HAL
open science

Utilisation de fluoroalcènes en réaction de métathèse

Augustin Nouaille

To cite this version:

Augustin Nouaille. Utilisation de fluoroalcènes en réaction de métathèse. Chimie organique. Normandie Université, 2020. Français. NNT : 2020NORMIR25 . tel-03258882

HAL Id: tel-03258882

https://theses.hal.science/tel-03258882

Submitted on 12 Jun 2021

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 de fluoroalcènes en réaction de métathèse

Présentée et soutenue par

Augustin NOUAILLE

Thèse soutenue publiquement le 11 décembre 2020 devant le jury composé de		
Mme Francine AGBOSSOU-NIEDERCORN	Directeur de recherche à l'université de Lille 1	Rapporteur
M. Grégory CHAUME	Maître de conférences à l'université de Cergy-Pontoise	Rapporteur
M. Abderrahmane AMGOUNE	Professeur à l'université de Lyon	Examinateur
M. Xavier PANNECOUCKE	Professeur à l'INSA de Rouen Normandie	Examinateur
M. Thomas POISSON	Professeur à l'INSA de Rouen Normandie	Codirecteur de thèse
M. Samuel COUVE-BONNAIRE	Maître de conférences à l'INSA de Rouen Normandie	Directeur de thèse

Thèse dirigée par le docteur Samuel COUVE-BONNAIRE et codirigée par le professeur Thomas POISSON, laboratoire UMR 6014 COBRA

INSA INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUÉES ROUEN NORMANDIE

ed 508 NC Normande de Chimie

Laboratoire d'excellence SynOrg Des molécules pour le vivant

Laboratoire Cobra Chimie organique et analytique

Sommaire

Remerciements **5**

Préambule **5**

Liste des abréviations **6**

I) Introduction **9**

1) Introduction Générale 9

2) L'atome de Fluor 10

A) Histoire du fluor 10

B) Propriétés du fluor et son influence sur les molécules organiques 11

3) La réaction de métathèse 14

A) Généralités 14

B) Métathèse croisée 19

C) Désactivation du catalyseur. 23

4) Métathèse d'alcènes fluorés 26

A) Métathèse par fermeture de cycle d'alcènes fluorés 27

B) Métathèse croisée d'alcènes fluorés 40

5) Objectifs 49

II) Métathèse croisée de substrats modèles avec des alcènes fluorés **53**

1) Source fluorée : le fluoroacrylate de méthyle ? 53

2) Métathèse croisée d'acrylates non fluorés 55

3) Tests avec le 4-bromostyrène, alcène de type I 58

A) Acrylates fluorés 58

B) Acrylates α-fluorés, β-substitués 61

C) Dérivés allyliques fluorés 64

4) Tests avec les alcools allyliques, partenaires de type II 67

III) Optimisation et étendue de la réaction de métathèse croisée d'alcènes fluorés. **75**

1) Choix d'un nouveau partenaire 75

2) Identification des produits secondaires 77

3) Optimisation 79

4) Utilisation d'additifs pour inhiber la formation des produits secondaires 86

5) Application de la réaction à d'autres alcènes partenaires 89

A) Alcènes possédant une double liaison terminale 89

B) Alcènes possédant une double liaison interne 94

C) Utilisation d'autres substrats fluorés 98

6) Proposition pour la formation de l'alcène de configuration (*Z*) 102

IV) Conclusion et Perspectives 107

Experimental section 113

1) General section 113

2) General Procedures 114

A) General Procedure of the Synthesis of Allylic Alcohols [67] 114

B) General Procedure of the Mizoroki-Heck Reaction [69] 114

C) General Procedure for the Synthesis of 4-Phenylbut-1-ene Derivatives (**A1** to **A24**) 114

D) General Procedure for CM with Methyl 2-Fluoroacrylate 116

3) Experimental Data of the Starting Materials 117

4) Experimental Data of the Cross-Metathesis products 135

References 161

Remerciements

Je tiens à remercier les docteurs Francine Abgossou-Niedercorn et Grégory Chaume ainsi que le professeur Abderrahmane Amgoune pour avoir accepté de juger mon travail réalisé au cours de cette thèse.

Je remercie mes encadrants, le docteur Samuel Couve-Bonnaire ainsi que les professeurs Thomas Poisson et Xavier Pannecoucke sans qui ce projet de thèse n'aurait pas vu le jour mais également pour leur précieuse aide au cours de ces trois dernières années.

Je voudrais remercier mes collègues, aussi bien le personnel technique que mes confrères doctorants ou les affreux post-doctorants. Plus particulièrement les habitants du labo 157 : Ludovic, Matthieux, Mélissa, Xin et même Mu-Yi malgré son départ à l'autre bout du couloir.

Un grand merci à Jérôme Vaussier et Vincent Dalla qui, dans mes jeunes années, m'ont donné goût à la chimie organique ainsi qu'à Julien Brioche pour m'avoir conforté dans l'idée de commencer une thèse dans ce merveilleux domaine de la chimie.

Enfin et surtout, je remercie ma famille qui m'a grandement aidé pour surmonter les moments les plus durs de cette thèse ainsi qu'Aline et Béatrice pour la relecture de ce manuscrit. Mais surtout ma chérie <3 qui me supporte depuis plus de sept ans, je t'aime.

Préambule

Mes travaux de recherche ont été réalisés au sein du laboratoire COBRA de Rouen, dans l'équipe de recherche «Synthèse de Biomolécules Fluorées » dirigée par le Pr. Philippe Jubault. Plusieurs axes de recherche y sont étudiés, comme les cyclopropanes fluorés, les nucléosides fluorés, l'activation C-F par catalyse ou bien les alcènes fluorés. C'est dans ce dernier axe qu'entre ce travail de thèse.

L'objectif de cette thèse est de développer la première réaction de métathèse croisée catalysée au ruthénium pour accéder à des alcènes mono-fluorés trisubstitués.

Liste des abréviations

RMN : Résonnance Magnétique Nucléaire

Bp : point d'ébullition

RCM : métathèse par fermeture de cycle

ROM : métathèse par ouverture de cycle

CM : métathèse croisée

ROMP : métathèse de polymérisation par ouverture de cycle

RCEYM : métathèse d'énynes avec fermeture de cycle

TON : nombre de rotation

TOF : fréquence de rotation

Me : méthyle

Et : éthyle

Bn : benzyle

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

Ts : tosyle

Cbz : carboxybenzyle

Ac : acétyle

Ar : aromatique

FMA : methyl 2-fluoroacrylate

$LiAlH_4$: tétrahydruroaluminate de lithium

UV : Ultra-Violet

TMS : triméthylsilyle

GC-FID : chromatographie gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme

RG : Rendement Global

FG : Groupe Fonctionnel

INTRODUCTION

I) Introduction

1) Introduction Générale

La chimie du fluor connaît un grand essor depuis ces dernières années et de nombreuses molécules fluorées émergent dans différents domaines de la chimie (matériaux, composés bioactifs, agrochimie, électrochimie, …). Néanmoins, la synthèse et la fonctionnalisation de tels composés représentent toujours un enjeu important.

Bien que la réaction de métathèse soit un outil de synthèse puissant en chimie organique, son utilisation pour la formation de fluoroalcènes reste à ce jour un grand challenge synthétique, surtout dans le cadre de la réaction de métathèse croisée de fluoroalcènes (très peu décrite dans la littérature). L'objectif principal de cette thèse, à la frontière entre ces deux domaines (chimie du fluor et métathèse), est le développement d'une voie de synthèse de fluoroalcènes trisubstitués, par métathèse croisée utilisant un catalyseur à base de Ruthénium.

Le premier chapitre de ce manuscrit traitera d'une introduction en deux parties, revenant tout d'abord sur l'atome de fluor, son histoire et son influence sur les molécules organiques puis une introduction sur la réaction de métathèse en mettant l'emphase sur l'état de l'art de cette réaction combinée avec la chimie du fluor, et plus précisément avec les fluoroalcènes.

Le second chapitre de ce manuscrit concernera les premiers « non »-résultats obtenus au cours de cette étude lors de l'utilisation de substrats modèles pour réaliser la réaction de métathèse croisée de fluoroalcènes.

Le troisième chapitre de ce manuscrit montrera notre démarche pour trouver un alcène partenaire efficace en réaction de métathèse croisée. L'étape d'optimisation des conditions réactionnelles sera ensuite détaillée ainsi que l'utilisation de ces conditions optimales avec de nombreux alcènes partenaires pour montrer l'étendu du champ d'application de la méthode.

Enfin, ce manuscrit se termine par une conclusion générale suivi de perspectives possibles à la suite de cette étude.

2) L'atome de Fluor

A) Histoire du fluor

C'est durant le XVIème Siècle qu'est décrite pour la première fois l'utilisation du fluor par Georgius Agricola dans son livre « De re metallica ». Il y est question d'une « pierre qui devient liquide dans les flammes ».[1] Les mineurs Allemands l'appellent « Flußspat » (fluorite en français) pour cette capacité à faciliter la fonte des minéraux en flux. La fluorite agit alors comme un solvant qui réduit la quantité de chaleur (d'énergie) nécessaire à la fonte.

Plus tard au XVIIème Siècle, plusieurs vitriers font mention de l'utilisation d'acide fluorhydrique pour réaliser de la gravure sur verre.[2] Cet acide est formé grâce à l'utilisation de la fluorite chauffée précautionneusement avec de l'acide sulfurique. Mais à cette époque, les éléments constituant cette pierre ou cet acide ne sont pas connus, la réaction chimique en elle-même reste donc inconnue.

Après l'isolement du chlore à la fin du XVIIIème siècle par C.W. Scheele, il a rapidement été prouvé que l'acide chlorhydrique est en fait composé de chlore et d'hydrogène.[3] Avec le parallèle de l'acide chlorhydrique, les chimistes de l'époque font le rapprochement et considèrent alors l'acide fluorhydrique comme composé d'hydrogène et d'un nouvel élément à identifier : le Fluor (nom donné par H. Davy, proposé par A.-M. Ampère lors d'une correspondance en 1812).[4]

Cependant, l'isolement de ce nouvel élément reste à réaliser. Et pendant plus de 70 ans, cette quête occupa de nombreux chimistes comme : H. Davy (1813), G. Aimé (1833), M. Faraday (1834), C. J. et T. Knox (1836), P. Louyet (1846), E. Frémy (1854), H. Kammerer (1862), G. Gore (1870). Puis le chimiste français H. Moissan (1886) parvint, par électrolyse, à isoler du fluor élémentaire.[5] Cette découverte lui valut le prix Nobel de chimie en 1906.[6]

Pendant la seconde guerre mondiale, les scientifiques du projet Manhattan ont utilisé la méthode de H. Moissan (avec de légères modifications) pour former une grande quantité de fluor élémentaire, afin de synthétiser de l'hexafluorure d'uranium (UF_6). C'est ce gaz qui permet la séparation des isotopes de l'uranium, et notamment l'isotope 235 (0.7 % d'abondance) qui, une fois en quantité suffisante, fournit le combustible permettant la création d'une arme nucléaire d'une puissance jusqu'alors inimaginable.[7]

De nos jours, grâce à ses propriétés fascinantes, nous retrouvons du fluor absolument partout, en tant que fluorure pour agir sur la protection dentaire (dans l'eau, dentifrice, sel …), mais aussi dans des

---

[1] Agricola, G. *De re metallica*; The mining magazine, **1950**. Traduit de l'édition latine de **1556** par Hoover, H.C. ; Hoover, L.H.
[2] Partington, J. R. *Mem. Proc. Manchester, lit. philos. soc* **1923**, *67*, 73.
[3] Chabot H., *L'Act. Chim.* **2008**, *316*, 41.
[4] Imprimées dans : *Annal. Chim. Phys.* **1885**, *4*, 5.
[5] Moissan, H. *C. r. hebd. séances Acad. sci.* **1886**, *102*, 1543.
[6] Pour l'histoire du fluor avant son isolement par H. Moissan : Banks, R. E. *J. Fluorine Chem.* **1986**, *33*, 3.
[7] Goldwhite, H. *J. Fluorine Chem.* **1986**, *33*, 109.

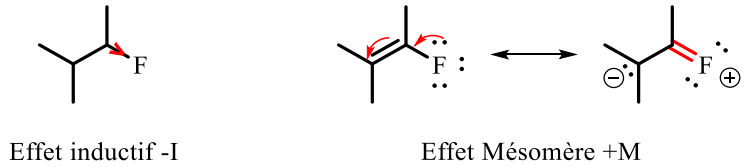
molécules de différents domaines de la chimie comme les polymères (Teflon©), l'agrochimie (amidoflumet), la chimie pharmaceutique (fluvoxamine) ou encore l'électrochimie (cryolithe).

B) Propriétés du fluor et son influence sur les molécules organiques

Le fluor est le premier élément de la famille des halogènes (Cl, Br, I). Avec son rayon de van der Waals de 1,47 Å, il se place parmi les plus petits atomes du tableau périodique (l'hydrogène étant le plus petit avec un rayon de 1,20 Å). C'est également l'élément le plus électronégatif avec une valeur de 3,98 sur l'échelle de Pauling.[8]

De plus, l'unique isotope stable du fluor est le ^{19}F et possède un spin de ½ avec une abondance relative naturelle de 100 %, ce qui fait de la RMN une méthode d'analyse de choix pour les composés fluorés.

Par ailleurs, l'atome de fluor possède un effet inductif -I, dû à son électronégativité, mais il est également capable de produire un effet +M, par mésomérie, en délocalisant un de ses doublets non-liants sur une liaison insaturée en position α (Figure 1).[9]



Effet inductif -I Effet Mésomère +M

Figure 1 : Effets inductif et mésomère du fluor

a) Liaison carbone-fluor

Dans la figure suivante, différentes énergies de dissociation et tailles de liaison carbone-atome sont indiquées (Figure 2). Nous pouvons remarquer les valeurs remarquables de la liaison carbone-fluor (C-F). En effet, la forte électronégativité du fluor lui permet d'attirer fortement les électrons de la liaison C-F, ce qui induit une forte densité électronique sur le fluor. Cette liaison est donc fortement polarisée, mais possède néanmoins une très forte énergie de dissociation. Ceci est dû à un recouvrement idéal des orbitales 2s et 2p entre le fluor et le carbone rendant la liaison C-F très stable et particulièrement courte (1.35 Å en moyenne contre 1.77 Å pour la liaison C-Cl). La longueur de la liaison C-F se réduit d'autant plus que le carbone est substitué par plus d'atome de fluor (jusqu'à 1.32 Å dans le cas du CF_4).

[8] O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308.
[9] Hudlicky, M.; Pavlath A. E. *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II, Am. Chem. Soc.* **1995**, 977. 31

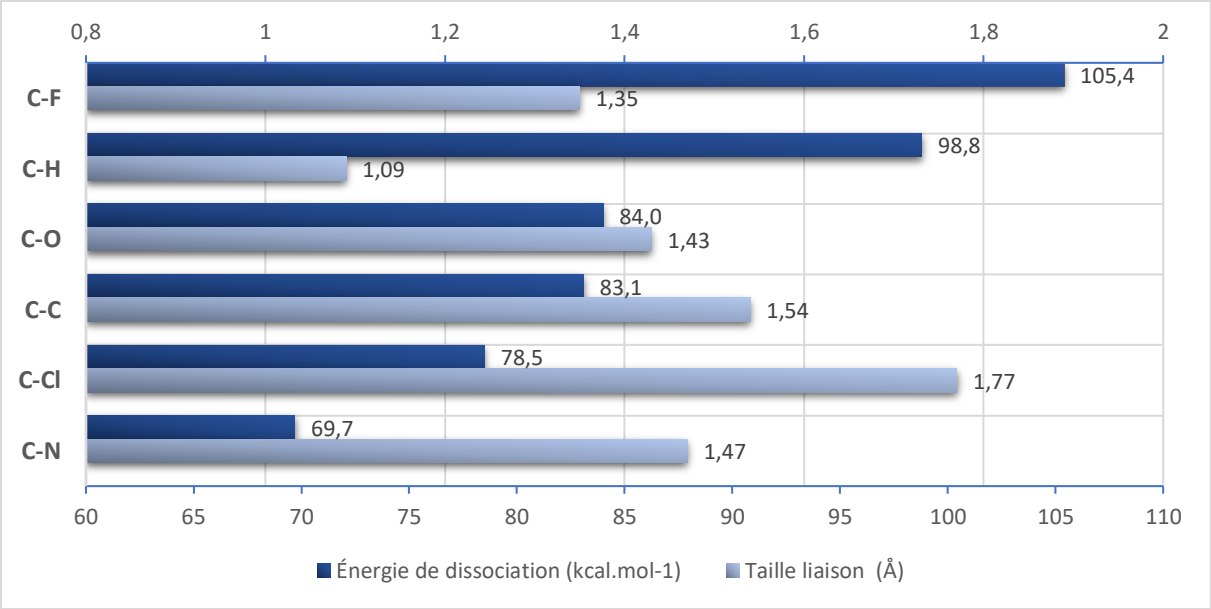


Figure 2 : Énergies de dissociation et tailles de liaison communes en chimie organique

b) *Impact sur une molécule*

L'électronégativité de l'atome de fluor a un impact très important sur le pKa des fonctions chimiques voisines. En effet, cette électronégativité facilite la stabilisation des charges négatives en position β ce qui rend les fonctions plus acides. Par exemple, l'acide acétique possède un pKa de 4,79 alors que son équivalent tri-fluoré, l'acide trifluoroacétique, possède un pKa bien plus faible de 0,23 (Figure 3).[10]

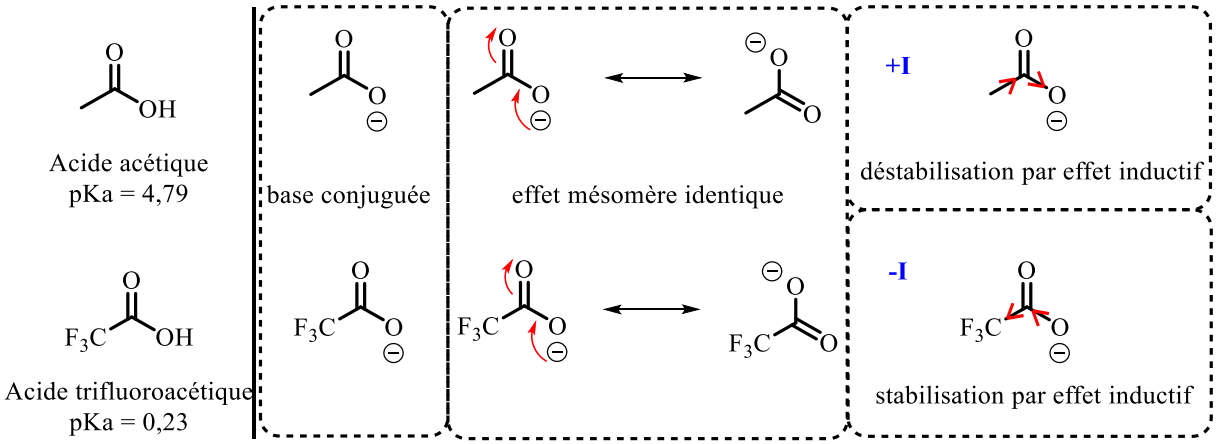
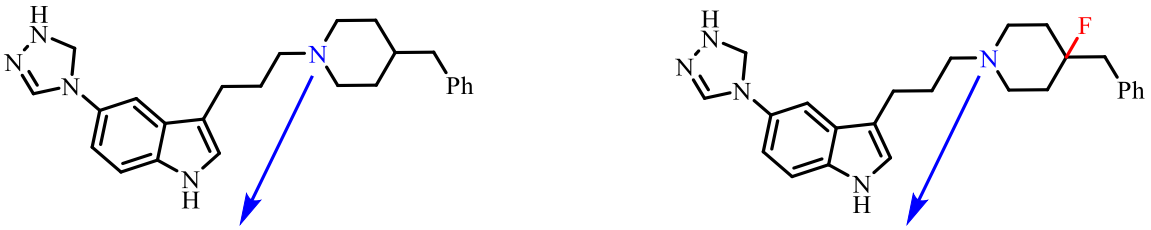


Figure 3 : comparaison du pKa de l'acide acétique et de l'acide trifluoroacétique.

La présence d'un atome de fluor permet également de diminuer la basicité et la nucléophilie de fonctions proximales comme les amines, ce qui peut impacter les propriétés pharmacochimiques d'une biomolécule. Par exemple la molécule **A** (Figure 4) possède une bonne activité au regard du récepteur

[10] Muckerman, J. T.; Skone, J. H.; Ning, M.; Wasada-Tsutsui, Y. *Biochim. Biophys. Acta - Bioenerg.* **2013**, *1827*, 882.

$5HT_{1D}$ mais son absorption est limitée. L'analogue fluoré **B** possède une meilleure activité tout en étant mieux absorbé que la molécule **A**. Les auteurs ont émis l'hypothèse que la réduction du pKa de l'azote du motif pipéridine, grâce au fluor, et la diminution concomitante de la basicité de la molécule **B** expliquaient ces meilleurs résultats.[11]



A pKa = 9.7 **B** pKa = 8.8

Figure 4 : pKa des dérivés de la pipéridine.

Une autre propriété physico-chimique impactée par le fluor est le point d'ébullition (bp). En effet, dans la majorité des cas, une molécule fluorée aura un bp plus faible que son homologue non-fluoré, mais il existe de rares cas où le bp sera plus élevé.[12] Par exemple, pour les fluoro-méthanes, la présence d'un ou deux atomes de fluor va augmenter le bp de -161 °C (méthane) à -78,6 °C puis -51,6 °C. Le moment dipolaire est maximum pour CH_2F_2, ce qui implique de plus fortes interactions intermoléculaires et donc une température d'ébullition plus élevée. C'est pourquoi avec trois ou quatre fluors portés par le carbone, le bp va diminuer à -82,2 °C puis -128 °C, leurs moments dipolaires étant plus faibles que pour le CH_2F_2. Ce comportement n'est pas observé avec d'autres halogéno-méthanes comme le chlore ou le brome (Figure 5).[13] Il est donc difficile de prévoir l'action du fluor sur le bp. Cependant, du fait de sa faible polarisabilité et de la petite taille du fluor, les interactions intermoléculaires sont plus faibles, ce qui implique, en général, une tension de vapeur plus forte et un bp plus faible.

[11] (a) Shah, P.; Westwell, A. D. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2007**, *22*, 527. (b) van Niel, M. B.; Collins, I.; Beer, M. S.; Broughton, H. B.; Cheng, S. K. F.; Goodacre, S. C.; Heald, A.; Locker, K. L.; MacLeod, A. M.; Morrison, D.; et al. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2087.
[12] Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3.
[13] J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine, John Wiley & Sons, Inc.*, **2008**.

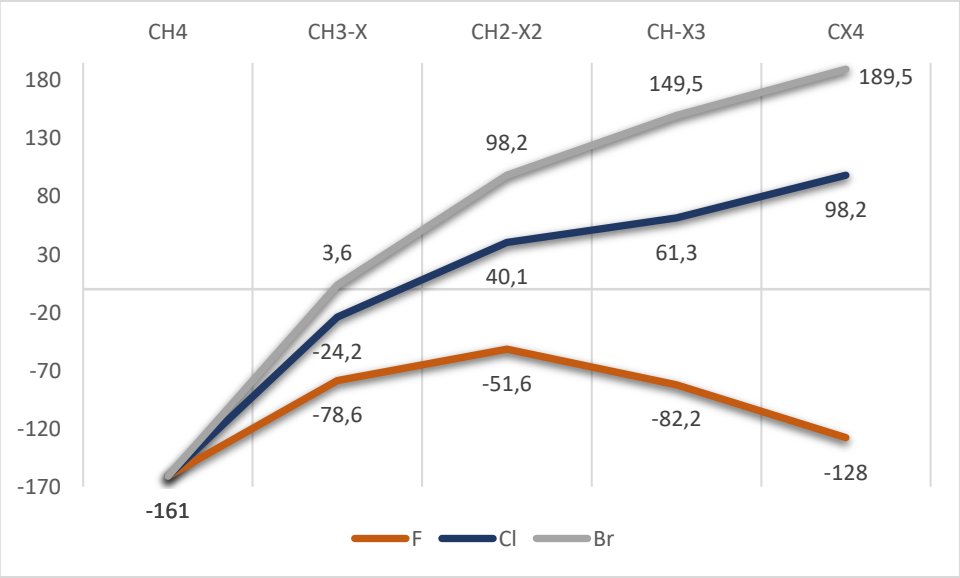


Figure 5 : Évolution du point d'ébullition des halogéno-méthanes.

Le dernier paramètre physico-chimique dont nous discuterons concernant les composés fluorés est la lipophilie. Celle-ci est un paramètre important pour la chimie médicinale et permet de rendre compte de l'aptitude d'un composé à être absorbé par une membrane lipidique. Ce paramètre est mesuré de façon empirique grâce au logarithme du coefficient de partage (log P) d'une substance entre le *n*-octanol et l'eau. Il est aussi important de savoir que la solubilité d'une substance fluorée décroît davantage dans l'eau que dans le *n*-octanol. La mesure du coefficient de partage, dans le cas des molécules fluorées, reflète donc plus le manque d'affinité relatif des composés fluorés pour chacune des deux phases. Il faut donc bien différencier lipophilie et hydrophobie dans le cas des molécules fluorées. Il est alors possible de distinguer trois cas : 1) les composés aromatiques : la présence de fluor augmente le log P par rapport à leurs homologues non fluorés ; 2) les chaines aliphatiques : la présence partielle de fluor diminue généralement le log P ; 3) les molécules perfluorées : elles ne sont ni solubles dans la phase organique, ni solubles dans la phase aqueuse constituant ainsi une troisième phase, appelée phase perfluorée.[13]

3) La réaction de métathèse

A) Généralités

La réaction de métathèse est une réaction très importante en chimie organique. C'est un outil puissant à disposition des chimistes pour réorganiser deux alcènes en deux nouvelles molécules. Bien que son nom lui fût donné par Calderon en 1967, en s'inspirant du grec : *meta* (changer) *tera* (place), c'est en 1931 qu'elle fût observée pour la première fois.[14] Frolich et Schneider ont reporté la formation de faible quantité d'éthylène et de but-2-ène lorsque du propylène était soumis à 0.2 atmosphère de pression et une température de 752 °C. Cependant le développement de la version catalytique de cette réaction n'a

[14] Schneider, V.; Frolich, P. K. *Ind. Eng. Chem.* **1931**, *23*, 1405.

été possible que dans les années 1950, grâce aux travaux de plusieurs chimistes : Eleuterio (1956), Peters (1960), Banks et Bailey (1964), qui ont tous étudié cette réaction en utilisant différents catalyseurs au molybdène supportés sur alumine (Figure 6).[15]

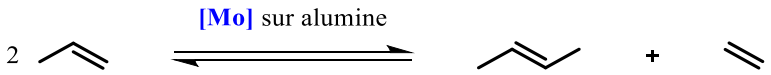


Figure 6 : Dismutation du propylène en présence de catalyseurs au molybdène.

C'est Calderon en 1967 qui émit l'hypothèse que ces produits viendraient du clivage et de la recombinaison des doubles liaisons des alcènes.[16] Dès lors de plus en plus de chimistes se sont intéressés à cette réaction dans le but d'élucider le mécanisme et ainsi mieux comprendre le phénomène de métathèse.

En 1970, les chimistes français Yves Chauvin et Jean-Louis Hérisson, l'un de ses étudiants, ont proposé un mécanisme dont l'intermédiaire est un métallacyclobutane (Figure 7).[17] Alors que Bradshaw avait proposé un intermédiaire « quasi-cyclobutane » ne satisfaisant pas la communauté scientifique à l'époque, la représentation métallacyclobutane de Chauvin fut mieux accueillie car elle « n'est par ailleurs pas en contradiction avec l'ensemble des observations antérieures ».[17,18]

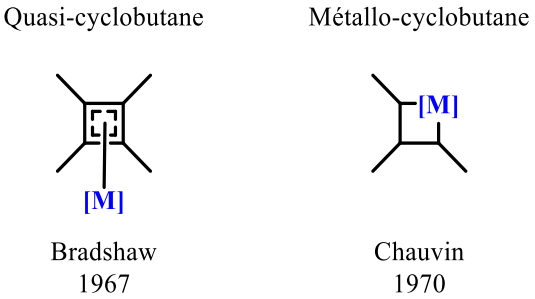


Figure 7 : Intermédiaire proposé par Bradshaw et Chauvin

Le mécanisme proposé par Chauvin (Schéma 1) débute par une étape dite d'initiation. L'alcène et le métal se rapprochent et forment un des deux métallacyclobutanes possibles par réaction apparentée à une cycloaddition [2+2]. Cette approche est conditionnée par les différents groupements portés par les deux parties ainsi que par la nature de l'espèce catalytique. S'en suit une réaction correspondant à une rétro-cycloaddition [2+2] pour donner l'espèce métallique **A** (ou **A'** suivant l'approche initiale) et un alcène en quantité catalytique. Vient alors l'étape principale dite catalytique pour former le produit de

[15] (a) Zecchina, A.; Califano, S. *The Development of Catalysis: A History of Key Processes and Personas in Catalytic Science and Technology*, Wiley. **2017**. (b) Peters, E. F.; Evering, B. L. **1960** patent: US2963447A. (c) Banks, R. L.; Bailey, G. C. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1964**, *3*, 170.
[16] Calderon, N.; Chen, H. Y.; Scott, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3327.
[17] Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Die Makromol. Chemie* **1970**, *141*, 161.
[18] L'intermédiaire « quasi-cyclobutane » s'apparente à une cycloaddition [2+2] entre deux alcènes, interdite par les règles de Woodward-Hoffman du fait de la trop haute barrière énergétique à franchir pour réaliser la réaction.

métathèse. Deux nouveaux métallacyclobutanes sont alors formés grâce à l'alcène de départ et l'espèce métallique **A**. L'un permet de former une molécule semblable à l'alcène de départ, on parle alors de métathèse dégénérée, tandis que le second permet de former le produit de métathèse.

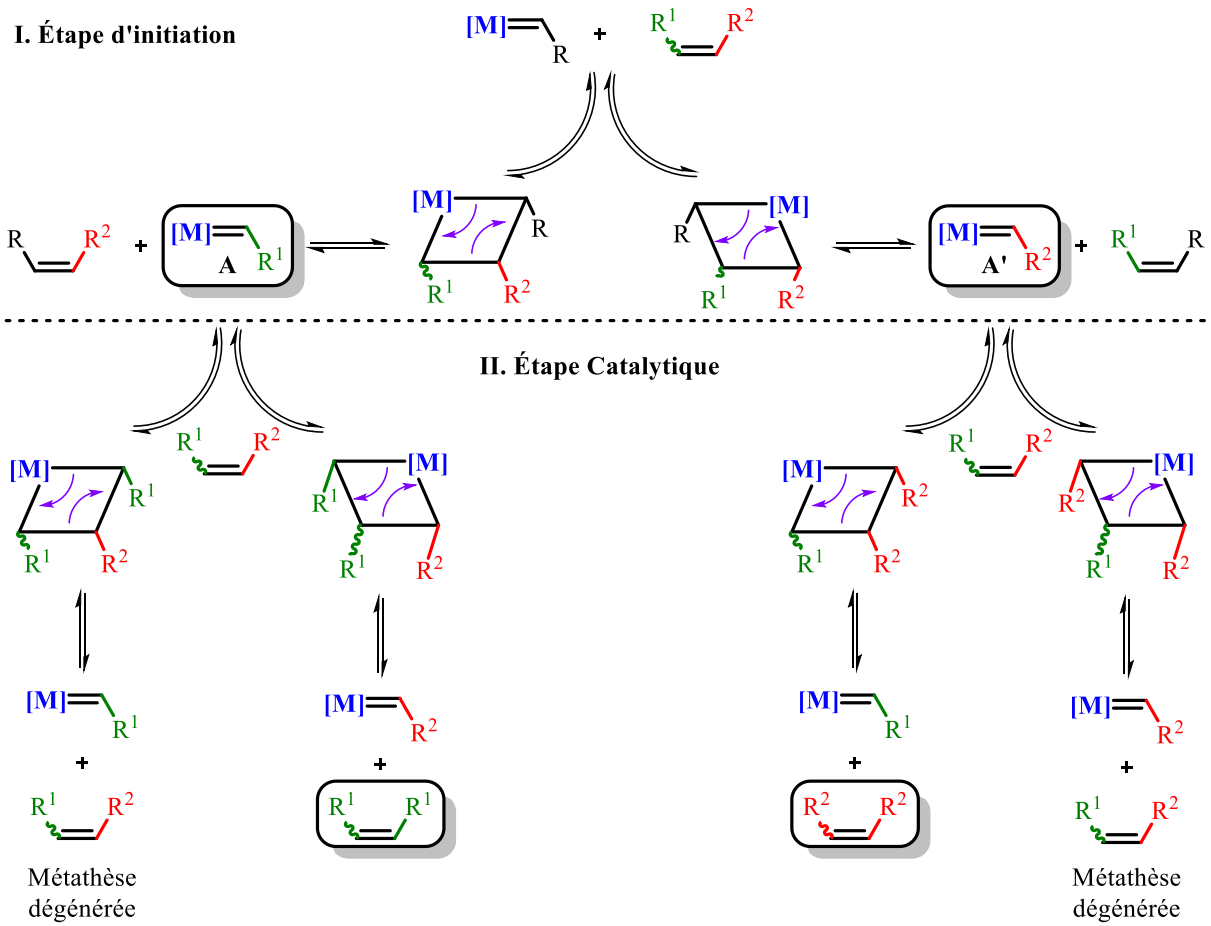


Schéma 1 : Mécanisme de métathèse proposé par Yves Chauvin.

À la suite de cette publication, de nombreux travaux de recherche sont venus appuyer ce mécanisme pour prouver cette hypothèse par des résultats expérimentaux.[19] Ce mécanisme a été totalement validé après les travaux de Thomas Katz, Robert Grubbs et Richard Schrock.

Katz fut l'un des premiers à valider ce mécanisme expliquant en 1975 dans sa publication : « *Since metal-carbenes and four-membered rings containing metals are known species and additions to olefins are common, this proposal requires no unusual theoretical explanation.* ».[20] En effet, le type de réactifs et d'intermédiaires proposés par Chauvin étaient connus et existaient, ce qui, pour Katz, renforçait la

[19] (a) Soufflet, J.-P.; Commereuc, D.; Chauvin, Y. *C. R. Acad. Sc. Paris* **1973**, *276*, 169. (b) Casey, C. P.; Burkhardt, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7808. (c) Muetterties, E. I. *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 951. (d) Chauvin, Y.; Commereuc, D.; Cruypelinck, D. *Die Makromol. Chemie* **1976**, *177*, 2637.
[20] (a) Katz, T. J.; McGinnis, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592. (b) McGinnis, J.; Katz, T. J.; Hurwitz, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 605. (c) Katz, T. J.; Lee, S. J.; Acton, N. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4247. (d) Katz, T. J.; Acton, N. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4251.

viabilité du mécanisme proposé par Chauvin. Puis l'équipe de Katz utilisa pour la première fois un complexe métal-carbène isolable, pour initier la réaction de métathèse sans co-catalyseur.[20]

Grubbs, qui avait initialement proposé un intermédiaire de type métallacyclopentane, différent de celui de Chauvin pour la métathèse croisée (Figure 8), a par la suite publié une étude mécanistique basée sur l'utilisation d'éthylène deutéré.[21] L'analyse de la réaction avec différents catalyseurs et différents éthylènes deutérés (zéro, deux ou quatre deutériums remplaçant les hydrogènes), afin d'étudier les échanges de groupement, a montré que le mécanisme proposé par Chauvin était « le plus cohérent ».[21]

Métallacyclopentane

Figure 8 : Intermédiaire proposé par Grubbs en 1972

Schrock a ensuite offert une meilleure compréhension de la réaction grâce à la caractérisation complète des complexes métalliques formés pendant la réaction.[22] Par la suite, il développa une large gamme de catalyseurs à base de tungstène et de molybdène, métaux reconnus comme étant les plus réactifs en métathèse.[23] C'est à partir de ce moment que la métathèse est sortie de son contexte industriel et a pris son essor en synthèse organique, avec l'arrivée de nombreux catalyseurs commerciaux, efficaces en synthèse organique (Figure 9).[24] Ces catalyseurs, à base de molybdène, permettent d'effectuer des métathèses difficiles, mais sont néanmoins fortement sensibles à l'atmosphère ambiante (humidité, oxygène).

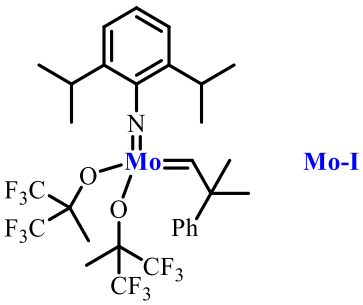


Figure 9 : Catalyseur de Schrock (Mo-I).

[21] (a) Grubbs, R. H.; Brunck, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2538. (b) Grubbs, R. H.; Burk, P. L.; Carr, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3265.
[22] (a) Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 98. (b) McLain, S. J.; Wood, C. D.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4558.
[23] Schaverien, C. J.; Dewan, J. C.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2771.
[24] Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.

Quelques années plus tard, Grubbs a mis au point une autre série de catalyseurs, désormais commerciaux, à base de ruthénium (Figure 10).[25] Bien que moins réactifs que ceux développés par Schrock, ces nouveaux catalyseurs sont bien plus stables à l'air et à l'eau que les précédents, et tolèrent de nombreux groupes fonctionnels.

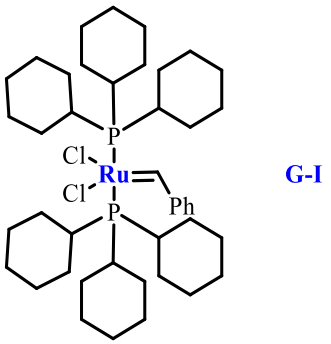


Figure 10 : Catalyseur de Grubbs (G-I).

En 2005, pour la découverte du mécanisme de la métathèse, Yves Chauvin fut récompensé par le prix Nobel de chimie. Le prix a été partagé avec Robbert Grubbs et Richard Schrock pour leur contribution au développement de la métathèse en synthèse organique.[26]

Au fil des années, les différentes réactions de métathèse ont été classifiées en plusieurs catégories dépendant du produit formé. Les plus connues étant : la métathèse par fermeture de cycle (RCM : Ring Closing Metathesis) (Figure 11, eq. a), la métathèse par ouverture de cycle (ROM : Ring Opening Metathesis) (Figure 11, eq. a), la métathèse croisée (CM : Cross Metathesis) (Figure 11, eq. b), la métathèse de polymérisation par ouverture de cycle (ROMP : Ring Opening Metathesis Polymerisation) (Figure 11, eq. c) et la métathèse d'énynes avec fermeture de cycle (RCEYM : Ring Closing EnYne Metathesis) (Figure 11, eq. d).

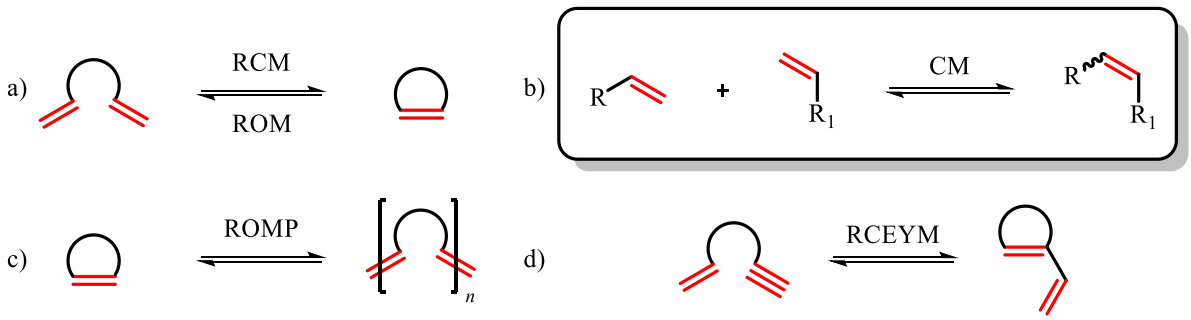


Figure 11 : Différents types de réactions de métathèse.

[25] (a) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039. (b) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100.
[26] Chauvin, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740.

Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont porté sur la métathèse croisée, c'est pourquoi nous nous concentrerons sur ce type de métathèse dans la partie suivante. Les autres types de métathèse ne seront donc pas détaillés dans la suite du manuscrit.

B) Métathèse croisée

La métathèse croisée est un outil très puissant en chimie organique. Cette réaction intermoléculaire, met en jeu deux alcènes et peut mener à différents produits de réaction. En effet, la complexité majeure de cette réaction vient du contrôle de sa sélectivité, car cette réaction faite avec deux alcènes possédant quatre groupements différents peut engendrer jusqu'à seize produits dissemblables (Figure 12).

Du point de vue de la stéréosélectivité, l'alcène le plus stable, celui de configuration (*E*) est généralement formé préférentiellement. Concernant la chimio-sélectivité, deux types de produits peuvent être obtenus : le produit croisé lorsque les deux alcènes réagissent ensemble, et l'homodimérisation lorsqu'un des alcènes réagit avec un autre exemplaire de lui-même.

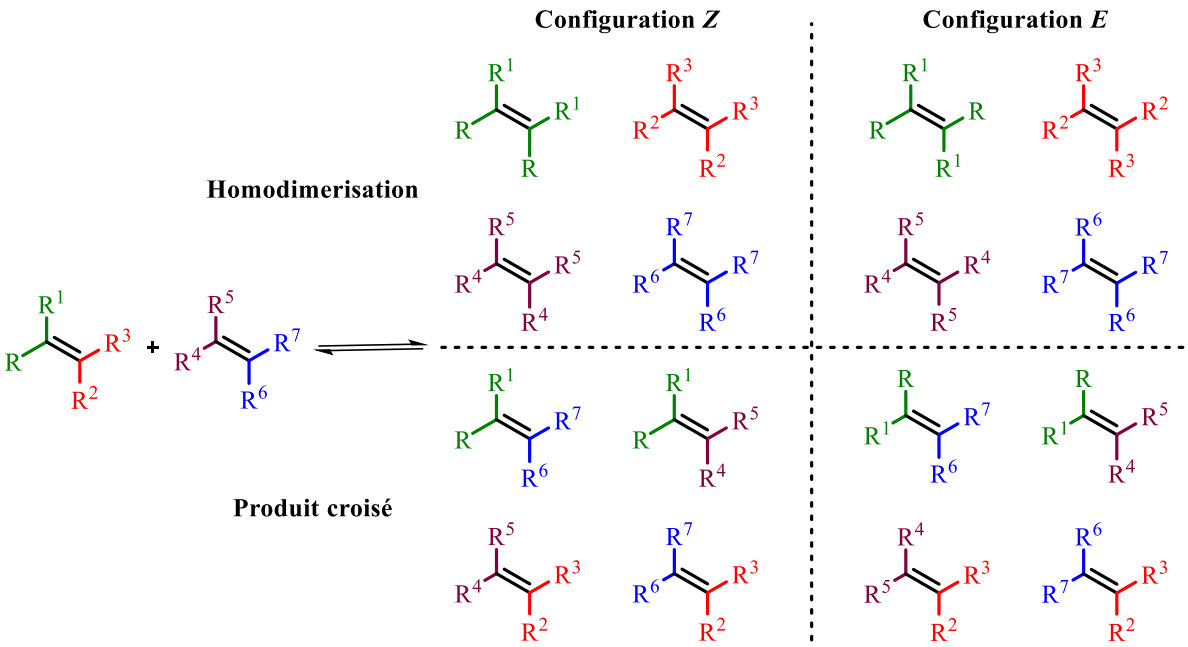


Figure 12 : Complexité due à la sélectivité en métathèse croisée.

a) *Classification de Grubbs (2003)*

En 2003, l'équipe de Grubbs a publié un modèle général pour expliquer et prédire la sélectivité de la métathèse croisée d'alcènes, en fonction de la famille de catalyseurs utilisée (Tableau 1).[27] Dans ce modèle empirique, les alcènes sont classés selon leur propension à fournir le produit d'homodimérisation et la réactivité de ce dernier. Quatre types d'alcènes ont alors été identifiés :

[27] (a) Chatterjee, A. K.; Choi, T. L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360. (b) O'Leary, D. J.; O'Neil, G. W. *Cross-Metathesis* dans *Handbook of Metathesis*; Wiley-VCH, **2015**; Vol. 2, 171.

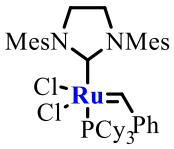
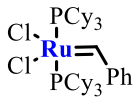
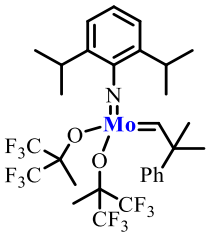
	 Grubbs II (**G-II**)	 **G-I**	 **Mo-I**
Type I	Alcènes terminaux, alcools (I) allyliques, esters boroniques allyliques, halogénures d'allyles, styrènes (sans substituant encombrant en *ortho*), phosphonates d'allyles, silanes allyliques, oxydes de phosphines allylés, thioethers allyliques, amines allyliques protégées.	Alcènes terminaux, silanes allyliques, alcools (I) /éthers /esters allyliques, esters boroniques allyliques, halogénures d'allyles.	Alcènes terminaux, silanes allyliques
Type II	Styrènes (avec substituant encombrant en *ortho*), acrylates, acrylamides, acides acryliques, acroléines, cétones vinyliques, alcools (III) allyliques non protégés, époxydes de vinyles, alcools (II) allyliques, alcènes perfluorés.	Styrènes, alcools (II) allyliques, dioxolanes vinyliques, boranes vinyliques.	Styrènes, stannanes allyliques.
Type III	Alcènes 1,1-disubstitués, alcènes trisubstitués non-encombrés, phosphonates vinyliques, phénylvinylsulfones, carbones (IV) allyliques, alcools (III) allyliques protégés.	Siloxanes vinyliques	Amines allyliques (III), acrylonitriles
Type IV	Nitro-alcènes, alcools allyliques trisubstitués (O-protégés)	Alcènes 1,1-disubstitués, dérivés carbonylés α,β-insaturés disubstitués, carbones (IV) allyliques, alcènes perfluorés, amines allyliques (III) protégées	Alcènes 1,1-disubstitués

Tableau 1 : Exemples d'alcènes classés par type et par catalyseur.

- **Type I** : Réactifs en CM, ces alcènes homodimérisent rapidement et l'homodimère est actif en réaction de métathèse croisée.
- **Type II** : Réactifs en CM, ces alcènes ont une homodimérisation plus lente et l'homodimère réagit avec parcimonie en réaction de métathèse croisée.
- **Type III** : Réactifs en CM, ces alcènes ne font pas d'homodimérisation.
- **Type IV** : Ces alcènes sont inertes en réaction de métathèse croisée, mais ne désactivent pas le catalyseur.

Grâce à cette classification, la sélectivité en CM est devenue plus rationnelle. Cette classification reste basée sur l'expérience et un alcène peut changer de type de classification en fonction du catalyseur employé. Par exemple, les styrènes sont généralement de type I en présence de catalyseur de Grubbs de deuxième génération (**G-II**, Schéma 2**)**, alors qu'ils sont considérés comme type II en présence de catalyseur de Schrock (Tableau 1).

Lorsque deux alcènes de type I sont mis en commun, la réaction n'est pas sélective et une répartition statistique a lieu (Schéma 2). Il est donc nécessaire d'employer un excès d'un des deux alcènes. Par exemple, deux équivalents d'1,4-diacétoxy-2-butène sont nécessaires pour obtenir 80 % de produit croisé désiré.

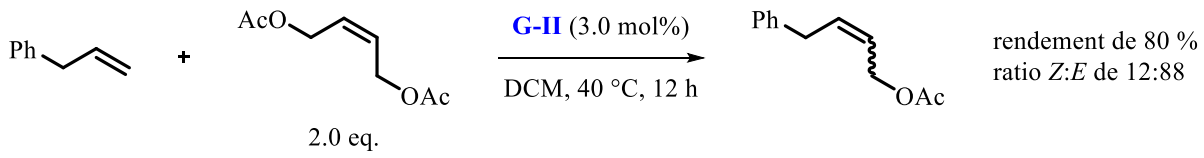


Schéma 2 : Métathèse croisée de deux alcènes de type I.

A contrario, il est possible d'obtenir d'excellentes sélectivités tout en gardant un mélange stœchiométrique des deux substrats de départ lors de l'utilisation d'alcènes de deux types différents. En effet, lorsqu'un des deux alcènes forme son homodimère plus lentement que l'autre, la réaction va mener majoritairement au produit croisé (Schéma 3).

Par exemple, l'acrylate de méthyle (type II) dimérise lentement, impliquant que la constante de réaction K_2 est plus faible que K_1 et K_3. La réaction présentée dans l'équation b) est alors la moins rapide des trois. La formation d'éthylène, qui s'échappe du milieu réactionnel par volatilité, induit une force motrice qui favorise la réaction de CM (principe de Le Chatelier). Étant donné que depuis l'acrylate de méthyle, le chemin le plus rapide qui mène à la formation d'éthylène passe par la CM avec l'alcène de type I (équation c), le produit croisé sera alors favorisé même en utilisant des quantités stœchiométriques d'alcènes I et II.[28]

[28] Conditions réactionnelles : **G**-II (2.0 mol%), DCM, 40 °C, 12 h. **98 % de produit isolé**. Réf : Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3171.

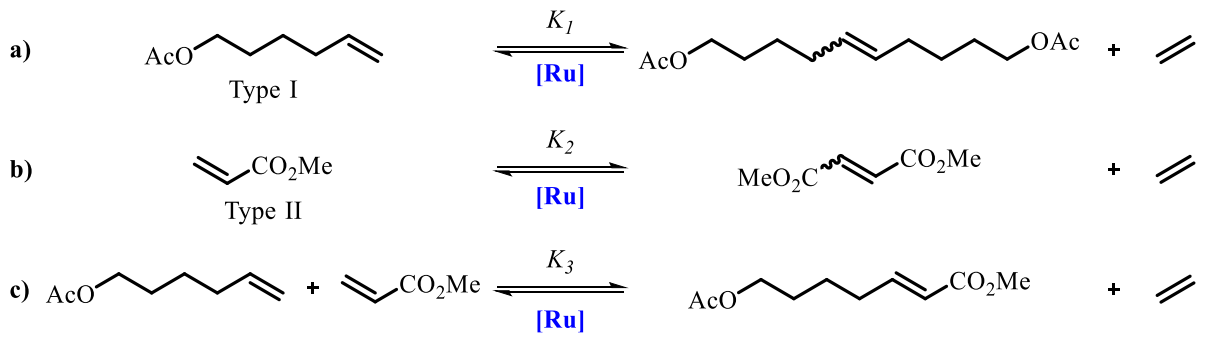


Schéma 3 : Métathèse d'alcènes de type I et II.

Dans le cas des alcènes de type III, l'homodimérisation n'est pas possible. La formation de produit croisé avec un alcène de type I est alors encore plus favorisée que dans le cas d'une réaction entre des alcènes de type I et II. Dans cet exemple (Schéma 4), l'alcène de type II donne un rendement modeste de 58 % vers le produit issu de métathèse croisée. Mais en substituant la fonction alcool par un éther de silyle OTBS, groupement protecteur encombré, l'alcène passe du type II au type III, empêchant ainsi l'homodimérisation, ce qui a permis d'obtenir 97 % de produit désiré.[27]

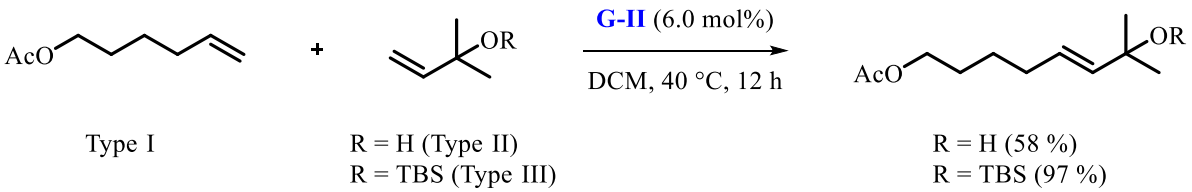


Schéma 4 : Comparaison entre alcènes de type II et III.

Les alcènes de type III n'étant pas prompts à homodimériser, ils peuvent réagir avec des alcènes de type II si la formation de l'homodimère de type II est lente et sa réactivité faible. Étant donné que les alcènes de type II forment un dimère non-réactif en CM, l'utilisation d'un excès d'alcène de type III est alors recommandée pour favoriser le produit croisé et éviter la formation du dimère de l'alcène de type II.[27]

b) Classification de Grela (2014)

La classification de Grubbs présentée ci-dessus est sans nul doute très utile pour la communauté scientifique. En revanche elle souffre de quelques limitations comme : la nécessité constante de mise à jour au regard des nouveaux catalyseurs développés au fil des ans. Ou bien le fait qu'une association catalyseur / type de substrat soit trop simpliste et peut donc mener à des raccourcis concernant la conclusion sur la sélectivité de certaines réactions plus spécifiques. C'est pourquoi en 2014, Zukowska et Grela ont proposé une classification différente, se basant sur la nature du groupe fonctionnel (FG)

présent sur l'alcène ainsi que sur l'éloignement entre ce FG et le site réactif éthylénique (Schéma 5).[29] Dans cette classification, le groupement R est inerte aux conditions de CM, telle une chaine carbonée.

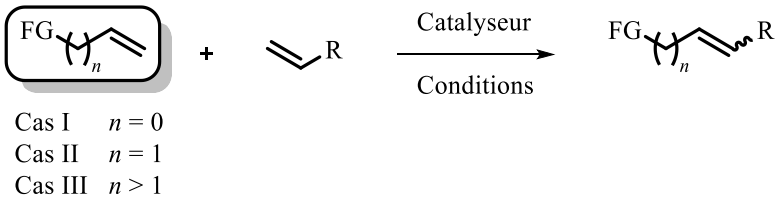


Schéma 5 : Concept général pour la classification de Grela.

La réaction de CM sera influencée par les facteurs stériques et électroniques liés au FG. Trois cas sont alors possibles : dans le premier (n = 0), le FG est directement connecté à la double liaison réactive, ce qui peut fortement moduler le caractère électronique de l'alcène. Si le FG n'a pas d'effet néfaste électronique et/ou stérique, les rendements de réactions et la sélectivité sont généralement bons pour ce cas I. Dans le second cas (n = 1), le FG se trouve en position allylique. Dans ce cas, l'influence du FG est diminuée en comparaison avec le cas I. Cependant, si la molécule porte un groupement chélatant (carbonyle, amines), il est possible que l'alcène forme, avec le métallo-carbène, une espèce cyclique à cinq chainons stable, bloquant ainsi la réaction de CM (Schéma 6).

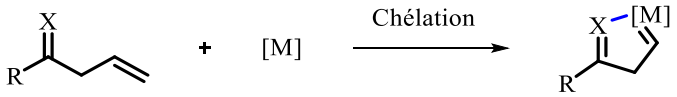


Schéma 6 : Chélation possible lors de l'élongation entre FG et la double liaison.

Lorsque le FG est plus éloigné du site réactionnel (n > 1), son influence sur la réactivité de la molécule en CM est rarement significative. Ces substrats réagissent donc généralement sans problème en CM, même si la formation de chélate est toujours possible.

C) Désactivation du catalyseur.

Une limitation importante en réaction de métathèse est la désactivation du catalyseur utilisé. Sa stabilité dans les conditions réactionnelles est un paramètre à ne pas négliger et il est primordial que sa vitesse de réaction en métathèse soit supérieure à sa vitesse de décomposition. On parle alors de « nombre de rotation » (ou TON : TurnOver Number en anglais) pour désigner la quantité de produit formé par rapport à la quantité de catalyseur utilisée et de « fréquence de rotation » (ou TOF : TurnOver Frequency en anglais) pour corréler ce nombre en fonction du temps (TOF = TON / temps de réaction). Un catalyseur très réactif qui se décompose lentement va avoir un TON très élevé et permettre d'utiliser de

[29] Żukowska, K.; Grela, K. *Cross Metathesis* dans *Olefin Metathesis: Theory and Practice*; John Wiley & Sons, inc., **2014**; Vol. 1, p 37.

faibles quantités catalytiques, ce qui est particulièrement intéressant pour la diminution du coût de la réaction dans des procédés industriels.

