.4 Hz, Cq), 130.0 (s, 2xCH), 129.9 (d, *J* = 7.9 Hz, 2xCH), 129.2 (d, $^{3}J_{C-P}$ = 10.7 Hz, 4xCH), 126.2 (d, $^{1}J_{C-P}$ = 60.8 Hz, 2xCq), 123.9 (d, ^{2}J = 26.2 Hz, CH), 52.4 (s, OCH_3).

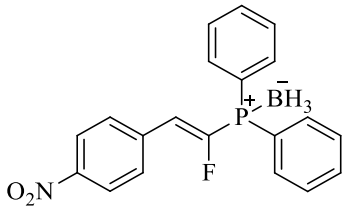
^{11}B NMR (160 MHz, $CDCl_3$): δ -38.5 (m).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -111.0 (dd, $^{3}J_{F-H}$ = 41.9, $^{2}J_{F-P}$ = 17.5 Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ 21.7 (m).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{22}H_{19}FO_2P$ *m/z* 365.1107 $[M-BH_3+H]^+$, found 365.1106.

(*E*)-((2-(4-Nitrophenyl)-1-fluorovinyl)diphenylphosphonio)trihydroborate 19h



MW: 365.15 g/mol

$C_{20}H_{18}BFNO_2P$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-nitrobenzene (0.20 mmol, 49 mg), diphenylphosphine-borane complexe (0.22 mmol, 44 mg), Cs_2CO_3 (0.24 mmol, 78 mg) in MeCN (1 mL) were reacted according to the general method **3**. The crude product was chromatographed on neutral alumina (pentane to pentane/CH_2Cl_2 5/5) affording the compound **19h** in 53% yield (39 mg) as a colourless solid.

Mp: 153-155 °C.

IR: 3061, 2418, 1644, 1594, 1511, 1436, 1344, 1289, 1107, 1056, 885, 859, 843, 827 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.89-7.67 (m, 6H), 7.65-7.38 (m, 6H), 6.94 (dd, $^3J_{H-F}$ = 41.0, $^3J_{H-P}$ = 8.6 Hz, 1H), 1.4-0.7 (brm, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 156.7 (dd, $^1J_{C-F}$ = 302.4, $^1J_{C-P}$ = 58.1 Hz, Cq), 147.8 (s, Cq), 137.8 (d, ^3J = 11.3 Hz, Cq), 133.1 (d, $^2J_{C-P}$ = 10.1 Hz, 4xCH), 132.3 (s, 2xCH), 130.7 (d, *J* = 8.0 Hz, 2xCH), 129.3 (d, $^3J_{C-P}$ = 10.7 Hz, 4xCH), 125.8 (d, ^1J = 60.7 Hz, 2xCq), 124.1 (s, 2xCH), 122.6 (d, ^2J = 26.1 Hz, CH).

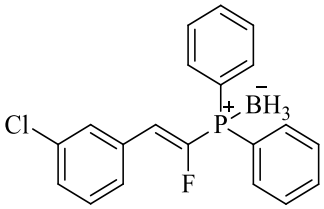
^{11}B NMR (160 MHz, $CDCl_3$): δ -38.5 (m).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -108.6 (dd, $^3J_{F-H}$ = 41.0, $^3J_{F-P}$ = 16.5 Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ 22.2 (m).

HRMS (FD-TOF): calcd for $C_{20}H_{15}FNO_2P$ *m/z* 351.0824 $[M-BH_3]^+$, found 351.0826.

(*E*)-((2-(3-Chlorophenyl)-1-fluorovinyl)diphenylphosphonio)trihydroborate 19i



MW: 354.59 g/mol

$C_{20}H_{18}BClFP$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-3-chlorobenzene (0.2 mmol, 47 mg), diphenylphosphine-borane complexe (0.22 mmol, 44 mg), Cs_2CO_3 (0.24 mmol, 78 mg) in MeCN (1 mL) were reacted according to the general method **3**. The crude product was chromatographed on neutral alumina (pentane/CH_2Cl_2 8/2) affording the compound **19i** in 49% yield (34 mg) as a colourless solid.

Mp: 99-101 °C.

IR: 3057, 2924, 2388, 1561, 1472, 1435, 1053, 888, 820 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (dd, *J* = 11.2, 7.6 Hz, 4H), 7.68 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 5H), 7.35-7.28 (m, 2H), 6.83 (dd, $^3J_{H-F}$ = 41.7, $^3J_{H-P}$ = 8.7 Hz, 1H), 1.6-0.9 (brm, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.3 (dd, $^1J_{C-F}$ = 297.5, $^1J_{C-P}$ = 61.0 Hz, Cq), 134.8 (s, Cq), 133.3 (dd, ^3J = 11.4, 1.3 Hz, Cq), 133.1 (d, $^2J_{C-P}$ = 10.0 Hz, 4xCH), 132.1 (d, $^4J_{C-P}$ = 2.5 Hz, 2xCH), 130.1 (s, CH), 129.8 (d, *J* = 9.1 Hz, CH), 129.6 (d, *J* = 2.1 Hz, CH), 129.2 (d, $^3J_{C-P}$ = 10.6 Hz, 4xCH), 128.2 (d, *J* = 6.9 Hz, CH), 126.3 (d, $^1J_{C-P}$ = 60.9 Hz, 2xCq), 123.7 (d, *J* = 26.4 Hz, CH).

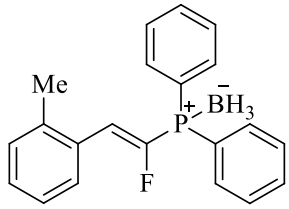
^{11}B NMR (160 MHz, $CDCl_3$): δ -38.3 (m).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -112.3 (dd, $^3J_{F-H}$ = 41.7, $^2J_{F-P}$ = 17.2 Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ 21.6 (m).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{20}H_{16}{}^{35}ClFP$ *m/z* 341.0662 $[M-BH_3+H]^+$, found 341.0659.

(*E*)-((1-Fluoro-2-(o-tolyl)vinyl)diphenylphosphonio)trihydroborate 19j



MW: 334.17 g/mol

$C_{21}H_{21}BFP$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-2-methylbenzene (0.20 mmol, 43 mg), diphenylphosphine-borane complexe (0.22 mmol, 44 mg), Cs_2CO_3 (0.24 mmol, 78 mg) in MeCN (1 mL) were reacted according to the general method **3**. The crude product was chromatographed on neutral alumina (pentane to pentane/CH_2Cl_2 8/2) affording the compound **19j** in 84% yield (56 mg) as a sticky colourless solid.

IR: 3058, 2924, 2387, 2340, 1482, 1436, 1107, 1053, 830 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84-7.75 (m, 5H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 4H), 7.31-7.25 (m, 3H), 7.17 (dd, $^3J_{H-F}$ = 42.2, $^3J_{H-P}$ = 9.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.6-1.2 (bm, 3H).

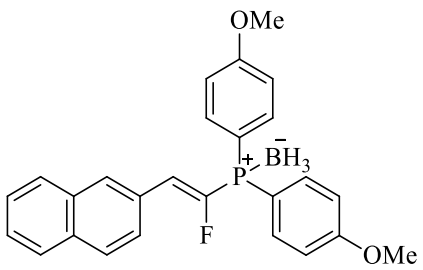
^{11}B NMR (160 MHz, $CDCl_3$): δ -38.5 (m).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -116.4 (dd, $^3J_{F-H}$ = 42.2, $^2J_{F-P}$ = 18.5 Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ 21.6 (m).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{21}H_{19}FP$ *m/z* 321.1208 $[M-BH_3+H]^+$, found 321.1209.

(*E*)-((1-Fluoro-2-(naphth-2-yl)vinyl)-bis(4-methoxyphenyl)phosphonio)trihydroborate 19n



MW: 430.26 g/mol

$C_{26}H_{25}BFO_2P$

(*E*)-2-(2-Bromo-2-fluorovinyl)naphthalene (0.20 mmol, 50 mg), bis(4-methoxyphenyl)phosphine-borane complexe (0.22 mmol, 57 mg), Cs_2CO_3 (0.24 mmol, 78 mg) in MeCN (1 mL) were reacted according to the general method **3**. The crude product was chromatographed on neutral alumina (pentane to pentane/CH_2Cl_2 5/5) affording the compound **19n** in 38% yield (30 mg) as a sticky colourless solid.

IR: 2923, 2355, 1593, 1569, 1500, 1455, 1300, 1257, 1177, 1108, 1054, 1028, 903, 826 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.08 (s, 1H), 7.84-7.68 (m, 8H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.05-6.83 (m, 5H), 3.85 (s, 6H), 1.4-0.9 (brm, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.6 (d, $^4J_{C-P}$ = 2.4 Hz, 2xCq), 154.1 (dd, $^1J_{C-F}$ = 295.0, $^1J_{C-P}$ = 63.3 Hz, Cq), 134.8 (d, J_{C-P} = 11.3 Hz, 4xCH), 133.5 (d, *J* = 1.8 Hz, Cq), 133.3 (s, Cq), 130.2 (d, *J* = 7.6 Hz, CH), 129.5 (dd, *J* = 11.2, 1.7 Hz, Cq), 128.6 (s, *J* = 16.2 Hz, CH), 128.4 (s, CH), 127.7 (s, CH),

127.2 (s, CH), 126.9 (d, J = 7.9 Hz, CH), 126.6 (s, CH), 124.2 (d, ^2J = 26.0 Hz, CH), 117.5 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 66.4 Hz, 2xCq), 114.8 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 11.6 Hz, 4xCH), 55.5 (s, 2xOCH_3).

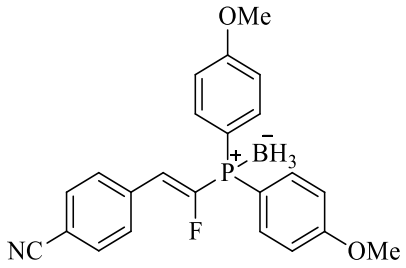
^{11}B NMR (160 MHz, $CDCl_3$): δ -38.0 (m).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -114.8 (dd, $^3J_{F\text{-}H}$ = 42.8, $^2J_{F\text{-}P}$ = 20.6 Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ 18.4 (m).

