



HAL
open science

Fonctionnalisation d'alcènes fluorés par des groupements hétéroatomiques en position géminée

Solène Morand

► **To cite this version:**

Solène Morand. Fonctionnalisation d'alcènes fluorés par des groupements hétéroatomiques en position géminée. Chimie organique. Normandie Université, 2022. Français. NNT : 2022NORMIR42 . tel-04343688

HAL Id: tel-04343688

<https://theses.hal.science/tel-04343688v1>

Submitted on 14 Dec 2023

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

THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Chimie

Préparée au sein de l'INSA de Rouen

Fonctionnalisation d'alcènes fluorés par des groupements hétéroatomiques en position géminée

Présentée et soutenue par
Solène MORAND

Thèse soutenue publiquement le 13 décembre 2022
devant le jury composé de

M. Julien PYTKOWICZ	Professeur d'Université Université de Cergy-Pontoise	Rapporteur
M. Anis TLILI	Chargé de Recherche CNRS Université de Lyon	Rapporteur
Mme. Emmanuelle SCHULZ	Directeur de Recherche CNRS Université de Paris Saclay	Examineur
M. Samuel COUVE-BONNAIRE	Maître de conférences INSA Rouen Normandie	Directeur de thèse
M. Jean-Philippe BOUILLON	Professeur d'Université Université Rouen Normandie	Co-directeur de thèse

Thèse dirigée par Samuel COUVE-BONNAIRE et Jean-Philippe BOUILLON, Laboratoire COBRA (UMR 6014)

« L'information n'est pas la connaissance. La seule source de connaissances est l'expérience. Vous avez besoin d'expérience pour acquérir la sagesse. »

Albert Einstein

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur Julien Pytkowicz, Professeur à l'Université de Cergy-Pontoise, Monsieur Anis Tlili, Chargé de Recherche CNRS à l'Institut de Chimie et de Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS, Lyon) ainsi que Madame Emmanuelle Schulz, Directeur de Recherche à l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (ICMMO, Orsay), pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail et l'honneur qu'ils me font en acceptant de le juger.

Je remercie le Professeur Philippe Jubault, directeur de l'équipe « Synthèse de biomolécules fluorées » pour m'avoir fait confiance en m'offrant l'opportunité de réaliser un doctorat au sein du laboratoire COBRA.

Je remercie également mes directeurs de thèse, le Docteur Samuel Couve-Bonnaire ainsi que le Professeur Jean-Philippe Bouillon pour leur encadrement et leur aide tout au long de cette thèse. Merci pour votre confiance, votre compréhension et votre soutien face à certaines difficultés rencontrées.

Mes remerciements vont également au Docteur Julien Brioche. Merci pour ton accueil au sein du laboratoire 209. Merci pour ta disponibilité, ton écoute et tes conseils. J'admire ta dévotion pour l'enseignement, la recherche, le laboratoire, les étudiants et pour la chimie organique. Merci pour le calva partagé au congrès du Fluor à Forges-Les-Eaux, le retour se fera à Québec j'espère ! Mes pensées vont également au Docteur Antoine Joosten. Merci pour les échanges très enrichissants que l'on a pu avoir.

Je remercie très sincèrement Rita et Émilie, mes chères collègues du laboratoire 209, sans qui cette thèse aurait été bien différente. Merci pour votre soutien en toute circonstance. L'entraide, la confiance et la bienveillance de chacune a permis d'installer une superbe ambiance de travail, notamment avec la playlist « années 80 » ! Je tiens également à remercier Alexandre pour sa bonne humeur inconditionnelle et ses pensées philosophiques menant à des discussions passionnantes !

Merci à Babette pour l'aide précieuse qu'elle m'a apportée en faisant la synthèse de certains substrats. Je remercie Antoine, stagiaire XL Chem, pour sa patience face à la difficulté de son

premier sujet de stage et sa capacité d'adaptation. Merci pour ton excellent travail et ton aide précieuse en cette fin de thèse.

Un grand merci à Madeleine et Steven pour leur enthousiasme et leur soutien hors pair pendant cette thèse. Merci Madeleine pour les moments RPM et piano/saxo ! Je remercie également Morgane qui a été très présente au début de ma thèse. Merci pour tes paroles réconfortantes, ton recul sur les événements et ta spiritualité.

Je remercie les membres de l'équipe fluor, les nombreux doctorants et post-doctorants ainsi que l'équipe du pôle analytique que j'ai côtoyé pendant ces trois années.

Je tiens à remercier profondément ma famille, et plus particulièrement mes chers parents pour leur confiance inébranlable en m'ayant toujours encouragée et soutenue dans mes choix. Merci infiniment à vous ainsi qu'à Adeline, Julie et Hélène, mes sœurs, pour votre soutien inconditionnel.

Enfin, je souhaite remercier très chaleureusement Valentin pour avoir été à mes côtés pendant cette thèse. Je tiens sincèrement à te remercier pour ta patience incroyable, ta sagesse, ton écoute et ta volonté de comprendre et de participer à ces travaux de recherche. Merci pour tes encouragements jusqu'au bout du sprint final, jusqu'au franchissement de la ligne d'arrivée. Vivement notre arrivée dans la Belle Province pour pouvoir distiller chaque moment de la vie. *Merci infiniment.*

Résumé

Les alcènes fluorés sont des composés très importants pour la synthèse de matériaux ou de molécules bioactives. De plus, les monofluoroalcènes et les trifluorométhylalcènes sont connus pour être de bons mimes de la liaison amide, c'est pourquoi ils sont généralement utilisés comme bioisostères de cette fonction dans différents domaines et en particulier en chimie pharmaceutique. La fonctionnalisation en position géminée par un hétéroatome d'alcènes fluorés permettrait d'étendre le potentiel mimétique des fluoroalcènes, notamment en obtenant des alcènes que nous appellerons alcènes *gem*-fluorohétéroatomes. Actuellement, l'accès à ce type de composés est relativement limité en termes de substrats, de rendements et/ou de sélectivité. L'objectif de cette thèse a été de développer de nouvelles méthodes plus sélectives de synthèse d'alcènes *gem*-fluorohétéroatomes et *gem*-(trifluorométhyl)hétéroatomes.

Dans une première partie introductive, nous ferons une brève introduction sur le fluor et les alcènes fluorés.

Dans la seconde partie de la thèse, nous présenterons succinctement les vinylphosphonates et les α -fluorovinylphosphonates, qui sont connus pour être des mimes stables de phosphates. Une voie d'accès aux α -fluorovinylphosphonates a été étudiée et développée durant la thèse par voie photocatalytique. Après un rappel des notions essentielles de photocatalyse, nous présenterons les résultats obtenus pour la synthèse de divers α -fluorovinylphosphonates. Ces produits ont été obtenus à partir des *gem*-bromofluoroalcènes correspondants et de trialkylphosphites par catalyse photoredox en présence du photocatalyseur de Fukuzimi, le (9-mésityl-10-méthylacridinium perchlorate), et de la diisopropyléthylamine en tant que donneur d'électron. La réaction s'est avérée très efficace pour les *gem*-bromofluoroalcènes aromatiques, qu'ils soient substitués par des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs, et hétéroaromatiques. Les alcènes conjugués ainsi que les alcènes tétrasubstitués sont également des substrats appropriés pour cette réaction. Un mécanisme a été proposé sur la base de diverses expériences mécanistiques préliminaires.

Dans la troisième partie de la thèse, nous développerons une nouvelle voie d'accès aux *gem*-iodofluoro- et *gem*-iodo(trifluorométhyl)alcènes par réaction d'halodécarboxylation, dérivée

de la réaction de Hunsdiecker-Borodin. Ces composés constituent des substrats très intéressants vers la synthèse de composés plus complexes, grâce à la présence de la liaison C-I vinylique facilement fonctionnalisable. Cette réaction a été réalisée à partir des acides α -fluoro et α -(trifluorométhyl)acryliques en présence d'iode et de phosphate de potassium comme base. Les produits désirés ont été obtenus avec des rendements modérés à élevés.

Dans la dernière partie de la thèse, nous concluons et présenterons des perspectives à ce travail, en particulier une méthode de nitration par réaction de décarboxylation pour synthétiser des α -fluoronitroalcènes à partir d'acide α -fluoroacrylique en présence d'un complexe de fer.

Table des matières

REMERCIEMENTS	I
RESUME	V
ABREVIATIONS ET ACRONYMES	XVII
STRUCTURES DES CATALYSEURS ET PHOTOCATALYSEURS	XXI
INTRODUCTION GENERALE	1
I. Atome de fluor	3
1. Découverte et histoire	3
1.1. Découverte d’Henri Moissan.....	3
1.2. Histoire du fluor en chimie pharmaceutique	3
2. Généralités sur l’atome de fluor	5
2.1. Propriétés physico-chimiques	5
2.1.1. <i>Effets électroniques et stériques</i>	6
2.1.2. <i>Liaisons hydrogène</i>	6
2.2. Influence d’un atome de fluor sur les propriétés de molécules bioactives.....	7
2.2.1. <i>Modification des propriétés acido-basiques</i>	7
2.2.2. <i>Modification de la lipophilie</i>	8
2.2.3. <i>Protection de sites sensibles</i>	9
2.2.4. <i>La controverse du fluor</i>	10
2.3. Applications industrielles de composés organofluorés	11
II. Les alcènes fluorés	14
1. Généralités	14
1.1. Propriétés physico-chimiques du motif monofluoroalcène	14
1.1.1. <i>Effets électroniques</i>	14
1.1.2. <i>Bioisostère de la fonction amide</i>	15
1.1.3. <i>Applications des monofluoroalcènes</i>	17
2. Synthèse et fonctionnalisation des monofluoroalcènes	18
2.1. Synthèse des monofluoroalcènes	19
2.1.1. <i>Réactions d’oléfination</i>	19
2.1.2. <i>Réactions d’élimination</i>	23

2.1.3.	<i>Réactions d'addition</i>	24
2.2.	α -Fonctionnalisation des monofluoroalcènes	25
III.	Objectifs de thèse	29
CHAPITRE I.	SYNTHESE DE FLUOROVINYLPHOSPHONATES PAR CATALYSE PHOTOREDOX	33
I.	Etat de l'art	35
1.	Le phosphore, les phosphates et les vinylphosphonates	35
1.1.	Le phosphore.....	35
1.1.1.	<i>Histoire</i>	35
1.1.2.	<i>Généralités du phosphore</i>	35
1.2.	Les phosphates	36
1.2.1.	<i>Généralités</i>	36
1.2.2.	<i>Intérêt biologique de la fonction phosphate</i>	37
a.	Rôles biologiques.....	37
b.	Applications pharmaceutiques	38
1.3.	Les vinylphosphonates et les α -fluorovinyphosphonates.....	39
1.3.1.	<i>Les vinylphosphonates</i>	39
1.3.2.	<i>Les α-fluorovinyphosphonates</i>	40
a.	Bioisostérie de la fonction phosphate.....	40
b.	Applications des α -fluorovinyphosphonates en chimie médicinale	41
c.	Synthèse des α -fluorovinyphosphonates	42
2.	Catalyse photoredox	46
2.1.	Processus photophysiques	47
2.1.1.	<i>La lumière</i>	47
2.1.2.	<i>Transitions électroniques et diagramme de Perrin-Jablonski</i>	49
2.1.3.	<i>Réactivité de l'état excité par transfert d'électron</i>	51
a.	Description des orbitales	51
b.	Propriétés thermodynamiques et électrochimiques	51
c.	Mécanismes possibles en catalyse photoredox	53
2.1.4.	<i>Les photocatalyseurs</i>	54
a.	Photocatalyseurs organométalliques.....	54
b.	Photocatalyseurs organiques	56

2.2.	Les fluoroalcènes en catalyse photoredox.....	57
2.2.1.	<i>Activation de la liaison C_{sp}2-Br</i>	58
a.	Voie électrochimique.....	58
b.	Voie catalyse photoredox.....	59
2.2.2.	<i>Stabilité du radical fluorovinyle</i>	61
2.2.3.	<i>Réactivité du radical fluorovinyle en catalyse photoredox</i>	62
II.	Synthèse d'α-fluorovinylphosphonates par catalyse photoredox.....	68
1.	Naissance du projet.....	68
1.1.	Travaux antérieurs	68
1.2.	Bibliographie - Phosphonylation de composés aromatiques	70
1.3.	Tests préliminaires	71
2.	Etude de la réaction d'α-phosphonylation de <i>gem</i>-bromofluoroalcènes.....	73
2.1.	Etudes électrochimiques et photophysiques des substrats	73
2.1.1.	<i>Voltamétrie cyclique</i>	73
2.1.2.	<i>Absorption de la lumière</i>	74
2.2.	Optimisation de la réaction.....	75
2.2.1.	<i>Influence du photocatalyseur</i>	76
2.2.2.	<i>Influence du solvant</i>	78
2.2.3.	<i>Influence de la longueur d'onde d'irradiation</i>	79
2.2.4.	<i>Influence de la stœchiométrie</i>	79
2.2.5.	<i>Influence de la concentration</i>	81
2.2.6.	<i>Influence du temps de réaction</i>	81
2.2.7.	<i>Influence du contre-ion</i>	82
2.2.8.	<i>Conditions optimisées</i>	82
2.2.9.	<i>Etude des conditions optimisées sur un mélange E/Z</i>	83
2.3.	Champ d'application de la réaction	83
2.4.	Etudes mécanistiques.....	87
2.4.1.	<i>Expériences de contrôle</i>	87
a.	Importance de chaque paramètre expérimental	87
b.	Stabilité du produit in situ	87
2.4.2.	<i>Inhibition de radicaux</i>	88
2.4.3.	<i>Importance de la lumière</i>	91

a.	Expériences lumière ON/ lumière OFF	91
b.	Inertie de la réaction	92
2.4.4.	<i>Rendement quantique</i>	94
a.	Flux de photons de la lampe.....	94
b.	Détermination du rendement quantique de la réaction.....	94
2.4.5.	<i>Cinétique de l'état excité – Expériences de Stern-Volmer</i>	95
2.5.	Mécanisme réactionnel proposé	98
3.	Conclusion	101

CHAPITRE II : SYNTHÈSE DE *GEM*-IODOFLURO ET *GEM*-IODO(TRIFLUOROMETHYL)ALCÈNES PAR DECARBOXYLATION

I.	Etat de l'art	107
1.	Synthèse et réactivité des <i>gem</i>-halogénofluoroalcènes.....	109
1.1.	<i>gem</i> -Chlorofluoroalcènes.....	109
1.1.1.	<i>Synthèse</i>	109
1.1.2.	<i>Réactivité</i>	110
1.2.	<i>gem</i> -Bromofluoroalcènes.....	111
1.2.1.	<i>Synthèse</i>	111
1.2.2.	<i>Réactivité</i>	113
1.3.	<i>gem</i> -Iodofluoroalcènes	115
1.3.1.	<i>Synthèse</i>	115
1.3.2.	<i>Réactivité</i>	116
2.	Synthèse et réactivité des <i>gem</i>-halogéno(trifluorométhyl)alcènes	118
2.1.	<i>gem</i> -Chloro(trifluorométhyl)alcènes	118
2.1.1.	<i>Synthèse</i>	118
2.1.2.	<i>Réactivité</i>	119
2.2.	<i>gem</i> -Bromo(trifluorométhyl)alcènes	120
2.2.1.	<i>Synthèse</i>	120
2.2.2.	<i>Réactivité</i>	121
2.3.	<i>gem</i> -Iodo(trifluorométhyl)alcènes.....	122
3.	Réaction d'halodécarboxylation	124
3.1.	Réaction de Hunsdiecker-Borodin	124

3.1.1.	<i>Description générale</i>	124
3.1.2.	<i>Variantes de la réaction de Hunsdiecker</i>	125
3.2.	Nouvelles réactions d'halodécarboxylation	127
3.2.1.	<i>Halodécarboxylation d'acides cinnamiques</i>	128
3.2.2.	<i>Halodécarboxylation d'acides α-fluoro- ou α-(trifluorométhyl)acryliques</i>	130
II.	Synthèse de <i>gem</i>-fluoro- et <i>gem</i>-(trifluorométhyl)iodoalcènes	132
1.	Naissance du projet	132
1.1.	Bibliographie sur l'iododécarboxylation	132
1.2.	Tests préliminaires	133
2.	Etude de la réaction d'iododécarboxylation des acides α-fluoroacryliques	134
2.1.	Optimisation de la réaction	134
2.1.1.	<i>Influence du temps de réaction</i>	135
2.1.2.	<i>Influence de la température</i>	135
2.1.3.	<i>Influence de la base</i>	136
2.1.4.	<i>Influence du solvant</i>	137
2.1.5.	<i>Influence de la concentration</i>	138
2.1.6.	<i>Influence de la stœchiométrie</i>	139
2.1.7.	<i>Conditions optimisées</i>	139
2.2.	Champ d'application de la réaction	140
2.3.	Expériences de contrôle	142
3.	Etude de la réaction d'iododécarboxylation des acides α-(trifluorométhyl)acryliques	144
3.1.	Test préliminaire	144
3.2.	Champ d'application de la réaction	145
3.3.	Expériences de contrôle	148
4.	Mécanisme réactionnel proposé	148
5.	Conclusion et perspectives	149
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	151	
I.	Conclusion	153
II.	Perspectives	155

PARTIE EXPERIMENTALE.....	161
1. General Information.....	163
2. General procedures.....	165
2.1. Synthesis of <i>gem</i> -bromofluoroalkenes.....	165
2.2. Synthesis of (<i>E</i>)- <i>gem</i> -bromofluoroalcènes	165
2.3. Synthesis of α -fluorovinylphosphonates	166
2.4. Synthesis of <i>gem</i> -iodofluoro- and <i>gem</i> -iodo(trifluoromethyl)alkenes.....	166
2.5. Synthesis of α -nitrofluoroalkenes.....	167
3. Characterization	167
3.1. <i>gem</i> -Bromofluoroalkenes	167
3.2. α -Fluorovinylphosphonates	179
3.3. <i>gem</i> -Iodofluoroalkenes.....	204
3.4. <i>gem</i> -Iodo(trifluoromethyl)alkenes	207
3.5. α -Nitrofluoroalkenes.....	213
 REFERENCES.....	 215

Abréviations et Acronymes

ADN	Acide désoxyribonucléique
ADP	Adénosine diphosphate
AIBN	Azobisisobutyronitrile
ARN	Acide ribonucléique
ATP	Adénosine triphosphate
BT	Benzothiazole
BV	Basse vacante
CCM	Chromatographie sur couche mince
CFC	Chlorofluorocarbure
CI	Conversion interne
CIS	Croisement inter-système
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM	Dichlorométhane
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMA	Diméthylacétamide
DMF	Diméthylformamide
DMN	Diméthylnitrosamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
ECS	Electrode au Calomel Saturée
ET	« Electron transfer »
<i>fac</i>	Facial
GEA	Groupement électroattracteur
GED	Groupement électrodonneur
GSH	Glutathion (forme réduite)
HAT	Hydrogen Atom Transfer
HetAr	Hétéroaromatique
HFC	Hydrofluorocarbure
HMDS	Hexaméthylidisilazane

HO	Haute Occupée
<i>i</i>Pr	Isopropyl
IR	Infrarouge
LDA	« Diisopropylamidure de Lithium »
LED	« Light Emitting Diode »
LTMP	2,2,6,6-tétraméthylpipéridure Lithium
<i>m</i>CPBA	Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
Mes	Mésityl
MeCN	Acétonitrile
MLCT	« Metal to Ligand Charge Transfer »
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NCBT	<i>N</i> -Chlorobenzotriazole
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimide
NMP	<i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidone
NTP	Nucléoside triphosphate
PET	« Photoinduced Electron Transfer »
PTH	10-phénylphénothiazine
PVF	Polyfluorure de vinyle
Rdt	Rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SET	« Single Electron Transfer »
SN₂	Substitution Nucléophile d'ordre 2
t.a.	Température ambiante
TBAF	« Tétrá- <i>n</i> -butylammonium fluoride »
TEP	Tomographie à émission de positron
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilyle
Temp.	Température
THF	Tétrahydrofurane
UMP	Uridine monophosphate
UV	Ultraviolet

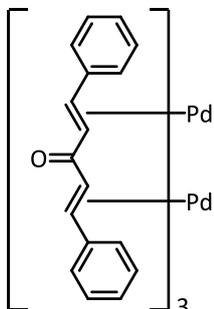
VIH

Virus de l'Immunodéficience Humaine

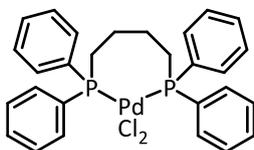
Structures des catalyseurs et photocatalyseurs

Catalyseurs au palladium

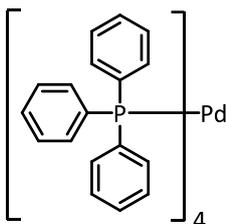
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$



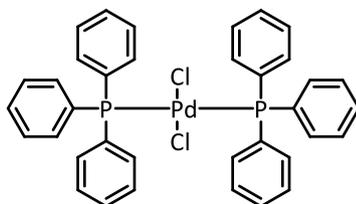
$\text{PdCl}_2(\text{dppb})$



$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

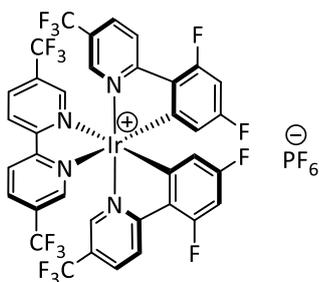


$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$

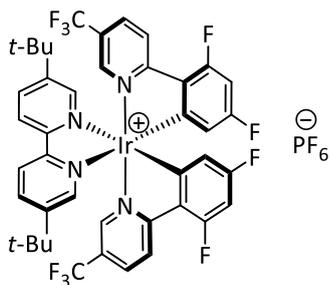


Catalyseurs à l'iridium

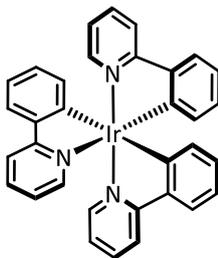
$\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dFbpy})$



Ir[dF(CF₃)ppy]₂dtbpyPF₆

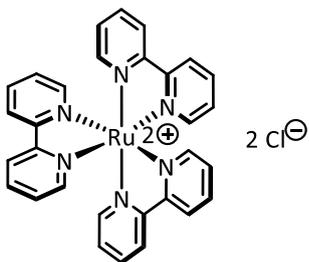


fac-Ir(ppy)₃



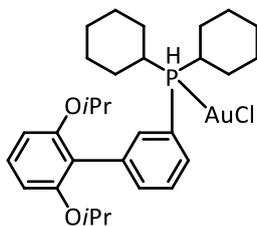
Catalyseur au ruthénium

[Ru(bpy)₃]Cl₂

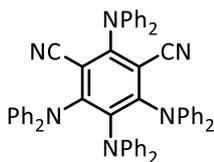


Catalyseur et Photocatalyseurs organiques

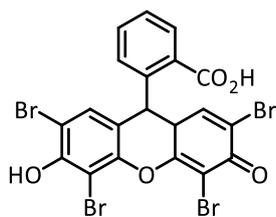
RuPhosAuCl



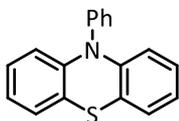
4DPAIPN



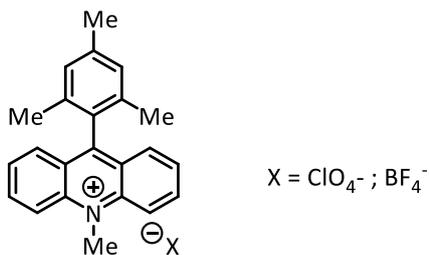
Éosine Y



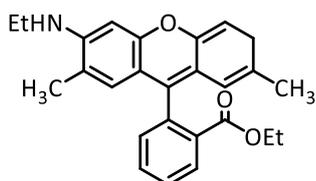
10-Phénylphénouthiazine
(PTH)



MesAcrMe



Rh.6G



INTRODUCTION GENERALE

I. Atome de fluor

1. Découverte et histoire

1.1. Découverte d'Henri Moissan

En 1774, Carl Wilhem Scheele a réussi à isoler l'atome de chlore en faisant réagir de l'oxyde de manganèse MnO_2 avec de l'acide chlorhydrique HCl .¹ C'est au cours du XIX^{ème} siècle que le français André-Marie Ampère avance l'idée que l'atome de fluor serait un élément semblable à l'atome de chlore en faisant l'analogie entre l'acide chlorhydrique et l'acide fluorhydrique.²

Ensuite, pendant plusieurs décennies, de nombreux chimistes ont essayé d'isoler cet atome de fluor par différents moyens (H. Davy (1833), G. Aimé (1833), M. Faraday (1834), C. J. et T. Knox (1836), P. Louyet (1846), E. Frémy (1854), H. Kammerer (1862) et G. Gore (1870)). Ce n'est qu'en 1886 qu'Henri Moissan réussit à le préparer par électrolyse de l'acide fluorhydrique contenant des traces de fluorure de potassium.³ Ces recherches lui ont permis d'obtenir le prestigieux Prix Nobel en 1906.

Actuellement, l'atome de fluor est toujours synthétisé par voie électrochimique selon le procédé d'Henri Moissan. En revanche, une optimisation du procédé a eu lieu sur plusieurs décennies. Les cellules électrochimiques industrielles actuelles sont des cellules de type « moyennes températures » et la source de fluor utilisée est un sel fondu $KF-2HF$ (40,8 w% HF). Henri Moissan utilisait l'acide fluorhydrique comme source de fluor et des cellules électrochimiques de type « basses température ». L'inconvénient était que l'acide fluorhydrique était trop volatil et provoquait une forte tension de HF.⁴

1.2. Histoire du fluor en chimie pharmaceutique

L'application pharmaceutique de composés fluorés débute dans les années 1950. L'acétate de la 9 α -fluorohydrocortisone est l'une des premières molécules fluorées bioactives qui a été

¹ C. W. Scheele, **1774**. "Om Brunsten, eller Magnesia, och dess Egenskaper".

² « Correspondance du Grand Ampère », correspondances entre A.-M. Ampère et H. Davy entre 1810 et 1825.

³ a) H. Moissan, *C. R. Acad. Sci.* **1886**, *102*, 1543-1544 ; b) R. E. Banks, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *33*, 3-26.

⁴ L'actualité chimique - octobre-novembre 2006 - n° 301-302, p 40-46.

décrite dans la littérature (**Figure 1A**).⁵ C'est trois ans plus tard que sont entrés sur le marché les premiers médicaments fluorés tels que le 5-fluorouracile (**Figure 1B**).⁶

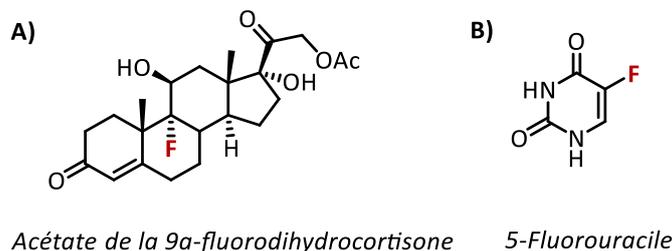


Figure 1. Structures des premières molécules fluorées bioactives.

Depuis ces premières recherches, l'intérêt pharmaceutique pour les molécules fluorées n'a cessé d'augmenter.⁷ Actuellement, environ 20% des médicaments sur le marché contiennent au moins un atome de fluor dans leur structure.⁸ L'isotope de l'atome de fluor, ¹⁸F est utilisé en médecine nucléaire afin de développer des radiotraceurs visibles par tomographie à émission de positron (TEP).⁹

Au-delà de l'aspect pharmaceutique, l'atome de fluor est présent sous différentes formes dans la vie quotidienne. Nous pouvons le trouver par exemple sous forme de fluorure dans le dentifrice comme agent de protection dentaire. Le fluor est également utilisé pour fabriquer des polymères aux propriétés très intéressantes, le Teflon® en est un exemple. L'agrochimie ou encore l'électrochimie exploite également les propriétés singulières de l'atome de fluor.¹⁰ La raison de ce tel attrait est dû aux propriétés particulières de ce dernier pouvant modifier certaines propriétés physico-chimiques des molécules sur lesquelles il est introduit. Ces

⁵ J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1455-1456.

⁶ C. Heidelberger, N. K. Chaudhuri, P. Danneberg, D. Mooren, L. Griesbach, R. Duschinsky, R. J. Schnitzer, E. Plevin, J. Scheiner, *Nature* **1957**, *179*, 663-666.

⁷ a) E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315-8359; b) H.-J. Böhm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Müller, U. Obst-Sander, M. Stahl, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637-643; c) S. Swallow in *Progress in Medicinal Chemistry, Vol. 54*, Elsevier, **2015**, pp. 65-133; d) E. A. Ildardi, E. Vitaku, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2832-2842; e) N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822-5880; f) Fluorine and health: molecular imaging, biomedical materials and pharmaceuticals, (Eds.: A. Tressaud, G. Haufe), Elsevier, Amsterdam, **2008**; g) K. L. Kirk, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013-1029; h) J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432-2506; i) B. M. Johnson, Y.-Z. Shu, X. Zhuo, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 6315-6386; j) J.-P. Begue, D. Bonnet-Delpon, *J. Fluorine Chem.* **2006**, 992-1012; k) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359-4369; l) A. M. Thayer, *Chem. Eng. News Archive* **2006**, *84*, 15-24; m) H. Mei, J. Han, S. Fustero, M. Medio-Simon, D. M. Sedgwick, C. Santi, R. Ruzziconi, V. A. Soloshonok, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 11797-11819.