Au cours de ces travaux de thèse, seuls des catalyseurs à base de ruthénium ont été utilisés, nous nous concentrerons donc ici sur leur mécanisme de décomposition. Le mécanisme de décomposition des catalyseurs à base de molybdène ou tungstène ne sera donc pas discuté.[30]

Les catalyseurs de seconde génération résistent mieux à des températures élevées que les catalyseurs de première génération. Par exemple, à 55 °C dans du benzène deutéré, le catalyseur de première génération a un temps de demi-vie de 40 minutes, ce qui signifie que 50 % de la quantité initiale de catalyseur ont été dégradés au bout de 40 minutes. En comparaison, le temps de demi-vie pour le catalyseur de deuxième génération est de 5 h 40 min dans les mêmes conditions.[31]

Dans le cas de métathèse d'alcènes terminaux, une espèce active de type ruthénium méthylidène est formée après le premier cycle réactionnel. Cette espèce, très réactive et peu stable, peut se dégrader pour former du **[Ru]-H**, une espèce connue pour promouvoir l'isomérisation des alcènes (Schéma 7).[32]

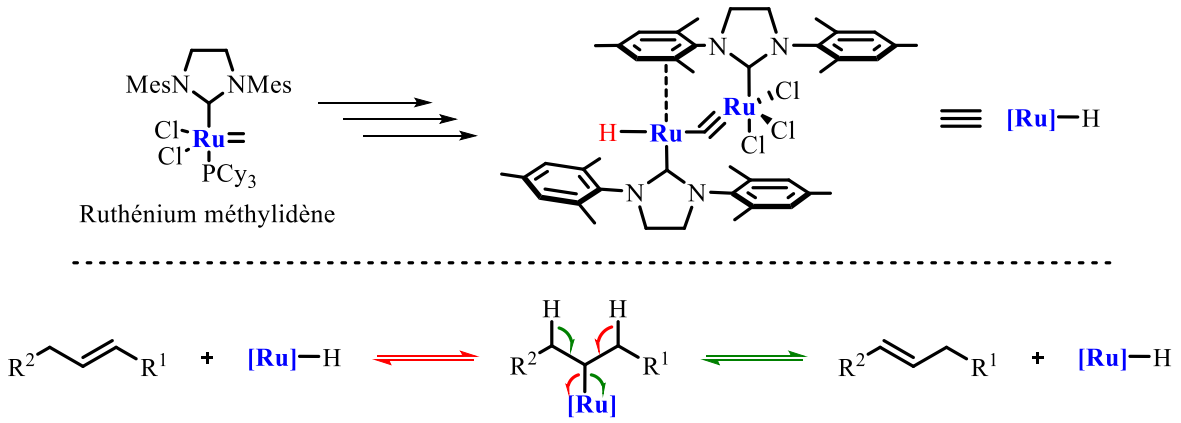


Schéma 7 : Une dégradation en [Ru]-H possible et son implication dans l'isomérisation d'alcènes.

Une stratégie efficace pour éviter la dégradation du catalyseur est donc de stabiliser le ruthénium méthylidène formé intermédiairement. Par exemple, en réalisant la métathèse d'alcènes non-terminaux, l'espèce intermédiaire sera substituée et son enrichissement en électrons permet de la rendre plus stable (Schéma 8) (plus de détails dans la section I)4)A)).

[30] Schrodi, Y. *Mechanisms of Olefin Metathesis Decomposition and Methods of Catalyst Reactivation* dans *Handbook of Metathesis*; Wiley-VCH, **2015**; Vol. 2, 323.
[31] Hong, S. H.; Wenzel, A. G.; Salguero, T. T.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7961.
[32] (a) Hong, S. H.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414. (b) Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160. (c) Arisawa, M.; Terada, Y.; Takahashi, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4255.

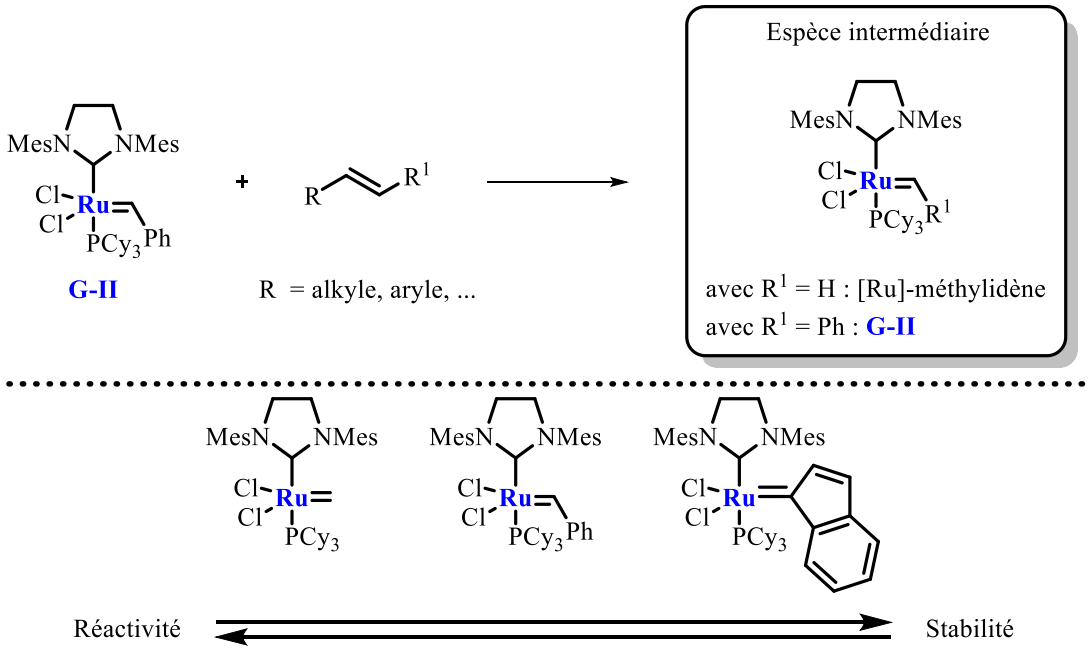


Schéma 8 : Stabilité des intermédiaires de métathèse croisée.

Bien que les catalyseurs à base de ruthénium soient tolérants envers de nombreux groupes fonctionnels (ils réagissent sélectivement sur les alcènes même en présence de cétones, d'aldéhydes, et de nombreux alcools), il existe quelques molécules ou groupes fonctionnels qui mènent à la désactivation de ces catalyseurs. Par exemple, les catalyseurs à base de ruthénium réagissent avec les alcènes riches en électrons et en présence d'un hétéroatome en position α du centre métallique, un complexe très stable est obtenu (Schéma 9).

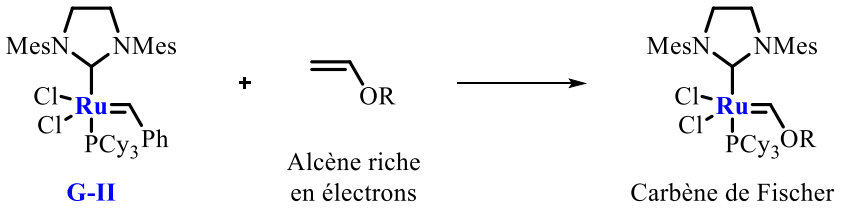


Schéma 9 : Formation d'un carbène stable de type Fischer.

Ces carbènes de type Fischer sont bien moins réactifs dans les réactions de métathèse d'alcènes, à cause du recouvrement orbitalaire entre les doublets non-liants de l'hétéroatome et une orbitale d vacante du métal, ce qui rend la liaison carbène-métal très forte. Selon le même principe, l'utilisation d'alcènes fluorés mène à la formation d'une espèce catalytique de ruthénium fluorovinylidène, très stable (Schéma 10).[33] Ci-après, les différents complexes de Ru-fluorovinylidène décrits dans la littérature avec leurs caractéristiques RMN (Figure 13).[33]

[33] (a) Trnka, T. M.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3441. (b) Macnaughtan, M. L.; Johnson, M. J. A.; Kampf, J. W. *Organometallics* **2007**, *26*, 780. (c) Macnaughtan, M. L.; Johnson, M. J. A.; Kampf, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7708.

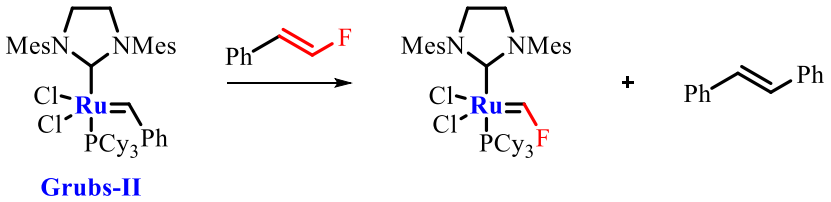
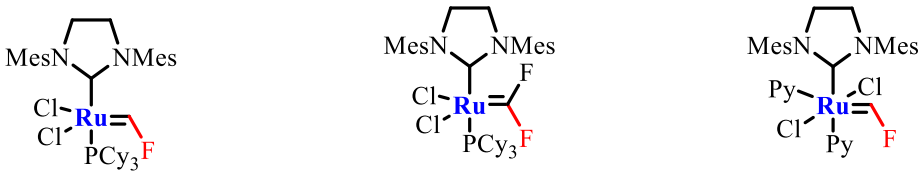


Schéma 10 : Synthèse du Ru-fluorovinylidène.



RMN :

^{1}**H** : 13.1 ppm (d, $^{2}J_{HF}$ = 106 Hz)	^{1}**H** : /	^{1}**H** : 13.3 ppm (d, $^{2}J_{HF}$ = 95 Hz)
^{19}**F** : 113.7 ppm (d, $^{2}J_{HF}$ = 106 Hz)	^{19}**F** : 133 ppm (d, $^{3}J_{PF}$ = 4.5 Hz)	^{19}**F** : 130.3 ppm (d, $^{2}J_{HF}$ = 91 Hz)
^{13}**C** : 283 ppm (d, $^{1}J_{CF}$ = 416 Hz)	^{13}**C** : 218 ppm (d, $^{1}J_{CF}$ = 432 Hz)	^{13}**C** : 298 ppm (d, $^{1}J_{CF}$ = 409 Hz)
^{31}**P** : 32.6 ppm (couplage non résolu)	^{31}**P** : 32.2 ppm (t, $^{3}J_{PF}$ = 4.5 Hz)	^{31}**P** : /

Figure 13 : Caractérisation RMN des complexes Ru-fluorovinylidène.

Contrairement à la stabilité des espèces catalytiques de Ru-fluorovinylidène, le Ru-chlorovinylidène et le Ru-bromovinylidène se dégradent rapidement et n'ont pas été observés par l'équipe de Johnson en 2007 (Schéma 11).[33]

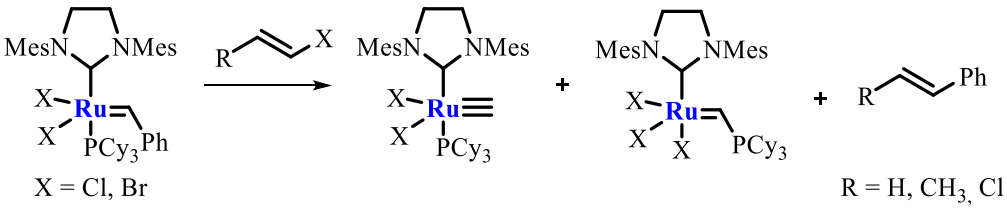


Schéma 11 : Dégradation des dérivés chlorovinylidène et bromovinylidène.

Sur les milliers de publications traitant de la métathèse, très peu font mention de métathèse d'alcènes fluorés. Comme nous l'avons vu, le fluor désactive la double liaison par effet inductif et la rend ainsi moins réactive pour la réaction de métathèse. De plus l'utilisation de fluoroalcènes peut également conduire à la formation de ruthénium fluorovinylidène, espèce catalytique stable. Cette réaction est donc, encore à ce jour, un réel défi synthétique et est au cœur de mes travaux de thèse.

4) Métathèse d'alcènes fluorés

Compte tenu du faible nombre d'exemples de métathèse d'alcènes fluorés dans la littérature, il nous semble important de faire un point bibliographique tout d'abord en RCM, puis en CM de fluoroalcènes.

A) Métathèse par fermeture de cycle d'alcènes fluorés

L'équipe de Brown, en 2003, a porté un intérêt particulier aux structures azotées à sept chainons et plus particulièrement aux molécules à fort potentiel pour l'inhibition de protéase du VIH (Figure 14).[34] Leur recherche vers la synthèse de ces molécules par RCM les a conduits à mener la première RCM de fluoroalcènes (Schéma 12).

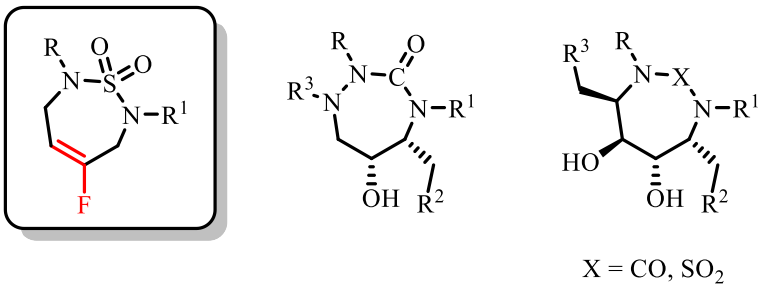


Figure 14 : Structure à fort potentiel pour l'inhibition de protéase du VIH et analogue fluoré.

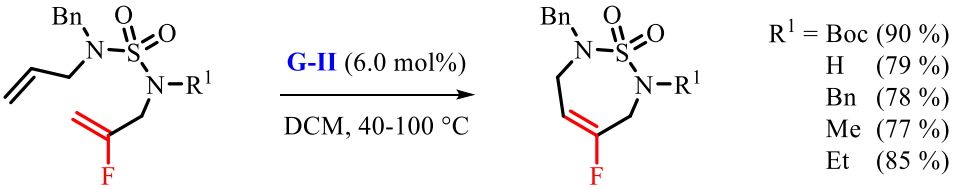


Schéma 12 : Première synthèse par RCM de fluoroalcènes.

En présence de catalyseur de Grubbs II, la réaction fournit le produit cyclisé avec de très bons rendements. La température de réaction a été augmentée à 100 °C pour obtenir de bonnes conversions en partant de l'amine alkylée (R^1 = Me, Et et Bn).

Les auteurs, face au manque de données présentes dans la littérature concernant ce type de réaction, ont décidé d'étendre le champ d'application de la méthode (Figure 15).

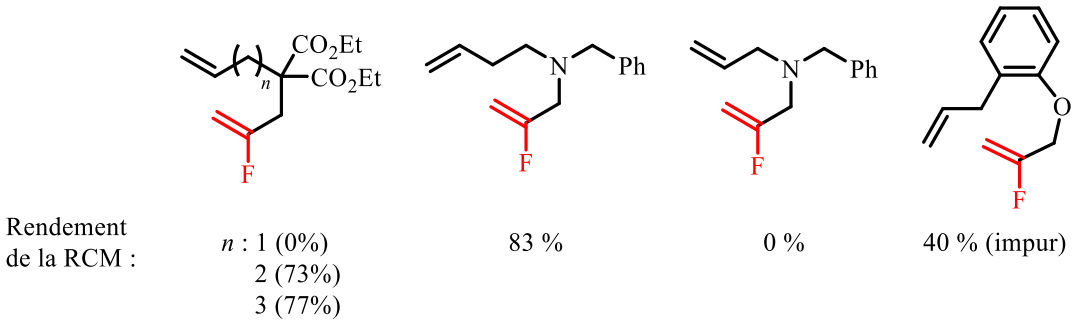


Figure 15 : Précurseur de cycles fluorés formés par RCM.

[34] Salim, S. S.; Bellingham, R. K.; Satcharoen, V.; Brown, R. C. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3403.

La synthèse des cycles à six ou sept chainons a pu être menée avec de bons rendements allant de 73 à 83 %. Aucune formation de cycles à cinq chainons n'a été observée. Dans le cas du cycle carboné à cinq chainons, le groupe de Brown a émis l'hypothèse que la moindre réactivité des alcènes fluorés, comparée à leurs équivalents non-fluorés, couplée à la contrainte stérique due à la formation de tel cycles à cinq chainons, serait la cause de la non-formation du cycle à cinq chainons. Alors que 83 % de rendement en produit cyclisé est obtenu avec l'amine homoallylique, dans le cas de l'amine allylique, une réaction de déallylation a été constatée à la place de la formation du cycle azoté. En effet, l'équipe de Cossy a rapporté qu'en présence de complexe de ruthénium, les groupements allyle et homoallyle pouvaient subir une isomérisation.[35] L'énamine, issue de cette isomérisation, a été par la suite, hydrolysée dans le milieu, menant ainsi à la déallylation du substrat de départ, ce qui empêche la RCM. Dans le cas du bicycle oxygéné, des conditions expérimentales plus dures ont été utilisées, 140 °C en présence de 20 mol% de catalyseur. Bien que le produit désiré fût observé par RMN, seule une fraction partiellement pure de 40 % a pu être isolée à cause de son instabilité et de sa volatilité.

L'équipe de Brown a alors proposé un mécanisme pour cette réaction de RCM. Tout d'abord il y aurait coordination du métal sur l'alcène le plus riche, suivi d'une formation de métallacyclobutane avec l'alcène fluoré, ce qui permettrait d'obtenir, via rétro-cycloaddition [2+2], le produit désiré (Schéma 13).

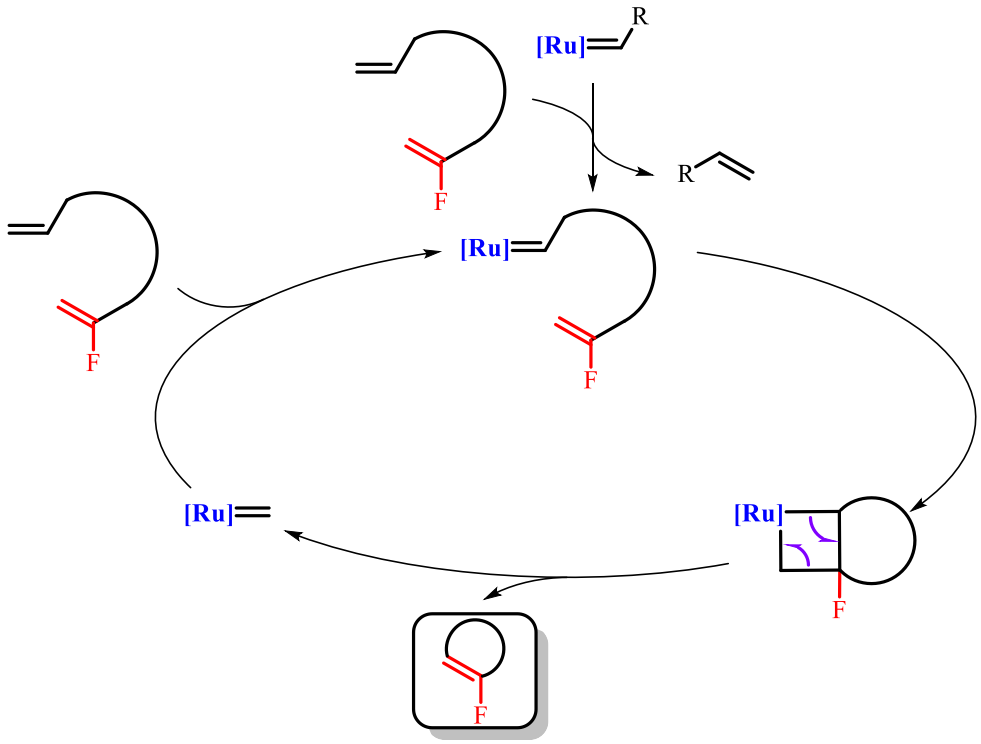
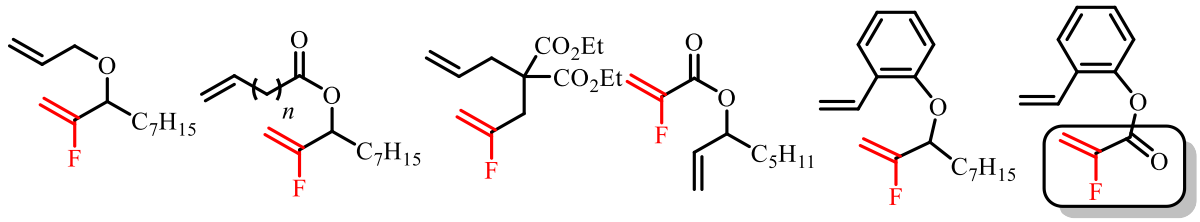


Schéma 13 : Mécanisme proposé par l'équipe de Brown.

[35] Cadot, C.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1839.

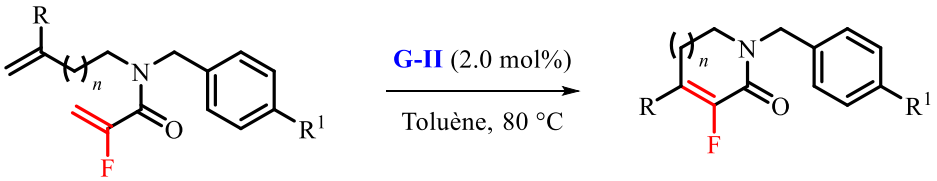
Lors de cette étude, les auteurs ont également remarqué que la RCM de fluoroalcènes était plus lente que la RCM d'analogues non-fluorés. Ce comportement fut aussi observé la même année par l'équipe de Haufe, qui publia en 2004 des travaux sur la RCM de fluoroalcènes.[36] De nombreux squelettes fluorés n'ont pas permis d'obtenir le produit de RCM désiré (Figure 16). Comme pour l'équipe de Brown, la formation du cycle carboné à cinq chainons de type malonate n'a pas pu être réalisée, alors que l'équivalent non fluoré de ce substrat fournit de bons résultats pour la réaction de RCM.[37] L'utilisation de fluoroalcènes conjugués de type acrylate à la place de l'éther allylique, dans le cas du dérivé styrénique, a été bénéfique pour cette réaction et a permis l'obtention du cycle fluoré avec un rendement isolé de 16 %. À noter que 44 % d'homodimère impliquant la CM de l'alcène non fluoré ont aussi été obtenus dans ce cas.



0 % | n = 0,1,2 : 0 % | 0 % | 0 % | 0 % | 16 %

Figure 16 : Précurseurs utilisés par l'équipe de Haufe.

Après ce résultat, les auteurs ont décidé d'étudier la RCM avec des groupements de type fluoroacrylamides, formant ainsi des cycles à cinq ou six chainons (Schéma 14). Les précurseurs de cycles à sept ou huit chainons n'ont pas conduit au produit désiré, alors que leurs variantes non-fluorées le permettent. Un fluoroalcène tétra-substitué (R = Me) a également pu être synthétisé, mais a donné un rendement plus modeste (46 %) dû au plus fort encombrement stérique.

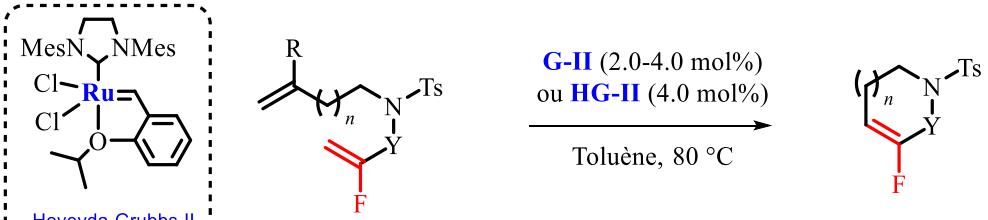


R	H	Me	H	H	H	H	H
R^1	H	H	H	OMe	F	H	H
n	0	0	1	1	1	2	3
Rendement	**79**	**46**	**86**	**81**	**76**	**0**	**0**

Schéma 14 : Réaction de RCM de fluoroacrylamides.

[36] Marhold, M.; Buer, A.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H.; Haufe, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 57.
[37] (a) Louie, J.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 247. (b) Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2403.

Ces auteurs étendront le champ d'application de cette réaction en 2014 en diversifiant les substitutions sur le groupement aromatique porté par l'azote.[38] De plus, inspirés par les travaux des groupes de Dixneuf et d'Hoveyda sur la synthèse d'hétérocycles non-fluorés *N*-tosylé par RCM, de nouveaux squelettes *N*-tosylés possédant un fluoroalcène ont été synthétisés et testés en RCM (Schéma 15).[39]



Cat.	G-II				HG-II			
Y	CO	CO	CO	CO	CH_2	CH_2	CH_2	CH_2
n	0	1	2	3	0	1	2	3
Rendement	**58**	**78**	**38**	**0**	**0**	**23**	**32**	**18 (GC)**

Schéma 15 : RCM de fluoroalcène N-tosylé.

En utilisant le précurseur conjugué (Y = CO), des cycles de cinq à sept chainons ont été synthétisés, grâce au catalyseur G-II, avec des rendements de modestes à bons (38-78 %). Les auteurs signalent que l'utilisation du précurseur de cycle à sept chainons a également fourni le produit de RCM à six chainons, résultant de l'isomérisation du substrat de départ, avec un rendement de 23 %. Le précurseur de cycle à huit chainons n'a pas permis d'obtenir le produit de RCM désiré (*n* = 3). Sans cette conjugaison (Y = CH_2), le catalyseur G-II n'a pas permis d'obtenir les produits désirés. Cependant, l'utilisation d'un autre catalyseur de seconde génération (**HG-II**) a permis la synthèse de cycle de six à huit chainons avec de faibles rendements, le cycle à cinq chainons n'ayant pas été obtenu.

Dans cette publication, les synthèses de bicycles azotés dont la 3-fluoroquinolone ont aussi été effectuées avec succès dans certains cas (Figure 17).

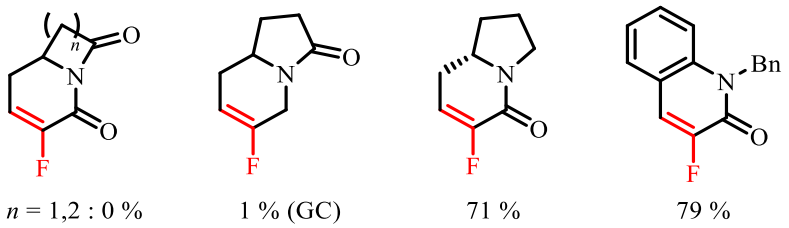


Figure 17 : Autres fluoroalcènes synthétisés.

[38] Marhold, M.; Stillig, C.; Fröhlich, R.; Haufe, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5777.
[39] (a) Osipov, S. N.; Dixneuf, P. *Russ. J. Organ. Chem.* **2003**, *39*, 1211. (b) Hoveyda, A. H.; Gillingham, D. G.; Van Veldhuizen, J. J.; Kataoka, O.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 8.

Enfin, une amélioration de la synthèse des hétérocycles oxygénés a été reportée. En 2004, 16 % de produit désiré avaient pu être obtenus (Figure 16), ce résultat était en partie dû à la forte proportion d'homodimère formée pendant cette réaction. C'est pourquoi, une substitution sur l'alcène non fluoré a été envisagée pour minimiser cette homodimérisation (R = Me), ce qui a conduit à l'obtention de 79 % de produit désiré (Schéma 16).[38]

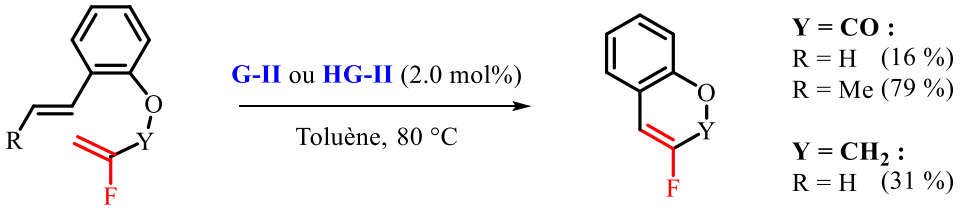


Schéma 16 : Synthèse d'hétérocycles oxygénés.

De plus, l'utilisation du catalyseur de HG-II a permis d'obtenir un cycle à sept chainons. Ce composé avait aussi été obtenu par Brown en 2003 avec un plus faible rendement dans des conditions expérimentales différentes (Figure 18).[38] Dans les deux cas, le produit obtenu n'est que partiellement pur.

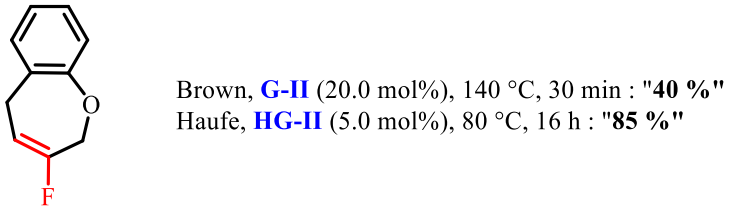


Figure 18 : Comparaison des conditions utilisées par les équipes de Brown et Haufe.

Concomitamment aux travaux de Brown et d'Haufe, l'équipe de Rutjes a publié la RCM de fluoroacrylamides (Schéma 17).[40] De façon surprenante, le cycle à cinq chainons a pu être obtenu avec 68 % de rendement, sans observation du produit de déallylation reporté par Brown.[34] L'utilisation d'un fluoroalcène conjugué semble donc bénéfique dans ce cas, comme montré par les travaux de Haufe la même année. Cette méthodologie a été également étendue aux alcènes trifluorométhylés.[40]

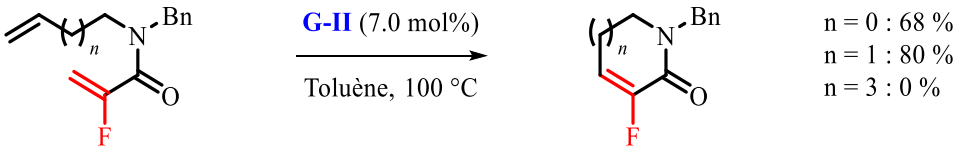


Schéma 17 : Formation de lactames fluorés.

[40] De Matteis, V.; van Delft, F. L.; de Gelder, R.; Tiebes, J.; Rutjes, F. P. J. T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 959.

En 2006, l'équipe de Rutjes a publié de nouveaux exemples de RCM d'alcènes fluorés (Schéma 18).[41] L'azote a pu être protégé par un groupement *tert*-butoxycarbonyle (Boc), tosyle (Ts) ou sulfonyle (SO_2Ar). De plus, différents groupements R^1 (OMe, NR) ont permis d'obtenir le produit désiré de RCM. À contrario des résultats de Haufe, obtenus avec le G-II, aucune conjugaison n'est nécessaire pour obtenir d'excellents rendements. Les réactions de métathèse sont très dépendantes du substrat de départ.

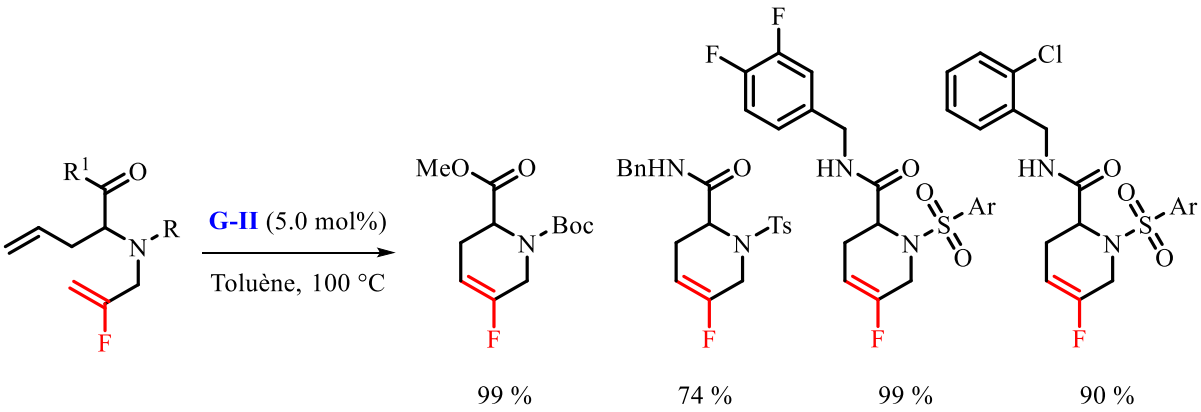
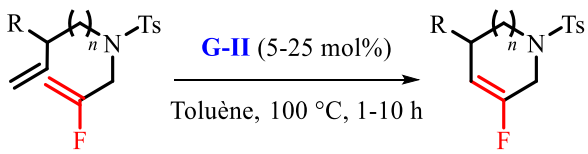


Schéma 18 : RCM de cycles azotés par l'équipe de Rutjes.

En 2007, la même équipe a continué d'étudier la synthèse d'hétérocycles azotés (Schéma 19).[42] L'utilisation d'un groupement méthyle en position allylique (R = Me) a permis d'obtenir le produit cyclique à cinq chainons avec un bon rendement de 72 %. De plus, des cycles à six et sept chainons ont été obtenus avec de bons rendements (72 à 97 %). Cependant, le précurseur de cycle à huit chainons a subi une isomérisation *in situ* ce qui a fourni le produit de RCM à sept chainons avec un rendement de 41 %. La formation de cycles à douze ou treize chainons n'a pas été possible, malgré l'utilisation de conditions plus dures (40 mol% de catalyseur et 48 h de réaction).



R	H	Me	Ph	H	H	Me	Ph	H	H
n	0	0	0	1	2	2	2	7	8
Rendement	**0**	**72**	**0**	**97**	**80**	**94**	**72**	**0**	**0**

Schéma 19 : RCM d'hétérocycles azotés.

Puis, en 2008, la RCM d'alcènes fluorés (fluoroalcène ou trifluorométhylalcène) a été réalisée sur des substrats possédant un lien hydrazine.[43] Sans substitution du bras non-fluoré en α de l'azote (sur le bras non-fluoré), une faible quantité de produit secondaire due à une réaction d'isomérisation a été observée en complément du produit de réaction (Schéma 20).

[41] De Matteis, V.; van Delft, F. L.; Tiebes, J.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1166.
[42] De Matteis, V.; Dufay, O.; Waalboer, D. C. J.; van Delft, F. L.; Tiebes, J.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2667.
[43] De Matteis, V.; van Delft, F.; Tiebes, J.; Rutjes, F. *Synlett* **2008**, 351.

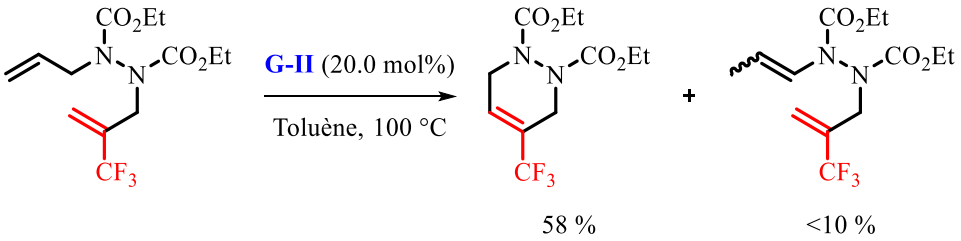
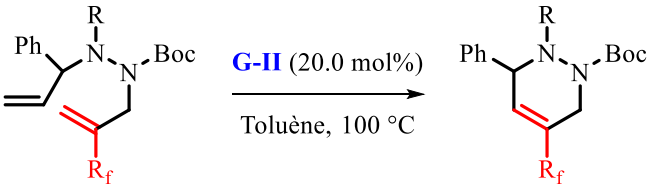


Schéma 20 : Utilisation d'hydrazine non substituée en α de l'azote.

Une substitution de cette position α a alors été envisagée pour empêcher cette réaction secondaire d'isomérisation. Différents groupements protecteurs orthogonaux au groupement Boc (Bn, Cbz, AcPh) ont été testés pour mettre en évidence la robustesse de cette réaction (Schéma 21).



R	CBz	CBz	Bn	PhAc	PhAc
R_f	F	CF_3	F	F	CF_3
Rendement	66	74	83	62	52

Schéma 21 : Formation d'hydrazines fluorées cycliques par RCM.

Puis en 2015, l'équipe de Marquez a mis au point une voie de synthèse de δ-lactames fluorés (Schéma 22).[44] En partant d'aldéhydes, de nombreux δ-lactames fluorés à six chainons, substitués en α de l'azote par divers groupements, ont pu être obtenus par RCM avec de bons rendements (64 % à quantitatif), excepté en présence de pyridine.

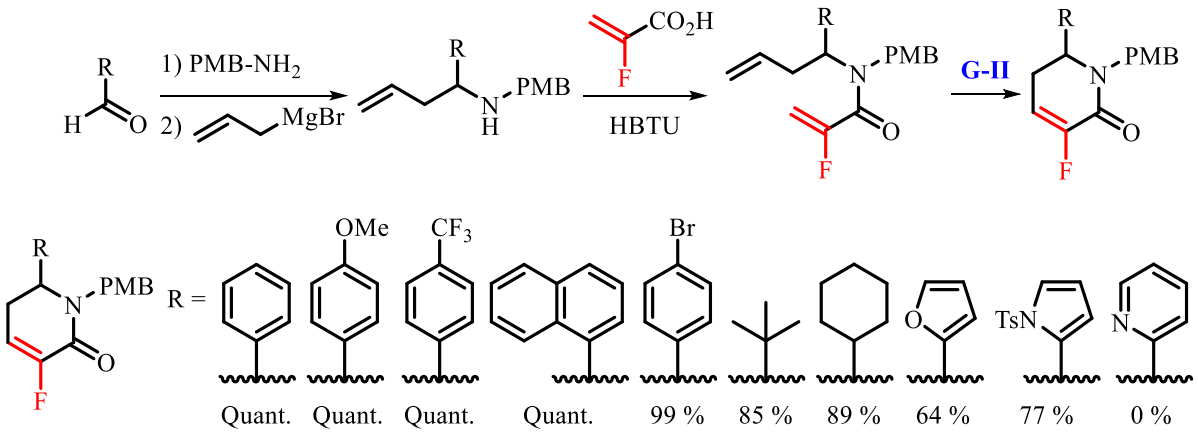


Schéma 22 : Synthèse des cycles à six chainons par Marquez.

Un an plus tard, le même groupe a publié la synthèse de 3-fluoro-pyroles via la formation, cette fois, de cycles à cinq chainons par RCM avec d'excellents rendements de 71 % à 98 % (Schéma 23).[45]

[44] Cogswell, T. J.; Donald, C. S.; Long, D.-L.; Marquez, R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 717.
[45] Cogswell, T. J.; Donald, C. S.; Marquez, R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 183.

L'utilisation postérieure d'un organolithien donne accès aux fluoropyrroles poly-fonctionnalisés de façon efficace.

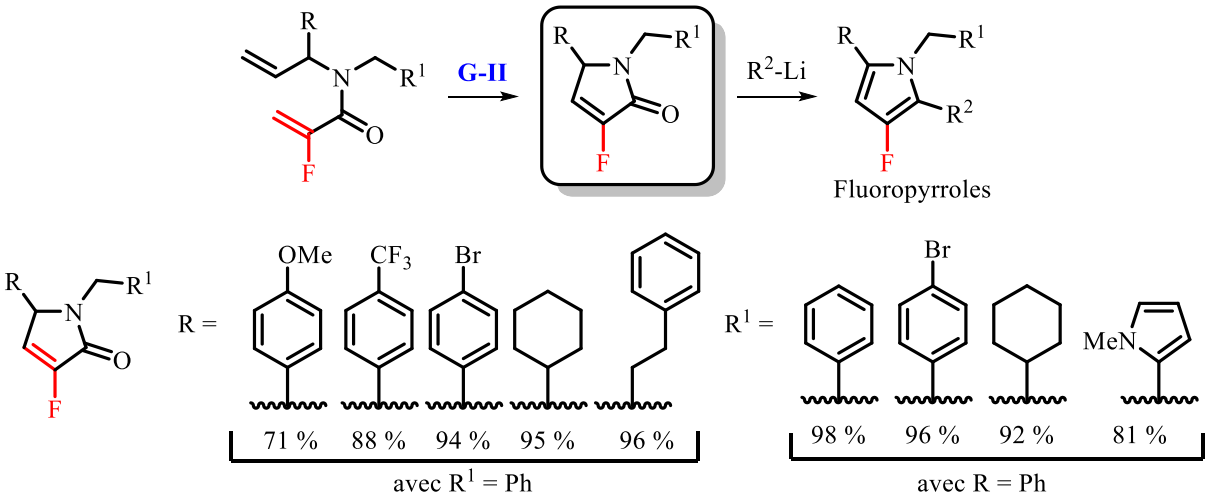


Schéma 23 : Synthèse des cycles à cinq chainons par Marquez vers l'obtention de fluoro pyroles.

Concernant les précédents travaux du laboratoire, notre équipe a publié en 2014 un accès à de nouveaux fluoro-lactames, par RCM, où le fluoroalcène est dissocié du lien amide (Schéma 24).[46] Après avoir testé différents catalyseurs, c'est l'utilisation du catalyseur **M2** qui a permis d'obtenir les meilleurs résultats.

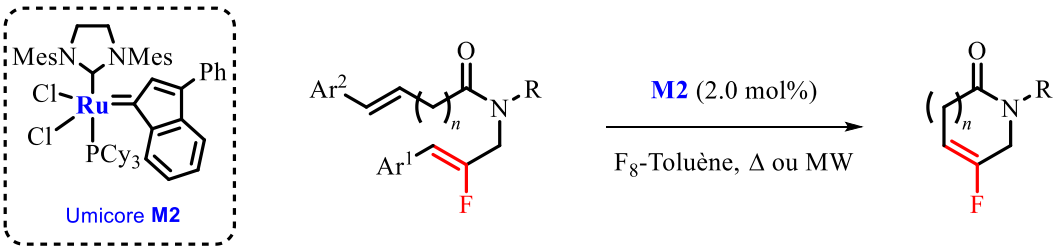


Schéma 24 : Synthèse de nouveaux fluoro-lactames à cinq ou six chainons.

Cette réaction possède plusieurs particularités :

- L'utilisation d'un solvant perfluoré.
- Une activation, pour la première fois, de la réaction de RCM de fluoroalcènes par micro-ondes (MW).
- Des substitutions **Ar¹** et **Ar²** modulables pour améliorer la formation de cycles à six ou cinq chainons.

[46] Guérin, D.; Gaumont, A. C.; Dez, I.; Mauduit, M.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecoucke, X. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2374.

L'octafluorotoluène avait déjà prouvé son efficacité comme solvant pour la réalisation de métathèse de substrats réticents en combinaison avec des catalyseurs de seconde génération.[47] En effet, l'équipe de Grela avait comparé le rendement de la réaction de RCM, obtenu avec un solvant classique, avec celui obtenu en utilisant un solvant aromatique fluoré (Schéma 25). Les auteurs ont émis l'hypothèse que la formation d'un complexe π-π, entre la partie *N*-mésityle (riche en électrons) du catalyseur et le solvant aromatique fluoré (pauvre en électrons), était bénéfique et permettait de stabiliser l'espèce catalytique, entrainant une amélioration de l'activité catalytique. Puis, en collaboration avec l'équipe de Mauduit, des conditions réactionnelles combinant l'activation par micro-ondes avec les solvants aromatiques fluorés ont prouvé leur efficacité dans le cadre de RCM (non-fluorée).[48]

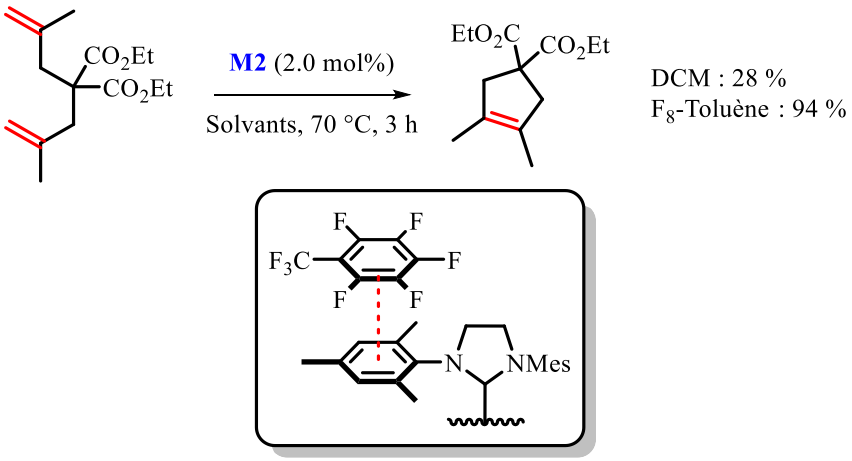


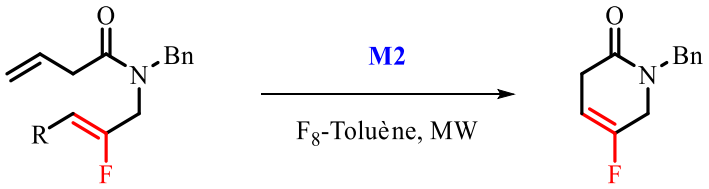
Schéma 25 : Travaux de Grela sur l'utilisation de solvants fluorés.

Concernant les modifications sur le substrat de départ, notre groupe a pu optimiser le rendement de la réaction pour la formation des cycles à six chainons, via l'introduction d'un groupement aryle sur le fluoroalcène. Ce travail a été inspiré par les groupes de Grubbs et de Dorta qui avaient montré l'effet bénéfique d'une telle substitution en réaction de métathèse (explication ci-après).[49] La formation des cycles à cinq chainons a, quant à elle, été améliorée par l'introduction d'un groupement aryle sur l'alcène non fluoré.

Pour la formation de cycles à six chainons, une substitution de l'alcène fluoré avec un groupement phényle a permis d'augmenter le rendement de la réaction de 41 % à 87 % (entrées 1 et 2, Tableau 2).[49] De plus cette substitution a également permis de réduire la température de réaction à 70 °C (entrée 3, Tableau 2), ainsi que la charge catalytique à 1 mol% pour une température de 80 °C (entrée 5, Tableau

[47] Samojłowicz, C.; Bieniek, M.; Zarecki, A.; Kadyrov, R.; Grela, K. *Chem. Commun.* **2008**, *47*, 6282.
[48] Samojłowicz, C.; Borré, E.; Mauduit, M.; Grela, K. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1993.
[49] (a) Kirkland, T. A.; Lynn, D. M.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9904. (b) Rölle, T.; Grubbs, R. H. *Chem. Commun.* **2002**, 1070. (c) Gatti, M.; Drinkel, E.; Wu, L.; Pusterla, I.; Gaggia, F.; Dorta, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15179.

2). Dans ces conditions, un rendement quantitatif a été obtenu correspondant à un TON de 100, qui constitue à l'heure actuelle le meilleur TON décrit pour les RCM avec des fluoroalcènes.



Entrée	R	Température (°C)	**M2** (mol%)	**Rendement (%)**
1	H	120	2	**41**
2	Ph	120	2	**87**
3	Ph	70	2	**100**
4	Ph	70	1	**20**
5	Ph	80	1	**100**

Tableau 2 : Comparaison de la substitution de l'alcène fluoré.

Un mécanisme a été proposé pour expliquer ce phénomène (Figure 19). L'espèce catalytique vient réagir sur le site le plus accessible qui est l'alcène non fluoré (étape 1). Puis, grâce à la substitution de l'alcène fluoré, la densité électronique de cet alcène est plus forte, ce qui facilite sa coordination au métal et la formation du métallacyclobutane (étape 2). Enfin, le produit désiré est libéré et le catalyseur est d'autant plus stabilisé que le groupement Ar est donneur d'électrons, ce qui augmente sa durée de vie dans la réaction (étape 3).[50]

[50] (a) Thiel, V.; Wannowius, K.-J.; Wolff, C.; Thiele, C. M.; Plenio, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16403. (b) Occhipinti, G.; Jensen, V. R. *Organometallics* **2011**, *30*, 3522.

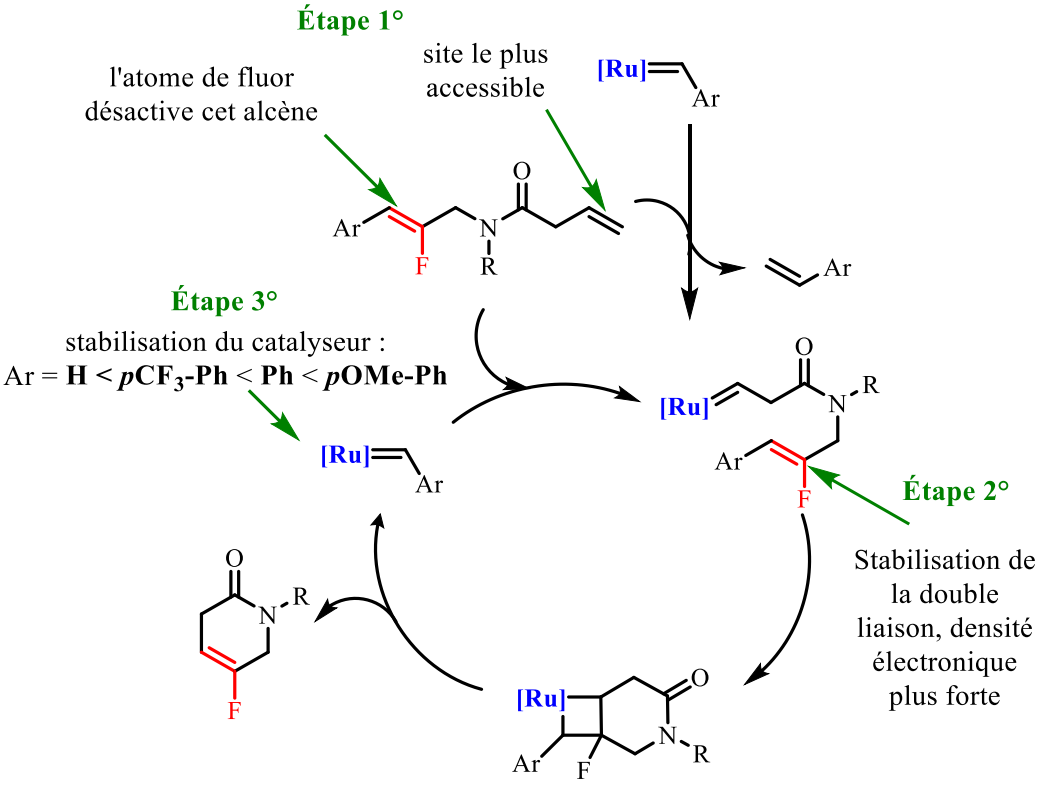
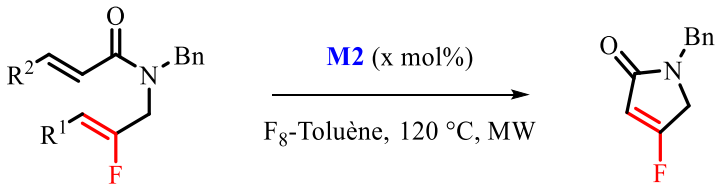


Figure 19 : mécanisme proposé pour la RCM.

Concernant la formation de cycles à cinq chainons, la substitution de l'alcène fluoré n'a pas été bénéfique (entrée 2, Tableau 3). Le métallacyclobutane se forme difficilement dû à de plus importantes contraintes stériques. Une substitution de l'alcène non-fluoré a permis de favoriser la coordination au métal (étape 1, Figure 19) en augmentant la densité électronique de la double liaison (entrée 3, Tableau 3). L'utilisation d'un groupement donneur sur l'aromatique porté par l'alcène non fluoré (entrée 5, Tableau 3) a aussi permis de réduire la charge catalytique à 4 mol%, en gardant un rendement quantitatif.



Entrée	R^1	R^2	**M2** (mol%)	**Rendement (%)**
1	H	H	10	**80**
2	Ph	H	10	**66**
3	H	Ph	10	**100**
4	H	Ph	4	**80**
5	H	*p*-OMePh	4	**100**

Tableau 3 : Optimisation de la formation de cycles à cinq chainons.

Cette voie de synthèse a par la suite été utilisée pour obtenir des pseudo-peptides fluorés (Schéma 26).[51] Six nouveaux exemples de produits de RCM ont ainsi été obtenus avec d'excellents rendements (>84 %).

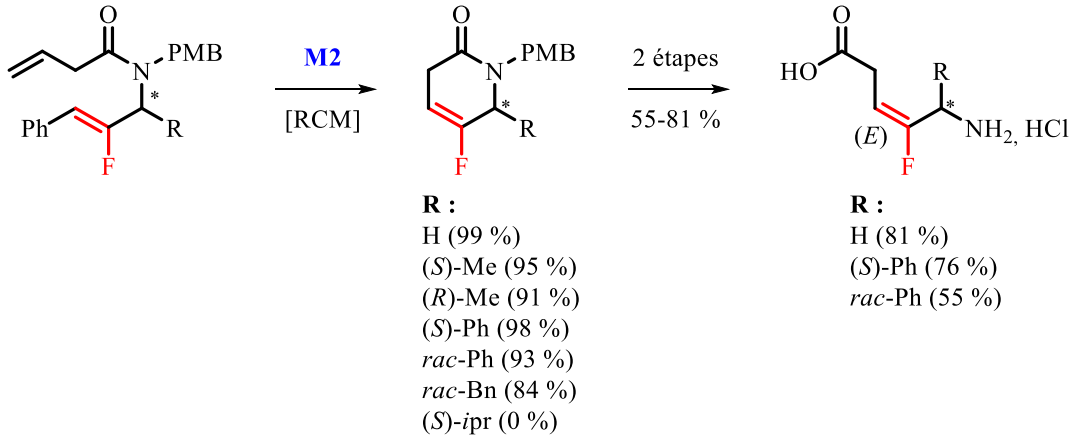


Schéma 26 : Accès aux pseudo-peptides fluorés.

En 2016, un travail semblable d'accès à des fluoro-lactames a été reporté par le groupe de Lei.[52] L'utilisation de catalyseur **G-II**, dans du toluène à 100 °C a alors permis d'obtenir les produits désirés (Schéma 27). Diverses substitutions sur l'aromatique porté par l'atome d'azote ont alors été étudiées pour obtenir des rendements modestes de 0 à 84 %. Puis cette méthodologie a été appliquée à la synthèse d'un pseudo-peptide fluoré (Fmoc-Gly-Ψ[(*E*)CF=CH]-Gly-OH).

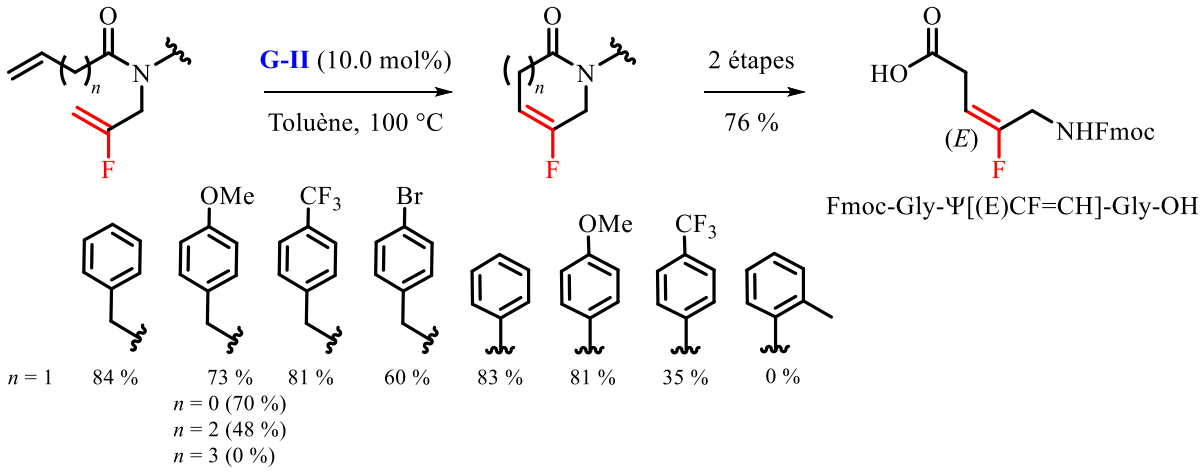


Schéma 27 : Synthèse de fluoro-lactames par le groupe de Lei.