HRMS (FD-TOF): calcd for $C_{26}H_{22}FO_2P$ *m/z* 416.1341 $[M\text{-}BH_3]^+$, found 416.1349.

(*E*)-((2-(4-Cyanophenyl)-1-fluorovinyl) bis(4-methoxyphenyl)phosphonio)trihydroborate 19o



MW: 405.21 g/mol

$C_{23}H_{22}BFNO_2P$

(*E*)-4-(2-Bromo-2-fluorovinyl)benzonitrile (0.20 mmol, 45 mg), bis(4-methoxyphenyl)phosphine-borane complexe (0.22 mmol, 57 mg), Cs_2CO_3 (0.24 mmol, 78 mg) in MeCN (1 mL) were reacted according to the general method **3**. The crude product was chromatographed on neutral alumina (pentane to pentane/CH_2Cl_2 5/5) affording the compound **19o** in 47% yield (42 mg) as a sticky colourless solid.

IR: 2932, 2839, 2388, 2228, 1594, 1500, 1292, 1254, 1179, 1107, 826, 800 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71-7.61 (m, 8H), 7.00 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 4H), 6.79 (dd, $^3J_{H\text{-}F}$ = 41.4, $^3J_{H\text{-}P}$ = 8.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 6H), 1.4-0.9 (brm, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.7 (d, $^4J_{C\text{-}P}$ = 2.4 Hz, 2xCq), 157.1 (dd, $^1J_{C\text{-}F}$ = 301.0, $^1J_{C\text{-}P}$ = 59.2 Hz, Cq), 136.1 (d, J = 11.0 Hz, Cq), 134.8 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 11.5 Hz, 4xCH), 132.5 (s, 2xCH), 130.3 (d, J = 8.1 Hz, 2xCH), 121.9 (d, ^2J = 25.5 Hz, CH), 118.6 (s, Cq), 116.5 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 66.3 Hz, 2xCq), 114.9 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 11.6 Hz, 4xCH), 112.5 (d, J = 3.0 Hz, Cq), 55.5 (s, 2xOCH_3).

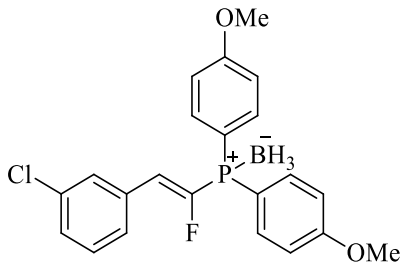
^{11}B NMR (160 MHz, $CDCl_3$): δ -38.1 (m).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -109.4 (dd, $^3J_{F\text{-}H}$ = 41.4, $^2J_{F\text{-}P}$ = 19.8 Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ 19.1 (m).

HRMS (FD-TOF): calcd for $C_{23}H_{19}FNO_2P$ *m/z* 391.1137 $[M\text{-}BH_3]^+$, found 391.1148.

(*E*)-((2-(3-Chlorophenyl)-1-fluorovinyl)-bis(4-methoxyphenyl)phosphonio)trihydroborate 19p



MW: 414.65 g/mol

$C_{22}H_{22}BClFO_2P$

(*E*)-1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-3-chlorobenzene (0.20 mmol, 47 mg), bis(4-methoxyphenyl)phosphine-borane complexe (0.22 mmol, 57 mg), Cs_2CO_3 (0.24 mmol, 78 mg) in MeCN (1 mL) were reacted according to the general method **3**. The crude product was chromatographed on neutral alumina (pentane to pentane/CH_2Cl_2 7/3) affording the compound **19p** in 18% yield (12 mg) as a sticky colourless solid.

IR: 2924, 2389, 1725, 1436, 1107, 1054, 812 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 (m, 5H), 7.44 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.98 (m, 4H), 6.72 (dd, $^3J_{H-F}$ = 41.9, $^3J_{H-P}$ = 8.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 6H), 1.4-0.8 (brm, 3H).

Selected ^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.7 (d, $^4J_{C-P}$ = 2.4 Hz, 2xCq), 134.8 (m, 4xCH+Cq), 133.5 (dd, *J* = 11.1, 1.3 Hz, Cq), 130.0 (s, CH), 129.8 (d, *J* = 9.0 Hz, CH), 129.4 (d, *J* = 2.1 Hz, CH), 128.2 (d, *J* = 7.0 Hz, CH), 122.6 (d, ^2J = 25.9 Hz, CH), 117.1 (d, $^1J_{C-P}$ = 66.4 Hz, 2xCq), 114.8 (d, $^3J_{C-P}$ = 11.6 Hz, 4xCH), 55.5 (s, CH_3).

^{11}B NMR (160 MHz, $CDCl_3$): δ -38.7 (m).

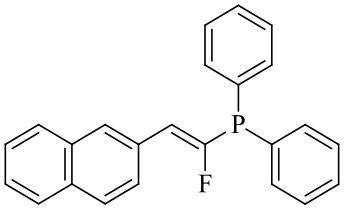
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -112.6 (dd, $^3J_{F-H}$ = 41.9, $^2J_{F-P}$ = 20.2 Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ 18.7 (m).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{22}H_{20}{}^{35}ClFO_2P$ *m/z* 401.0873 $[M-BH_3+H]^+$, found 401.0867.

L) Synthesis of phosphine derivatives

(*E*)-(1-Fluoro-2-(naphth-2-yl)vinyl)diphenylphosphine **21**



MW: 356.37 g/mol

$C_{24}H_{18}FP$

(*E*)-2-(2-Bromo-2-fluorovinyl)naphthalene (0.2 mmol, 50 mg), diphenylphosphine-borane complexe (0.22 mmol, 44 mg), Cs_2CO_3 (0.24 mmol, 78 mg) in MeCN (1 mL) were reacted according to the general method **4**. The crude product was chromatographed on silica gel (pentane/toluene 9/1 to pentane/toluene 5/5) affording the compound **21** in 43% yield (31 mg) as a colourless solid.

Mp: 139-141 °C.

IR: 3058, 2924, 2852, 1727, 1584, 1479, 1430, 1273, 1042, 906, 828 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (s, 1H), 7.9-7.7 (m, 4H), 7.7-7.6 (m, 4H), 7.5-7.3 (m, 8H), 6.51 (dd, $^3J_{H-F}$ = 41.0, $^3J_{H-P}$ = 9.4 Hz, 1H).

^{13}C {^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.6 (dd, $^1J_{C-F}$ = 313.6, $^1J_{C-P}$ = 28.9 Hz, Cq), 134.4 (dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 2xCq), 133.6 (d, $^2J_{C-P}$ = 19.3 Hz, 4xCH), 133.4 (s, Cq), 133.1 (d, *J* = 1.9 Hz, Cq), 130.7 (dd, ^3J = 11.9, 2.1 Hz, Cq), 129.4 (s, 2xCH), 129.0 (d, *J* = 8.1 Hz, CH), 128.8 (d, $^3J_{C-P}$ = 7.1 Hz, 4xCH), 128.4 (s, CH), 128.2 (s, CH), 127.7 (s, CH), 126.9 (d, *J* = 8.0 Hz, CH), 126.6 (s, CH), 126.4 (s, CH), 123.8 (dd, $^2J_{C-F}$ = 39.3, $^2J_{C-P}$ = 4.3 Hz, CH).

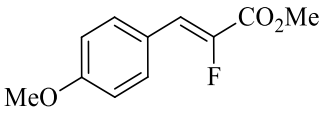
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -104.4 (dd, $^3J_{F-H}$ = 41.1, $^2J_{F-P}$ = 14.5 Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ -5.4 (m).

HRMS (ESI-TOF): calcd for $C_{24}H_{19}OFP$ *m/z* 373.1158 $[M(O)+H]^+$, found 373.1163.

M) Trisubstituted fluoroalkenes synthesis by Moritani-Heck reaction

(*Z*)-Methyl 2-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)acrylate 28b



MW: 210.20 g/mol

$C_{11}H_{11}FO_3$

Methyl 2-fluoroacrylate (0.30 mmol, 31 mg), 4-methoxy-iodobenzene (0.20 mmol, 47 mg), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 7 mg), Ag_2CO_3 (0.40 mmol, 108 mg), 1,4-dioxane (1 mL) were reacted according to the general method **5**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/EA, 9/1) affording the compound **28b** in 84% yield (37 mg) as a colorless solid.

Mp: 63-65 °C.

IR: 2959, 2844, 1722, 1654, 1603, 1511, 1434, 1252, 1102, 1026, 974, 899, 822 cm^{-1}.

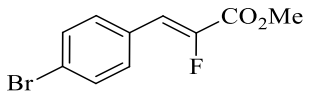
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 34.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.2 (d, *J* = 34.0 Hz, Cq), 160.8 (d, *J* = 3.2 Hz, Cq), 145.7 (d, *J* = 263.5 Hz, Cq), 132.2 (d, *J* = 8.3 Hz, 2xCH), 123.9 (d, *J* = 4.2 Hz, Cq), 117.8 (d, *J* = 4.7 Hz, CH), 114.4 (s, 2xCH), 55.4 (s, CH_3), 52.6 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -129.1 (d, *J* = 34.1 Hz).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_{11}H_{12}FO_3$ *m/z* 211.0770 $[M+H]^+$, found 211.0777.

(*Z*)-Methyl 3-(4-bromophenyl)-2-fluoroacrylate 28c



MW: 259.07 g/mol

$C_{10}H_8BrFO_2$

Methyl 2-fluoroacrylate (0.30 mmol, 31 mg), 4-bromo-iodobenzene (0.20 mmol, 57 mg), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 7 mg), Ag_2CO_3 (0.40 mmol, 108 mg) in 1,4-dioxane (1 mL) were reacted according to the general method **5**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/EA, 9/1) affording the compound **28c** in 89% yield (46 mg) as a colorless solid.

Mp: 93-95 °C.

IR: 2963, 1721, 1656, 1513, 1434, 1281, 1101, 1027, 901, 861, 822 cm^{-1}.