⁸ B. G. de la Torre, F. Albericio, *Molecules* **2020**, *25*, 745-758.

⁹ S. Preshlock, M. Tredwell, V. Gouverneur, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 719-766.

¹⁰ a) P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570-589; b) P. Jeschke, *Pest Manag. Sci.* **2010**, *66*, 10-27.

propriétés seront abordées dans la prochaine partie, puis nous nous intéresserons au motif monofluoroalcène qui est au cœur de ces travaux de thèse.

2. Généralités sur l'atome de fluor

2.1. Propriétés physico-chimiques

Le fluor est le 9^{ème} élément du tableau périodique, il se situe dans la deuxième période et appartient au groupe des halogènes (groupe XVII) (**Figure 2**).¹¹ La structure de son nuage électronique est la suivante : $1s^2 2s^2 2p^5$.

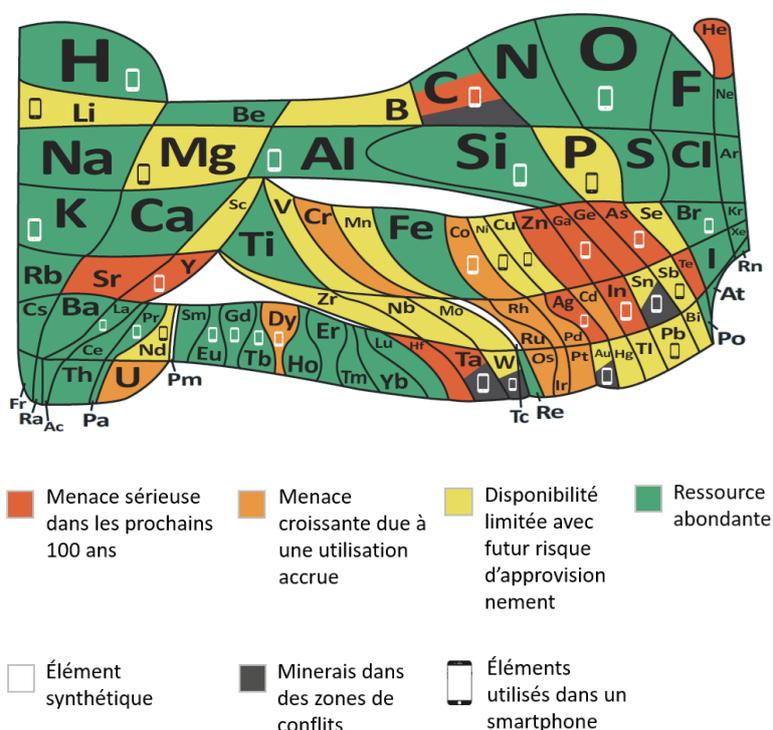


Figure 2. Tableau périodique représentant chaque élément selon sa biodisponibilité.

L'ensemble de cette partie a été rédigée en s'appuyant sur les revues de D. O'Hagan et de V. Gouverneur.^{12, 13}

¹¹ www.euchems.eu/euchems-periodic-table/

¹² D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308-319.

¹³ S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320-330.

2.1.1. Effets électroniques et stériques

Le fluor se caractérise comme étant l'élément le plus électronégatif avec une valeur de 4,0 sur l'échelle de Pauling (**Tableau 1**). Le fluor possède une taille intermédiaire entre celles de l'hydrogène et de l'oxygène, bien que son rayon de Van der Waals soit plus proche de celui de l'oxygène.

X	H	C	N	O	F	Cl
Electronégativité de Pauling	2,2	2,6	3,0	3,4	4,0	3,2
Rayon de Van der Waals (Å)	1,20	1,70	1,55	1,52	1,47	1,74
Longueur de liaison C-X (Å)	1,09	1,54	1,47	1,43	1,35	1,77
Energie de dissociation (kcal/mol)	99	83	70	84	105	79

Tableau 1. Comparaison de paramètres physico-chimiques de différents atomes.

En outre, la grande force de la liaison C-F permet d'augmenter la résistance des molécules fluorées aux dégradations chimiques et enzymatiques, ce qui permet généralement d'augmenter leur stabilité métabolique.

La longueur de liaison C-F (1,35 Å) est également comprise entre celle de la liaison C-H (1,09 Å) et celle de la liaison C-O (1,43 Å). La liaison C-F est d'ailleurs la plus forte liaison carbone-hétéroatome avec une énergie de dissociation de 105 kcal/mol. La forte délocalisation de la densité électronique sur le fluor polarise à l'extrême cette liaison, créant ainsi une attraction électrostatique importante entre le $F^{\delta-}$ et le $C^{\delta+}$. En revanche, le recouvrement orbitalaire quasi-parfait entre les atomes de carbone et de fluor fait que cette liaison est très forte et compacte, mais très peu polarisable. Par conséquent, l'ion fluorure est un mauvais groupe partant en chimie organique, plus particulièrement pour les réactions de substitutions nucléophiles d'ordre 2 (SN_2).

2.1.2. Liaisons hydrogène

Les liaisons hydrogène jouent un rôle majeur dans la reconnaissance du substrat par sa cible biologique, c'est pourquoi elles constituent un paramètre important lors de la conception d'une molécule bioactive. Du fait de la faible polarisabilité de la liaison C-F, le fluor retient étroitement ses doublets non-liants, ce qui en fait un moins bon accepteur de liaisons hydrogène que les atomes d'oxygène et d'azote (**Figure 3**).



Figure 3. Comparaison des liaisons hydrogène entre un groupement hydroxyle et l'atome de fluor.

2.2. Influence d'un atome de fluor sur les propriétés de molécules bioactives

Le remplacement d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor dans une molécule à visée thérapeutique permet généralement, grâce aux propriétés de l'atome de fluor, de moduler son activité aussi bien d'un point de vue pharmacodynamique (reconnaissance et interactions avec la cible biologique) que d'un point de vue pharmacocinétique (absorption, biodistribution, stabilité métabolique et élimination). Ces deux caractéristiques jouent un rôle clé dans la conception de molécules fluorées bioactives.

2.2.1. Modification des propriétés acido-basiques

L'atome de fluor a une influence non négligeable sur l'acidité ou la basicité de Brønsted d'une fonction proximale. De par sa grande électronégativité, l'atome de fluor a un effet inductif fortement électroattracteur (- I) ce qui induit une modification de pK_a des fonctions voisines lorsqu'il est introduit sur une molécule. En effet, l'acidité des fonctions acides est augmentée alors que la basicité des fonctions basiques est diminuée.¹⁴ L'acide acétique, qui est un acide faible dans l'eau, retrouve une acidité fortement augmentée et donc son pK_a diminué, lorsque le composé est mono-, di- ou trifluoré (**Tableau 2**). Cette diminution du pK_a est également observée sur les fonctions alcools. A l'inverse, la basicité des fonctions amines, que ce soit dans une molécule aliphatique ou aromatique, se retrouve fortement diminuée en présence d'atome(s) de fluor proche(s).

Acide carboxylique	pK_a	Alcool	pK_a	Amine	pK_b
CH_3CO_2H	4,76	CH_3CH_2OH	15,9	$CH_3CH_2NH_2$	10,6
CH_2FCO_2H	2,59	CF_3CH_2OH	12,4	$CF_3CH_2NH_2$	5,7
CHF_2CO_2H	1,34	$(CH_3)_3COH$	19,2	$C_6H_5NH_2$	4,6
CF_3CO_2H	0,52	$(CF_3)_3COH$	5,1	$C_6F_5NH_2$	-0,36

Tableau 2. Comparaison des pK_a et pK_b de différentes fonctions organiques.

¹⁴ M. Morgenthaler, E. Schweiser, A. Hoffmann-Röder, F. Benini, R. E. Martin, G. Jaeschke, B. Wagner, H. Fischer, S. Bendels, D. Zimmerli, J. Schneider, F. Diederich, M. Kansy, K. Müller, *Chem. Med. Chem.* **2007**, 2, 1100-1115.

Cette modification des propriétés acido-basiques permet de moduler la biodisponibilité d'un médicament, notamment dans le cas d'un médicament à administration par voie orale où celui-ci doit résister aux conditions acides de l'estomac. À titre d'exemple, Niel et ses collaborateurs ont développé une série d'indoles pipéridinyle et pipérazinyle dans le but d'améliorer le traitement de la migraine.¹⁵ La vasoconstriction des vaisseaux sanguins crâniens et/ ou l'inhibition de l'inflammation neurogène sont responsables de maux de tête associés aux médicaments contre la migraine. Il est donc important que les médicaments soient sélectifs des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1D} par rapport aux récepteurs 5-HT_{1B}, car les 5-HT_{1B} sont impliqués dans la vasoconstriction coronarienne. Le pKa mesuré pour le composé **2** est sensiblement inférieur à celui de la pipéridine **1** non fluorée et la concentration dans le plasma sanguin est augmenté d'un rapport 23, ce qui induit une meilleure biodisponibilité (**Figure 4**). Cela confirme l'hypothèse selon laquelle la modulation de cette propriété physique des molécules bioactives permettrait d'améliorer l'absorption orale et donc la qualité de vie du patient.

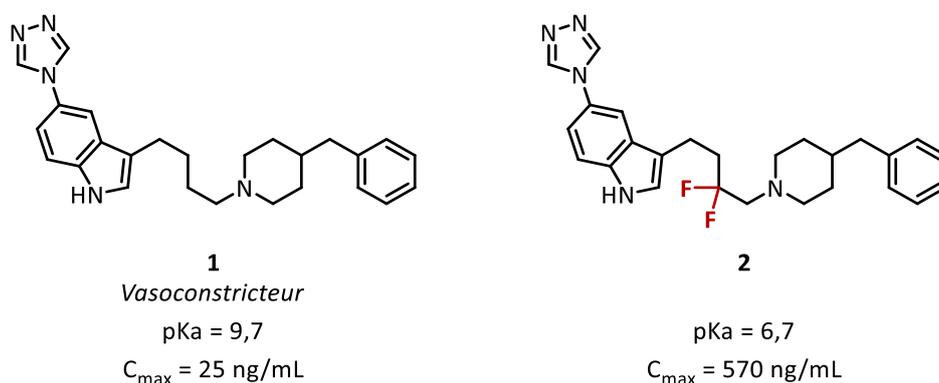


Figure 4. Exemple de l'effet de la fluoruration sur l'absorption orale d'une molécule bioactive.

2.2.2. Modification de la lipophilie

Les membranes biologiques sont formées de bicouches lipidiques et représentent des obstacles majeurs pour l'absorption et la distribution du principe actif. La lipophilie d'une biomolécule joue donc un rôle important afin de pouvoir passer à travers les membranes sans

¹⁵ M. B. van Niel, I. Collins, M. S. Beer, H. B. Broughton, S. K. F. Cheng, S. C. Goodacre, A. Heald, K. L. Locker, A. M. MacLeod, D. Morrison, C. R. Moyes, D. O'Connor, A. Pike, M. Rowley, M. G. N. Russell, B. Sohal, J. A. Stanton, S. Thomas, H. Verrier, A. P. Watt, J. L. Castro, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2087-2104.

y rester piégée. En résumé, la molécule bioactive doit être suffisamment lipophile sans pour autant perdre en solubilité au risque d'être peu absorbée.¹⁶

La lipophilie est décrite par le coefficient de répartition ($\log P$) entre l'octanol et l'eau. Les composés les plus lipophiles se répartissent dans l'octanol et les composés plus polaires se répartissant dans l'eau. La règle de Lipinski¹⁷ a permis d'établir de manière empirique un guide très utilisé pour prédire la lipophilie des molécules. Elle stipule qu'un $\log P > 5$ induira probablement une faible absorption du principe actif. Introduire un atome de fluor sur un atome de carbone hybridé sp^2 d'une biomolécule aura tendance à augmenter sa lipophilie. En revanche, ce concept ne s'applique pas lors de la fluoration partielle ou totale d'atomes de carbones hybridés sp^3 . Dans ce cas, les composés organofluorés sont moins lipophiles et plus hydrophobes.

2.2.3. Protection de sites sensibles

Après l'administration du médicament et une fois que le principe actif a atteint sa cible, la réponse physiologique est de métaboliser ce dernier en molécules non toxiques afin de l'éliminer de manière efficace. À titre d'exemple, les enzymes du cytochrome P450 éliminent les molécules étrangères du corps humain en les oxydant. De cette manière, la lipophilie des molécules oxydées diminue et leur solubilité augmente, les rendant donc plus faciles à éliminer. Cependant, une oxydation métabolique précoce par les enzymes P450 peut poser problème et empêcher le principe actif d'atteindre sa cible. Pour éviter cela, il est possible de bloquer un site d'oxydation en substituant un atome d'hydrogène par un atome de fluor. Par exemple, un atome de fluor sur un cycle aromatique peut empêcher son hydroxylation. L'atome de fluor protège donc la position substituée mais aussi les positions voisines, grâce à sa forte électronégativité. Cette résistance face à l'oxydation métabolique réside dans le fait qu'il est très difficile de casser une liaison C-F. Il est également possible de ralentir fortement le processus d'hydrolyse métabolique. En résumé, en chimie pharmaceutique, l'atome de fluor est souvent utilisé pour bloquer des sites sensibles.

¹⁶ hotcore.info/babki/phospholipid-model.htm

¹⁷ C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *23*, 3-26.

Ainsi, différents paramètres tels que l'acidité, la lipophilie et la stabilité métabolique d'une molécule bioactive peuvent être modulés grâce à l'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor. Par la suite sera abordée cette influence notoire de l'atome fluor qui peut, dans certains cas, s'avérer être problématique quant à la stabilité et la toxicité de la molécule bioactive.

2.2.4. La controverse du fluor

L'incorporation inappropriée d'atome de fluor dans des molécules bioactives peut provoquer des problèmes de stabilité accrue et de toxicité potentielle dans le corps humain.¹⁸ Le clivage d'une liaison C-F au sein d'un principe actif fluoré peut induire une libération d'ion fluorure F⁻ ayant une forte affinité avec les os, ce qui provoque chez le patient une fluorose squelettique. Bien qu'étant très forte, en présence d'un groupement nucléophile intra ou intermoléculaire, la liaison Csp³-F peut parfois être clivée par une réaction SN₂. Cette instabilité a été démontrée par Britton et ses collaborateurs qui ont observé une réaction SN₂ intramoléculaire au sein de la 4-fluoroleucine **3** dont le carboxylate formé *in vivo* peut éliminer le fluor tertiaire (**Schéma 1A**).¹⁹

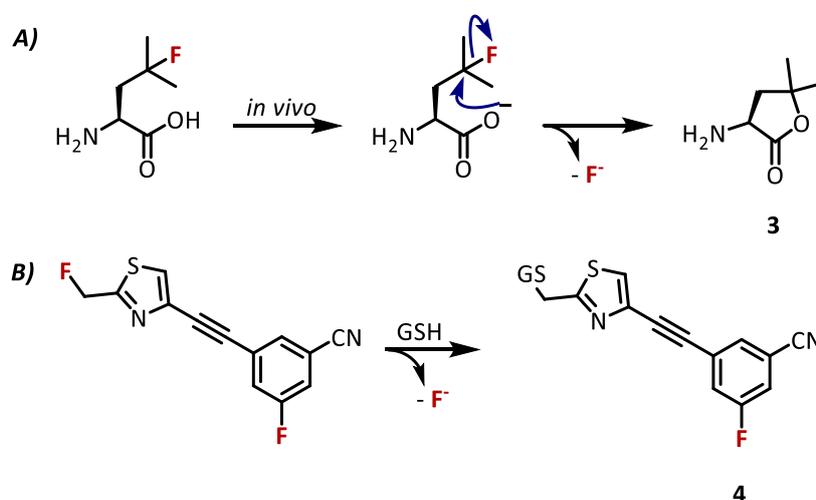


Schéma 1. Réactions de SN₂ intra et intermoléculaires de composés organofluorés bioactifs.

Un atome de fluor activé peut également être sensible aux nucléophiles biologiques tels que le glutathion (GSH). En effet, l'équipe de Pike a observé un faible temps de demi-vie de 20 minutes du composé **4** dans un homogénat de cerveau de rat en raison de la substitution du

¹⁸ Y. Pan, *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 1016-1019.

¹⁹ M. B. Nodwell, H. Yang, M. Čolović, Z. Yuan, H. Merckens, R. E. Martin, F. Bénard, P. Schaffer, R. Britton, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3595-3598.

fluor par le glutathion (**Schéma 1B**).²⁰ Compte tenu de cette réactivité, de tels composés peuvent alkylter des cibles biologiques et entraîner une certaine toxicité.

De manière semblable, un ion fluorure F^- peut être éliminé suite à la délocalisation d'une paire électronique ou d'une charge négative se trouvant en position β de cet atome de fluor. Enfin, des fragments tels que les alcènes fluorés peuvent être métabolisés par les cytochromes P450 (CYP) *via* une réaction d'époxydation sur la double liaison fluorée, puis, après ouverture de l'époxyde, perdre un ion fluorure F^- . C'est le cas notamment pour le composé **5**, qui chez le chien et chez l'homme, a subi une époxydation de la double liaison fluorée, suivie d'une ouverture de l'époxyde et d'une perte de fluorure évoluant vers le composé hétérocyclique **6** (**Schéma 2**).²¹

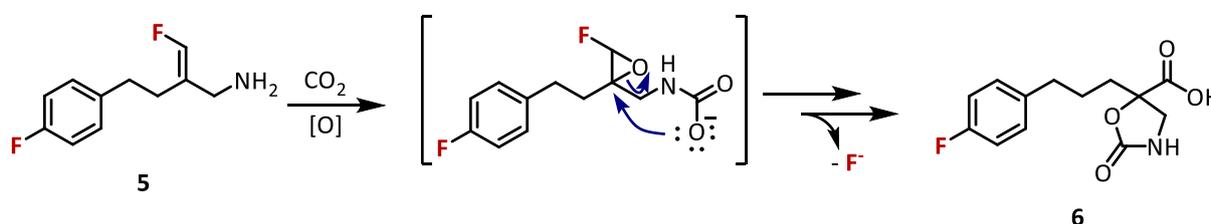


Schéma 2. Oxydation de l'alcène fluoré **5** par les CYP.

Pour cela, il est donc primordial de connaître les sites sensibles à la métabolisation de molécules bioactives afin de pouvoir contourner, en amont, la défluoration ainsi que les métabolites réactifs et/ou toxiques. Voyons maintenant les différentes applications industrielles de certains composés organofluorés.

2.3. Applications industrielles de composés organofluorés

Différentes applications industrielles de composés organofluorés ont été rapidement évoquées au début de ce chapitre, celles-ci vont être développées ci-dessous de manière succincte. La première application concerne l'industrie pharmaceutique. En tenant compte du fait que le fluor est le 13^{ème} élément le plus abondant de la croûte terrestre et nettement plus abondant que les autres halogènes, l'extrême rareté des produits naturels contenant du fluor semble quelque peu déconcertante. L'accès à ces molécules fluorées nécessite donc

²⁰ H. U. Shetty, S. S. Zoghbi, F. G. Siméon, J.-S. Liow, A. K. Brown, P. Kannan, R. B. Innis, V. W. Pike, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**, 327, 727-735.

²¹ J. Dow, F. Piriou, E. Wolf, B. D. Dulery, K. D. Haegle, *Drug. Metab. Dispos.* **1994**, 22, 738-749.

l'utilisation de la synthèse organique et, par conséquent, suscite un grand intérêt chez les chimistes organiciens.

La proportion de molécules fluorées utilisées en tant que principes actifs, notamment grâce aux propriétés physico-chimiques uniques du fluor, est de plus en plus importante.^{22,7m, 23} En effet, le nombre de molécules fluorées en études précliniques et cliniques est passé de 2% à 20% de 1970 à 2000. En 2018, sur 38 nouvelles molécules approuvées par la FDA, 18 possédaient au moins un atome de fluor. Au total, les composés contenant du fluor constituent plus de 20% des médicaments avec des applications variées telles que des antibiotiques, anti-VIH, antiandrogène ou encore anticancéreux (**Figure 5**).

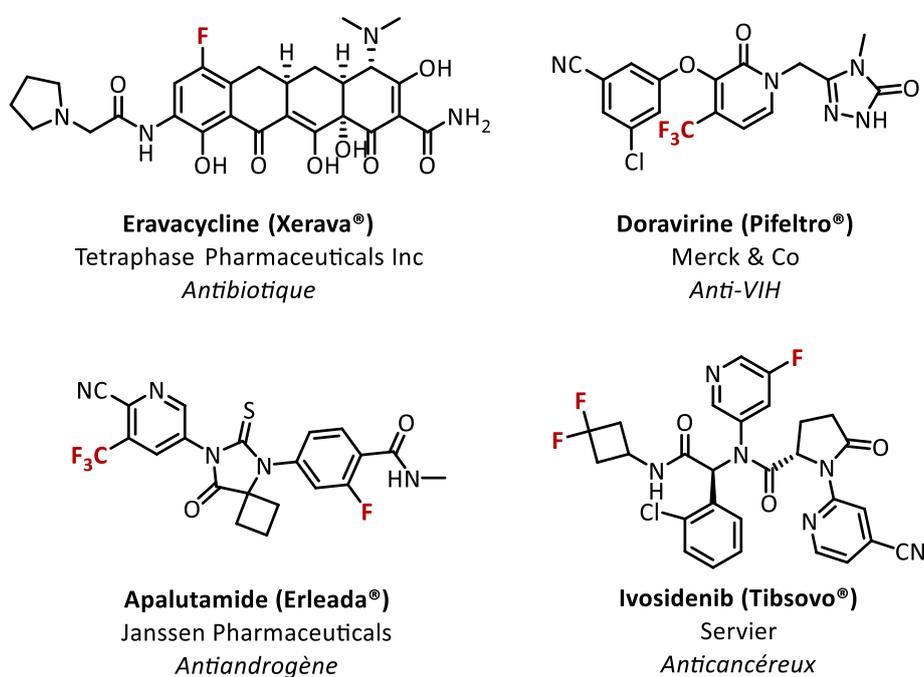


Figure 5. Exemples de molécules fluorées commerciales à visée thérapeutique.

Les composés fluorés à visée agrochimique représentent 40% du marché.^{24, 25} En 2022, une analyse des produits chimiques modernes lancés sur le marché mondial de la protection des cultures au cours des dix dernières années, en tenant compte de l'annonce des candidats au développement actuel, montre que l'impact des pesticides contenant des atomes de fluor

²² F. Diederich. In *Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry* ; V. Gouverneur, K. Müller, Eds.; Imperial College Press: London, UK, **2012**; pp v-x.

²³ M. Inoue, Y. Sumii, N. Shibata, *ACS Omega* **2020**, 5, 10633-10640.

²⁴ P. Jeschke, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101513.

²⁵ Y. Ogawa, E. Tokunaga, O. Kobayashi, K. Hirai, N. Shibata, *iScience* **2020**, 23, 101467-101520.

reste important. Ces produits chimiques regroupent principalement des herbicides, fongicides, insecticides, acaricides et nématicides (**Figure 6**).

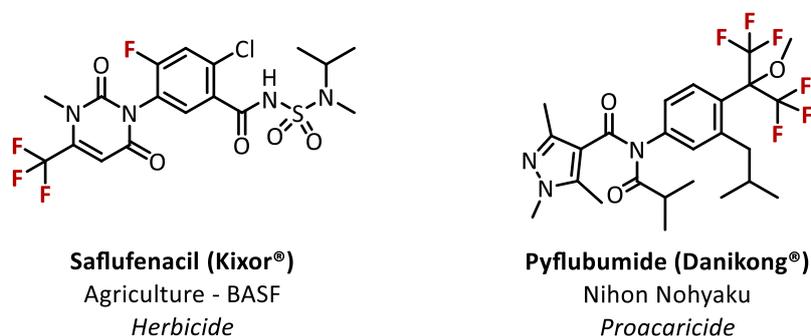


Figure 6. Exemples de molécules fluorées commerciales à visée agrochimique.

Les propriétés du fluor sont également exploitées pour la mise au point de nouveaux matériaux, moins corrosifs et plus durables.²⁶ Ces matériaux, constitués de fluoropolymères (**Figure 7**), ont fait l'objet d'innovations récentes tels que des élastomères thermoplastiques pour l'industrie aérospatiale et automobile, des composants pour l'énergie, des revêtements, des films optiques et transparents. Le marché de ces polymères spéciaux est en pleine expansion et augmente depuis trois décennies avec une croissance annuelle moyenne de 6 à 8 % dans le monde.

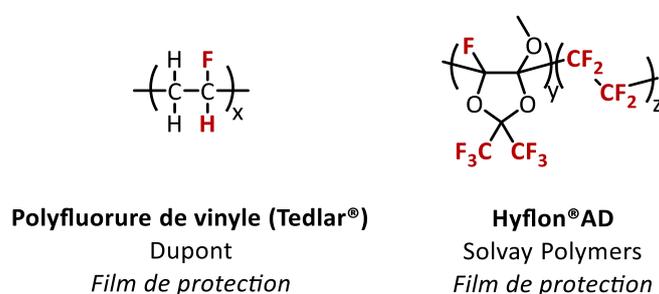


Figure 7. Exemples de molécules fluorées utilisées pour la conception de matériaux.

Néanmoins, la production industrielle massive de composés perfluorés est actuellement remise en cause pour des questions environnementales et de santé avec leur persistance *ex vivo* et *in vivo* provoquant des maladies (**Schéma 3**).²⁷ En conséquence, malgré leurs avantages cités précédemment, l'utilisation des composés perfluorés est une problématique actuelle incitant le développement de nouveaux composés perfluorés et de nouvelles techniques pour étudier en amont leur toxicité.

²⁶ B. Améduri, *Macromol. Chem. Phys.* **2020**, *221*, 1900573.

²⁷ S. E. Fenton, A. Ducatman, A. Boobis, J. C. DeWitt, C. Lau, C. Ng, J. S. Smith, S. M. Roberts, *Environ. Toxicol. Chem.* **2021**, *40*, 606-630.

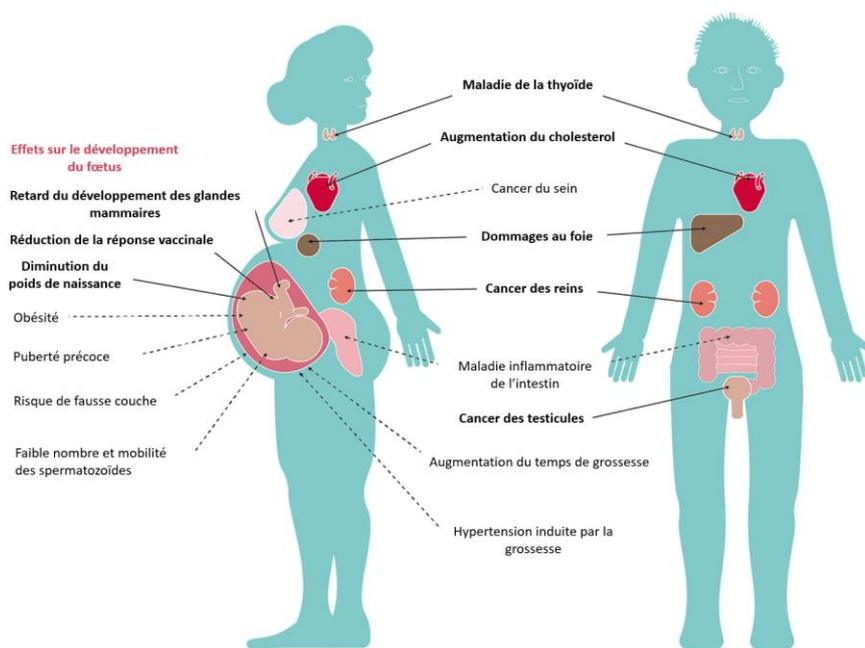


Schéma 3. Effets des composés perfluorés sur la santé.²⁷

Après ce rapide tour d’horizon sur les propriétés de l’atome de fluor, ses problématiques et ses nombreuses applications, nous allons nous intéresser dans le chapitre suivant aux alcènes fluorés qui constituent le point de départ de ces travaux de thèse.

II. Les alcènes fluorés

1. Généralités

1.1. Propriétés physico-chimiques du motif monofluoroalcène

1.1.1. Effets électroniques

La forte électronégativité et les doublets non-liants de l’atome de fluor, situé en position vinylique, induisent des effets électroniques notables sur la double liaison (**Schéma 4**). L’effet inductif électroattracteur (- I) du fluor appauvrit en électrons la liaison π , ce qui la rend moins réactive vis-à-vis des agents électrophiles. Elle devrait, par conséquent, être plus réactive vis-à-vis d’agents nucléophiles. Néanmoins, la délocalisation des doublets non-liants de l’atome de fluor (effet mésomère donneur + M) entraîne une charge partielle vinylique négative sur la position β , ce qui limite également ce type de réaction.