Puis en 2018, la formation d'hétérocycles N-O (lien oxaza), à six ou sept chainons, a été étudiée par notre laboratoire (Schéma 28).[53] La substitution de l'alcène fluoré par un groupement phényl a permis

[51] Guérin, D.; Dez, I.; Gaumont, A. C.; Pannecoucke, X.; Couve-Bonnaire, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3606.
[52] Li, Y.; Li, K.; Wu, Y.; Ma, Q.; Lei, X. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4845.
[53] Guérin, D.; Dez, I.; Gaumont, A. C.; Pannecoucke, X.; Couve-Bonnaire, S. *C. R. Chim.* **2018**, *21*, 740.

d'obtenir, une nouvelle fois, d'excellents rendements (>96 %) tout en gardant une charge catalytique acceptable. Malheureusement, la formation de cycles à huit ou neuf chainons n'a pas été observée.[53]

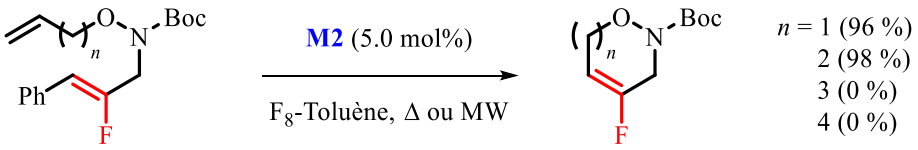


Schéma 28 : formation d'hétérocycles N-O à six ou sept chainons.

Comme nous avons pu le voir, seule une douzaine de publications relate la RCM de fluoroalcène depuis 2001. Des synthèses, essentiellement de cycles azotés, menant à des cycles possédants entre cinq et huit chainons ont pu être mises au point (Figure 20). Ces voies d'accès ont permis d'obtenir des substrats fluorés à haute valeur ajoutée comme les coumarines, quinolones, pyroles, ou bien des pseudo-peptides. L'accès efficace à d'autres types de cycles reste encore à développer et/ou à optimiser. Après ce résumé sur la RCM, nous allons, dans la partie suivante, nous intéresser à la métathèse croisée d'alcènes fluorés et perfluorés.[54]

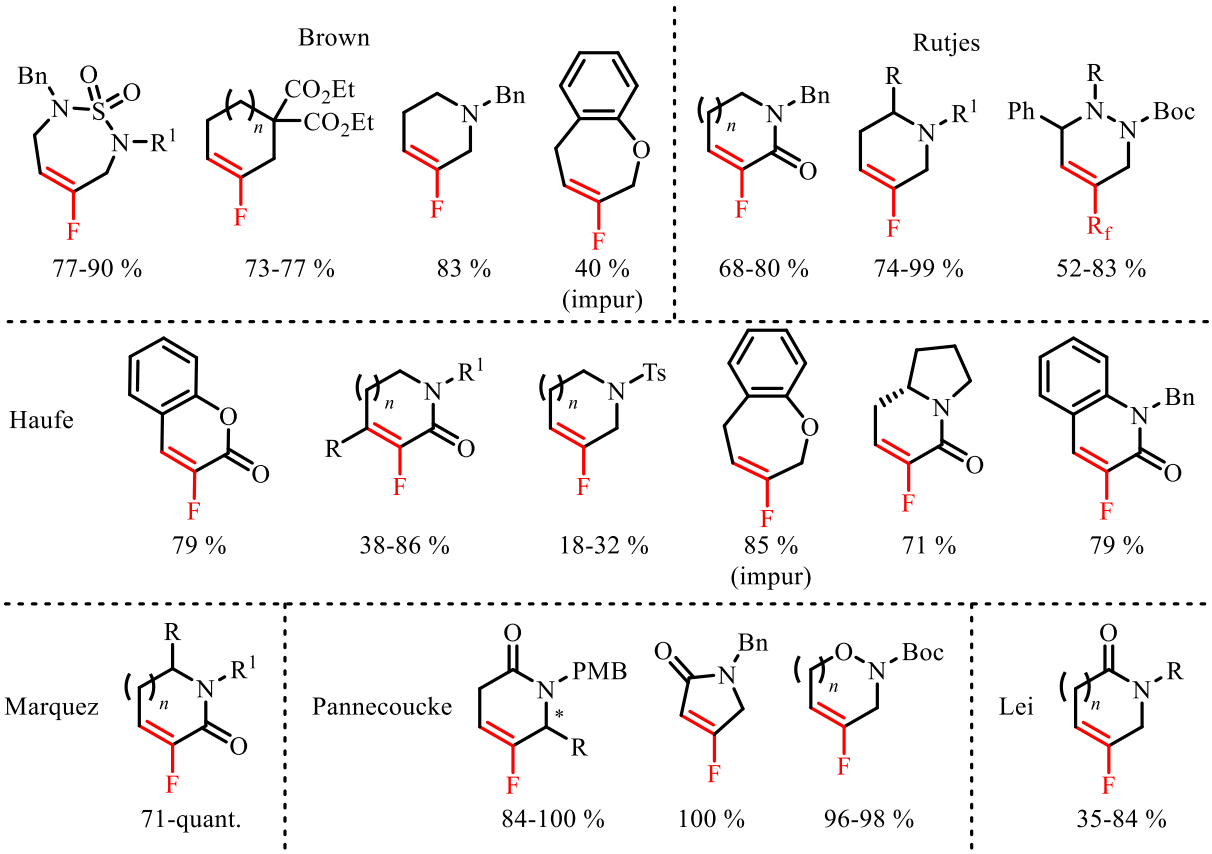


Figure 20 : Résumé des cycles obtenus par RCM de fluoroalcènes.

[54] Fustero, S.; Simón-Fuentes, A.; Barrio, P.; Haufe, G. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 871.

B) Métathèse croisée d'alcènes fluorés

Le premier exemple, dans la littérature, de métathèse croisée d'un alcène fluoré a été reporté par l'équipe de Grubbs en 2000.[55] L'utilisation des nouveaux catalyseurs de seconde génération a permis la CM de divers alcènes appauvris en électrons. Parmi eux, un alcène perfluoré a donné un rendement de 34 % en produit croisé (Schéma 29). Il est important de notifier que l'utilisation d'halogénure de vinyle, de phtalimides, de sulfones, de silanes, d'acétates, d'éthers, d'alkyl stannanes et d'acrylonitriles, dans les conditions expérimentales, n'avait pas permis d'obtenir le produit de métathèse croisée désiré. Ce manque de réactivité peut résulter de la formation d'espèces catalytiques stables de type Fischer (*cf.* I)3)C) p.23).

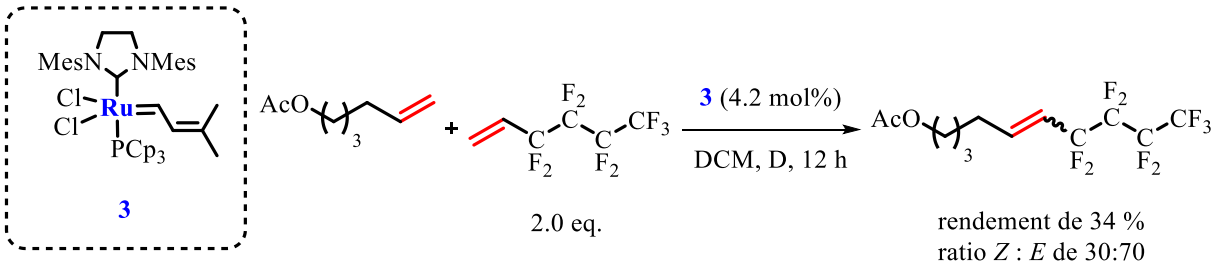
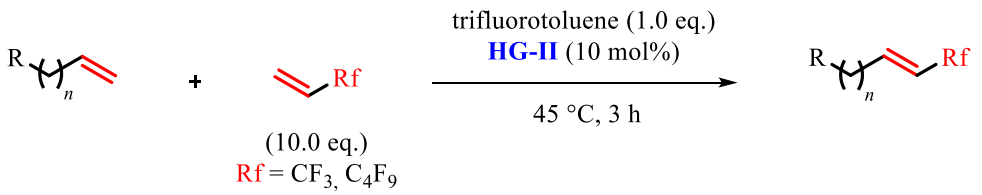


Schéma 29 : Premier exemple de métathèse croisée d'alcène fluoré.

Un an plus tard, la réaction de CM d'alcènes perfluorés a été publiée par Blechert.[56] Ces réactions ont d'abord été conduites sans solvant (Schéma 30). Mais des soucis de miscibilité des composés ayant été observés, l'utilisation d'un équivalent de trifluorotoluène comme additif a permis de régler ce problème de solubilité. De plus, l'utilisation d'un excès (10 équivalents) d'alcènes fluorés a permis d'obtenir une réaction de CM plus rapide et plus efficace en réduisant la formation de dimère de l'alcène non-fluoré.

[55] Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783.
[56] Imhof, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Chem. Commun.* **2001**, 1692.



Rf	CF_3							C_4F_9						
R	A	B	OCOPh	COOH	OH	C	C	A	B	OCOPh	COOH	OH	C	C
n	2	1	3	3	4	2	8	2	1	3	3	4	2	8
Rendement	**95**	**95**	**95**	**70**	**75**	**50**	**95**	**90**	**79**	**95**	**59**	**7**	**57**	**95**

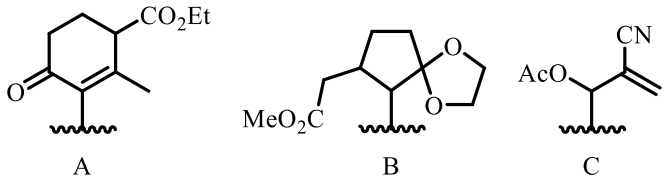


Schéma 30 : Travaux de Blechert sur la CM d'alcènes perfluorés

Concernant les fluoroalcènes, le groupe de Johnson a réussi la première CM de ce type en 2009 en utilisant le catalyseur de Hoveyda-Grubbs II (**HG-II**).[57]

En présence d'un excès de fluorure de vinyle, l'espèce à 14 électrons dimérise (structure confirmée par diffraction des rayons-X) (Schéma 31). Ils ont montré que le dimère pouvait être actif car en présence de déc-5-ène et de fluorure de vinyle, celui-ci entraine la formation du produit désiré de CM avec un rendement faible de 25 %.

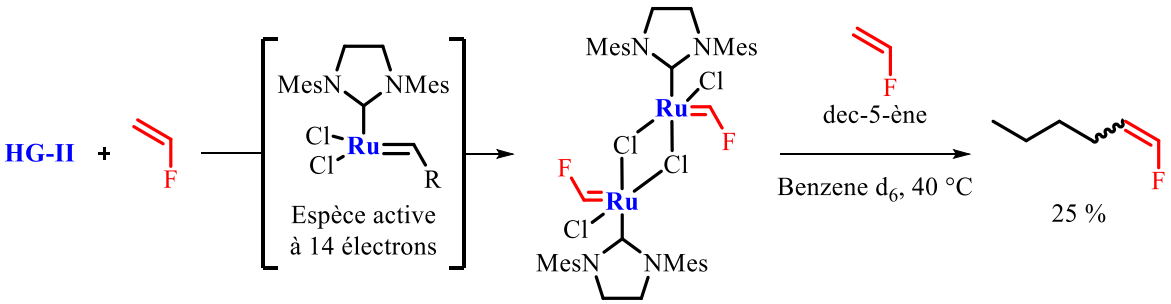
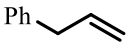
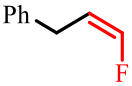
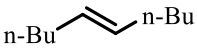
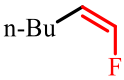
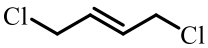
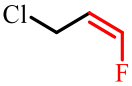
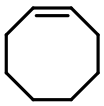
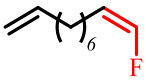


Schéma 31 : Formation du dimère avec l'excès de fluorure de vinyle.

Afin d'obtenir de meilleurs rendements, les conditions réactionnelles ont été optimisées pour chaque alcène de départ (Tableau 4). Un rendement inférieur à 10 % a été obtenu avec un excès d'allylbenzène (entrée 1). À noter que l'utilisation de styrène n'a pas permis d'obtenir le produit désiré mais la formation de stilbène (dimère du styrène) a été observée. L'augmentation de la température au-delà de

[57] (a) Macnaughtan, M. L.; Gary, J. B.; Gerlach, D. L.; Johnson, M. J. A.; Kampf, J. W. *Organometallics* **2009**, *28*, 2880. (b) Macnaughtan, M. L.; Johnson, M. J. A.; Kampf, J. W. *Organometallics* **2007**, *26*, 780. (c) Macnaughtan, M. L.; Johnson, M. J. A.; Kampf, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7708.

50 °C entraine la dégradation du catalyseur, ce n'est donc pas un moyen recommandé pour dépasser la barrière énergétique requise pour cette réaction. L'utilisation du cyclooctène en réaction de ROM (entrée 4) a permis d'obtenir le seul bon rendement de 55 % en produit de réaction grâce à la libération de la tension de cycle, force motrice de la réaction.

Entrée	Alcène		**Rendement (%)**	Ratio *Z* : *E*	Produit désiré
1		0.3 eq.	**<10**	n.d.	
2		8.5 eq.	**9**	78 : 22	
3		2.5 eq.	**11**	57 : 43	
4		3 eq.	**55**	72 : 28	

Conditions réactionnelles : entre 5 et 10 mol% de HG-II, C_6D_6, CD_2Cl_2, ou un mélange des deux (10 : 1) comme solvant, 23 °C et 50 °C comme température de réaction et un temps de réaction compris entre 3 et 48 heures.

Tableau 4 : Conditions réactionnelles testées pour chaque alcène.

En 2015, Takahira et Morizawa ont publié la synthèse par CM de fluoroalcènes grâce à une stratégie reposant sur l'équilibre entre deux carbènes de Fischer.[58] La réaction avec le tétrafluoroéthylène en présence de catalyseur de Grubbs II (**G-II**), a donné une autre espèce catalytique au ruthénium avec 86 % de rendement (**G-II-F$_2$** Schéma 32) ; cette espèce avait déjà été décrite par Grubbs en 2001 par réaction du **G-II** avec du difluoroéthylène.[33] Ce premier résultat est important pour montrer la faisabilité de la méthode mise en place. En effet, il prouve que la formation de G-II-F$_2$ (qui est un carbène de Fischer) est favorisée. L'équilibre est donc fortement déplacé vers la formation de ce composé.

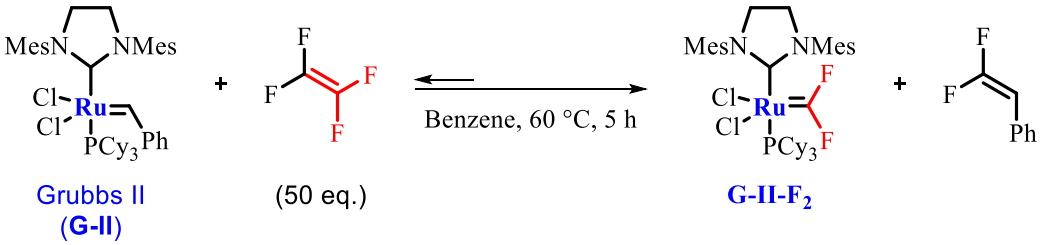


Schéma 32 : synthèse du G-II-F$_2$.

Les carbènes de Fischer, dont nous avons déjà brièvement parlé précédemment (*cf.* I)3)C) p.23) sont des espèces possédant un métal à faible niveau d'oxydation (Ru, W, Cr, Co, Fe, Mn, …) relié à un carbone au caractère électrophile. Ainsi, un hétéroatome disposant d'un doublet non liant

[58] Takahira, Y.; Morizawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7031.

(Halogène, -OR, -NR, -SR, …) porté par ce carbone électrophile augmente la stabilité de l'espèce métallique (Figure 21). La présence de l'hétéroatome rend généralement inertes ces espèces en réaction de métathèse, c'est pourquoi les étapes de terminaisons dans les réactions de polymérisation par ouverture de cycle (ROMP), sont généralement conduites avec des éthers d'énol afin de former un carbène de Fischer et ainsi stopper la réaction de polymérisation.[58]

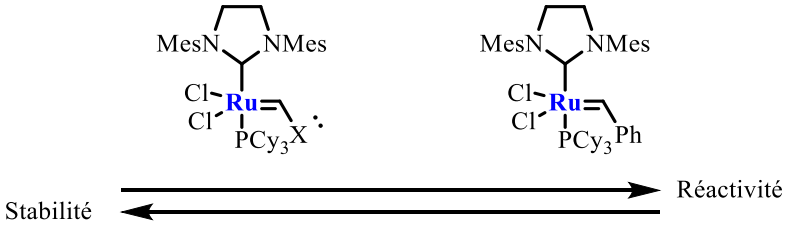


Figure 21 : Comparaison Stabilité/Réactivité de différents carbènes.

Cependant, des travaux antérieurs, menés par Grubbs, avaient montré que deux carbènes de Fischer pouvaient s'interconvertir dans un milieu réactionnel.[59] En se référant à ces travaux, Takahira et Morizawa ont réalisé l'interconversion du G-II-F_2 et d'un alkoxycarbène pour générer la formation de di-fluoroalcène par CM ainsi que d'un nouveau complexe stable de Fischer (Schéma 33).

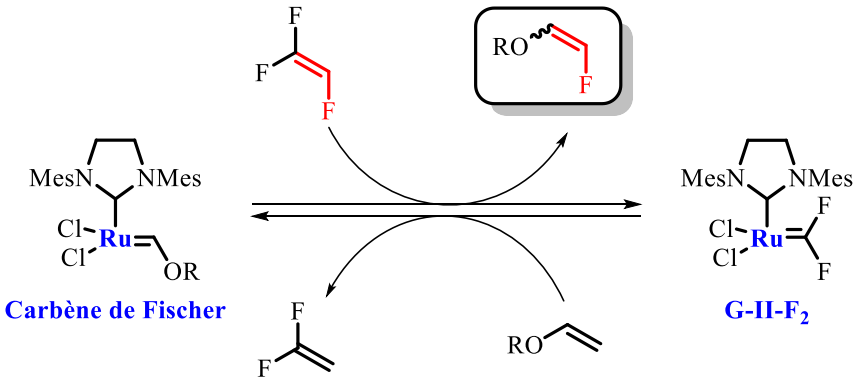


Schéma 33 : Concept d'interconversion entre un alkoxycarbène et le G-II-F_2.

Après avoir testé 19 catalyseurs pour cette réaction, le M73SiPr a été sélectionné pour réaliser cette transformation. Il est à noter que les catalyseurs possédant une phosphine comme ligand se sont révélés moins efficaces. Dans ces conditions réactionnelles, la CM menant à un mono-fluoroalcène terminal a pu être conduite pour donner 72 % de rendement par RMN avec une sélectivité moyenne pour l'alcène de configuration (*Z*) (Schéma 34).

[59] Louie, J.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2002**, *21*, 2153.

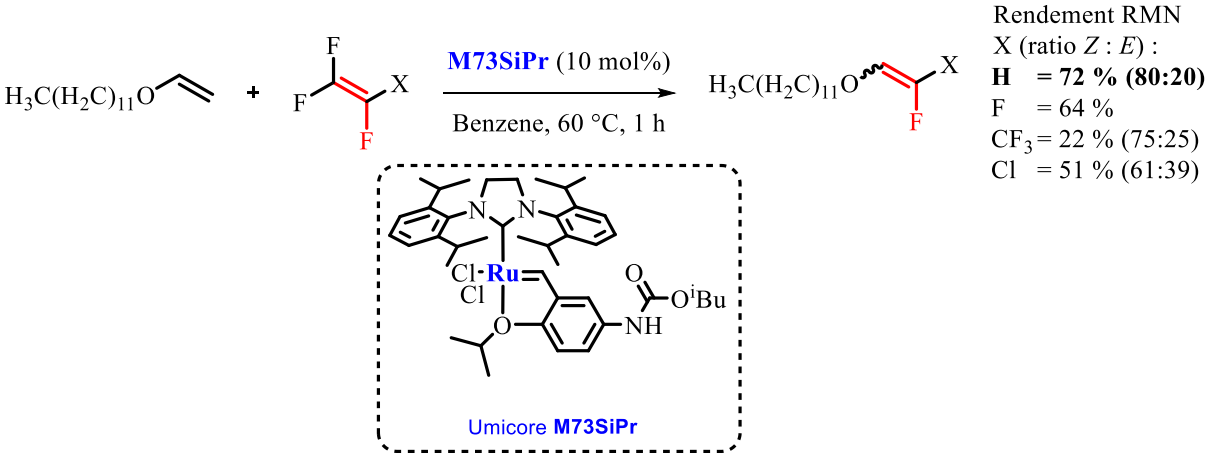


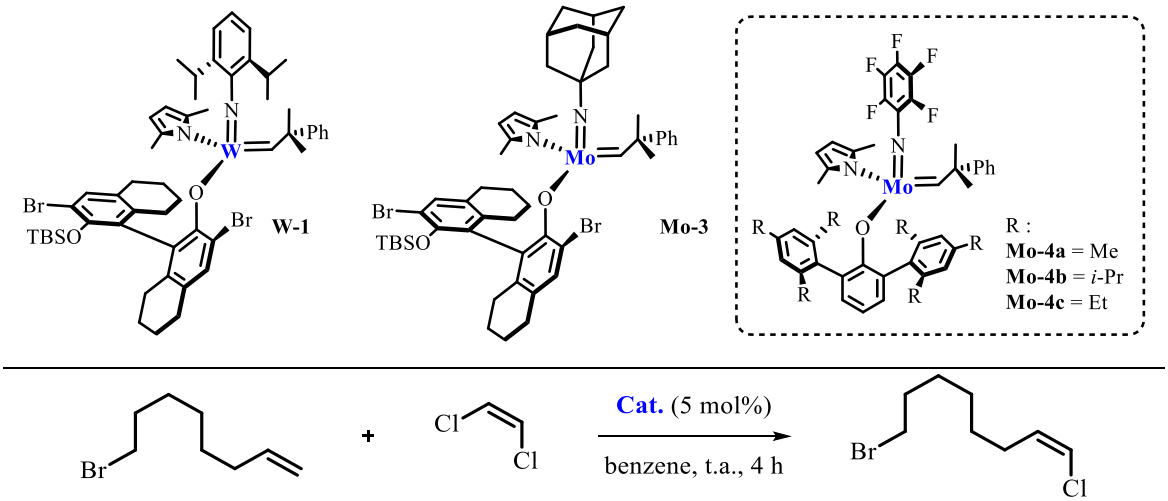
Schéma 34 : CM de fluoroalcènes par Takahira et Morizawa.

Enfin, en 2016, les travaux des groupes de Hoveyda et de Schrock ont permis la synthèse stéréosélective (*Z* ou *E*) d'halogéno-alcènes par métathèse croisée.[60]

Afin de choisir le catalyseur efficace pour cette réaction, une première étude sur un substrat chloré a été réalisée. Un catalyseur à base de molybdène s'est avéré le plus efficace pour cette réaction. En effet, bien que plus cher et moins stable que leurs analogues au ruthénium, ou au tungstène, ces catalyseurs sont plus réactifs. Après une étude de catalyseur, c'est le catalyseur Mo-4c qui a donné la meilleure balance entre robustesse, réactivité et stéréosélectivité (Tableau 5, entrée 6). Ce catalyseur a donc été utilisé pour les CM d'alcènes chlorés, bromés et fluorés.

Concernant le réactif fluoré, le choix s'est porté sur le (*Z*)-1-bromo-2-fluoro-éthylène. Le point fort de ce réactif est sa facilité d'utilisation, à température ambiante, car son bp est de 36 °C, ce qui le rend bien plus simple d'utilisation que le fluorure de vinyle (bp de -72 °C). Cependant un souci de sélectivité se pose alors entre les deux halogènes.

[60] Koh, M. J.; Nguyen, T. T.; Zhang, H.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Nature* **2016**, *531*, 459.



Entrée	**Catalyseur**	Conversion (%)	Rendement (%)	Ratio Z/E
1 [a)]	**HG-II**	82	59	58 : 42
2	**W-1**	45	< 10	n.d.
3	**Mo-3**	60	27	> 98 : 2
4	**Mo-4a**	87	60	> 98 : 2
5	**Mo-4b**	62	40	98 : 2
6 [b)]	**Mo-4c**	90	75	> 98 : 2

a) 50 °C. b) 3 mol% de catalyseur.

Tableau 5 : Étude comparative de différents catalyseurs pour la CM d'alcène halogéné.

D'après l'état de transition (Figure 22), le produit fluoré devrait être favorisé via l'approche I pour deux raisons : premièrement, le carbone qui porte le brome est le plus électronégatif (dû à l'effet mésomère donneur du fluor) et donc sera plus à même de s'associer avec le centre métallique électrophile. Deuxièmement, l'approche II montre une répulsion stérique entre le brome volumineux et le groupement R porté par l'alcène partenaire.

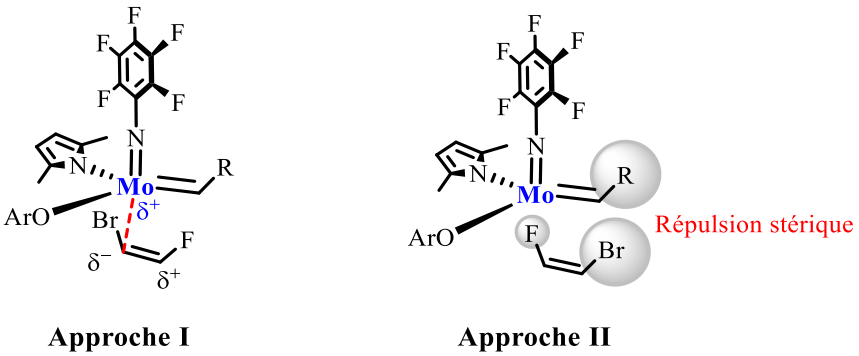


Figure 22 : États de transition, approche I et II.

L'approche I a été confirmée par l'expérience puisque le produit majoritairement formé dans cette réaction est bien le produit fluoré (Schéma 35). Onze exemples ont été décrits et les rendements obtenus s'échelonnent de 55 à 80 % avec d'excellentes sélectivités vers l'alcène de configuration *Z*. Par la suite, cette stratégie a permis l'introduction tardive du motif fluoroalcène sur des molécules complexes, prouvant ainsi la tolérance de la réaction au regard de différents groupes fonctionnels.

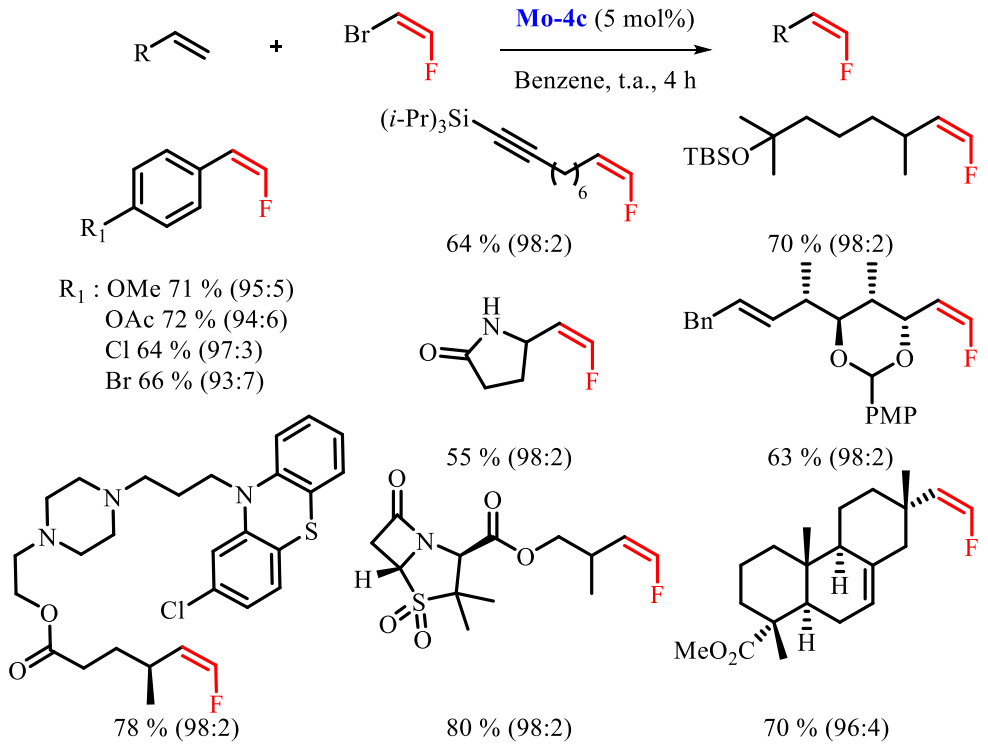


Schéma 35 : Schéma général de la CM de fluoroalcènes *Z*-sélective (ratio *Z*:*E*).

Plus tard, le même groupe a décrit la CM d'halogéno-alcènes afin d'obtenir des composés avec une sélectivité (*E*). Étant donné que les alcènes de configuration *Z* sont majoritaires dans le cas des halogéno-alcènes, cette réaction représentait donc un réel défi synthétique.[61] En tant que réactif fluoré, le choix s'est porté sur le (*E*)-1-chloro-2-fluoro-éthène (bp de -4 °C).[62]

La formation de l'isomère (*E*) est encore une fois expliquée par l'étude des différents états de transition possibles et l'approche du fluoroalcène vers le centre métallique. Parmi les quatre états de transitions proposés (Figure 23), pour les approches II et III, la proximité du chlore avec le ligand aryloxy- engendre une gêne stérique trop importante. Concernant l'approche IV, le chlore éclipse le groupement R, laissant ainsi l'approche I comme la plus favorisée et donnant accès au produit fluoré de configuration (*E*).

[61] Wiberg, K. B.; Wang, Y.; Petersson, G. A.; Bailey, W. F. *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 1033.
[62] Nguyen, T. T.; Koh, M. J.; Shen, X.; Romiti, F.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Science* **2016**, *352*, 569.

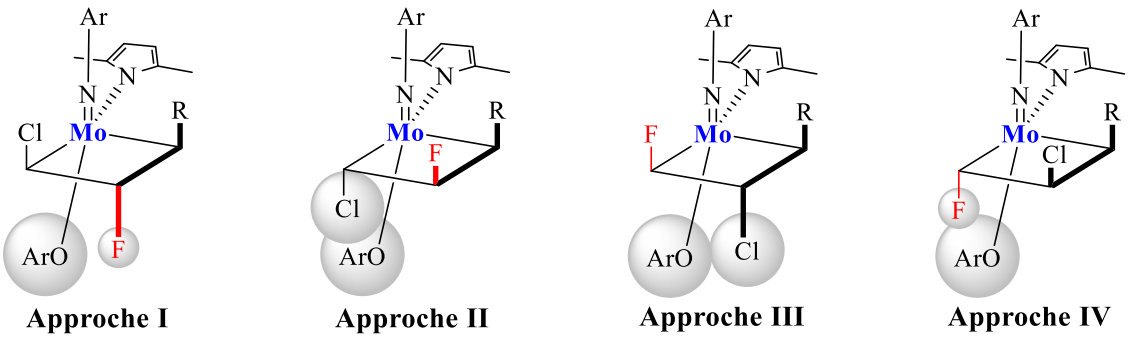


Figure 23 : Quatre états de transitions possibles pour la CM de fluoroalcènes (*E*) sélective.

Expérimentalement, c'est bien le produit fluoré qui est obtenu majoritairement (Schéma 36). Comparé à la synthèse *Z*-sélective, de légères modifications sur les conditions réactionnelles ont été effectuées, la réaction est plus efficace dans le toluène (plutôt que dans le benzène) et deux heures de réaction (contre quatre) ont suffi pour obtenir de bonnes conversions. Dix exemples ont ainsi été obtenus avec des rendements s'échelonnant de 54 à 91 % et d'excellentes sélectivités pour la formation de l'alcène de configuration (*E*).

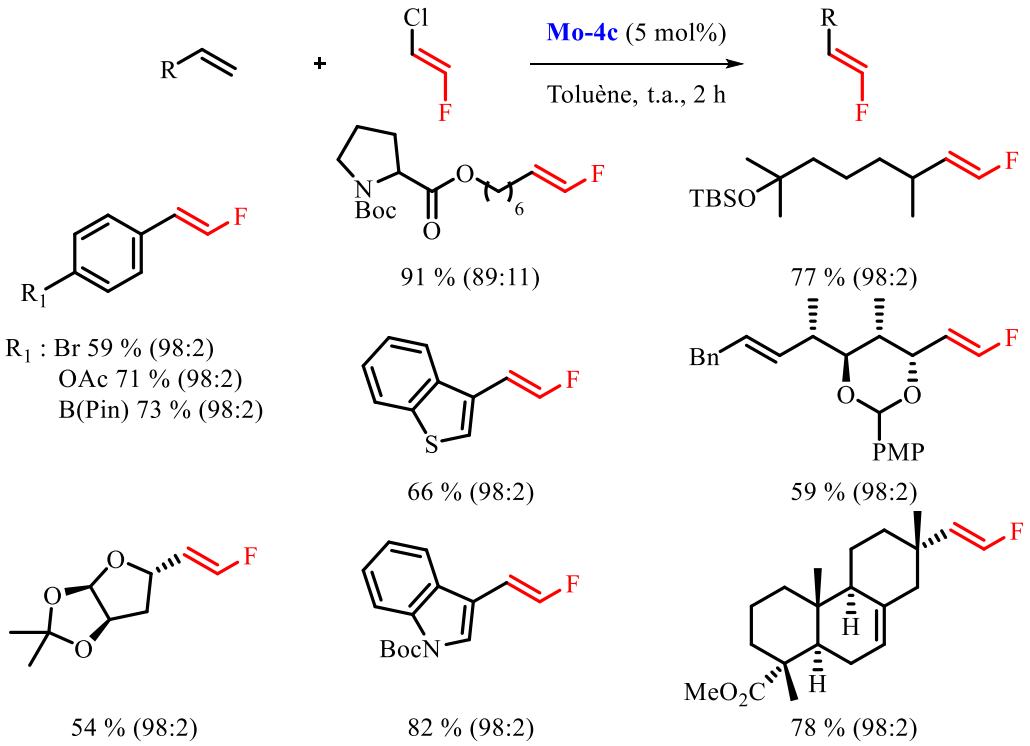


Schéma 36 : Schéma général de la CM de fluoroalcène *E*-sélective (ratio *E*:*Z*).

Cependant certains substrats, comme les alcools allyliques et acides carboxyliques, n'étaient pas compatibles avec ces conditions réactionnelles. C'est pourquoi en 2019, le même groupe a mis au point une séquence de protection/déprotection *in situ* pour venir à bout de cette problématique.[63]

Grâce à l'utilisation de boranes (HB(pin) ou HB(Trip)$_2$), les alcools et les acides carboxyliques peuvent être efficacement protégés *in situ* pour la réaction de CM. Puis un simple passage sur gel de silice en fin de réaction permet de déprotéger la fonction sensible et d'isoler le produit de réaction de configuration (*Z*) ou (*E*), comme discuté précédemment, avec de bons rendements. Six nouveaux exemples ont ainsi pu être synthétisés avec des rendements en produits fluorés allant de 65 à 90 %. Cette méthodologie a été étendue à la synthèse d'alcènes trifluorométhylés.

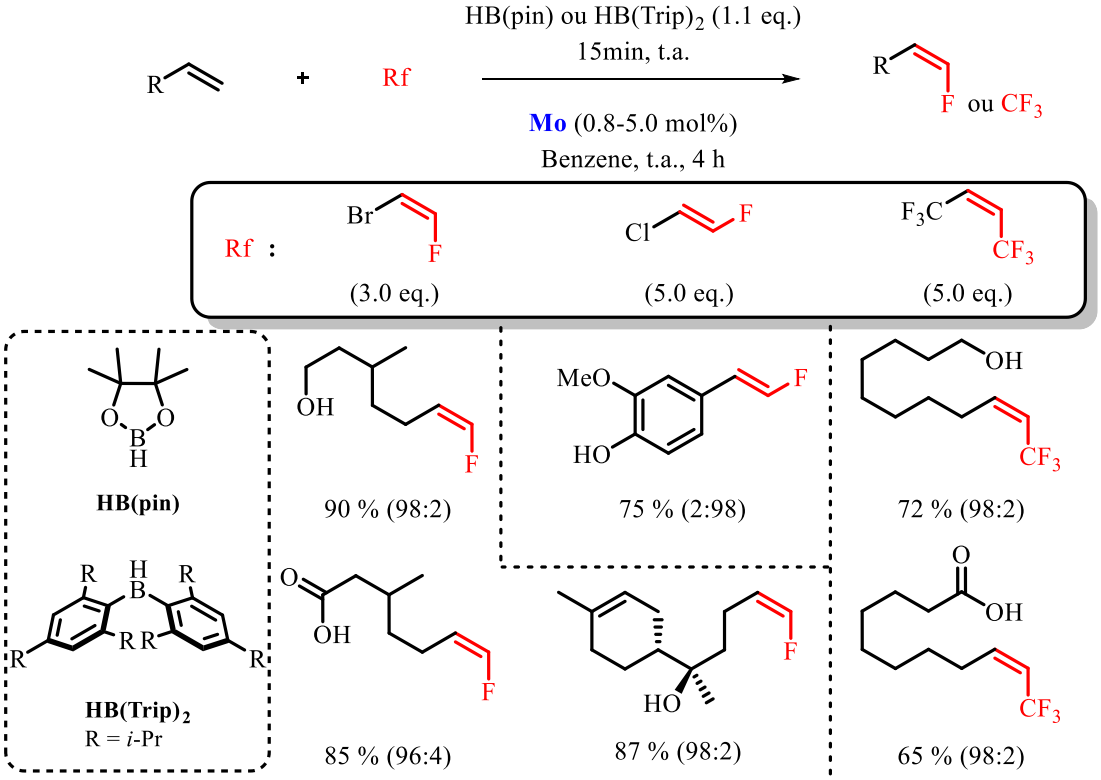


Schéma 37 : Utilisation de boranes pour la CM d'alcènes fluorés et perfluorés (ratio *Z*:*E*).

[63] Mu, Y.; Nguyen, T. T.; van der Mei, F. W.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5365.

5) Objectifs

C'est dans ce contexte que notre équipe s'intéresse au développement de la première synthèse par métathèse croisée, d'alcènes α-fluorés trisubstitués, catalysée au ruthénium. Comme nous l'avons vu, la métathèse croisée catalysée au molybdène a permis d'obtenir d'excellents résultats pour la synthèse de fluoroalcènes. **Cependant seuls des fluoroalcènes terminaux ont été obtenus et uniquement des alcènes 1,2-disubstitués**. Mon travail de thèse consiste à trouver les conditions expérimentales pour accéder par CM, pour la première fois, à des mono-fluoroalcènes tri-substitués (Schéma 38). De plus, nous souhaitons utiliser les catalyseurs commerciaux au ruthénium, plus stables et moins chers, ce qui ajoute une deuxième difficulté puisque ces catalyseurs sont connus pour former des complexes stables, peu réactifs, avec les fluoroalcènes. Nous avons décidé d'utiliser le fluoroacrylate de méthyle pour notre étude. En effet, ce composé est peu cher, non volatile et nous pouvons facilement accéder à des acrylates fluorés plus complexes (trisubstitués), au laboratoire. Ceci nous permettra, comme dans le cas de la RCM, d'étudier l'effet de la substitution de la double liaison fluorée sur la CM.

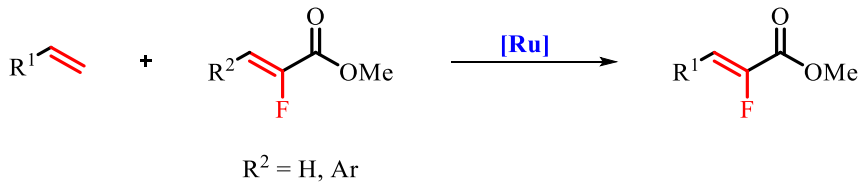


Schéma 38 : Schéma général envisagé pour ces travaux de thèse.

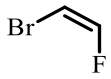
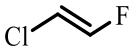
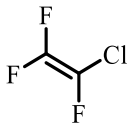
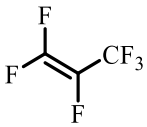
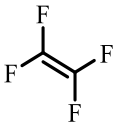
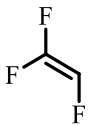
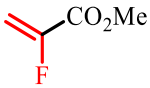
Métathèse croisée de substrats modèles avec des alcènes fluorés

II) Métathèse croisée de substrats modèles avec des alcènes fluorés

1) Source fluorée : le fluoroacrylate de méthyle ?

Concernant le réactif fluoré, notre choix s'est porté sur le fluoroacrylate de méthyl (FMA). Ce réactif fluoré, peu cher, est utilisé dans notre laboratoire depuis plusieurs années. Son utilisation en CM pourrait nous donner accès à des α-fluoroalcènes tri- ou tétra-substitués et la présence du groupement ester est idéal pour de possibles post-fonctionnalisations. En effet, ce groupement peut être aisément converti en diverses fonctions organiques comme les motifs alcool, acide, amine, … et permet d'accéder à des molécules plus complexes. Selon le modèle de Grubbs, les acrylates sont considérés comme des alcènes de type II en présence de catalyseurs de seconde génération.[27] Cependant, le FMA est un alcène 1,1-disubstitué qui tombe dans la catégorie des alcènes de type III. Nous allons donc considérer que le FMA est un alcène de type III, en espérant que les effets conjugués du fluor et de l'ester ne fassent pas basculer cet alcène en type IV.

Comparé aux autres sources fluorées utilisées à ce jour en CM de fluoroalcène, le FMA, à l'instar du (*Z*)-1-bromo-2-fluoro-éthylène, est un liquide qui permet de s'affranchir des différents problèmes inhérents aux gaz comme le risque d'explosion (Tableau 6). Etant des liquides, ils sont également plus simples à utiliser au laboratoire que les autres sources fluorées qui sont des gaz. De plus, le FMA est bien moins cher que le (*Z*)-1-bromo-2-fluoro-éthylène (0,25 €/mmol contre 2,91 €/mmol). Il s'agit donc d'un argument économique supplémentaire quant à notre choix pour cette source fluorée.

Sources	États [a)]	Prix (€/mmol) [b)]	**GHS**
	Liquide	2,91	GHS07: Harmful
	Gazeux	1,86	GHS04: Compressed Gas GHS07: Harmful
	Gazeux	0,16	GHS02: Flammable GHS04: Compressed Gas GHS06: Toxic GHS07: Harmful GHS08: Health Hazard
	Gazeux	0,02	GHS04: Compressed Gas GHS07: Harmful
	Gazeux	1,94	GHS03: Oxidizing GHS04: Compressed Gas GHS08: Health Hazard
	Gazeux	0,76	GHS02: Flammable GHS04: Compressed Gas
	Gazeux	0,37	GHS02: Flammable GHS04: Compressed Gas GHS07: Harmful
	Gazeux	0,08	GHS02: Flammable GHS04: Compressed Gas GHS07: Harmful GHS08: Health Hazard
	Liquide	0,25	GHS02: Flammable GHS07: Harmful

a) à température et pression atmosphérique normales (25 °C, 1 atm). b) prix le moins cher constaté en date du 01.09.2020 sur le site synquestlab.com ou abcr.de

Tableau 6 : Comparaison des différentes sources fluorées utilisées à ce jour pour la CM.

2) Métathèse croisée d'acrylates non fluorés

Avant de mettre au point la réaction de métathèse croisée, il nous a fallu choisir des partenaires de réaction. Afin de choisir un substrat modèle non fluoré, partenaire de réaction du FMA, nous avons d'abord étudié les réactions de CM d'acrylates non-fluorés afin de faire le choix le plus judicieux.

En 2002, le groupe de Grubbs a publié une réaction alternative aux couplages croisés grâce à une réaction de CM catalysée au ruthénium sur des styrènes.[64] Cette méthode de synthèse permet d'obtenir des substrats difficiles d'accès, par réaction de Heck ou de couplages croisés, comme ceux d'alcènes allyliques. Ils ont aussi mis en évidence la faisabilité de la réaction de CM avec des alcènes pauvres en électrons, plus classique en réaction de Heck, comme l'acrylate de méthyle (Schéma 39).

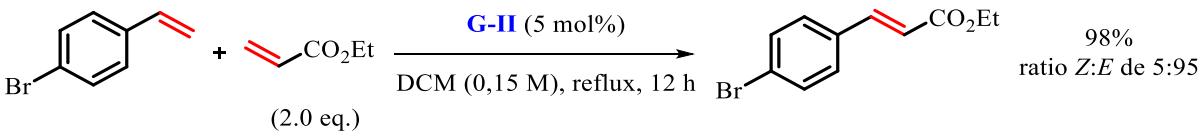


Schéma 39 : CM d'acrylate non fluoré.

Les équipes de Schrock et Hoveyda ont également utilisé le 4-bromostyrène pour leur synthèse stéréosélective *Z* et *E* d'alcènes fluorés, par métathèse croisée (Schéma 40).[60,62] C'est pourquoi nous avons commencé l'étude de la réaction de métathèse croisée d'acrylate fluoré avec le 4-bromostyrène. De plus, ce substrat est commercial ce qui le rend facilement accessible.

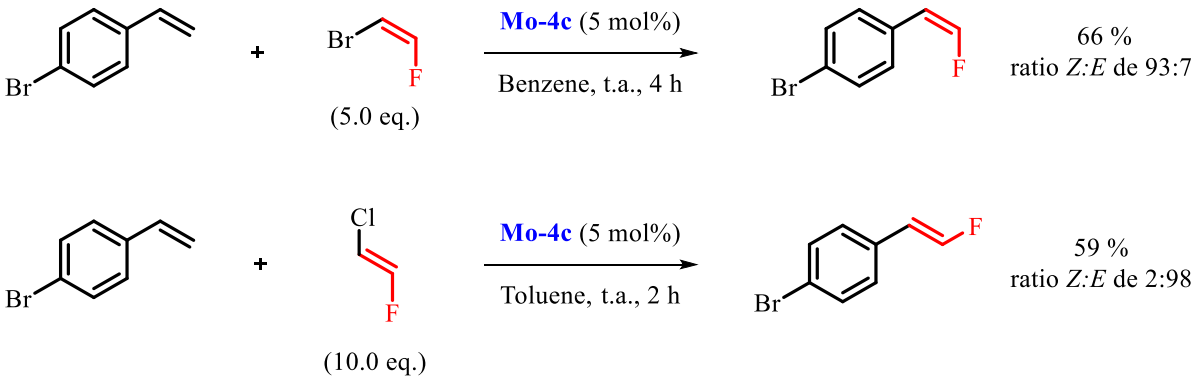


Schéma 40 : Métathèse croisée stéréosélective d'alcènes fluorés en présence de 4-Bromostyrène.

Compte-tenu du fait que les styrènes sont connus comme étant des alcènes de type I en présence de catalyseur de seconde génération, nous avons également cherché des partenaires potentiels de type II pour nos réactions de CM. L'équipe de Schmidt a publié en 2013 deux méthodes efficaces de CM

[64] Chatterjee, A. K.; Toste, F. D.; Choi, T.-L.; Grubbs, R. H. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 634.

d'alcool allylique en présence d'acrylate de méthyle.[65] L'une permet d'empêcher l'isomérisation du substrat de départ vers la cétone (équation a), Schéma 41), tandis que l'autre permet de promouvoir cette isomérisation pour obtenir une séquence CM-isomérisation (équation b), Schéma 41).

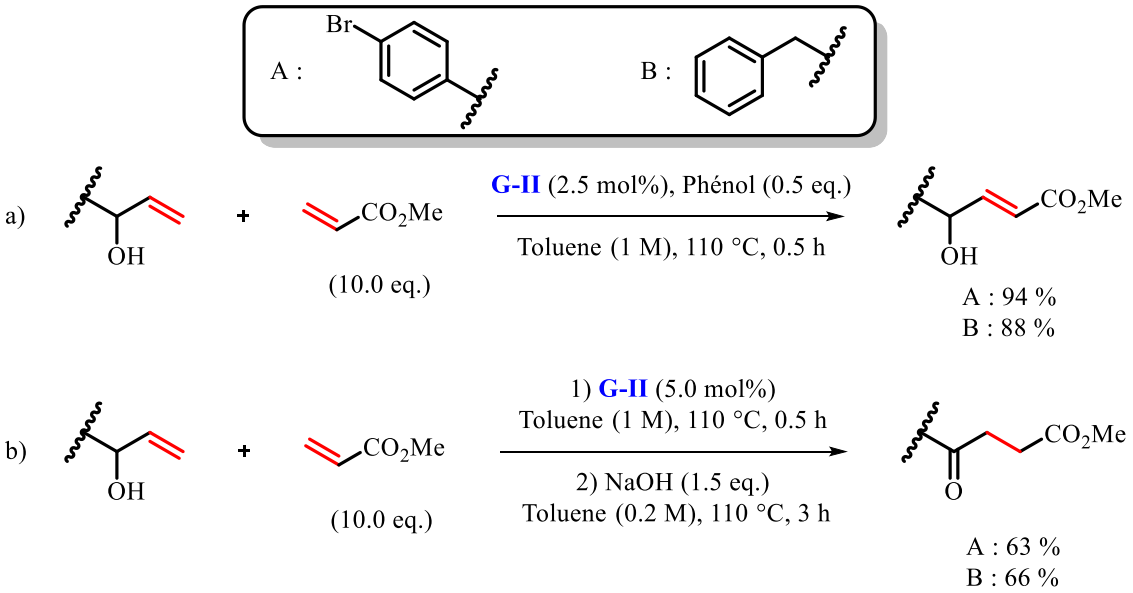
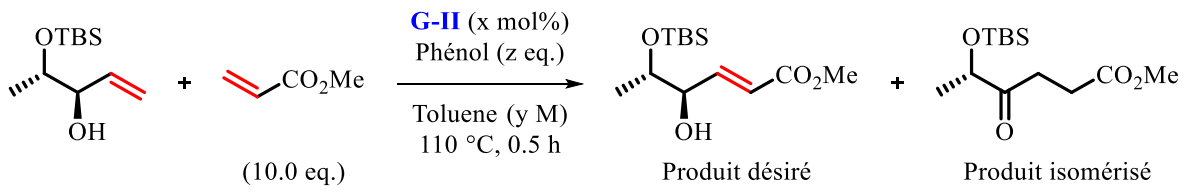


Schéma 41 : CM d'acrylate avec des alcools allyliques.

Un temps de réaction court est nécessaire pour éviter l'isomérisation vers la cétone. De plus afin d'obtenir de meilleures conversions, l'utilisation de phénol a été envisagée (Tableau 7). Comme démontré par l'équipe de Forman,[66] le phénol se coordonne à l'espèce active à 14 électrons pour retarder sa décomposition et permet d'augmenter l'efficacité du catalyseur en CM.

[65] Schmidt, B.; Hauke, S. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4194.
[66] Forman, G. S.; Tooze, R. P. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5863.



Entrée	x	y	**z**	Rendement désiré(%)	Rendement isomérisé (%)
1 [a)]	5	0.5	-	80	12
2	5	0.5	-	83	-
3	5	1.0	-	80	-
4	2.5	0.5	-	75	-
5	2.5	0.5	**0.5**	86	-
6	2.5	1.0	**0.5**	98	-

a) temps de réaction de 2.5 h.

Tableau 7 : Optimisation des conditions réactionnelles sans isomérisation.

Des alcools allyliques ont aussi été utilisés par l'équipe de Bannister en 2014.[67] Aucune isomérisation du produit n'a été observée dans ce cas où des conditions réactionnelles plus douces ont été utilisées. De l'iodure de cuivre (I) a été utilisé afin d'améliorer les rendements de la réaction (Schéma 42).[68]

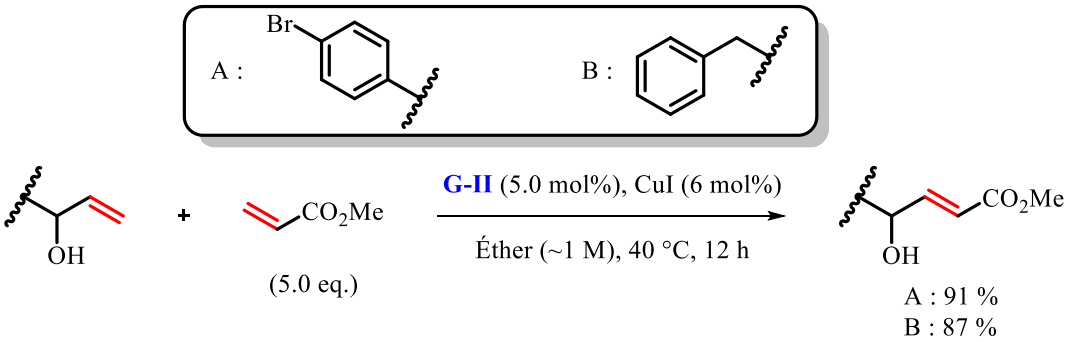


Schéma 42 : CM d'acrylate non-fluorés avec des alcools allyliques.

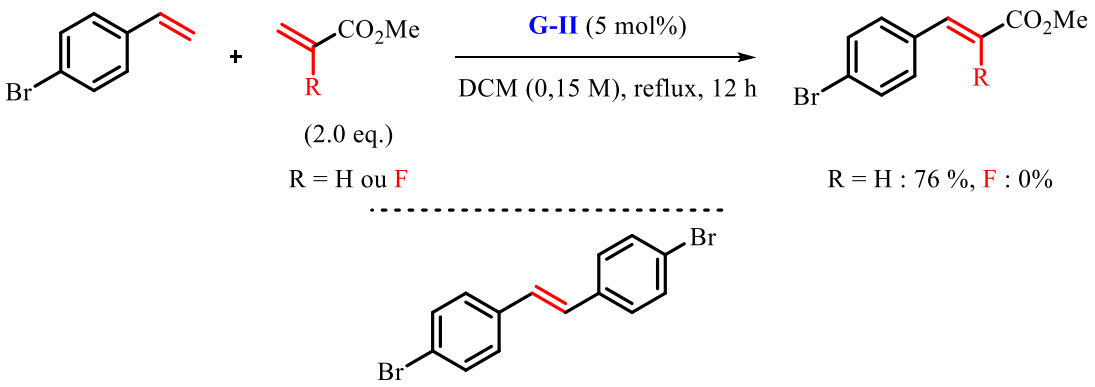
Nous avons donc sélectionné dans un premier temps le 4-bromostyrène de type I et les alcools allyliques de type II **A** et **B**, pour étudier la réaction de CM avec le FMA.

[67] Nair, R. N.; Bannister, T. D. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1467.
[68] Comme décrit par : Voigtritter, K.; Ghorai, S.; Lipshutz, B. H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4697.

3) Tests avec le 4-bromostyrène, alcène de type I

A) Acrylates fluorés

Après avoir reproduit avec succès les résultats de la littérature sur la réaction de CM en présence d'acrylate de méthyle, l'utilisation du fluoroacrylate de méthyle (FMA) a été étudiée (Schéma 43). Malheureusement, **aucune conversion** vers le produit désiré n'a été obtenue après plusieurs essais. En revanche, le produit d'homodimérisation du 4-bromostyrène a été observé.



dimère du 4-bromostyrène

Schéma 43 : Utilisation des conditions de Grubbs.

Les styrènes étant de type I, ces derniers sont donc prompts à dimériser et leur dimère est actif en réaction de CM.[27] Cependant, ces conditions réactionnelles ne nous ont pas permis de le faire réagir avec le FMA. Nous avons donc débuté une étude méthodologique afin de déterminer les conditions expérimentales adéquates pour cette réaction. Une concentration plus importante de 0.5 M, ainsi que cinq équivalents de FMA ont été utilisés. De plus, les réactions ont été conduites dans des tubes scellés pour pouvoir chauffer les solvants à des températures plus élevées sans risquer l'évaporation des produits volatiles. Enfin, une charge catalytique plus importante de 10 mol% a été utilisée pour réaliser cette étude.