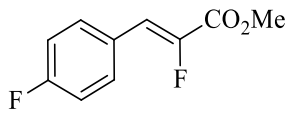
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50 (m, 4H), 6.85 (d, *J* = 34.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.7 (d, *J* = 34.3 Hz, Cq), 147.3 (d, *J* = 268.9 Hz, Cq), 132.2 (s, 2xCH), 131.8 (d, *J* = 8.3 Hz, 2xCH), 130.0 (d, *J* = 4.4 Hz, Cq), 124.2 (d, *J* = 4.0 Hz, Cq), 116.7 (d, *J* = 4.6 Hz, CH), 52.9 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -124.3 (d, *J* = 34.7 Hz).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_{10}H_9{}^{79}BrFO_2$ *m/z* 258.9770 $[M+H]^+$, found 258.9770.

(*Z*)-Methyl 3-(4-fluorophenyl)-2-fluoroacrylate 28d



MW: 198.17 g/mol

$C_{10}H_8F_2O_2$

Methyl 2-fluoroacrylate (0.30 mmol, 31 mg), 4-fluoro-iodobenzene (0.20 mmol, 57 mg), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 7 mg), Ag_2CO_3 (0.40 mmol, 108 mg), 1,4-dioxane (1 mL) were reacted according to the general method **5**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/EA, 9/1) affording the compound **28d** in 99% yield (39 mg) as a colorless solid.

Mp: 58-60 °C.

IR: 2963, 1726, 1664, 1604, 1511, 1295, 1282, 1227, 1198, 1159, 850, 826 cm^{-1}.

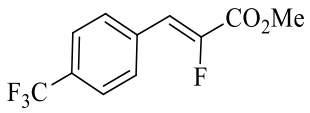
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.70-7.55 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 8.5, 8.5 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 34.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 163.4 (dd, *J* = 251.7, 4.0 Hz, Cq), 161.9 (d, *J* = 34.3 Hz, Cq), 146.6 (dd, *J* = 266.9, 2.6 Hz, Cq), 132.4 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 2xCH), 127.4 (dd, *J* = 3.9, 3.9 Hz, Cq), 116.7 (d, *J* = 4.6 Hz, CH), 116.2 (d, *J* = 21.8 Hz, 2xCH), 52.8 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -109.5 (m, 1F), -126.8 (dd, *J* = 34.9, 2.1 Hz, 1F).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_{10}H_9F_2O_2$ *m/z* 199.0570 $[M+H]^+$, found 199.0576.

(*Z*)-Methyl 2-fluoro-3-(4-trifluoromethylphenyl)acrylate 28e



MW: 248.17 g/mol

$C_{11}H_8F_4O_2$

Methyl 2-fluoroacrylate (0.30 mmol, 31 mg), 4-trifluoromethyl-iodobenzene (0.20 mmol, 29 μL), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 7 mg), Ag_2CO_3 (0.40 mmol, 108 mg), 1,4-dioxane (1 mL) were reacted according to the general method **5**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/EA, 9/1) affording the compound **28e** in 99% yield (37 mg) as a colorless solid.

Mp: 90-92 °C.

IR: 2957, 1729, 1661, 1440, 1324, 1160, 1113, 1094, 1067, 978, 910, 860, 837 cm^{-1}.

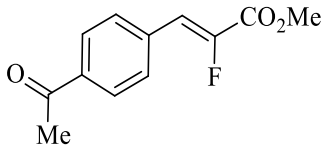
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 34.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.5 (d, *J* = 34.5 Hz, Cq), 148.1 (d, *J* = 271.5 Hz, Cq), 134.6 (d, *J* = 3.0 Hz, Cq), 131.4 (qd, *J* = 32.7, 3.0 Hz, Cq), 130.5 (d, *J* = 8.3 Hz, 2xCH), 125.8 (q, *J* = 3.7 Hz, 2xCH), 123.9 (q, *J* = 272.2 Hz, Cq), 116.2 (d, *J* = 4.4 Hz, CH), 53.0 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -63.0 (s, 3F), -122.4 (d, *J* = 34.3 Hz, 1F).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_{11}H_9F_4O_2$ *m/z* 249.0538 $[M+H]^+$, found 249.0530.

(*Z*)-Methyl 3-(4-acetylphenyl)-2-fluoroacrylate 28f



MW: 222.21 g/mol

$C_{12}H_{11}FO_3$

Methyl 2-fluoroacrylate (0.30 mmol, 31 mg), 4-iodoacetophenone (0.20 mmol, 50 mg), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 7 mg), Ag_2CO_3 (0.40 mmol, 108 mg), 1,4-dioxane (1 mL) were reacted according to the general method **5**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/EA, 9/1) affording the compound **28f** in 70% yield (31 mg) as a colorless solid.

Mp: 97-99 °C.

IR: 1729, 1680, 1655, 1438, 1411, 1360, 1266, 1103, 956, 896, 826 cm^{-1}.

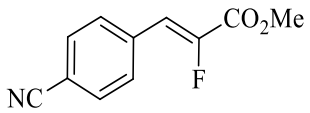
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 34.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 197.4 (s, Cq), 161.5 (d, *J* = 34.5 Hz, Cq), 148.0 (d, *J* = 271.8 Hz, Cq), 137.5 (s, Cq), 135.5 (d, *J* = 4.5 Hz, Cq), 130.4 (d, *J* = 8.2 Hz, 2xCH), 128.8 (s, 2xCH), 116.5 (d, *J* = 4.4 Hz, CH), 52.9 (s, CH_3), 26.7 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -122.0 (d, *J* = 34.5 Hz).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_{12}H_{12}FO_3$ *m/z* 223.0771 $[M+H]^+$, found 223.0769.

(*Z*)-Methyl 2-fluoro-3-(4-cyanophenyl)acrylate 28g



MW: 205.19 g/mol

$C_{11}H_8FNO_2$

Methyl 2-fluoroacrylate (0.30 mmol, 31 mg), 4-cyano-iodobenzene (0.20 mmol, 46 mg), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 7 mg), Ag_2CO_3 (0.40 mmol, 108 mg), 1,4-dioxane (1 mL) were reacted according to the general method **5**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/EA, 9/1) affording the compound **28g** in 90% yield (37 mg) as a colorless solid.

Mp: 152-154 °C.

IR: 3063, 2962, 2225, 1723, 1660, 1428, 1326, 1206, 1092, 968, 911, 859, 834 cm^{-1}.

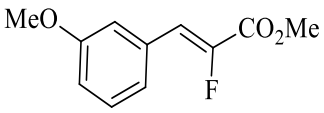
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 33.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.2 (d, *J* = 34.4 Hz, Cq), 148.6 (d, *J* = 273.8 Hz, Cq), 135.5 (d, *J* = 4.4 Hz, Cq), 132.6 (s, 2xCH), 130.7 (d, *J* = 8.4 Hz, 2xCH), 118.4 (s, Cq), 115.8 (d, *J* = 4.2 Hz, CH), 113.0 (d, *J* = 3.1 Hz, Cq), 53.1 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -120.5 (d, *J* = 33.9 Hz).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_{11}H_9FNO_2$ *m/z* 206.0617 $[M+H]^+$, found 206.0613.

(*Z*)-Methyl 2-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)acrylate 28h



MW: 210.20 g/mol

$C_{11}H_{11}FO_3$

Methyl 2-fluoroacrylate (0.30 mmol, 31 mg), 3-methoxy-iodobenzene (0.20 mmol, 24 μL), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 7 mg), Ag_2CO_3 (0.40 mmol, 108 mg), 1,4-dioxane (1 mL) were reacted according to the general method **5**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/EA, 9/1) affording the compound **28h** in 99% yield (42 mg) as an orange liquid.

IR: 2955, 1727, 1661, 1577, 1435, 1342, 1243, 1098, 1039, 977, 855 cm^{-1}.

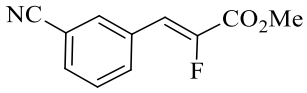
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.89-6.75 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.9 (d, *J* = 34.5 Hz, Cq), 159.8 (s, Cq), 147.0 (d, *J* = 267.7 Hz, Cq), 132.3 (d, *J* = 4.3 Hz, Cq), 129.9 (s, CH), 123.1 (d, *J* = 7.7 Hz, CH), 117.8 (d, *J* = 4.3 Hz, CH), 115.9 (d, *J* = 2.4 Hz, CH), 115.3 (d, *J* = 8.7 Hz, CH), 55.3 (s, OCH_3), 52.8 (s, OCH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -125.0 (d, *J* = 34.9 Hz).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_{11}H_{12}FO_3$ *m/z* 211.0771 $[M+H]^+$, found 211.0777.

(*Z*)-Methyl 2-fluoro-3-(3-cyanophenyl)acrylate 28i



MW: 205.19 g/mol

$C_{11}H_8FNO_2$

Methyl 2-fluoroacrylate (0.30 mmol, 31 mg), 3-cyano-iodobenzene (0.20 mmol, 46 mg), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 7 mg), Ag_2CO_3 (0.40 mmol, 108 mg), 1,4-dioxane (1 mL) were reacted according to the general method **5**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/EA, 9/1) affording the compound **28i** in 74% yield (30 mg) as a colorless solid.

Mp: 140-142 °C.

IR: 3069, 2227, 1721, 1665, 1437, 1353, 1301, 1226, 1096, 928, 852, 803 cm^{-1}.

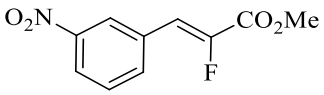
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 33.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.2 (d, *J* = 34.4 Hz, Cq), 148.2 (d, *J* = 272.0 Hz, Cq), 134.2 (d, *J* = 8.1 Hz, CH), 133.5 (d, *J* = 8.6 Hz, CH), 132.8 (d, *J* = 2.5 Hz, CH), 132.4 (d, *J* = 4.2 Hz, Cq), 129.9 (s, CH), 118.2 (s, Cq), 115.4 (d, *J* = 4.3 Hz, CH), 113.4 (s, Cq), 53.1 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -121.9 (d, *J* = 33.8 Hz).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_{11}H_9FNO_2$ *m/z* 206.0617 $[M+H]^+$, found 206.0614.