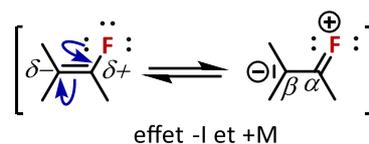


Schéma 4. Effets inductif attracteur et mésomère donneur du fluor en position vinylique.

1.1.2. Bioisostère de la fonction amide

Le motif monofluoroalcène est connu pour être un bon mime de la liaison amide, c'est pourquoi il est généralement utilisé comme bioisostère de cette fonction dans différents domaines et en particulier en chimie pharmaceutique.²⁸ En effet, leur géométrie et leur répartition des charges électroniques sont similaires (**Figure 8A**). Leurs moments dipolaires sont orientés dans la même direction bien que celui du monofluoroalcène soit plus faible (1,5 D) que celui de l'amide (3,6 D)²⁹

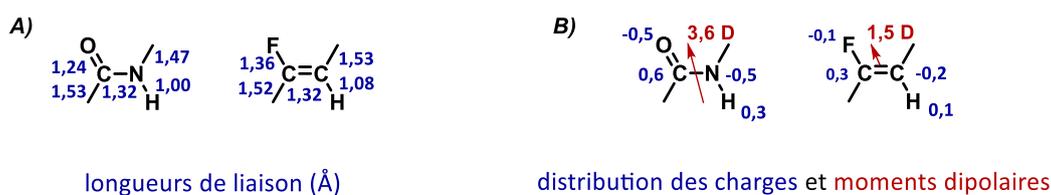


Figure 8. Analogies stérique et électronique des fonctions amide et monofluoroalcène.

En revanche, contrairement à la fonction amide, le motif monofluoroalcène n'est pas connu pour être capable de structurer une molécule par liaison hydrogène. Néanmoins, ce motif monofluoroalcène est très utilisé en tant que mime de la liaison peptidique.³⁰ En effet, la grande stabilité de ce motif, couplée à la grande force de la liaison C-F, augmente la résistance de ces fluoropeptides face aux conditions d'hydrolyse/ de dégradation enzymatique entraînant le plus souvent une meilleure biodisponibilité de ces molécules.

Cette propriété a été étudiée par Welch avec certains inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase DPP-IV contenant un fluoroalcène dont le temps de demi-vie a été mesuré jusqu'à 11 fois

²⁸ R. J. Abraham, S. L. R. Ellison, P. Schonholzer, W. A. Thomas, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2101-2110 ; b) T. Taguchi, H. Yanai, in *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, (Ed.: by Iwao Ojima), John Wiley & Sons, Chichester, UK, **2009**, pp. 257-290.

²⁹ a) N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822-5880 ; b) M. T. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1243-1246.

³⁰ a) S. Couve-Bonnaire, D. Cahard, X. Pannecoucke, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1151-1157; b) D. Guérin, I. Dez, A.-C. Gaumont, X. Pannecoucke, S. Couve-Bonnaire, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3606-3609.

supérieur à celui du composé natif avec la liaison amide (**Figure 9A**).^{31a} Par analogie, le remplacement de la première liaison peptidique de l'heptapeptide terminal du neuropeptide 26RFa par un fragment fluoroalcène a multiplié par 5 le temps de demi-vie de la molécule dans le sérum humain (**Figure 9B**).^{31b} Cette substitution de fonction empêche la dégradation des liaisons peptidiques par les peptidases, ce qui permet une meilleure stabilité du peptide.³²

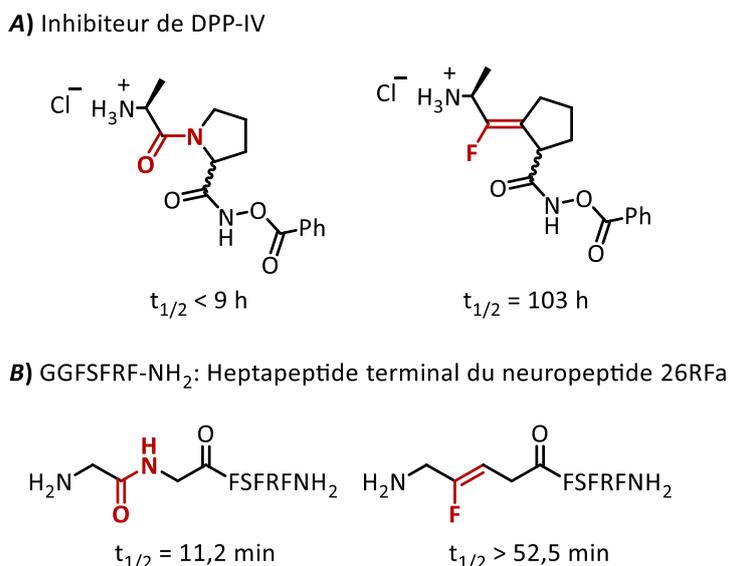


Figure 9. Comparaison des temps de demi-vie entre des composés bioactifs de type amide et fluoroalcène.

Les liaisons peptidiques existent en équilibre entre deux formes de conformères : *cisoïde* et *transoïde*. Les amides secondaires acycliques n'adoptent presque jamais la conformation *cisoïde*, sauf si l'environnement moléculaire offre des interactions de type non-covalentes qui stabilisent cette forme plus énergétique. *A contrario*, les fluoroalcènes s'isomérisent difficilement, ce qui permet de cibler sélectivement la forme *cisoïde* avec le *E*-fluoroalcène ou la forme *transoïde* avec le *Z*-fluoroalcène (**Figure 10**). Ainsi, chaque forme peut être utilisée dans des études biologiques et/ ou conformationnelles de biomolécules.

³¹ a) J. T. Welch, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.A.* **1998**, *95*, 14020-14024 ; b) C. Pierry, S. Couve-Bonnaire, L. Guilhaudis, C. Neveu, A. Marotte, B. Lefranc, D. Cahard, I. Ségalas-Milazzo, J. Leprince, X. Pannecoucke, *ChemBioChem* **2013**, *14*, 1620-1633.

³² O. Le Marec, C. Neveu, B. Lefranc, C. Dubessy, J. A. Boutin, J.-C. Do-Régo, J. Costentin, M.-C. Tonon, M. Tena-Sempere, H. Vaudry, J. Leprince, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4806-4814.

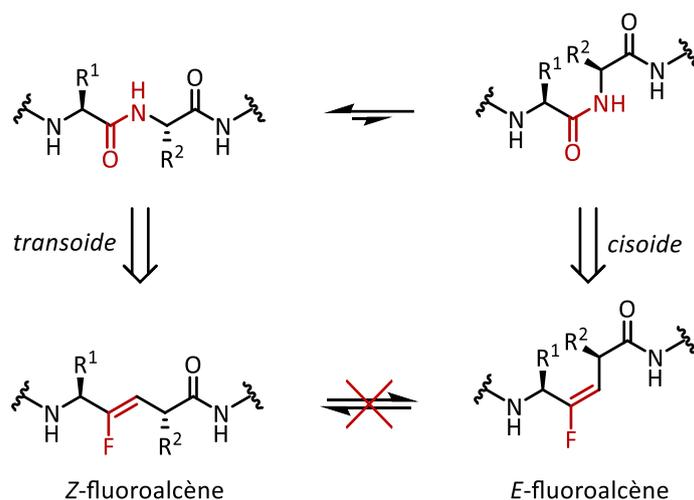


Figure 10. Analogie entre les formes *cisoid*/*transoid* d'un peptide et les configurations *E/Z* d'un fluoroalcène.

1.1.3. Applications des monofluoroalcènes

Depuis le protocole de Montréal, adopté en 1985 visant à protéger la couche d'ozone, les monofluoroalcènes sont utilisés comme agents de réfrigération.³³ Le *trans* 1,3,3,3-tétrafluoropropène et le 2,3,3,3-tétrafluoropropène ont été développés afin de remplacer les CFC et les HFC et sont considérés comme les réfrigérants de « quatrième génération » (**Figure 11**). Contrairement à leurs prédécesseurs, ces monofluoroalcènes de substitution n'ont pas d'impact néfaste pour la couche d'ozone et leurs potentiels de réchauffement climatique est moindre.³⁴

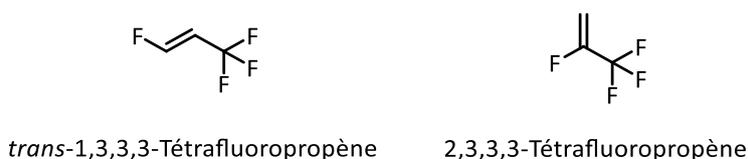


Figure 11. Nouveaux réfrigérants de quatrième génération.

Les monofluoroalcènes sont également présents dans le domaine des matériaux, notamment le monomère fluorure de vinyle utilisé pour la synthèse du PVF (présenté dans la partie 2.3. p14).²⁶ Les monofluoroalcènes sont également représentés dans le domaine pharmaceutique et les applications des molécules bioactives dans lesquelles sont intégrés les

³³ *The Montreal Protocol on substances that deplete the ozone layer: as either adjusted and/or amended in London, 1990, Copenhagen, 1992, Vienna, 1995, Montreal, 1997, Beijing, 1999*, ed. by UNEP, United Nations Environment Programme, Nairobi, **2000**.

³⁴ C. Hogue, *Chem. Eng. News* **2011**, 89, 31-32.

monofluoroalcènes, sont variées telles que des anticancéreux, anti-VIH, antidiabétiques ou antimicrobiens par exemple (**Figure 12**).^{35,36,37,38} La raison pour laquelle les monofluoroalcènes suscite un intérêt en chimie médicinale sera plus amplement expliqué dans la prochaine partie, après avoir détaillé leur synthèse.

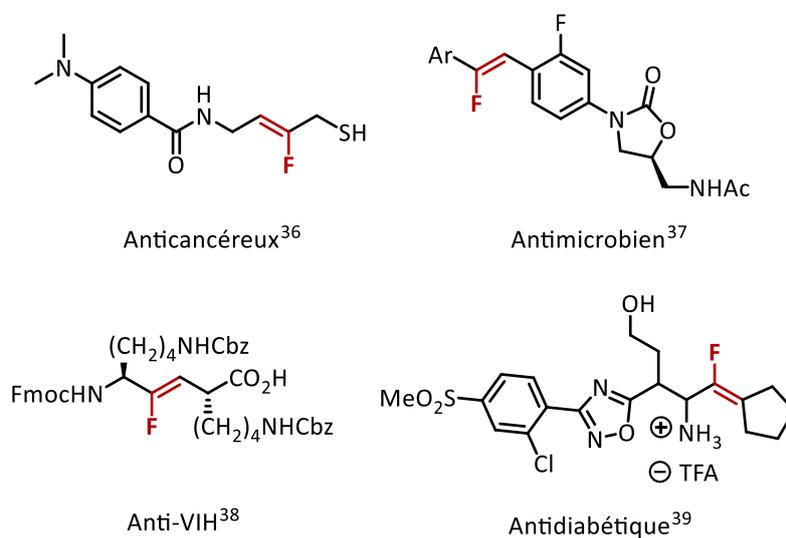


Figure 12. Exemples de monofluoroalcènes bioactifs.

2. Synthèse et fonctionnalisation des monofluoroalcènes

Parmi les nombreuses méthodes de synthèse de monofluoroalcènes, trois grands types de réaction permettant de synthétiser les monofluoroalcènes ressortent : les réactions d'addition, les réactions d'élimination et les réactions d'oléfination (**Schéma 5**).³⁹

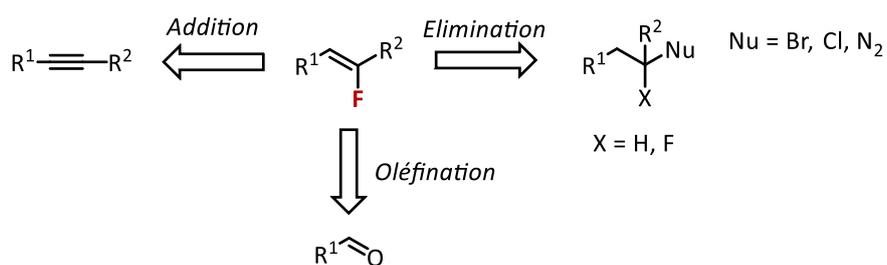


Schéma 5. Voies de synthèse pour l'accès aux monofluoroalcènes.

³⁵ S. Osada, S. Sano, M. Ueyama, Y. Chuman, H. Kodama, K. Sakaguchi, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 605-611.

³⁶ R. J. Sciotti, M. Pliushchev, P. E. Wiedeman, D. Balli, R. Flamm, A. M. Nilius, K. Marsh, D. Stolarik, R. Jolly, R. Ulrich, S. W. Djuric, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2121-2123.

³⁷ S. Oishi, H. Kamitani, Y. Kodera, K. Watanabe, K. Kobayashi, T. Narumi, K. Tomita, H. Ohno, T. Naito, E. Kodama, M. Matsuoka, N. Fujii, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2872-2877.

³⁸ S. D. Edmondson, L. Wei, J. Xu, J. Shang, S. Xu, J. Pang, A. Chaudhary, D. C. Dean, H. He, B. Leitig, K. A. Lyons, R. A. Patel, S. B. Patel, G. Scapin, J. K. Wu, M. G. Beconi, N. A. Thornberry, A. E. Weber, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2409-2413.

³⁹ a) G. Landelle, M. Bergeron, M.-O. Turcotte-Savard, J.-F. Paquin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2867-2908 ; b) M. Drouin, J.-D. Hamel, J.-F. Paquin, *Synthesis* **2018**, *50*, 881-955 ; c) G. Chelucci, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1344-1462.

Ces trois types de réaction seront abordés de manière très succincte et non exhaustive pour introduire la synthèse des monofluoroalcènes. Puis, quelques exemples de fonctionnalisation de ces monofluoroalcènes seront décrits pour, enfin, présenter les objectifs de cette thèse.

2.1. Synthèse des monofluoroalcènes

2.1.1. Réactions d'oléfination

Les réactions d'oléfination sont les plus utilisées pour la synthèse de monofluoroalcène. Depuis les travaux de Georg Wittig, pionnier dans la recherche de réaction d'oléfination,⁴⁰ ce type de réaction n'a cessé d'évoluer et a été utilisé avec succès pour la synthèse de monofluoroalcènes. En effet, en 1969, Schlosser et Zimmermann ont décrit le premier exemple d'oléfination de Wittig à partir d'ylures de phosphore fluorés, obtenant les monofluoroalcènes terminaux correspondants avec des rendements faibles à bons, sans diastéréosélectivité (**Schéma 6**).⁴¹

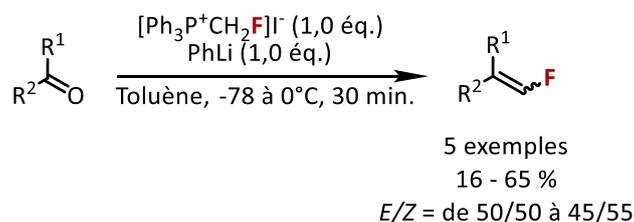


Schéma 6. Synthèse de monofluoroalcènes développée par Schlosser et Zimmermann.

En 1985, la réaction de l'ylure stabilisé avec des aldéhydes a été décrite par le groupe de Burton, permettant la synthèse de monofluoroalcènes avec des rendements modérés et une bonne sélectivité *E/Z* (**Schéma 7**).⁴² La première étape consiste à former le sel de phosphoranium qui réagit ensuite avec l'aldéhyde pour obtenir le sel de (1-fluoroalkeny1)-tri-*n*-butylphosphonium. Le groupement phosphoré est ensuite clivé par hydrolyse basique formant ainsi les alcènes fluorés correspondants.

⁴⁰ G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *9*, 1318-1330.

⁴¹ a) M. Schlosser, M. Zimmermann, *Synthesis* **1969**, 75-76 ; b) M. Schlosser, K. F. Christmann, *Synthesis* **1969**, 38-39.

⁴² D. G. Cox, N. Gurusamy, D. J. Burton, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2811-2812.

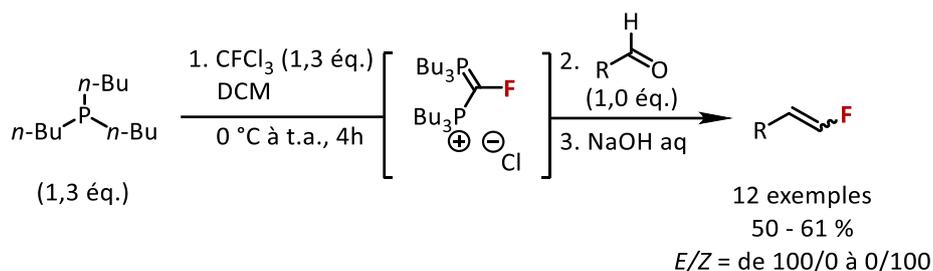


Schéma 7. Synthèse de monofluoroalcènes via une réaction de Wittig par Burton.

Les aldéhydes aliphatiques, après avoir réagi avec le dérivé phosphoré, donne accès à l'ylure non stabilisé **7** de configuration *E* (**Schéma 8A**). Néanmoins, de manière inhabituelle, les aldéhydes aromatiques donnent accès à l'ylure stabilisé **8** de configuration *Z* (**Schéma 8B**). Les interactions cation- π entre le cycle aromatique et le centre phosphonium chargé positivement favorise cette modification de stéréochimie.

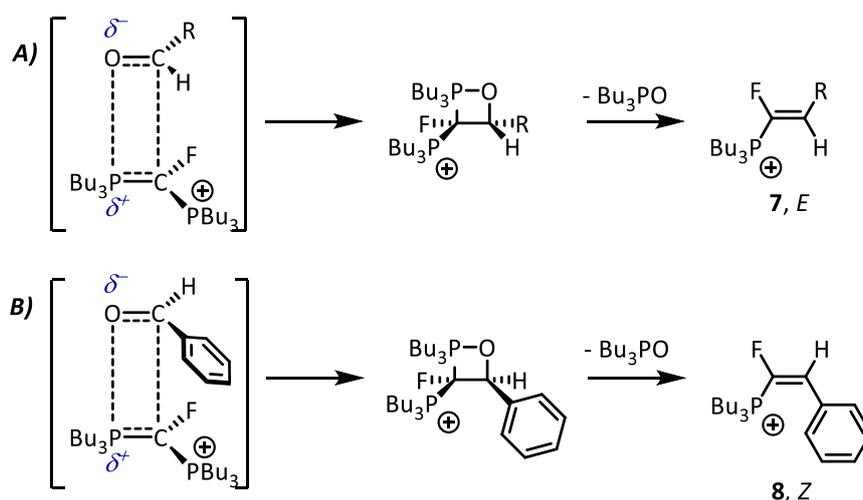


Schéma 8. Etats de transitions et formations des ylures **7** et **8**.

Par la suite, Burton a décrit pour la première fois la synthèse de *gem*-bromofluoroalcènes par une réaction d'oléfination de type Wittig, à partir de CBr_3F et de PPh_3 .⁴³ Trois décennies plus tard, en s'inspirant des travaux précédents, notre laboratoire a développé la synthèse des *gem*-bromofluoroalcènes en utilisant du diéthylzinc pour activer la réaction (**Schéma 9**).⁴⁴ Les rendements obtenus sont élevés et la sélectivité est modérée. Cette voie de synthèse a constitué une étape de synthèse clé durant cette thèse.

⁴³ R. W. Vanderhaar, D. J. Burton, D. G. Nae, *J. Fluorine Chem.* **1972**, *1*, 381-383.

⁴⁴ X. Lei, G. Dutheil, X. Pannecoucke, J.-C. Quirion, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2101-2104 ; b) L. Zoute, G. Dutheil, J.-C. Quirion, P. Jubault, X. Pannecoucke, *Synthesis* **2006**, 3409-3418.

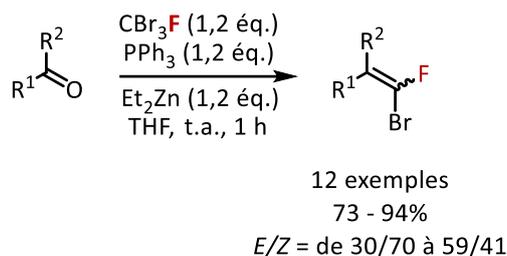


Schéma 9. Synthèse de *gem*-bromofluoroalcènes développée par notre laboratoire.

Après les travaux d'oléfination effectués par le groupe de Wadsworth et Emmons en 1961,⁴⁵ de nouvelles réactions d'oléfination de ce type ont été développées. À titre d'exemple, le groupe de Koizumi a décrit une voie de synthèse de sulfones α -fluorées α,β -insaturées avec des rendements de bons à excellents et avec, dans certain cas, une stéréosélectivité totale pour le monofluoroalcène *E* (**Schéma 10**).⁴⁶

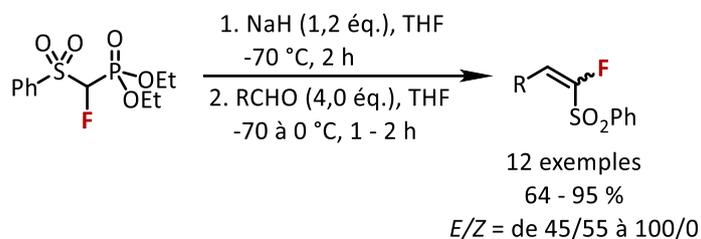


Schéma 10. Synthèse de sulfones α -fluorées α,β -insaturées.

Le groupe de Steenis et van der Gen a décrit en 2001 l'utilisation de l'oxyde de (fluorométhyl)-diphénylphosphane, préalablement préparé, dans la synthèse de Horner-Wittig de monofluoroalcènes (**Schéma 11**).⁴⁷

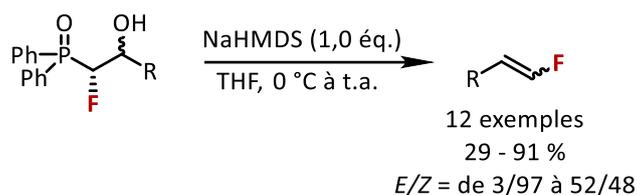


Schéma 11. Synthèse de monofluoroalcènes à partir d'oxyde de (fluorométhyl)-diphénylphosphane via une réaction de Horner-Wittig.

Les réactions d'oléfination de type Julia-Kocienski ont également été utilisées pour la synthèse de monofluoroalcènes, notamment grâce au groupe Zajc qui a été pionnier dans le développement de nouvelles conditions réactionnelles pour l'oléfination de Julia-Kocienski

⁴⁵ W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738.

⁴⁶ T. Koizumi, T. Hagi, Y. Horie, Y. Takeuchi, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3959.

⁴⁷ J. H. van Steenis, A. Van der Gen, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 897-910.

avec des α -fluoro sulfones fonctionnalisées. Par exemple, en 2012, leurs travaux ont porté sur l'optimisation de la synthèse stéréosélective d'énynes fluorés conjugués en utilisant des fluoropropargyl benzothiazol-2-yl sulfones protégées par un groupement TMS (**Schéma 12**).⁴⁸ Des rendements élevés ont été obtenus à partir de deux cétones en utilisant le LiHMDS comme base, et une sélectivité *E* a été observée dans un cas où la cétone était dissymétrique.

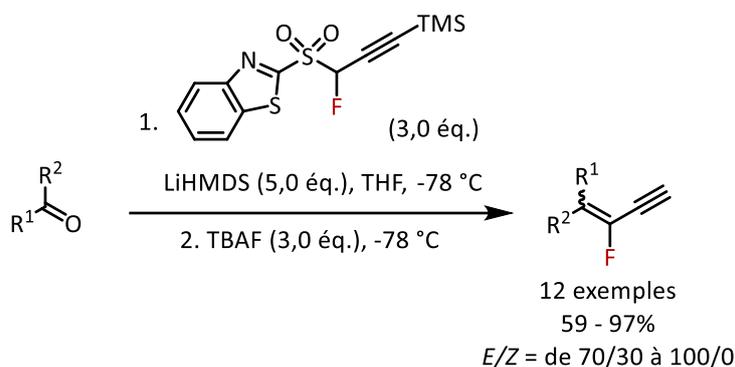


Schéma 12. Synthèse d'énynes fluorés conjugués développée par le groupe de Zajc.

En 2013, le groupe de Lequeux a développé la synthèse de différents réactifs de Julia-Kocienski par l'intermédiaire d'une réaction de Mitsunobu avec des alcools secondaires suivie d'une décarboxylation de Krapcho.⁴⁹ Ils ont ensuite engagé ces réactifs dans des réactions de Julia-Kocienski et ont obtenu les monofluoroalcènes avec des rendements modérés à bons (**Schéma 13**). La diastéréosélectivité obtenue est identique à celle habituellement observée pour la formation de monofluoroalcènes *via* la réaction de Julia-Kocienski. Les monofluoroalcènes *E* ont été obtenus lorsque des aldéhydes aromatiques ont été engagés dans la réaction, tandis que les monofluoroalcènes *Z* ont été obtenus avec des aldéhydes aliphatiques.

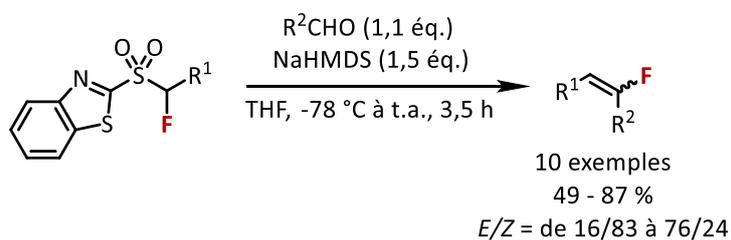


Schéma 13. Synthèse de monofluoroalcènes par réaction de Julia-Kocienski.

⁴⁸ R. Kumar, B. Zajc, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8417-8427.

⁴⁹ F. Larnaud, J. Malassis, E. Pfund, B. Linclau, T. Lequeux, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2450-2453.

2.1.2. Réactions d'élimination

Les synthèses de monofluoroalcènes peuvent également être réalisées *via* les réactions d'élimination de sulfoxyde ou de sélénioxyde. En 1992, l'équipe de Tomoda a développé une méthode de synthèse stéréosélective de monofluoroalcènes Z avec des rendements moyens à excellents (**Schéma 14**).⁵⁰

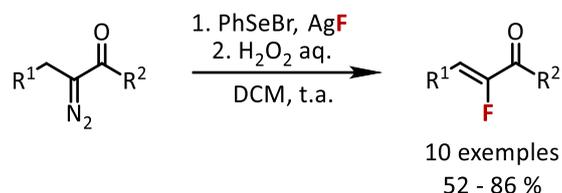


Schéma 14. Synthèse de monofluoroalcènes *via* une réaction d'élimination de sélénioxydes.

La synthèse de sulfones et de cétones α -fluorées α,β -insaturées par une substitution nucléophile puis une élimination de sulfone a été décrite par le groupe de Olah en 2008 (**Schéma 15**).⁵¹ Les rendements modérés à élevés ainsi que l'excellente stéréosélectivité rendent cette méthode de synthèse efficace.

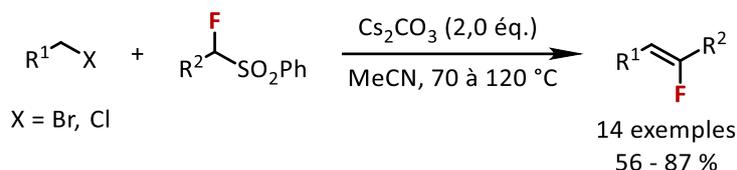


Schéma 15. Réaction d'élimination de sulfones pour la synthèse de monofluoroalcènes.

L'exemple le plus récent décrit dans la littérature est celui du groupe de Shibatomi dans lequel des α -fluorénones sont obtenues par élimination de chlore avec des rendements moyens à élevés et une diastéréosélectivité totale (**Schéma 16**).⁵² Les α,α -chlorofluorocétones sont préalablement obtenues par une chloration décarboxylative des acides carboxyliques correspondants.

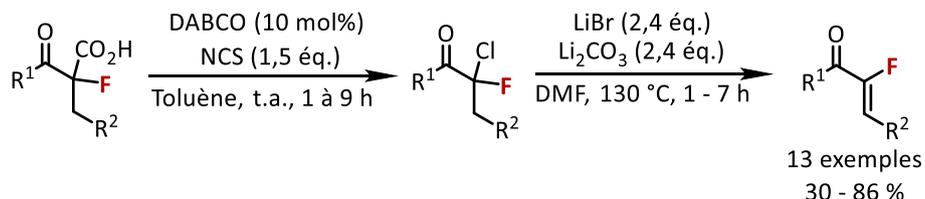


Schéma 16. Synthèse d' α -fluorénones par élimination du chlore.

⁵⁰ Y. Usuki, M. Iwaoka, S. Tomoda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1148-1149.

⁵¹ G. K. S. Prakash, S. Chacko, H. Vaghoo, N. Shao, L. Gurung, T. Mathew, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1127-1130.

⁵² A. Naruse, K. Kitahara, S. Iwasa, K. Shibatomi, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 691-693.

2.1.3. Réactions d'addition

Les synthèses de monofluoroalcènes par réaction d'addition sont moins répandues. En effet, le coût et/ ou la dangerosité de ces méthodes ne leur permettent pas d'être privilégiées face aux réactions d'oléfination et d'élimination.