Différents catalyseurs à base de ruthénium ont été testés avec ces nouvelles conditions (Figure 24). Plusieurs solvants communs en réaction de CM ont été utilisés (DCM, toluène, éther, F_8-toluène) et les réactions ont été menées à 40 ou 80 °C (Tableau 8).

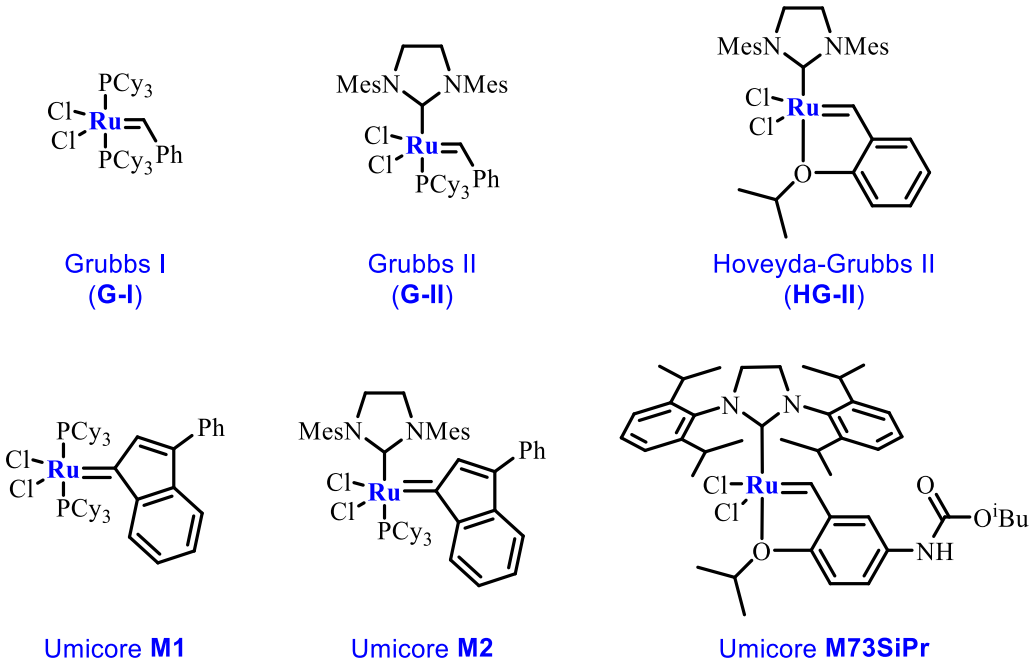
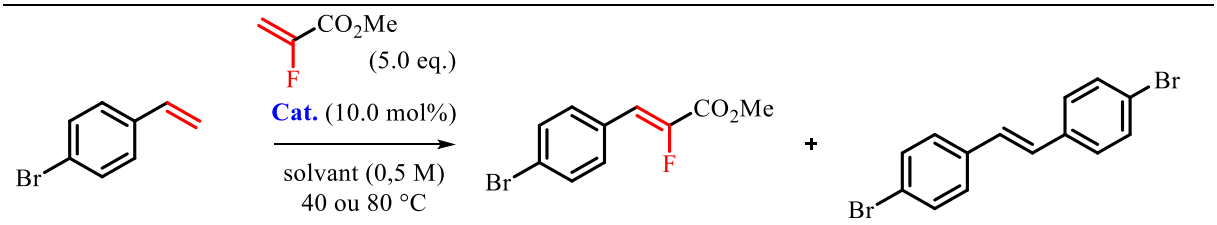


Figure 24 : Catalyseurs utilisés pour optimiser la réaction.

Peu importe la combinaison catalyseur/solvant/température utilisée, **aucune conversion vers le produit désiré n'a été observée** (Tableau 8). Le dimère du 4-bromostyrène n'a pas été observé lors de l'utilisation de catalyseur de première génération (G-I et M1) à 40 °C, ces catalyseurs étant moins actifs, comme décrit par Grubbs en 2003.[27] Mais à une température de 80 °C, le dimère du 4-bromostyrène a été observé dans la majorité des cas, avec de faibles rendements pour les catalyseurs de première génération et jusqu'à 80 % lors de l'utilisation de M73SiPr. Pour les réactions menées à une température de 40 °C, le diéthyl éther est le solvant qui montre la plus grande proportion de produit d'homodimérisation (jusqu'à 100%) tandis que le dichlorométhane et l'octafluorotoluène montrent une proportion plus faible d'homodimérisation (jusqu'à 64 et 48% respectivement). Quant au toluène, aucune formation de dimère n'a été observée. Enfin, à 80 °C, le rendement RMN du produit secondaire est plus élevé de manière générale que lorsque la réaction est menée à 40 °C.



Entrée	**Cat (mol%)**	Solvant	Rendement en produit désiré (%)	Rendement d'homodimérisation (%)[a), b)]	
				40 °C	80 °C
1	**G-I**	Toluène	-	-	n.d.
2	**G-I**	DCM	-	-	32
3	**G-I**	Éther	-	-	16
4	**G-I**	F_8-Toluène	-	-	n.d.
5	**G-II**	Toluène	-	n.d.	32
6	**G-II**	DCM	-	64	40
7	**G-II**	Éther	-	48	64
8	**G-II**	F_8-Toluène	-	48	56
9	**HG-II**	Toluène	-	n.d.	32
10	**HG-II**	DCM	-	n.d.	40
11	**HG-II**	Éther	-	32	64
12	**HG-II**	F_8-Toluène	-	20	48
13	**M1**	Toluène	-	-	-
14	**M1**	DCM	-	-	16
15	**M1**	Éther	-	-	24
16	**M1**	F_8-Toluène	-	-	-
17	**M2**	Toluène	-	n.d.	n.d.
18	**M2**	DCM	-	n.d.	48
19	**M2**	Éther	-	64	56
20	**M2**	F_8-Toluène	-	48	72
21	**M73SiPr**	Toluène	-	n.d.	-
22	**M73SiPr**	DCM	-	40	16
23	**M73SiPr**	Éther	-	100	56
24	**M73SiPr**	F_8-Toluène	-	48	80

a) dimérisation du 4-bromostyrène déterminé par RMN du proton. b) n.d. : observé mais non déterminé.

Tableau 8 : Combinaisons catalyseur/solvant testées à 40 °C ou 80 °C.

Aucun produit désiré n'ayant été formé, une substitution du fluoroacrylate de méthyl a alors été envisagée. Comme décrit par l'équipe de Pannecoucke en 2014, l'alcène substitué est plus riche en électrons, ce qui favorise la formation du métallacyclobutane, intermédiaire de la réaction de CM.[46] Ainsi, l'augmentation de la densité électronique devrait améliorer la coordination entre l'alcène fluoré et le métal, tout en libérant dans le milieu réactionnel une espèce catalytique plus stable. Cependant, la substitution de l'alcène fluoré entraine une augmentation non négligeable de l'encombrement stérique, ce qui devrait défavoriser l'approche vers le métal. Nous avons malgré tout voulu tester l'effet de la substitution de la double liaison fluorée sur la réaction de CM.

B) Acrylates α-fluorés, β-substitués

En utilisant la méthodologie décrite par notre équipe en 2016, différents acrylates fluorés enrichis ont été synthétisés par réaction de Mizoroki-Heck (Schéma 44).[69]

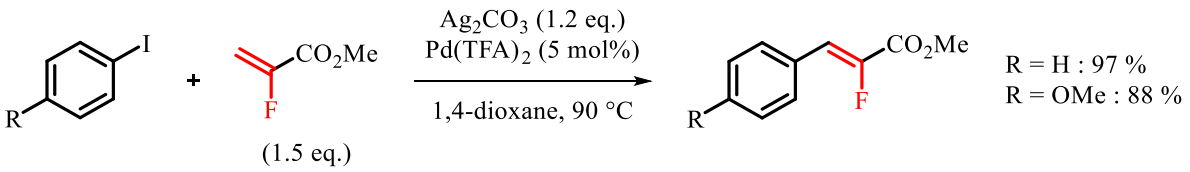


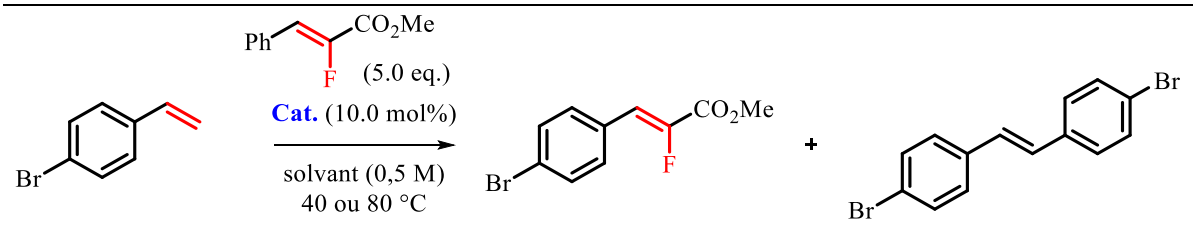
Schéma 44 : Synthèse d'acrylate enrichis.

Ces deux acrylates enrichis ont par la suite été testés dans diverses conditions expérimentales (Tableau 9). **Aucune conversion vers le produit désiré de CM n'a été observée**. Les catalyseurs de première génération ne semblent pas efficaces pour cette réaction, seuls quatre cas montrent une conversion vers le produit d'homodimérisation (Tableau 9, entrées 3,14 et 15). Sinon, les substrats de départ sont récupérés en fin de réaction lors de l'utilisation de G-I ou de M1.

Nous observons également une forte proportion d'homodimérisation du 4-bromostyrène pour les catalyseurs de HG-II et M2 dans les solvants autres que l'éther (Tableau 9, entrées 9, 17, 18 et 20). Ces catalyseurs semblent donc efficaces pour réagir en réaction de métathèse, néanmoins les conditions réactionnelles ne mènent pas au produit désiré de métathèse croisée, mais seulement au produit d'homodimérisation du 4-bromostyrène. Les mêmes observations ont été faites pour le 4-methoxyphényl-fluoroacrylate comme partenaire de réaction de métathèse croisée (tableau non détaillé).

De plus, dans la majorité des cas, plus de 90 % des acrylates fluorés sont récupérés en fin de réaction. Ces acrylates fluorés substitués semblent donc être des alcènes de type IV car ils sont inertes dans ces conditions réactionnelles à 40 ou 80 °C. L'encombrement stérique de ces acrylates substitués parait alors trop important, ce qui empêche la formation du métallacyclobutane intermédiaire de la réaction.

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



Entrée	Cat (mol%)	Solvant	Rendement en produit désiré (%)	Rendement d'homodimérisation (%)[a), b)]	
				40 °C	80 °C
1	**G-I**	Toluène	-	-	-
2	**G-I**	DCM	-	-	-
3	**G-I**	Éther	-	-	16
4	**G-I**	F_8-Toluène	-	-	-
5	**G-II**	Toluène	-	48	-
6	**G-II**	DCM	-	40	25
7	**G-II**	Éther	-	n.d.	50
8	**G-II**	F_8-Toluène	-	37	67
9	**HG-II**	Toluène	-	99	34
10	**HG-II**	DCM	-	53	48
11	**HG-II**	Éther	-	52	27
12	**HG-II**	F_8-Toluène	-	67	43
13	**M1**	Toluène	-	-	-
14	**M1**	DCM	-	24	16
15	**M1**	Éther	-	-	24
16	**M1**	F_8-Toluène	-	-	-
17	**M2**	Toluène	-	100	20
18	**M2**	DCM	-	100	82
19	**M2**	Éther	-	n.d.	28
20	**M2**	F_8-Toluène	-	86	69
21	**M73SiPr**	Toluène	-	60	22
22	**M73SiPr**	DCM	-	50	48
23	**M73SiPr**	Éther	-	61	64
24	**M73SiPr**	F_8-Toluène	-	53	43

a) dimérisation du 4-bromostyrène déterminé par RMN du proton. b) n.d. : observé mais non déterminé.

Tableau 9 : CM de phényl-fluoroacrylate à 40 °C ou 80 °C.

Étant donné leur faible réactivité dans cette réaction de métathèse, les catalyseurs de première génération (G-I et M1) ont été écartés des tests suivants. La configuration de la double liaison est parfois très importante en réaction de métathèse.[49] Nous avons alors voulu tester un acrylate substitué de configuration (*E*) en réaction de CM. Cet acrylate de configuration (*E*) a été obtenu par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) (Schéma 45).[70]

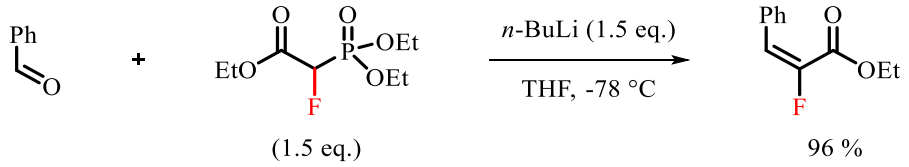
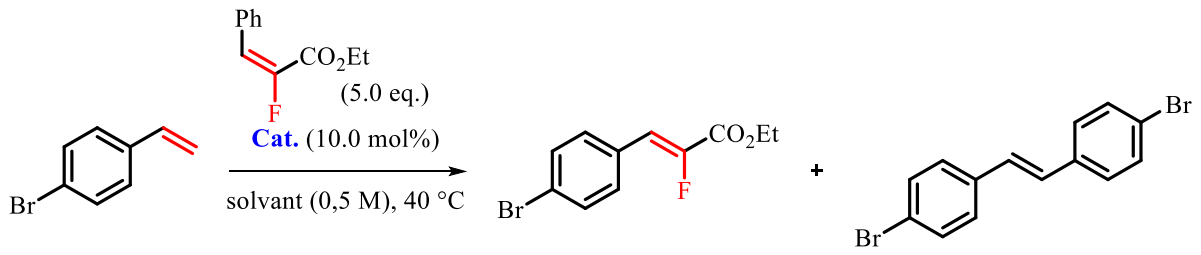


Schéma 45 : Synthèse de l'acrylate *E*.

Cet acrylate de configuration (*E*) a également été testé dans diverses conditions réactionnelles (Tableau 10). Malheureusement, aucun produit désiré n'a été observé. Les proportions de dimère observées sont, dans l'ensemble, concordantes avec celles observées précédemment (Tableau 9).

Aucun produit désiré issu de la métathèse croisée entre le 4-bromostyrène et différents alcènes fluorés n'a été observé. Il est donc difficile de pouvoir ressortir une tendance vers la formation de ce dernier. L'enrichissement électronique de la double liaison et/ou la configuration de la double liaison, n'ont pas été bénéfiques et n'ont pas permis d'obtenir le produit recherché. Une explication possible, serait que les deux groupements, ester et fluor, désactivent trop la double liaison et l'empêchent de se coordonner au métal. Une autre explication serait que ce réactif, de type *gem*-1,1-disubstitué est trop encombré pour réagir avec le métal. Une réduction du carbonyle en alcool a donc été envisagée pour réduire ces effets. En effet, la transformation de la fonction acrylate en alcool allylique (alcène de type I) rendrait à la fois plus riche en électrons l'alcène fluorée et amènerait de la flexibilité sur notre substrat fluoré pour faciliter son approche sur le métal.

[70] Procédure : Nihei, T.; Kubo, Y.; Ishihara, T.; Konno, T. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 110.



Entrée	**Cat (mol%)**	Solvant	Rendement en produit désiré (%)	Rendement d'homodimérisation (%)[a)]
1	**G-II**	Toluène	-	40
2	**G-II**	DCM	-	61
3	**G-II**	Éther	-	20
4	**G-II**	F_8-Toluène	-	73
5	**HG-II**	Toluène	-	43
6	**HG-II**	DCM	-	51
7	**HG-II**	Éther	-	54
8	**HG-II**	F_8-Toluène	-	52
9	**M2**	Toluène	-	69
10	**M2**	DCM	-	45
11	**M2**	Éther	-	56
12	**M2**	F_8-Toluène	-	79

a) dimérisation du 4-bromostyrène déterminé par RMN du proton.

Tableau 10 : CM de phényl-fluoroacrylate (*E*) à 40 °C.

C) Dérivés allyliques fluorés

En présence de borohydrure de lithium, le 3-phényl-2-fluoroacrylate synthétisé précédemment (Schéma 44, page 61) a été réduit en alcool fluoré avec un rendement de 86 % (Schéma 46).[46]

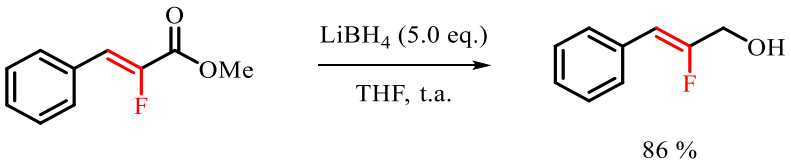
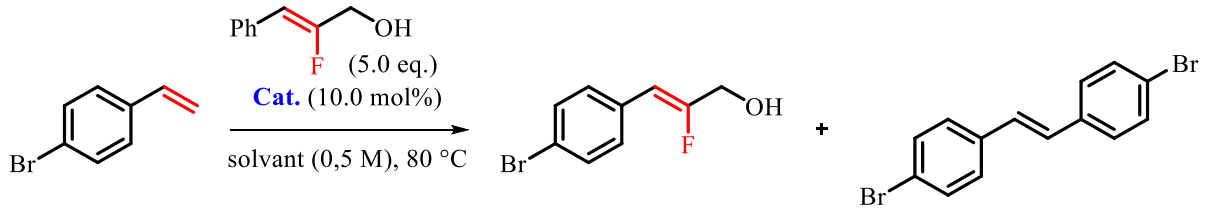


Schéma 46 : Réduction de l'acrylate fluoré en alcool fluoré.

De nombreux tests ont été effectués sur cet alcool fluoré à 80 °C (Tableau 11). Cependant, **aucun produit désiré n'a été observé**.



Entrée	Cat (mol%)	Solvant	Rendement en produit désiré (%)	Rendement d'homodimérisation (%)[a)]
1	**G-II**	Toluène	-	35
2	**G-II**	DCM	-	69
3	**G-II**	F_8-Toluène	-	26
4	**HG-II**	Toluène	-	54
5	**HG-II**	DCM	-	74
6	**HG-II**	F_8-Toluène	-	20
7	**M2**	Toluène	-	43
8	**M2**	DCM	-	62
9	**M2**	F_8-Toluène	-	32

a) dimérisation du 4-bromostyrène déterminé par RMN du proton.

Tableau 11 : CM de l'alcool fluoré à 80 °C.

Dans chacune de ces réactions (Tableau 11), un nouveau produit secondaire a été observé, dans de faibles proportions, en RMN du fluor (Figure 25). Ce produit proviendrait de l'oxydation de l'alcool fluoré, mais le mécanisme de cette transformation n'a pas été élucidé.

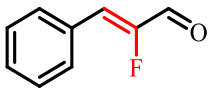


Figure 25 : Produit secondaire.

Pour éviter d'obtenir ce produit secondaire, l'alcool fluoré a été protégé par un groupement acétyle selon la réaction suivante (Schéma 47).

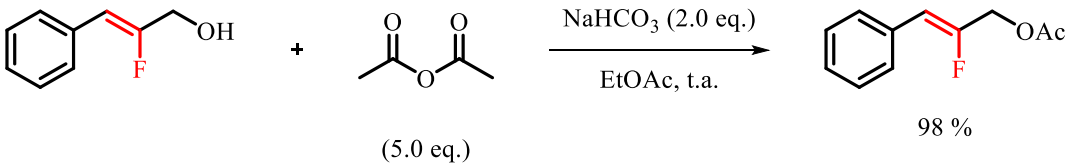
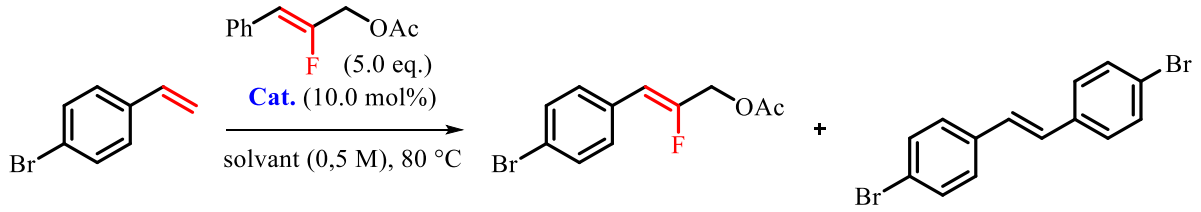


Schéma 47 : Protection de l'alcool fluoré.

Puis cet alcool protégé a été utilisé en CM avec le 4-bromostyrène pour d'autres tests à 80 °C (Tableau 12).



Entrée	**Cat (mol%)**	Solvant	Rendement en produit désiré (%)	Rendement d'homodimérisation (%)[a), b)]
1	**G-II**	Toluène	-	n.d.
2	**G-II**	DCM	-	42
3	**G-II**	F_8-Toluène	-	84
4	**HG-II**	Toluène	-	33
5	**HG-II**	DCM	-	69
6	**HG-II**	F_8-Toluène	-	n.d.
7	**M2**	Toluène	-	50
8	**M2**	DCM	-	67
9	**M2**	F_8-Toluène	-	24

a) dimérisation du 4-bromostyrène déterminé par RMN du proton. b) n.d. : observé mais non déterminé.

Tableau 12 : CM de l'acétate fluoré.

L'aldéhyde (Figure 25) et le produit désiré n'ont pas été observés. Cette réaction a alors été testée à 40 °C (*résultats non détaillés*) pour favoriser la réaction de CM et éviter que la réaction d'homodimérisation ne soit majoritaire. Mais bien que le produit d'homodimérisation soit observé dans de plus faibles proportions, aucun produit désiré n'a été obtenu.

Au vu des résultats expérimentaux, le 4-bromostyrène ne semble pas être un bon partenaire pour cette réaction, car aucune conversion vers le produit désiré n'a été observée, tandis que de fortes proportions d'homodimérisation de ce partenaire ont été obtenues.

4) Tests avec les alcools allyliques, partenaires de type II

Le 4-bromostyrène n'ayant pas conduit au produit désiré, d'autres alcènes ont été envisagés pour réaliser l'optimisation des conditions réactionnelles de métathèse croisée des acrylates fluorés. Comme discuté précédemment, ces composés ont tous deux été utilisés dans les publications de Bannister et Schmidt.[65,67] Nous avons synthétisé ces deux alcènes de type II par addition d'un organomagnésien sur l'aldéhyde correspondant en suivant des procédures décrites dans la littérature (Schéma 48).[71,72] Une conversion totale était attendue en utilisant les conditions décrites par le groupe de Mordini (équation a) Schéma 48),[71] mais seulement 40 % de produit désiré ont été obtenus. Bien que ce résultat nous ait donné suffisamment de produit pour réaliser les tests en CM, les conditions décrites par le groupe de Omura (équation b) Schéma 48)[72] ont été utilisées pour obtenir le deuxième alcool allylique à hauteur de 84 % de rendement.

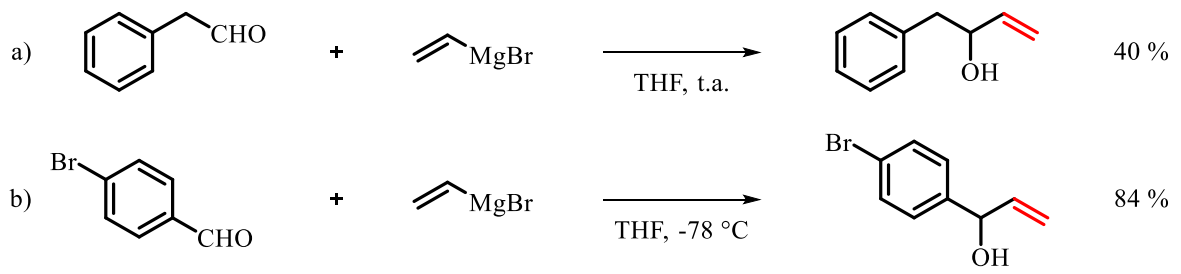


Schéma 48 : Synthèse des alcènes de type II.

Après avoir reproduit avec succès les résultats de la littérature sur la réaction de CM en présence d'acrylate de méthyle, l'utilisation du fluoroacrylate de méthyle (FMA) a été étudiée (Schéma 49). Malheureusement, **aucune conversion** vers le produit désiré n'a été obtenue dans les conditions de Bannister ou de Schmidt.[65,67] En revanche, le produit d'homodimérisation de l'alcène de type II ainsi que le produit de l'isomérisation de l'alcène de départ ont été observés.

[71] Mordini, A.; Peruzzi, D.; Russo, F.; Valacchi, M.; Reginato, G.; Brandi, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3349.
[72] Omura, S.; Hirose, T.; Sunazuka, T.; Zhi-Ming, T.; Handa, M.; Uchida, R.; Shiomi, K.; Harigaya, Y. *Heterocycles* **2000**, *53*, 777.

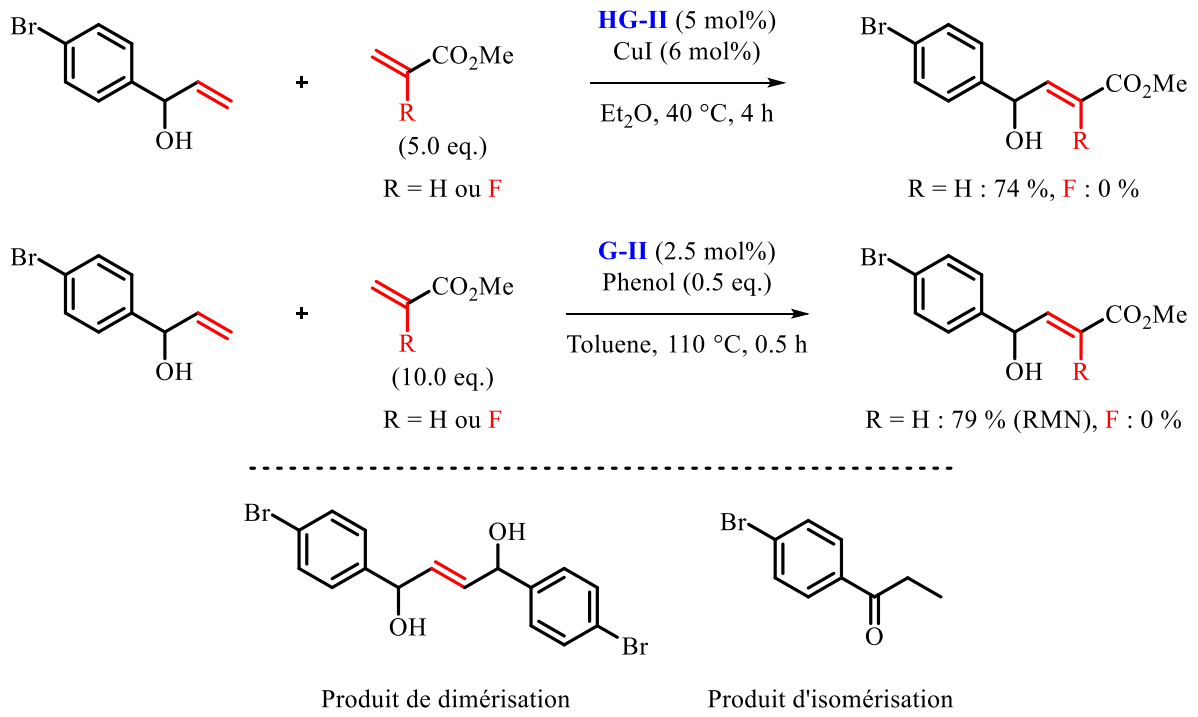
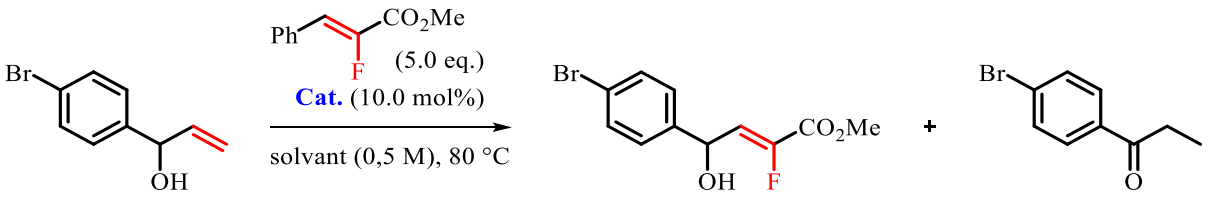
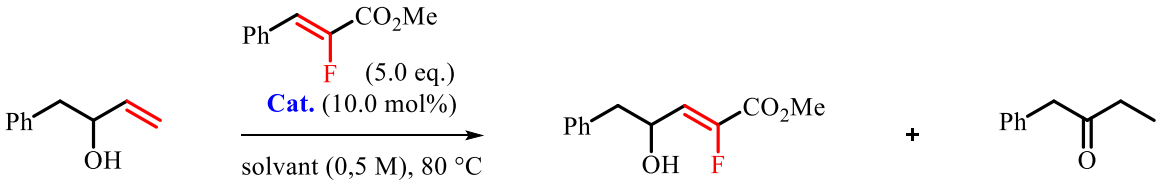


Schéma 49 : Utilisation des conditions de Bannister et Schmidt.

Nous avons alors procédé à de nombreux tests pour tenter de former le produit désiré. Tout d'abord, quelques essais avec le FMA ont été réalisés mais aucun n'a permis d'obtenir le produit de CM (résultats non présentés). Puis, comme vu précédemment, un acrylate α-fluoré, β-substitué a été utilisé comme partenaire fluoré de réaction (Tableau 13). À 80 °C, **aucun produit désiré n'a été observé** au cours de la réaction. Des proportions non-négligeables de cétone, produit secondaire issu de l'isomérisation de l'alcool allylique, ont été observées, surtout dans le cas de l'utilisation du 1-phénylbut-3-èn-2-ol (entre 44 et 54 %). Cette réaction secondaire semble donc plus rapide que la réaction de métathèse croisée.



Entrée	**Cat (mol%)**	Solvant	Rendement en produit désiré (%)	Rendement de l'isomérisation (%)[a),b)]
1	**G-II**	Toluène	-	43
2	**G-II**	DCM	-	36
3	**G-II**	F_8-Toluène	-	25
4	**HG-II**	Toluène	-	27
5	**HG-II**	DCM	-	43
6	**HG-II**	F_8-Toluène	-	17
7	**M2**	Toluène	-	40
8	**M2**	DCM	-	21
9	**M2**	F_8-Toluène	-	15

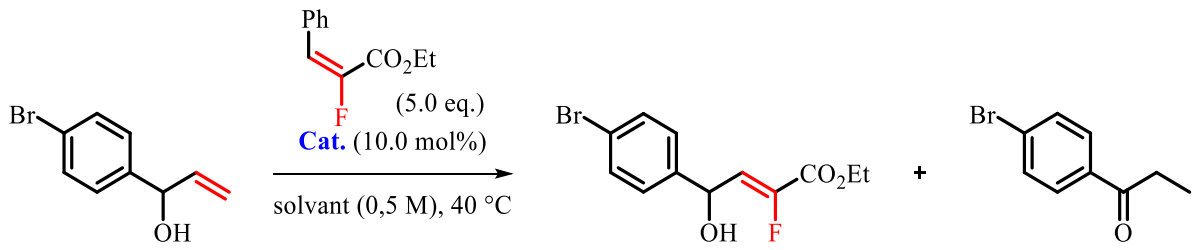


10	**G-II**	Toluène	-	50
11	**G-II**	DCM	-	48
12	**G-II**	F_8-Toluène	-	45
13	**HG-II**	Toluène	-	n.d.
14	**HG-II**	DCM	-	44
15	**HG-II**	F_8-Toluène	-	n.d.
16	**M2**	Toluène	-	54
17	**M2**	DCM	-	n.d.
18	**M2**	F_8-Toluène	-	45

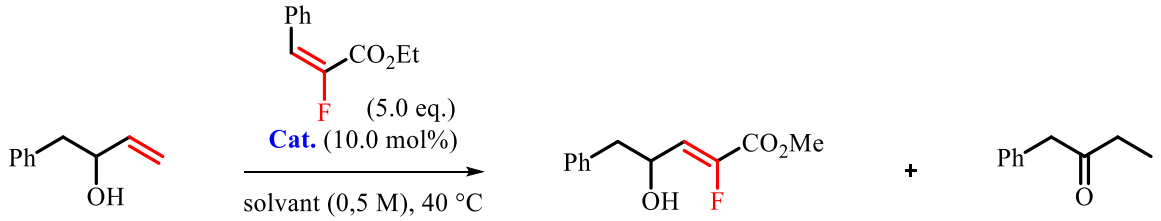
a) isomérisation des alcènes non fluorés déterminée par RMN du proton. b) n.d. : observé mais non déterminé.

Tableau 13 : Optimisation de la CM entre alcènes de type II et le (*Z*)-phényl-FMA.

Afin d'essayer une approche différente, un alcène fluoré de configuration (*E*) a été utilisé (Tableau 14). À 40 °C, **aucun produit désiré n'a été observé**. De plus, de fortes proportions vers le produit secondaire d'isomérisation de l'alcool allylique de départ ont été observées à la fin de la réaction, c'est pourquoi ces conditions n'ont pas été testées à 80 °C.



Entrée	**Cat (mol%)**	Solvant	Rendement en produit désiré (%)	Rendement de l'isomérisation (%)[a),b)]
1	**G-II**	Toluène	-	29
2	**G-II**	DCM	-	35
3	**G-II**	F_8-Toluène	-	16
4	**HG-II**	Toluène	-	24
5	**HG-II**	DCM	-	27
6	**HG-II**	F_8-Toluène	-	-
7	**M2**	Toluène	-	31
8	**M2**	DCM	-	35
9	**M2**	F_8-Toluène	-	-



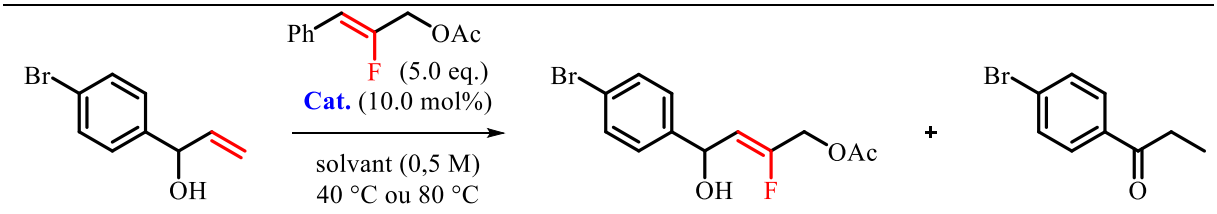
10	**G-II**	Toluène	-	45
11	**G-II**	DCM	-	61
12	**G-II**	F_8-Toluène	-	42
13	**HG-II**	Toluène	-	41
14	**HG-II**	DCM	-	65
15	**HG-II**	F_8-Toluène	-	n.d.
16	**M2**	Toluène	-	41
17	**M2**	DCM	-	20
18	**M2**	F_8-Toluène	-	n.d.

a) isomérisation des alcènes non fluorés déterminée par RMN du proton. b) n.d. : observé mais non déterminé.

Tableau 14 : Optimisation de la CM entre alcène de type II et le (*E*)-phényl-FEA.

Par la suite, l'acrylate a été réduit en alcool pour rendre la double liaison moins désactivée, puis une protection par un groupement acétate a été réalisée pour éviter la formation de l'aldéhyde correspondant,

produit secondaire vu précédemment (Figure 25, Schéma 47). Cet acétate a alors été testé dans différentes combinaisons de solvant/catalyseur, à 40 et 80 °C (Tableau 15).



Entrée	Cat (mol%)	Solvant	Rendement en produit désiré (%)		Rendement de l'isomérisation (%)[a), b)]	
			40 °C	80 °C	40 °C	80 °C
1	**G-II**	Toluène	-	-	-	32
2	**G-II**	DCM	-	-	-	27
3	**G-II**	F_8-Toluène	-	-	-	20
4	**HG-II**	Toluène	-	-	-	n.d.
5	**HG-II**	DCM	-	-	-	18
6	**HG-II**	F_8-Toluène	-	-	-	-
7	**M2**	Toluène	-	-	-	19
8	**M2**	DCM	-	-	32	26
9	**M2**	F_8-Toluène	-	-	-	n.d.
10	**G-II**	Toluène	-	-	-	28
11	**G-II**	DCM	Traces	-	-	29
12	**G-II**	F_8-Toluène	-	-	-	34
13	**HG-II**	Toluène	-	-	-	34
14	**HG-II**	DCM	Traces	-	-	29
15	**HG-II**	F_8-Toluène	-	-	-	31
16	**M2**	Toluène	-	-	-	38
17	**M2**	DCM	Traces	-	-	34
18	**M2**	F_8-Toluène	-	-	-	38

a) isomérisation des alcènes non fluorés déterminée par RMN du proton. b) n.d. : observé mais non déterminé.

Tableau 15 : Optimisation de la CM entre alcène de type II et l'acétate fluoré.

Un nouveau signal, qui pourrait correspondre au produit désiré, a été observé en RMN du fluor (Tableau 15, entrées 11, 14, 17). Cependant, ce dernier étant à peine visible sur les spectres ^{19}F RMN (< 2 % d'intensité relative comparée à l'acétate fluoré restant), il n'a pas été possible de l'isoler pour confirmer sa structure. De plus, à 80 °C, ce signal n'a pas été observé, et d'autres investigations n'ont alors pas été menées pour identifier, avec certitude, ce nouveau composé.

Pour résumer, aucune des réactions présentées précédemment n'a conduit au produit de CM désiré (Schéma 50)

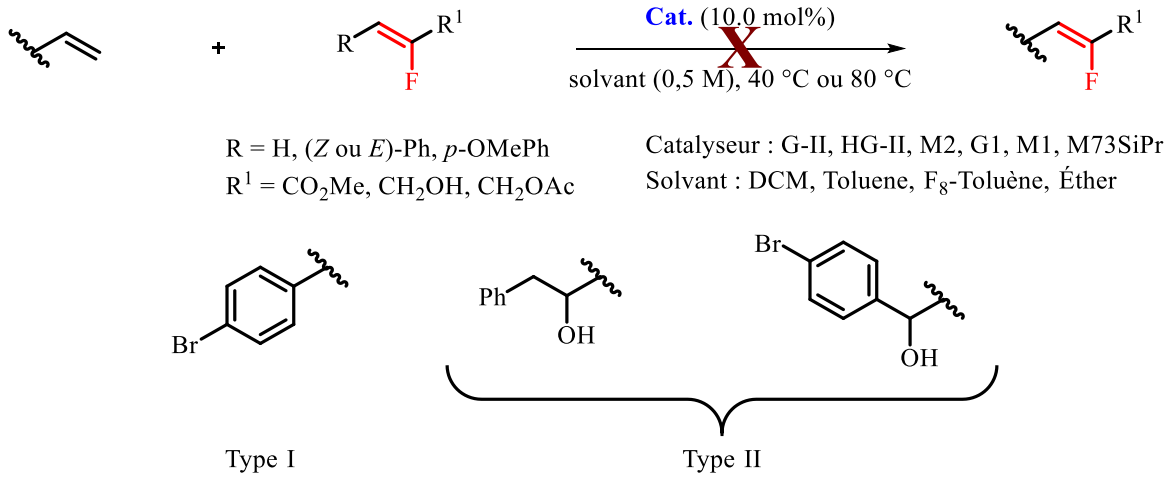


Schéma 50 : Schéma général des conditions testées

Comme nous l'avons vu, de nombreuses combinaisons parmi ces conditions réactionnelles (Schéma 50) ont été testées. Des alcènes non-fluorés de type I et II ont été testés en présence d'acrylates fluorés (supposés de type III) ou d'acétates fluorés (supposés de type II). Bien que dans le cas de la métathèse croisée de deux alcènes de type II (Tableau 15) de très faibles proportions d'un nouveau produit fluoré ont été observées, aucune combinaison de conditions réactionnelles n'a permis d'obtenir le produit désiré. Nous avons alors décidé de tester d'autres alcènes comme partenaires du FMA.

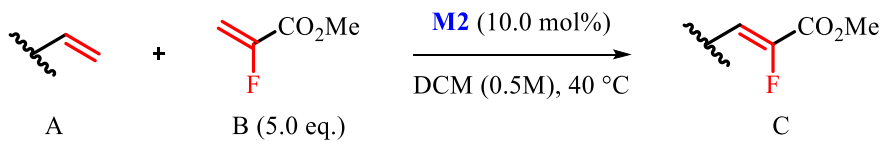
Optimisation et étendue de la réaction de métathèse croisée d'alcènes fluorés

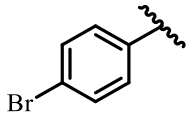
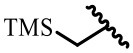
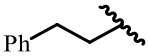
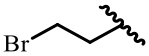
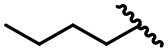
III) Optimisation et étendue de la réaction de métathèse croisée d'alcènes fluorés.

1) Choix d'un nouveau partenaire

Comme nous l'avons vu dans le chapitre II, les substrats modèles choisis n'ont pas permis d'obtenir le produit désiré. En prenant en compte que la réaction de métathèse est très substrat-dépendante et que l'encombrement stérique est très important, nous avons décidé de tester des alcènes plus flexibles. Comme dit précédemment, rendre plus facile l'accès au site réactionnel en introduisant de la flexibilité dans la molécule (*cf* classement de Grela I)3)B)b) page 22) semblait être une piste intéressante à tester. Nous avons donc rendu la fonction éthylénique plus accessible afin de faciliter la réaction de CM. Alors que les styrènes (Tableau 16, entrée 1 et 2) n'étaient pas réactifs, des traces de produit désiré étaient obtenues avec l'allylbenzene soit en espaçant d'un carbone le motif phényl (Tableau 16, entrée 3). L'utilisation d'un allyle silane a permis d'obtenir un rendement RMN de 28 %. Ces deux résultats très encourageants nous ont conforté dans notre optique d'apporter de la flexibilité à notre partenaire de CM (Tableau 16, entrée 4). Lorsque la flexibilité de la molécule fut de nouveau accrue en écartant encore d'un carbone le FG et le site réactionnel, 22 % de produit désiré ont été observés par RMN en utilisant le 4-phénylbut-1-ène (Tableau 16, entrée 5). Le 4-bromobut-1-ène n'a pas donné de produit désiré (Tableau 16, entrée 6), mais l'utilisation d'hex-1-ène a cependant permis d'obtenir 16 % de produit désiré (Tableau 16, entrée 7).

Bien que l'hex-1-ène soit le substrat de départ le moins cher parmi les trois alcènes ayant donné un rendement de métathèse croisée quantifiable (Tableau 16, entrée 4,5 et 7), il n'a pas été choisi comme partenaire de réaction du FMA. En effet le produit de métathèse croisée correspondant est plus difficile à purifier étant donné sa volatilité. C'est le 4-phénylbut-1-ène qui a été choisi car la présence du phényl, groupement chromophore, rend le produit moins volatile et visible sous UV, ce qui facilite grandement l'étape de purification. L'allyltriméthylsilane a été écarté d'une part par manque de groupement chromophore et d'autre part par l'encombrement stérique du groupement TMS qui pourrait être un frein lors de l'optimisation de la réaction.



Entrée	**Alcènes**	B (%) [a),b)]	Rendement (%) [b)]
1		100	-
2 [c)]		100	-
3		81	Traces
4		95	28
5		100	22
6		89	Traces
7		76	16

a) quantités restantes en fin de réaction, en pourcentage de la quantité initiale. b) déterminée par RMN du proton sur le brut réactionnel avec du tétrachloréthane comme étalon interne. c) B (1.0 eq.), rendement déterminé par RMN du fluor avec du fluorobenzène comme étalon interne.

Tableau 16 : Alcènes ayant donné les premières conversions en produit désiré.

En utilisant le 4-phénylbut-1-ène, 22 % de produit désiré ont été observés en RMN du proton (Figure 26). Étrangement, plus de 100 % du FMA de départ sont également observés, nous avons alors supposé que la quantification par RMN du proton n'était pas optimale dans nos conditions réactionnelles.

En effet, le proton caractéristique du produit désiré est celui porté par la double liaison fluorée, c'est le seul qui change drastiquement d'environnement comparé aux produits de départ. Le signal de ce proton est visible sur le spectre RMN comme un triplet dédoublé, ce qui ne le rend pas particulièrement intense en comparaison d'un singulet ou d'un doublet et complique donc son intégration. Sur le spectre RMN du fluor, le produit désiré est plus visible, il est donc plus facilement dissocié de la ligne de base (Figure 26).

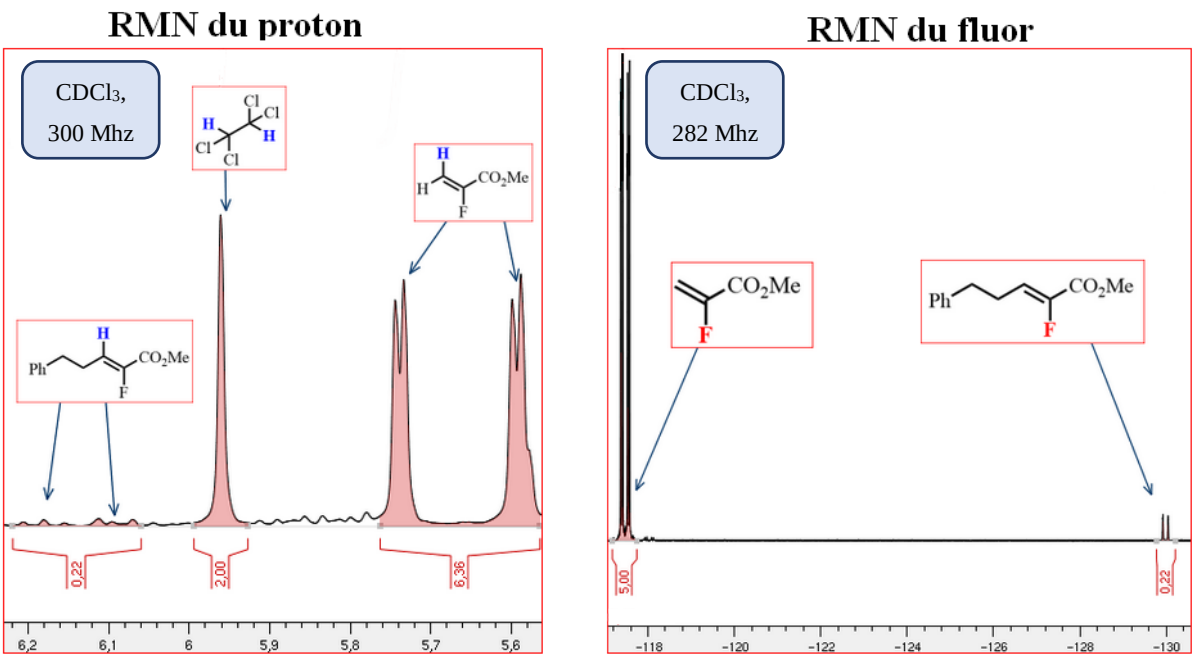


Figure 26 : Comparaison entre RMN du proton et du fluor.

La quantification par RMN du fluor montre plusieurs avantages. Tout d'abord, l'étalon interne (fluorobenzene) possède le même nombre de fluor que le produit désiré, ce qui facilite l'interprétation des spectres. De plus, les spectres sont plus clairs et lisibles car moins d'atomes de fluor différents sont présents dans le milieu réactionnel, comparés aux nombreux atomes d'hydrogènes présents sur la molécule. Enfin, la gamme spectrale en RMN du fluor est également bien plus importante (200 ppm contre 10 ppm en RMN du proton), cela implique qu'il sera plus aisé d'observer des produits secondaires fluorés même si leurs structures sont proches.

Cependant, il existe quelques inconvénients : il ne sera plus possible de déterminer la quantité de substrat de départ non fluoré restant en fin de réaction. Aussi, la proportion d'éventuels produits secondaires non-fluorés ne sera connue qu'après purification et isolement de ces derniers.

Malgré cela, nous avons décidé que les déterminations futures seraient réalisées par RMN du fluor.

2) Identification des produits secondaires

Les conditions réactionnelles de métathèse croisée du 4-phénylbut-1-ène et du fluoroacrylate de méthyle conduisent à la formation de deux produits secondaires fluorés. Durant l'optimisation des conditions réactionnelles, il a été possible de les identifier (Figure 27). L'un correspond au produit désiré possédant un carbone de moins entre les groupements fonctionnels (produit **D**), l'autre produit secondaire possède un carbone de plus (produit **E**). Ces deux produits ont été synthétisés par CM pour confirmer leur déplacement chimique en RMN du fluor.

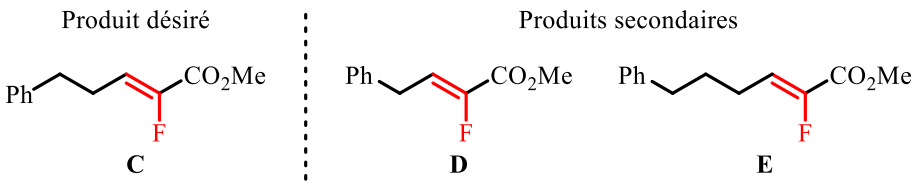


Figure 27 : Produits désiré et secondaires fluorés.

Nous avons alors émis une hypothèse quant à la formation de ces produits secondaires (Schéma 51). En présence d'hydrure de ruthénium, le substrat de départ peut subir une isomérisation vers le produit **F**. Puis en présence de l'espèce catalytique, deux intermédiaires sont formés (I et II). Le premier permet de former par réaction de CM le produit **D**. Quant au second intermédiaire, celui-ci permet l'élongation du substrat de départ par CM, une seconde isomérisation suivie de la réaction de CM avec le FMA donne le deuxième produit secondaire, le produit **E**.

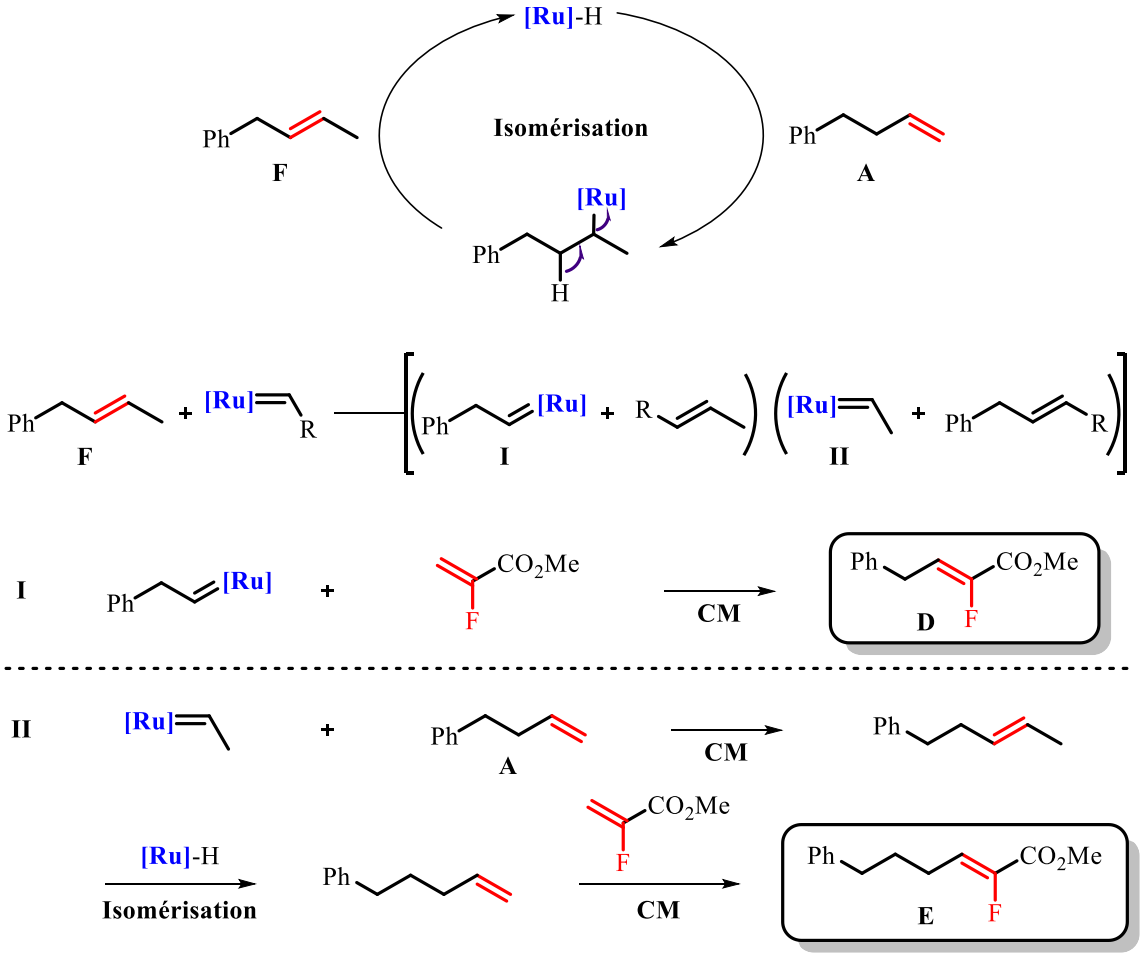


Schéma 51 : proposition de mécanisme pour la formation des produits secondaires.

3) Optimisation

Comme expliqué précédemment, le 4-phénylbut-1-ène (**A**) a été choisi comme partenaire du FMA pour l'optimisation de la réaction de métathèse croisée (Schéma 52). En effet, le rendement RMN obtenu de 22 %, bien qu'encourageant, est néanmoins plutôt faible, il a donc fallu faire une étude méthodologique afin d'optimiser les conditions réactionnelles et augmenter le rendement en produit désiré.

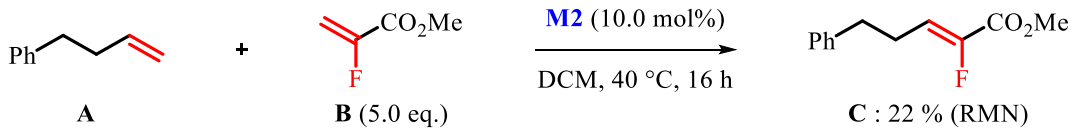
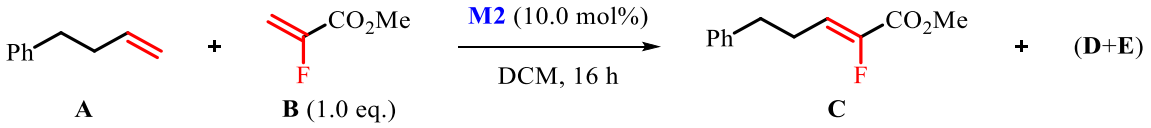


Schéma 52 : Conditions de départ pour la réaction de CM.

Durant cette optimisation, de nombreux paramètres ont été étudiés comme l'activation thermique ou l'activation par micro-ondes, le volume des tubes de réaction (3 ou 10 mL), la concentration (0,1 ; 0,25 ; 0,5 M), l'échelle (0,125 ; 0,25 ; 0,75 ; 1,5 mmol), le catalyseur (G-II, HG-II, M2) ainsi que de multiples solvants. Pour plus de clarté, seules les réactions réalisées avec du M2 comme catalyseur, dans le dichlorométhane comme solvant sur une échelle de 0,25 mmol à une concentration de 0,5 M dans un tube réactionnel de volume 10 mL par activation thermique, seront détaillées par la suite.

Dans un premier temps, un ratio équimolaire entre les deux alcènes de départ a été utilisé, menant à un rendement (déterminé par RMN du fluor) de 14 % (Tableau 17, entrée 2). 100 % de substrat **B** étaient également observés à la fin de la réaction, montrant ainsi que la quantification par RMN du fluor n'est pas optimale. N'étant que peu différent du rendement obtenu avec cinq équivalents de FMA, ce ratio a alors été conservé pour les tests sur la température (Tableau 17). En augmentant la température de réaction à 60 °C, une augmentation significative du rendement jusqu'à 52 % a été observée. Cependant, une augmentation de la proportion de produits secondaires a également été détectée (Tableau 17, entrée 3 et 4). À 80 °C, le rendement en produit désiré était sensiblement le même qu'à 60 °C, cependant seules des traces de FMA de départ (B) était encore observées. Étant donné que 30 % de **B** sont observés à la fin de la réaction à 60 °C, nous avons décidé de conserver cette température pour les tests suivant, afin de convertir totalement le substrat de départ en produit désiré.