(*Z*)-Methyl 2-fluoro-3-(3-nitrophenyl)acrylate 28j



MW: 225.17 g/mol

$C_{10}H_8FNO_4$

Methyl 2-fluoroacrylate (0.30 mmol, 31 mg), 3-nitro-iodobenzene (0.20 mmol, 50 mg), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 7 mg), Ag_2CO_3 (0.40 mmol, 108 mg), 1,4-dioxane (1 mL) were reacted according to the general method **5**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/EA, 9/1) affording the compound **28j** in 80% yield (36 mg) as a colorless solid.

Mp: 147-149 °C.

IR: 3076, 1721, 1663, 1520, 1439, 1341, 1312, 1288, 1206, 1095, 974, 926, 854, 808 cm^{-1}.

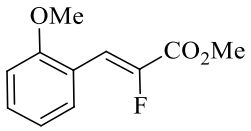
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.46 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 33.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.2 (d, *J* = 34.4 Hz, Cq), 148.6 (s, Cq), 148.4 (d, *J* = 272.4 Hz, Cq), 135.7 (d, *J* = 8.5 Hz, CH), 132.7 (d, *J* = 4.1 Hz, Cq), 130.0 (s, CH), 124.9 (d, *J* = 8.3 Hz, CH), 124.3 (d, *J* = 2.3 Hz, CH), 115.4 (d, *J* = 4.3 Hz, CH), 53.1 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -121.3 (d, *J* = 33.5 Hz).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_{10}H_9FNO_4$ *m/z* 226.0515 $[M+H]^+$, found 226.0516.

(*Z*)-Methyl 2-fluoro-3-(2-methoxyphenyl)acrylate 28k



MW: 210.20 g/mol

$C_{11}H_{11}FO_3$

Methyl 2-fluoroacrylate (0.30 mmol, 31 mg), 2-methoxy-iodobenzene (0.20 mmol, 26 μL), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 7 mg), Ag_2CO_3 (0.40 mmol, 108 mg), 1,4-dioxane (1 mL) were reacted according to the general method **5**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/EA, 9/1) affording the compound **28k** in 72% yield (30 mg) as a yellow solid.

Mp: 77-79 °C.

IR: 2923, 1720, 1460, 1435, 1269, 1241, 1097, 1028, 980, 889 cm^{-1}.

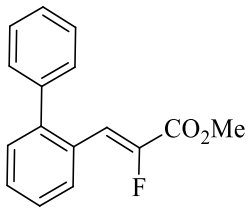
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 36.7 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 6.99 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.2 (d, *J* = 35.0 Hz, Cq), 157.5 (s, Cq), 146.8 (d, *J* = 265.3 Hz, Cq), 131.3 (s, CH), 131.1 (d, *J* = 14.1 Hz, CH), 120.9 (s, CH), 120.0 (d, *J* = 4.9 Hz, Cq), 111.6 (d, *J* = 2.9 Hz, CH), 110.8 (s, CH), 55.7 (s, CH_3), 52.6 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -127.2 (d, *J* = 36.7 Hz).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_{11}H_{12}FO_3$ *m/z* 211.0770 $[M+H]^+$, found 211.0771.

(*Z*)-Methyl 3-([1,1'-biphenyl]-2-yl)-2-fluoroacrylate 28l



MW: 256.27 g/mol

$C_{16}H_{13}FO_2$

Methyl 2-fluoroacrylate (0.30 mmol, 31 mg), 2-iodobiphenyle (0.20 mmol, 35 μL), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 7 mg), Ag_2CO_3 (0.40 mmol, 108 mg), 1,4-dioxane (1 mL) were reacted according to the general

method **5**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE) affording the compound **28l** in 59% yield (30 mg) as an orange liquid.

IR: 2955, 1729, 1654, 1475, 1436, 1340, 1277, 1198, 1112, 973, 863 cm^{-1}.

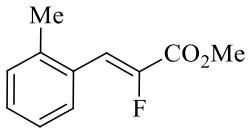
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11-7.97 (m, 1H), 7.50-7.29 (m, 8H), 6.94 (d, *J* = 35.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.0 (d, *J* = 34.9 Hz, Cq), 147.1 (d, *J* = 266.7 Hz, Cq), 143.1 (s, Cq), 140.3 (s, Cq), 130.6 (d, *J* = 12.7 Hz, CH), 130.4 (s, CH), 129.9 (s, 2xCH), 129.6 (d, *J* = 1.5 Hz, CH), 128.8 (d, *J* = 4.4 Hz, Cq), 128.5 (s, 2xCH), 127.8 (s, CH), 127.7 (s, CH), 116.4 (d, *J* = 3.6 Hz, CH), 52.7 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -128.3 (d, *J* = 35.0 Hz).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_{16}H_{14}FO_2$ *m/z* 257.0977 $[M+H]^+$, found 257.0979.

(*Z*)-Methyl 2-fluoro-3-(2-methylphenyl)acrylate 28m



MW: 194.20 g/mol

$C_{11}H_{11}FO_2$

Methyl 2-fluoroacrylate (0.30 mmol, 31 mg), 2-iodotoluene (0.20 mmol, 26 μL), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 7 mg), Ag_2CO_3 (0.40 mmol, 108 mg), 1,4-dioxane (1 mL) were reacted according to the general method **5**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE) affording the compound **28m** in 99% yield (30 mg) as an orange liquid.

IR: 2961, 1730, 1656, 1485, 1436, 1348, 1293, 1260, 1094, 973, 864 cm^{-1}.

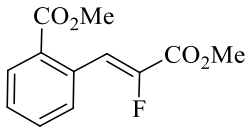
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86-7.68 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.12 (d, *J* = 34.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.1 (d, *J* = 34.8 Hz, Cq), 146.9 (d, *J* = 267.6 Hz, Cq), 137.6 (s, Cq), 130.6 (s, CH), 130.2 (d, *J* = 12.1 Hz, CH), 129.71 (s, Cq), 129.66 (s, CH), 126.4 (s, CH), 115.0 (d, *J* = 4.8 Hz, CH), 52.8 (s, OCH_3), 20.2 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -127.2 (d, *J* = 34.5 Hz).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_{11}H_{12}FO_2$ *m/z* 195.0821 $[M+H]^+$, found 195.0808.

(*Z*)-Methyl 2-(2-fluoro-3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzoate 28n



MW: 238.21 g/mol

$C_{12}H_{11}FO_4$

Methyl 2-fluoroacrylate (0.30 mmol, 31 mg), methyl 2-iodobenzoate (0.20 mmol, 29 μL), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 7 mg), Ag_2CO_3 (0.40 mmol, 108 mg), 1,4-dioxane (1 mL) were reacted according to the general method **5**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/EA, 9/1) affording the compound **28n** in 99% yield (49 mg) as a colorless solid.

Mp: 79-81 °C.

IR: 2960, 1720, 1667, 1441, 1338, 1305, 1259, 1200, 1137, 1083, 967, 861, 821 cm^{-1}.

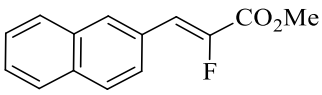
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 34.3 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167.1 (s, Cq), 161.8 (d, *J* = 35.7 Hz, Cq), 147.0 (d, *J* = 266.2 Hz, Cq), 132.4 (s, CH), 131.8 (d, *J* = 3.0 Hz, Cq), 131.2 (d, *J* = 10.3 Hz, CH), 131.0 (s, CH), 129.6 (s, Cq), 129.1 (s, CH), 116.0 (d, *J* = 3.2 Hz, CH), 52.9 (s, CH_3), 52.5 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -127.6 (d, *J* = 34.3 Hz).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_{12}H_{12}FO_4$ *m/z* 239.0719 $[M+H]^+$, found 239.0729.

(*Z*)-Methyl 2-fluoro-3-(naphth-2-yl)acrylate 28o



MW: 230.23 g/mol

$C_{14}H_{11}FO_2$

Methyl 2-fluoroacrylate (0.30 mmol, 31 mg), 2-iodonaphthalene (0.20 mmol, 51 mg), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 7 mg), Ag_2CO_3 (0.40 mmol, 108 mg), 1,4-dioxane (1 mL) were reacted according to the general method **5**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/EA, 9/1) affording the compound **28o** in 99% yield (48 mg) as a colorless solid.

Mp: 101-103 °C.

IR: 3063, 2958, 1719, 1656, 1441, 1348, 1254, 1100, 969, 952, 909, 863 cm^{-1}.

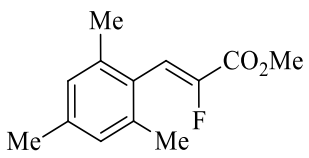
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (s, 1H), 7.92-7.69 (m, 4H), 7.59-7.42 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 35.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.0 (d, *J* = 34.3 Hz, Cq), 147.1 (d, *J* = 267.7 Hz, Cq), 133.8 (d, *J* = 2.0 Hz, Cq), 133.3 (s, Cq), 130.9 (d, *J* = 8.1 Hz, CH), 128.8 (s, Cq), 128.7 (s, CH), 128.6 (s, CH), 127.8 (s, CH), 127.5 (s, CH), 126.9 (d, *J* = 8.4 Hz, CH), 126.7 (s, CH), 118.1 (d, *J* = 4.5 Hz, CH), 52.8 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -125.5 (d, *J* = 35.3 Hz).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_{14}H_{12}FO_2$ *m/z* 231.0821 $[M+H]^+$, found 231.0828.

(*Z*)-Methyl 2-fluoro-3-mesitylacrylate 28p



MW: 222.26 g/mol

$C_{13}H_{15}FO_2$

Methyl 2-fluoroacrylate (0.30 mmol, 31 mg), 2,4,6-trimethyl-iodobenzene (0.20 mmol, 49 mg), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 7 mg), Ag_2CO_3 (0.40 mmol, 108 mg), 1,4-dioxane (1 mL) were reacted according to the general method **5**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/EA, 9/1) affording the compound **28p** in 84% yield (37 mg) as a yellow liquid.

IR: 2954, 1733, 1668, 1437, 1334, 1268, 1205, 1098, 974, 849 cm^{-1}.