En 2004, le groupe de Hara et Yoshida a développé une réaction d'addition d'iodoniums sur des alcynes afin d'obtenir des iodoniums β -fluorés α,β -insaturés avec de bons rendements et d'excellente sélectivité (**Schéma 17**).⁵³

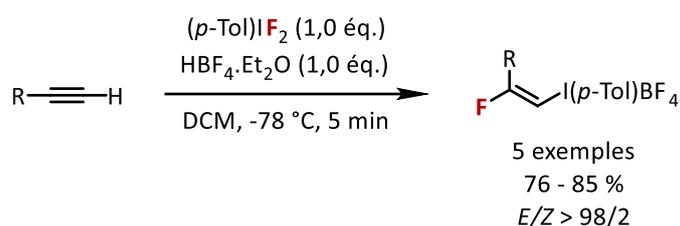


Schéma 17. Synthèse d'iodoniums β -fluorés α,β -insaturés via une réaction d'addition.

L'équipe de Sadighi a réalisé en 2007 l'hydrofluoruration d'alcynes internes, en utilisant une source douce d'HF, catalysée par un complexe à base d'or (**Schéma 18**).⁵⁴

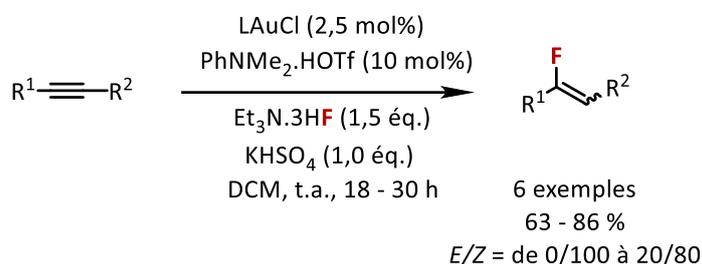


Schéma 18. Réaction d'addition d'HF sur des alcynes catalysée à l'or.

Plus récemment, en 2018, l'hydrofluoruration stéréosélective catalysée à l'or (I) d'alcynes pauvres en électrons (GEA) a été décrite par le groupe de Toste (**Schéma 19**).⁵⁵ Des aldéhydes, amides, esters, cétones et nitriles α,β -insaturés fluorés ont été isolés avec des rendements modérés à bons. À l'exception de quatre exemples sur vingt-neuf, les monofluoroalcènes (Z) ont été obtenus avec une diastéréosélectivité supérieure à 97%.

⁵³ M. Yoshida, K. Kawakami, S. Hara, *Synthesis* **2004**, 2821-2826.

⁵⁴ J. A. Akana, K. X. Bhattacharyya, P. Müller, J. P. Sadighi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7736-7737.

⁵⁵ T. J. O'Connor, F. D. Toste, *ACS Catal.* **2018**, 5947-5951.

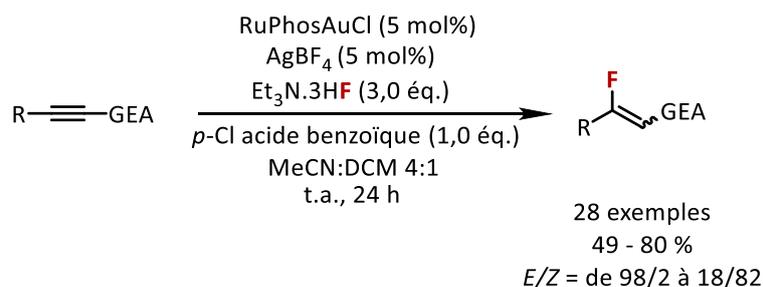


Schéma 19. Réaction d'hydrofluoration catalysée à l'or sur des alcynes.

La même année, l'équipe de Kitamura a décrit la réaction d'alcynes avec PhIO et Py.HF suivie d'un traitement avec BF₃.OEt₂ obtenant les β-fluorovinylidonium tétrafluoroborates correspondants avec des rendements bons à élevés (**Schéma 20**).⁵⁶ La préparation des sels de β-fluorovinylidonium peuvent être préparés sans ArIF₂, ce qui représente l'avantage majeur de ces méthodes.

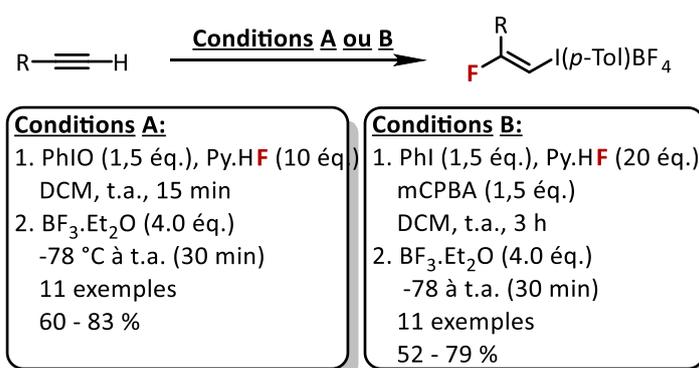


Schéma 20. Synthèse de sels de β-fluorovinylidonium.

Une fois synthétisés, les monofluoroalcènes peuvent être fonctionnalisés en position géminée du fluor, en formant une nouvelle liaison de type C-C ou C-hétéroatome. Après cette liste non exhaustive de méthodes de synthèse de monofluoroalcènes, nous allons maintenant aborder succinctement, dans les paragraphes suivants, la fonctionnalisation des fluoroalcènes.

2.2. α-Fonctionnalisation des monofluoroalcènes

Dans la plupart des cas, la transformation des fluoroalcènes repose sur l'addition d'un nucléophile sur des composés de type *gem*-difluorostyrènes, suivie d'une élimination du

⁵⁶ T. Kitamura, S. Mizuno, K. Muta, J. Oyamada, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2773-2778.

fluorure (ou substitution nucléophile vinylique SN_V), ce qui conduit généralement à une faible stéréosélectivité (**Schéma 21**).^{39, 57}

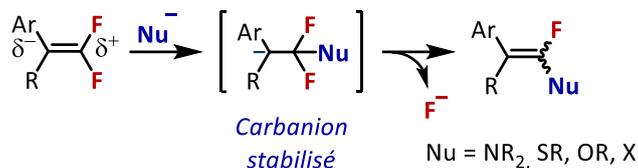


Schéma 21. Addition d'un nucléophile sur des gem-difluoroalcènes suivie d'une élimination de fluorure.

Pour rappel, le motif monofluoroalcène est bien connu comme mime de l'unité amide/peptide. Ce groupement monofluoroalcène pourrait également être étendu à d'autres classes importantes de dérivés de fonctions acides comme les urées, les carbamates ou les S-thiocarbamates. En effet, l' α -fonctionnalisation de monofluoroalcènes permettrait d'étendre le potentiel mimétique des fluoroalcènes, notamment en obtenant des alcènes gem-fluorohétéroatomes. Le développement de telles réactions pourrait donner ainsi accès à des mimes de phosphates (hétéroatome = P), d'urées (hétéroatome = N), de carbamates ou S-thiocarbamates (hétéroatome = O) ainsi que des synthons de post-fonctionnalisation très intéressants lorsque ces hétéroatomes seraient du bore, du silicium ou encore des halogènes (**Schéma 22**).⁵⁸

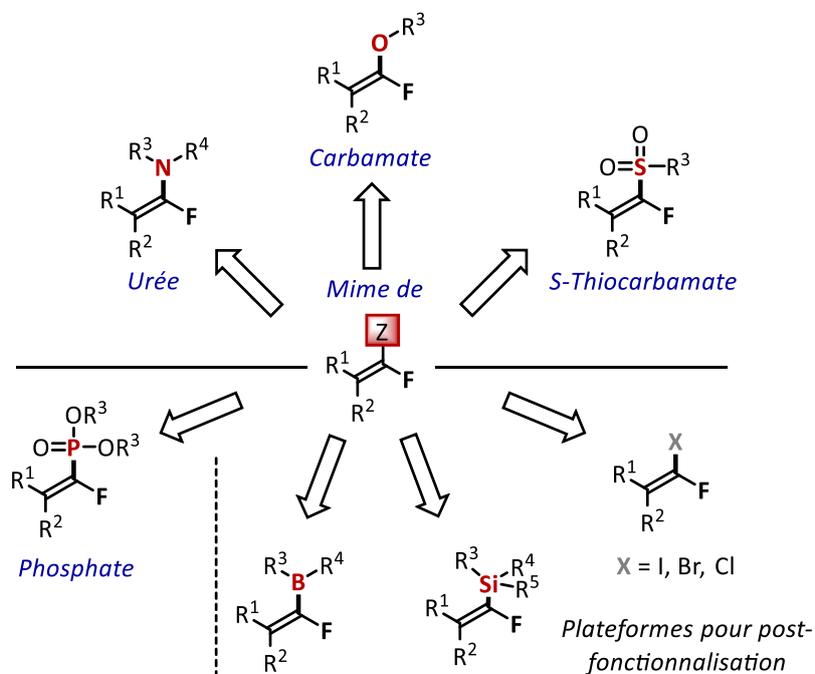


Schéma 22. Intérêt des fluoroalcènes substitués par un hétéroatome en position géminée.

⁵⁷ C. F. Bernasconi, Z. Rappoport, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 993-1003.

⁵⁸ S. Morand, P. Jubault, J.-P. Bouillon, S. Couve-Bonnaire, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 17273-17292.

Par exemple, Thibaudeau et ses collègues ont récemment démontré, par des mesures de potentiels électrostatiques, que les α -fluoroénamines pouvaient être utilisées comme isostères des urées (**Schéma 23**).⁵⁹

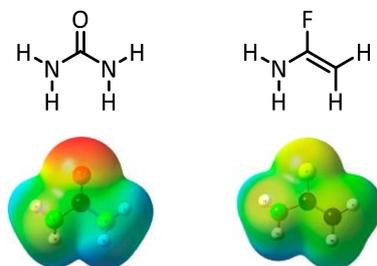


Schéma 23. Potentiels électrostatiques de l'urée et de la fluoroénamine mesurés par l'équipe de Thibaudeau.

Nous allons décrire quelques exemples de réaction, non exhaustifs, menant à des composés *gem*-fluorés substitués par différents hétéroatomes : O, N, S, P, B (un exemple de chaque type).

Le groupe de Cao a développé une synthèse efficace d'éthers α -fluorovinyles de pyrazolyle.⁶⁰ La réaction entre les *gem*-difluoroalcènes et les pyrazolin-5-ones, en présence de *t*BuOK comme base dans le DMSO à 60 °C, produit des dérivés de pyrazolone (**Schéma 24**). Les produits souhaités ont été obtenus avec des rendements faibles à excellents. Les rendements de réaction étaient meilleurs pour les *gem*-difluoroalcènes portant des groupes électroattracteurs ; ces substituants ont amélioré la stabilisation du carbanion de l'intermédiaire réactionnel avant l'élimination d'un fluorure.

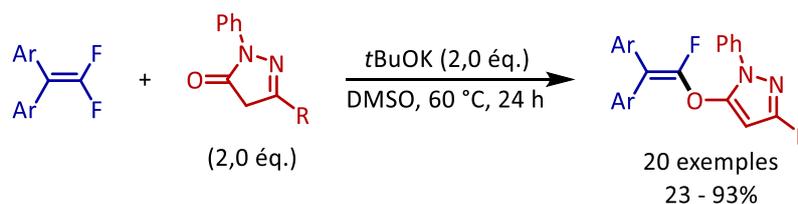


Schéma 24. Synthèse d'éthers α -fluorovinyles de pyrazolyle.

⁵⁹ a) G. Compain, K. Jouvin, A. Martin-Mingot, G. Evano, J. Marrot, S. Thibaudeau, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5196-5198; b) B. Métayer, G. Compain, K. Jouvin, A. Martin-Mingot, C. Bachmann, J. Marrot, G. Evano, S. Thibaudeau, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 3397-3410.

⁶⁰ a) M. Wang, F. Liang, Y. Xiong, S. Cao, *RSC Adv.* **2015**, 5, 11996-11999 ; b) T. Huang, X. Zhao, X. Ji, W. Wu, S. Cao, *J. Fluorine Chem.* **2016**, 182, 61-68.

Hao, Yang et leurs collègues ont rapporté en 2017 un accès doux et efficace à divers 2-fluoroindoles *N*-substitués, à partir de *gem*-difluorostyrènes et d'arylamines.⁶¹ Tout d'abord, un couplage de Buchwald-Hartwig est effectué, suivi d'une réaction de cyclisation (**Schéma 25**). Les deux réactions de couplage croisé et de cyclisation tolèrent divers substituants électrodonneurs ou électroattracteurs sur les cycles aromatiques des substrats difluorostyrènes et anilines.

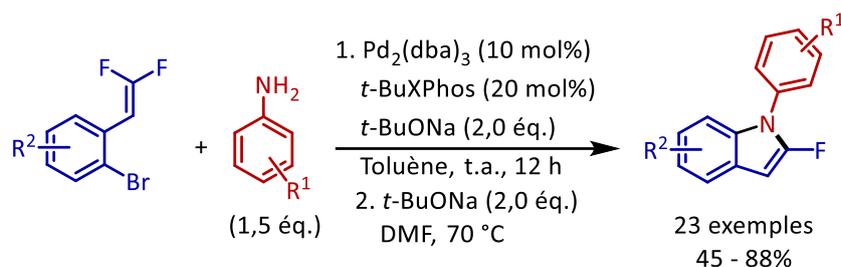


Schéma 25. Synthèse de 2-fluoroindoles *N*-substitués.

En 2021, le groupe de Shi a mis au point une méthode hautement *E*-sélective pour synthétiser diverses α -fluoro- β -arylcénylsulfones avec des rendements bons à excellents (**Schéma 26**). Leur méthode tolère des groupes fonctionnels de nature électronique différente en position *ortho*, *mé*ta ou *para* des noyaux aromatiques (nitrile, ester, halogène, méthoxy, CF₃). Leur méthode a également été appliquée aux produits naturels complexes pour une fonctionnalisation ultérieure.⁶²



Schéma 26. Synthèse de α -fluoro- β -arylcénylsulfones.

En 2019, Hao, Yang et leurs collègues ont développé une nouvelle réaction dans des conditions douces en utilisant le DBU comme base dans le DMF à température ambiante, pour préparer des oxydes d' α -fluorovinylphosphines, à partir de *gem*-difluoroalcènes et principalement d'oxyde de diphenylphosphine avec quelques exemples à partir d'oxyde de dialkylphosphine ou de diméthylphosphite (**Schéma 27**).⁶³ Ils ont obtenu des rendements modérés à élevés bien

⁶¹ B. Zhang, X. Zhang, J. Hao, C. Yang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1780-1783.

⁶² Y. Li, X. Li, X. Li, D. Shi, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 6983-6993.

⁶³ Y. Peng, X. Zhang, X. Qi, Q. He, B. Zhang, J. Hao, C. Yang, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 1170-1177.

qu'avec une faible sélectivité *E/Z*. Néanmoins, la plupart des composés *E* et *Z* ont pu être séparés par chromatographie sur colonne.

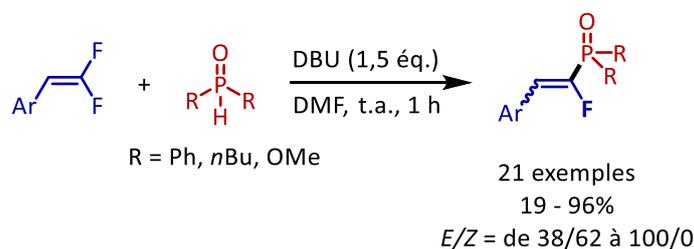


Schéma 27. Conditions développées par le groupe de Hao et Yang pour la synthèse d'oxyde d' α -fluorovinylphosphines.

En 2017, l'équipe de Cao a développé une borylation de *gem*-difluoroalcènes catalysée par le cuivre (I), en utilisant B_2Pin_2 , Cu(OAc) et Xantphos en présence de NaOtBu à température ambiante (**Schéma 28**).⁶⁴ Ils ont appliqué leur réaction sur un large champ de substrats (20 exemples) pour obtenir les *Z*- α -fluorovinylboronates avec des rendements modérés à bons et d'excellentes sélectivités.

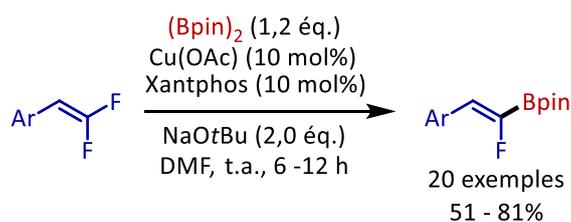


Schéma 28. Borylation de *gem*-difluoroalcènes catalysée par du Cu (I).

De nombreuses autres méthodes de synthèse de ce type de fluoroalcènes existent mais nous ne les développerons pas ici. Seuls les accès en rapport avec les molécules développées durant la thèse seront ensuite détaillés.

III. Objectifs de thèse

Dans la mesure où la stéréodifférentiation est très complexe avec deux atomes de fluor sur la double liaison, l'utilisation d'autres substrats fluorés tels que les *gem*-bromofluoroalcènes devrait permettre une meilleure sélectivité. Actuellement, il n'existe pas une grande diversité de voies d'accès aux monofluoroalcènes substitués en position α par un hétéroatome ; la

⁶⁴ J. Zhang, W. Dai, Q. Liu, S. Cao, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3283-3286.

plupart des réactions reposent sur l'utilisation de *gem*-difluoroalcènes et mènent à une stéréosélectivité limitée. Par conséquent, il est toujours intéressant et pertinent de développer de nouvelles stratégies vers une formation générale, efficace et stéréosélective de ces fluoroalcènes.

L'objectif de cette thèse est donc de développer de nouvelles méthodes plus sélectives de synthèse d' α -fluoroalcènes. Pour augmenter cette sélectivité, des substrats dissymétriques ont été utilisés tels que des acides fluoroacryliques ou des alcènes *gem*-bromofluoroalcènes (**Schéma 29**). Ces substrats feront l'objet d'études de fonctionnalisation en position α par des hétéroatomes, plus précisément le phosphore, l'iode, et l'azote.

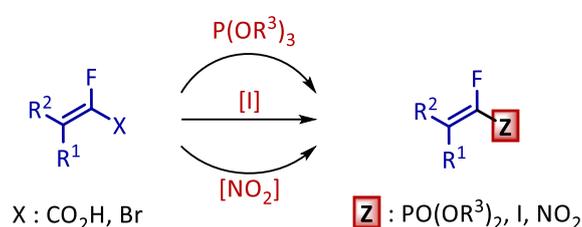


Schéma 29. Objectifs de la thèse.

Ce manuscrit sera donc divisé en trois chapitres. Le premier chapitre débutera par l'introduction du phosphore et de ses dérivés, puis de rappels sur la photochimie. Nous décrirons ensuite l'élaboration d'une nouvelle voie de synthèse d' α -fluorovinylphosphonates à partir de *gem*-bromofluoroalcènes en utilisant des conditions de catalyse photoredox.

Le deuxième chapitre concernera l' α -iodofonctionnalisation d'acides fluoroacryliques. La décarboxylation suivie d'une halogénéation est plus communément connue sous le nom de réaction de Hunsdiecker, dont nous ferons la description de l'état de l'art puis de l'étude menée dans la thèse.

Enfin, quelques perspectives concernant la nitration d'acides fluoroacryliques seront présentées dans le troisième chapitre pour conclure ces travaux de thèse portant sur l' α -fonctionnalisation d'alcènes fluorés.

**CHAPITRE I. SYNTHÈSE DE FLUOROVINYLPHOSPHONATES
PAR CATALYSE PHOTOREDOX**

I. Etat de l'art

1. Le phosphore, les phosphates et les vinylphosphonates

1.1. Le phosphore

1.1.1. Histoire

Le phosphore blanc a été isolé pour la première fois en 1669 par Hennig Brand, chimiste allemand en distillant et concentrant l'urine humaine ; 1 110 L d'urine étaient nécessaires pour obtenir 60 g de phosphore. Une technique différente d'obtention du phosphore, par séparation du phosphore des os ou des roches en utilisant de l'acide sulfurique, a été ensuite développée au cours du 18^{ème} siècle. Cette découverte a révolutionné le milieu agricole puisque les scientifiques ont constaté l'effet bénéfique du phosphore sur les plantes, notamment lors de leur croissance. Enfin, la dernière et actuelle technique d'extraction a été mise au point par James Burgess Readman en 1888 ; son principe repose sur la réduction d'apatite, en présence de charbon et de silice, dans un four à arc électrique avec des températures allant de 1 150 à 1 400 °C.

1.1.2. Généralités du phosphore

Le phosphore est un élément présent dans la matière vivante et dans l'environnement naturel,⁶⁵ et peut se trouver sous deux formes. La première est la forme inorganique, dont le phosphore peut être soit cristallisé (sels de calcium, de fer ou d'aluminium), soit fixé ou adsorbé à la surface des particules et de ses constituants (carbonate de calcium, hydroxyde de Fer et d'Aluminium, argile). La seconde forme, qui fera l'objet du prochain chapitre, est organique et correspond à l'ensemble des phosphates de la matière organique animale et végétale.

⁶⁵ J. Némery, J. Garnier, *Nature Geosci.* **2016**, 9, 343-344.

1.2. Les phosphates

1.2.1. Généralités

Par définition, un phosphate est un sel avec une entité anionique construite soit d'une seule molécule de PO_4^{3-} (**Figure 13A**) soit par la condensation de plusieurs anions PO_4^{3-} (**Figure 13B**).⁶⁶ Il existe également des phosphates dans lesquels un ou plusieurs atomes d'oxygène ont été substitués par d'autres atomes, tels que l'hydrogène, le soufre ou le fluor. Les monophosphates $[\text{PO}_4^{3-}]$ adoptent un arrangement tétraédrique presque régulier de quatre atomes d'oxygène entourant un atome de phosphore central, ce qui leur permet d'être la forme de phosphate la plus stable et la seule forme que l'on trouve dans le monde naturel.

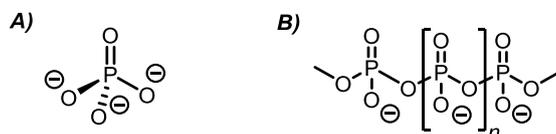


Figure 13. A) Structure du fragment PO_4^{3-} ; B) Structure du PO_4^{3-} condensé.

En chimie organique, la fonction phosphate peut être déclinée selon trois formes d'esters : monoester, diester ou triester de phosphate (**Figure 14**). L'introduction de substituants à proximité du groupe acide phosphonique a une influence sur le pKa. Par exemple dans l'eau, les valeurs des pKa des fonctions acides des monoesters *n*-hexyl phosphonique et phénylphosphonique ont été mesurées à 2,6 et 7,9 pour le premier,⁶⁷ et 1,42 et 6,92 pour le second.⁶⁸

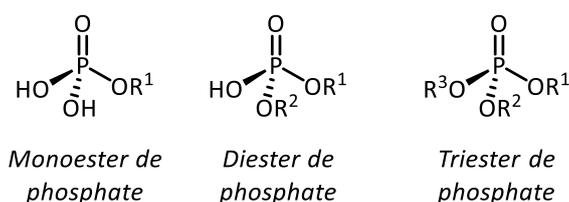


Figure 14. Structures des phosphates organiques.

Les esters de phosphate, de par leur géométrie pyramidale, peuvent fournir une interaction forte avec une cible biologique. Leurs propriétés de chélation di- ou trivalentes et leur

⁶⁶ M.-T. Averbuch-Pouchot, A. Durif, *Topics in Phosphate Chemistry*, Singapour : World Scientific publishing Co. Pte. Ltd, **1996**.

⁶⁷ L. D. Freedman, G. O. Doak, *Chem. Rev.* **1957**, 57, 479-523.

⁶⁸ R. G. Franz, *AAPS PharmSci.* **2001**, 3, E10.

disponibilité à accepter et/ou donner des liaisons hydrogène, permettent de moduler la sélectivité des composés organophosphorés bioactifs.

1.2.2. Intérêt biologique de la fonction phosphate

a. Rôles biologiques

Les réactions chimiques impliquant la formation ou le clivage d'une liaison P-O d'un motif phosphate sont omniprésentes dans le milieu biologique. Les phosphates organiques jouent un rôle clé dans les principaux processus biochimiques, notamment lors de l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) où un motif phosphate est éliminé pour obtenir l'adénosine diphosphate (ADP).⁶⁹ Cette réaction constitue l'une des principales sources d'énergie biochimique. Le motif phosphate est également présent dans l'ADN et l'ARN (sous forme de diester), des phosphoprotéines et des phospholipides (**Figure 15**).⁷⁰

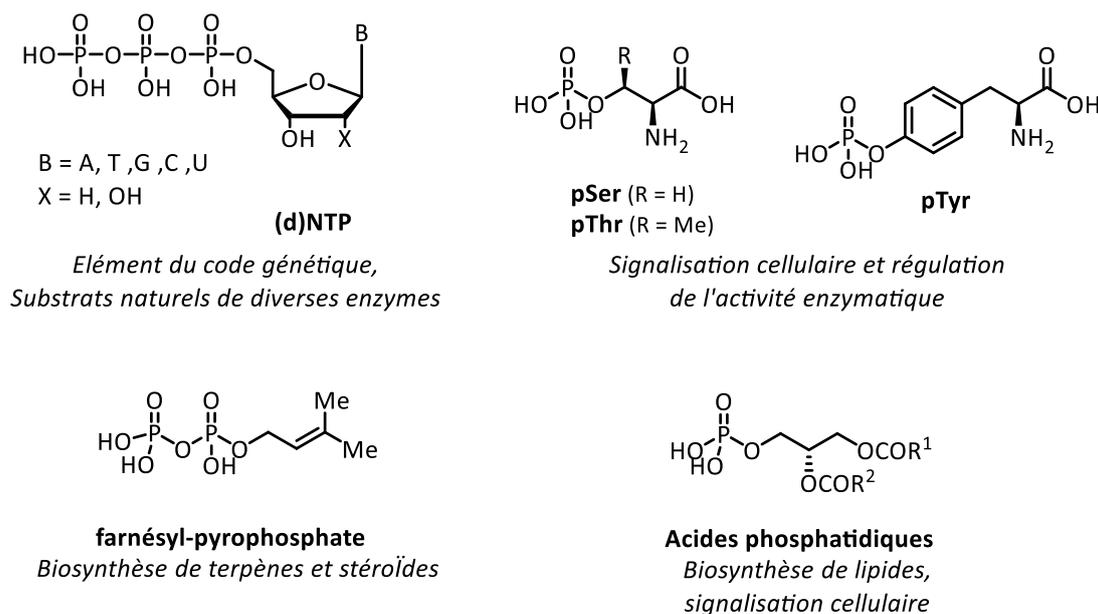


Figure 15. Phosphates bioactifs.

⁶⁹ a) Westheimer, F. H. *Science* **1987**, 235, 1173-1178; b) S. C. L. Kamerlin, P. K. Sharma, R. B. Prasad, A. Warshel, *Quart. Rev. Biophys.* **2013**, 46, 1-132 ; c) C. Bergwitz, H. Juppner, *Adv. Chronic Kidney Dis.* **2011**, 18, 132-144 ; d) C. S. Demmer, N. Krogsgaard-Larsen, L. Bunch, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 7981-8006.

⁷⁰ M. Shevchuk, Q. Wang, R. Pajkert, J. Xu, H. Mei, G.-V. Röschenthaler, J. Han, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 2912-2968.

Le transfert de motif phosphoryle d'une entité à une autre a également un rôle principal en biosynthèse et permet le contrôle de messagers secondaires, la régulation des fonctions des protéines et la maintenance de l'intégrité du matériel génétique.⁶⁹

b. Applications pharmaceutiques

Le motif phosphate, de par son omniprésence dans le milieu biologique, constitue une des fonctions les plus importantes dans la conception de médicaments. Ainsi, plus de 37 phosphoesters et phosphodiester sont aujourd'hui sur le marché.⁷¹ La fonction phosphate est représentée dans différentes classes de médicaments : anti-viral, sédatif, anti-infectieux, par exemple (**Figure 16**).⁷²

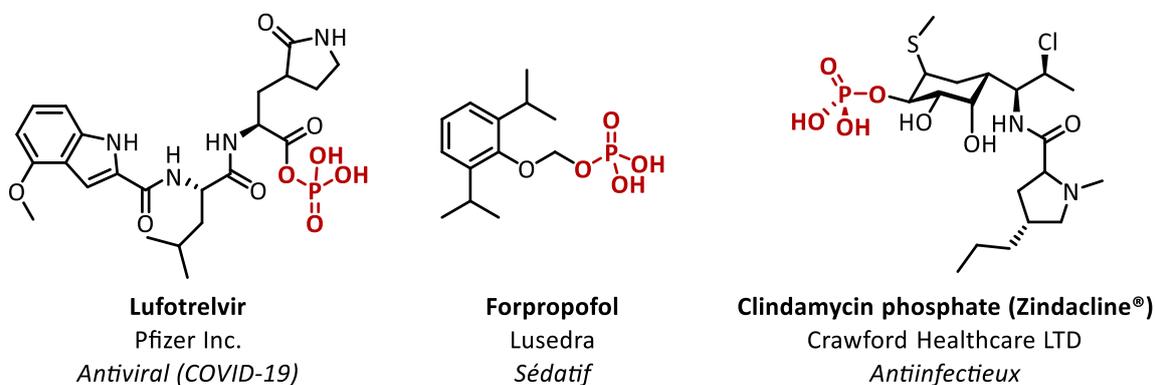


Figure 16. Exemples de composés organophosphorés bioactifs approuvés par la FDA.