A **B** (1.0 eq.) **C**

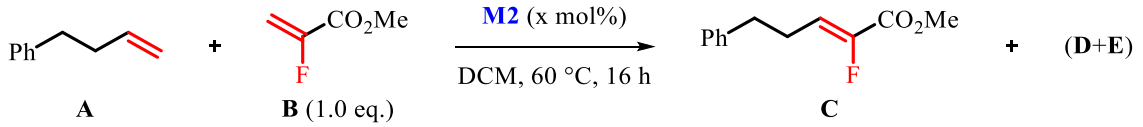
Entrée	**Température (°C)**	B (%) [a)]	C (%) [a)]	C : (D+E) [b),c)]
1[d)]	**40**	100	22	n.d.
2	**40**	100	14	n.d.
3	**60**	30	52	82 : 18
4	**80**	Traces	58	83 : 17

a) Déterminé par RMN du fluor avec du fluorobenzène comme étalon interne. b) Ratio déterminé par RMN du fluor. c) n.d. = produits secondaires observés mais ratio non déterminé. d) **B** : (5.0 eq.)

Tableau 17 : Optimisation de la température de réaction.

Ensuite nous avons décidé de réduire la charge catalytique (Tableau 18). En travaillant à 5 mol%, 74 % de produit désiré ainsi que de légères traces de produits secondaires fluorés ont été identifiés (Tableau 18, entrée 2), c'est pourquoi nous avons décidé de purifier cet échantillon. Un rendement global de 50 %, en produit désiré et produits secondaires fluorés a été obtenu. En effet il n'a pas été possible de séparer par purification sur gel de silice les produits fluorés, c'est pourquoi nous parlons ici de rendement global calculé en fonction de la masse attendue de produit désiré. Dans ce cas précis (Tableau 18, entrée 2), les quantités en produits secondaires fluorés étaient trop faibles pour établir un ratio par RMN du fluor. En diminuant la charge catalytique à 2,5 mol% (Tableau 18, entrée 3), 100 % de produit désiré ont été obtenus par RMN du fluor.

Bien que le rendement en produit désiré soit excellent avec l'utilisation de 2,5 mol% de catalyseur, la quantité de produit secondaire n'est pas négligeable. C'est pourquoi nous avons également tenté d'effectuer la réaction avec une charge catalytique de 1,0 mol% (Tableau 18, entrée 4) pour limiter la formation de produit secondaire. En effet, la proportion d'espèce catalytique de type [Ru]-H, responsable des réactions d'isomérisation, devrait diminuer avec la baisse de la charge catalytique. Cependant, seulement 19 % de produit désiré ont été obtenus dans ces conditions, il est à noter qu'il reste 87 % de FMA en fin de réaction, ce qui laisse entrevoir des possibilités d'améliorations.

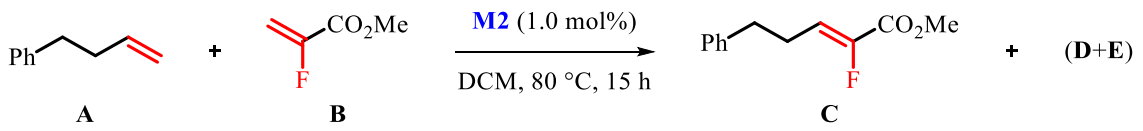


Entrée	**X (mol%)**	B (%) [a)]	C (%) [a)]	C : (D+E) [b),c)]
1	**10**	30	52	82 : 18
2	**5**	35	74 (50)	n.d.
3	**2,5**	13	100 (81)	88 : 12
4	**1**	87	19	n.d.

a) Déterminé par RMN du fluor avec du fluorobenzene comme étalon interne. Rendement global (C+D+E) isolé entre parenthèse. b) Ratio déterminé par RMN du fluor après purification, le cas échéant. c) n.d. = produits secondaires observés mais ratio non déterminé.

Tableau 18 : Optimisation de la charge catalytique.

Afin d'améliorer la conversion obtenue avec une charge catalytique de 1,0 mol% (Tableau 18 entrée 4), nous avons décidé d'augmenter à nouveau la température jusqu'à 80 °C (Tableau 19, entrée 2) ce qui a permis d'obtenir 61 % de produit désiré avec un bon ratio entre produit désiré et produits secondaires de 92:8. En utilisant 10 mol% de catalyseur (Tableau 19, entrée 3) une plus grande proportion de produits secondaires est obtenue ce qui confirme bien notre hypothèse sur une présence plus importante d'espèce [Ru]-H dans le milieu en cas de charge catalytique plus élevée. Avoir plus d'alcène **A** semble néfaste pour la réaction. En effet, en présence de 10 mol% de catalyseur et d'un ratio **A**:**B** de 3:1 (Tableau 19, entrée 4), seul 16 % de produit désiré ont été obtenus alors que seules des traces ont été obtenues avec 1 mol% de catalyseur et un ratio **A**:**B** de 4:1 (Tableau 19, entrée 5). Étant donné que l'utilisation d'un excès de **A** n'avait pas permis d'augmenter le rendement de la réaction (Tableau 19, entrée 4 et 5), nous avons par la suite décidé d'utiliser le FMA **B** en excès (Tableau 19, entrée 6). C'est ainsi que nous avons identifié d'excellentes conditions réactionnelles avec un rendement global purifié de 85 % et un ratio entre produit désiré et produits secondaires de 96:4.



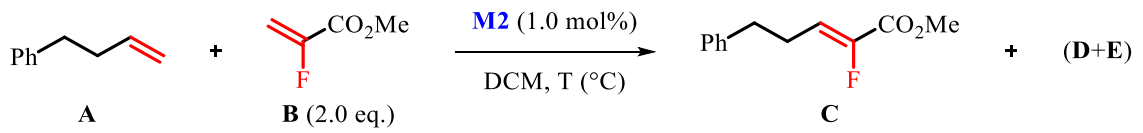
A **B** **C**

Entrée	**Ratio A : B**	B (%) [a)]	C (%) [a)]	C : (D+E) [b),c)]
1 [d)]	**1 : 1**	87	19	n.d.
2	**1 : 1**	33	61	92 : 8
3 [e)]	**1 : 1**	Traces	58	83 : 17
4 [e)]	**3 : 1**	-	16	n.d.
5	**4 : 1**	n.d.	Traces	n.d.
6	**1 : 2**	54	94 (85)	96 : 4

a) Déterminé par RMN du fluor avec du fluorobenzene comme étalon interne. Rendement global (C+D+E) isolé entre parenthèse. b) Ratio déterminé par RMN du fluor après purification, le cas échéant. c) n.d. = produits secondaires observés mais ratio non déterminé. d) température de 60 °C. e) Charge catalytique de 10.0 mol%.

Tableau 19 : Optimisation sur le ratio entre substrats de départs.

Nous avons ensuite étudié l'influence du temps de réaction à différentes températures (Tableau 20). À 80 °C, la réaction n'est pas complète au bout de sept heures (Tableau 20, entrée 2) et seulement 30 % de produit désiré sont obtenus par RMN après une heure de réaction (Tableau 20, entrée 3). En traçant une courbe, un palier aux alentours de neuf heures de réaction est observé (Figure 28). En élevant la température de réaction jusqu'à 100 °C, une chute du rendement a été constatée (entrée 4, 5 et 6) probablement due à la décomposition plus rapide du catalyseur. En revanche, à 120 °C, une augmentation du rendement est observée après une heure de réaction (Tableau 20, entrée 9). Cependant, un palier semble déjà avoir été atteint (Figure 28). La réaction est plus rapide mais la dégradation du catalyseur l'est également puisque seulement 67 % de produit désiré sont obtenus après quinze heures de réaction (Tableau 20, entrée 7) contre 53 % après seulement une heure.



Entrée	**Temps (h)**	**Température (°C)**	B (%) [a),b)]	C (%) [b)]	C : (D+E) [c)]
1	**15**	**80**	54	94 (85)	96 : 4
2	**7**	**80**	61	86	98 : 2
3	**1**	**80**	86	30	-
4	**15**	**100**	60	74 (69)	95 : 5
5	**7**	**100**	70	56	96 : 4
6	**1**	**100**	89	24	-
7	**15**	**120**	29	67	96 : 4
8	**7**	**120**	67	60 (58)	97 : 3
9	**1**	**120**	74	53	96 : 4

a) Pourcentage de substrat B restant à la fin de la réaction en fonction de la quantité initiale. b) Déterminé par RMN du fluor avec du fluorobenzene comme étalon interne. Rendement global (C+D+E) isolé entre parenthèse. c) Ratio déterminé par RMN du fluor après purification, le cas échéant.

Tableau 20 : Optimisation du temps et de la température de la réaction.

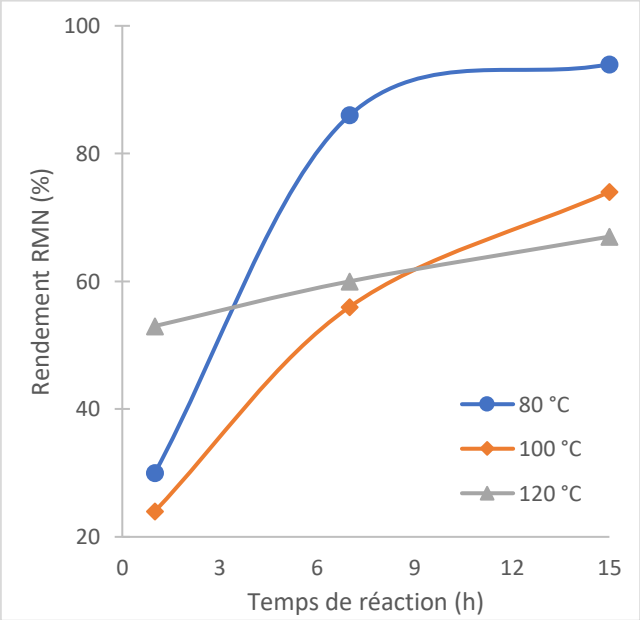


Figure 28 : Rendement RMN en fonction du temps de réaction.

Bien que la réaction soit lente à 80 °C, nous avons décidé de conserver les conditions précédentes puisque le catalyseur semble stable dans ces conditions pour permettre d'obtenir 94 % de conversion par RMN du fluor en quinze heures de réaction (Tableau 20, entrée 1).

Enfin, d'autres catalyseurs à base de ruthénium disponibles au laboratoire ont été testés dans ces conditions réactionnelles optimales (Tableau 21). Comme prévu, la réaction ne conduit pas au produit désiré en l'absence de catalyseur (Tableau 21, entrée 2) ou lors de l'utilisation des catalyseurs de première génération (Tableau 21, entrées 3 et 4) ; observation en accord avec les résultats préliminaires observés et détaillés dans le chapitre II (page 58). L'utilisation de G-II n'a permis d'obtenir que 15 % de produit désiré (Tableau 21, entrée 5). Concernant les catalyseurs sans phosphine, HG-II et le M73SiPr ont fourni de bons rendements avec 77 % et 72 % respectivement (Tableau 21, entrées 6 et 7). Cependant, ces bons rendements s'accompagnent d'une augmentation de la proportion de produits secondaires comparée à celle obtenue lors de l'utilisation du catalyseur M2 (Tableau 21,entrée 1). Enfin, pas ou peu de produit désiré a été obtenu lors de l'utilisation des catalyseurs M853SiPr, M832SiPr et M71 (Tableau 21, entrées 8, 9 et 10).

De façon surprenante, c'est le catalyseur M2, porteur d'un ligand phosphine, qui a donné les meilleurs résultats (Tableau 21, entrée 1). En effet, les réactions de CM en présence d'accepteur de Michael (comme les acrylates) fournissent généralement de meilleurs rendements lors de l'utilisation de catalyseurs sans phosphine.[73] Le groupe de Fogg a publié en 2015 une étude sur ce phénomène, la présence de phosphine dans le milieu réactionnel, provenant de la dissociation de la phosphine en début de réaction, induit une réaction secondaire entre la phosphine et l'acrylate de méthyle qui mène à la décomposition de l'espèce catalytique (Schéma 53).

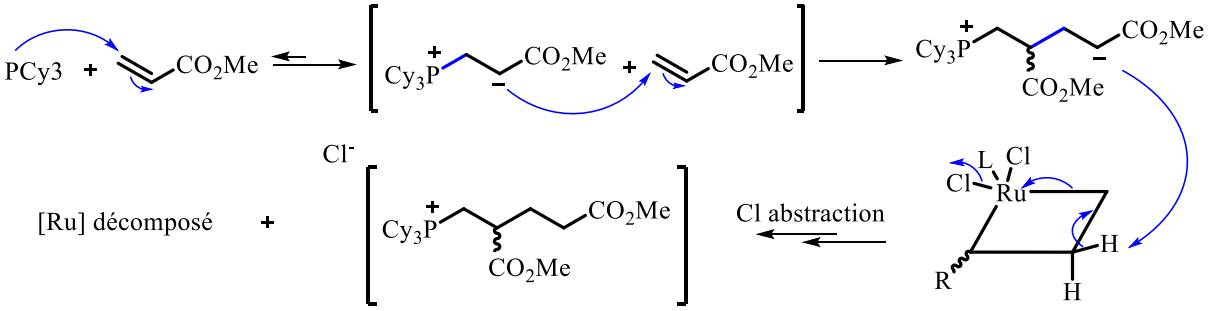
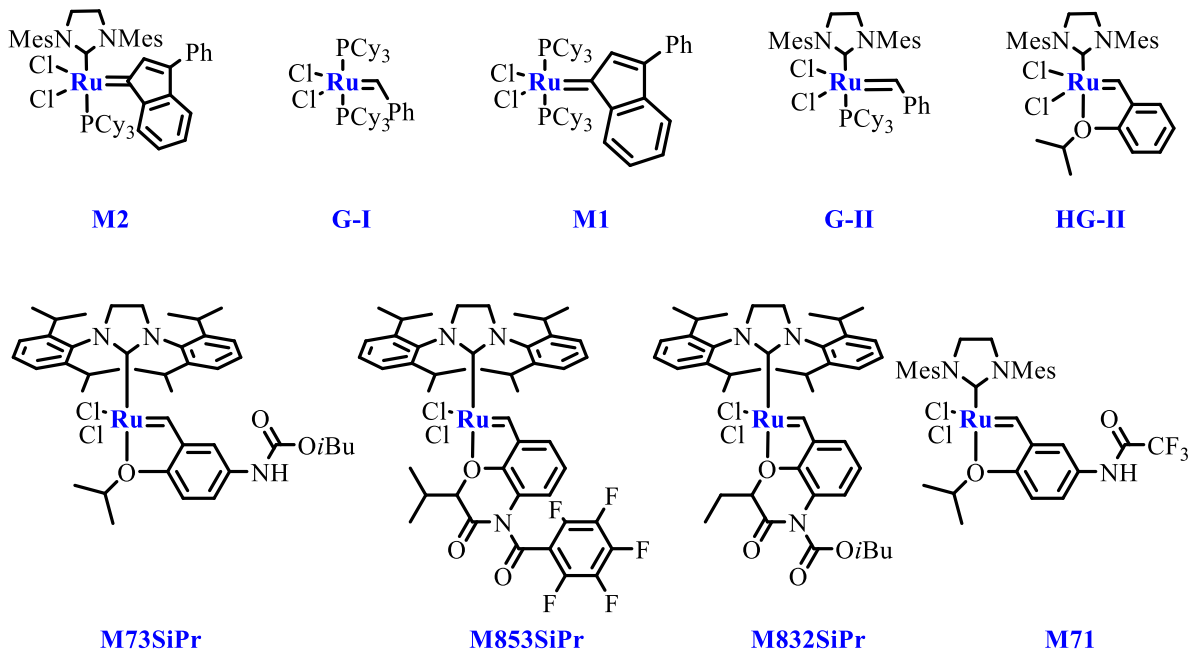
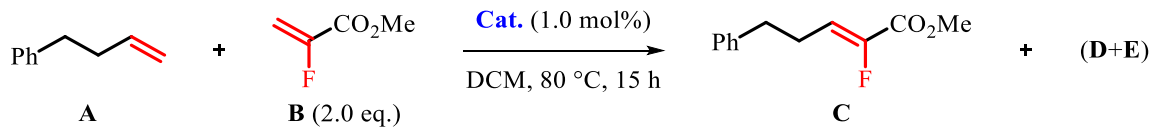


Schéma 53 : Décomposition du catalyseur induite par la réaction entre la phosphine et l'acrylate.

[73] (a) Bailey, G. A.; Fogg, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7318. (b) Santos, A. G.; Bailey, G. A.; dos Santos, E. N.; Fogg, D. E. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3181.





Entrée	**Catalyseur**	B (%) [a),b)]	C (%) [b)]	C : (D+E) [c)]
1	**M2**	54	94 (85)	96 : 4
2	-	100	-	-
3	**G-I**	41	-	-
4	**M1**	79	-	-
5	**G-II**	80	15	-
6	**HG-II**	21	77	90 : 10
7	**M73SiPr**	31	72	82 : 18
8	**M853SiPr**	100	-	-
9	**M832SiPr**	100	-	-
10	**M71**	94	6	-

a) Pourcentage de substrat B restant à la fin de la réaction en fonction de la quantité initiale. b) Déterminé par RMN du fluor avec du fluorobenzene comme étalon interne. Rendement global(C+D+E) isolé entre parenthèse. c) Ratio déterminé par RMN du fluor après purification, le cas échéant.

Tableau 21 : Tests de différents catalyseurs à base de ruthénium.

Pour empêcher cette réaction secondaire, le groupe de Fogg a suggéré l'addition de phénols (*p*-crésol ou *p*-chlorophénol) ou bien l'utilisation d'une résine polyphénol qui agissent comme source de proton et permettent donc d'éviter la dégradation du catalyseur.[73] Pendant nos travaux, nous n'avons jamais

observé l'attaque de la phosphine, libérée par le catalyseur M2, sur le FMA car aucune espèce fluorée non oléfinique n'a été observé en RMN du fluor.

Des conditions optimales pour la formation de produit de métathèse croisée d'alcènes fluorés ont donc été déterminées, menant **exclusivement** à l'alcène de configuration (*Z*) (Schéma 54). Cependant, deux produits secondaires (**D** et **E**) ont été observés pendant l'optimisation de ces conditions. Nos tentatives pour empêcher la formation de ces produits secondaires vont maintenant être discutées.

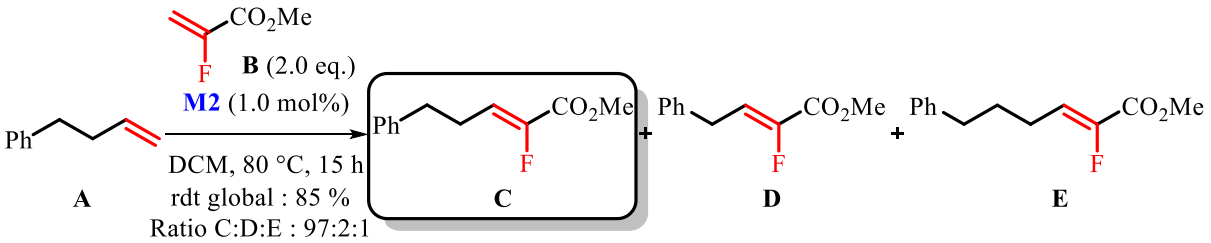


Schéma 54 : Conditions optimales.

4) Utilisation d'additifs pour inhiber la formation des produits secondaires

Pour rappel, les produits secondaires **D** et **E** sont obtenus après isomérisation de notre substrat de départ (*cf.* III)2) page 77). Une méthode efficace pour éviter la formation de ces produits secondaires serait donc d'empêcher l'isomérisation du substrat de départ. En 2005, l'équipe du Pr. Grubbs a publié une étude sur l'isomérisation des alcènes en métathèse.[74] De cette étude, deux additifs, de la famille des benzoquinones, ont permis d'empêcher efficacement l'isomérisation de divers alcènes en réaction de métathèse (Figure 29). Ces benzoquinones interviendraient, soit pour empêcher la décomposition du catalyseur en hydrure de ruthénium, soit pour réagir rapidement avec l'hydrure, empêchant ce dernier d'isomériser les substrats de départ. Les quinones seraient alors réduites en hydroquinones, molécules observées dans l'étude de Grubbs.[74]

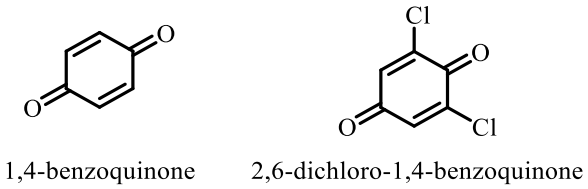
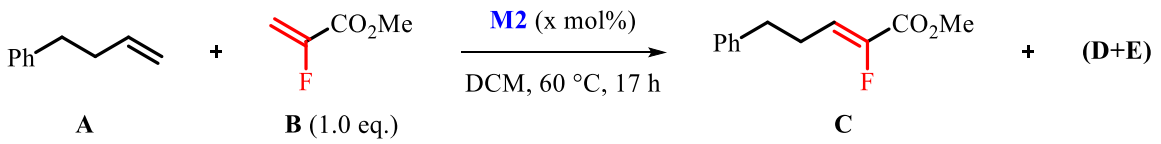


Figure 29 : Additifs pour empêcher l'isomérisation.

Pendant l'optimisation, puisqu'il n'avait pas été possible d'isoler le produit désiré seul, nous avons testé l'utilisation de ces additifs pour empêcher la formation des produits secondaires (Tableau 22). Nous n'avons constaté aucun produit secondaire lors de l'utilisation de la 1,4-benzoquinone comme additif pour la réaction. Cependant, le rendement de la réaction chute drastiquement (entrée 3, 4 et 5) ce qui

[74] Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160.

pourrait expliquer qu'aucun produit secondaire ne soit observé. En effet, sans additifs, lorsque le rendement par RMN est faible, peu de produits secondaires sont obtenus (Tableau 17, entrée 1 ; Tableau 18, entrée 4 ; Tableau 19, entrée 3 ; Tableau 20, entrée 7 et 8 ; Tableau 21, entrée 8 ; Tableau 22, entrée 6, 7 et 8)



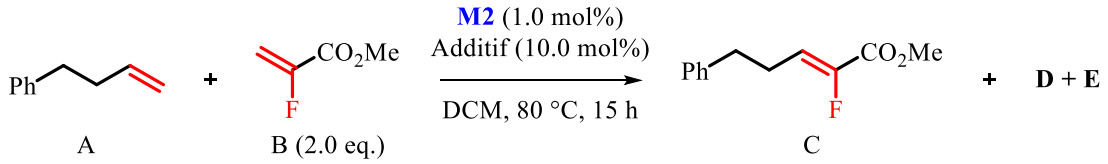
Entrée	X (mol%)	Conc. (M)	B (%) [a),b)]		C (%) [b)]		C : (D+E) [c), d)]	
			-	BenzoQ [e)]	-	BenzoQ [e)]	-	BenzoQ [e)]
1	**5**	**0,5**	35	82	74 (50)	10	n.d.	-
2	**5**	**0,25**	21	81	78	13	81 : 19	-
3	**5**	**0,1**	27	66	87 (64)	36	88 : 12	-
4	**2,5**	**0,5**	13	99	100 (81)	10	88 : 12	-
5	**2,5**	**0,25**	17	69	86 (64)	38	86 : 14	-
6	**2,5**	**0,1**	89	74	Traces	38 (27)	-	-
7	**1**	**0,5**	87	90	19	15	n.d.	-
8	**1**	**0,25**	100	100	8	Traces	-	-
9	**1**	**0,1**	94	95	-	Traces	-	-

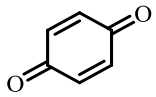
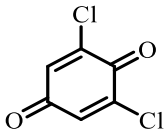
a) Pourcentage de substrat B restant à la fin de la réaction en fonction de la quantité initiale. b) Déterminé par RMN du fluor avec du fluorobenzene comme étalon interne. Rendement global (C+D+E) isolé entre parenthèse. c) Ratio déterminé par RMN du fluor après purification, le cas échéant. d) n.d. = produits secondaires observés mais ratio non déterminé. e) 10 mol% de 1,4-benzoquinone utilisées comme additif pour empêcher l'isomérisation.

Tableau 22 : Comparaison des tests sur la charge catalytique et la molarité, sans ou avec de la benzoquinone

Il est donc difficile de conclure si l'utilisation de la 1,4-benzoquinone empêche bien la formation des produits secondaire ou si leur absence est uniquement due au rendement plus faible. C'est pourquoi nous avons également testé l'ajout d'autres additifs dans les conditions optimales (Tableau 23).

Alors qu'en présence de 1,4-benzoquinone, le rendement chute drastiquement, aucune trace de produit n'a été détectée lors de l'utilisation de 2,6-dichloro-1,4-benzoquinone (Tableau 23, entrée 2 et 3). Dans son étude, l'équipe de Grubbs utilisa également de l'acide acétique pour empêcher la réaction d'isomérisation. Dans notre cas, cet acide n'a pas permis d'empêcher l'isomérisation du 4-phénylbut-1-ène et n'a donné que des traces de produit désiré **C** (Tableau 23, entrée 4).[74]



Entrée	**Additif**	B (%) [a),b)]	C (%) [b)]	Ratio C:D:E [c)]
1	-	54	94 (85)	97:2:1
2		94	16	-
3		95	-	-
4		88	Traces	-

a) Pourcentage de substrat B restant à la fin de la réaction en fonction de la quantité initiale. b) Déterminé par RMN du fluor avec du fluorobenzene comme étalon interne. Rendement global (C+D+E) isolé entre parenthèse. c) Ratio déterminé par GC-FID

Tableau 23 : Utilisation d'additifs dans les conditions optimales.

En modifiant les conditions avec la 1,4-benzoquinone, il a été possible d'augmenter le rendement en produit désiré (Schéma 55). En présence d'une charge catalytique plus importante de 10,0 mol% et d'une concentration plus faible (0,1 M au lieu de 0,5 M), 72 % de produit désiré **C** sont obtenus par RMN du fluor. Malheureusement, sur le brut réactionnel, un ratio entre **C**:**D**:**E** de 78:19:3 a également été observé.

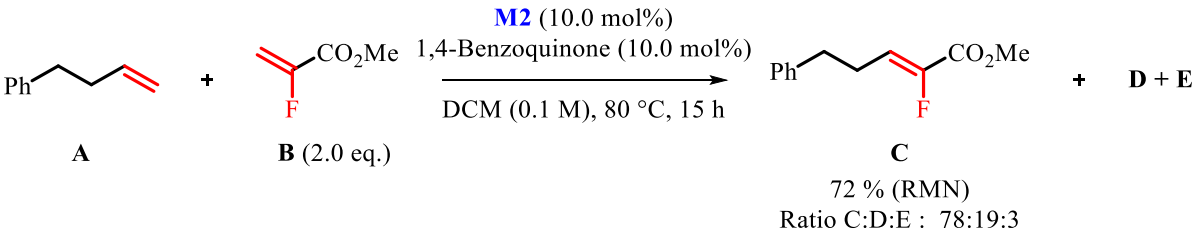


Schéma 55 : Modifications des conditions pour augmenter le rendement en composé **C**.

Les divers additifs testés ne nous ont donc pas permis d'empêcher la formation des produits secondaires et les conditions optimales vues précédemment (Schéma 54) ont été utilisées pour étudier le champ d'application de la réaction. Après purification, les échantillons ont été également analysés par chromatographie gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme (GC-FID) afin de déterminer le ratio entre le produit désiré **C** et les produits secondaires **D** et **E** avec plus de précisions que par RMN du fluor.

5) Application de la réaction à d'autres alcènes partenaires

A) Alcènes possédant une double liaison terminale

a) Synthèses des substrats de départ

Pour montrer la tolérance fonctionnelle de cette réaction, divers substrats possédant une modification sur le cycle aromatique du 4-phénylbut-1-ène ont été testés dans la réaction de CM.

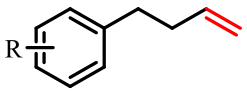


Figure 30 : Substrats envisagés.

De tels composés n'étant pas commerciaux, nous avons dû trouver une voie de synthèse efficace. En 2018, l'équipe de Li a publié une réaction d'alkylation allylique de dérivés carbonylés, catalysée au palladium (Schéma 56).[75]

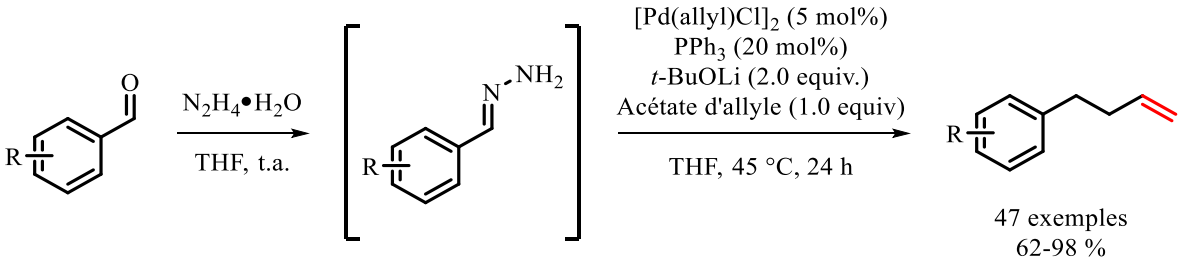


Schéma 56 : Synthèse de phénylbut-1-ène substitué par Li.

Malheureusement, en partant de benzaldéhyde ou de 4-méthoxybenzaldéhyde, il n'a pas été possible d'obtenir les produits désirés en utilisant cette méthode, bien que les hydrazones intermédiaires aient été observées par RMN au cours de la réaction. N'ayant pas d'explication quant à l'échec de cette synthèse entre nos mains, nous avons alors changé de voie de synthèse. Bien que plus traditionnelle, une séquence plus longue de réduction, oxydation, oléfination a été mise au point en partant d'acide carboxylique pour obtenir les substrats envisagés (Schéma 57), seuls les rendements globaux sur les trois étapes sont indiqués.

[75] Zhu, D.; Lv, L.; Li, C. C.; Ung, S.; Gao, J.; Li, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 16520.

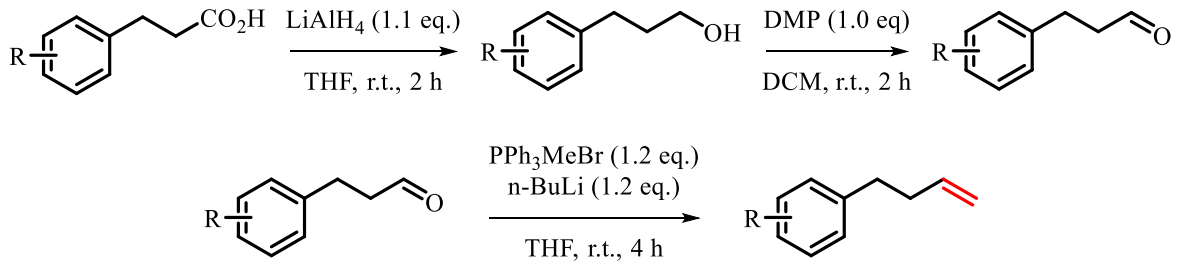
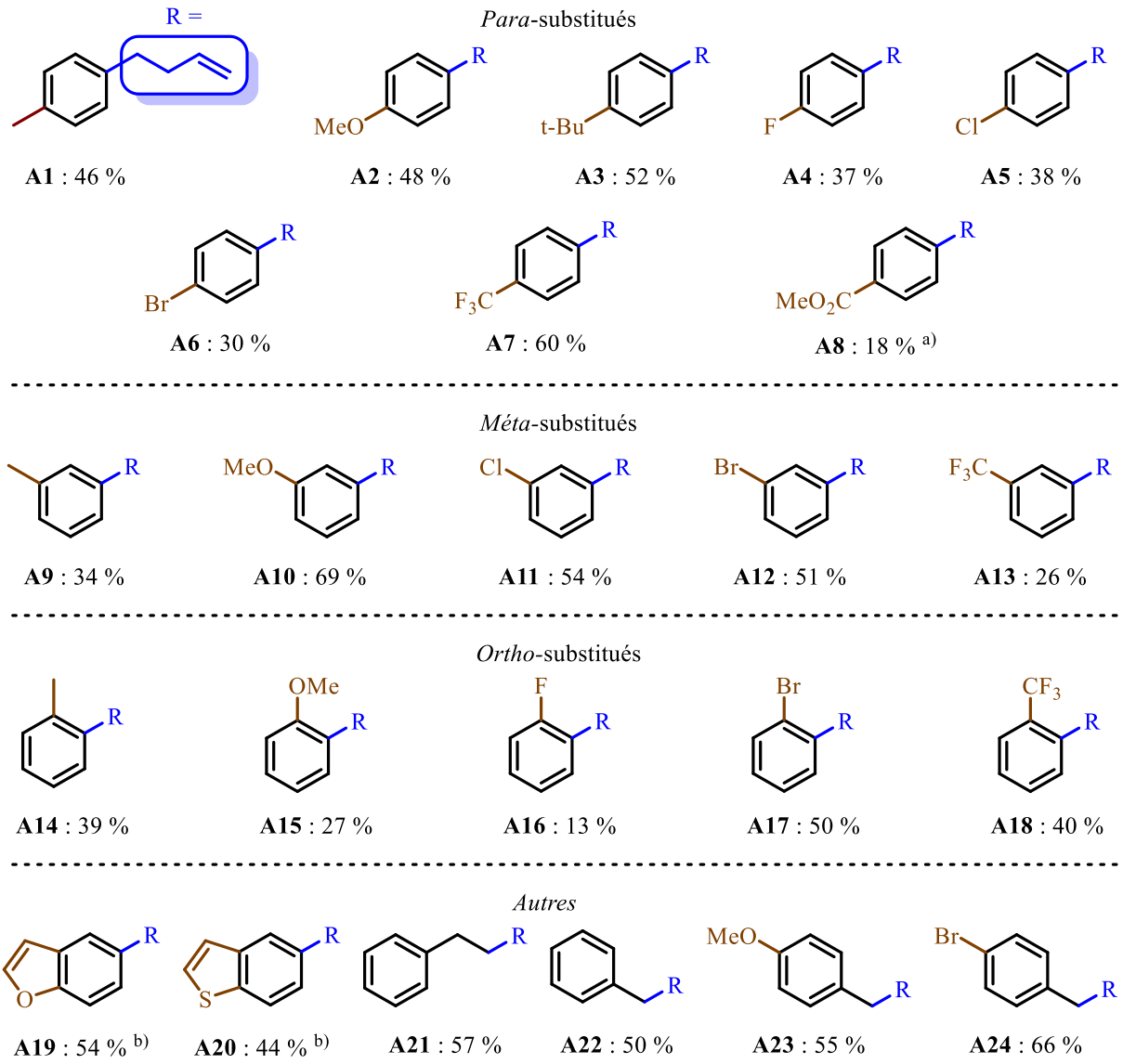


Schéma 57 : Voie de synthèse utilisée pour l'obtention des 4-phénylbut-1-ènes.



a) Réduction en présence de BH_3•DMS
b) Réaction de Heck au préalable, rendement sur quatre étapes

Figure 31 : Rendements sur trois étapes des synthèses de phénylbut-1-ènes.

Ainsi, vingt-quatre composés possédant une substitution sur le noyau aromatique ont pu être obtenus avec des rendements modestes de 13 à 66 % sur trois étapes (Figure 31).

Une légère modification des conditions réactionnelles a dû être effectuée pour la synthèse du composé **A8**. En effet, le tétrahydruroaluminate de lithium ($LiAlH_4$) étant trop réactif, il aurait réduit les deux fonctions, acide et ester, c'est pourquoi, du diméthylsulfure de borane (BH_3•DMS) a été utilisé pour réduire sélectivement l'acide carboxylique. Pour les composés hétéroaromatiques **A19** et **A20**, les acides carboxyliques correspondant ne sont pas commerciaux. Une première étape a donc été nécessaire pour obtenir, via une réaction de Mizoroki-Heck, des précurseurs pouvant être utilisés dans notre voie de synthèse réduction-oxydation-oléfination (Schéma 58).

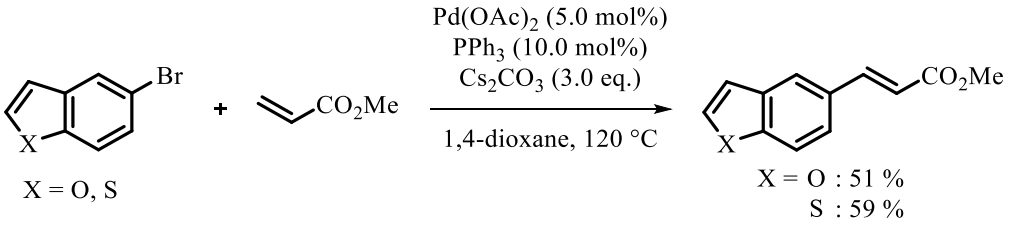


Schéma 58 : Synthèse des précurseurs de **A19** et **A20**.

Le composé **A25** n'a pu être obtenu en suivant la voie de synthèse réduction-oxydation-oléfination. C'est pourquoi nous l'avons synthétisé, avec 75 % de rendement, en partant du composé **A6** et en réalisant une réaction de formylation en présence de *n*-butyllithium et de *N*,*N*-dimethylformamide (DMF) (Schéma 59).

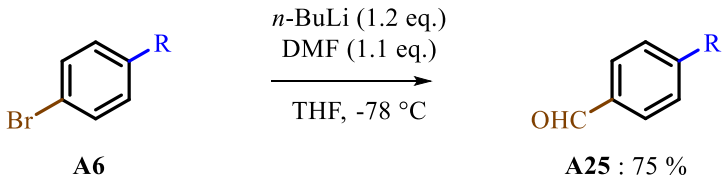


Schéma 59 : Synthèse du composé A25 par réaction de formylation.

b) Réaction de CM

Une fois en possession de ces substrats, nous les avons engagés dans la réaction de métathèse croisée en présence de fluoroacrylate de méthyle dans nos conditions optimales (Schéma 60). Comme il n'a pas été possible de séparer le produit désiré **C** des produits secondaires **D** et **E**, nous indiquerons par la suite des rendements globaux (RG) ainsi que les ratios entre ces trois produits, obtenus par GC-FID. Étant donné qu'une charge catalytique de 1 mol% est utilisée dans nos conditions optimales, le TON correspond à la même valeur que le rendement. En position *para*-, la présence d'un groupement électrodonneur nous a donné de très bons rendements (de 76 à 98 %). La présence de groupements halogénés fournit des rendements entre 43 % pour le dérivé chloré et 84 % pour le dérivé bromé, tandis qu'un groupement électroattracteur mène à un rendement plus modeste de 68 %. En position *meta*-, les groupements électrodonneurs fournissent des rendements plus faibles (38 et 56 %) et les groupements halogénés donnent des rendements de moyens à très bons (entre 49 et 86 %).

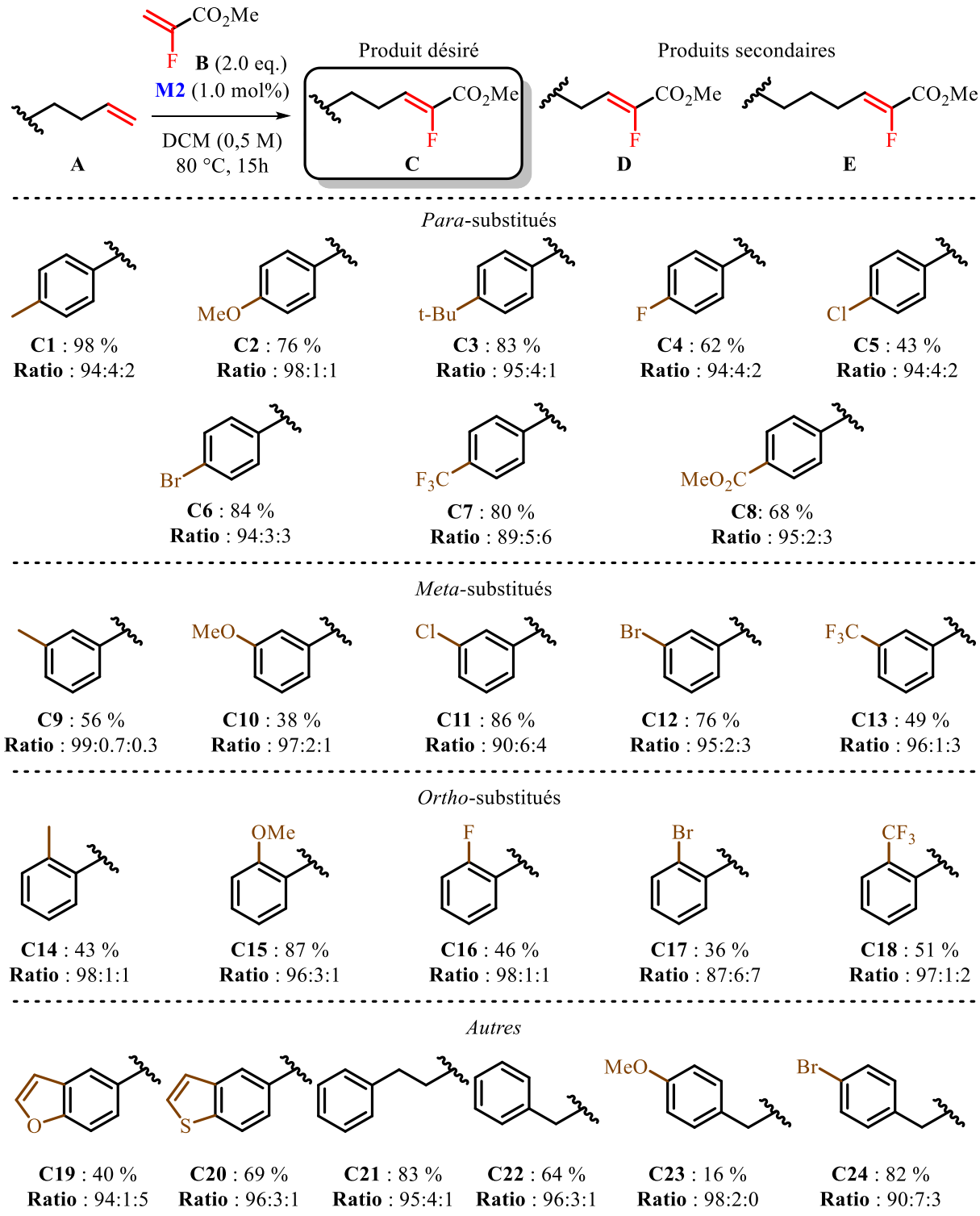


Schéma 60 : Rendement globaux et ratio entre C:D:E à l'issue des réactions de CM.

Enfin, en position *Ortho*-, les rendements obtenus sont plus modestes (de 36 à 87 %). Deux molécules possédant un motif hétéroaromatique (**C19** et **C20**) ont également été obtenues avec des rendements de moyens (40 %) à bons (69 %). Nous avons également étudié l'élongation de la chaine carbonée entre le groupement aromatique et la double liaison. Bien que le rendement soit très bon pour le composé **C21**, le rendement obtenu avec le composé **C22** qui possède un carbone de plus que notre substrat modèle

n'est que moyen (64 %). Avec un groupement méthoxy- en position *para*- (**C23**) le RG chute de manière inexplicable jusqu'à 16 %, tandis qu'avec la présence d'un brome en position *para*- (**C24**) un très bon rendement de 82 % est obtenu.

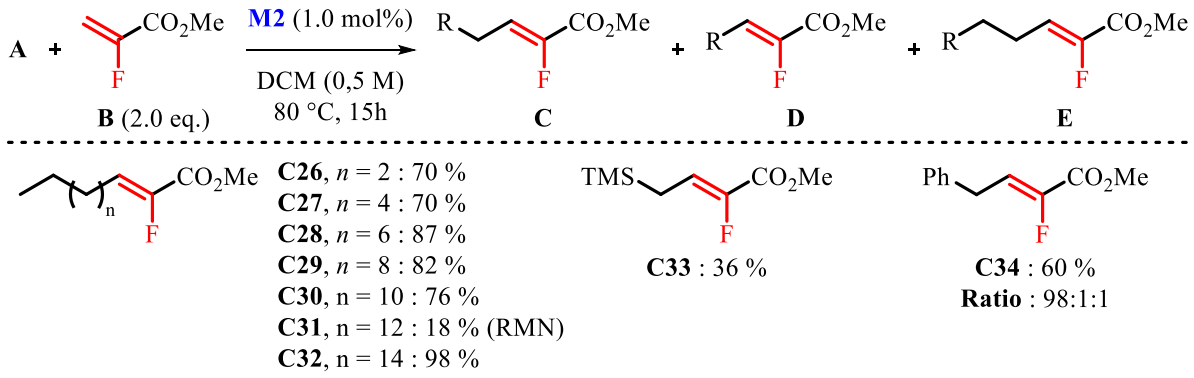


Schéma 61 : Rendement globaux et ratio entre C:D:E à l'issue des réactions de CM (bis).

D'autres alcènes non fluorés ont alors été utilisés pour la réaction de CM (Schéma 61). Tout d'abord, les chaines de six à dix-huit carbones (**C26** à **C32**) possédant une double liaison terminale ont conduit à d'excellents rendements (de 70 à 98 %) sans produits secondaires fluorés (**D** ou **E**). La seule exception étant l'utilisation de l'héxadec-1-ène pour la formation du composé **C31** ; qui, malgré plusieurs tentatives, n'a pas fourni plus de 18 % de rendement par RMN. Le produit **C33** n'a été obtenu qu'avec un rendement isolé de 36 % probablement dû au plus fort encombrement stérique généré par le groupement TMS. Les conditions optimales ont aussi permis d'obtenir un meilleur RG de 60 % avec l'allylbenzène, en comparaison des traces obtenues en début d'étude (Tableau 16, page 76).

Il est à noter que pour les composés **C25** et **C35**, un seul produit fluoré était observé. Cependant, le produit désiré n'a pas été obtenu seul, un autre produit secondaire a été identifié après purification. Il s'agit, dans les deux cas, du produit d'homodimérisation de l'alcène non fluoré de départ (Figure 32). Dans les deux cas, un ratio entre les deux produits a pu être obtenu par RMN du proton.

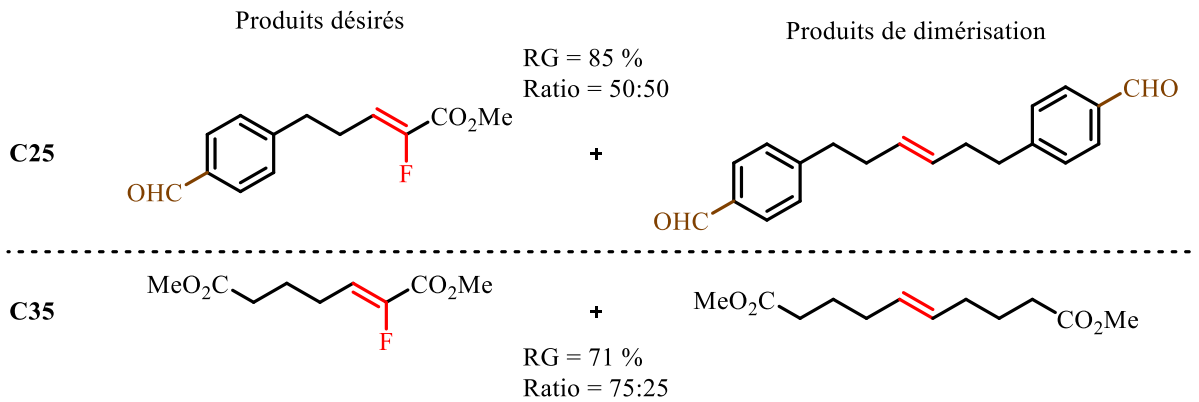


Figure 32 : Produits observés pour C25 et C35.

B) Alcènes possédant une double liaison interne

Étant un alcène de type I selon la classification de Grubbs, le 4-phényl-but-1-ène est prompt à subir une homodimérisation et cet homodimère est supposé être réactif dans les conditions de CM. C'est pourquoi nous avons synthétisé ce dimère (**A36**)[76] pour l'engager dans nos conditions expérimentales optimales afin de vérifier sa réactivité en CM. Celui-ci s'avère effectivement réactif en fournissant un RG de 58 % en produit désiré (Schéma 62).

Fort du résultat obtenu avec **C35** (Schéma 61) et du succès de la réaction avec un substrat possédant une double liaison interne comme **A36**, nous avons décidé d'utiliser différents esters gras afin de valoriser notre méthodologie (Schéma 62). En effet, l'utilisation de matière première renouvelable, en réaction de CM, ouvre la voie à de nouvelles plateformes chimiques dédiées aux tensioactifs ou aux polymères.[77]

Ainsi, l'oléate de méthyle (**A37**) a été utilisé dans les conditions optimales pour fournir, après purification, 75 % de rendement en **C37** et 55 % de rendement en **C28**. Un des deux produits semble donc majoritaire (**C37**) et nous avons voulu réduire la quantité de FMA (**B**) utilisée dans la réaction (jusqu'à 1 eq.) pour voir si l'un des deux produits serait formé préférentiellement. Cependant la RMN du brut réactionnel après la réaction montre que les deux produits sont également formés dans des proportions équivalentes (44 % pour **C37** et 38 % pour **C28**). La réaction ne semble donc pas régiosélective. Ensuite, nous avons voulu voir l'influence de la configuration de la double liaison sur la réaction. Dans notre cas, il s'avère que la géométrie de la double liaison a peu d'impact sur le résultat de la CM étant donné que les deux produits (**C28** et **C37**) sont également obtenus dans des proportions équivalentes en utilisant **A38**, le substrat de configuration (*E*). L'utilisation d'un ester gras plus long comme l'érucate de méthyle **A39** a également permis d'obtenir d'excellents rendements en produits de réactions (72 % et 74 %).

[76] Le substrat **A36** a été obtenu par réaction d'homodimérisation du 4-phénylbut-1-ène en présence de 0,5 mol% de catalyseur G-II.

[77] (a) Burdett, K. A.; Harris, L. D.; Margl, P.; Maughon, B. R.; Mokhtar-Zadeh, T.; Saucier, P. C.; Wasserman, E. P. *Organometallics* **2004**, *23*, 2027. (b) Marshall, A. L.; Alaimo, P. J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4970. (c) Biermann, U.; Bornscheuer, U.; Meier, M. A. R.; Metzger, J. O.; Schäfer, H. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3854. (d) Chikkali, S.; Mecking, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5802.

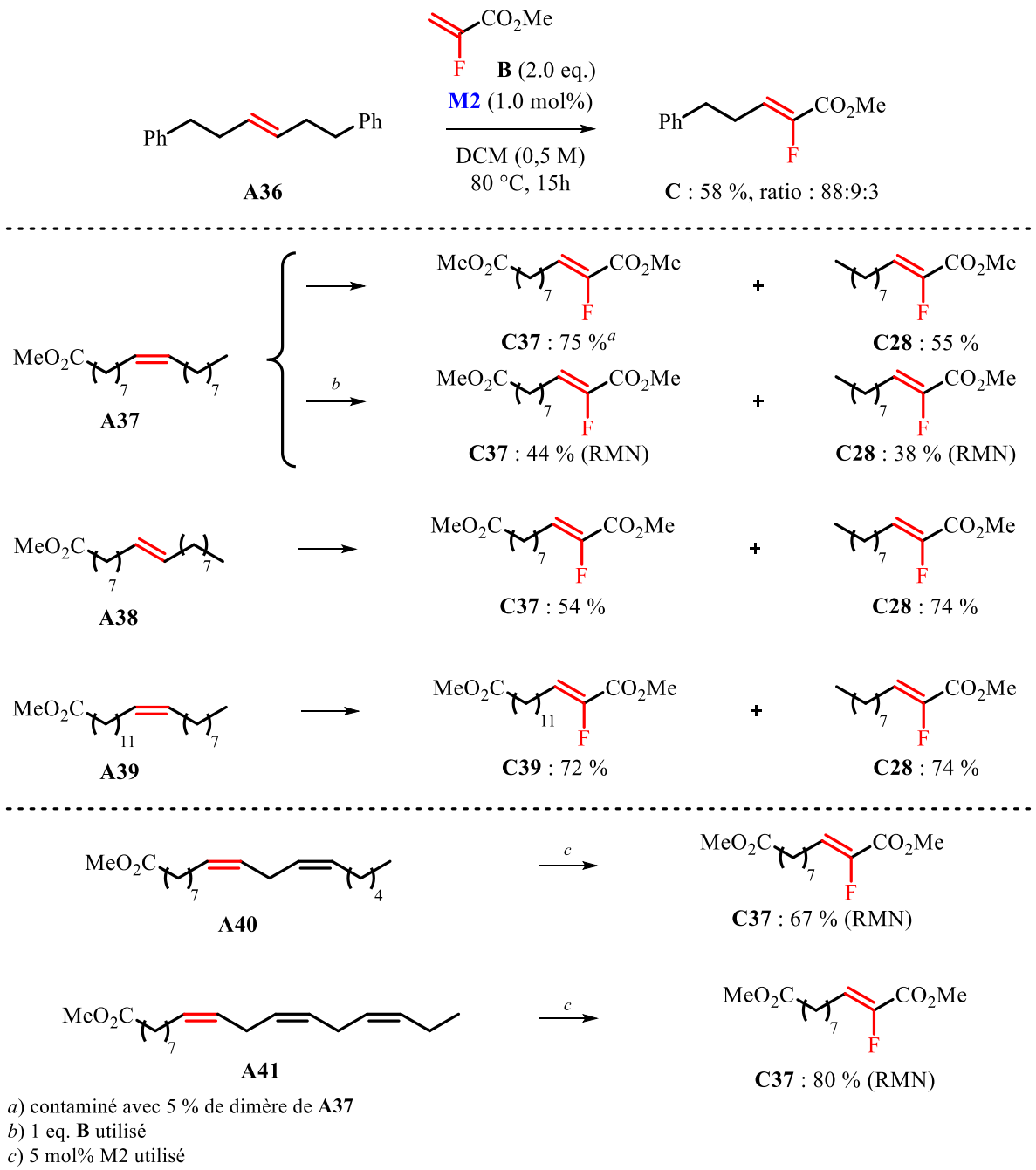
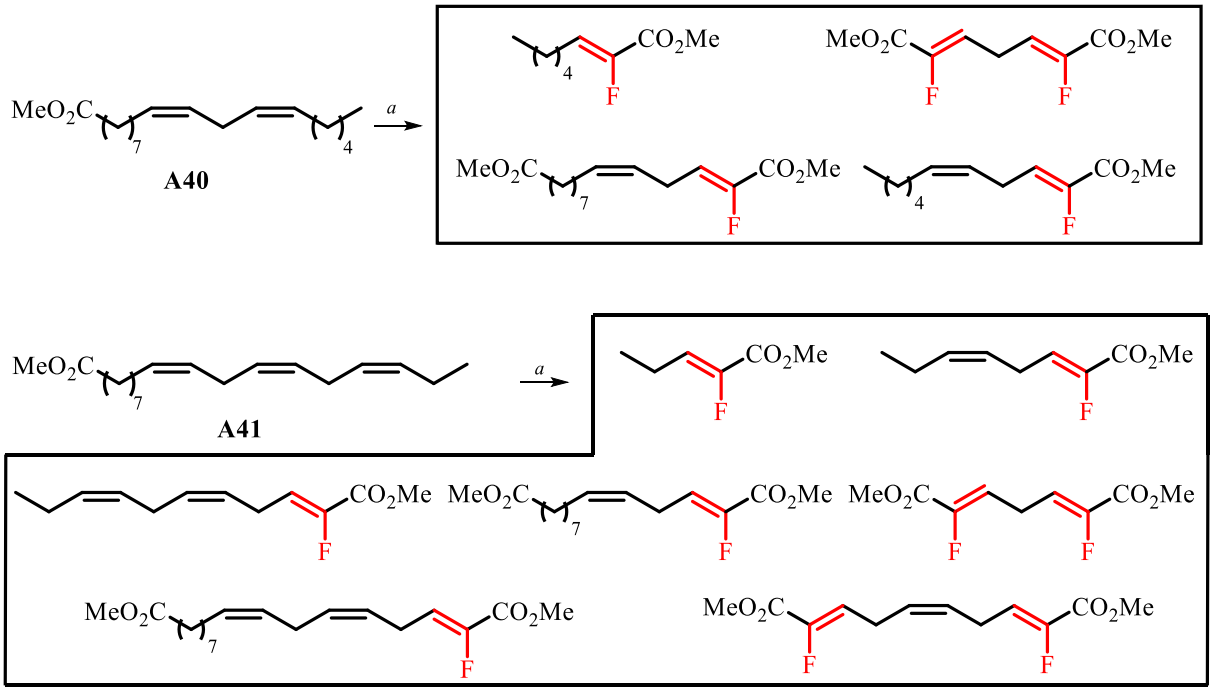


Schéma 62 : CM d'alcènes linéaires possédant une double liaison interne.