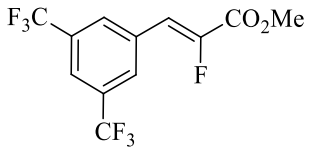
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.07 (d, *J* = 35.7 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 6H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.6 (d, *J* = 35.5 Hz, Cq), 146.5 (d, *J* = 263.2 Hz, Cq), 138.5 (s, Cq), 136.7 (d, *J* = 0.8 Hz, 2xCq), 128.5 (s 2xCH), 126.4 (s, Cq), 117.1 (d, *J* = 10.9 Hz, CH), 52.8 (s, CH_3), 21.1 (s, CH_3), 20.5 (d, *J* = 2.9 Hz, 2xCH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -121.8 (d, *J* = 35.7 Hz).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_{13}H_{16}FO_2$ *m/z* 223.1134 $[M+H]^+$, found 223.1135.

(*Z*)-Methyl 3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-2-fluoroacrylate 28q



MW: 316.17 g/mol

$C_{12}H_7F_7O_2$

Methyl 2-fluoroacrylate (0.30 mmol, 31 mg), 3,5-bis(trifluoromethyl)iodobenzene (0.20 mmol, 36 μL), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 7 mg), Ag_2CO_3 (0.40 mmol, 108 mg), 1,4-dioxane (1 mL) were reacted according to the general method **5**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/EA 95/5) affording the compound **28q** in 72% yield (45 mg) as colorless solid.

Mp: 65-67 °C.

IR: 2961, 1728, 1667, 1439, 1346, 1276, 1170, 1099, 904, 840 cm^{-1}.

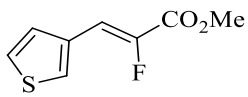
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 33.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.0 (d, *J* = 34.3 Hz, Cq), 148.9 (d, *J* = 274.0 Hz, Cq), 133.2 (d, *J* = 4.1 Hz, Cq), 132.5 (q, *J* = 33.6 Hz, 2xCq), 129.9 (q, *J* = 3.4 Hz, 2xCH), 123.1 (q, *J* = 272.8 Hz, 2xCF_3), 123.1 (q, *J* = 3.3 Hz, CH), 114.7 (d, *J* = 4.2 Hz, CH), 53.2 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -63.2 (s, 6F), -120.2 (d, *J* = 33.1 Hz, 1F).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_{12}H_8F_7O_2$ *m/z* 317.0412 $[M+H]^+$, found 317.0340.

(*Z*)-Methyl 2-fluoro-3-(thiophen-3-yl)acrylate 28A



MW: 186.20 g/mol

$C_8H_7FO_2S$

Methyl 2-fluoroacrylate (0.30 mmol, 31 mg), 3-iodothiophene (0.20 mmol, 21 μL), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 7 mg), Ag_2CO_3 (0.40 mmol, 108 mg), 1,4-dioxane (1 mL) were reacted according to the general method **5**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/EA, 9/1) affording the compound **28A** in 60% yield (22 mg) as a yellow liquid.

IR: 3103, 1722, 1660, 1436, 1332, 1261, 1209, 1097, 850 cm^{-1}.

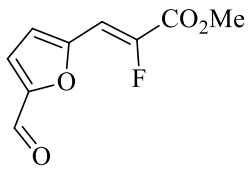
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 34.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.1 (d, *J* = 34.0 Hz, Cq), 146.1 (d, *J* = 264.4 Hz, Cq), 132.2 (d, *J* = 3.7 Hz, Cq), 129.0 (d, *J* = 8.0 Hz, CH), 128.6 (d, *J* = 6.5 Hz, CH), 126.4 (s, CH), 112.4 (d, *J* = 7.3 Hz, CH), 52.7 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -126.1 (d, *J* = 34.9 Hz).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_8H_8FO_2S$ *m/z* 187.0229 $[M+H]^+$, found 187.0227.

(*Z*)-Methyl 2-fluoro-3-(5-formylfuran-2-yl)acrylate 28B



MW: 198.15 g/mol

$C_9H_7FO_4$

Methyl 2-fluoroacrylate (0.30 mmol, 31 mg), 2-iodo-5-furaldehyde (0.20 mmol, 45 mg), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 7 mg), Ag_2CO_3 (0.40 mmol, 108 mg), 1,4-dioxane (1 mL) were reacted according to the general method **5**, except that the reaction time was overnight. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/EA, 9/1 to 8/2) affording the compound **28B** in 56% yield (22 mg) as a yellow solid.

Mp: 91-93 °C.

IR: 1730, 1668, 1436, 1354, 1271, 1082, 955, 858 cm^{-1}.

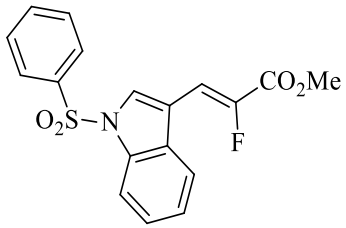
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.68 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 32.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 177.9 (s, CHO), 160.7 (d, *J* = 33.5 Hz, Cq), 152.7 (d, *J* = 3.5 Hz, Cq), 151.5 (d, *J* = 4.7 Hz, Cq), 148.5 (d, *J* = 274.3 Hz, Cq), 122.3 (s, CH), 116.8 (d, *J* = 12.0 Hz, CH), 106.5 (d, *J* = 7.4 Hz, CH), 53.2 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -116.0 (d, *J* = 32.3 Hz).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_9H_8FO_4$ *m/z* 199.0406 $[M+H]^+$, found 199.0400.

(*Z*)-Methyl 2-fluoro-3-(1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)acrylate 28C



MW: 359.37 g/mol

$C_{18}H_{14}FNO_4S$

Methyl 2-fluoroacrylate (0.30 mmol, 31 mg), 3-iodo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indole (0.20 mmol, 77 mg), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 7 mg), Ag_2CO_3 (0.40 mmol, 108 mg), 1,4-dioxane (1 mL) were reacted according to the general method **5**, except that the reaction time was overnight. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/EA 8/2) affording the compound **28C** in 56% yield (40 mg) as a colorless solid.

Mp: 187-189 °C.

IR: 3143, 1740, 1674, 1447, 1366, 1252, 1176, 1092, 967 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.60-7.28 (m, 5H), 7.14 (d, *J* = 35.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

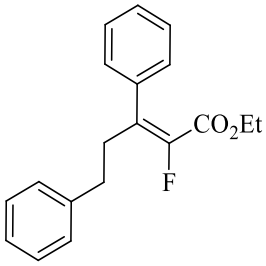
^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.5 (d, *J* = 33.3 Hz, Cq), 147.5 (d, *J* = 265.9 Hz, Cq), 137.9 (s, Cq), 134.6 (s, Cq), 134.4 (s, CH), 129.6 (s, 2xCH), 129.2 (s, Cq), 128.5 (d, *J* = 15.0 Hz, CH), 127.1 (s, 2xCH), 125.7 (s, CH), 124.1 (s, CH), 119.4 (s, CH), 113.8 (s, CH), 113.1 (d, *J* = 3.0 Hz, Cq), 108.2 (d, *J* = 9.3 Hz, CH), 52.8 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -119.3 (d, *J* = 35.0 Hz).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_{18}H_{15}FNO_4S$ *m/z* 360.0700 $[M+H]^+$, found 360.0706.

N) Tetrasubstitued fluoroalkene synthesis with Mizoroki-Heck reaction

(*E*)-Ethyl 2-fluoro-3,5-diphenylpent-2-enoate 30c



MW: 298.35 g/mol

$C_{19}H_{19}FO_2$

(*E*)-Ethyl 2-fluoro-5-phenylpent-2-enoate (0.30 mmol, 67 mg), iodobenzene (0.20 mmol, 23 μL), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 7 mg), Ag_2CO_3 (0.40 mmol, 108 mg), 1,4-dioxane (1 mL) were reacted according to the general procedure **5**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/EA, 95/5) affording the compound **30c** in 74% yield (44 mg) as a colorless liquid.

IR: 3029, 1724, 1312, 1257, 1146, 1095, 1016 cm^{-1}.

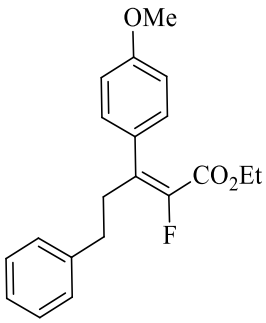
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41-7.09 (m, 10H), 4.02 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.99-2.74 (m, 2H), 2.67 (dd, *J* = 9.9, 6.1 Hz, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.8 (d, *J* = 36.5 Hz, Cq), 144.7 (d, *J* = 253.2 Hz, Cq), 140.9 (s, Cq), 137.1 (d, *J* = 5.5 Hz, Cq), 134.7 (d, *J* = 16.0 Hz, Cq), 128.5 (s, 2xCH), 128.4 (s, 2xCH), 128.2 (s, 2xCH), 128.1 (d, *J* = 3.0 Hz, 2xCH), 127.9 (s, CH), 126.3 (s, CH), 61.2 (s, OCH_2), 34.4 (d, *J* = 4.8 Hz, CH_2), 33.1 (d, *J* = 2.2 Hz, CH_2), 13.7 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -124.4 (t, *J* = 3.5 Hz).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_{19}H_{20}FO_2$ *m/z* 299.1447 $[M+H]^+$, found 299.1441.

(*E*)-Ethyl 2-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-5-phenylpent-2-enoate 30d



MW: 328.38 g/mol

$C_{20}H_{21}FO_3$

(*E*)-Ethyl 2-fluoro-5-phenylpent-2-enoate (0.20 mmol, 45 mg), 4-methoxy-iodobenzene (0.40 mmol, 83 mg), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 7 mg), Ag_2CO_3 (0.40 mmol, 108 mg), 1,4-dioxane (1 mL) were reacted according to the general method **5**, except that the reaction time was overnight. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/EA, 95/5) affording the compound **30d** in 52% yield (34 mg) as a colorless liquid.

IR: 2982, 2833, 1722, 1607, 1510, 1242, 1144, 1021, 828 cm^{-1}.