En revanche, la facilité d'hydrolyse de la fonction phosphate en milieu biologique constitue un inconvénient majeur pour la conception de composés organophosphorés à visée médicinale, à l'exception des prodrogues. C'est pourquoi, de nouveaux mimes de phosphates non-hydrolysables ont été développés en s'inspirant des phosphonates. En effet, les travaux pionniers du groupe de Blackburn, effectués il y a plus de quarante ans, ont montré que des phosphonates fluorés dérivés de l'ATP avaient des propriétés physico-chimiques, telles que l'acidité et la répartition électronique, similaires à celles des phosphates correspondants avec un surcroît de stabilité, faisant de ces fonctions des mimes stables de phosphates (**Figure 17**).⁷³

⁷¹ H. Yu, H. Yang, E. Shi, W. Tang, *Med. Drug Discov.* **2020**, *8*, 100063-100082.

⁷² A. Fulmali, S. S. Bharate, *Drug Dev. Res.* **2022**, *83*, 1059-1074.

⁷³ a) G. M. Blackburn, A. Kent, *J. Chem. Soc. Chem Comm.* **1981**, 1188-1190 ; b) G. M. Blackburn, D. E. Kent, F. Kolkman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1984**, 1119-1125.

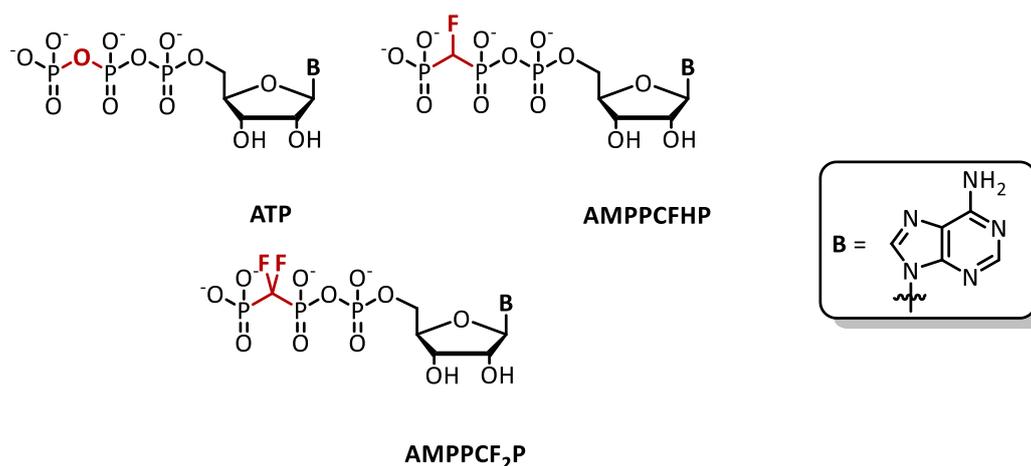


Figure 17. Structures de l'ATP et des analogues fluorés étudiés par Blackburn.

Ainsi, les α -fluorophosphonates, les α,α -difluorophosphonates,^{70,73} les vinylphosphonates et les α -fluorovinylphosphonates peuvent être utilisés en tant que bioisostères de la fonction phosphate.⁷⁴ Parmi ces composés, seuls les vinylphosphonates et les α -fluorovinylphosphonates seront décrits dans la prochaine section.

1.3. Les vinylphosphonates et les α -fluorovinylphosphonates

1.3.1. Les vinylphosphonates

Avant de décrire les α -fluorovinylphosphonates, il est important d'introduire au préalable les vinylphosphonates dont leur récente utilisation en tant que bioisostères de la fonction phosphate s'est révélée être efficace. En effet, plusieurs exemples d'incorporation du motif vinylphosphonate (VP) dans la structure de petits ARNs interférents (« small-interfering RNA » (siRNA)), pouvant inhiber l'expression de gènes pathogènes par le biais d'une extinction génétique post-transcriptionnelle, ont été rapportés dans la littérature.⁷⁵ Le plus récent a été décrit en 2016 par le groupe de Jadhav, dont l'étude portait sur l'incorporation du motif 5'-(*E*)-vinylphosphonate au sein de conjugués siRNA-GalNAc qui est un ligand très efficace du récepteur asialoglycoprotéine permettant l'absorption et l'élimination de glycoprotéines

⁷⁴ V. D. Romanenko, V. P. Kukhar, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3868-3935.

⁷⁵ a) W. F. Lima, T. P. Prakash, H. M. Murray, G. A. Kinberger, W. Li, A. E. Chapell, C. S. Li, S. F. Murray, H. Gaus, P. S. Seth, E. E. Swayze, S. T. Crooke, *Cell* **2012**, *150*, 883-894 ; b) T. P. Prakash, W. F. Lima, H. M. Murray, S. Elbashir, W. Cantley, D. Foster, M. Jayaraman, A. E. Chappell, M. Manoharan, E. E. Swayze, S. T. Crooke, *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 1402-1406.

circulantes (**Figure 18**).⁷⁶ Ils ont démontré que cette modification permettait d'augmenter jusqu'à 20 fois l'activité *in vitro* et jusqu'à 3 fois l'activité *in vivo* des conjugués siRNA-GalNAC par rapport au phosphate correspondant **1**, ce qui permet d'augmenter la charge de la protéine Argonaute 2 et d'améliorer la stabilité métabolique.

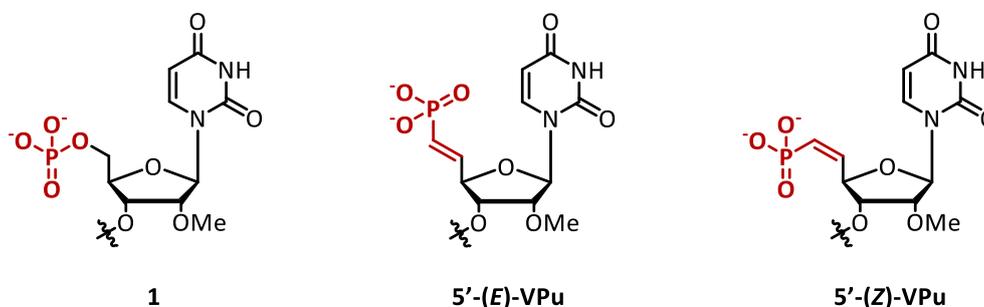


Figure 18. Structures des différents analogues d'un composé organophosphoré bioactif.

Les α -fluorovinylphosphonates, analogues fluorés des vinylphosphonates, constituent une autre variété de mimes de la fonction phosphate.⁵⁸

1.3.2. Les α -fluorovinylphosphonates

a. Bioisostérie de la fonction phosphate

Après avoir étudié les α -fluorophosphonates et les α,α -difluorophosphonates (**Figure 17**),⁷³ Blackburn a décrit la synthèse d' α -fluorovinylphosphonates et a montré leur capacité à agir également comme mimes stables de phosphates.⁷⁷ Il a observé, dans un premier temps que le vinylphosphonate **5** a un déplacement chimique ^{31}P d'une part plus proche de celui du phosphate parent **2** que l'alkylphosphonate **3** correspondant et d'autre part équivalent à celui de l' α -fluorophosphonate **4** (**Figure 19**).

⁷⁶ a) R. Parmar, J. L. S. Willoughby, J. Liu, D. J. Foster, B. Brigham, C. S. Theile, K. Charisse, A. Akinc, E. Guidry, Y. Pei, W. Strapps, M. Cancilla, M. G. Stanton, K. G. Rajeev, L. Sepp-Lorenzino, M. Manoharan, R. Meyers, M. A. Maier, V. Jadhav, *ChemBioChem* **2016**, *17*, 985-989 ; b) R. G. Parmar, C. R. Brown, S. Matsuda, J. L. S. Willoughby, C. S. Theile, K. Charissé, D. J. Foster, I. Zlatev, V. Jadhav, M. A. Maier, M. Egli, M. Manoharan, K. G. Rajeev, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 734-744 ; c) K. G. Rajeev, M. Manoharan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16958-16961 ; d) P. K. Grewal, *Methods Enzymol.* **2010**, *479*, 223-241.

⁷⁷ a) G. M. Blackburn, M. J. Parratt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1270-1271; b) G. M. Blackburn, M. J. Parratt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1417-1424.

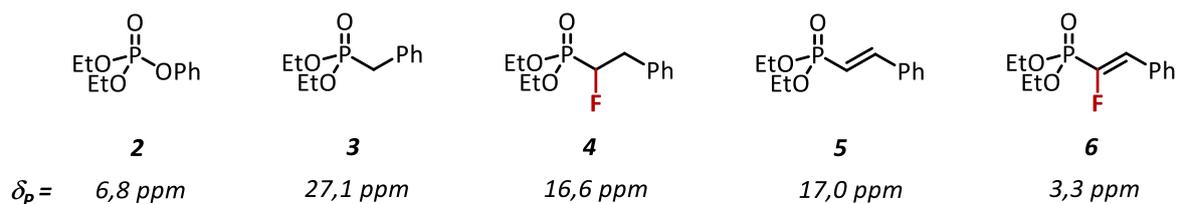


Figure 19. Données RMN ^{31}P de phosphates, phosphonates, et fluorovinylphosphonates.

Ainsi, en combinant α -fluorophosphonates et vinylphosphonates, le groupe de Blackburn a également démontré que les α -fluorovinylphosphonates sont des analogues de la fonction phosphate. En effet, l'analyse des déplacements chimiques obtenus en RMN ^{31}P a permis de mesurer un environnement électronique de l'atome phosphore du fluorovinylphosphonate **6** similaire à celui du phosphate **2**. Les analyses infrarouge ont également démontré que la liaison P=O de l' α -fluorovinylphosphonate **10** a une longueur comprise entre celles des alkylphosphonates **8** et **9** et du phosphate **7** (**Figure 20**). En revanche, la double liaison de l' α -fluorovinylphosphonate rigidifie la structure en bloquant la rotation du groupement phosphoré, ce qui n'est pas le cas des phosphates. Ainsi, les α -fluorovinylphosphonates sont surtout considérés comme de bons mimes iso-électroniques des phosphates.

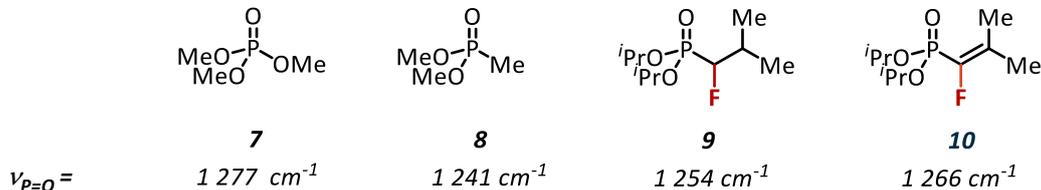


Figure 20. Données IR de phosphates, phosphonates, et fluorovinylphosphonates.

b. Applications des α -fluorovinylphosphonates en chimie médicinale

Ce concept a ensuite été exploité par certains auteurs en intégrant le motif α -fluorovinylphosphonate en tant que mime non hydrolysable de la fonction phosphate, ce qui a permis de créer des biomolécules au profil thérapeutique amélioré. C'est le cas, par exemple, pour l'équipe de Prestwich qui a synthétisé un analogue de phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PtdIns(4,5)P₂) qui est un élément essentiel dans la signalisation cellulaire ou la régulation de l'activité de nombreux canaux ioniques (**Figure 21A**).⁷⁸ L'hydrolyse de PtdIns(4,5)P₂ par la phospholipase C provoque un dysfonctionnement des canaux TRP

⁷⁸ H. Zhang, Y. Xu, Z. Zhang, E. R. Liman, G. D. Prestwich, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5642-5643.

(Transient Receptor Potential) allant jusqu'à la perte d'activité de ces canaux. Ce mécanisme est toutefois réversible et l'équipe a démontré en mesurant le courant dans ces canaux que l'analogue α -fluorovinylphosphonate était bioactif et restaurait l'activité des canaux.

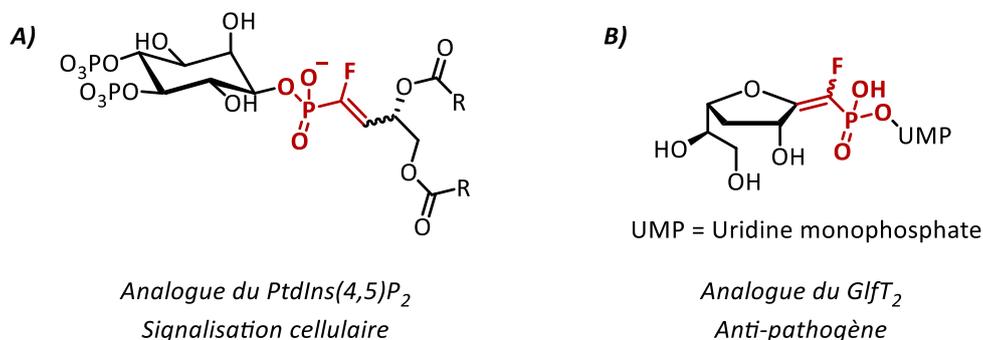


Figure 21. Exemples d' α -fluorovinylphosphonates bioactifs.

Vincent et ses collaborateurs ont décrit un analogue de l'UDP-galactopyranose (GlfT₂) en tant qu'inhibiteur de l'UDP-galactopyranose mutase, présent au sein de plusieurs microbes pathogènes (**Figure 21B**).⁷⁹ Ces composés exo-glycals fluorés se sont avérés être de meilleurs inhibiteurs que le GlfT₂, démontrant ainsi les effets bénéfiques de l'éther d'énol exocyclique ainsi que de l'atome de fluor. Ces résultats sont prometteurs étant donné l'importance des glycosyltransférases dans les sciences de la vie et leur difficulté à les inhiber.

Les fluorovinylphosphonates, mimesis stables de phosphates, sont donc des motifs intéressants et ont un potentiel important en chimie médicinale. C'est pourquoi le développement de nouvelles voies modernes de synthèse d' α -fluorovinylphosphonates constitue toujours à l'heure actuelle un réel challenge.

c. Synthèse des α -fluorovinylphosphonates

La synthèse d' α -fluorovinylphosphonates a fait l'objet de plusieurs travaux de recherche depuis les années 1980. Une des premières synthèses d' α -fluorovinylphosphonates a été décrite par l'équipe de Blackburn avec des rendements modérés à excellents *via* une condensation de Wadsworth-Emmons entre des dérivés carbonyles et du fluorométhylènebisphosphonates en utilisant du BuLi comme base (**Schéma 30**).⁷⁷ En 1989, le

⁷⁹ L. Dumitrescu, G. Eppe, A. Tikad, W. Pan, S. E. Bkassiny, S. S. Gurcha, A. Ard, J. Jimnez-Barbero, G. S. Besra, S. P. Vincent, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15208-15215.

même groupe a reporté la synthèse d'un α -fluorovinylphosphonate de configuration *E* comme analogue de l'acide 3-phospho-D-glycérique.⁸⁰

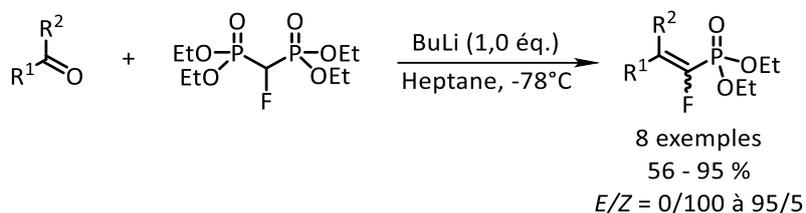


Schéma 30: Synthèse d' α -fluorovinylphosphonates via une condensation de Wadsworth-Emmons.

L'exemple suivant est celui de Shen qui, en 1990, a obtenu les α -fluorovinylphosphonates par une réaction d'oléfination entre des diéthylphosphites de lithium et des sels de β -oxoalkylphosphonium fluorés (**Schéma 31**).⁸¹

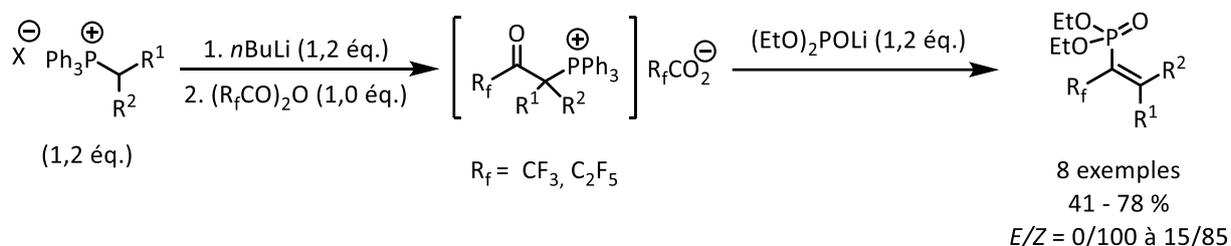


Schéma 31. Préparation d' α -fluorovinylphosphonates par réaction d'oléfination développée par Shen.

En 2000, Hammond et ses collaborateurs ont développé plusieurs réactions pour la préparation d' α -fluorovinylphosphonates fonctionnalisés à partir d' α -fluoroallenylphosphonates.⁸² La première est une iodation suivie d'une réaction de substitution nucléophile par un dérivé azoté (**Schéma 32A**). La deuxième réaction est une réaction de Diels-Alder avec le cyclopentadiène, fournissant un α -fluorovinylphosphonate exocyclique avec un rendement de 78% (**Schéma 32B**). Enfin, la troisième réaction est une hydroamination de l' α -fluoroallenylphosphonate, donnant les α -fluoro- β -aminophosphonates correspondants avec de bons rendements et des sélectivités variables (**Schéma 32C**). Néanmoins, il n'a pas été possible d'isoler ces α -fluoro- β -aminophosphonates en raison d'une dégradation rapide sur silice en β -cétophosphonates correspondants.

⁸⁰ G. M. Blackburn, A. Rashid, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 40-41.

⁸¹ Y. Shen, Q. Liao, W. Qiu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1990**, 695-697.

⁸² J. Zapata, Y. Gu, G. B. Hammond, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 227-234.

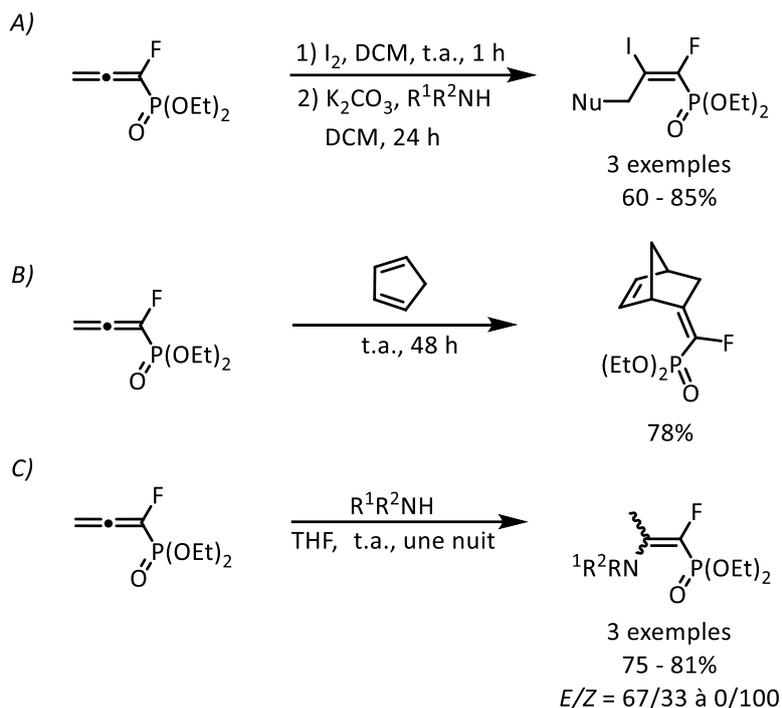


Schéma 32: Réactions de l' α -fluoroallenylphosphonate pour synthétiser des α -fluorovinylphosphonates fonctionnalisés.

Un an plus tard, en 2001, le groupe de Burton a développé une synthèse stéréosélective des α -fluorovinylphosphonates à partir de *gem*-bromofluoroalcènes.⁸³ Leur méthode consiste à faire réagir le mélange *E/Z* de *gem*-bromofluoroalcènes avec du diéthylphosphite et du Pd(PPh₃)₄ comme catalyseur dans la triéthylamine. Un contrôle cinétique de la réaction est possible et à 40°C, seul l'isomère *E* réagit (**Schéma 33A**). L'isomère *Z* peut ainsi être séparé, récupéré et mis en réaction à température plus haute (70°C) pour fournir le dérivé de configuration *Z* (**Schéma 33B**).

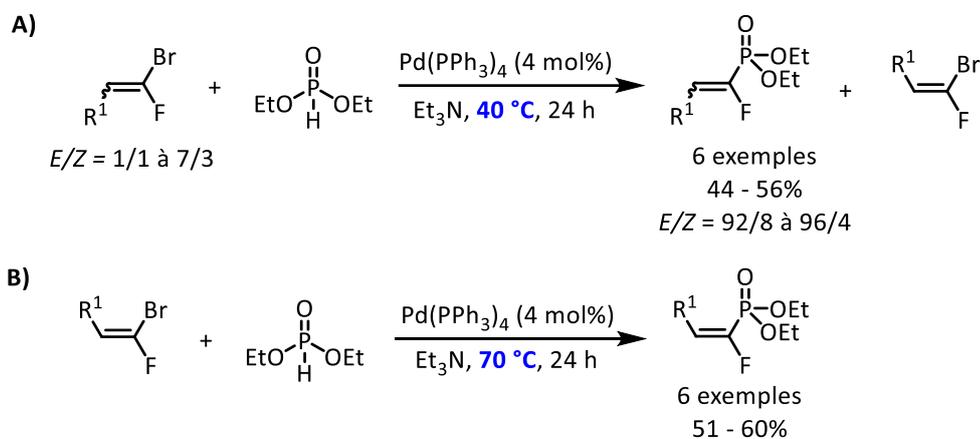


Schéma 33: Réactions catalysées par le palladium : A) préparation d' α -fluorovinylphosphonates de configuration *E*; B) préparation d' α -fluorovinylphosphonates de configuration *Z*.

⁸³ X. Zhang, D. J. Burton, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 47-54.

Beier, en 2011, a décrit une synthèse efficace et stéréosélective permettant d'obtenir des α -fluorovinylphosphonates avec des rendements bons à excellents, *via* une réaction d'élimination de HF, à partir des α,α -difluorophosphonates et en utilisant $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{ONa}$ comme base (**Schéma 34**).⁸⁴

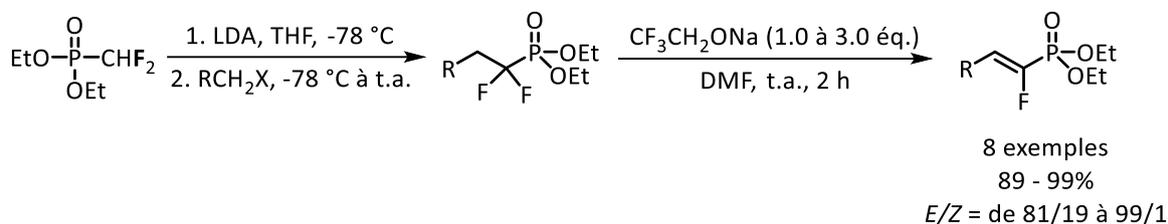


Schéma 34: Conditions développées par le groupe de Beier pour la synthèse d' α -fluorovinylphosphonates.

Puis, en 2016, notre laboratoire a développé une méthode de synthèse stéréospécifique d' α -fluorovinylphosphonates de configuration Z en utilisant l'intermédiaire $[\text{Cu}]\text{CF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$.⁸⁵ Ce dernier, formé *in situ* à partir de CuI et de $\text{TMSCF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$, réagit avec des composés diazocarbonylés, en présence d'eau comme additif, dans le système $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NMP}$ pour donner les produits désirés (**Schéma 35**). Le complexe de cuivre difluorométhylé permet la seule formation d' α -fluorovinylphosphonates de configuration Z.

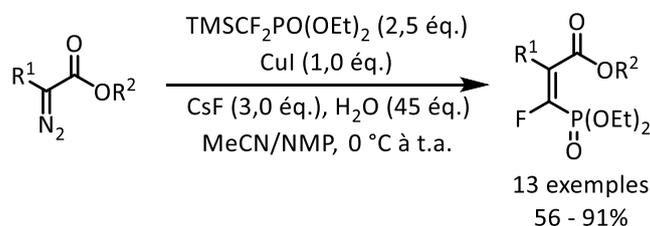


Schéma 35: Synthèse des α -fluorovinylphosphonates de configuration Z en présence de cuivre.

Enfin, Han, Rösenthaler et leurs collaborateurs ont décrit cette année une réaction one-pot entre des diazodifluorométhylphosphonates et des cétones trifluorométhylées pour obtenir des produits α -fluorovinylphosphonates avec des rendements de 42 à 94 % et une stéréosélectivité Z (**Schéma 36**).⁸⁶ Les diazodifluorométhylphosphonates sont obtenus *in situ* à partir de (β -amino- α,α -difluoroéthyl)phosphonates et de nitrite de tert-butyle.,

⁸⁴ P. Cherkupally, A. Slazhnev, P. Beier, *Synlett* **2011**, 3, 331-334.

⁸⁵ M. V. Ivanova, A. Bayle, T. Besset, X. Pannecoucke, T. Poisson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 14141-14145.

⁸⁶ Q. Wang, J. Liu, N. Wang, R. Pajkert, H. Mei, G.-V. Rösenthaler, J. Han, *Adv. Synth. Cat.* **2022**, 364, 1969-1974.

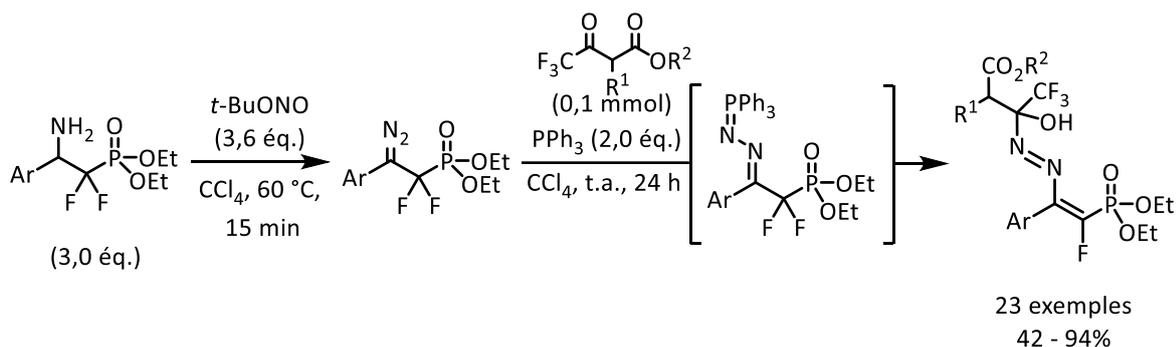


Schéma 36. Synthèse d'azo- α -fluorovinylphosphonates développée par Han et Röschenthaler.

La variété des méthodes d'accès aux α -fluorovinylphosphonates rendent ces derniers facilement accessibles. En effet, les travaux décrits dans la littérature font intervenir plusieurs grandes classes de réaction de la chimie organique telles que les réactions de couplage croisé, de substitution nucléophile, d'élimination et d'oléfination. Néanmoins, ces réactions nécessitent pour la plupart une synthèse multi-étapes des substrats fluorés, l'utilisation de métal de transition ou encore l'utilisation de composés dangereux. Dans ce contexte, une autre classe de la chimie organique n'a pas été exploitée pour la synthèse d' α -fluorovinylphosphonates : la chimie radicalaire. Ainsi, la synthèse d' α -fluorovinylphosphonates par voie radicalaire, plus précisément par catalyse photoredox, a été le premier défi de cette thèse. La prochaine partie fera l'objet d'un état de l'art quant à la catalyse photoredox et l'application de ce type de réaction sur les fluoroalcènes.