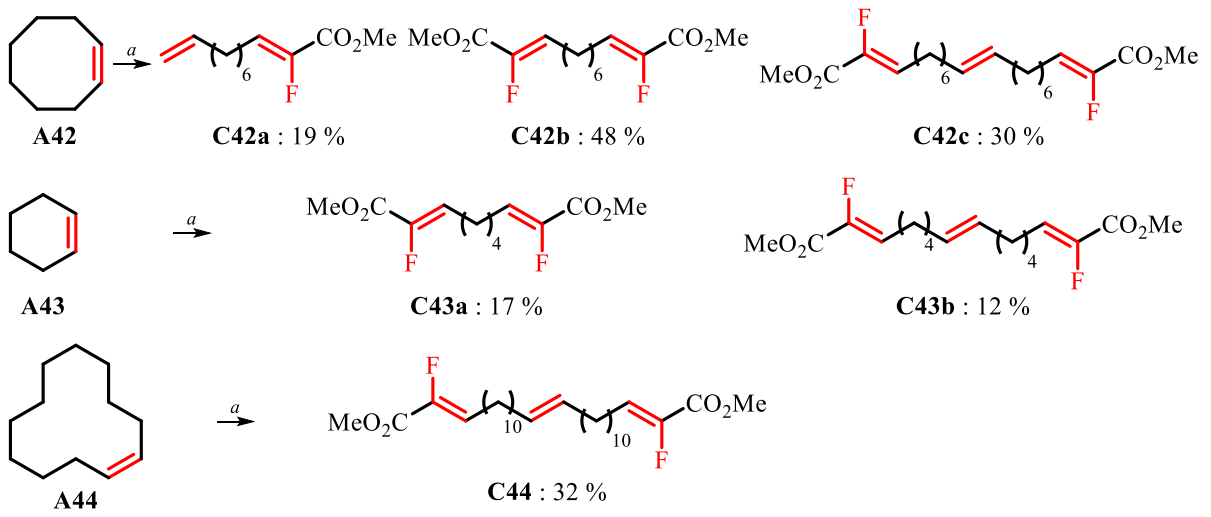
Puis nous avons décidé d'utiliser des esters gras polyinsaturés (**A40** et **A41**), de nombreux produits fluorés étaient alors observés dans de faibles proportions, c'est pourquoi nous avons utilisé 5 mol% de catalyseur M2 et nous avons alors obtenu le produit **C37** comme produit majoritaire dans les deux réactions avec respectivement des rendements RMN de 67 % et 80 %. D'autres signaux sont observés par RMN du fluor mais aucun produit n'a pu être isolé pour relier ces signaux à une structure éventuelle. Nous supposons que ces signaux résultent d'additions multiples du FMA et/ou de régiosélectivités différentes (Schéma 63).



a) Conditions optimales : **B** (2.0 eq.), M2 (1.0 mol%), DCM, 80 °C, 15 h

Schéma 63 : Aperçu des autres produits fluorés possibles pour A40 et A41.

Puis l'utilisation de substrats cycliques a été envisagée (Schéma 64). Nous avons obtenu des rendements moyens lors de l'utilisation des cycles **A42** à **A44**. En utilisant le cyclooctène **A42**, la libération de la tension de cycle avait permis à l'équipe de Johnson d'obtenir de bons rendements pour la réaction de CM de fluoroalcène (*cf.* I)4)B) page 40). Dans notre cas, contrairement aux résultats obtenus par l'équipe de Johnson, la réaction est quantitative mais nous obtenons un mélange de différents produits fluorés : le produit désiré **C42a** est obtenu de façon minoritaire alors que les produits majoritaires résultent d'une double réaction du FMA sur le cyclooctène (**C42b**) et d'une homodimérisation de **C42a** pour donner **C42c**, le TON associé à cette réaction est donc de 175 car les produits **C42b** et **C42c** sont issus de deux réactions impliquant le catalyseur. Cette valeur de TON est la plus élevée obtenue durant notre étude et également la plus élevée reportée à ce jour, concernant la métathèse croisée d'alcène fluorés. L'utilisation d'un cycle moins contraint comme le cyclohexène ne fournit que les produits de double réaction **C43a** et de dimérisation **C43b** dans de faibles rendements. Enfin lors de l'utilisation d'un cycle plus grand comme le cyclododécène, seul le produit de dimérisation (**C44**) a pu être isolé avec un rendement de 32 %.



a) Conditions optimales : **B** (2.0 eq.), M2 (1.0 mol%), DCM, 80 °C, 15 h

Schéma 64 : CM d'alcènes cycliques (ROCM)

De nombreux alcènes n'ont pas conduit au produit désiré dans les conditions optimales (Figure 33). La plupart montre une rigidité ou un encombrement trop important pour mener à bien la réaction comme le 4-bromostyrène. D'autres alcènes, possèdent un hydrogène acide comme l'acide oléique ou une amine basique (protégée ou non par un groupement acétylé) qui semblent être des fonctions incompatibles avec nos conditions réactionnelles, n'ont pas conduit aux produits souhaités. Afin de continuer l'étendue du champ d'application pour cette réaction, l'utilisation de sources fluorées différentes va maintenant être discutée.

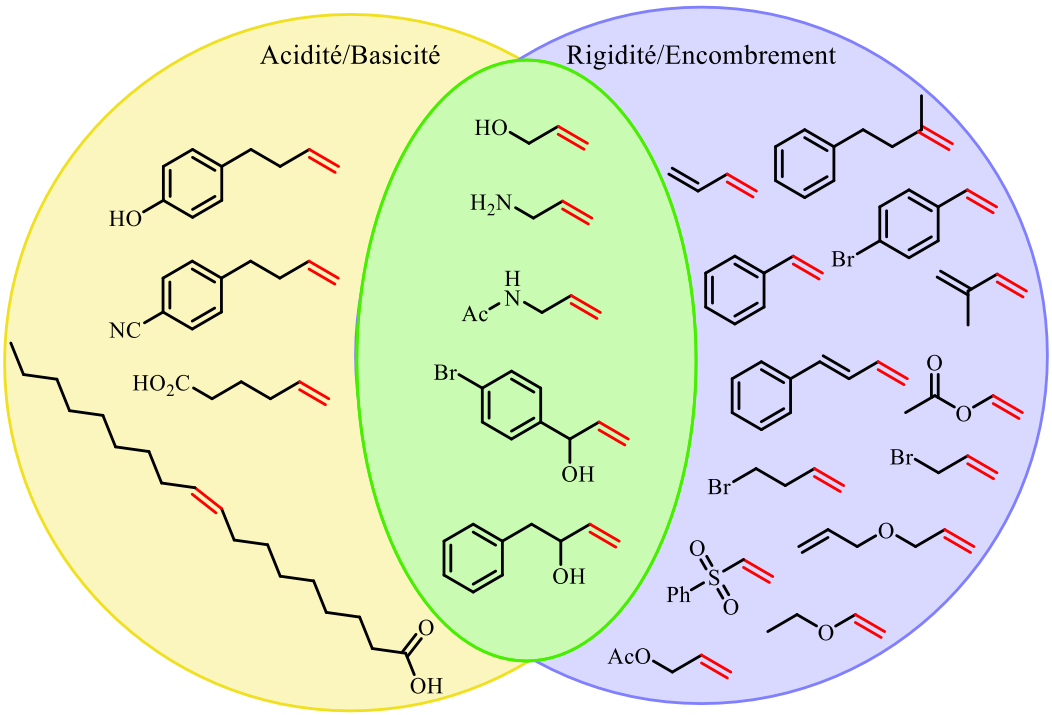


Figure 33 : Alcènes non fluorés n'ayant pas fourni le produit désiré.

C) Utilisation d'autres substrats fluorés

a) Synthèses des substrats de départ

Par la suite, nous avons donc testé différents substrats fluorés dans nos conditions optimales (Figure 34). La plupart de ces substrats n'étant pas commerciaux, nous discuterons rapidement des méthodes utilisées pour les synthétiser avant de détailler les résultats obtenus en réaction de métathèse croisée.

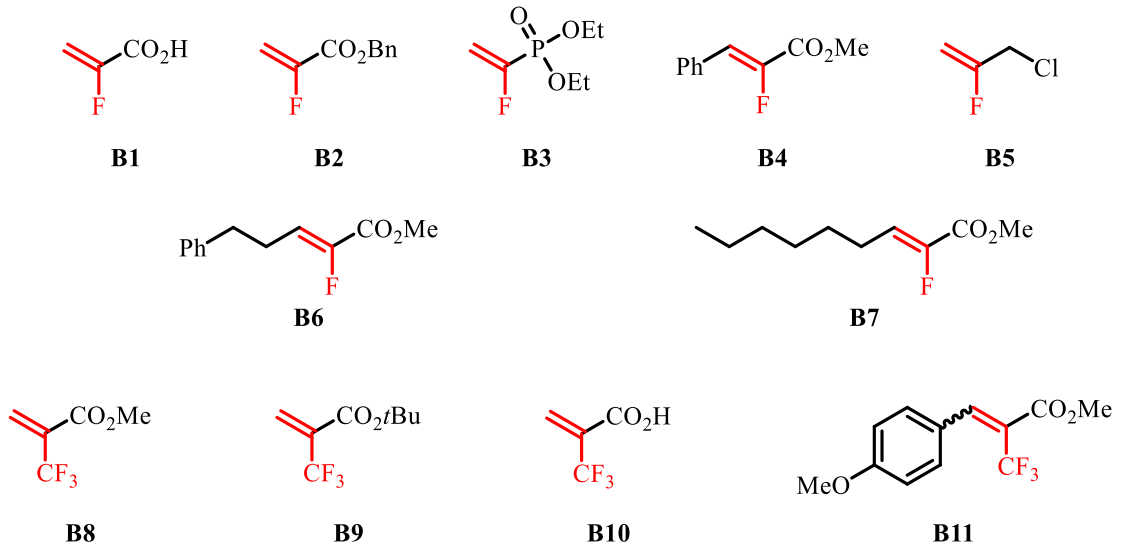


Figure 34 : Autres sources fluorées testées à la place du FMA.

B1 a été obtenu après saponification du FMA en présence de soude (rendement de 69 %).[44] **B2** a par la suite été obtenu avec 75 % de rendement par réaction de substitution nucléophile entre **B1** et du bromure de benzyle (Schéma 65).[78]

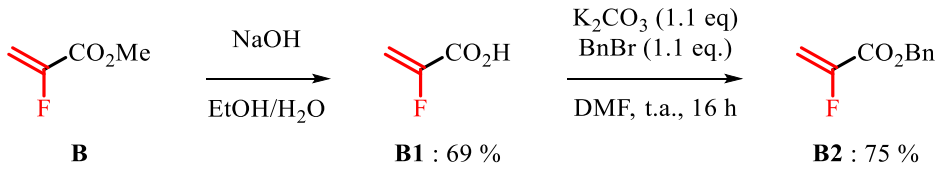


Schéma 65 : Synthèses de **B1** et de **B2**.

B3 a été obtenu en s'inspirant d'une procédure similaire à la synthèse d'α-fluorovinylphosphonates (Schéma 66).[79]

[78] Pons, A.; Tognetti, V.; Joubert, L.; Poisson, T.; Pannecoucke, X.; Charette, A. B.; Jubault, P. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 2594.
[79] Blackburn, G. M.; Parratt, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1417.

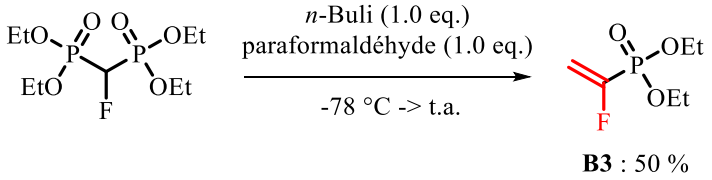


Schéma 66 : Synthèse de **B3**.

La synthèse de **B4** a déjà été discutée plus tôt dans ce manuscrit (Schéma 67) quant à **B5**, ce substrat est commercial.

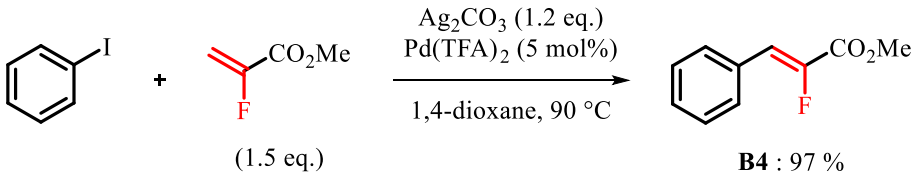


Schéma 67 : Synthèse de **B4**.

B6 et **B7** ont été obtenus par réaction de métathèse croisée en présence de FMA avec respectivement 85 % et 70 % de rendement (Schéma 68).

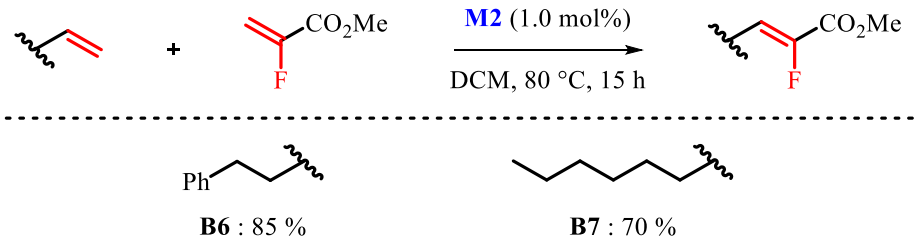


Schéma 68 : Synthèses de **B6** et **B7**.

B8, **B9** et **B10** sont des substrats commerciaux et **B11** a été obtenu via une procédure développée dans notre laboratoire (Schéma 69).[80]

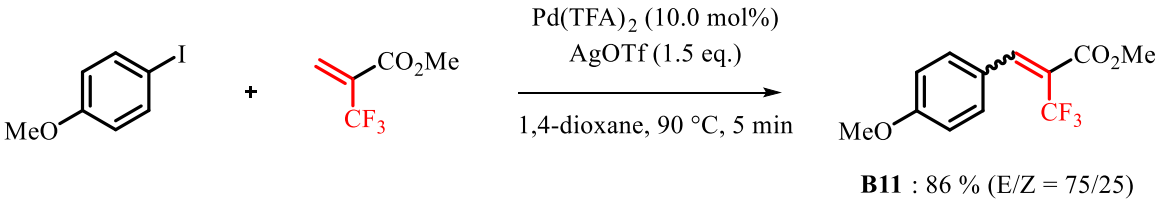


Schéma 69 : Synthèse de **B11**.

[80] Xiao, P.; Schlinquer, C.; Pannecoucke, X.; Bouillon, J.-P.; Couve-Bonnaire, S. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2072.

b) Réaction de CM.

Parmi les substrats de **B1** à **B5**, seul **B2** a fourni le produit désiré dans les conditions de réaction de CM avec un bon rendement de 62 % et un ratio entre C:D:E de 96:2:2 (Schéma 70). Comme observé précédemment avec les alcènes non-fluorés, une certaine acidité présente sur le substrat de départ fluoré semble être néfaste pour la réaction, **B1** n'ayant pas fourni le produit désiré. De plus, l'utilisation de **B3** ou d'un alcène fluoré trisubstitué comme **B4** ne fournit aucune trace de produit désiré, l'encombrement stérique de l'alcène fluoré semble donc être très important pour l'approche sur le centre métallique.

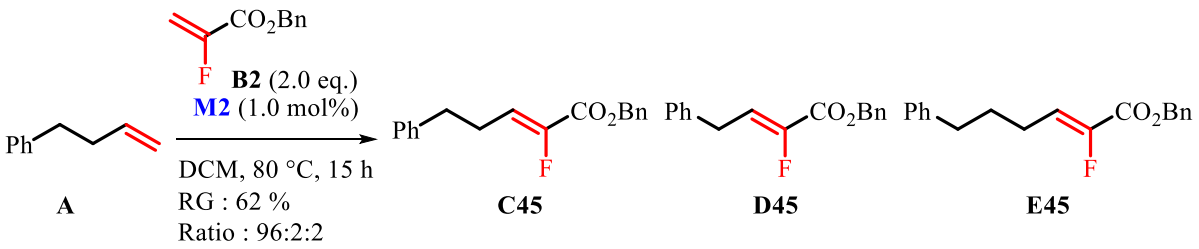
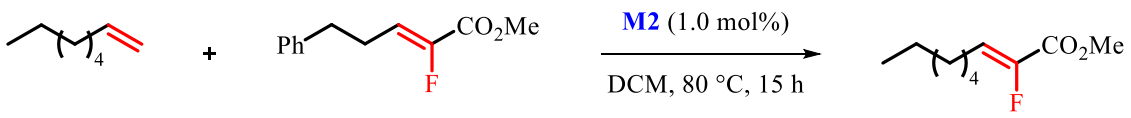


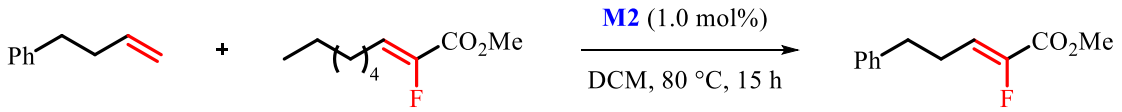
Schéma 70 : Utilisation de B2 en réaction de CM.

Afin de mieux comprendre ce phénomène d'approche et l'encombrement associé, nous avons décidé d'utiliser les produits de réaction **B6** et **B7** en réaction de CM (Tableau 24). En effet, ces composés étant plus flexibles et donc moins encombrés lors de l'approche et de la coordination au métal, il semblait intéressant de voir si ces composés pouvaient réagir. Bien que les rendements obtenus soient faibles (Tableau 24), ces réactions sont très intéressantes car elles montrent qu'une double liaison fluorée tri-substituée peut entrer dans le cycle catalytique de métathèse si une certaine flexibilité est présente sur le substrat. À noter que des modifications sur le ratio des substrats ont été réalisées pour observer une tendance ou une préférence de réactivité, sans résultats probants.



A27 **B6** **C27**

Entrée	**Ratio A : B**	B (%) [a), b)]	C (%) [b)]
1	**1 : 2**	94 (72)	34 (26)
2	**1 : 1**	97	15
3	**2 : 1**	100	-



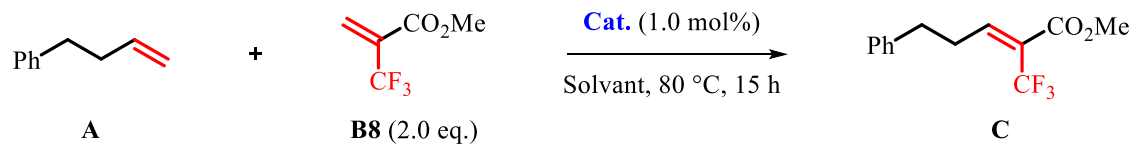
A **B7** **C**

4	**1 : 2**	98	10
5	**1 : 1**	95	10
6	**2 : 1**	100	Traces

a) Pourcentage de substrat B restant à la fin de la réaction en fonction de la quantité initiale. b) Déterminé par RMN du fluor avec du fluorobenzene comme étalon interne. Rendement global (C+D+E) isolé entre parenthèse.

Tableau 24 : Utilisation d'alcènes fluorés trisubstitués et modification sur le ratio.

Malheureusement, aucun des substrats trifluorométhylés (**B8** à **B11**) n'a permis d'obtenir de produit de CM désiré. Nous avons également testé différentes conditions réactionnelles pour le substrat **B8,** qui était prometteur étant donné sa ressemblance avec le FMA (Tableau 25). Aucune des conditions testées n'a permis d'obtenir le produit de métathèse désiré en partant du substrat **B8**. Il semble donc que l'encombrement stérique du groupement trifluorométhylé est bien trop important pour permettre la réaction de CM.



A **B8** (2.0 eq.) **C**

Entrée	**Catalyseur**	**Solvant**	**B8** (%) [a), b)]	Produit désiré (%) [b)]
1	**M2**	**DCM**	83	-
2	**M2**	**Toluène**	75	-
3	**M2**	**F_8-toluène**	79	-
4	**G-II**	**DCM**	69	-
5	**G-II**	**Toluène**	75	-
6	**G-II**	**F_8-toluène**	85	-
7	**HG-II**	**DCM**	85	-
8	**HG-II**	**Toluène**	86	-
9	**HG-II**	**F_8-toluène**	75	-

a) Pourcentage d'alcène fluoré restant à la fin de la réaction en fonction de la quantité initiale. b) Déterminé par RMN du fluor avec du fluorobenzene comme étalon interne.

Tableau 25 : Conditions testées pour la réaction entre A et B8.

6) Proposition pour la formation de l'alcène de configuration (*Z*)

Comme nous l'avons vu précédemment, nous n'obtenons que des alcènes fluorés de configuration (*Z*). Étudions les différents états de transition possibles afin d'essayer d'expliquer la sélectivité totale rencontrée au cours de cette réaction (Schéma 71). Dans l'état de transition **I**, l'approche du FMA est favorisée par l'affinité électronique entre le ruthénium électrophile (δ+) et le carbone porteur d'une charge partielle négative (δ-) en β du fluor, causée par l'effet mésomère +M de ce dernier. Ainsi, la chaine alkyle et le fluor sont du même côté, au-dessus du plan, lors de la formation du métallacyclobutane, ce qui donne l'alcène de configuration (*Z*). Dans l'état de transition **II**, l'approche du FMA est toujours favorisée via l'affinité électronique, mais est largement défavorisée par l'encombrement stérique engendré entre le groupement ester et la chaine alkyle. Cet état de transition mène à la formation de l'alcène de configuration (*E*) qui n'a jamais été observé lors de cette étude. Un fort encombrement stérique est également observé lors de l'utilisation des substrats trifluorométhylés comme le montre l'état de transition **III**, cet encombrement pourrait expliquer pourquoi l'utilisation de tels substrats (**B8** à **B11)** n'a pas permis d'obtenir les produits désirés (Tableau 25). Enfin, dans l'état de transition **IV**, aucune des deux approches du FMA n'est favorisée étant donné l'encombrement stérique engendré entre les ligands chlorés du ruthénium et les deux groupes fonctionnels sur le FMA. De plus, une répulsion électronique est observée entre le ruthénium et le carbone en α du fluor. Cet état de transition mène à la formation du Ru-fluorovinylidène qui n'a pas été observé lors de cette étude.

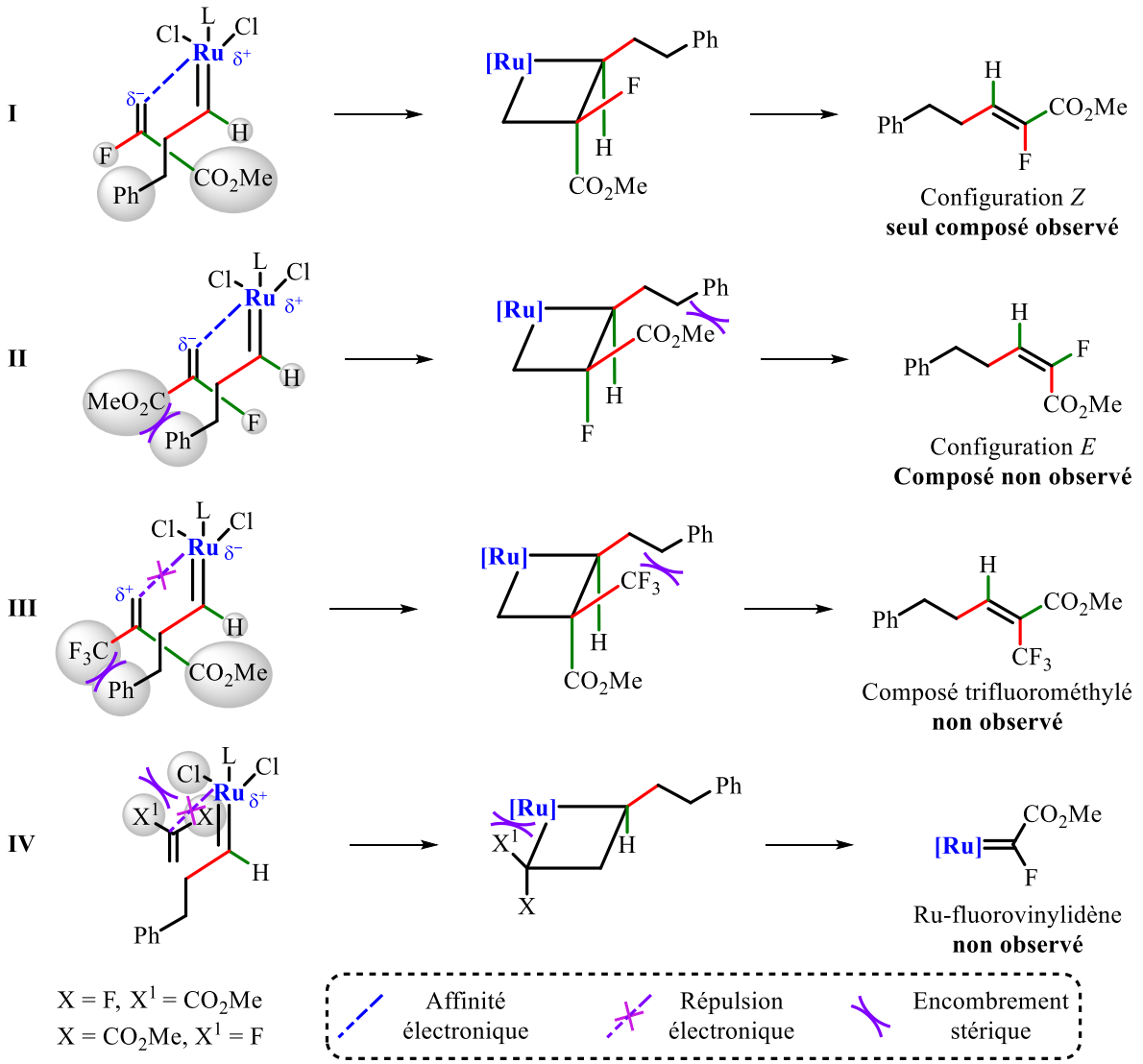


Schéma 71 : États de transition expliquant la formation de l'alcène de configuration (*Z*).

Il est intéressant de noter que selon l'état de transition **I**, l'encombrement stérique augmente d'autant plus que le FG est proche de l'alcène non fluoré. Ainsi, l'ajout de flexibilité dans la molécule permet d'obtenir de meilleurs rendements.

Conclusion et perspectives

IV) Conclusion et Perspectives

Cette thèse a conduit à la mise au point de conditions expérimentales pour la métathèse croisée d'alcènes fluorés en présence de catalyseurs à base de ruthénium (Schéma 72).

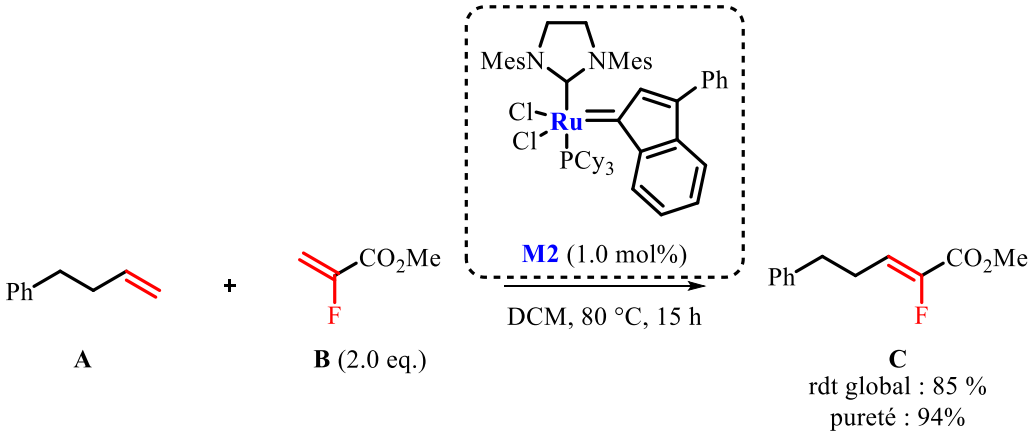


Schéma 72 : Métathèse croisée de fluoroalcènes catalysée au ruthénium.

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, très peu de publications font mention de métathèse croisée d'alcènes fluorés, et avant ces travaux, aucune méthodologie ne donnait l'accès à des fluoroalcènes trisubstitués. De plus, les seuls procédés efficaces de CM de fluoroalcènes sont catalysés par des espèces à base de molybdène (Schéma 73), sensibles à l'eau et à l'air et nécessitant de travailler en boîte à gants.

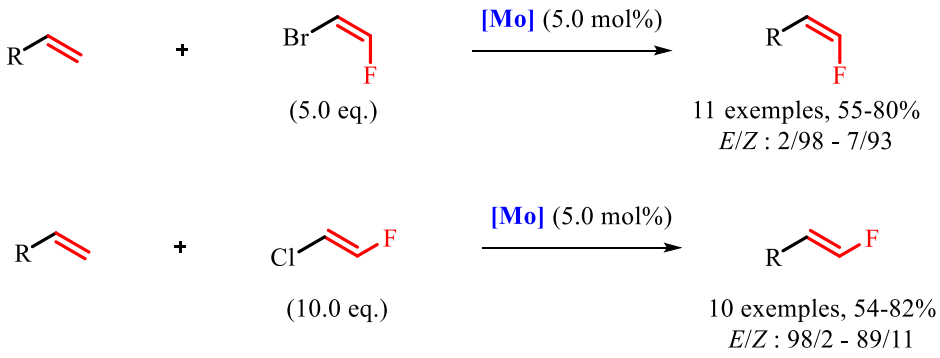


Schéma 73 : Travaux de Schrock et Hoveyda.

Suite à une longue étude préliminaire qui n'a pas permis d'obtenir le produit désiré en utilisant comme partenaire de réaction le 4-bromostyrène (alcène de type I) et des alcools allyliques (alcène de type II) (Schéma 74), il a été possible de réaliser la réaction en utilisant des alcènes possédant une flexibilité plus importante comme le 4-phénylbut-1-ène.

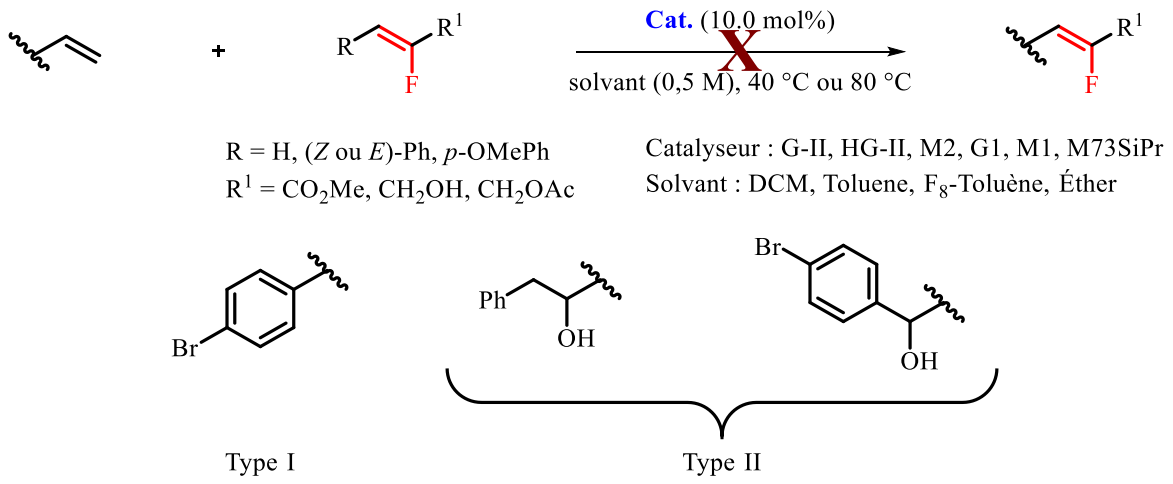


Schéma 74 : Schéma général des premières conditions testées.

Néanmoins, des réactions secondaires d'isomérisation impliquant la formation de produits non désirés (<10%) ont été observées (Figure 35). Ces produits sont issus de l'isomérisation du substrat de départ et l'utilisation d'additifs de la famille des benzoquinones pouvant empêcher cette réaction secondaire a été étudiée, sans succès. À noter que dans toutes les réactions, le produit souhaité est majoritaire avec des ratios **C**:(**D**+**E**) variant de 87:13 à 99:1.

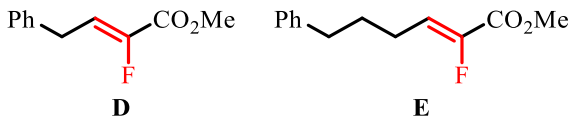


Figure 35 : produits secondaires issus de l'isomérisation du substrat **A**.

La réaction a pu être conduite sur plus de quarante exemples avec des rendements s'échelonnant de 12 % à 98 % et une stéréosélectivité totale vers la formation de l'alcène de configuration (*Z*) (Schéma 75). La réaction est tolérante aux groupements électrodonneurs et attracteurs et a également pu être réalisée sur des substrats hétéroaromatiques. Cette réaction n'est pas limitée aux alcènes terminaux puisqu'il a été possible de faire réagir des alcènes internes et de réaliser l'ouverture de cycle par CM de cyclo-alcènes (ROCM) ainsi que la CM d'alcènes d'intérêt comme des esters gras. Cependant, l'utilisation de substrats portant un groupement à caractère acide ou basique, ou présentant un encombrement stérique trop importante proche du site réactionnel, ne fournit pas le produit souhaité.

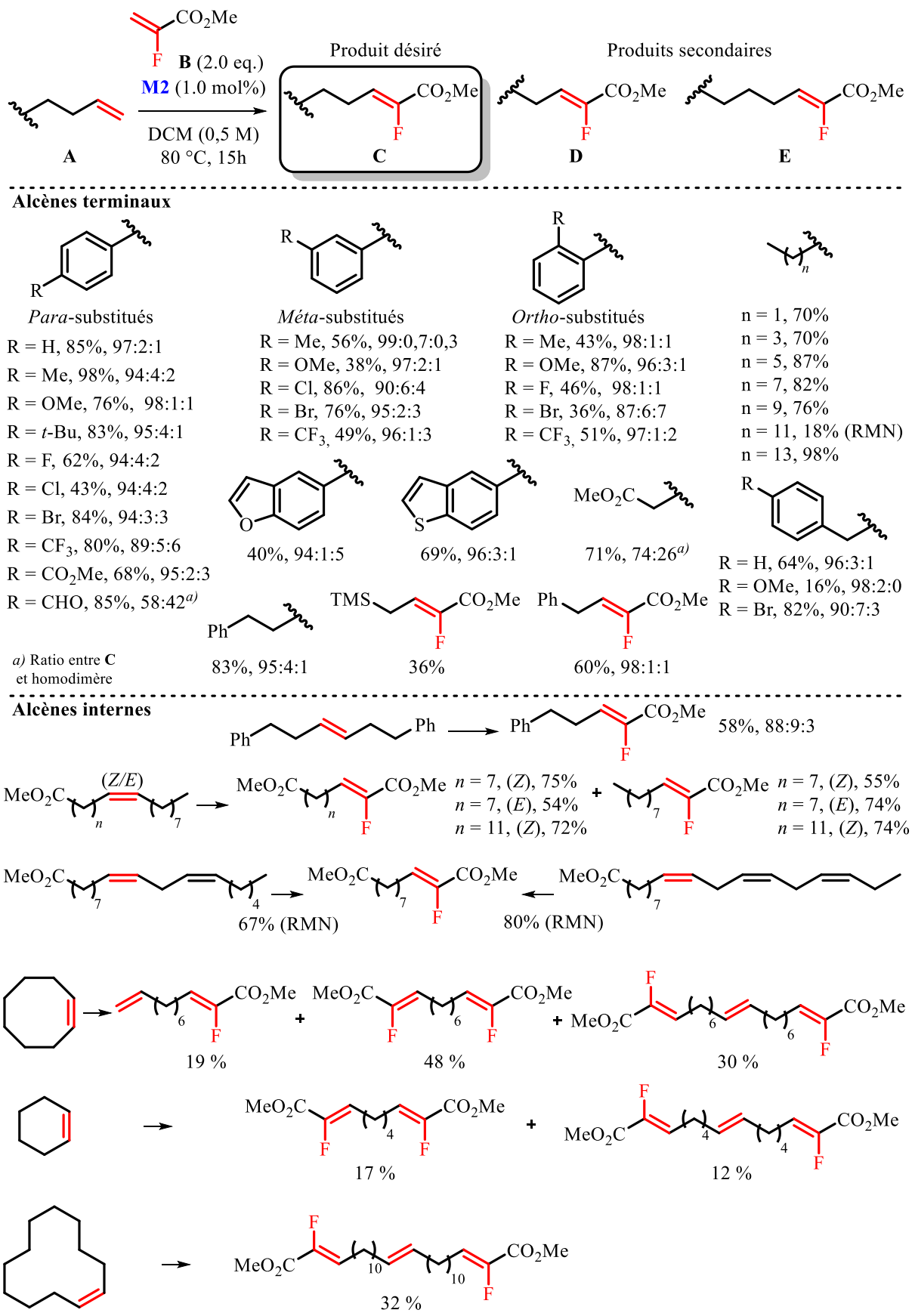


Schéma 75 : Schéma général de la synthèse.

Concernant les perspectives à la suite de cette réaction, des études sur la post-fonctionnalisation de l'ester pourraient être menées afin de permettre à cette réaction de devenir une étape clé, par exemple, lors de la synthèse de fluoroalcènes plus complexes (Figure 36).

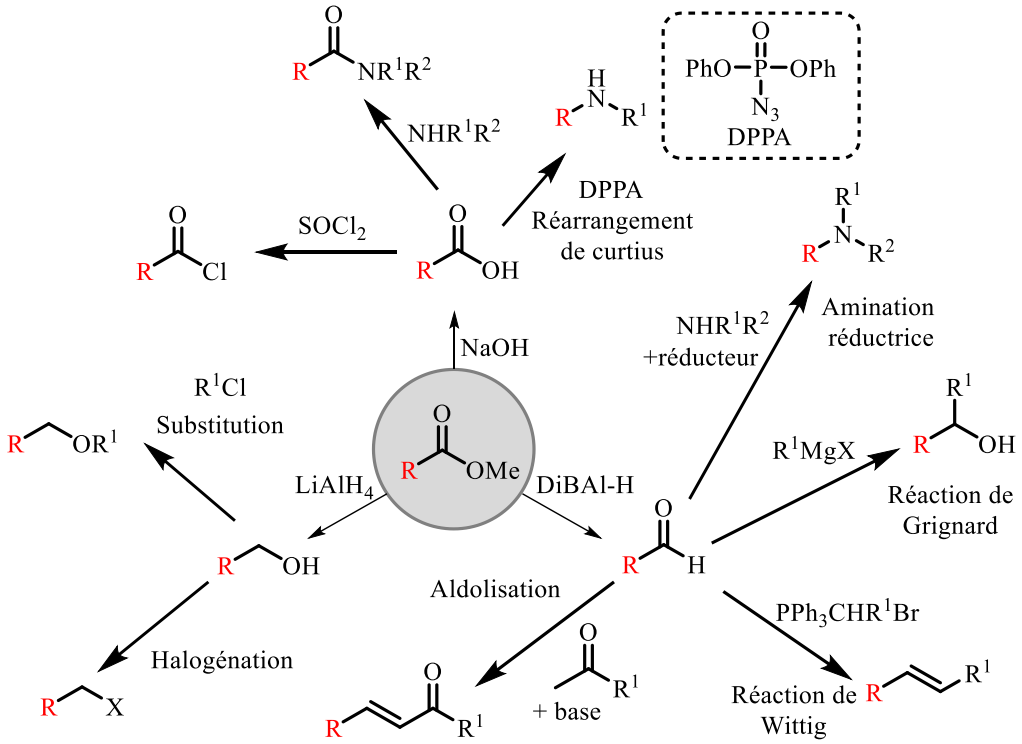


Figure 36 : Post-fonctionnalisations possibles de la fonction ester.

L'utilisation d'esters gras, matière première renouvelable, en réaction de CM, ouvre également la voie à de nouvelles plateformes chimiques dédiées aux tensioactifs ou aux polymères. Enfin, la mise en place simple de cette réaction grâce à une source fluorée liquide (le fluoroacrylate de méthyle), permet d'envisager sa montée en échelle par réaction en flux continu.

Des études pourraient également être menées pour étendre le champ d'application de cette réaction en optimisant les conditions réactionnelles pour les substrats n'ayant pas fourni le produit désiré dans nos conditions. Cela permettrait, par exemple, l'utilisation en métathèse croisée d'autres sources fluorées, d'alcènes plus rigides ou d'alcènes possédant des fonctions acides ou basiques, libres ou protégées.

Experimental Section

Experimental section

1) General section

All reactions were carried out using oven dried glassware and magnetic stirring under argon atmosphere unless otherwise stated. When needed, reactions were heated with an oil bath. Tetrahydrofuran and toluene were distilled from sodium and benzophenone and dichloromethane was distilled from calcium hydride. PPh_3MeBr was purchased from Acros Organics and was dried at 100 °C under reduced pressure for 6 hours. Then, it was stored for several months in a drying cabinet. Other solvents and commercially available reagents were used as received without further purification, unless otherwise stated.

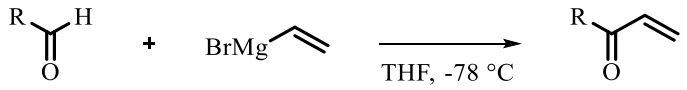
Column chromatographies were carried out using silica gel (40-63 µm) supplied by VWR and analytical thin layer chromatographies performed on pre-coated silica gel aluminium plates (60 F254 from Merck) were visualized by UV light (254 nm) and/or stained with KMnO4.

^{1}H, ^{13}C and ^{19}F NMR spectra were recorded using a Bruker Avance-300 spectrometer operating at 300 MHz (^{1}H), 75 MHz (^{13}C) and 282 MHz (^{19}F), using $CDCl_3$ as NMR solvent. The chemical shifts (δ) were calibrated on residual proton and carbon resonances of CDCl3 (^{1}H, δ= 7.26 ppm and ^{13}C, δ = 77.2 ppm) or relative to external $CFCl_3$ (^{19}F, δ = 0.0 ppm).Coupling constants J are expressed in hertz and the following abbreviations for multiplicity signals are used: s for singlet, d for doublet, t for triplet, q for quartet, h for heptuplet, dd for doublet of doublets, qd for quartet of doublets and m for multiplet and the combinations thereof.

IR spectra were recorded on a PerkinElmer spectrum 100 FT IR spectrometer. HRMS were recorded with a Waters LCP Premier XR spectrometer with a TOF analyzer and GC-FID were recorded with a Varian 3900.

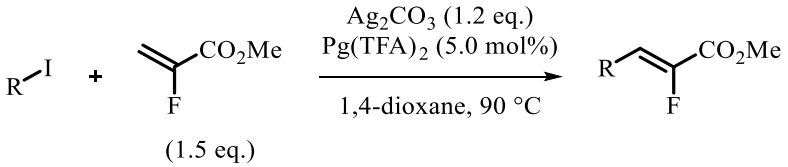
2) General Procedures

A) General Procedure of the Synthesis of Allylic Alcohols [67]



In a 100 mL flask, vinyl magnesium bromide (20 mmol, 1.3 eq.) was diluted in THF (30 mL) under an argon atmosphere at -78 °C. Then, aldehyde (15.0 mmol, 1.0 eq.) was added dropwise and the reaction was monitored by TLC. After total conversion was observed, the mixture was quenched with a saturated NH_4Cl solution (20 mL). The product was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The organic layers were combined and dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was finally purified by flash column chromatography on silica gel to afford the desired product.

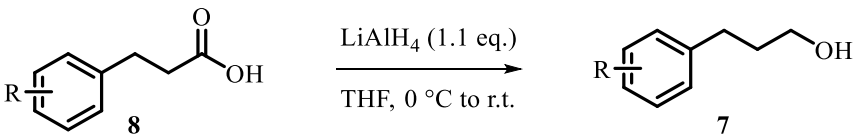
B) General Procedure of the Mizoroki-Heck Reaction [69]



In a 250 mL flask, methyl 2-fluoroacrylate (40.5 mmol, 1.5 eq.), palladium trifluoroacetate (1.35 mmol, 5.0 mol%) and silver carbonate (32 mmol, 1.2 eq.) were dissolved in 1,4-dioxane (125 mL). Then, aryl iodine (27 mmol, 1.0 eq.) was added and the mixture was stirred at 90 °C and the reaction was monitored by TLC. After total conversion was observed, the mixture was filtered over a celite pad with ethyl acetate (200 mL) and then concentrated under reduce pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the desired product.

C) General Procedure for the Synthesis of 4-Phenylbut-1-ene Derivatives (**A1** to **A24**)

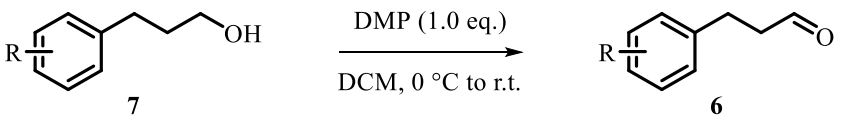
a) Reduction of the Carboxylic Acid



In a 50 mL flask, carboxylic acid **8** (5.0 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in THF (15 mL) under an argon atmosphere. Then, lithium aluminium hydride (5.5 mmol, 1.1 eq.) was added portion-

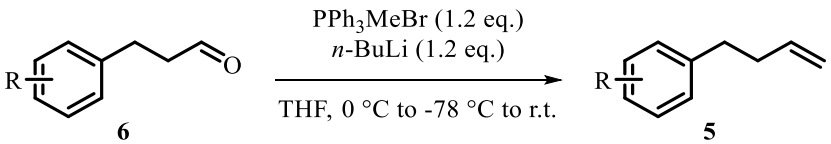
wise at 0 °C. The reaction mixture was allowed to reach at room temperature and was monitored by TLC. After total conversion was observed, the mixture was quenched at 0 °C with a 1.0 M HCl solution (20 mL) and water (20 mL). The product was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). Then, organic layers were combined and washed with water. The organic layers were combined and dried over Na_2SO_4. Filtration and evaporation of the solvents afforded the crude residue, used in the next step without further purification.

b) Oxydation of the Alcool



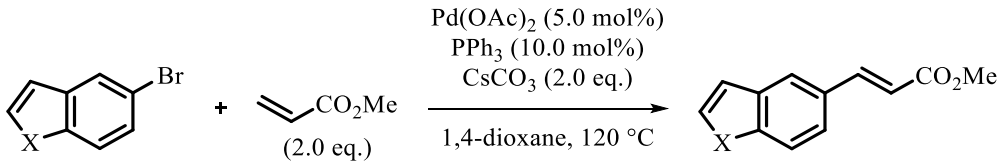
In a 50 mL flask, the crude alcohol **7** (5.0 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in dichloromethane (15 mL) under an argon atmosphere. Then, Dess-Martin Periodinane (5.0 mmol, 1.0 eq.) was added at 0 °C. The reaction mixture was allowed to reach at room temperature and was monitored by TLC. After total conversion was observed, the mixture was quenched with 2.0 M NaOH solution (20 mL). The product was extracted with DCM (3 x 20 mL). The organic layers were combined and dried over Na_2SO_4. Filtration and evaporation of the solvents afforded the crude residue, used in the next step without further purification.

c) Olefination Using a Wittig Type Reaction



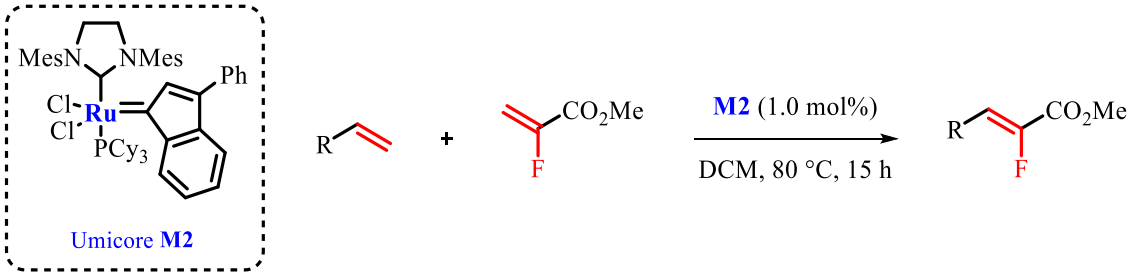
In an oven dried 100 mL flask, PPh_3MeBr (6.0 mmol, 1.2 eq.) was dissolved in THF (40 mL) under an argon atmosphere at 0 °C. *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 6.0 mmol, 1.2 eq.) was then slowly added to the mixture. After 30 minutes, the crude aldehyde (5.0 mmol, 1.0 eq.), diluted in 10 mL THF, was slowly added to the mixture at -78 °C. After 30 minutes, the reaction was allowed to reach at room temperature and was monitored by TLC. After total conversion of the aldehyde, the reaction mixture was quenched with a saturated NH_4Cl solution (30 mL), water was then added to dissolve any solid formed. The product was extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The organic layers were combined and dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was finally purified by flash column chromatography on silica gel to afford the desired product.

d) Heck Type Reaction for the Synthesis of Heteroaromatic Derivatives precursors to A19 and A20.



In an oven dried 50 mL flask, $Pd(OAc)_2$ (0.5 mmol, 5.0 mol%) and triphenylphosphine (1.0 mmol, 10.0 mol%) were dissolved in 1,4-dioxane (20 mL). Then, cesium carbonate (20 mmol, 2.0 eq.), bromo-aryl (10.0 mmol, 1.0 eq.) and methyl Acrylate (30.0 mmol, 3.0 eq.) were added and the mixture was stirred at 120 °C for 15 hours. After cooling back to room temperature, the mixture was quenched by adding water followed by extraction with DCM (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the desired product. These desired products were then used in the Reduction (IV)2)C)a)) Oxidation (IV)2)C)b)) Olefination (IV)2)C)c)) procedures to afford the 4-Heteroaromaticbut-1-enes **A19** and **A20**.

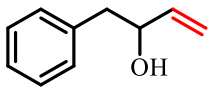
D) General Procedure for CM with Methyl 2-Fluoroacrylate



In a 10 mL oven dried reaction tube, the olefin (0.25 mmol, 1.0 eq.) and the methyl 2-fluoroacrylate (0.5 mmol, 2.0 eq.) were added under argon atmosphere. Then, 0.5 mL of a prepared catalyst solution of M2 in DCM (5.0 $\mu mol.mL^{-1}$, 1.0 mol%) was added and the tube was sealed. The reaction mixture was stirred at 80 °C for 15 hours. After coming back to room temperature, 23 µL of fluorobenzene was added as internal standard. ^{19}F NMR with a d1 parameter of 8 seconds was performed to determine the ^{19}F NMR yield. The, the crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the desired product.

3) Experimental Data of the Starting Materials

- **1-phenylbut-3-en-2-ol**

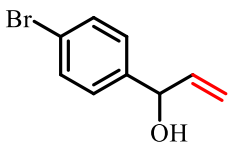


1-phenylbut-3-en-2-ol

Following the procedure IV)2)A), the desired product was obtained as a yellow liquid (40% yield, 872 mg) after flash column chromatography on silica gel (petroleum ether:ethyl acetate from 100:0 to 90:10) **Rf**: 0.33 (petroleum ether:ethyl acetate 90:10); data were in accordance with the literature.[67]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34-7.21 (m, 5 H), 6.00-5.89 (m, 1 H), 5.28 (dt, 1 H, *J* = 17.3, 1.5 Hz), 5.16 (dt, 1 H, *J* = 10.4, 1.5 Hz), 4.39 (m, 1 H), 2.92-2.76 (m, 2 H) ppm.

- **1-(4-bromophenyl)prop-2-en-1-ol**

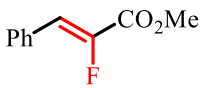


1-(4-bromophenyl)prop-2-en-1-ol

Following the procedure IV)2)A), the desired product was obtained as a white solid (84% yield, 2.7 g) after flash column chromatography on silica gel (petroleum ether:ethyl acetate 90:10) **Rf**: 0.35 (petroleum ether:ethyl acetate 90:10); data were in accordance with the literature.[67]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 7.25 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 6.01-5.94 (m, 1 H), 5.34 (d, 1 H, *J* = 17.0 Hz), 5.23-5.16 (m, 2 H) ppm.

- **Methyl (Z)-2-fluoro-3-phenylacrylate**



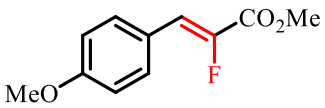
methyl (*Z*)-2-fluoro-3-phenylacrylate

Following the procedure IV)2)B), the desired product was obtained as a yellow liquid (97% yield, 5.24 g) after flash column chromatography on silica gel (petroleum ether:ethyl acetate 90:10) **Rf**: 0.7 (petroleum ether:ethyl acetate 90:10); data were in accordance with the literature.[69]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66-7.63 (m, 2 H), 7.41-7.38 (m, 3 H), 6.93 (d, 1 H, *J* = 34.7 Hz), 3.90 (s, 3 H) ppm;

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -126.1 (d, *J* = 34.7 Hz) ppm.

- **Methyl (Z)-2-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)acrylate**



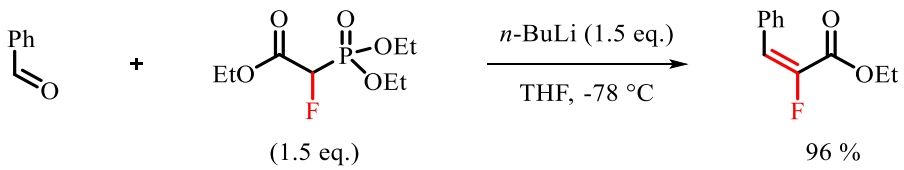
methyl (*Z*)-2-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)acrylate

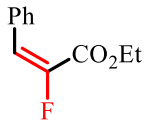
Following the procedure IV)2)B), the desired product was obtained as a white solid (83% yield, 4.7 g) after flash column chromatography on silica gel (petroleum ether:ethyl acetate 90:10) **Rf**: 0.45 (petroleum ether:ethyl acetate 90:10); data were in accordance with the literature.[69]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz), 6.94-6.83 (m, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H) ppm;

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -129.6 (d, *J* = 35.3 Hz) ppm.

- **Ethyl (E)-2-fluoro-3-phenylacrylate**





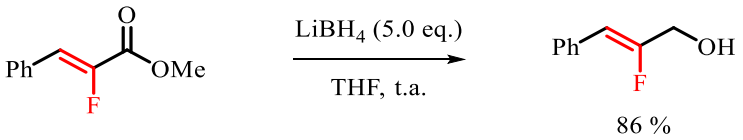
ethyl (*E*)-2-fluoro-3-phenylacrylate

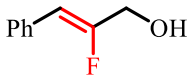
Following the procedure described in the literature[70]: In a 250 mL flask, a solution of ethyl 2-(diethoxyphosphoryl)-2-fluoroacetate (30 mmol, 1.5 eq.) was diluted in THF (100 mL) at -78 °C. Then, *n*-buthyllithium (30 mmol, 1.5 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 0.5 h. Then, benzaldehyde (20 mmol, 1.0 eq.) was added and the reaction was monitored by TLC. After total conversion was observed, the mixture was quenched with HCl (2.5 M, 40 mL). The product was extracted with diethyl ether (3 x 30 mL). The organic layers were combined and dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was obtained as a yellow liquid (96 % yield, 3.7 g) after flash column chromatography on silica gel (petroleum ether:ethyl acetate 90:10) **Rf**: 0.5 (petroleum ether:ethyl acetate 90:10); data were in accordance with the literature.[70]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48-7.32 (m, 5 H), 6.92 (d, 1 H, *J* = 22.2 Hz), 4.25 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz), 1.24 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz) ppm;

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -117.8 (d, *J* = 22.2 Hz) ppm.