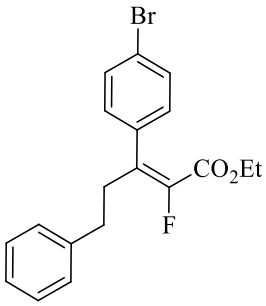
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.02 (m, 7H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.93-2.75 (m, 2H), 2.66 (dd, *J* = 9.8, 6.1 Hz, 2H), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.9 (d, *J* = 36.2 Hz, Cq), 159.5 (s, Cq), 144.5 (d, *J* = 253.2 Hz, Cq), 141.0 (s, Cq), 134.6 (d, *J* = 16.2 Hz, Cq), 129.5 (d, *J* = 3.0 Hz, 2xCH), 129.0 (d, *J* = 5.7 Hz, Cq), 128.5 (s, 2xCH), 128.4 (s, 2xCH), 126.2 (s, CH), 113.6 (s, 2xCH), 61.2 (s, OCH_2), 55.4 (s, OCH_3), 34.6 (d, *J* = 4.9 Hz, CH_2), 33.3 (d, *J* = 2.2 Hz, CH_2), 13.9 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -124.3 (t, *J* = 3.5 Hz).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_{20}H_{22}FO_3$ *m/z* 329.1553 $[M+H]^+$, found 329.1567.

(*E*)-Ethyl 2-fluoro-3-(4-bromophenyl)-5-phenylpent-2-enoate 30e



MW: 377.25 g/mol

$C_{19}H_{18}BrFO_2$

(*E*)-Ethyl 2-fluoro-5-phenylpent-2-enoate (0.30 mmol, 67 mg), 4-bromo-iodobenzene (0.20 mmol, 57 mg), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 7 mg), Ag_2CO_3 (0.40 mmol, 108 mg), 1,4-dioxane (1 mL) were reacted according to the general method **5**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/EA, 95/5) affording the compound **30e** in 54% yield (40 mg) as a colorless liquid.

IR: 2981, 1725, 1486, 1454, 1368, 1313, 1255, 1148, 1008, 820 cm^{-1}.

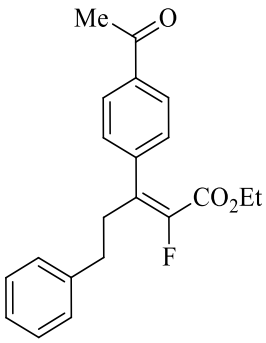
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.92-2.77 (m, 2H), 2.67 (dd, *J* = 9.7, 6.2 Hz, 2H), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.5 (d, *J* = 36.0 Hz, Cq), 144.8 (d, *J* = 255.4 Hz, Cq), 140.6 (s, Cq), 136.0 (d, *J* = 5.8 Hz, Cq), 133.7 (d, *J* = 16.9 Hz, Cq), 131.4 (s, 2xCH), 129.8 (d, *J* = 3.1 Hz, 2xCH), 128.6 (s, 2xCH), 128.4 (s, 2xCH), 126.4 (s, CH), 122.1 (s, Cq), 61.5 (s, OCH_2), 34.3 (d, *J* = 4.7 Hz, CH_2), 33.1 (d, *J* = 2.2 Hz, CH_2), 13.8 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -123.2 (t, *J* = 3.4 Hz).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_{19}H_{19}{}^{79}BrFO_2$ *m/z* 377.0552 $[M+H]^+$, found 377.0552.

(*E*)-Ethyl 2-fluoro-3-(4-acetylphenyl)-5-phenylpent-2-enoate 30f



MW: 340.39 g/mol

$C_{21}H_{21}FO_3$

(*E*)-Ethyl 2-fluoro-5-phenylpent-2-enoate (0.30 mmol, 67 mg), 4-iodoacetophenone (0.20 mmol, 50 mg), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 7 mg), Ag_2CO_3 (0.40 mmol, 108 mg), 1,4-dioxane (1 mL) were reacted according to the general method **5**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/EA, 95/5) affording the compound **30f** in 68% yield (46 mg) as a colorless liquid.

IR: 2988, 1726, 1682, 1604, 1314, 1260, 1150, 1049, 1012, 845, 829 cm^{-1}.

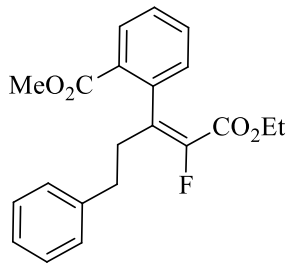
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.35-7.08 (m, 7H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.05-2.80 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 197.7 (s, Cq), 160.4 (d, *J* = 35.8 Hz, Cq), 144.7 (d, *J* = 256.9 Hz, Cq), 142.2 (d, *J* = 5.6 Hz, Cq), 140.4 (s, Cq), 136.5 (s, Cq), 133.8 (d, *J* = 16.9 Hz, Cq), 128.6 (s, 2xCH), 128.43 (d, *J* = 3.0 Hz, 2xCH), 128.39 (s, 2xCH), 128.3 (s, 2xCH), 126.4 (s, CH), 61.5 (s, OCH_2), 34.2 (d, *J* = 4.7 Hz, CH_2), 33.1 (d, *J* = 2.3 Hz, CH_2), 26.7 (s, CH_3), 13.8 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -123.3 (t, *J* = 3.3 Hz).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_{21}H_{22}FO_3$ *m/z* 341.1553 $[M+H]^+$, found 341.1568.

(*E*)-Ethyl 2-fluoro-3-(2-(methoxycarbonyl)phenyl)-5-phenylpent-2-enoate 30g



MW: 356.39 g/mol

$C_{21}H_{21}FO_4$

(*E*)-Ethyl 2-fluoro-5-phenylpent-2-enoate (0.20 mmol, 67 mg), methyl 2-iodobenzoate (0.40 mmol, 58 μL), $Pd(TFA)_2$ (0.02 mmol, 7 mg), Ag_2CO_3 (0.40 mmol, 108 mg), 1,4-dioxane (1 mL) were reacted according to the general method **5**, except that the reaction time was overnight. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/EA, 95/5) affording the compound **30g** in 71% yield (50 mg) as a colorless liquid.

IR: 2961, 1721, 1656, 1454, 1369, 1291, 1256, 1151, 1088, 910 cm^{-1}.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.13-7.03 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.90 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.20-2.98 (m, 1H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.59-2.40 (m, 1H), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Selected ^{13}C {^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.7 (s, Cq), 160.7 (d, *J* = 35.8 Hz, Cq), 143.9 (d, *J* = 252.3 Hz, Cq), 141.2 (s, Cq), 139.1 (d, *J* = 6.0 Hz, Cq), 135.6 (d, *J* = 18.5 Hz, Cq), 132.0 (s, CH), 130.9 (s, CH), 129.7 (d, *J* = 3.4 Hz, CH), 128.5 (s, 2xCH), 128.4 (s, 2xCH), 127.9 (s, CH), 126.2 (s, CH), 61.1 (s, OCH_2), 52.2 (s, OCH_3), 34.7 (d, *J* = 4.4 Hz, CH_2), 33.1 (d, *J* = 2.3 Hz, CH_2), 13.7 (s, CH_3).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -126.8 (t, *J* = 3.1 Hz).

HRMS (CI-TOF): calcd for $C_{21}H_{22}FO_4$ *m/z* 357.1502 $[M+H]^+$, found 357.1499.

Liste des références

1. a) D. W. Smith, S. T. Iacono, S. S. Iyer, *Handbook of Fluoropolymer Science and Technology*, John Wiley & Sons, Inc., **2014** ; b) J.-M. Cracowski, V. Montembault, D. Bosc, B. Ameduri, F. Odobel, L. Fontaine, *Polym. Sci. Pol. Chem.*, **2009**, *47*, 1403.

2. a) K. L. Kirk, *J. Fluorine Chem.*, **2006**, *127*, 1013 ; b) W. K.Hagmann, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 4359.

3. a) A. M. Thayer, *Chem. Eng. News*, **2006**, *84*, 15 ; b) Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, K. Izawa, H. Liu, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 422.

4. a) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, John Wiley & Sons, Inc., **2008** ; b) D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 308.

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

6. a) T. Taguchi, H. Yanai, *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Wiley-Blackwell, **2009** ; b) C. Pierry, S. Couve-Bonnaire, L. Guilhaudis, C. Neveu, A. Marotte, B. Lefranc, D. Cahard, I. Ségalas-Milazzo, J. Leprince, X. Pannecoucke, *ChemBioChem*, **2013**, *14*, 1620 ; c) S. Couve-Bonnaire, D. Cahard, X. Pannecoucke, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 1151.

7. Y. Ohta, S. Itoh, A. Shigenaga, S. Shintaku, N. Fujii, A. Otaka, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 467.

8. C. Hogue, *Chem. Eng. News*, **2011**, *89*, 31.

9. G. Siegemund, W. Schwertfeger, A. Feiring, B. Smart, F. Behr, H. Vogel, B. McKusick, *Fluorine Compounds, Organic*, Wiley-VCH, **2002**.

10. I. A. McDonald, J. M. Lacoste, P. Bey, J. Wagner, M. Zreika, M. G. Palfreyman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3354.

11. a) G. Landelle, M. Bergeron, M.-O. Turcotte-Savard, J.-F. Paquin, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 2867 ; b) H. Yanai, T. Taguchi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 5939 ; c) S. Hara, *Top. Curr. Chem.*, **2012**, *327*, 59.

12. B. Spahić, T. T. M. Thu, M. Schlosser, *Helv. Chim. Acta*, **1980**, *63*, 1236.

13. G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.*, **1954**, *9*, 1318.

14. a) M. Schlosser, M. Zimmermann, *Synthesis*, **1969**, 75 ; b) M. Schlosser, K. F. Christmann, *Synthesis*, **1969**, 38.

15. D. G. Cox, N. Gurusamy, D. J. Burton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2811.

16. W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1733.

17. T. Koizumi, T. Hagi, Y. Horie, Y. Takeuchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, *35*, 3959.

18. C. Le Guen, T. Mena-Barragán, C. O. Mellet, D. Gueyrard, E. Pfund, T. Lequeux, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 5983.