2. Catalyse photoredox

La nature démontre de manière impressionnante le pouvoir de la photosynthèse en convertissant le dioxyde de carbone et l'eau en composés organiques et oxygène. En 1912, lorsque le charbon était la plus grande source d'énergie et de richesse mondiale, le chimiste Ciamician s'interrogea sur l'utilisation de la lumière émise par le soleil. Sa conclusion visionnaire décrit l'utilisation de la lumière en tant qu'énergie comme un défi mondial, et surtout le potentiel qu'elle possède dans le domaine de la chimie :

"Sur des paysages arides, des colonies industrielles vont apparaître sans fumée et sans cheminée ; des forêts de tubes en verre vont couvrir les plaines ; des édifices en verre vont pousser partout. À l'intérieur de ceux-ci vont se développer des processus photochimiques qui jusqu'ici étaient gardés secrets par les plantes, mais qui vont être maîtrisés par l'industrie des

hommes, qui vont même savoir les rendre plus fructueux ; ce qui n'est pas une priorité pour les plantes en devient une pour l'humanité ⁸⁷

La synthèse de composés organiques par catalyse photoredox est connue depuis longtemps ; elle a pour la première fois été décrite avec un complexe de ruthénium ($\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$) en 1981.⁸⁸ Depuis le début du 21^{ème} siècle, elle connaît un regain d'intérêt dû à la nécessité de développer des procédés moins coûteux en énergie et plus « verts ». De fait, le domaine de la catalyse photoredox se développe et se diversifie actuellement de manière exponentielle, notamment grâce aux travaux de Nicewicz et MacMillan⁸⁹, Yoon⁹⁰ et Stephenson.⁹¹ En outre, ce renouveau de la catalyse photoredox est également synonyme de second souffle pour la chimie radicalaire en synthèse organique. La catalyse photoredox fait intervenir un photocatalyseur capable de convertir l'énergie de la lumière en énergie chimique, afin de générer des espèces radicalaires hautement réactives. En effet, le photocatalyseur est capable d'absorber un photon devenant à la fois plus réducteur ou plus oxydant que son état fondamental, ce qui permet d'effectuer des réactions dans des conditions douces.⁹² Ainsi, par comparaison à la chimie radicalaire classique, l'énergie lumineuse remplace l'activation thermique, et l'utilisation de photocatalyseur en faible quantité permet de s'affranchir de l'utilisation d'initiateurs de radicaux potentiellement toxiques. Afin de développer et d'étudier une nouvelle méthode de synthèse par catalyse photoredox, il est important de présenter les principes de base de photophysique.⁹³

2.1. Processus photophysiques

2.1.1. La lumière

Par définition, la lumière est à la fois une particule, un photon, et une onde électromagnétique caractérisée par une longueur d'onde (λ) représentant la distance effectuée lors d'une période **T**, à une vitesse **c** et une fréquence **ν** (**équation 1**).

⁸⁷ G. Ciamician, *Science* **1912**, *36*, 385–394.

⁸⁸ C. Pac, M. Ihama, M., Yasuda, M., Miyauchi, Y., Sakurai, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6495-6497.

⁸⁹ D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77-80.

⁹⁰ M. A. Ischay, M. E. Anzovino, J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886-12887.

⁹¹ J. M. R Narayanam, J. W., Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756-8757.

⁹² G. E. M. Crisenza, P. Melchiorre, P., *Nat Commun.* **2020**, *11*, 803

⁹³ J. Delaire, J. Piard, R. Méallet-Renault, G. Clavier, *Photophysique et photochimie Des fondements aux applications*, EDP Sciences, QuinteSciences, **2016**, 813.

$$\lambda = c \times T = \frac{c}{\nu} \quad (\text{équation 1})$$

Les lumières ultraviolette (UV) et visible, avec les rayons γ , les rayons X, les rayons infrarouges (IR), les micro-ondes et les ondes radios, constituent le spectre du rayonnement électromagnétique (**Figure 22**).

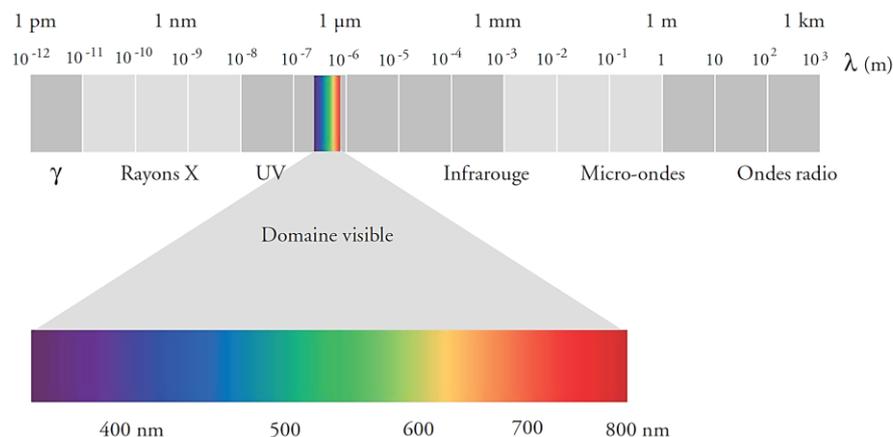


Figure 22. Spectre du rayonnement électromagnétique.

Un photon est caractérisé par une énergie de rayonnement **E** (**équation 2**) qui est proportionnelle à sa fréquence, donc à l'inverse de sa longueur d'onde, avec **h** étant la constante de Planck ($6,62 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}^{-1}$) et **c** la célérité de la lumière dans le vide ($2,998 \cdot 10^8 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$). Ainsi, un rayonnement de longueur d'onde faible aura une énergie élevée, et inversement.

$$E = h \times \nu = h \times \frac{c}{\lambda} \quad (\text{équation 2})$$

Dans le domaine de l'UV-visible, l'énergie d'un photon est comparable à celle d'une liaison chimique, ce qui permet de cibler la liaison à rompre en fonction de l'énergie et donc de la longueur d'onde du photon. Un photon avec une énergie de 270 kJ/mol (440 nm, bleu) va permettre de rompre une liaison C-Br ou C-S. Une liaison de type C-I peut être rompue par un photon avec une énergie de 225 kJ/mol (530 nm, vert). Une énergie de 190 kJ/mol (630 nm, rouge) va permettre à un photon de rompre une liaison de type Br-Br ou O-O. Les liaisons C-C, C-H, C-O, C-N ainsi que N-H sont plus énergétiques, entre 350 et 400 kJ/mol, et absorbent donc dans le domaine ultraviolet.

2.1.2. Transitions électroniques et diagramme de Perrin-Jablonski

Les molécules ont une configuration électronique initiale la plus basse possible en énergie, qui caractérise leur état fondamental. L'absorption de l'énergie d'un photon par ces derniers provoque la promotion d'un électron de l'orbitale haute occupée (HO) vers l'orbitale basse vacante (BV), permettant ainsi le passage de leur état fondamental (S_0) à un état excité singulet (S_n) (**Schéma 37**).

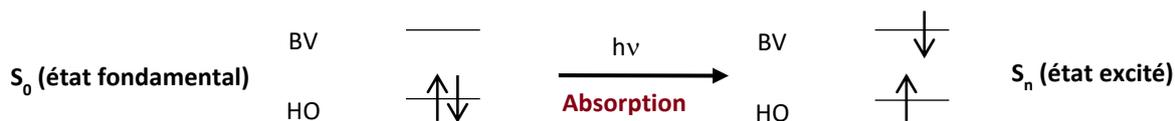


Schéma 37. Absorption d'un photon.

Diverses transitions électroniques accompagnent l'absorption d'un photon lors d'un processus de relaxation, et sont représentées par le diagramme de Perrin Jablonski (**Schéma 38**). En effet, celui-ci illustre les niveaux d'énergie électronique et les sous-niveaux vibrationnels d'une molécule organique ainsi que les transitions radiatives (avec émission ou absorption d'un photon) et non radiatives qui ont lieu entre ces niveaux et sous-niveaux.

Les différents états électroniques d'une molécule sont représentés par des lignes horizontales en trait plein et sont regroupés par leur multiplicité de spin de formule $M = 2S + 1$. Les états singulet et triplet, également notés S_n et T_n , sont caractérisés par des multiplicités de 1 et 3 respectivement. Les lignes horizontales en trait fin représentent les différents états vibrationnels de chaque état électronique. Le diagramme de Perrin-Jablonski ci-dessous représente uniquement les premiers états excités (S_1 , S_2 , T_1). Les différents états énergétiques sont alignés suivant leur énergie, permettant de mieux apprécier l'énergie relative entre ces derniers. Les flèches colorées droites correspondent aux processus radiatifs d'absorption et de désexcitation, celles sinusoïdales correspondent aux processus non-radiatifs.

Les processus radiatifs de désexcitation sont des transitions vers des états d'énergie inférieure en émettant de la lumière ($- hv$), tandis que l'énergie dissipée lors d'un processus non radiatif est perdue sous forme de chaleur. Une fois peuplé, l'état excité singulet S_1 peut se désactiver soit par fluorescence (processus radiatif), soit par conversion interne (CI) (processus non radiatif), ou bien il peut se rendre à l'état excité triplet T_1 par un processus non radiatif de spin interdit, connu sous le nom de Croisement Intersystème (CIS).

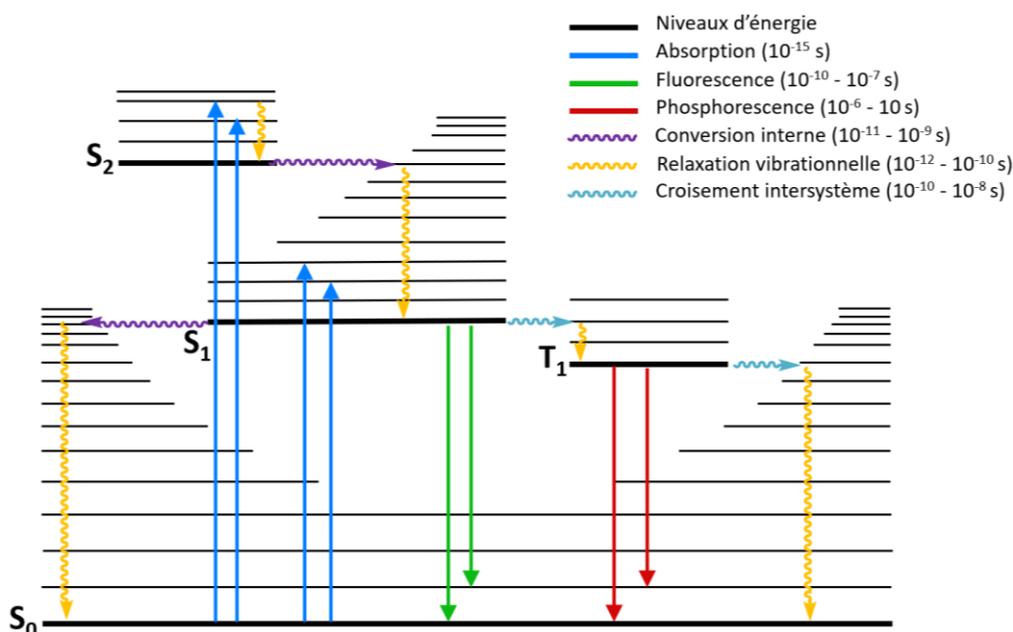


Schéma 38. Diagramme de Perrin-Jablonski.

L'état excité triplet T_1 peut également se désactiver par un processus radiatif, la phosphorescence, qui est une transition « interdite » car ayant lieu entre états de spins différents (**Schéma 39**). Il s'agit du cas le plus favorable en photocatalyse. Le temps de vie de l'état T_1 est assez long comparé à celui de l'état S_1 , c'est-à-dire de quelques ns à μ s, l'électron passant par plusieurs niveaux d'énergie avant le phénomène radiatif. Ceci permet alors d'envisager un processus catalytique impliquant cet état d'excitation d'un photocatalyseur.

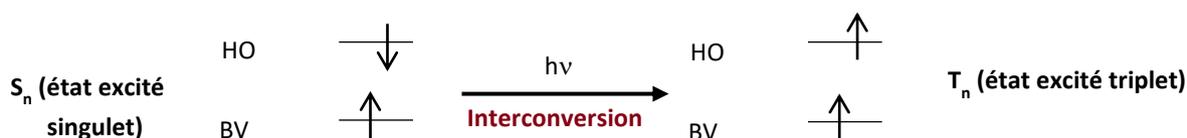


Schéma 39. Interconversion d'un électron de l'état S_n vers l'état T_n .

Les molécules dans leurs états excités peuvent réagir selon trois mécanismes : le transfert d'énergie, le transfert d'atome ou le transfert d'électron.⁹⁴ Les réactions de catalyse photoredox passent par un processus de transfert d'électron. Ainsi, seul le transfert d'électron sera développé par la suite.

⁹⁴ N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075-10166.

2.1.3. Réactivité de l'état excité par transfert d'électron

a. Description des orbitales

En général, un composé organique dans son état excité devient plus réducteur ou plus oxydant que son état fondamental.⁹² Le photocatalyseur dans son état excité peut capter ou céder un électron à une molécule et s'engager dans un processus de transfert d'électron photoinduit (PET), tout en modifiant les propriétés redox de cette molécule.^{93, 95, 96} Le transfert de cet électron depuis l'état excité d'un photocatalyseur (PET oxydant), ou vers l'état excité de ce photocatalyseur (PET réducteur) génère deux ions radicalux : un radical cation et un radical anion (**Schéma 40**).

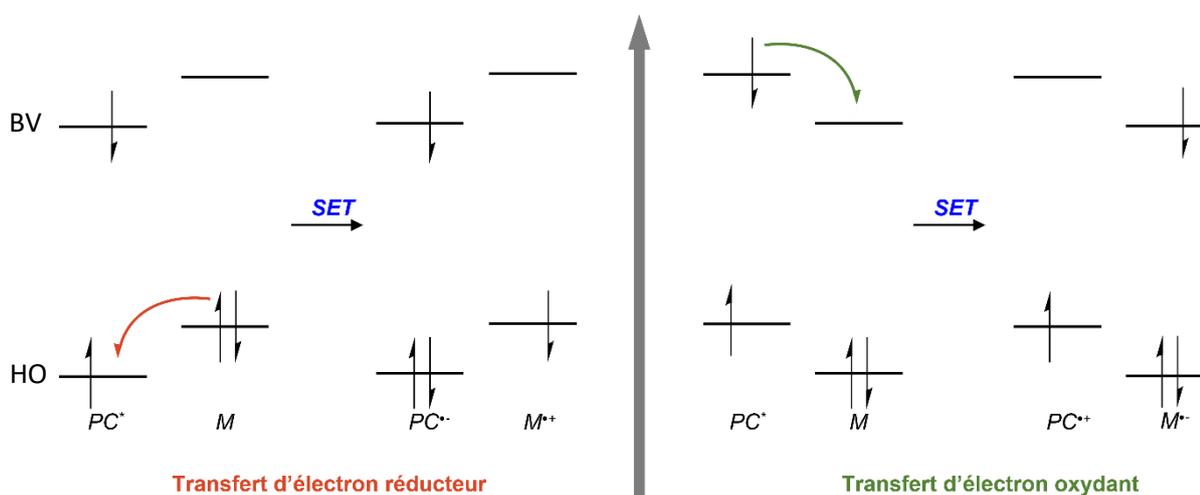


Schéma 40. Représentation schématique de transferts d'électron oxydant et réducteur entre un photocatalyseur (PC) et une molécule (M).

b. Propriétés thermodynamiques et électrochimiques

Le transfert d'électron entre un donneur (D) et un accepteur (A) est une réaction d'oxydo-réduction qui peut être schématisée par deux demi-réactions (**Schéma 41**).^{95, 96} E_{ox} et E_{red} représentent les potentiels d'oxydation et de réduction des demi-réactions des espèces A et D.

⁹⁵ G. J. Kavarnos, N. J. Turro, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 401-449.

⁹⁶ D. M. Arias-Rotondo, J. K. McCusker, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 5803-5820.

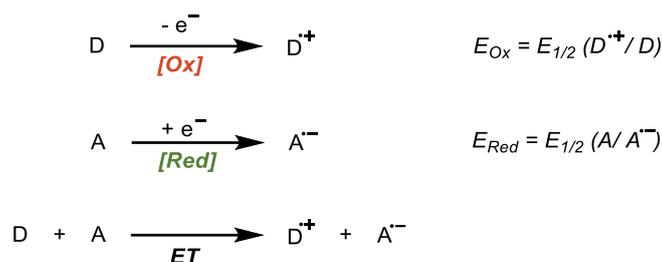


Schéma 41. Réactions de transfert d'électrons entre D et A.

L'enthalpie libre standard ΔG_{ET}^0 des réactions ci-dessus peut être calculée à partir des potentiels redox standard des réactifs dans leur état fondamental (**équation 3**). Celle-ci s'exprime en volts si les potentiels sont exprimés en volts. Le facteur F, qui est la constante de Faraday ($96\,485 \text{ C}\cdot\text{mol}^{-1} = 23,061 \text{ kcal}\cdot\text{V}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$), permet d'exprimer ΔG_{ET}^0 en cal/mol ou J/mol.

$$\Delta G_{\text{ET}}^0 = F(E_{\text{red}} - E_{\text{ox}}) \quad (\text{équation 3})$$

Pour calculer l'enthalpie libre standard ΔG_{PET}^0 d'un transfert d'électron photoinduit, il convient de retrancher l'énergie d'excitation de l'espèce excitée (ici D, E_{D^*}), perdue après le transfert d'électron (**équation 4**). Ce dernier terme négatif explique que les molécules dans leur état excité soient plus facilement oxydées (dans ce cas) ou réduites.



$$\Delta G_{\text{PET}}^0 = F(E_{\text{red}} - E_{\text{ox}}) - E_{\text{D}^*} = 23,061 [E(\text{D}^{\bullet+}/\text{D}) - E(\text{A}/\text{A}^{\bullet-})] - E_{\text{D}^*} \quad (\text{équation 4})$$

Les interactions électrostatiques entre les ions radicaux peuvent également être pris en considération selon le type de solvant utilisé. En effet, si la paire d'ions séparée par le solvant se dissocie en ions libres de sorte qu'ils soient suffisamment séparés au-delà de leurs champs coulombiens respectifs, ou si le solvant a une constante diélectrique importante, le terme d'énergie coulombienne peut être négligé. Par exemple, dans l'acétonitrile, l'énergie coulombienne est inférieure à $-1,3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($0,06 \text{ eV}$) pour des distances de séparation dépassant -7 \AA .⁹⁵

Ainsi, le transfert d'électron photoinduit est favorable lorsque que la réaction est exothermique, c'est-à-dire $\Delta G_{\text{PET}}^0 < 0$.

Pour mener à bien une réaction de PET, il est essentiel de connaître les potentiels redox du photocatalyseur (**équations 5 et 6**). L'énergie de l'état électronique du photocatalyseur E_{cat^*} ,

également nommé $E^{S^1_{0,0}}$ pour l'état singulet et $E^{T^1_{0,0}}$ pour l'état triplet, correspond à la transition électronique de S_0 dans son état vibrationnel le plus bas à S_1 (ou T_1) dans leur état vibrationnel le plus bas.

$$E_{red}^*(cat^*/cat^{\bullet-}) = E_{red}(cat/cat^{\bullet-}) + E_{cat^*} \quad (\text{équation 5})$$

$$E_{ox}^*(cat^{\bullet+}/cat^*) = E_{ox}(cat^{\bullet+}/cat) - E_{cat^*} \quad (\text{équation 6})$$

Ces potentiels peuvent être mesurés par voltamétrie cyclique pour être ensuite comparés aux potentiels des substrats, ce qui permet de déterminer la possibilité du processus de transfert d'électron. L'oxydation d'un substrat par un photocatalyseur est possible lorsque la valeur du potentiel de réduction du photocatalyseur E_{red}^* est supérieure à celle du potentiel d'oxydation du substrat E_{ox} , et inversement pour la réduction d'un substrat.

c. Mécanismes possibles en catalyse photoredox

La plupart des réactions de catalyse photoredox peuvent s'écrire sous la forme de cycles catalytiques. En effet, après excitation du photocatalyseur par la lumière, quatre processus de transfert d'électron depuis ou vers un substrat sont possibles (**Schéma 42**).⁹⁷ Dans un premier temps, l'état excité du photocatalyseur est désactivé soit par une oxydation (**1**) soit par une réduction (**2**), il s'agit de « cycle oxydant » ou de « cycle réducteur ». Ces étapes de transfert d'électrons nécessitent une enthalpie libre négative ($\Delta G < 0$) en raison de la courte durée de vie de l'état excité.

Les cycles photocatalytiques comprenant une étape d'oxydation et une étape de réduction ne nécessitent pas d'oxydant ou de réducteur sacrificiel, ils sont dits neutres en redox. Alternativement, les photocatalyseurs sont désactivés par un donneur d'électron sacrificiel (généralement une amine ou un acide ascorbique) ou un accepteur d'électron (généralement de l'oxygène de l'air ou du peroxydisulfate).

Le photocatalyseur réduit ou oxydé peut ainsi oxyder (**3**) ou réduire (**4**) un substrat grâce à une réaction redox à l'état fondamental.

⁹⁷ L. Marzo, S. K. Pagire, O. Reiser, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10034-10072.

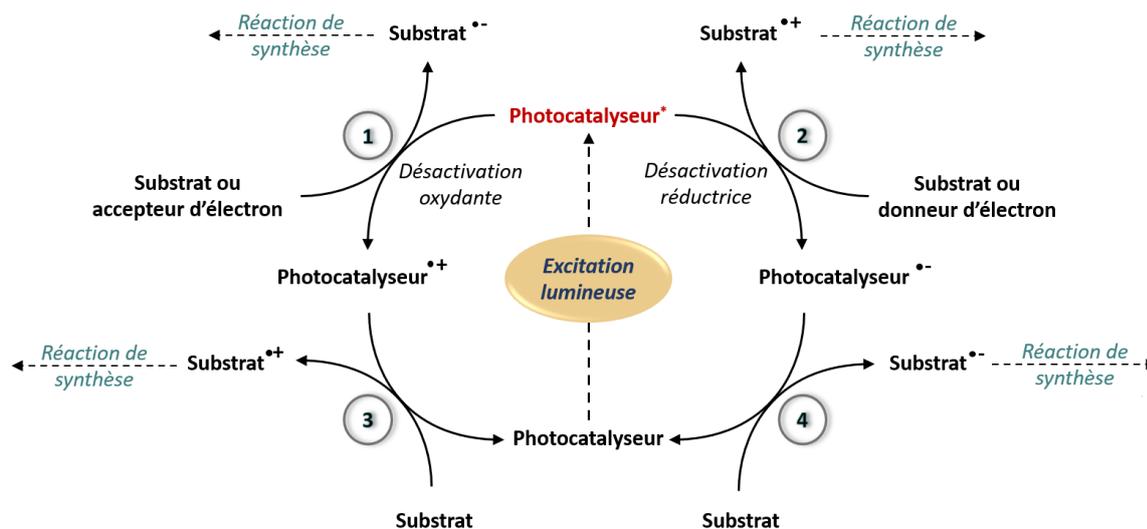


Schéma 42. Cycles catalytiques de PET : mécanismes oxydant et réducteur.⁹⁷

Le photocatalyseur joue un rôle essentiel dans une réaction photoredox. C'est pourquoi le choix du photocatalyseur, en fonction de son potentiel redox à l'état excité, est primordial lors d'une étude PET. Le paragraphe suivant résumera rapidement les différents photocatalyseurs disponibles.

2.1.4. Les photocatalyseurs

L'intérêt porté à la catalyse photoredox a permis de développer deux types de photocatalyseurs, les photocatalyseurs organométalliques et organiques.

a. Photocatalyseurs organométalliques

Les photocatalyseurs organométalliques sont principalement des complexes polypyridyles à base d'iridium ou de ruthénium (**Figure 23**).^{98, 99}

⁹⁸ M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898-6926.

⁹⁹ Hossain, A., Bhattacharyya, A., Reiser, O., *Science* **2019**, *364*, 6439.

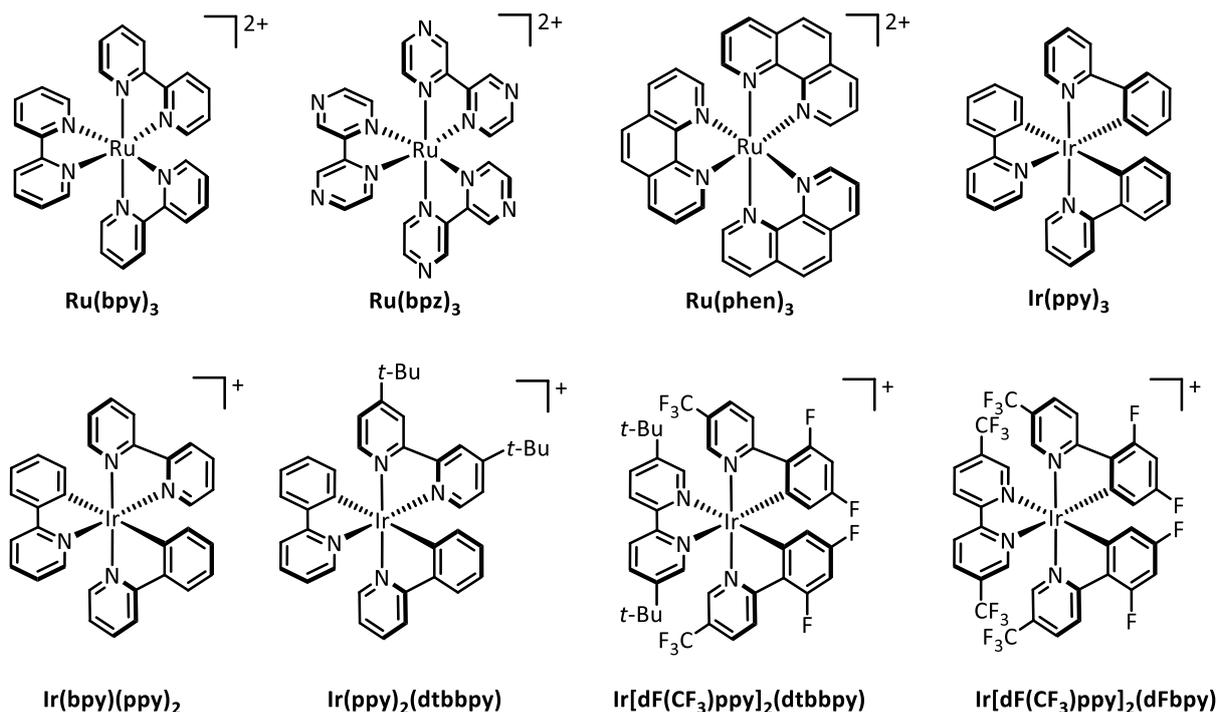


Figure 23. Exemples de photocatalyseurs à base d'iridium et de ruthénium.¹⁰⁰

De manière générale, le centre métallique est facilement oxydable et le ligand est facilement réductible, ce qui permet d'observer fréquemment des transitions par transfert de charge MLCT (*Metal to Ligand Charge Transfer*). Les MLCT sont responsables de l'absorption de la lumière visible, permettant ainsi aux complexes métalliques de convertir efficacement la lumière visible en énergie chimique. L'utilisation de complexes métalliques a permis le développement d'un grand nombre de réactions basées quasiment essentiellement sur le PET.⁹⁹

La possibilité de pouvoir modifier leurs propriétés photophysiques en faisant varier la nature de leurs ligands offrent une grande diversité de catalyseurs photoredox, ainsi que de nombreux outils pour le développement de nouvelles méthodologies de synthèse. Néanmoins, le coût des métaux précieux tels que le ruthénium et l'iridium fluctue et peut être très cher (Ir : 148 250 €/kg le 15/09/2022). Leurs masses molaires très élevées, leur photostabilité limitée, notamment le $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ qui subit une photodégradation plus rapide, et la possibilité de traces résiduelles de métaux au sein du produit obtenu à l'issue de la réaction sont également des inconvénients d'utilisation de ce type de photocatalyseurs.¹⁰¹

¹⁰⁰ M. Reckenthäler, A. G. Griesbeck, *Adv. Synth. Cat.* **2013**, 355, 2727-2744.