- **(Z)-2-fluoro-3-phenylprop-2-en-1-ol**





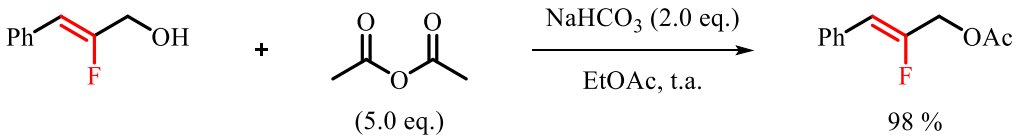
(*Z*)-2-fluoro-3-phenylprop-2-en-1-ol

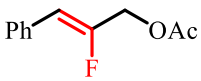
Following the procedure described in the literature[4670]: In a 500 mL flask, a solution of methyl (Z)-2-fluoro-3-phenylacrylate (30 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in THF (200 mL) at 0 °C. Then, lithium borohydride (150 mmol, 5.0 eq.) was added slowly. The reaction mixture was allowed to reach at room temperature and the reaction was monitored by TLC. After total conversion was observed, the mixture was quenched with a saturated NH_4Cl solution (200 mL). The product was extracted with ethyl acetate (3 x 60 mL). The organic layers were combined and dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was obtained as a white solid (96 % yield, 3.94 g) after flash column chromatography on silica gel (petroleum ether:ethyl acetate 90:10) **Rf**: 0.15 (petroleum ether:ethyl acetate 90:10); data were in accordance with the literature.[46]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53-7.49 (m, 2 H), 7.40-7.27 (m, 3 H), 5.79 (d, 1 H, *J* = 38.7 Hz), 4.29 (d, 2 H, *J* = 14.6 Hz) ppm;

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -113.9 (dt, *J* = 38.7, 14.6 Hz) ppm.

- **(Z)-2-fluoro-3-phenylallyl acetate**





(*Z*)-2-fluoro-3-phenylallyl acetate

Following the procedure described in the literature[81]: In a 250 mL flask, sodium bicarbonate (28 mmol, 2.0 eq.), (Z)-2-fluoro-3-phenylprop-2-en-1-ol (14 mmol, 1.0 eq.) and acetic anhydride (70 mmol, 5.0 eq.) were dissolved in ethyl acetate (80 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature and monitored by TLC. After total conversion was observed, the mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. Then, the product was washed with water (3 x 20 mL) and the organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product

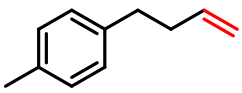
[81] Lugemwa, F.; Shaikh, K.; Hochstedt, E. *Catalysts* **2013**, *3*, 954.

was obtained as a colorless liquid (98% yield, 2.65 g) after flash column chromatography on silica gel (petroleum ether:ethyl acetate 90:10) **Rf**: 0.4 (petroleum ether:ethyl acetate 90:10); data were in accordance with the literature.[82]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51 (d, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 7.37-7.24 (m, 3 H), 5.83 (d, 1 H, *J* = 37.4 Hz), 4.73 (d, 2 H, *J* = 17.8 Hz), 2.13 (s, 3 H) ppm;

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -111.8 (dt, *J* = 37.4, 17.8 Hz) ppm.

- **A1: 1-(but-3-en-1-yl)-4-methylbenzene**



A1

Following the procedure IV)2)C), the desired product was obtained as a colorless liquid (46% yield, 337 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane 100%) **Rf**: 0.8 (pentane 100%).

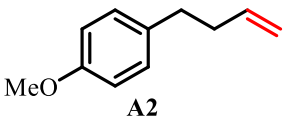
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29-7.24 (m, 4 H), 6.11-5.97 (m, 1 H), 5.27-5.15 (m, 2 H), 2.86 (t, 2 H, *J* = 7.2 Hz), 2.58-2.48 (m, 5 H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 138.9, 138.3, 135.2, 129.1, 128.4, 114.9, 35.8, 35.1, 21.1 ppm;

IR (neat): ν 3082, 3003, 2979, 2923, 2856, 1900, 1640, 1515, 1451, 1416, 1214, 1117, 1022, 994, 909, 837, 806, 720, 625, 537, 479, 463 cm^{-1};

HRMS (EI+) m/z: [M]+ Calcd for : $C_{11}H_{14}$: 146.10955; Found : 146.10962.

- **A2: 1-(but-3-en-1-yl)-4-methoxybenzene**



A2

Following the procedure IV)2)C), the desired product was obtained as a colorless liquid (48% yield, 389 mg) after flash column chromatography on silica gel (cyclohexane:ethyl acetate, 99:1) **Rf**: 0.8 (cyclohexane:ethyl acetate, 99:1).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz), 6.99 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz), 6.09-5.95 (m, 1 H), 5.26-5.14 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 2.82 (t, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 2.56-2.47 (m, 2 H) ppm;

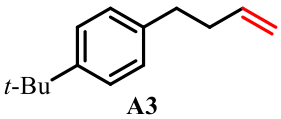
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 157.8, 138.1, 133.8, 129.6, 114.8, 113.7, 54.9, 35.8, 34.5 ppm;

[82] Yamamoto, M.; Hayashi, S.; Isa, K.; Kawatsura, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 700.

IR (neat): 3075, 2999, 2932, 2835, 1639, 1611, 1584, 1511, 1464, 1440, 1299, 1242, 1176, 1115, 1036, 995, 909, 821, 807, 750, 701, 626, 551, 517, 443 cm^{-1};

HRMS (EI+) m/z: $[M]^+$ Calcd for: $C_{11}H_{14}O$: 162.10446; Found : 162.10388

- **A3: 1-(but-3-en-1-yl)-4-(tert-butyl)benzene**



A3

Following the procedure IV)2)C), the desired product was obtained as a colorless liquid (52% yield, 524 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane 100%) **Rf**: 0.85 (pentane 100%).

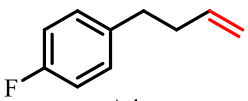
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59-7.55 (m, 2 H), 7.41-7.36 (m, 2 H) 6.21-6.08 (m, 1 H), 5.36-5.24 (m, 2 H), 2.98-2.91 (m, 2 H), 2.67-2.60 (m, 2 H), 1.59-1.58 (m, 9 H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 148.6, 138.9, 138.4, 128.2, 125.3, 114.9, 35.7, 35.0, 34.5, 31.6 (3) ppm;

IR (neat): ν 3076, 2962, 2867, 1640, 1517, 1462, 1413, 1393, 1363, 1269, 1202, 1109, 1020, 994, 909, 828, 620, 564, 419 cm^{-1};

HRMS (EI+) m/z: [M]+ Calcd for : $C_{14}H_{20}$: 188.15650; Found : 188.15736.

- **A4: 1-(but-3-en-1-yl)-4-fluorobenzene**



A4

Following the procedure IV)2)C), the desired product was obtained as a colorless liquid (37% yield, 205 mg) after flash column chromatography on silica gel (cyclohexane:ethyl acetate, from 100:0 to 99:1) **Rf**: 0.75 (pentane 100%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.19-7.14 (m, 2 H), 7.02-6.97 (m, 2 H), 5.94-5.81 (m, 1 H), 5.1-5.01 (m, 2 H), 2.72 (t, 2 H, *J* = 7.4 Hz), 2.42-2.35 (m, 2 H) ppm;

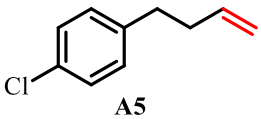
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -118.3 (m) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.4 (d, *J* = 242.6 Hz), 137.9, 137.5 (d, *J* = 2.7 Hz), 129.9 (d, *J* = 7.7 Hz), 115.3 (3), 114.9, 35.8, 34.7 ppm;

IR (neat): 3079, 3047, 2928, 2858, 1640, 1601, 1508, 1440, 1416, 1220, 1157, 1103, 1016, 995, 911, 844, 823, 765, 705, 722, 626, 538, 486, 470, 420 cm^{-1};

HRMS (EI+) m/z: $[M]^+$ Calcd for: $C_{10}H_{11}F$: 150.08448; Found : 150.08418.

- **A5: 1-(but-3-en-1-yl)-4-chlorobenzene**



A5

Following the procedure IV)2)C), the desired product was obtained as a colorless liquid (38% yield, 313 mg) after flash column chromatography on silica gel (cyclohexane:ethyl acetate, from 98:2 to 95:5) **Rf**: 0.75 (pentane 100%).

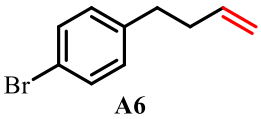
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 6.99 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 5.79-5.65 (m, 1 H), 4.96-4.87 (m, 2 H), 2.57 (t, 2 H, *J* = 7.3 Hz), 2.27-2.20 (m, 2 H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 140.3, 137.7, 131.6, 129.9, 128.5, 115.4, 35.5, 34.8 ppm;

IR (neat): 3079, 2979, 2923, 2857, 1641, 1491, 1440, 1407, 1091, 1015, 994, 911, 830, 805, 778, 713, 670, 670, 614, 516, 418 cm^{-1};

HRMS (EI+) m/z: $[M]^+$ Calcd for: $C_{10}H_{11}Cl$: 166.05493; Found : 166.05479.

- **A6: 1-bromo-4-(but-3-en-1-yl)benzene**



A6

Following the procedure IV)2)C), the desired product was obtained as a colorless liquid (30% yield, 300 mg) after flash column chromatography on silica gel (cyclohexane:ethyl acetate, 99:1) **Rf**: 0.75 (cyclohexane:ethyl acetate 99:1).

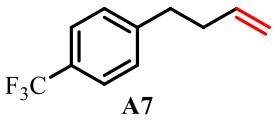
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz), 7.00 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz), 5.95-5.81 (m, 1 H), 5.13-5.03 (m, 2 H), 2.61 (t, 2 H, *J* = 7.7 Hz), 2.43-2.35 (m, 2 H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 140.7, 137.6, 131.4, 130.2, 119.6, 115.3, 35.3, 34.8 ppm;

IR (neat): 3078, 2978, 2928, 2856, 1641, 1592, 1487, 1439, 1403, 1201, 1111, 1072, 1010, 994, 911, 827, 801, 770, 710, 650, 601, 557, 509 cm^{-1};

HRMS (EI+) m/z: $[M]^+$ Calcd for: $C_{10}H_{11}Br$: 210.00441; Found : 210.00443.

- **A7: 1-(but-3-en-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzene**



A7

Following the procedure IV)2)C), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (60% yield, 604 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane 100%) **Rf**: 0.9 (pentane 100%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz), 7.34 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz), 5.97-5.83 (m, 1 H), 5.14-5.05 (m, 2 H), 2.82 (t, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 2.48-2.41 (m, 2 H) ppm;

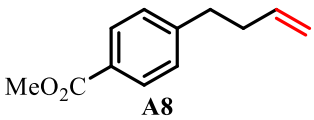
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -62.7 (s) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 146.1, 137.5, 128.9 (3), 128.4 (q, *J* = 32.1 Hz), 125.4 (q, *J* = 4.0 Hz), 124.6 (q, *J* = 270.9 Hz), 115.6, 35.3 (2) ppm;

IR (neat): 3082, 2933, 2858, 1642, 1619, 1417, 1322, 1161, 1115, 1066, 1019, 994, 914, 839, 822, 733, 642, 610, 512, 413 cm^{-1};

HRMS (EI+) m/z: $[M]^+$ Calcd for: $C_{11}H_{11}F_3$: 200.08128; Found : 200.08184.

- **A8: methyl 4-(but-3-en-1-yl)benzoate**



A8

Following the procedure IV)2)C), with a modification on the reduction step, BH_3DMS (10.0 mmol, 2.0 eq.) was used instead of $LiAlH_4$, the desired product was obtained as a pale yellow liquid (18% yield, 170 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 100:0 to 95:5) **Rf**: 0.15 (pentane).

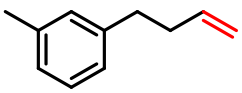
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz), 7.17 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz), 5.82-5.68 (m, 1 H), 4.98-4.89 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 2.68 (t, 2 H, *J* =7.1 Hz), 2.34-2.27 (m, 2 H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167.2, 147.5, 137.6, 129.8, 128.6, 127.9, 115.4, 52.1, 35.5, 35.2 ppm;

IR (neat): 3082, 2950, 2853, 1718, 1641, 1610, 1574, 1510, 1434, 1415, 1310, 1273, 1178, 1106, 1020, 995, 967, 911, 853, 837, 800, 761, 703, 656, 637, 609, 520, 484, 417 cm^{-1};

HRMS (EI+) m/z: $[M]^+$ Calcd for: $C_{12}H_{14}O_2$: 190.09938; Found : 190.09989.

- **A9: 1-(but-3-en-1-yl)-3-methylbenzene**


A9

Following the procedure IV)2)C), the desired product was obtained as a colorless liquid (34% yield, 248 mg) after flash column chromatography on silica gel (cyclohexane:ethyl acetate, 98:2) **Rf**: 0.6 (cyclohexane:ethyl acetate 98:2).

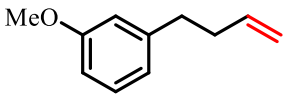
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 6.97-6.91 (m, 3 H), 5.88-5.74 (m, 1 H), 5.02-4.91 (m, 2 H), 2.62 (t, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 2.34-2.27 (m, 5 H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 141.9, 138.3, 137.9, 129.4, 128.3, 126.7, 125.5, 114.9, 35.7, 35.5, 21.5 ppm;

IR (neat): 3082, 3015, 2923, 2856, 1640, 1609, 1590, 1488, 1453, 1377, 1170, 1091, 994, 910, 879, 779, 742, 697, 638, 593, 542, 437 cm^{-1};

HRMS (EI+) m/z: $[M]^+$ Calcd for: $C_{11}H_{14}$: 146.10955; Found : 146.10984.

- **A10: 1-(but-3-en-1-yl)-3-methoxybenzene**



A10

Following the procedure IV)2)C), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (69% yield, 564 mg) after flash column chromatography on silica gel (cyclohexane:ethyl acetate, 98:2) **Rf**: 0.55 (cyclohexane:ethyl acetate 98:2).

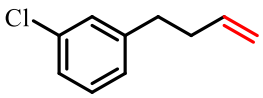
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26 (t, 1 H, *J* = 8.9 Hz), 6.86-6.79 (m, 3 H), 5.99-5.86 (m, 1 H), 5.15-5.03 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.75 (t, 2 H, *J* = 8.2 Hz), 2.47-2.40 (m, 2 H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.7, 143.6, 138.1, 129.3, 120.9, 115.0, 114.3, 111.1, 55.1, 35.5 (2) ppm;

IR (neat): 3076, 3005, 2926, 2835, 1640, 1601, 1584, 1489, 1465, 1454, 1436, 1258, 1164, 1151, 1079, 1044, 995, 910, 873, 775, 741, 719, 693, 638, 570, 554, 456, 407 cm^{-1};

HRMS (EI+) m/z: $[M]^+$ Calcd for: $C_{11}H_{14}O$: 162.10446; Found : 162.10488.

- **A11: 1-(but-3-en-1-yl)-3-chlorobenzene**



A11

Following the procedure IV)2)C), the desired product was obtained as a colorless liquid (54% yield, 450 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, 98:2) **Rf**: 0.80 (pentane:Et_2O, 98:2).

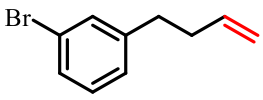
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28-7.24 (m, 3 H), 7.15-7.11 (m, 1 H), 5.98-5.85 (m, 1 H), 5.16-5.07 (m, 2 H), 2.76 (t, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 2.47-2.40 (m, 2 H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 143.9, 137.5, 134.1, 129.6, 128.6, 126.7, 126.1, 115.4, 35.3, 35.1 ppm;

IR (neat): 3078, 2979, 2930, 2857, 1641, 1598, 1573, 1476, 1429, 1204, 1164, 1079, 997, 912, 876, 867, 818, 779, 733, 694, 683, 637, 555, 439, 417 cm^{-1};

HRMS (EI+) m/z: $[M]^+$ Calcd for: $C_{10}H_{11}Cl$: 166.05493; Found : 166.05514.

- **A12: 1-bromo-3-(but-3-en-1-yl)benzene**



A12

Following the procedure IV)2)C), the desired product was obtained as a colorless liquid (51% yield, 538 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane 100%) **Rf**: 0.85 (pentane 100%).

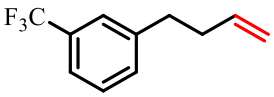
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45-7.40 (m, 2 H), 7.23-7.18 (m, 2 H), 6.00-5.88 (m, 1 H), 5.18-5.09 (m, 2 H), 2.77 (t, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 2.49-2.42 (m, 2 H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 144.2, 137.5, 131.6, 129.9, 129.0, 127.2, 122.5, 115.4, 35.3, 35.1 ppm;

IR (neat): 3077, 2979, 2929, 2856, 1641, 1595, 1567, 1474, 1425, 1335, 1298, 1202, 1166, 1071, 996, 911, 876, 849, 803, 776, 690, 669, 637, 556, 432 cm^{-1};

HRMS (EI+) m/z: $[M]^+$ Calcd for: $C_{10}H_{11}Br$: 210.00441; Found : 210.00415.

- **A13: 1-(but-3-en-1-yl)-3-(trifluoromethyl)benzene**



A13

Following the procedure IV)2)C), the desired product was obtained as a colorless liquid (26% yield, 262 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane 100%) **Rf**: 0.90 (pentane 100%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.46-7.39 (m, 4 H), 5.92-5.79 (m, 1 H) 5.09-5.00 (m, 2 H), 2.78 (t, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 2.44-2.37 (m, 2 H) ppm;

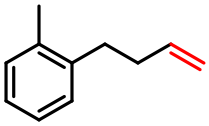
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -63.1 (s) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 142.8, 137.5, 132.0, 130.7 (q, *J* = 31.0 Hz), 128.8, 125.3 (q, *J* = 3.8 Hz), 124.4 (q, *J* = 274.2 Hz), 122.9 (q, *J* = 3.8 Hz), 115.6, 35.4, 35.3 ppm;

IR (neat): 3080, 2931, 2858, 1642, 1597, 1493, 1450, 1324, 1254, 1198, 1161, 1120, 1072, 995, 914, 893, 873, 797, 750, 737, 701, 661, 563, 508, 419 cm^{-1};

HRMS (EI+) m/z: $[M]^+$ Calcd for: $C_{11}H_{11}F_3$: 200.08128; Found : 200.08162.

- **A14: 1-(but-3-en-1-yl)-2-methylbenzene**



A14

Following the procedure IV)2)C), the desired product was obtained as a colorless liquid (39% yield, 291 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane 100%) **Rf**: 0.80 (pentane 100%).

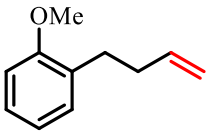
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-7.26 (m, 4 H), 6.12-5.99 (m, 1 H), 5.25-5.14 (m, 2 H), 2.85 (t, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 2.52-2.44 (m, 5 H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 140.1, 138.4, 135.9, 130.2, 128.9, 126.07, 126.02, 114.9, 34.5, 32.8, 19.4 ppm;

IR (neat): 3076, 3017, 2933, 2866, 1640, 1605, 1492, 1458, 1379, 1050, 994, 909, 751, 739, 638, 594, 548, 452, 406 cm^{-1};

HRMS (EI+) m/z: $[M]^+$ Calcd for: $C_{11}H_{14}$: 146.10955; Found : 146.10979.

- **A15: 1-(but-3-en-1-yl)-2-methoxybenzene**



A15

Following the procedure IV)2)C), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (27% yield, 250 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane 100%) **Rf**: 0.55 (pentane 100%).

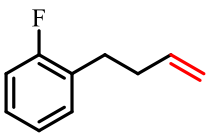
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-7.21, (m, 2 H), 7.02-6.91 (m, 2 H), 6.06-5.93 (m, 1 H), 5.18-5.06 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 2.86-2.79 (m, 2 H), 2.50-2.42 (m, 2 H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 157.6, 138.8, 130.3, 129.9, 127.1, 120.4, 114.5, 110.3, 55.2, 34.0, 29.9 ppm;

IR (neat): 3075, 3000, 2926, 2835, 1640, 1601, 1588, 1493, 1463, 1438, 1324, 1289, 1239, 1176, 1126, 1051, 1031, 995, 908, 835, 804, 637, 594, 563, 528, 469 cm^{-1};

HRMS (EI+) m/z: $[M]^+$ Calcd for: $C_{11}H_{14}O$: 162.10446; Found : 162.10475.

- **A16: 1-(but-3-en-1-yl)-2-fluorobenzene**



A16

Following the procedure IV)2)C), the desired product was obtained as a pale yelow liquid (13% yield, 100 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane 100%) **Rf**: 0.85 (pentane 100%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.10 (m, 4 H), 6.07-5.94 (m, 1 H), 5.21-5.11 (m, 2 H), 2.88 (t, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 2.55-2.47 (m, 2 H) ppm;

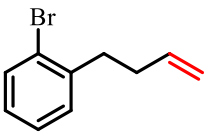
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -119.4 (m) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.3 (d, *J* = 243.3 Hz), 137.8, 130.7 (d, *J* = 5.2 Hz), 128.7 (*J* = 16.1 Hz), 127.6 (d, *J* = 8.3 Hz), 123.9 (d, *J* = 3.5 Hz), 115.25 (d, *J* = 22.5 Hz), 115.24, 34.3, 28.7 ppm;

IR (neat): 3079, 2929, 2861, 1641, 1585, 1491, 1455, 1416, 1228, 11181, 1120, 1099, 1034, 994, 846, 751, 636, 590, 551, 526, 475, 430 cm^{-1};

HRMS (EI+) m/z: $[M]^+$ Calcd for: $C_{10}H_{11}F$: 150.08448; Found : 150.08457.

- **A17: 1-bromo-2-(but-3-en-1-yl)benzene**



A17

Following the procedure IV)2)C), the desired product was obtained as a colorless liquid (50% yield, 530 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane 100%) **Rf**: 0.80 (pentane 100%).

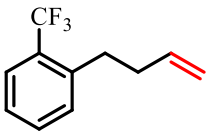
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65-7.59 (m, 1 H), 7.34-7.26 (m, 2 H), 7.17-7.09 (m, 1 H), 6.05-5.91 (m, 1 H), 5.20-5.10 (m, 2 H), 2.97-2.89 (m, 2 H), 2.53-2.44 (m, 2 H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 141.1, 137.7, 132.8, 130.5, 127.7, 127.4, 124.5, 115.3, 35.7, 33.9 ppm;

IR (neat): 3074, 2978, 2930, 2864, 1640, 1567, 1470, 1452, 1438, 1294, 1079, 1046, 1023, 993, 910, 823, 745, 719, 698, 658, 636, 582, 517, 449 cm^{-1};

HRMS (EI+) m/z: $[M]^+$ Calcd for: $C_{10}H_{11}Br$: 210.00441; Found : 210.00418.

- **A18: 1-(but-3-en-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzene**



A18

Following the procedure IV)2)C), the desired product was obtained as a colorless liquid (40% yield, 395 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane 100%) **Rf**: 0.9 (pentane 100%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69 (d, 1 H, *J* = 7.5 Hz), 7.51 (t, 1 H, *J* = 7.5 Hz), 7.40-7.30 (m, 2 H), 6.03-5.89 (m, 1 H), 5.17-5.07 (m, 2 H), 2.97 (t, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 2.49-2.41 (m, 2 H)

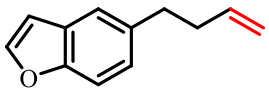
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -60.2 (s) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 140.8, 137.8, 131.8, 131.2, 128.7 (q, *J* = 28.9 Hz), 126.1 (2), 124.9 (q, *J* = 273.9 Hz), 115.3, 35.8, 32.3 ppm;

IR (neat): ν 3080, 2984, 1642, 1609, 1583, 1493, 1453, 1310, 1161, 1113, 1159, 1037, 994, 954, 913, 765, 743, 654, 598, 587, 515, 476, 438 cm-1;

HRMS (CI+) m/z: [M + H]+ Calcd for : $C_{11}H_{12}F_3$: 201,0891; Found : 201.0882.

- **A19: 5-(but-3-en-1-yl)benzofuran**



A19

Following the procedure IV)2)C), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (54% yield, 467 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane 100%) **Rf**: 0.33 (pentane 100%).

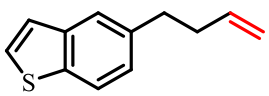
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69 (m, 1 H), 7.58-7.52 (m, 2 H), 7.25 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz), 6.81 (m, 1H), 6.09-5.96 (m, 1 H), 5.24-5.13 (m, 2 H), 2.94 (t, 2 H, *J* = 7.0 Hz), 2.59-2.52 (m, 2 H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 153.7, 145.1, 138.2, 136.4, 127.6, 125.0, 120.5, 114.9, 111.1, 106.4, 36.3, 35.4 ppm;

IR (neat): ν 3077, 2978, 2925, 2856, 1640, 1538, 1467, 1443, 1331, 1262, 1195, 1126, 1110, 1031, 996, 910, 881, 809, 764, 732, 637, 578, 556, 514, 420 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: [M + H]+ Calcd for : $C_{12}H_{13}O$: 173,0966; Found : 173.0967.

- **A20: 5-(but-3-en-1-yl)benzo[b]thiophene**



A20

Following the procedure IV)2)C), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (44% yield, 410 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane 100%) **Rf**: 0.75 (pentane 100%).

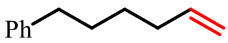
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (d, 1 H, *J* = 8.7 Hz), 7.80 (s, 1H), 7.53 (d, 1 H, *J* = 5.8 Hz), 7.42 (d, 1 H, *J* = 5.8 Hz), 7.35 (d, 1 H, *J* = 8.7 Hz), 6.15-6.02 (m, 1 H), 5.31-5.20 (m, 2 H), 3.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 2.68-2.59 (m, 2 H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 140.0, 138.1, 138.0, 137.4, 126.5, 125.4, 123.7, 123.1, 122.2, 115.1, 35.9, 35.4 ppm;

IR (neat): ν 3074, 2973, 2924, 2853, 1749, 1639, 1504, 1436, 1420, 1328, 1259, 1222, 1159, 1144, 1088, 1050, 994, 910, 889, 870, 831, 822, 805, 768, 752, 690, 630, 599, 556, 539, 491, 472, 415 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: [M]+ Calcd for : $C_{12}H_{12}S$: 188,0660; Found : 188.0650.

- **A21: Hex-5-en-1-ylbenzene**



A21

Following the procedure IV)2)C), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (57% yield, 459 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane 100%) **Rf**: 0.75 (pentane 100%).

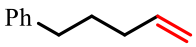
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50-7.34 (m, 5 H), 6.07-5.95 (m, 1 H), 5.25-5.14 (m, 2 H), 2.85-2.78 (m, 2 H), 2.33-2.25 (m, 2 H), 1.88-1.81 (m, 2 H), 1.69-1.61 (m, 2 H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 142.7, 138.9, 128.5, 128.3, 125.7, 114.5, 35.9, 33.8, 31.1, 28.7 ppm;

IR (neat): 3064, 3027, 2977, 2929, 2856, 1640, 1603, 1496, 1453, 1414, 1076, 1030, 991, 908, 744, 696, 636, 568, 495 cm^{-1};

HRMS (EI+) m/z: $[M]^+$ Calcd for: $C_{12}H_{16}$: 160.12520; Found : 160.12589.

- **A22: Pent-4-en-1-ylbenzene**



A22

Following the procedure IV)2)C), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (50% yield, 366 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane 100%) **Rf**: 0.75 (pentane 100%).

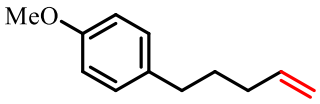
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45-7.32 (m, 5 H), 6.06-5.92 (m, 1 H), 5.22-5.12 (m, 2 H), 2.77 (t, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 2.28-2.21 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 142.5, 138.7, 128.6, 128.4, 125.8, 114.8, 35.5, 33.4, 30.8 ppm;

IR (neat): 3064, 3027, 2977, 2930, 2857, 1640, 1603, 1496, 1453, 1349, 1072, 1030, 991, 908, 803, 741, 696, 634, 580, 566, 491, 440, 411 cm^{-1};

HRMS (EI+) m/z: $[M]^+$ Calcd for: $C_{11}H_{14}$: 146.10955; Found : 146.10978.

- **A23: 1-methoxy-4-(pent-4-en-1-yl)benzene**



A23

Following the procedure IV)2)C), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (55% yield, 445 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 100:0 to 95:5) **Rf**: 0.20 (pentane 100%).

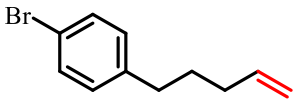
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.18 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz), 6.91 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz), 5.99-5.85 (m, 1 H), 5.15-5.05 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 2.65 (t, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 2.20-2.14 (m, 2 H), 1.82-1.73 (m, 2 H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 157.8, 138.7, 134.5, 129.4, 114.7, 113.8, 55.2, 34.5, 33.3, 30.9 ppm;

IR (neat): 3074, 2998, 2931, 2856, 2835, 1640, 1612, 1584, 1510, 1463, 1440, 1299, 1242, 1176, 1116, 1036, 992, 909, 829, 807, 744, 698, 637, 554, 516, 429 cm^{-1};

HRMS (EI+) m/z: $[M]^+$ Calcd for: $C_{12}H_{16}O$: 176.12011; Found : 176.12062.

- **A24: 1-bromo-4-(pent-4-en-1-yl)benzene**



A24

Following the procedure IV)2)C), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (66% yield, 741 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane 100%) **Rf**: 0.85 (pentane 100%).

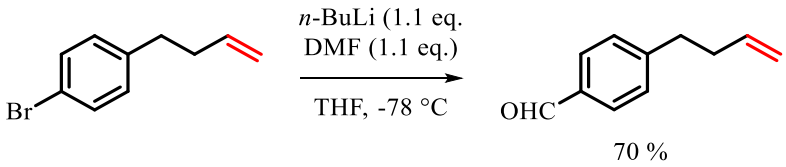
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz), 7.13 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz), 5.97-5.84 (m, 1 H), 5.15-5.06 (m, 2 H), 2.66 (t, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 2.20-2.13 (m, 2 H), 1.83-1.73 (m, 2 H) ppm;

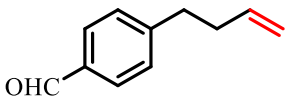
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 157.8, 138.7, 134.5, 129.4, 114.7, 113.8, 34.5, 33.3, 30.9 ppm;

IR (neat): 3077, 2928, 2857, 1640, 1487, 1439, 1403, 1201, 1072, 1011, 991, 910, 828, 792, 732, 710, 631, 598, 554, 507 cm^{-1};

HRMS (EI+) m/z: $[M]^+$ Calcd for: $C_{11}H_{13}Br$: 224.02006; Found : 224.01963.

- **A25: 4-(but-3-en-1-yl)benzaldehyde**



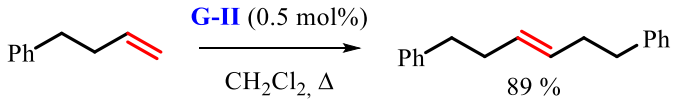


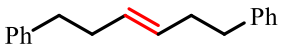
A25

Following the procedure described in the literature [83]: In a 10 mL flask, 1-bromo-4-(but-3-en-1-yl)benzene (0.5 mmol, 1.0 eq.) was diluted in THF at -78 °C. Then, *n*-buthyllithium solution (2.5 M, 0.55 mmol, 1.1 eq.) was added. After 30 minutes, dimethylformamide (0.55 mmol, 1.1 eq.) was finally added and the reaction mixture was stirred at -78 °C and monitored by TLC. After total conversion was observed, the mixture was quenched with H_2O (5.0 mL). The product was extracted three times with Et_2O (3 x 20 mL). The organic layers were combined and dried over Na_2SO_4, filtrated and concentrated under reduced pressure. The desired product was obtained as a colorless liquid (70% yield, 56 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 95:5 to 90:10) **Rf**: 0.3 (pentane:Et2O 95:5); data were in accordance with the literature.[83]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.98 (s, 1 H), 7.81 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 7.34 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 5.90-5.77 (m, 1 H), 5.07-4.98 (m, 2 H), 2.80 (t, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 2.44-2.37 (m, 2 H) ppm.

- **A36: (E)-1,6-diphenylhex-3-ene**





A36

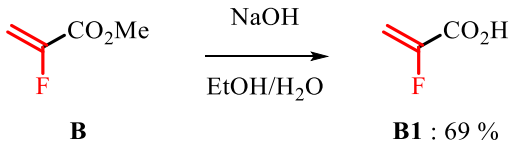
Following the procedure described in the literature[84]: In a 10 mL flask, Grubbs II catalyst (10 µmol, 0.5 mol%) was dissolved in CH_2Cl_2 (3.5 mL). Then, 4-phenylbut1-ene (2.0 mmol, 1.0 eq.), was added and the mixture was stirred at reflux of the CH_2Cl_2 and monitored by TLC. After total conversion was observed, the mixture was concentrated under reduce pressure. The desired product was obtained as a colorless liquid (89% yield, 211 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 90:10 to 80:20) **Rf**: 0.60 (pentane:Et_2O 80:20); data were in accordance with the literature.[84]

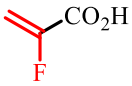
---

[83] Mulholland, A. R.; Woodward, C. P.; Langford, S. J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1494.
[84] Poeylaut-Palena, A. A.; Testero, S. A.; Mata, E. G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2024.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34-7.16 (m, 10 H), 5.61-5.44 (m, 2 H), 2.75-2.64 (m, 4 H), 2.41-2.29 (m, 4 H) ppm.

- **B1: 2-fluoroacrylic acid**





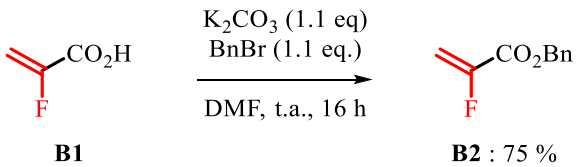
B1

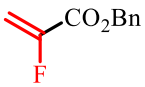
Following the procedure described in the literature[44]: In a 25 mL flask, methyl 2-fluoroacrylate (9.6 mmol, 1.0 eq.) was diluted in a EtOH/H_2O mixture (1.3:8.7). Then, sodium hydroxide (2.0 M) was added dropwise until pH 11 (~3 mL) was reached. The mixture was stirred for another 30 minutes and was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved with HCl (6.0 M, 5 mL) and the product was extracted with Et_2O (3 x 20 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the desired product as a white solid (69 % yield, 600 mg); data were in accordance with the literature.[44]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 11.51 (s, 1 H), 5.92 (dd, 1 H, *J* = 42.8, 3.6 Hz), 5.52 (dd, 1 H, *J* = 12.4, 3.2 Hz) ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -118.3 (dd, *J* = 42.8, 12.4 Hz) ppm;

- **B2: Benzyl 2-fluoroacrylate**





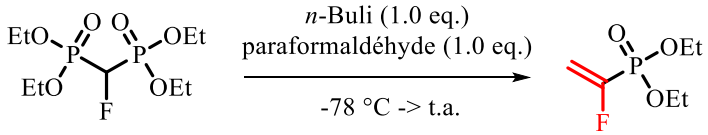
B2

Following the procedure described in the literature[78]: In a 25 mL flask, 2-fluoroacrylic acid **B1** (12.22 mmol, 1.0 eq.), potassium carbonate (13.44 mmol, 1.1 eq.) and benzyl bromide (13.44 mmol, 1.1 eq.) were dissolved in DMF (6 mL). The mixture was stirred at room temperature and monitored by TLC. After total conversion was observed, ethyl acetate was added (10 mL) and the organic layer was successively washed with water, saturated $NaHCO_3$ and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The desired product was obtained as a colorless liquid (75 % yield, 1.64 g) after flash column chromatography on silica gel (cyclohexane:ethyl acetate 98:2) **Rf**: 0.3 (cyclohexane:ethyl acetate 98:2); data were in accordance with the literature.[78]

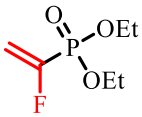
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44-7.35 (m, 5 H), 5.72 (dd, 1 H, *J* = 43.3, 3.3 Hz), 5.35 (dd, 1 H, *J* = 12.6, 3.3 Hz), 5.29 (s, 2 H) ppm;

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -117.5 (dd, *J* = 43.3, 12.6 Hz) ppm.

- **B3: Diethyl (1-fluorovinyl)phosphonate**



B3 : 50 %



B3

Following the procedure described in the literature[79]: In a 50 mL flask, *n*-buthyllithium (2.76 mmol, 1.0 eq.), tetraethyl (fluoromethylene)bis(phosphonate) (2.76 mmol, 1.0 eq.) and paraformaldehyde (2.76 mmol, 1.0 eq.) were combined at -78 °C. The mixture rapidly was rapidly brought to room temperature. Filtration and evaporation under reduced pressure, followed by purification silica gel flash chromatography (pentane:Et_2O 98:2) to give the desired product as colorless liquid (50%, 251 mg) **Rf**: 0.4 (pentane:Et_2O 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.68-5.43 (m, 2 H), 4.24-4.11 (m, 4 H), 1.37 (t, 6 H, *J* = 7.2 Hz) ppm;

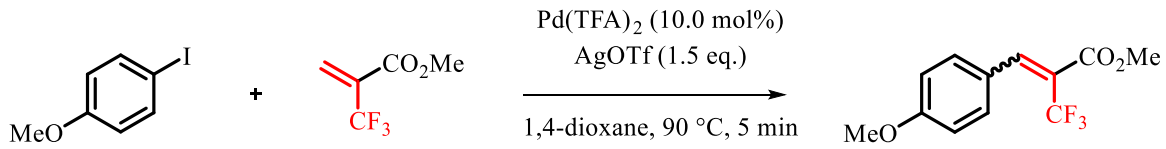
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -116.5 (ddd, *J* = 103.1, 51.2, 21.3 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 156.9 (dd, *J* = 279.2, 231.5 Hz), 108.5 (dd, *J* = 28.5, 8.4 Hz), 63.2, 63.1, 16.1, 15.9 ppm;

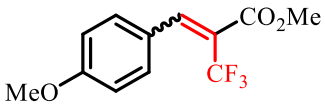
IR (neat): 3501, 2987, 1641, 1265, 1210, 1013, 974, 926, 767, 506 cm^{-1};

HRMS (ES+) m/z: $[M + ACN + H]^+$ Calcd for: $C_8H_{16}FNO_3P$: 224.0852; Found : 224.0851.

- **B11: Methyl 3-(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate**



B11 : 86 % (E/Z = 75/25)



B11

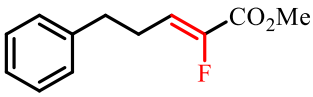
Following the procedure described in the literature[80]: In a 2 mL flask, 4-iodoanisole (0.2 mmol, 1.0 eq.), Silver trifluoromethanesulfonate (0.3 mmol, 1.5 eq.), palladium trifluoroacetate (0.02 mmol, 10.0 mol%) and methyl 2-(trifluoromethyl) acrylate (0.3 mmol, 1.5 eq.) were dissolved in 1,4-dioxane (1.0 mL). The reaction mixture was stirred at 90 °C for 5 min and was then cooled to room temperature. The reaction mixture was transferred to a 50 mL flask (with the vial washed with 20 mL EtOAc) and was mixed with Celite. After evaporation of solvents, the crude was purified by silica gel flash column chromatography (petroleum ether:ethyl acetate, from 30:1 to 15:1), affording the desired product as a yellow oil (86% yield, 44.5 mg) [mixture of E/Z isomers (75/25)]. data were in accordance with the literature.[80]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (s, 1 H, *Z*), 7.51−7.29 (m, 2 H, *Z* + 3 H, *E*), 6.99−6.84 (m, 2 H, *Z* + 2 H, *E*), 3.88 (s, 3 H, *Z*), 3.86−3.83 (m, 3 H, *Z* + 3 H, *E*), 3.82 (s, 3 H, *E*) ppm;

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ −58.5 (s, *Z*), −63.8 (d, *J* = 1.7 Hz, *E*) ppm.

4) Experimental Data of the Cross-Metathesis products

- **C: Methyl (*Z*)-2-fluoro-5-phenylpent-2-enoate**



C

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (85% yield, 44 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 97:2:1 after flash column chromatography on silica gel (cyclohexane:ethyl Acetate 98:2) **Rf**: 0.55 (cyclohexane:ethyl acetate 94:6);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38-7.24 (m, 5 H), 6.20 (dt, 1 H, *J* = 33.3, 7.8 Hz), 3.86 (s, 3 H), 2.82 (t, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 2.67-2.59 (m, 2 H) ppm;

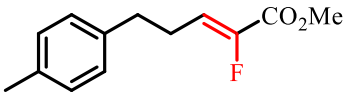
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -130.4 (dt, *J* = 33.3, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.3 (d, *J* = 35.3 Hz), 148.1 (d, *J* = 254.3 Hz), 140.6, 128.7, 128.4, 126.4, 120.0 (d, *J* = 11.2 Hz), 52.5, 34.5, 26.0 ppm;

IR (neat): ν 3028, 2955, 2859, 1734, 1677, 1604, 1496, 1453, 1438, 1319, 1294, 1270, 1222, 1196, 1105, 1075, 1030, 997, 968, 909, 871, 845, 763, 747, 696, 565, 523, 492, 412 cm^{-1};

HRMS (EI+) m/z: [M]+ Calcd for : $C_{12}H_{13}FO_2$: 208.0900; Found : 208.0892.

- **C1: Methyl (*Z*)-2-fluoro-5-(p-tolyl)pent-2-enoate**



C1

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (98% yield, 54 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 94:4:2 after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O 98:2) **Rf**: 0.30 (pentane:Et_2O 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.11 (m, 4 H), 6.15 (dt, 1 H, *J* = 33.3, 7.5 Hz), 3.81 (s, 3 H), 2.74 (t, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 2.60-2.53 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H) ppm;

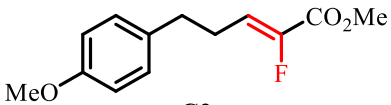
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -130.4 (dt, *J* = 33.3, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.3 (d, *J* = 35.3 Hz), 148.1 (d, *J* = 254.5 Hz), 137.5, 135.9, 129.3, 128.3, 120.1 (d, *J* = 11.5 Hz), 52.5, 34.1, 29.8, 26.2 ppm;

IR (neat): ν 3011, 2954, 2924, 2859, 1737, 1677, 1515, 1438, 1319, 1289, 1169, 1196, 1101, 1062, 1004, 970, 836, 807, 764, 555, 523, 471 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for : $C_{13}H_{16}FO_2$: 223.1134; Found : 223.1126.

- **C2: Methyl (*Z*)-2-fluoro-5-(4-methoxyphenyl)pent-2-enoate**



C2

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as an orange solid (76% yield, 45 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 98:1:1 after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 99:1 to 95:5) **Rf**: 0.15 (pentane:Et_2O 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.11 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz), 6.84 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz), 6.13 (dt, 1 H, *J* = 33.3, 7.5 Hz), 3.80-3.79 (m, 6H), 2.71 (t, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 2.54 (m, 2 H) ppm;

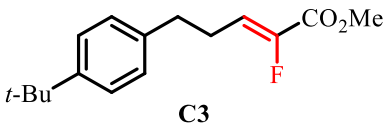
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -130.5 (dt, *J* = 33.3, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.3 (d, *J* = 35.5 Hz), 158.2, 148.0 (d, *J* = 255.0 Hz), 132.7, 129.3, 120.1 (d, *J* = 11.5 Hz), 114.0, 55.4, 52.5, 33.6, 26.3 ppm;

IR (neat): ν 2957, 2924, 2854, 1722, 1677, 1609, 1511, 1456, 1432, 1320, 1297, 1242, 1199, 1176, 1113, 1087, 1060, 1027, 994, 882, 841, 812, 766, 751, 715, 568, 532, 395, 383 cm^{-1};

HRMS (CI+) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for : $C_{13}H_{16}FO_3$: 239.1084; Found : 239.1090.

- **C3: Methyl (*Z*)-5-(4-(tert-butyl)phenyl)-2-fluoropent-2-enoate**



C3

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a white solid (83% yield, 55 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 95:4:1 after flash column chromatography on silica gel (Pentane:Et_2O from 100:0 to 98:2) **Rf**: 0.65 (Pentane:Et_2O 94:6);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 7.15 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 6.18 (dt, 1 H, *J* = 33.3, 7.5 Hz), 3.82 (s, 3 H), 2.75 (t, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 2.58 (m, 2 H), 1.33 (s, 9 H) ppm;

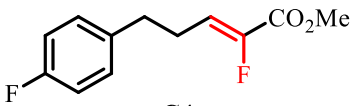
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -130.4 (dt, *J* = 33.3, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.4 (d, *J* = 35.2 Hz), 149.2, 148.0 (d, *J* = 255.3 Hz), 137.6, 128.1, 125.5, 120.3 (d, *J* = 11.3 Hz), 52.5, 34.5, 34.0, 31.5 (3), 26.0 ppm;

IR (neat): ν 2954, 2925, 2854, 2039, 1969, 1731, 1677, 1513, 1438, 1364, 1317, 1292, 1266, 1247, 1199, 1175, 1090, 1059, 1018, 993, 880, 843, 829, 807, 762, 698, 568, 541, 506 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for : $C_{16}H_{22}FO_2$: 265.1604; Found : 265.1600.

- **C4: Methyl (*Z*)-2-fluoro-5-(4-fluorophenyl)pent-2-enoate**



C4

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (62% yield, 35 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 94:4:2 after flash column chromatography on silica gel (cyclohexane:ethyl acetate from 99:1 to 98:3) **Rf**: 0.35 (cyclohexane:ethyl Acetate 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.17-7.12 (m, 2 H), 7.01-6.95 (m, 2 H), 6.11 (dt, 1 H *J* = 33.3, 7.5 Hz), 3.80 (s, 3 H), 2.74 (t, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 2.59-2.51 (m, 2 H) ppm;

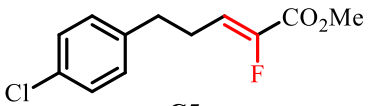
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -117.5 (m), -129.6 (dt, *J* = 33.3, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.6 (d, *J* = 244.3 Hz), 161.3 (d, *J* = 35.1 Hz), 148.2 (d, *J* = 256.7 Hz), 136.2 (d, *J* = 3.0 Hz), 129.8 (d, *J* = 8.3 Hz), 119.6 (d, *J* = 11.6 Hz), 115.4 (d, *J* = 20.6 Hz), 52.5, 33.7, 26.2 ppm;

IR (neat): ν 2957, 2864, 1735, 1677, 1602, 1509, 1438, 1318, 1295, 1270, 1220, 1197, 1158, 1108, 1091, 1063, 1015, 969, 822, 761, 738, 702, 554, 526, 472, 423, 390 cm^{-1};

HRMS (CI+) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for : $C_{12}H_{13}F_2O_2$: 227.0884; Found : 227.0882.

- **C5: Methyl (*Z*)-5-(4-chlorophenyl)-2-fluoropent-2-enoate**



C5

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (43% yield, 26 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 94:4:2 after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O 98:2) **Rf**: 0.25 (pentane:Et_2O from 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 6.10 (dt, 1 H, *J* = 33.3, 7.5 Hz), 3.81 (s, 3 H), 2.73 (t, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 2.59-2.51 (m, 2 H) ppm;

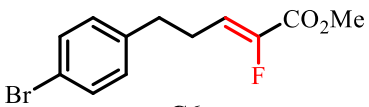
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -129.9 (dt, *J* = 33.3, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.2 (d, *J* = 35.1 Hz), 148.3 (d, *J* = 256.5 Hz), 139.0, 132.2, 129.8, 128.8, 119.5 (d, *J* = 11.7 Hz), 52.5, 33.9, 25.9 ppm;

IR (neat): ν 2954, 2859, 1735, 1677, 1492, 1437, 1408, 1318, 1296, 1284, 1269, 1223, 1195, 1111, 1091, 1063, 1015, 969, 834, 804, 762, 717, 660, 626, 522, 429 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for : $C_{12}H_{13}FO_2Cl$: 243.0588; Found : 243.0586.

- **C6: Methyl (*Z*)-5-(4-bromophenyl)-2-fluoropent-2-enoate**



C6

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a white solid (84% yield, 60 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 94:3:3 after flash column chromatography on silica gel (cyclohexane:ethyl acetate from 99:1 to 95:5) **Rf**: 0.25 (cyclohexane:ethyl acetate 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 7.06 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 6.10 (dt, 1 H, *J* = 33.0, 7.5 Hz), 3.80 (s, 3 H), 2.72 (t, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 2.58-2.51 (m, 2 H) ppm;

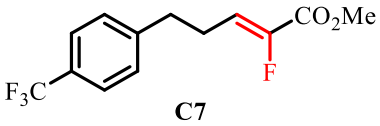
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -129.9 (d, *J* = 33.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.1 (d, *J* = 35.8 Hz), 148.1 (d, *J* = 256.4 Hz), 139.5, 131.7, 130.2, 120.2, 119.4 (d, *J* = 11.0 Hz), 52.5, 33.9, 25.8 ppm;

IR (neat): ν 2955, 2853, 1731, 1677, 1487, 1438, 1403, 1322, 1294, 1270, 1248, 1198, 1180, 1111, 1085, 1061, 1009, 999, 884, 845, 831, 801, 760, 705, 636, 524, 391 cm^{-1};

HRMS (CI+) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for : $C_{12}H_{13}FO_2Br$: 287.0083; Found : 287.0086.

- **C7: Methyl (*Z*)-2-fluoro-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pent-2-enoate**



C7

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (80% yield, 40 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 89:5:6 after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 100:0 to 95:5) **Rf**: 0.45 (pentane:Et_2O 94:6);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 7.30 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 6.11 (dt, 1 H, *J* = 32.8, 7.8 Hz), 3.81 (s, 3H), 2.83 (t, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 2.63-2.55 (m, 2 H) ppm;

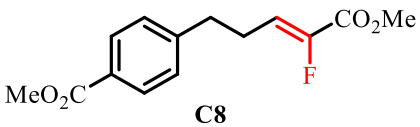
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -62.9 (s), -129.6 (dt, *J* = 32.8, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.2 (d, *J* = 35.3 Hz), 148.4 (d, *J* = 256.8 Hz), 144.7, 128.8 (2), 125.6 (q, *J* = 3.3 Hz), 124.4 (q, *J* = 272.0 Hz), 119.2 (d, *J* = 11.6 Hz), 52.6, 34.3, 25.7 ppm;

IR (neat): ν 2958, 2858, 1737, 1678, 1619, 1439, 1418, 1321, 1273, 1249, 1191, 1161, 1113, 1065, 1018, 970, 842, 821, 763, 733, 635, 611, 595, 513, 436, 412 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: $[M + ACN + H]^+$ Calcd for : $C_{15}H_{16}F_4O_2N$: 318.1117; Found : 318.1118.

- **C8: Methyl (*Z*)-4-(4-fluoro-5-methoxy-5-oxopent-3-en-1-yl)benzoate**



C8

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a white solid (68% yield, 45 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 95:2:3 after flash column chromatography on silica gel (Pentane:Et_2O from 100:0 to 95:5) **Rf**: 0.55 (Pentane:Et_2O 85:15);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.99-7.96 (m, 2 H), 7.27-7.24 (m, 2 H), 6.11 (dt, 1 H, *J* = 32.8, 7.8 Hz), 3.90 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 2.84-2.79 (m, 2 H), 2.63-2.55 (m, 2 H) ppm;

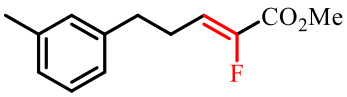
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -129.8 (dt, *J* = 32.8, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167.1, 161.1 (d, *J* = 34.9 Hz), 148.3 (d, *J* = 256.8 Hz), 147.6, 145.9, 129.7, 128.6, 119.3 (d, *J* = 11.2 Hz), 52.3, 34.5, 34.0, 25.6 ppm;

IR (neat): ν 3005, 2955, 2853, 1935, 1717, 1679, 1609, 1474, 1510, 1436, 1416, 1322, 1274, 1249, 1200, 1176, 1106, 1085, 1056, 1019, 994, 965, 883, 856, 840, 803, 761, 704, 636, 520, 489, 428, 409 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for : $C_{14}H_{16}FO_4$: 267.1033; Found : 267.1030.

- **C9: Methyl (*Z*)-2-fluoro-5-(m-tolyl)pent-2-enoate**



C9

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (56% yield, 31 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 99:0.7:0.3 after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 100:0 to 95:5) **Rf**: 0.20 (pentane 100%);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.20 (t, 1 H, *J* = 7.4 Hz), 7.05-6.99 (m, 3 H), 6.15 (dt, 1 H, *J* = 33.2, 7.6 Hz), 3.81 (s, 3 H), 2.73 (t, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 2.61-2.53 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H) ppm;

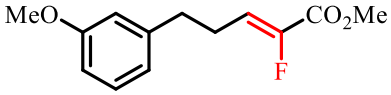
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -130.4 (dt, *J* = 33.2, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.4 (d, *J* = 35.4 Hz), 148.1 (d, *J* = 256.6 Hz), 140.6, 138.2, 129.3, 128.5, 127.2, 125.4, 120.1 (d, *J* = 11.2 Hz), 52.5, 34.5, 26.1, 21.5 ppm;

IR (neat): ν 3022, 2954, 2859, 1736, 1677, 1609, 1590, 1488, 1437, 1317, 1293, 1267, 1220, 1194, 1106, 1090, 1063, 1011, 969, 865, 844, 781, 762, 698, 741, 505, 442 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: $[M + ACN + H]^+$ Calcd for : $C_{15}H_{19}FNO_2$: 264.1394; Found : 264.1398.

- **C10: Methyl (*Z*)-2-fluoro-5-(3-methoxyphenyl)pent-2-enoate**



C10

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (38% yield, 22 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 97:2:1 after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 100:0 to 95:5) **Rf**: 0.20 (pentane:Et_2O 95:5);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.24-7.18 (m, 1 H), 6.79-6.73 (m, 3 H), 6.13 (dt, 1 H, *J* = 33.2, 7.6 Hz), 3.79 (m, 6 H), 2.73 (t, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 2.60-2.53 (m, 2 H) ppm;

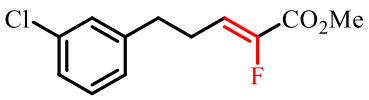
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -130.3 (dt, *J* = 33.2, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.3 (d, *J* = 33.2 Hz), 159.8, 148.0 (d, *J* = 255.9 Hz), 142.2, 129.6, 120.8, 120.0 (d, *J* = 11.3 Hz), 114.2, 111.7, 55.3, 52.5, 34.5, 25.9 ppm;

IR (neat): ν 3000, 2922, 2853, 1740, 1600, 1583, 1487, 1453, 1435, 1314, 1258, 1190, 1150, 1043, 995, 968, 871, 775, 738, 693, 570, 448 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for : $C_{13}H_{16}FO_3$: 239.1083; Found : 239.1084.

- **C11: Methyl (*Z*)-5-(3-chlorophenyl)-2-fluoropent-2-enoate**



C11

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (86% yield, 52 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 90:6:4 after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O 99:1) **Rf**: 0.15 (pentane:Et_2O 99:1);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23-7.19 (m, 3 H), 7.08-7.06 (m, 1 H), 6.11 (dt, 1 H, *J* = 33.2, 7.6 Hz), 3.81 (s, 3 H), 2.74 (t, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 2.60-2.52 (m, 2 H) ppm;

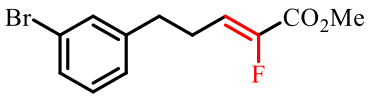
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -129.8 (dt, *J* = 33.2, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.2 (d, *J* = 35.6 Hz), 148.3 (d, *J* = 256.9 Hz), 142.6, 134.4, 129.9, 128.6, 126.7, 126.6, 119.3 (d, *J* = 11.5 Hz), 52.5, 34.2, 25.8 ppm;

IR (neat): ν 2955, 2859, 1736, 1678, 1598, 1573, 1476, 1437, 1317, 1285, 1263, 1196, 1108, 1090, 1000, 969, 844, 783, 762, 682, 505, 443, 412 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for : $C_{12}H_{13}FO_2Cl$: 243.0588; Found : 243.0594.