19. L. G. Boros, B. De Corte, R. H. Gimi, J. T. Welch, Y. Wu, R. E. Handschumacher, *Tetrahedron*, **1994**, *33*, 6033.

20. N. Asakura, Y. Usuki, H. Iio, *J. Fluorine Chem.*, **2003**, *127*, 81.

21. Y. Usuki, M. Iwaoka, S. Tomoda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1992**, 1148.

22. G. K. S. Prakash, S. Chacko, H. Vaghoo, N. Shao, L. Gurung, T. Mathew, G. A. Olah, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1127.

23. M. Yoshida, K. Kawakami, S. Hara, *Synthesis*, **2004**, 2821.

24. J. A. Akana, K. X. Bhattacharyya, P. Müller, J. P. Sadighi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 7736.

25. R. W. Vanderhaar, D. J. Burton, D. G. Naae, *J. Fluorine Chem.*, **1972**, *1*, 381.

26. a) X. Lei, G. Dutheuil, X. Pannecoucke, J.-C. Quirion, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2101 ; b) L. Zoute, G. Dutheuil, J.-C. Quirion, P. Jubault, X. Pannecoucke, *Synthesis*, **2006**, 3409.

27. S. Eddarir, C. Francesch, H. Mestdagh, C. Rolando, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4449.

28. G. Lemonnier, L. Zoute, G. Dupas, J.-C. Quirion, P. Jubault, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 4124.

29. a) H. H. Massoudi, D. Cantacuzene, C. Wakselman, C. Bouthier de la Tour, *Synthesis*, **1983**, 1010 ; b) F. Bargiggia, S. Dos Santos, O. Piva, *Synthesis*, **2001**, 427 ; c) S. Sano, T. Matsumoto, M. Nakao, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 4480.

30. S. Sano, Y. Kuroda, K. Saito, Y. Ose, Y. Nagao, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11881.

31. a) D. Chevrie, T. Lequeux, J.-C. Pommelet, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4759 ; b) F. Larnaud, E. Pfund, B. Linclau, T. Lequeux, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 5632.

32. B. Zajc, S. Kake, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4457.

33. J. Lin, J. T. Welch, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 9613.

34. J. K. Augustine, A. Bombrun, S. Venkatachaliahb A. Jothi, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 8065.

35. D. K. Barma, A. Kundu, H. Zhang, C. Mioskowski, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 3218.

36. G. Landelle, M.-O. Turcotte-Savard, J. Marterer, P.-A. Champagne, J.-F. Paquin, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 5406.

37. G. Landelle, P.-A. Champagne, X. Barbeau, J.-F. Paquin, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 681.

38. G. Jin, J. Zhang, W. Wu, S. Cao, *J. Fluorine Chem.*, **2014**, *168*, 240.

39. Y. Xiong, X. Zhang, T. Hunag, S. Cao, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 6395.

40. X. Zhang, Y. Lin, J. Zhang, S. Cao, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 7905.

41. T. Huang, X. Zhao, X. Ji, W. Wu, S. Cao, *J. Fluorine Chem.*, **2016**, *182*, 61.

42. J. Zhang, C. Xu, W. Wu, S. Cao, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 9902.

43. P. Tian, C. Feng, T.-P. Loh, *Nature Communications*, **2015**, *6*, 7472.

44. J. Xie, J. Yu, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, Angew. Chem. Int. Ed., 2016, 55, 9416.

45. F. Ullmann, J. Bielecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1901**, *34*, 2174.

46. R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *90*, 5518.

47. N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *36*, 3437.

48. S. Baba, E.-I. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 6729.

49. a) G. Chelucci, *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 1344 ; b) F. Legrand, K. Jouvin, G. Evano, *Isr. J. Chem.*, **2010**, *50*, 588.

50. L. Ackermann, C. Kornhaass, Y. Zhu, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1824.

51. B. P. Berciano, S. Lebrequier, F. Besselièvre, S. Piguel, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4038.

52. a) A. Coste, G. Karthikeyan, F. Couty, G. Evano, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 4381 ; b) A. Coste, F. Couty, G. Evano, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4454.

53. S. Eddarir, C. Francesch, H. Mestdagh, C. Rolando, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1997**, *134*, 741.

54. C. Chen, K. Wilcoxen, N. Strack, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 827.

55. C. Chen, K. Wilcoxen, C. Q. Huang, N. Strack, J. R. McCarthy, *J. Fluorine Chem.*, **2000**, *101*, 285.

56. X. Zhang, D. J. Burton, *J. Fluorine Chem.*, **2001**, *112*, 47.

57. J. Xu, D. J. Burton, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 3743.

58. R. Zemmouri, M. Kajjout, Y. Castanet, S. Eddarir, C. Rolando, *J. Org. Chem*, **2011**, *76*, 7691.

59. S. Eddarir, M. Kajjout, C. Rolando, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 603.

60. D. Andrei, S. F. Wnuk, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 405.

61. G. Dutheuil, C. Paturel, X. Lei, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 4316.

62. a) G. Dutheuil, C. Pierry, E. Villiers, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *New J. Chem.*, **2013**, *37*, 1320 ; b) G. Dutheuil, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 1290.

63. G. Dutheuil, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 6034.

64. G. Dutheuil, X. Lei, X. Pannecoucke, J.-C. Quirion, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1911.

65. A. Saito, M. Nakagawa, T. Taguchi, *J. Fluorine Chem.*, **2005**, *126*, 1166.

66. J. Qiu, A. Gyorokos, T. M. Tarasow, J. Guiles, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 9775.

67. C. Schneider, D. Masi, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, C. Hoarau, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 3246.

68. a) F. Bellina, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1379 ; b) F. Bellina, C. Calandri, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1970.

69. L. Meng, Y. Kamada, K. Muto, J. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 10048.

70. L. J. Gooßen, G. Deng, L. M. Levy, *Science*, **2006**, *313*, 662.

71. a) S. Pivsa-Art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1998**, *71*, 467 ; b) K. Fagnou, *Top. Curr. Chem.*, **2010**, 35 ; c) L. Ackermann, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1315 ; d) D. Yanaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 8960.

72. T. Besset, T. Poisson, X. Pannecoucke, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 16830.

73. a) L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Chem. Commun.*, **2006**, 1253 ; b) I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 1173 ; c) M. Livendahl, A. M. Echavarren, *Isr. J. Chem.*, **2010**, *50*, 630 ; d) K. Hirano, M. Miura, *Top. Catal.*, **2014**, *57*, 878.

74. D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science*, **2007**, *316*, 1172.

75. T. Patra, S. Nandi, S. K. Sahoo, D. Maiti, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 1432.

76. C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges*., **1869**, *2*, 422.

77. C. Glaser, *Ann. Chem. Pharm.*, **1870**, *154*, 137.

78. H.-Q. Do, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12404.

79. H.-Q. Do, R. M. Kashif Khan, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 15185.

80. T. Kawano, T. Yoshizumi, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3072.

81. F. Besselièvre, S. Piguel, F. Mahuteau-Betzer, D. S. Grierson, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4029.

82. J. J. Mousseau, J. A. Bull, A. B. Charette, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 1115.

83. K. Rousée, C. Schneider, J.-P. Bouillon, V. Levacher, C. Hoarau, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 353.

84. M. Yam, C.-W. Tsang, D. P. Gates, *Inorg. Chem.*, **2004**, *43*, 3719.

85. T. Miyaji, Z. Xi, K. Nakajima, T. Takahashi, *Organometallics*, **2001**, *20*, 2859.

86. M. A. Kazankova, E. A. Chirkov, A. N. Kochetkov, I. V. Efimova, I. P Beletskaya, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 573.

87. M. O. Shulyupin, E. A. Chirkov, M. A. Kazankova, I. P Beletskaya, *Synlett*, **2005**, 658.

88. S. R. Gilbertson, Z. Fu, G. W. Starkey, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 8509.

89. D. Gelman, L. Jiang, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2315.

90. H. Schmidbaur, C. M. Frazao, G. Reber, G. Müller, *Chem. Ber.*, **1989**, *122*, 259.

91. a) T. N. Mitchell, K. Heesche, *J. Organomet. Chem.*, **1991**, *409*, 163 ; b) K. Heesche-Wagner, T. N. Mitchell, *J. Organomet. Chem.*, **1994**, *468*, 99.

92. M. A. Kazankova, I. V. Efimova, A. N. Kochetkov, V. V. Afanas'ves, I. P. Beletskaya, Synlett, **2001**, 497.

93. T. Imamoto, T. Oshiki, T. Onozawa, T. Kusumoto, K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5244.

94. a) C. Alayrac, S. Lakhdar, I. Abdelllah, A.-C. Gaumont, *Top. Curr. Chem.*, **2014**, 565 ; b) D. Julienne, J.-F. Lohier, O. Delacroix, A.-C. Gaumont, *J. Org. Chem*, **2007**, *72*, 2247 ; c) E. Bernoud, C. Alayrac, O. Delacroix, A.-C. Gaumont, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 3239 ; d) D. Julienne, O. Delacroix, J.-F. Lohier, J. Sopkava de Oliveira-Santos, A.-C. Gaumont, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, 2489.

95. B. H. Lipshutz, D. J. Buzard, C. S. Yun, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 201.

96. D. Julienne, O. Delacroix, A.-C. Gaumont, *C. R. Chimie*, **2010**, *13*, 1099.

97. M. Cieslikiewicz, A. Bouet, S. Jugé, M. Toffano, J. Bayardon, C. West, K. Lewinski, I. Gillaizeau, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 1101.

98. K. Jouvin, R. Veillard, C. Theunissen, C. Alayrac, A.-C. Gaumont, G. Evano, *Org. Lett.*, **2013**, *46*, 8636.

99. a) J. A. Baban, B. P. Roberts, *J. Chem. Soc. Trans. Perkins II*, **1984**, 1717 ; b) J. A. Baban, B. P. Roberts, *J. Chem. Soc. Trans. Perkins II*, **1986**, 1607.