¹⁰¹ L. Schmid, C. Kerzig, A. Prescimone, O. S. Wenger, *J. Am. Chem. Soc. Au* **2021**, 1, 819-832.

b. Photocatalyseurs organiques

Il existe également de nombreux photocatalyseurs organiques aux propriétés très intéressantes et développées par la communauté scientifique afin de mieux respecter les principes de la chimie verte (**Figure 24**).⁹⁴

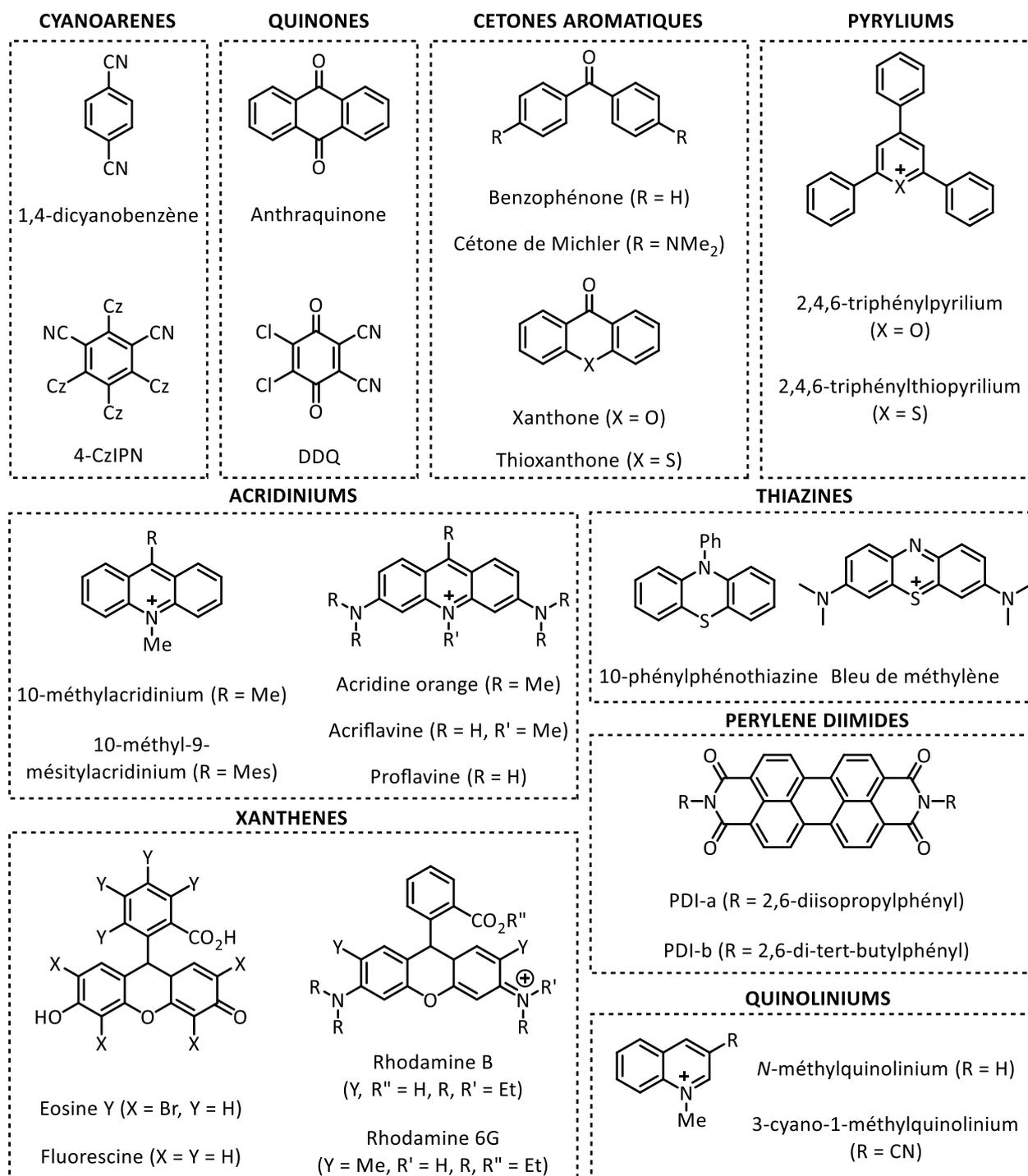


Figure 24. Exemples de familles de photocatalyseurs organiques.⁸⁹

Le champ d'application de la catalyse photoredox est significativement vaste. C'est pourquoi leur application aux monofluoroalcènes, qui sont au cœur de cette thèse, sera uniquement développée.

2.2. Les fluoroalcènes en catalyse photoredox

En général, le premier état excité d'un alcène correspond à la première bande attribuée à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$. La bande d'absorption présente une structure fine attribuable au mode de torsion vibrationnel autour de la double liaison. Le croisement inter-système singulet-triplet se fait avec des rendements très faibles. Par conséquent, une irradiation directe et très énergétique allant de 180 à 300 nm est nécessaire pour obtenir une photochimie de l'état singulet.⁹³ De cette manière, les alcènes peuvent être engagés dans différentes réactions photochimiques telles que la photoisomérisation $E \rightarrow Z$, l'électrocyclisation, la photocycloaddition ou la photoréduction.

Néanmoins, cette transition hautement énergétique constitue une véritable limite quant à la fonctionnalisation d'alcènes par photochimie, au risque de réaliser des réactions secondaires comme celles évoquées précédemment. C'est pourquoi, appliquer la catalyse photoredox aux alcènes permet de s'affranchir de cette barrière énergétique et faciliter leur fonctionnalisation, notamment par l'utilisation de photocatalyseurs capables d'absorber un photon et de réaliser des processus PET.

La plupart des réactions de fonctionnalisation d'alcènes engagés par catalyse photoredox font intervenir des *gem*-halofluoroalcènes.¹⁰² La liaison C_{sp^2} -halogène est réduite au cours de la réaction pour générer *in situ* un radical vinylique qui réagit avec un autre composé organique. Étant donné que l'étude de phosphorylation d'alcènes fluorés a été réalisée sur des *gem*-bromofluoroalcènes, nous allons nous concentrer sur l'activation de la liaison C-Br sur des composés aromatiques, puis sur des *gem*-bromofluoroalcènes.

¹⁰² S. K. Pagire, T. Föll, O. Reiser, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 782-791.

2.2.1. Activation de la liaison C_{sp^2} -Bra. Voie électrochimique

L'activation sélective d'une liaison C_{sp^2} -halogène (ou C_{sp^2} -X) est au cœur de la chimie organique moderne. Le développement des réactions de couplage croisé catalysées par le palladium au cours des 50 dernières années permet la formation efficace de liaisons C_{sp^2} -C et C_{sp^2} -hétéroatomes.¹⁰³ En parallèle, l'activation des liaisons C_{sp^2} -X par réduction monoélectronique a aussi été développée. Ce type d'activation a été étudié pour la première fois dans les années 1970 par l'équipe de Savéant en effectuant l'électrolyse du *p*-bromobenzophénone. Leurs travaux ont permis de réduire la liaison C-Br aromatique pour former, en présence de benzénethiolate, le *p*-phenylthiobenzophénone **11** (Schéma 43).¹⁰⁴

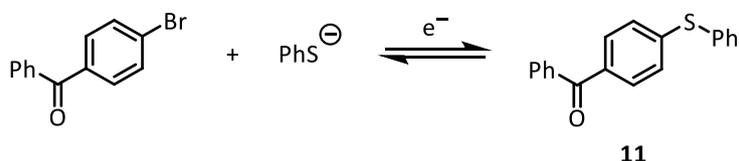
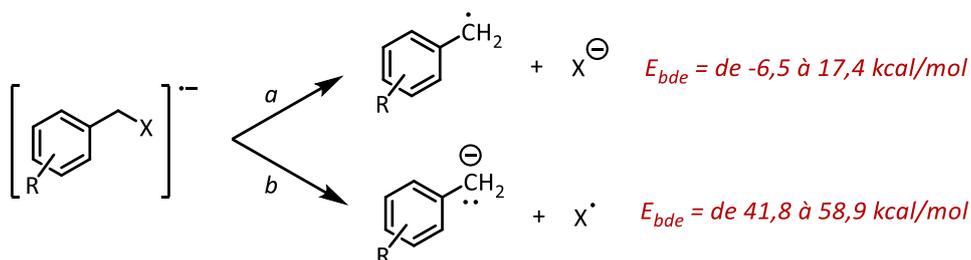


Schéma 43. Première réduction monoélectronique d'une liaison C-X par électrolyse.

Lors d'une réduction monoélectronique, la liaison C_{sp^2} -X capte un électron, ce qui l'affaiblie¹⁰⁵ et résulte en un radical anion ($C-X^{\bullet-}$) subissant facilement une fragmentation en un radical centré sur le carbone (C^{\bullet}) et un anion halogénure (X^-).¹⁰⁶ A *contrario*, la dissociation en un carbanion (C^-) et un radical halogénure (X^{\bullet}) est plus difficile à réaliser pour des raisons électroniques, ce qu'a démontré l'équipe de Zhang en mesurant les énergies de dissociation de liaison (BDE) C_{sp^3} -X (Schéma 44).¹⁰⁷



¹⁰³ a) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066 ; b) D. Haas, J. M. Hammann, R. Greiner, P. Knochel, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1540-1552 ; c) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483 ; d) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945-2964.

¹⁰⁴ J. Pinson, J.-M. Savéant, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 933-934.

¹⁰⁵ C. Costentin, M. Robert, J.-M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16051-16057.

¹⁰⁶ L. Pause, M. Robert, J.-M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7158-7159.

¹⁰⁷ X.-M. Zhang, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 2275-22-79.

La préférence marquée pour le clivage de la liaison C-X et la formation de radicaux anions par la voie **a** plutôt que par la voie **b** est compréhensible puisque l'affinité électronique d'un halogène (électronégativité plus importante) est beaucoup plus grande que celle d'un radical carbone. Des études cinétiques et des calculs concernant la fragmentation de cette liaison C-X ont été réalisés. Il a été montré que le clivage de la liaison C-X peut suivre soit un mécanisme concerté si l'énergie de dissociation de la liaison est relativement faible (C-I par exemple), soit un mécanisme par étapes si l'énergie de dissociation de la liaison est plus importante (C-Br ou C-Cl).^{108, 109}

À partir de ces études réalisées sur des benzyles halogénés, des énergies de dissociation similaires d'alcènes halogénés ont été établies (**Tableau 3**).¹⁰²

C_{sp^2-X}	F	Cl	Br	I
E_{BDE} (kcal/mol)	130,6	91,7	79,4	61,9

Tableau 3. Energies de dissociation de liaisons C_{sp^2-X} d'alcènes halogénés.

La catalyse photoredox offre une approche complémentaire de l'électrochimie^{110, 111} pour réaliser la fragmentation de la liaison C-X. Les alcènes halogénés, en particulier lorsqu'ils font partie d'un système π conjugué plus large ou qu'ils sont substitués par des groupes électroattracteurs, ont des potentiels de réduction accessibles par les photocatalyseurs couramment utilisés.

b. Voie catalyse photoredox

Les radicaux vinyliques, considérés comme trop réactifs et incontrôlables, ont été étudiés comme intermédiaires de synthèse seulement dans les années 1980.^{112, 113} En effet, la formation de l'intermédiaire radical vinylique a été obtenue et développée par Stork *via* l'abstraction de brome avec du Bu_3Sn^* , qui a été préalablement généré par la décomposition

¹⁰⁸ J. M. Saveant, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 3716-3724.

¹⁰⁹ C. P. Andrieux, A. Le Gorande, J. M. Saveant, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6892-6904.

¹¹⁰ M. Yan, Y. Kawamata, P. S. Baran, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230-13319.

¹¹¹ Y. Jiang, K. Xu, C. Zeng, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4485-4540.

¹¹² G. Stork, N. H. Baine, N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2321-2323.

¹¹³ D. P. Curran, D. Kim, H. T. Liu, W. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5900-5902.

induite de l'azobisisobutyronitrile (AIBN) par photochimie pour former le composé **12** (Schéma 45).

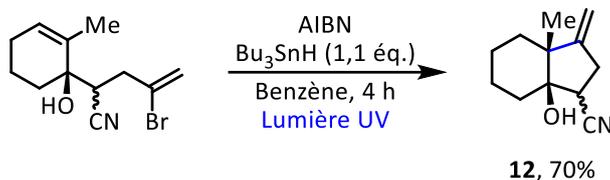


Schéma 45. Cyclisation radicalaire via l'intermédiaire radical vinylique développée par Stork.

La génération de radicaux vinyliques à partir d'alcènes halogénés dans des conditions de photoredox a été réalisée en 2011 avec la transformation du *vic*-dibromocinnamate en l'alcyne **13** correspondant à partir de 1,5-diméthoxynaphtalène (DMN), d'acide ascorbique comme réducteur stœchiométrique en présence du photocatalyseur $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ (Schéma 46).¹¹⁴ L'intermédiaire radical vinylique subit une élimination de bromure Br^- pour obtenir l'alcyne correspondant. Par ailleurs, aucune réduction en alcènes débromés n'a été observée, ce qui démontre la capacité du brome à agir en tant que piège à radicaux évoqué (p 58).

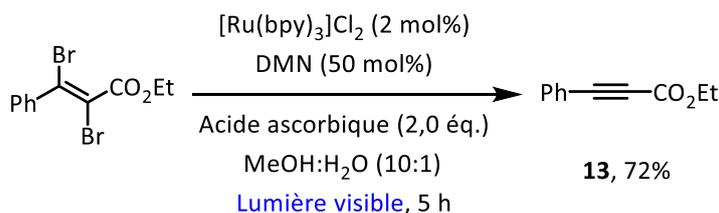


Schéma 46. Synthèse d'alcyne par débromation de *vic*-dibromoalcènes.

Par la suite, l'utilisation d'alcènes halogénés combinée à la réduction de la liaison C-X, en catalyse photoredox, a fait l'objet de nombreuses applications de synthèse, en formant principalement des liaisons C-C (Schéma 47).¹⁰²

¹¹⁴ T. Maji, A. Karmakar, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 736-739.

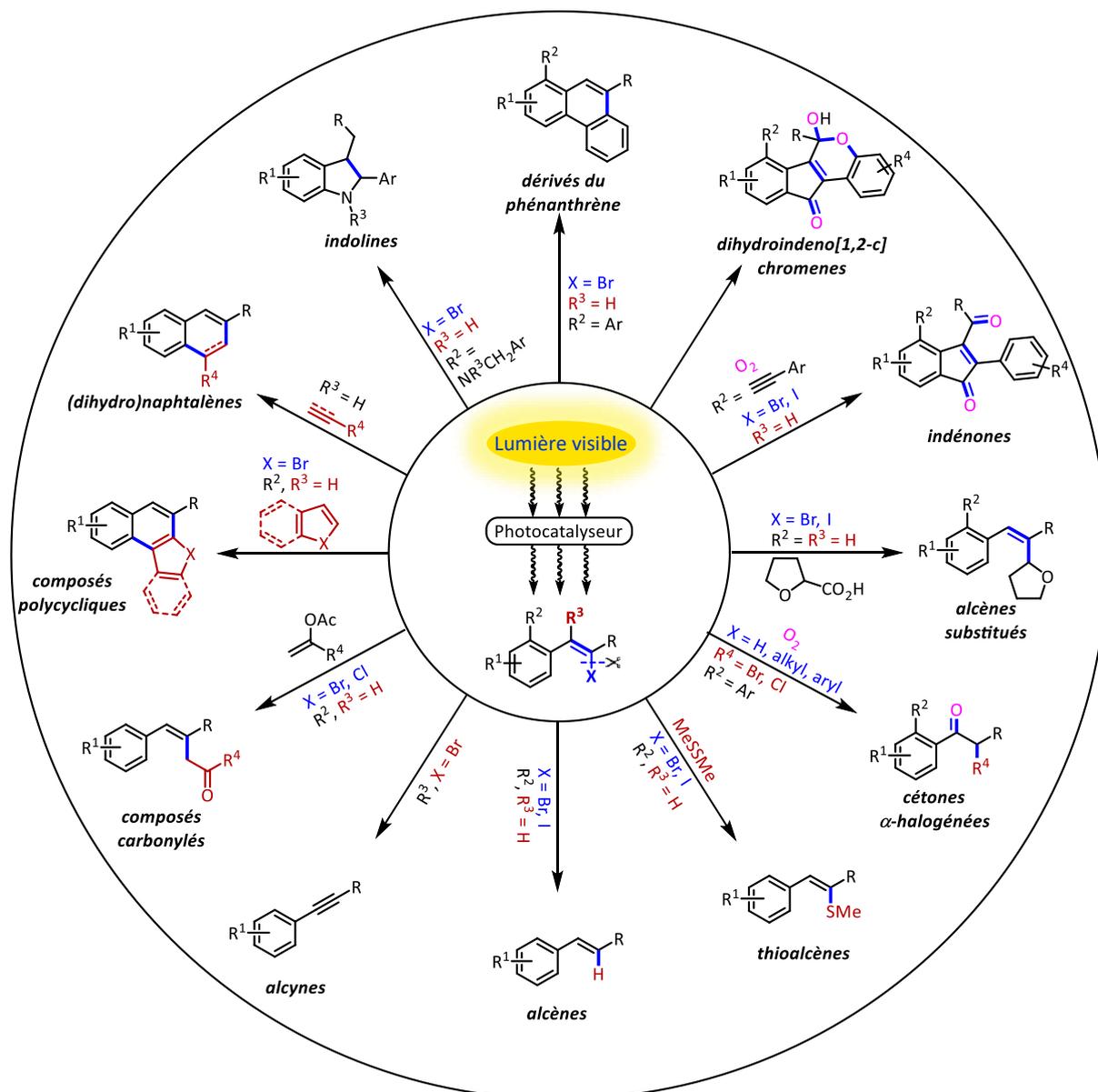


Schéma 47. Réactivité du radical vinyle généré par catalyse photoredox.¹⁰²

De la même manière, la liaison C-Br des *gem*-bromofluoroalcènes peut être réduite sélectivement, par son énergie de dissociation plus faible que celle de la liaison C-F, pour obtenir un radical fluorovinyle. Afin d'étudier la réactivité de ces composés en catalyse photoredox lors de cette thèse, il est important de connaître la stabilité du radical fluorovinyle.

2.2.2. Stabilité du radical fluorovinyle

A notre connaissance, il existe peu de travaux concernant la synthèse d'alcènes fluorés par voie radicalaire. En 1997, Galli, Mencarelli et leurs collaborateurs ont démontré par différents calculs et expériences la possibilité de former, à partir d'un *gem*-bromofluoroalcène

dissymétrique, un radical fluorovinyle de configuration stable fournissant donc un produit de réaction **14** avec rétention de configuration (**Schéma 48**).¹¹⁵ L'utilisation d'alcènes bromés non fluorés avec des groupements alkyls ou aromatiques mènent, dans les mêmes conditions, à un mélange de produits *E* et *Z*.

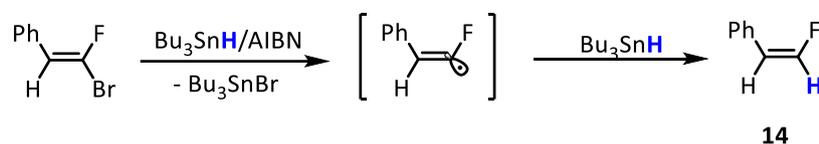


Schéma 48: Réaction du *E*- β -bromostyrène avec $Bu_3SnH/AIBN$.

En 2008, le groupe de recherche de Lodder a étudié la photolyse d'une série de différents β -bromostyrènes substitués dans le méthanol, ce qui a permis d'obtenir les styrènes correspondant de configuration *E* ou *Z*, via la formation du radical vinylique (**Schéma 49**).¹¹⁶ Leurs résultats ont montré que les radicaux α -méthylvinyle et α -cyanovinyle s'équilibrent rapidement sous les deux formes *E* et *Z*. En revanche, ils ont montré que le radical α -fluorovinyle est configurationnellement stable, ce qui est en accord avec les résultats présentés précédemment par Galli et Mencarelli.¹¹⁵

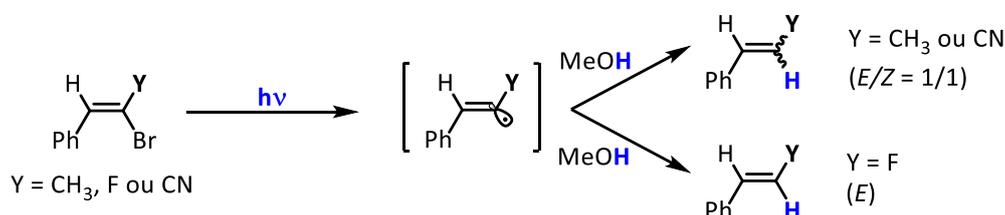


Schéma 49: Photolyse de β -bromostyrènes β -substitués.

Ainsi, la stabilité de ce radical fluorovinyle a permis son utilisation en tant qu'intermédiaire de synthèse dans différentes applications.

2.2.3. Réactivité du radical fluorovinyle en catalyse photoredox

La plupart des méthodes de fonctionnalisation d'alcènes fluorés en photoredox ont été développées à partir de *gem*-difluoroalcènes.¹¹⁷ En effet, plusieurs groupes de recherche ont

¹¹⁵ C. Galli, A. Guarneri, P. Mencarelli, Z. Rappoport, *J. Org. Chem.* 1997, 62, 4072-4077.

¹¹⁶ T. P. M. Goumans, K. V. Alem, G. Lodder, *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 435-443.

¹¹⁷ J. Wang, H. Gao, C. Shi, G. Chen, X. Tan, X. Chen, L. Xu, X. Cai, B. Huang, H. Li, *Chem. Commun.* 2021, 57, 12203-12217.

décrit ces cinq dernières années la fonctionnalisation directe de ces composés, notamment avec des amines,¹¹⁸ des α -aminoacides,¹¹⁹ des éthers,¹²⁰ des alcènes/ $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$,¹²¹ et des acides carboxyliques non activés.¹²² À titre d'exemple, l'équipe de Sun et Zhou a étudié en 2020 une méthode efficace d'alkylation par défluoration de *gem*-difluoroalcènes *via* la catalyse photoredox en utilisant des 4-alkyl-1,4-dihydropyridines comme précurseurs de radical alkyl (**Schéma 50**).¹²³ Les composés alkylés ont été obtenus avec des rendements faibles à excellents. Néanmoins, la stéréodifférenciation difficile entre les deux atomes de fluor conduit le plus souvent à une faible sélectivité *E/Z*.



Schéma 50. Alkylation de *gem*-difluoroalcènes par catalyse photoredox de Sun et Zhou.

Leur proposition de mécanisme débute tout d'abord par l'excitation à la lumière visible du catalyseur d'iridium Ir(III) permettant ensuite l'oxydation monoélectronique du 4-alkyl-DHP **15** (**Schéma 56**). Ce dernier subit ensuite la scission homolytique de la liaison $\text{C}_{\text{alkyl}}-\text{C}_{\text{DHP}}$, fournissant le radical alkyle **16** et le complexe d'iridium réduit Ir(II). La réduction monoélectronique du *gem*-difluoroalcène **17** par le complexe Ir(II) forme le radical anion **18** et régénère le Ir(III). **18** subit en outre une fragmentation de la liaison C-F pour former un radical fluoroalcényle **19** dont la recombinaison croisée finale avec le radical **16** permet la formation du produit **20**.

¹¹⁸ J. Xie, J. Yu, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9416-9421.

¹¹⁹ J. Li, Q. Lefebvre, H. Yang, Y. Zhao, H. Fu, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10299-10302.

¹²⁰ H. Tian, Q. Xia, Q. Wang, J. Dong, Y. Liu, Q. Wang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4585-4589.

¹²¹ Q. Wang, Y. Qu, H. Tian, Y. Liu, H. Song, Q. Wang, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8686-8690.

¹²² H. Yang, C. Tian, D. Qiu, H. Tian, G. An, G. Li, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2365-2370.

¹²³ H.-W. Du, J. Sun, Q.-S. Gao, J.-Y. Wang, H. Wang, Z. Xu, M.-D. Zhou, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1542-1546.

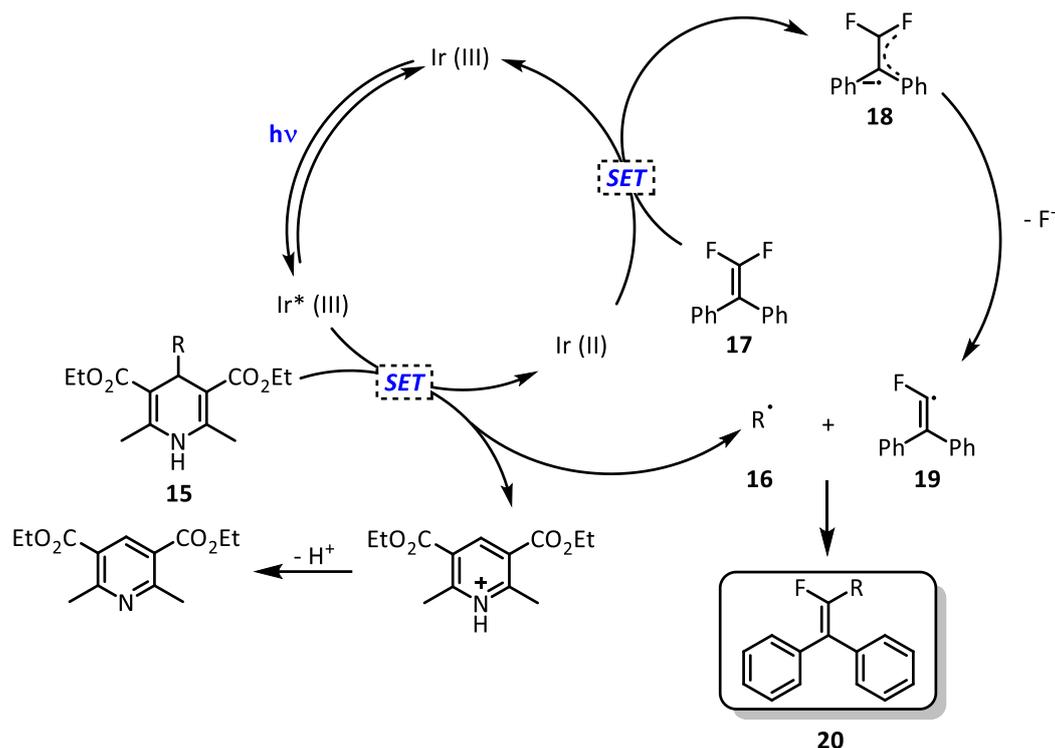


Schéma 51. Mécanisme réactionnel proposé par Sun et Zhou.

Cette faible sélectivité constitue généralement une limitation majeure des méthodes développées à partir de *gem*-difluoroalcènes.¹¹⁷ Par ailleurs, à notre connaissance, il existe peu de travaux concernant l'hétérofonctionnalisation d'alcènes fluorés par catalyse photoredox.

En 2018, Zhou et ses collaborateurs ont développé une annélation [4+3] par décarboxylation, défluoration et cyclisation photocatalysée pour synthétiser des dihydrobenzoxépines fluorées dans des conditions douces sans métal (**Schéma 52**).¹²⁴ Cette méthode a été développée avec des acides *o*-hydroxyphénylacétiques, des styrènes trifluorométhylés et un fluorophore donneur-accepteur peu coûteux, le 2,4,5,6-tétrakis-(diphénylamino)-isophtalonitrile (4DPAIPN), comme photocatalyseur. Cette réaction a été réalisée à température ambiante, dans du DMSO avec des traces d'eau, sous irradiation de lumière visible.

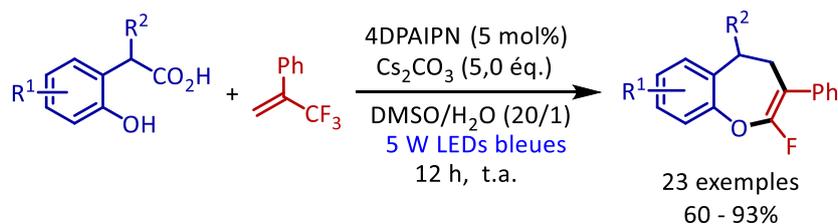


Schéma 52: Synthèse de dihydrobenzoxépines fluorées via une [4+3] annélation d'acides *o*-hydroxyphénylacétiques et d'alcènes trifluorométhylés.

¹²⁴ H. Chen, Y. He, L. Zhou, *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 3240-3244.

La première étape du mécanisme correspond à la déprotonation des protons acides de l'acide carboxylique et du phénol grâce à la base Cs_2CO_3 permettant d'obtenir l'espèce **21** (Schéma 53). Ensuite, le photocatalyseur génère le radical carboxylique **22** qui conduit à un radical benzylique **23** lors de la libération du dioxyde de carbone. Ainsi, **23** réagit avec un alcène trifluorométhyle pour former l'intermédiaire radicalaire **24**, qui est réduit ensuite par le photocatalyseur en donnant le carbanion **25**. Enfin, une β -élimination du fluorure et une $\text{S}_{\text{N}}\text{v}$ intramoléculaire permettent la formation de la dihydrobenzoxépine **27**.

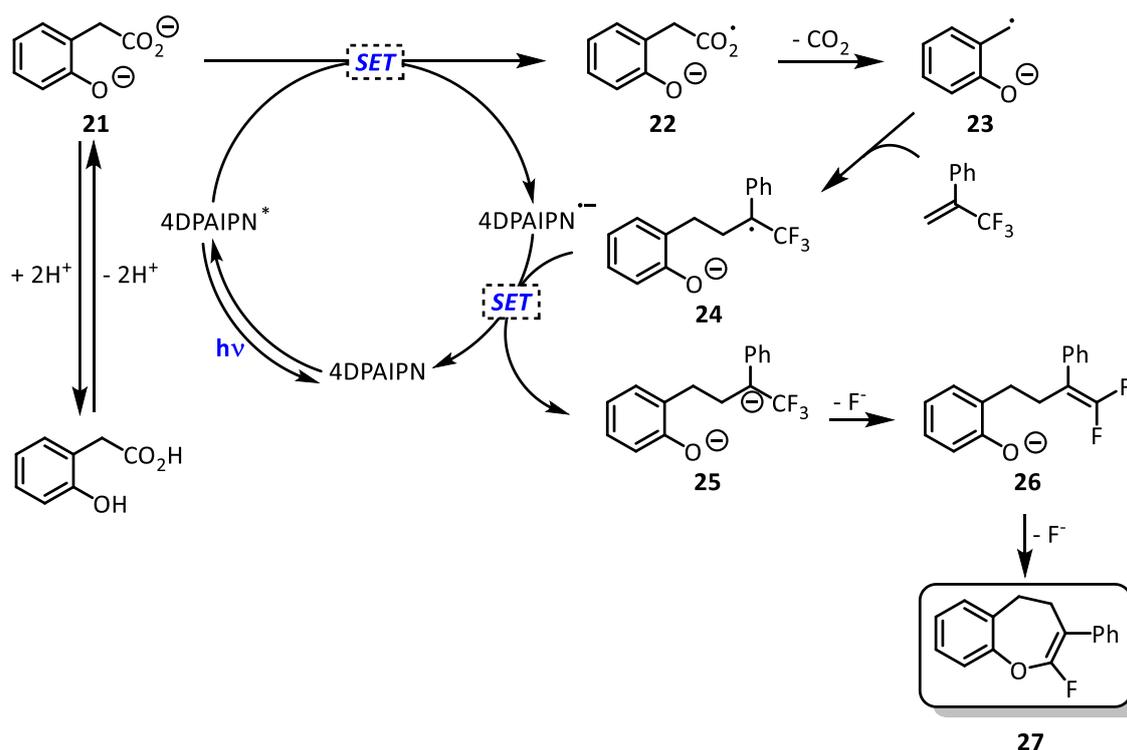


Schéma 53. Mécanisme proposé pour l'annélation [4+3] d'acides *o*-hydroxyphénylacétiques et d'alcènes trifluorométhylés

Ensuite, le groupe de Xia a décrit une voie de synthèse efficace de α -fluorovinylthioéthers,¹²⁵ dans des conditions douces et *via* un couplage croisé de thiols et de *gem*-difluoroalcènes par défluoration photocatalysée (Schéma 54).