- **C12: Methyl (*Z*)-5-(3-bromophenyl)-2-fluoropent-2-enoate**



C12

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a colorless liquid (76% yield, 54 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 95:2:3 after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O 98:2) **Rf**: 0.35 (pentane:Et_2O 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.33 (m, 2 H), 7.19-7.10 (m, 2 H), 6.11 (dt, 1 H, *J* = 33.2, 7.6 Hz), 3.81 (s, 3 H), 2.73 (t, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 2.60-2.51 (m, 2 H) ppm;

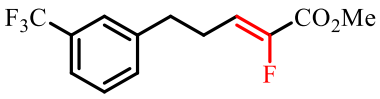
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -129.7 (d, *J* = 33.2 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.1 (d, *J* = 35.5 Hz), 148.3 (d, *J* = 256.9 Hz), 142.9, 131.5, 130.3, 129.6, 127.0, 122.7, 119.3 (d, *J* = 11.7 Hz), 52.5, 34.1, 25.8 ppm;

IR (neat): ν 2954, 2925, 2853, 1734, 1678, 1595, 1567, 1474, 1437, 1317, 1285, 1222, 1196, 1108, 1088, 1070, 997, 969, 874, 840, 780, 762, 691, 666, 487, 438, 403 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: $[M + ACN + H]^+$ Calcd for : $C_{14}H_{16}FNO_2Br$: 328.0348; Found : 328.0347.

- **C13: Methyl (*Z*)-2-fluoro-5-(3-(trifluoromethyl)phenyl)pent-2-enoate**



C13

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as an orange liquid (49% yield, 34 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 96:1:3 after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O 98:2) **Rf**: 0.25 (pentane:Et_2O 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50-7.36 (m, 4 H), 6.12 (dt, 1 H, *J* = 32.7, 7.6 Hz), 3.81 (s, 3 H), 2.83 (t, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 2.63-2.55 (m, 2 H) ppm;

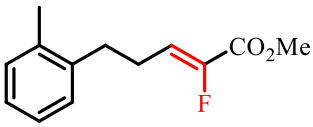
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -63.1 (s), -129.7 (dt, *J* = 32.7, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.2 (d, *J* = 35.5 Hz), 148.4 (d, *J* = 256.0 Hz), 141.5, 131.8, 131.0 (q, *J* = 31.7 Hz), 129.1, 125.2 (q, *J* = 3.3 Hz), 124.3 (q, *J* = 271.0 Hz), 123.4 (q, *J* = 3.3 Hz), 119.1 (d, *J* = 11.7 Hz), 52.6, 34.3, 25.8 ppm;

IR (neat): ν 2958, 2859, 1737, 1679, 1492, 1439, 1327, 1295, 1272, 1197, 1161, 1111, 1092, 1072, 1002, 970, 900, 886, 845, 800, 750, 701, 660, 526, 459, 421 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: $[M + ACN + H]^+$ Calcd for : $C_{15}H_{16}F_4NO_2$: 318.1117; Found : 318.1112.

- **C14: Methyl (*Z*)-2-fluoro-5-(o-tolyl)pent-2-enoate**



C14

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a colorless liquid (43% yield, 23 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 98:1:1 after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O 98:2) **Rf**: 0.40 (pentane:Et_2O 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.16 (m, 4 H), 6.20 (dt, 1 H, *J* = 33.0, 7.6 Hz), 3.82 (s, 3 H), 2.76 (t, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 2.58-2.50 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H) ppm;

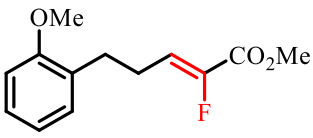
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -130.5 (dt, *J* = 33.0, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.3 (d, *J* = 35.0 Hz), 148.1 (d, *J* = 256.6 Hz), 138.8, 136.0, 130.5, 128.7, 126.6, 126.3, 120.2 (d, *J* = 11.5 Hz), 52.5, 31.9, 24.9, 19.3 ppm;

IR (neat): ν 3022, 2954, 2870, 1734, 1605, 1493, 1437, 1318, 1295, 1270, 1244, 1195, 1174, 1122, 1094, 1063, 994, 969, 866, 845, 759, 740, 537, 495, 453 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: $[M + ACN + H]^+$ Calcd for : $C_{15}H_{19}FNO_2$: 264.1400; Found : 264.1401.

- **C15: Methyl (*Z*)-2-fluoro-5-(2-methoxyphenyl)pent-2-enoate**



C15

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (87% yield, 52 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 96:3:1 after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O 98:2) **Rf**: 0.25 (pentane:Et_2O 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.24-7.12 (m, 2 H), 6.92-6.85 (m, 2 H), 6.19 (dt, 1 H, *J* = 33.2, 7.6 Hz), 3.83-3.81 (m, 6 H), 2.77 (t, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 2.60-2.52 (m, 2 H) ppm;

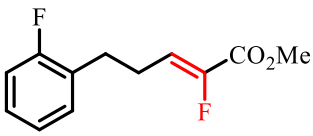
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -131.1 (dt, *J* = 33.2, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.4 (d, *J* = 35.3 Hz), 157.6, 147.8 (d, *J* = 255.7 Hz), 129.9, 129.0 ,127.7, 120.9 (d, *J* = 11.7 Hz), 120.5, 110.3, 55.2, 52.3, 29.2, 24.6 ppm;

IR (neat): ν 2955, 2839, 1734, 1677, 1601, 1588, 1494, 1464, 1438, 1320, 1297, 1271, 1241, 1195, 1177, 1123, 1097, 1050, 1029, 996, 969, 845, 803, 750, 569, 490 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for : $C_{13}H_{16}FO_3$: 239.1083; Found : 239.1080.

- **C16: Methyl (*Z*)-2-fluoro-5-(2-fluorophenyl)pent-2-enoate**



C16

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as an orange liquid (46% yield, 26 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 98:1:1 after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O 98:2) **Rf**: 0.35 (pentane:Et_2O 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23-7.16 (m, 2 H), 7.09-6.99 (m, 2 H), 6.15 (dt, 1 H, *J* = 33.2, 7.6 Hz), 3.81 (s, 3 H), 2.80 (t, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 2.62-2.54 (m, 2 H) ppm;

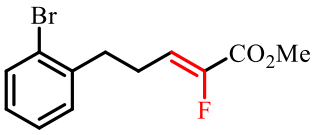
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -119.2 (m), -130.1 (dt, *J* = 33.2, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.27 (d, *J* = 36.2 Hz), 161.23 (d, *J* = 244.9 Hz), 148.2 (d, *J* = 256.8 Hz), 130.6 (d, *J* = 4.6 Hz), 128.3 (d, *J* = 8.1 Hz), 127.5 (d, *J* = 15.6 Hz), 124.2 (d, *J* = 3.5 Hz), 119.7 (d, *J* = 11.4 Hz), 115.5 (d, *J* = 22.0 Hz), 52.5, 27.9; 24.8 ppm;

IR (neat): ν 2956, 2859, 1736, 1678, 1585, 1492, 1455, 1438, 1319, 1298, 1284, 1270, 1229, 1195, 1116, 1092, 1063, 1039, 996, 969, 848, 754, 476, 439, 409 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: $[M + ACN + H]^+$ Calcd for : $C_{14}H_{16}F_2NO_2$: 268.1149; Found : 268.1148.

- **C17: Methyl (*Z*)-5-(2-bromophenyl)-2-fluoropent-2-enoate**



C17

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (36% yield, 26 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 87:6:7 after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O 98:2) **Rf**: 0.20 (pentane 100%);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (d, 1 H, *J* = 7.9 Hz), 7.29-7.19 (m, 2 H), 7.12-7.07 (m, 1 H), 6.18 (dt, 1 H, *J* = 33.2, 7.6 Hz), 3.83 (s, 3 H), 2.89 (t, 2 H, *J* = 7.6 Hz), 2.63-2.55 (m, 2 H) ppm;

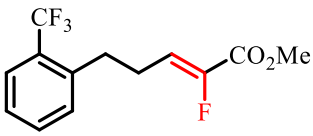
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -130.0 (dt, *J* = 33.2, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.3 (d, *J* = 34.8 Hz), 148.3 (d, *J* = 255.6 Hz), 139.9, 133.1, 130.4, 128.2, 127.7, 124.5, 119.6 (d, *J* = 11.5 Hz), 52.5, 34.9, 24.6 ppm;

IR (neat): ν 3060, 2953, 2853, 1735, 1678, 1567, 1471, 1437, 1318, 1292, 1270, 1245, 1222, 1195, 1126, 1097, 1063, 1045, 1024, 994, 969, 844, 748, 699, 657, 600, 534, 487, 448 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: $[M + ACN + H]^+$ Calcd for : $C_{14}H_{16}FNO_2Br$: 328.0348; Found : 328.0356.

- **C18: Methyl (*Z*)-2-fluoro-5-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pent-2-enoate**



C18

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a yellow liquid (51% yield, 35 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 97:1:2 after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 100:0 to 95:5) **Rf**: 0.45 (pentane:Et_2O 95:5);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.49 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.35-7.30 (m, 2 H), 6.18 (dt, 1 H, *J* = 32.7, 7.8 Hz), 3.82 (s, 3 H), 2.94 (t, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 2.62-2.54 (m, 2 H) ppm;

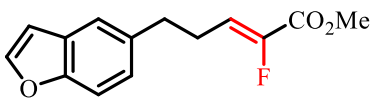
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -60.2 (s), -130.0 (dt, *J* = 32.7, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.3 (d, *J* = 36.2 Hz), 148.3 (d, *J* = 257.9 Hz), 139.4, 132.1, 130.9, 128.7 (q, *J* = 29.2 Hz), 126.6, 126.5-126.4 (m), 124.7 (q, *J* = 272.4 Hz), 119.4 (d, *J* = 11.4 Hz), 52.6, 31.2, 26.0 ppm;

IR (neat): ν 2957, 1737, 1679, 1608, 1584, 1494, 1454, 1439, 1311, 1196, 1182, 1158, 1111, 1059, 1037, 998, 969, 871, 846, 763, 743, 652, 598, 532, 441, 413 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: $[M + ACN + H]^+$ Calcd for : $C_{15}H_{16}F_4NO_2$: 318.1117; Found : 318.1109.

- **C19: Methyl (*Z*)-5-(benzofuran-5-yl)-2-fluoropent-2-enoate**



C19

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow solid (40% yield, 25 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 94:1:5 after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 98:2 to 96:4) **Rf**: 0.33 (pentane:Et_2O 94:6);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60 (m, 1 H), 7.44-7.41 (m, 2 H), 7.12 (d, 1 H, *J* = 9.5 Hz), 6.72 (m, 1 H), 6.16 (dt, 1 H, *J* = 32.8, 7.7 Hz), 3.80 (s, 3 H), 2.85 (t, 2 H, *J* = 7.7 Hz), 2.65-2.57 (m, 2 H) ppm;

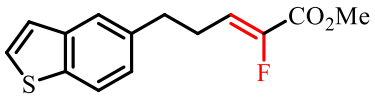
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -130.4 (dt, *J* = 32.8, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.4 (d, *J* = 35.6 Hz), 153.8, 148.1 (d, *J* = 255.6 Hz), 145.3, 135.0, 127.7, 124.8, 120.5, 120.0 (d, *J* = 11.9 Hz), 111.3, 106.4, 52.4, 34.4, 26.6 ppm;

IR (neat): ν 3146, 3110, 2967, 2925, 2859, 1725, 1674, 1534, 1468, 1442, 1321, 1300, 1285, 1266, 1247, 1197, 1178, 1139, 1127, 1112, 1095, 1065, 1029, 996, 885, 875, 847, 818, 776, 758, 741, 644, 602, 500, 443, 425, 410 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: $[M + ACN + H]^+$ Calcd for : $C_{16}H_{17}FNO_3$: 290.1192; Found : 290.1205.

- **C20: Methyl (*Z*)-5-(benzo[b]thiophen-5-yl)-2-fluoropent-2-enoate**



C20

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow solid (69% yield, 46 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 96:3:1 after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O 98:2) **Rf**: 0.25 (pentane:Et_2O 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz), 7.65 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H, *J* = 5.6 Hz), 7.30 (d, 1 H, *J* = 5.6 Hz), 7.19 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz), 6.18 (dt, 1 H, *J* = 33.0, 7.5 Hz), 3.81 (s, 3 H), 2.89 (t, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 2.68-2.61 (m, 2 H) ppm;

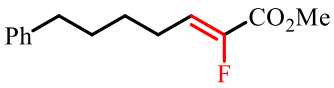
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -130.2 (dt, *J* = 33.0, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.3 (d, *J* = 35.5 Hz), 148.1 (d, *J* = 256.3 Hz), 140.1, 137.8, 136.7, 126.8, 125.1, 123.7, 123.1, 122.6, 119.9 (d, *J* = 11,9 Hz), 52.5, 34.4, 26.3 ppm;

IR (neat): ν 3091, 3068, 2954, 2852, 1898, 1728, 1677, 1439, 1421, 1316, 1292, 1275, 1259, 1244, 1198, 1175, 1156, 1093, 1061, 999, 948, 901, 875, 844, 835, 813, 780, 761, 710, 614, 501, 472, 721 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: $[M + ACN + H]^+$ Calcd for : $C_{16}H_{17}FNO_2S$: 306.0964; Found : 306.0963.

- **C21: Methyl (*Z*)-2-fluoro-7-phenylhept-2-enoate**



C21

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a colorless liquid (83% yield, 49 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 95:4:1 after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 100:0 to 99:1) **Rf**: 0.30 (pentane:Et_2O 99:1);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31-7.16 (m, 5 H), 6.12 (dt, 1 H, *J* = 33.2, 7.5 Hz), 3.82 (s, 3 H), 2.63 (t, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 2.32-2.24 (m, 2 H), 1.72-1.61 (m, 2 H), 1.54-1.44 (m, 2 H) ppm;

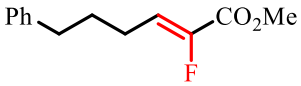
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -131.5 (dt, *J* = 33.2, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.4 (d, *J* = 35.3 Hz), 148.0 (d, *J* = 254.7 Hz), 142.3, 128.5, 128.4, 125.9, 120.9 (d, *J* = 11.6 Hz), 52.5, 35.7, 31.0, 28.0, 24.2 ppm;

IR (neat): ν 3027, 2931, 2859, 1734, 1677, 1603, 1496, 1453, 1438, 1316, 1269, 1194, 1162, 1109, 1080, 1029, 970, 870, 840, 763, 745, 698, 571, 493 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: [M + ACN + H]+ Calcd for : $C_{16}H_{21}FNO_2$: 278.1556; Found : 278.1561.

- **C22: Methyl (*Z*)-2-fluoro-6-phenylhex-2-enoate**



C22

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as an orange liquid (64% yield, 36 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 96:3:1 after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 100:0 to 96:4) **Rf**: 0.40 (pentane:Et_2O 96:4);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.17 (m, 5 H), 6.15 (dt, 1 H, *J* = 33.2, 7.5 Hz), 3.83 (s, 3 H), 2.65 (t, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 2.32-2.25 (m, 2 H), 1.84-1.74 (m, 2 H) ppm;

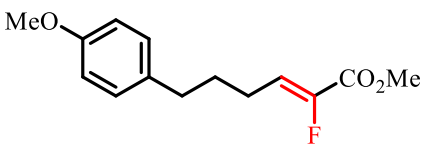
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -131.0 (dt, *J* = 33.2, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.4 (d, *J* = 36.4 Hz), 148.1 (d, *J* = 255.6 Hz), 141.7, 128.5 (4), 126.1, 120.7 (d, *J* = 11.8 Hz), 52.5, 35.5, 30.2, 24.0 ppm;

IR (neat): ν 3029, 2952, 2860, 1734, 1677, 1603, 1496, 1453, 1437, 1316, 1281, 1258, 1230, 1194, 1169, 1106, 1079, 1017, 971, 866, 763, 745, 698, 576, 488 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: [M + ACN + H]+ Calcd for : $C_{15}H_{19}FNO_2$: 264.1400; Found : 264.1405.

- **C23: Methyl (*Z*)-2-fluoro-6-(4-methoxyphenyl)hex-2-enoate**



C23

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a colorless liquid (16% yield, 10 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 98:2:0 after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 100:0 to 95:5) **Rf**: 0.15 (pentane:Et_2O 95:5);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.09 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz), 6.83 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz), 6.14 (dt, 1 H, *J* = 33.2, 7.5 Hz), 3.82 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 2.59 (t, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 2.31-2.23 (m, 2 H), 1.79-1.69 (m, 2 H) ppm;

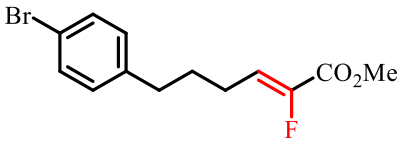
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -131.1 (dt, *J* = 33.2, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.4 (d, *J* = 36.2 Hz), 158.0, 148.0 (d, *J* = 254.6 Hz), 133.7, 129.4, 120.8 (d, *J* = 11.8 Hz), 113.9, 55.4, 52.5, 34.5, 30.4, 23.9 ppm;

IR (neat): ν 3003, 2933, 2857, 1734, 1677, 1612, 1584, 1511, 1438, 1316, 1300, 1283, 1242, 1194, 1176, 1114, 1097, 1069, 1034, 972, 826, 808, 762, 698, 638, 560, 516, 409 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: [M + H]+ Calcd for : $C_{14}H_{18}FO_3$: 253.1240; Found : 253.1249.

- **C24: Methyl (*Z*)-6-(4-bromophenyl)-2-fluorohex-2-enoate**



C24

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (82% yield, 61 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 90:7:3 after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 100:0 to 95:5) **Rf**: 0.55 (pentane:Et_2O 90:10);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz), 7.04 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz), 6.12 (dt, 1 H, *J* = 32.9, 7.5 Hz), 3.82 (s, 3 H), 2.59 (t, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 2.30-2.22 (m, 2 H), 1.80-1.70 (m, 2 H) ppm;

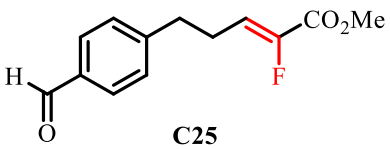
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -130.7 (dt, *J* = 32.9, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.3 (d, *J* = 34.6 Hz), 148.2 (d, *J* = 254.7 Hz), 140.6, 131.6, 130.3, 120.4 (d, *J* = 12.4 Hz), 119.8, 52.5, 34.8, 29.9, 23.8 ppm;

IR (neat): ν 3026, 2951, 2861, 1733, 1677, 1588, 1488, 1437, 1404, 1315, 1276, 1258, 1230, 1194, 1168, 1111, 1094, 1071, 1010, 971, 850, 817, 794, 762, 708, 633, 602, 507, 419 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: [M + ACN + H]+ Calcd for : $C_{15}H_{18}FNO_2Br$: 342.0505; Found : 342.0501.

- **C25: Methyl (Z)-2-fluoro-5-(4-formylphenyl)pent-2-enoate**



C25

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a white solid (45% yield, 26 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 90:10 to 80:20) **Rf**: 0.55 (Pentane:Et_2O 85:15);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.98 (s, 1 H), 7.85-7.78 (m, 2 H), 7.38-7.26 (m, 2H), 6.13 (dt, 1 H, *J* = 32.9, 8.0 Hz), 3.81 (s, 3 H), 2.89-2.82 (m, 2 H), 2.67-2.58 (m, 2 H) ppm;

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -129.6 (dt, *J* = 32.9, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 192.1, 161.1 (d, *J* = 35.2 Hz), 149.5, 148.4 (d, *J* = 256.3 Hz), 134.6, 130.0, 129.3, 119.0 (d, *J* = 11.9 Hz), 52.6, 33.9, 25.5 ppm;

IR (neat): ν 3058, 2923, 2847, 2747, 1929, 1728, 1693, 1604, 1575, 1453, 1438, 1426, 1388, 1322, 1295, 1267, 1249, 1212, 1201, 1168, 1113, 1060, 1018, 993, 966, 843, 824, 786, 763, 722, 701, 644, 623, 522, 473 cm^{-1};

HRMS (CI+) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for : $C_{13}H_{14}FO_3$: 237.0927; Found : 237.0924.

- **C26: Methyl (*Z*)-2-fluorohept-2-enoate**

C26

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a yellow liquid (70% yield, 28 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 100:0 to 98:2) **Rf**: 0.3 (pentane 100%);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.13 (dt, 1 H, *J* = 33.1, 7.8 Hz), 3.82 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 2 H), 1.48-1.31 (m, 4 H), 0.95-0.88 (m, 3 H) ppm;

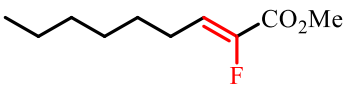
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -131.9 (dt, *J* = 33.1, 2.0 Hz) ppm;

Unfortunately, due to the tiny amount of product we have not been able to collect a decent 13C NMR analysis of the product.

IR (neat): ν 2954, 2923, 2854, 1740, 1678, 1459, 1377, 1318, 1261, 1149, 1088, 1023, 802, 763, 698, 466 cm^{-1} ;

HRMS (AP+) m/z: $[M + ACN + H]^+$ Calcd for : $C_{10}H_{17}FNO_2$: 202.1243; Found : 202.1239.

- **C27: Methyl (*Z*)-2-fluorononon-2-enoate**



C27

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (70% yield, 33 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 100:0 to 98:2) **Rf**: 0.5 (pentane:Et_2O 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.12 (dt, 1 H, *J* = 33.3, 7.8 Hz), 3.81 (s, 3 H), 2.27-2.19 (m, 2 H), 1.47-1.24 (m, 8 H), 0.87 (t, 3 H, *J* = 6.8 Hz) ppm;

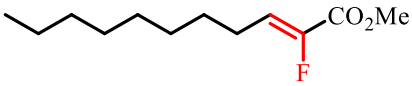
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -131.8 (dt, *J* = 33.3, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.5 (d, *J* = 35.6 Hz), 147.9 (d, *J* = 253.7 Hz), 121.3 (d, *J* = 11.9 Hz), 52.4, 31.6, 29.0, 28.4, 24.4, 22.7, 14.2 ppm;

IR (neat): ν 2956, 2928, 2858, 1736, 1677, 1438, 1318, 1282, 1221, 1196, 1145, 1088, 972, 863, 839, 763, 726, 491, 420 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: $[M + ACN + H]^+$ Calcd for : $C_{12}H_{21}FNO_2$: 230.1556; Found : 230.1559.

- **C28: Methyl (*Z*)-2-fluoroundec-2-enoate**



C28

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (87% yield, 47 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane:ethyl acetate 99:1) **Rf**: 0.25 (pentane:ethyl acetate 99:1);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.11 (dt, 1 H, *J* = 33.3, 7.6 Hz), 3.80 (s, 3 H), 2.27-2.19 (m, 2 H), 1.45-1.22 (m, 12 H), 0.86 (t, 3 H, *J* = 6.6 Hz) ppm;

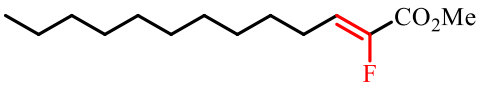
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -131.8 (dt, *J* = 33.3, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.4 (d, *J* = 35.3 Hz), 147.7 (d, *J* = 254.2 Hz), 121.2 (d, *J* = 11.7 Hz), 52.4, 32.0, 29.4, 29.3 (2), 28.5, 24.4, 22.8, 14.2 ppm;

IR (neat): ν 2926, 2856, 1737, 1678, 1438, 1317, 1287, 1265, 1195, 1137, 1090, 971, 866, 763, 723, 482, 418 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: $[M + ACN + H]^+$ Calcd for : $C_{14}H_{25}FNO_2$: 258.1869 ; Found : 258.1869.

- **C29: Methyl (*Z*)-2-fluorotridec-2-enoate**



C29

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (82% yield, 50 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O 98:2) **Rf**: 0.3 (pentane:Et_2O 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.12 (dt, 1 H, *J* = 33.3, 7.8 Hz), 3.81 (s, 3 H), 2.27-2.19 (m, 2 H), 1.46-1.24 (m, 16 H), 0.87 (t, 3 H, *J* = 6.5 Hz) ppm;

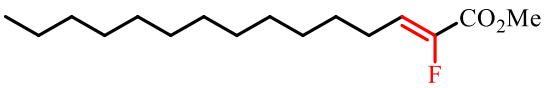
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -131.9 (dt, *J* = 33.3, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.5 (d, *J* = 36.1 Hz), 147.9 (d, *J* = 254.1 Hz), 121.4 (d, *J* = 11.6 Hz), 52.4, 32.0, 29.71, 29.66, 29.4 (2), 29.3, 28.5, 24.4, 22.8, 14.3 ppm;

IR (neat): ν 2924, 2854, 1737, 1678, 1438, 1317, 1273, 1195, 1137, 1092, 972, 862, 763, 722, 487, 417 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: $[M + ACN + H]^+$ Calcd for : $C_{16}H_{29}FNO_2$: 286.2182; Found : 286.2188.

- **C30: Methyl (*Z*)-2-fluoropentadec-2-enoate**



C30

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (76% yield, 52 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 100:0 to 98:2) **Rf**: 0.4 (pentane:Et_2O 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.12 (dt, 1 H, *J* = 33.3, 7.8 Hz), 3.80 (s, 3 H), 2.27-2.18 (m, 2 H), 1.45-1.24 (m, 20 H), 0.87 (t, 3 H, *J* = 6.7 Hz) ppm;

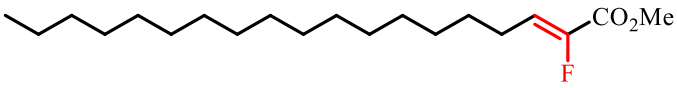
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -131.8 (dt, *J* = 33.3, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.5 (d, *J* = 35.8 Hz), 147.9 (d, *J* = 254.2 Hz), 121.3 (d, *J* = 11.9 Hz), 52.4, 32.1, 29.8 (3C), 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 28.5, 24.4, 22.8, 14.2 ppm;

IR (neat): ν 2923, 2854, 1737, 1678, 1464, 1438, 1317, 1277, 1195, 1136, 1083, 972, 862, 763, 722, 491 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: $[M + ACN + H]^+$ Calcd for : $C_{18}H_{33}FNO_2$: 314.2496; Found : 314.2516.

- **C32: Methyl (*Z*)-2-fluorononadec-2-enoate**



C32

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow solid (98% yield, 80 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O 98:2) **Rf**: 0.25 (pentane:Et_2O 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.12 (dt, 1 H, *J* = 33.3, 7.8 Hz), 3.81 (s, 3 H), 2.27-2.19 (m, 2 H), 1.45-1.25 (m, 28 H), 0.87 (t, 3 H, *J* = 6.6 Hz) ppm;

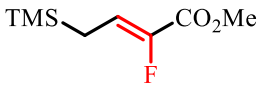
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -131.8 (dt, *J* = 33.3, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.5 (d, *J* = 35.8 Hz), 147.9 (d, *J* = 255.0 Hz), 121.3 (d, *J* = 11.9 Hz), 52.4, 32.1, 29.8 (7C), 29.7, 29.51, 29.46, 29.3, 28.5, 24.4, 22.8, 14.2 ppm;

IR (neat): ν 2919, 2851, 1733, 1678, 1468, 1438, 1328, 1317, 1303, 1284, 1269, 1196, 1152, 1077, 975, 858, 846, 762, 719, 472, 421 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: $[M + ACN + H]^+$ Calcd for : $C_{22}H_{41}FNO_2$: 370.3121; Found : 370.3114.

- **C33: Methyl (*Z*)-2-fluoro-4-(trimethylsilyl)but-2-enoate**



C33

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (36% yield, 17 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 100:0 to 98:2) **Rf**: 0.55 (pentane:Et_2O 96:4);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.25 (dt, 1 H, *J* = 33.0, 9.7 Hz), 3.81 (s, 3 H), 1.69 (m, 2 H, *J* = 9.7 Hz), 0.07 (s, 9 H) ppm;

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -135.8 (d, *J* = 33.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.6 (d, *J* = 34.3 Hz), 146.7 (d, *J* = 249.7 Hz), 120.2 (d, *J* = 13.0 Hz), 52.2, 16.8, -1.6 ppm;

IR (neat): ν 2956, 2859, 1732, 1665, 1439, 1328, 1285, 1251, 1195, 1168, 1139, 1091, 1050, 972, 870, 853, 757, 733, 696, 975, 409 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: [M + H]+ Calcd for : $C_8H_{16}FO_2Si$: 191.0904; Found : 191.0899.

- **C34: Methyl (*Z*)-2-fluoro-4-phenylbut-2-enoate**

C34

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as an orange solid (60% yield, 30 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 98:1:1 after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O 98:2) **Rf**: 0.20 (pentane:Et_2O 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34-7.19 (m, 5 H), 6.31 (dt, 1 H, *J* = 32.3, 8.0 Hz), 3.82 (s, 3 H), 3.59 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz) ppm;

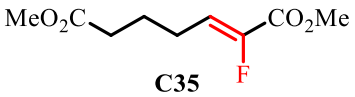
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -131.2 (d, *J* = 32.3 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.3 (d, *J* = 34.3 Hz), 147.8 (d, *J* = 254.8 Hz), 137.9, 128.9, 128.6, 126.9, 119.5 (d, *J* = 11.4 Hz), 52.6, 30.6 ppm;

IR (neat): ν 3030, 2955, 1732, 1633, 1603, 1496, 1438, 1306, 1258, 1198, 1108, 1074, 1028, 965, 875, 799, 761, 748, 697, 579, 484 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: [M + ACN + H]+ Calcd for : $C_{13}H_{15}FNO_2$: 236.1087; Found : 236.1084.

- **C35: Dimethyl (Z)-2-fluorohept-2-enedioate**



C35

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (51% yield, 26 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 100:0 to 90:10) **Rf**: 0.1 (pentane:Et_2O 95:5);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.09 (dt, 1 H, *J* = 32.9, 8.0 Hz), 3.80 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 2.36-2.24 (m, 4 H), 1.83-1.73 (m, 2 H) ppm;

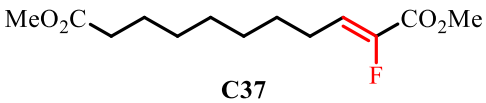
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -130.4 (dt, *J* = 32.9, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.5, 161.2 (d, *J* = 34.7 Hz), 148.4 (d, *J* = 256.5 Hz), 119.7 (d, *J* = 11,5 Hz), 52.5, 51.7, 33.4, 23.7, 23.6 ppm;

IR (neat): ν 2954, 2853, 1733, 1679, 1437, 1318, 1244, 1196, 1166, 1112, 1072, 1030, 971, 882, 764, 425 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for : $C_9H_{14}FO_4$: 205.0876; Found : 208.0883.

- **C37: Dimethyl (Z)-2-fluoroundec-2-enedioate**



C37

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (75% yield, 49 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 100:0 to 95:5) **Rf**: 0.35 (pentane:Et_2O 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.10 (dt, 1 H, *J* = 33.3, 7.6 Hz), 3.79 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 2.30-2.17 (m, 4 H), 1.64-1.54 (m, 2 H), 1.45-1.25 (m, 8 H) ppm;

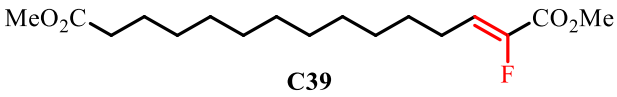
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -131.7 (d, *J* = 33.3 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.3, 161.4 (d, *J* = 35.8 Hz), 147.9 (d, *J* = 255.5 Hz), 121.1 (d, *J* = 11.7 Hz), 52.4, 51.6, 34.1, 29.2, 29.1, 29.0, 28.3, 25.0, 24.3 ppm;

IR (neat): ν 2930, 2857, 1734, 1678, 1437, 1317, 1262, 1195, 1170, 1116, 1083, 1019, 970, 856, 763, 727, 435, 418 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: [M + H]+ Calcd for : $C_{13}H_{22}FO_4$: 261.1502; Found : 261.1505.

- **C39: Dimethyl (*Z*)-2-fluoropentadec-2-enedioate**



C39

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a white solid (72% yield, 57 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 100:0 to 95:5) **Rf**: 0.35 (pentane:Et_2O 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.11 (dt, 1 H, *J* = 32.9, 7.5 Hz), 3.80 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 2.31-2.18 (m, 4 H), 1.64-1.21 (m, 18 H) ppm;

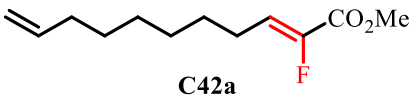
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -131.8 (dt, *J* = 33.3, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 174.4, 161.5 (d, *J* = 34.7 Hz), 147.8 (d, *J* = 254.2 Hz), 121.3 (d, *J* = 11.9 Hz), 52.4, 51.5, 34.2, 29.6, 29.58, 29.50, 29.39, 29.35, 29.3, 28.4, 25.1, 24.36, 24.33 ppm;

IR (neat): ν 2913, 2849, 1739, 1725, 1682, 1472, 1438, 1379, 1326, 1297, 1249, 1225, 1201, 1172, 1082, 1069, 1048, 1021, 965, 919, 885, 865, 839, 764, 729, 715, 494, 457, 444 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: [M + H]+ Calcd for : $C_{17}H_{30}FO_4$: 317.2128; Found : 317.2126.

- **C42a: Methyl (*Z*)-2-fluoroundeca-2,10-dienoate**



C42a

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (19% yield, 10 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 100:0 to 95:5) **Rf**: 0.85 (pentane:Et_2O 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.13 (dt, 1 H, *J* = 33.3, 7.6 Hz), 5.87-5.74 (m, 1 H), 5.01-4.92 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 2.29-2.20 (m, 2 H), 2.07-1.99 (m, 2 H), 1.37-1.27 (m, 8 H) ppm;

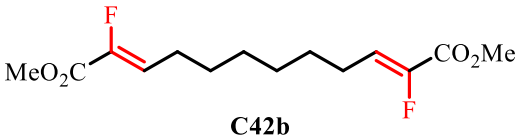
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -131.8 (dt, *J* = 33.3, 2.4 Hz) ppm;

Unfortunately, due to the tiny amount of product we have not been able to collect a decent 13C NMR analysis of the product.

IR (neat): ν 2925, 2855, 1737, 1678, 1641, 1438, 1318, 1265, 1195, 1082, 994, 969, 909, 864, 804, 763, 726, 634, 499, 416 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: [M + H]+ Calcd for : $C_{12}H_{20}FO_2$: 215.1447; Found : 215.1450.

- **C42b: Dimethyl (2*Z*,10*Z*)-2,11-difluorododeca-2,10-dienedioate**



C42b

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a colorless liquid (48% yield, 35 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 100:0 to 95:5) **Rf**: 0.25 (pentane:Et_2O 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.11 (dt, 2 H, *J* = 33.5, 7.6 Hz), 3.81 (s, 6 H), 2.27-2.19 (m, 4 H), 1.47-1.29 (m, 8 H) ppm;

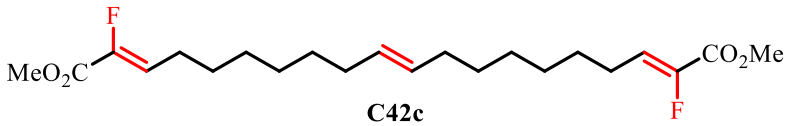
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -131.6 (dt, *J* = 33.3, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.5 (d, *J* = 34.9 Hz), 147.9 (d, *J* = 254.8 Hz), 121.1 (d, *J* = 11.7 Hz), 52.5, 28.9, 28.3, 24.3 ppm;

IR (neat): ν 3062, 3009, 2929, 2856, 1725, 1679, 1440, 1354, 1313, 1297, 1259, 1197, 1169, 1084, 1027, 988, 959, 910, 970, 941, 800, 761, 738, 723, 537, 495 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: [M + H]+ Calcd for : $C_{14}H_{21}F_2O_4$: 291.1408; Found : 291.1400.

- **C42c: Dimethyl (2*Z*,10*E*,18*Z*)-2,19-difluoroicosa-2,10,18-trienedioate**



C42c

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a colorless liquid (30% yield, 15 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 1M0:0 to 95:5) **Rf**: 0.30 (pentane:Et_2O 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.12 (dt, 2 H, *J* = 33.5, 7.6 Hz), 5.41-5.33 (m, 2 H), 3.82 (s, 6 H), 2.27-2.20 (m, 4 H), 2.03-1.92 (m, 4 H), 1.46-1.20 (m, 16 H) ppm;

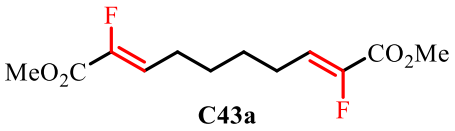
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -131.8 (dt, *J* = 33.3, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.5 (d, *J* = 34.9 Hz), 147.9 (d, *J* = 256.0 Hz), 130.4, 121.3 (d, *J* = 11.7 Hz), 52.5, 32.6, 29.6, 29.2, 28.9, 28.4, 24.4 ppm;

IR (neat): ν 2925, 2854, 1736, 1677, 1438, 1317, 1264, 1194, 1164, 1082, 968, 860, 804, 763, 727, 495, 435 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: [M + H]+ Calcd for : $C_{22}H_{35}F_2O_4$: 401.2503; Found : 401.2492.

- **C43a: Dimethyl (2*Z*,8*Z*)-2,9-difluorodeca-2,8-dienedioate**



C43a

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow solid (17% yield, 11 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 100:0 to 95:5) **Rf**: 0.15 (pentane:Et_2O 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.11 (dt, 2 H, *J* = 33.1, 8.0 Hz), 3.82 (s, 6 H), 2.31-2.22 (m, 4 H), 1.53-1.45 (m, 4 H) ppm;

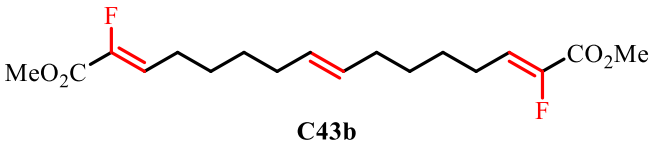
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -131.1 (dt, *J* = 33.1, 2.0 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.4 (d, *J* = 36.1 Hz), 148.2 (d, *J* = 254.8 Hz), 120.5 (d, *J* = 11.4 Hz), 52.5, 28.0, 24.1 ppm;

IR (neat): ν 2960, 2924, 2855, 1724, 1678, 1441, 1555, 1520, 1503, 1258, 1199, 1172, 1085, 1018, 946, 933, 863, 794, 763, 732, 703, 524, 498 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: [M + H]+ Calcd for : $C_{12}H_{17}F_2O_4$: 263.1095; Found : 263.1088.

- **C43b: Dimethyl (2*Z*,8*E*,14*Z*)-2,15-difluorohexadeca-2,8,14-trienedioate**



C43b

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow solid (12% yield, 5 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 100:0 to 95:5) **Rf**: 0.30 (pentane:Et_2O 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.12 (dt, 2 H, *J* = 33.1, 8.0 Hz), 5.39-5.36 (m, 2 H), 3.82 (s, 6 H), 2.30-2.21 (m, 4 H), 2.05-1.95 (m, 4 H), 0.91-0.87 (m, 8 H) ppm;

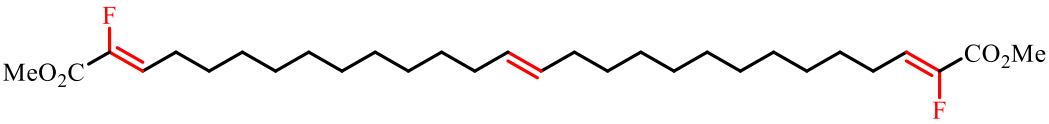
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -131.7 (dt, *J* = 33.1, 2.0 Hz) ppm;

Unfortunately, due to the tiny amount of product we have not been able to collect a decent 13C NMR analysis of the product

IR (neat): ν 2926, 2856, 1736, 1677, 1438, 1318, 1284, 1259, 1195, 1080, 1027, 969, 865, 798, 763, 457 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: [M + H]+ Calcd for : $C_{18}H_{27}F_2O_4$: 345.1877; Found : 345.1884.

- **C44: Dimethyl (2*Z*,14*E*,26*Z*)-2,27-difluorooctacosa-2,14,26-trienedioate**



C44

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a pale yellow liquid (32% yield, 20 mg) after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 100:0 to 95:5) **Rf**: 0.10 (pentane 100%);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.13 (dt, 2 H, *J* = 33.3, 7.6 Hz), 5.41-5.34 (m, 2 H), 3.82 (s, 6 H), 2.28-2.20 (m, 4 H), 2.02-1.91 (m, 14 H), 1.40-1.19 (m, 22 H) ppm;

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -131.9 (d, *J* = 33.3 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.5 (d, *J* = 35.4 Hz), 147.9 (d, *J* = 256.2 Hz), 130.5, 121.4 (d, *J* = 11.5 Hz), 52.5, 32.8, 29.9, 29.8, 29.72, 29.70, 29.5, 29.3, 28.5, 27.4, 24.4 ppm;

IR (neat): ν 2917, 2848, 1734, 1679, 1469, 1438, 1319, 1271, 1197, 1150, 1089, 963, 854, 763, 719, 416, 403 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: [M + H]+ Calcd for : $C_{30}H_{51}F_2O_4$: 513.3755; Found : 513.3753.

- **C45: Benzyl (Z)-2-fluoro-5-phenylpent-2-enoate**

C45

Following the procedure IV)2)D), the desired product was obtained as a white solid (62% yield, 44 mg) as a mixture of fluorinated compounds (**C**:**D**:**E**) with a ratio of 96:2:2 after flash column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O from 98:2) **Rf**: 0.33 (pentane:Et_2O from 98:2);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39-7.14 (m, 10 H), 6.17 (dt, 1 H, *J* = 33.6, 7.5 Hz), 5.28 (s, 2 H), 2.74 (t, 2 H, *J* = 7.7 Hz), 2.60-2.51 (m, 2 H) ppm;

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -130.0 (dt, *J* = 33.6, 2.2 Hz) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.7 (d, *J* = 35.6 Hz), 147.9 (d, *J* = 254.9 Hz), 140.6, 135.3, 128.8, 128.6 (2), 128.4 (2), 126.4, 120.2 (d, *J* = 11.4 Hz), 67.2, 34.5, 29.2 ppm;

IR (neat): 3058, 3030, 2928, 2864, 1719, 1679, 1495, 1454, 1380, 1318, 1288, 1270, 1212, 1180, 1102, 1046, 1030, 992, 911, 835, 746, 696, 607, 593, 507, 482 cm^{-1};

HRMS (AP+) m/z: $[M + ACN + H]^+$ Calcd for: $C_{20}H_{21}FNO_2$: 326.1556; Found : 326.1565.

References

References

1. Agricola, G. *De re metallica*; The mining magazine, **1950**. Traduit de l'édition latine de **1556** par Hoover, H.C. ; Hoover, L.H.

2. Partington, J. R. *Mem. Proc. Manchester, lit. philos. soc* **1923**, *67*, 73.

3. Chabot H., *L'Act. Chim.* **2008**, *316*, 41.

4. Imprimées dans : *Annal. Chim. Phys*. **1885**, *4*, 5.

5. Moissan, H. *C. r. hebd. séances Acad. sci.* **1886**, *102*, 1543.

6. Pour l'histoire du fluor avant son isolement par H. Moissan : Banks, R. E. *J. Fluorine Chem.* **1986**, *33*, 3.

7. Goldwhite, H. *J. Fluorine Chem.* **1986**, *33*, 109.

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

9. Hudlicky, M.; Pavlath A. E. *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II, Am. Chem. Soc.* **1995**, 977. 31

10. Muckerman, J. T.; Skone, J. H.; Ning, M.; Wasada-Tsutsui, Y. *Biochim. Biophys. Acta - Bioenerg.* **2013**, *1827*, 882.

11. (a) Shah, P.; Westwell, A. D. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2007**, *22*, 527.

    (b) van Niel, M. B.; Collins, I.; Beer, M. S.; Broughton, H. B.; Cheng, S. K. F.; Goodacre, S. C.; Heald, A.; Locker, K. L.; MacLeod, A. M.; Morrison, D.; et al. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2087.

12. Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3.

13. J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine, John Wiley & Sons, Inc*., **2008**.

14. Schneider, V.; Frolich, P. K. *Ind. Eng. Chem.* **1931**, *23*, 1405.

15. (a) Zecchina, A.; Califano, S. *The Development of Catalysis: A History of Key Processes and Personas in Catalytic Science and Technology*, Wiley. **2017**.

    (b) Peters, E. F.; Evering, B. L. **1960** patent: US2963447A. (c) Banks, R. L.; Bailey, G. C. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1964**, *3*, 170.

16. Calderon, N.; Chen, H. Y.; Scott, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3327.

17. Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Die Makromol. Chemie* **1970**, *141*, 161–176..

18. L'intermédiaire « quasi-cyclobutane » s'apparente à une cycloaddition [2+2] entre deux alcènes, interdite par les règles de Woodward-Hoffman du fait de la trop haute barrière énergétique à franchir pour réaliser la réaction.

19. (a) Soufflet, J.-P.; Commereuc, D.; Chauvin, Y. *C. R. Acad. Sc. Paris* **1973**, *276*, 169.

(b) Casey, C. P.; Burkhardt, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7808.

(c) Muetterties, E. I. *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 951.

(d) Chauvin, Y.; Commereuc, D.; Cruypelinck, D. *Die Makromol. Chemie* **1976**, *177*, 2637.

20. (a) Katz, T. J.; McGinnis, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592.

(b) McGinnis, J.; Katz, T. J.; Hurwitz, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 605.

(c) Katz, T. J.; Lee, S. J.; Acton, N. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4247.

(d) Katz, T. J.; Acton, N. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4251.

21. (a) Grubbs, R. H.; Brunck, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2538.

(b) Grubbs, R. H.; Burk, P. L.; Carr, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3265.

22. (a) Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 98.

(b) McLain, S. J.; Wood, C. D.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4558.

23. Schaverien, C. J.; Dewan, J. C.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2771.

24. Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.

25. (a) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039.

(b) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100.

26. Chauvin, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740.

27. (a) Chatterjee, A. K.; Choi, T. L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360.

(b) O'Leary, D. J.; O'Neil, G. W. *Cross-Metathesis* dans *Handbook of Metathesis*; Wiley-VCH, **2015**; Vol. 2, 171.

28. Conditions réactionnelles : **G-**II (2.0 mol%), DCM, 40 °C, 12 h. **98 % de produit isolé**. Réf : Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3171.

29. Żukowska, K.; Grela, K. *Cross Metathesis* dans *Olefin Metathesis: Theory and Practice*; John Wiley & Sons, inc., **2014**; Vol. 1, p 37.

30. Schrodi, Y. *Mechanisms of Olefin Metathesis Decomposition and Methods of Catalyst Reactivation* dans *Handbook of Metathesis*; Wiley-VCH, **2015**; Vol. 2, 323.

31. Hong, S. H.; Wenzel, A. G.; Salguero, T. T.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7961.

32. (a) Hong, S. H.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414.

(b) Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160.

(c) Arisawa, M.; Terada, Y.; Takahashi, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4255

33. (a) Trnka, T. M.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3441.

(b) Macnaughtan, M. L.; Johnson, M. J. A.; Kampf, J. W. *Organometallics* **2007**, *26*, 780.

(c) Macnaughtan, M. L.; Johnson, M. J. A.; Kampf, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7708.

34. Salim, S. S.; Bellingham, R. K.; Satcharoen, V.; Brown, R. C. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3403.

35. Cadot, C.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1839.

36. Marhold, M.; Buer, A.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H.; Haufe, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 57.

37. (a) Louie, J.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 247.

(b) Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2403.

38. Marhold, M.; Stillig, C.; Fröhlich, R.; Haufe, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5777.

39. (a) Osipov, S. N.; Dixneuf, P. *Russ. J. Organ. Chem.* **2003**, *39*, 1211.

(b) Hoveyda, A. H.; Gillingham, D. G.; Van Veldhuizen, J. J.; Kataoka, O.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 8.

40. De Matteis, V.; van Delft, F. L.; de Gelder, R.; Tiebes, J.; Rutjes, F. P. J. T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 959.

41. De Matteis, V.; van Delft, F. L.; Tiebes, J.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1166.

42. De Matteis, V.; Dufay, O.; Waalboer, D. C. J.; van Delft, F. L.; Tiebes, J.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2667.

43. De Matteis, V.; van Delft, F.; Tiebes, J.; Rutjes, F. *Synlett* **2008**, 351.

44. Cogswell, T. J.; Donald, C. S.; Long, D.-L.; Marquez, R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 717

45. Cogswell, T. J.; Donald, C. S.; Marquez, R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 183.

46. Guérin, D.; Gaumont, A. C.; Dez, I.; Mauduit, M.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecoucke, X. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2374.

47. Samojłowicz, C.; Bieniek, M.; Zarecki, A.; Kadyrov, R.; Grela, K. *Chem. Commun.* **2008**, *47*, 6282.

48. Samojłowicz, C.; Borré, E.; Mauduit, M.; Grela, K. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1993.

49. (a) Kirkland, T. A.; Lynn, D. M.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9904.

(b) Rölle, T.; Grubbs, R. H. *Chem. Commun.* **2002**, 1070.

(c) Gatti, M.; Drinkel, E.; Wu, L.; Pusterla, I.; Gaggia, F.; Dorta, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15179.

50. (a) Thiel, V.; Wannowius, K.-J.; Wolff, C.; Thiele, C. M.; Plenio, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16403.

(b) Occhipinti, G.; Jensen, V. R. *Organometallics* **2011**, *30*, 3522.

51. Guérin, D.; Dez, I.; Gaumont, A. C.; Pannecoucke, X.; Couve-Bonnaire, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3606.

52. Li, Y.; Li, K.; Wu, Y.; Ma, Q.; Lei, X. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4845.

53. Guérin, D.; Dez, I.; Gaumont, A. C.; Pannecoucke, X.; Couve-Bonnaire, S. *C. R. Chim.* **2018**, *21*, 740.

54. Fustero, S.; Simón-Fuentes, A.; Barrio, P.; Haufe, G. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 871.

55. Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783.

56. Imhof, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Chem. Commun.* **2001**, 1692.

57. (a) Macnaughtan, M. L.; Gary, J. B.; Gerlach, D. L.; Johnson, M. J. A.; Kampf, J. W. *Organometallics* **2009**, *28*, 2880.

(b) Macnaughtan, M. L.; Johnson, M. J. A.; Kampf, J. W. *Organometallics* **2007**, *26*, 780.

(c) Macnaughtan, M. L.; Johnson, M. J. A.; Kampf, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7708.

58. Takahira, Y.; Morizawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7031.

59. Louie, J.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2002**, *21*, 2153.

60. Koh, M. J.; Nguyen, T. T.; Zhang, H.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Nature* **2016**, *531*, 459.

61. Wiberg, K. B.; Wang, Y.; Petersson, G. A.; Bailey, W. F. *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 1033.

62. Nguyen, T. T.; Koh, M. J.; Shen, X.; Romiti, F.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Science* **2016**, *352*, 569.

63. Mu, Y.; Nguyen, T. T.; van der Mei, F. W.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5365.

64. Chatterjee, A. K.; Toste, F. D.; Choi, T.-L.; Grubbs, R. H. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 634.

65. Schmidt, B.; Hauke, S. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4194.

66. Forman, G. S.; Tooze, R. P. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5863.

67. Nair, R. N.; Bannister, T. D. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1467.

68. Comme décrit par : Voigtritter, K.; Ghorai, S.; Lipshutz, B. H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4697.

69. Rousée, K.; Bouillon, J.-P.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecoucke, X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 540.

70. Procédure : Nihei, T.; Kubo, Y.; Ishihara, T.; Konno, T. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 110.

71. Mordini, A.; Peruzzi, D.; Russo, F.; Valacchi, M.; Reginato, G.; Brandi, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3349.

72. Omura, S.; Hirose, T.; Sunazuka, T.; Zhi-Ming, T.; Handa, M.; Uchida, R.; Shiomi, K.; Harigaya, Y. *Heterocycles* **2000**, *53*, 777.

73. (a) Bailey, G. A.; Fogg, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7318.

(b) Santos, A. G.; Bailey, G. A.; dos Santos, E. N.; Fogg, D. E. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3181.

74. Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160.

75. Zhu, D.; Lv, L.; Li, C. C.; Ung, S.; Gao, J.; Li, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 16520.

76. Le substrat **A36** a été obtenu par réaction d'homodimérisation du 4-phénylbut-1-ène en présence de 0,5 mol% de catalyseur G-II.

77. (a) Burdett, K. A.; Harris, L. D.; Margl, P.; Maughon, B. R.; Mokhtar-Zadeh, T.; Saucier, P. C.; Wasserman, E. P. *Organometallics* **2004**, *23*, 2027.

(b) Marshall, A. L.; Alaimo, P. J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4970.

(c) Biermann, U.; Bornscheuer, U.; Meier, M. A. R.; Metzger, J. O.; Schäfer, H. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3854.

(d) Chikkali, S.; Mecking, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5802.

78. Pons, A.; Tognetti, V.; Joubert, L.; Poisson, T.; Pannecoucke, X.; Charette, A. B.; Jubault, P. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 2594.

79. Blackburn, G. M.; Parratt, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1417.

80. Xiao, P.; Schlinquer, C.; Pannecoucke, X.; Bouillon, J.-P.; Couve-Bonnaire, S. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2072.

81. Lugemwa, F.; Shaikh, K.; Hochstedt, E. *Catalysts* **2013**, *3*, 954.

82. Yamamoto, M.; Hayashi, S.; Isa, K.; Kawatsura, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 700.

83. Mulholland, A. R.; Woodward, C. P.; Langford, S. J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1494.

84. Poeylaut-Palena, A. A.; Testero, S. A.; Mata, E. G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2024.

Utilisation de fluoroalcènes en réaction de métathèse

La chimie du fluor connaît un grand essor depuis ces dernières années et de nombreuses molécules fluorées émergent dans différents domaines de la chimie (matériaux, composés bioactifs, agrochimie, électrochimie, …). Néanmoins, la synthèse et la fonctionnalisation de tels composés représentent toujours un enjeu important.

Bien que la réaction de métathèse soit un outil de synthèse puissant en chimie organique, son utilisation pour la formation de fluoroalcènes reste également à ce jour un grand challenge synthétique, surtout dans le cadre de la réaction de métathèse croisée de fluoroalcènes (très peu décrite dans la littérature).

Au cours de cette thèse, à la frontière entre ces deux domaines (chimie du fluor et métathèse), une réaction de métathèse croisée en présence de fluoroacrylate de méthyle a été mise au point menant ainsi, pour la première fois, à des fluoroalcènes trisubstitués, molécules idéales pour de futures post-fonctionnalisations vers des molécules fluorées complexes.

Use of Fluoroalkenes in Metathesis Reaction

Organofluorine chemistry has blossomed over the past decades and numerous fluorinated molecules are implied in several areas in chemistry (materials, bioactives compounds, agrochemistry, electrochemistry, …). However, synthesis and functionalization of such compounds still represent an important challenge.

Even if the metathesis reaction is a powerful synthetic tool in organic chemistry, its use for the formation of fluoroalkenes is still a synthetic challenge, especially in the context of the cross metathesis reaction which is scarcely reported in the literature.

During this thesis combinating these two fields (fluorine chemistry and metathesis), a cross metathesis reaction featuring a fluoroacrylate has been elaborated, leading, for the first time, to trisubstituted fluoroalkenes. The latter can be used for further post-functionalization towards fine fluorine-chemicals.