100. R. J. Backer, E. Hashem, *Helv. Chim. Acta*, **2010**, 1081.

101. a) C. Galli, A. Guarnieri, H. Koch, P. Mencarelli, Z. Rappoport, *J. Org. Chem.*, **1996**, *62*, 4072 ; b) T. P. M. Goumans, K. van Alem, G. Lodder, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 435.

102. a) J. F. Bunnett, *Acc. Chem. Res.*, **1978**, *11*, 413 ; b) R. A. Rossi, A. B. Pierini, A. B. Penenory, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 71.

103. F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, Springer, **1990**.

104. K. Rousée, X. Pannecoucke, A.-C. Gaumont, J.-F. Lohier, F. Morlet-Savary, J. Lalevée, J.-P. Bouillon, S. Couve-Bonnaire, S. Lakhdar, *Chem. Commun.*, **2017**, *53*, 2048.

105. a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 6707 ; b) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2320 ; c) H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 1083.

106. a) B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11262 ; b) B. M. Trost, W. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2795.

107. a) W. A. Herrmann, V. P.W. Böhm, C.-P. Reisinger, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *576*, 23 ; b) C. Torborg, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 3027.

108. S. Bräse, A. de Meijere, *Cross-Coupling of Organyl Halides with Alkenes - The Heck Reaction*, Wiley-VCH, **2014**, *533*.

109. Y. Monguchi, K. Kunishima, T. Hattori, T. Takahashi, Y. Shishido, Y. Sawama, H. Sajiki, *ACS Catal.*, **2016**, *6*, 3994.

110. F. Perron, K. F. Albizati, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4130.

111. Y. Su, N. Jiao, *Curr. Org. Chem.*, **2011**, *15*, 3362.

112. a) I. Moritani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, *8*, 1119 ; b) Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 7166 ; c) C. Jia, D. Piao, J. Oyamada, W. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Science*, **2000**, *287*, 1992 ; d) C. Jia, W. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 2097.

113. T. B. Patrick, T. Y. Agboka, K. Gorrell, *J. Fluorine Chem.*, **2008**, *129*, 983.

114. T. B. Patrick, A. A. Blay, *J. Fluorine Chem.*, **2016**, *189*, 68.

115. K. Hirotaki, T. Hanamoto, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 8564.

116. Y. Li, D.-H. Tu, Y.-J. Gu, B. Wang, Y.-Y. Wang, Z.-T. Liu, Z.-W. Liu, J. Lu, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, *20*, 4340.

117. I. C. Taracido, E. M. Harrington, R. Hersperger, R. Lattmann, W. Miltz, K. Weigand (Novartis Institutes for Biomedical Research), US20090291942 (A1), **2009**.

118. L. Firmansjah, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 11340.

119. a) H. S. Lee, K. H Kim, S. H. Kim, J. N. Kim, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, *354*, 2419 ; b) Z. He, S. Kirchberg, R. Frohlich, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 3699 ; c) Z. He, B. Wibbeling, A. Studer, *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, *355*, 3639 ; d) N. Gigant, F. Quintin, J. E. Bächvall, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 2796.

120. A. Jutand, *Mechanisms of the Mizoroki-Heck Reaction*, John Wiley & Sons, **2009**.

121. Q. Yao, E. P. Kinney, Z. Yang, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7528.

122. K. Rousée, J.-P. Bouillon, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 540.

123. A. G. Myers, D. Tanaka, M. R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 11250.

124. a) O. Baudoin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 1373 ; b) N. Rodríguez, L. J. Gooßen, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 5030.

125. M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.*, **1966**, *20*, 423.

126. D. Tanaka, S. P. Romeril, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 10323.

127. a) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, B. Melza, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 4824 ; b) L. J. Gooßen, P. P. Lange, N. Rodríguez, C. Linder, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 3906.

128. T. Cohen, R. A. Schambach, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 3189.

129. R. Shang, Y. Fu, Y. Wang, Q. Xu, H.-Z. Yu, L. Liu, *Angew. Chem.*, **2009**, *121*, 9514.

130. L. J. Gooßen, N. Rodríguez, C. Linder, P. P. Lange, A. Fromm, *ChemCatChem*, **2010**, *2*, 430.

131. D. Mitchell, D. M. Coppert, H. A. Moynihan, K. T. Lorenz, M. Kissane, O. A. McNamara, A. R. Maguire, *Org. Process Res. Dev.*, **2011**, *15*, 981.

132. F. Klotter, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 2473.

133. A. Shard, N. Sharma, R. Bharti, S. Dadhwal, R. Kumar, A. K. Sinha, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 12250.

134. A. Voutchkova, A. Coplin, N. E. Leadbeaterb, R. H. Crabtree, *Chem. Commun.*, **2008**, 6312.

135. K. Xie, Z. Yang, X. Zhou, X. Li, S. Wang, Z. Tan, X. An, C.-C. Guo, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1564.

136. F. Zhang, M. F. Greaney, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 2768.

137. E. Elkik, C. Francesch, *Bull. Chem. Soc. Fr.*, **1968**, 1371.

138. A. J. Borah, G. Yan, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 8094.

139. Z. Wang, Q. Ding, X. He, J. Wu, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 863.

140. M. Yamashita, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 592.

141. G. Cahiez, A. Moyeux, M. Poizat, *Chem. Comm.*, **2014**, *50*, 8982.

142. Z. Cui, X. Shang, X.-F. Shao, Z.-Q. Lui, *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 2853.

143. H. Yang, P. Sun, Y. Zhu, H. Yan, L. Lu, X. Qu, T. Li, J. Mao, *Chem. Comm.*, **2012**, *48*, 7847.

144. J. Zhao, H. Fang, J. Han, Y. Pan, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, *9*, 1718.

145. a) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 174 ; b) R. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 10269 ; c) J. Roger, A. L. Gottumukkala, H. Doucet, *ChemCatChem*, **2010**, *2*, 20 ; d) K. Hirano, M. Miura, *Synlett*, **2011**, 294 ; e) C. Verrier, P. Lassalas, L. Théveau, G. Quéguiner, F. Trécourt, F. Marsais, C. Hoarau, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, *7*, 1584.

146. K. Rousée, C. Schneider, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, V. Levacher, C. Hoarau, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 15000.

147. B. Loev, R. E. Brown, F.–C. Huang. H. Jones (USV Pharmaceutical Corporation), EP0127066 (A2), **1984**.

148. a) A. K. Singh, R. Parthsarthy, M. J. Lohani, *Chem. Pharm. Res.*, **2012**, *4*, 779 ; b) A. M. Chinnaiyan, S. Lnu, Q. Cao, (The Regents of the University of Michigan), WO2011103016 (A2), **2011**.

149. a) S. P. Wren, G. M. Wynne, F. X. Wilson, S. D. Poignant (BioMarin IGA, Ltd), WO2010/112093 (A1), **2010** ; b) S. P. Wren, G. M. Wynne, F. X. Wilson (BioMarin IGA, Ltd), WO2010/112092 (A1), **2010**.

150. a) G. D. Vo, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 11049 ; b) C. W. Cheung, D. S. Surry S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3734.

Utilisation d'alcènes fluorés pour la synthèse et la fonctionnalisation de dérivés (hétéro)aromatiques et de composés phosphorés

Les fluoroalcènes, du fait de leurs propriétés physico-chimiques singulières, sont des composés intéressants présents dans de nombreux domaines comme les matériaux polymères, l'agrochimie ou encore la chimie médicinale. Les mono-fluoroalcènes présentent des similarités électroniques et géométriques avec la liaison amide et sont donc de très bons mimes de la liaison peptidique. Néanmoins, la synthèse et la fonctionnalisation de ces composés représente toujours à l'heure actuelle un enjeu synthétique important. Au cours de cette thèse deux briques moléculaires ont été préparées pour développer de nouvelles méthodes d'accès aux fluoroalcènes : les *gem*-bromofluoroalcènes et les α-fluoroacrylates.

Les *gem*-bromofluoroalcènes ont été employés dans deux méthodologies. La première consiste en une mono-catalyse au cuivre pour réaliser la fluoroalcénylation d'hétérararyles par fonctionnalisation catalytique de la liaison C-H de dérivés de type azoles. La seconde consiste en la phosphination des *gem*-bromofluoroalcènes par des phosphines boranes, dans le but d'obtenir de nouvelles phosphines originales.

Les α-fluoroacrylates et les acides α-fluoroacryliques ont été utilisés dans deux réactions complémentaires. Une réaction de Heck a été employée pour synthétiser des α-fluoroacrylates tri- et tétrasubstitués, offrant une nouvelle voie d'accès à ces composés. Quant aux acides α-fluoroacryliques, ils ont été utilisés dans une méthode innovante de couplage décarboxylant/déshydrogénant avec des azoles. En effet, il s'agit du premier exemple de couplage décarboxylant/déshydrogénant sur des alcènes.

Synthesis and functionalisation of (hétéro)arenes and phosphorus-containing compounds

The fluoroalkenes are compounds with relevant physico-chemical properties and are used in various fields as polymers, agrochemistry or medicinal chemistry. Mono-fluoroalkenes can be used as an effective peptidic bond mimic because of their electronic and geometric similarity with the amide bond. Nevertheless, this interesting moiety still suffers from difficulty of synthesis which constitute a synthetic challenge. For that purpose, two build-blocks (*gem*-bromofluoroalkenes and α-fluoroacrylates) were used during this thesis to develop new access to mono-fluoroalkenes.

The first one is the *gem*-bromofluoroalkenes moiety were used for the development of two methodologies. First, a copper-catalysed fluoroalkenylation *via* C-H bond functionalisation of heteroaryles has been reported. Then, the second methodology is the phosphination of *gem*-bromofluoroalkenes using phosphines boranes, in the goal to get new kind of phosphines.

The second building-blocks used are the α-fluoroacrylates and α-fluoroacrylic acids which have been involved in two complementary reactions. A Heck reaction allowed the synthesis of tri- and tetrasubstitued α-fluoroacrylates, giving a new access to these compounds. α-Fluoroacrylic acids were used in a decarboxylative/deshydrogenative cross-coupling with azoles. Indeed, it is the first example of decarboxylative/deshydrogenative cross-coupling with alkenes.