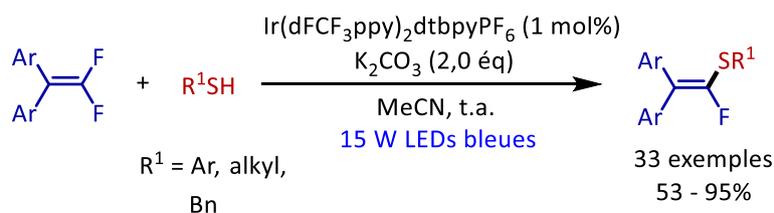


Schéma 54: Synthèse catalysée par photoredox d' α -fluorovinylthioethers.

¹²⁵ J. Wang, B. Huang, C. Yang, W. Xia, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 11103-11106.

Le mécanisme proposé pour cette réaction est le suivant : après son passage à l'état excité par irradiation à la lumière bleue, le complexe Ir(III) effectue une réduction monoélectronique du thiolate **29**, préalablement obtenu après déprotonation de **28**. L'espèce radicalaire **30** obtenue réagit avec le substrat **31** fournissant le radical **32**. La réduction de ce dernier par le complexe Ir(II) permet de régénérer le photocatalyseur Ir(III) et de former l'anion **33**. Enfin, l'élimination d'un fluorure génère le produit désiré **34**.

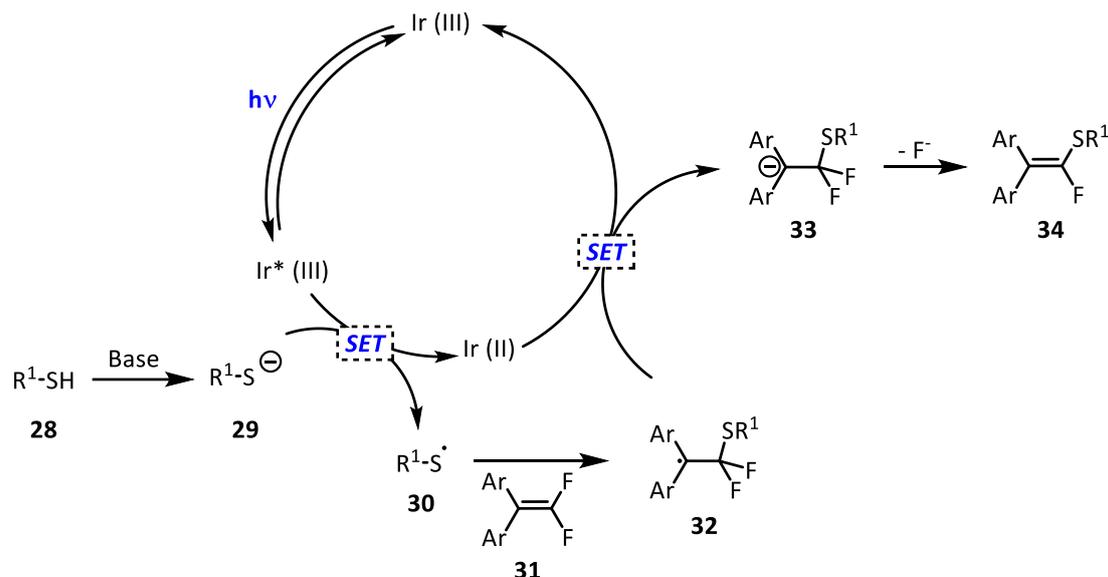


Schéma 55. Mécanisme de la synthèse d' α -fluorovinylthioethers développée par le groupe de Xia.

Enfin, en 2020, l'équipe de Wu a développé une défluoroborylation sélective catalysée par la lumière visible de *gem*-difluoroalcènes avec un borane de carbène *N*-hétérocyclique.¹²⁶ La combinaison d'un photocatalyseur d'iridium avec un thiol utilisé comme catalyseur de transfert d'atomes d'hydrogène (HAT) avec de la diisopropyléthylamine (DIPEA) dans le THF a permis la synthèse de monofluoroalcénylboranes (**Schéma 56**).

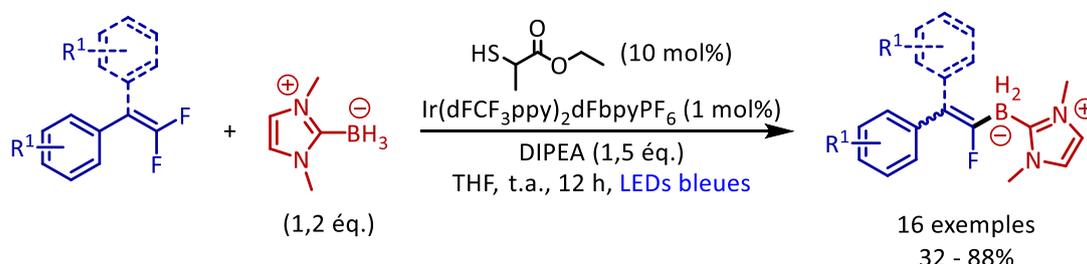


Schéma 56: Synthèse de monofluoroalcénylboranes à partir de *gem*-difluoroalcènes et d'un borane de carbène *N*-hétérocyclique par catalyse photoredox.

¹²⁶ W. Xu, H. Jiang, J. Leng, H.-W. Ong, J. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 4009-4016.

Le **Schéma 57** illustre le mécanisme réactionnel de cette réaction. Après photoexcitation du catalyseur Ir(III), celui-ci subit une réduction monoélectronique avec le thiol **35** fournissant les espèces Ir(II) et un radical thiyle **36** en présence d'une base. Un HAT cinétiquement favorisé se produit entre ce radical électrophile thiyle **36** et le composé **37** permettant d'obtenir le radical anion **38**. Le complexe Ir(II) généré réduit le substrat **39** pour régénérer le catalyseur Ir(III) et former un radical anion **40**. La recombinaison des radicaux se produit entre ce radical anion **40** et le radical boryle **38**, suivie d'une élimination de fluorure pour ainsi former le produit **41**.

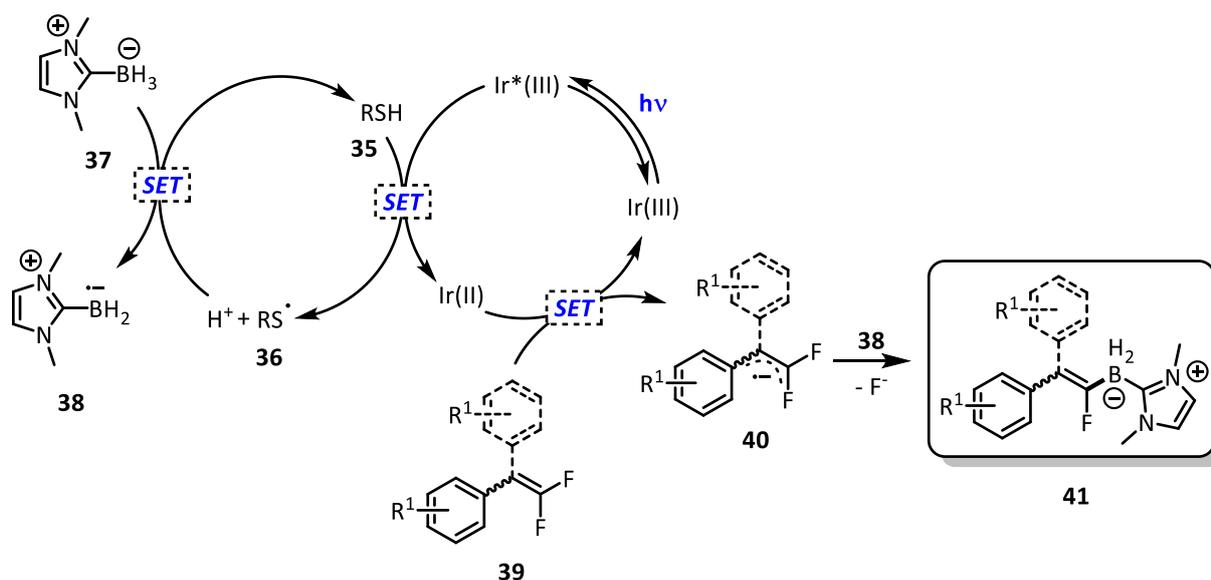


Schéma 57. Mécanisme réactionnel de la synthèse de monofluoroalcénylboranes développée par Wu.

À notre connaissance, il n'existe pas d'exemple de fonctionnalisation d'alcènes fluorés par un groupement phosphoré *via* la catalyse photoredox. Ce type de catalyse constituerait donc une alternative intéressante et innovante pour la mise au point de nouvelles synthèses d'alcènes fluorés α -phosphorés. C'est pourquoi cette thèse a fait l'objet d'un développement d'une nouvelle voie de synthèse d' α -fluorovinylphosphonates par catalyse photoredox, qui sera décrit dans le chapitre suivant.

II. Synthèse d' α -fluorovinylphosphonates par catalyse photoredox

1. Naissance du projet

La phosphorylation de monofluoroalcènes par catalyse photoredox est une voie de synthèse encore inexplorée. Néanmoins, deux travaux importants ont permis de guider la naissance du projet.

1.1. Travaux antérieurs

Tout d'abord, en 2017, notre équipe, en collaboration avec celle du Pr. Annie-Claude Gaumont et du Dr. Sami Lakhdar, a utilisé les *gem*-bromofluoroalcènes **42** en chimie radicalaire pour α -fonctionnaliser ces derniers par un groupement diarylphosphine boranes et mener au produit **43**. Le laboratoire a ainsi décrit la synthèse des *E* (1-fluoro-2-arylviny)phosphine boranes, sans métal de transition *via* une réaction radicalaire vinylique de type S_{RN}1 (**Schéma 58**).¹²⁷

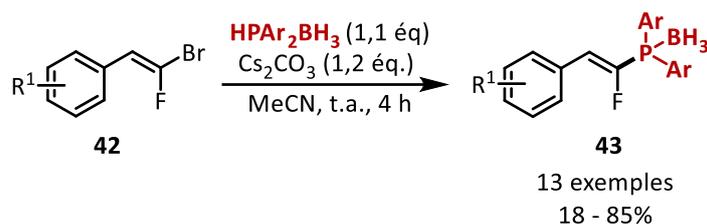


Schéma 58. Synthèse des *E* (1-fluoro-2-arylviny)phosphine boranes **43**.

Le mécanisme de substitution radicalaire nucléophile unimoléculaire (S_{RN}1) a été confirmé par des expériences de résonance paramagnétique électronique (RPE) en présence de l' α -phényl-*N*-tert-butylnitron (PBN) comme piège à radicaux dans le tert-butylbenzène. Les constantes de couplage hyperfines mesurées expérimentalement ($a_N = 14,5$; $a_H = 2.3$ G) correspondent à celles théoriques, obtenues par simulation (**Figure 25**). Cela a permis de démontrer la formation d'un radical fluorovinyle comme intermédiaire clé de la réaction.

¹²⁷ K. Rousée, X. Pannecoucke, A.-C. Gaumont, J.-F. Lohier, F. Morlet-Savary, J. Lalevée, J.-P. Bouillon, S. Couve-Bonnaire, S. Lakhdar, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 2048-2051.

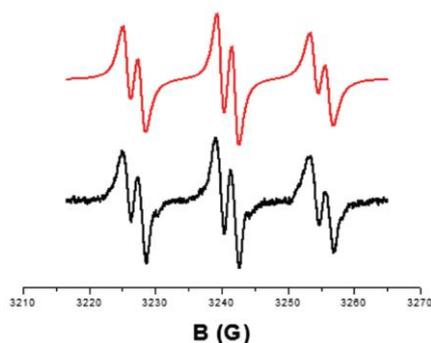


Figure 25. Rouge: spectre EPR mesuré; Noir: spectre EPR simulé.

À partir de ces résultats, un mécanisme a été proposé dont l'étape d'initiation est le transfert d'un électron de l'anion de la diphenylphosphine borane **45** au *gem*-bromofluoroalcène **42** pour générer le radical anion **46**. Ce dernier subit une fragmentation pour donner le radical vinylique **47**. La réaction de ce radical avec l'anion de la diphenylphosphine borane **45** génère ensuite le radical anion **49**, qui réagit comme un réactif de transfert d'électrons avec le *gem*-bromofluoroalcène **42** pour fournir l'adduit de couplage **43** et régénérer le radical anion **46** (Schéma 59).

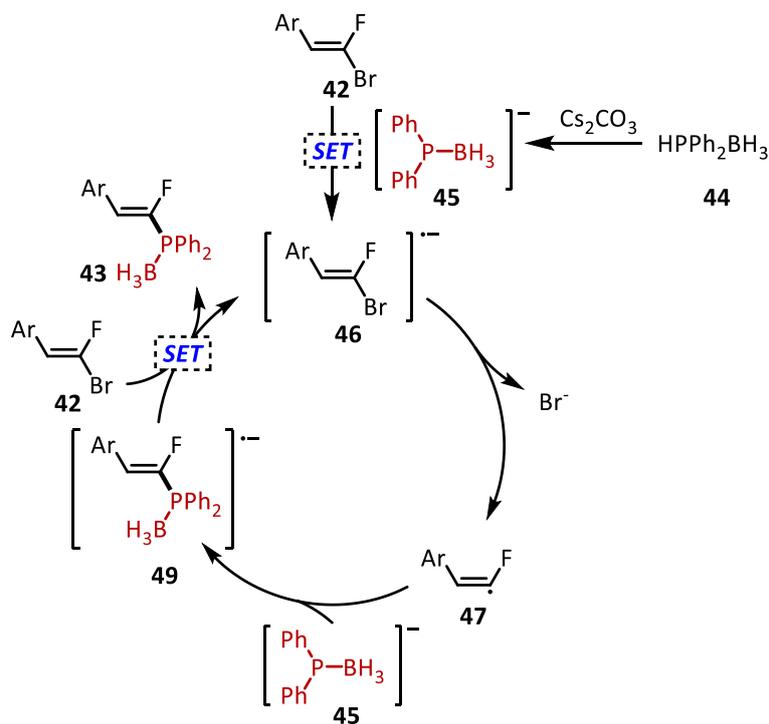


Schéma 59. Mécanisme proposé pour la synthèse des *E*-(1-fluoro-2-arylviny)phosphine boranes.

Lors de cette réaction, il y a rétention de la configuration de la double liaison ce qui confirme la stabilité configurationnelle du radical fluorovinyle comme l'avaient précédemment démontré Galli et Rappoport (2.2.2. Stabilité du radical fluorovinyle, p 61).¹¹⁵ Ainsi, ces travaux

démontrent que l' α -fonctionnalisation de fluoroalcènes par un groupement phosphoré *via* un mécanisme radicalaire est possible.

Cependant, étant donné la forte nucléophilie et la basicité de Lewis de l'anion phosphore, le champ d'application de la réaction est plutôt restreint et certains groupes fonctionnels ne sont pas tolérés. Sur la base de ces résultats, nous avons pensé que la réduction monoélectronique de *gem*-bromofluoroalcènes pourrait être effectuée par un photocatalyseur adapté sous irradiation lumineuse. Le radical fluorovinyle généré pourrait alors être piégé par un phosphite pour donner les α -fluorovinylphosphonates correspondant dans des conditions de réaction douces.

1.2. Bibliographie - Phosphonylation de composés aromatiques

En 2016, l'équipe de König s'est intéressée à une réaction de photo-Arbuzov, qui est une variation de la réaction de Michaelis-Arbuzov reportée pour la première fois en 1966, à l'aide d'une lumière UV (lampe à vapeur de mercure) à basse température et à partir, principalement, d'iodures d'aryle.¹²⁸ La réaction photo-Arbuzov développée par König met en jeu des bromoaryles et des trialkylphosphites menant à des phosphonates aromatiques. Ces travaux démontrent la faisabilité de la phosphonylation de composés aromatiques bromoaryles par catalyse photoredox sous irradiation lumineuse (**Schéma 60**).¹²⁹ Leurs conditions réactionnelles font intervenir un photocatalyseur organique, la rhodamine 6G (Rh.6G) et la diisopropyléthylamine (DIPEA) comme donneur d'électrons dans le DMSO à 25°C.

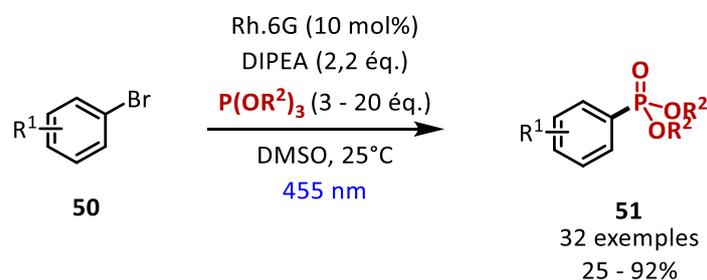


Schéma 60: Réaction de photo-Arbuzov développée par l'équipe de König.

¹²⁸ J. B. Plumb, R. Obrycki, C. E. Griffin, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2455-2458.

¹²⁹ R. S. Shaikh, S. J. S. Düsel, B. König, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8410-8414.

Le mécanisme proposé pour cette réaction est le suivant (**Schéma 61**): la Rh.6G **52** est dans un premier temps excitée par la lumière bleue la faisant passer dans son état excité **53**. Celle-ci oxyde la DIPEA **54** et donne le radical anion **56** et le radical cation **55**. Le radical anion **56** passe à l'état excité **57** sous irradiation et réduit l'halogénure d'aryle **50**, produisant le radical anion qui subit une fragmentation pour libérer un radical aryle **58** et un anion bromure. La Rh.6G à l'état fondamental **52** est également régénérée à cette étape. Le radical aryle **58** réagit avec le triéthylphosphite, formant une liaison C-P et le radical phosphoranyle instable **59**.¹³⁰ La libération d'un radical éthyle **60** et un réarrangement aboutissent à la formation du phosphonate d'aryle **51**. Le radical éthyle réactif peut extraire un atome d'hydrogène du radical cation **55** ou du solvant.

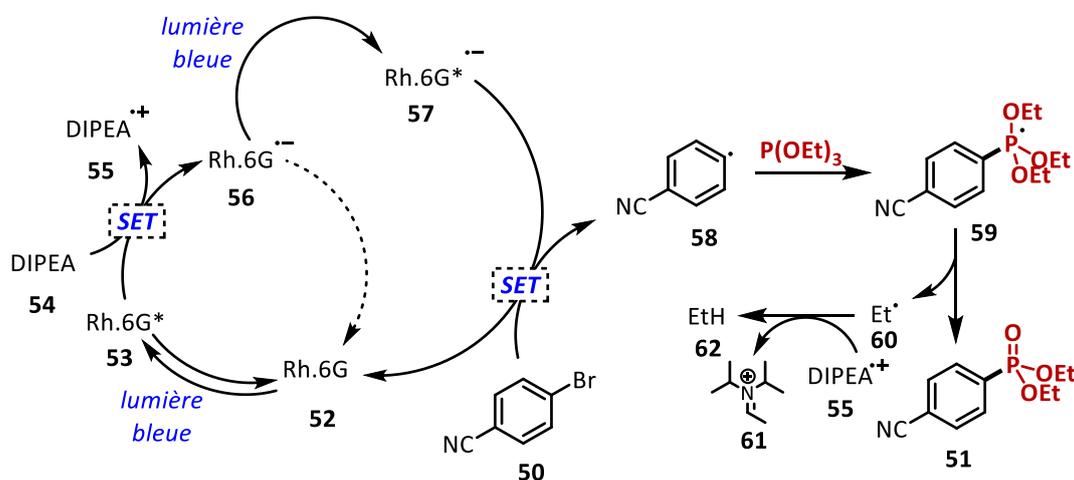


Schéma 61. Mécanisme proposé pour la synthèse de phosphonates aromatiques.

Les travaux concernant d'une part la fonctionnalisation de radical fluorovinyle (**Schéma 58**), et d'autre part, la phosphorylation de composés aromatiques ont permis la naissance du projet : la phosphorylation d'alcènes fluorés par catalyse photoredox pour la synthèse d' α -fluorovinylphosphonates. Ainsi, des tests préliminaires basés sur les travaux de König ont été effectués.

1.3. Tests préliminaires

En tenant compte du manque de sélectivité des *gem*-difluoroalcènes et de la stabilité du radical fluorovinyle, l'ensemble de l'étude de phosphorylation a été réalisé sur des *gem*-

¹³⁰ J. J. L. Fu, W. G. Bentrude, C. E. Griffin, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7717-7722.

bromofluoroalcènes dans le but de faire une rupture homolytique de la liaison C_{sp^2} -Br par catalyse photoredox. Ainsi, l'énergie de dissociation de la liaison C_{sp^2} -Br ($E_{BDE} = 79,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$) étant plus faible, celle-ci devrait être plus facilement rompue que la liaison C_{sp^2} -F ($E_{BDE} = 130,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$). La synthèse de ces substrats a donc été réalisée *via* une réaction d'oléfination décrite par le laboratoire, suivie d'une dégradation sélective de l'isomère Z afin d'obtenir les isomères E des *gem*-bromofluoroalcènes désirés (**Schéma 62**).⁴⁴

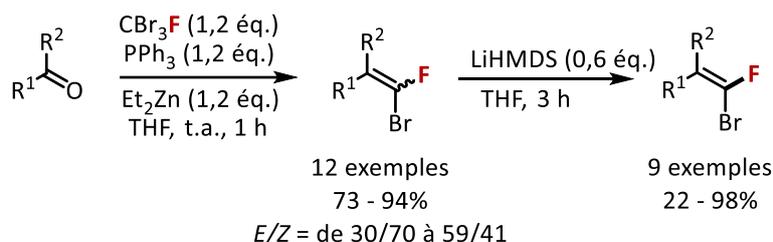


Schéma 62. Voie de synthèse utilisée pour obtenir les *gem*-bromofluoroalcènes.

Ce projet a débuté par l'adaptation des conditions réactionnelles développées par König¹²⁹ sur un substrat modèle. Pour cela, le *gem*-bromofluoroalcène (*E*)-**63a** a été mis en réaction avec le triéthylphosphite **64a**, la DIPEA comme donneur d'électrons, la rhodamine 6G en tant que photocatalyseur, dans le DMSO, avec une irradiation lumineuse à 455 nm pendant 15 heures (**Schéma 63**). L' α -fluorovinylphosphonate (*E*)-**65a** a été isolé avec un rendement faible mais prometteur de 6%, ce qui témoigne de la viabilité de cette réaction.

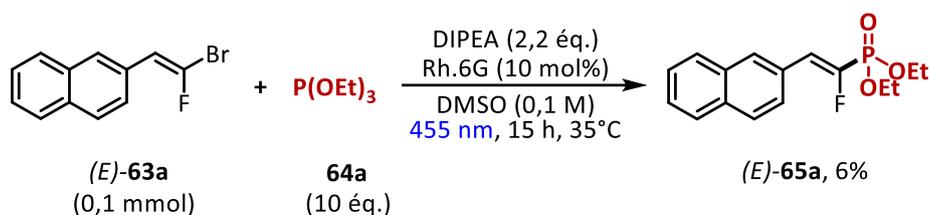


Schéma 63. Test de la réaction de König pour la synthèse d'un α -fluorovinylphosphonate.

L'objectif a donc été de développer et d'optimiser cette réaction entre un *gem*-bromofluorostyrène et du triéthylphosphite en présence d'un donneur d'électron et d'un photocatalyseur (**Schéma 64**).

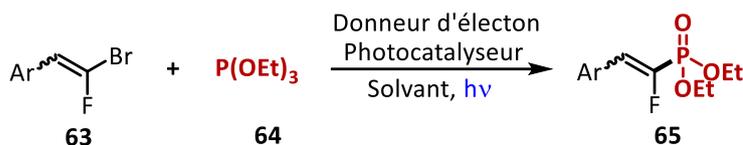


Schéma 64. Réaction à optimiser.

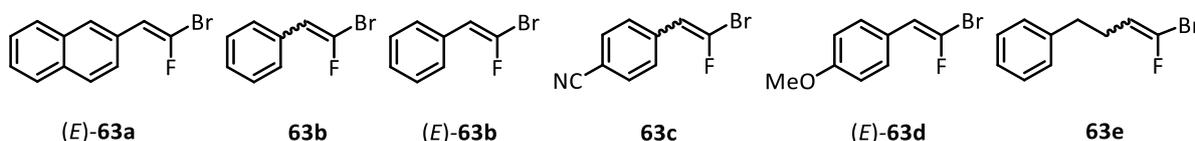
2. Etude de la réaction d' α -phosphonylation de *gem*-bromofluoroalcènes

2.1. Etudes électrochimiques et photophysiques des substrats

2.1.1. Voltamétrie cyclique

Pour rappel, la connaissance des potentiels redox de chaque substrat est essentielle en catalyse photoredox puisque cela permet d'anticiper les réactions d'oxydo-réduction thermodynamiquement favorables et ainsi d'adapter au mieux les conditions réactionnelles.

Dans un premier temps, il a donc été jugé nécessaire d'effectuer les mesures de potentiel par voltamétrie cyclique du triéthylphosphite **64a**, de la DIPEA et de quelques substrats afin de connaître la gamme de potentiels de réduction de la liaison C_{sp^2} -Br.



Substrats	(E)-63a	63b	(E)-63b	63c	63d	(E)-63e	P(OEt) ₃	DIPEA
Potentiel (V/ECS)	- 2,02	- 1,59	- 1,65	- 1,72 ; - 1,98	- 1,68	- 1,94	+ 1,41	+ 0,85

 Tableau 4. Potentiels redox des *gem*-bromofluoroalcènes, du P(OEt)₃ et de la DIPEA.

Les *gem*-bromofluoroalcènes sélectionnés ont des potentiels de réduction de la liaison C_{sp^2} -Br compris entre - 1.59 et - 2.02 V par rapport à l'électrode au calomel saturée (ECS). En catalyse photoredox, ces potentiels de réduction sont très élevés et difficilement accessibles pour la plupart des photocatalyseurs qui ont des potentiels d'oxydation moins importants. En conséquence, si la réduction de la liaison C_{sp^2} -Br par le photocatalyseur est la première étape du mécanisme, il faudra choisir un photocatalyseur avec un pouvoir réducteur très important. Dans ce cas, le mécanisme serait oxydant (Schéma 65) (voir *c. Mécanismes possibles en catalyse photoredox*, p 53).

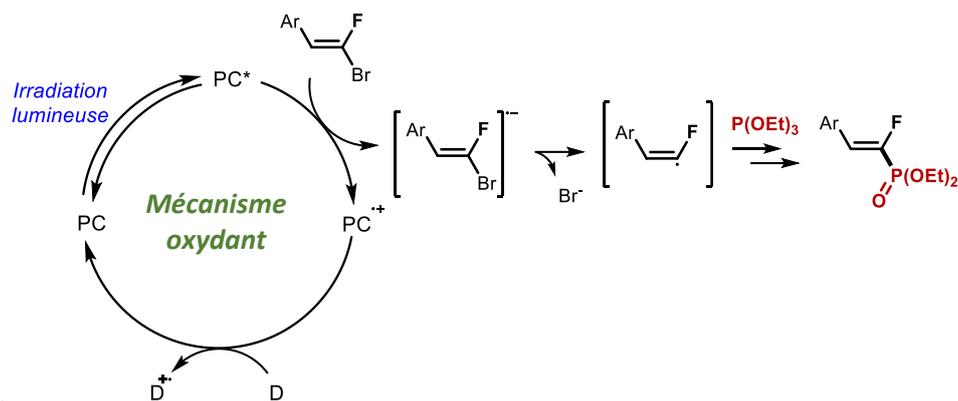


Schéma 65. Mécanisme oxydant envisageable.

Le triéthylphosphite et la DIPEA ont des potentiels d'oxydation respectivement de + 1,41 et de + 0,85 V/ECS. Cela permet d'envisager également le cas inverse dans lequel le photocatalyseur est dans un premier temps réduit par un donneur d'électron, ici la DIPEA (**Schéma 66**). Par conséquent, il faudrait choisir un photocatalyseur avec un potentiel de réduction supérieur au potentiel d'oxydation de la DIPEA.

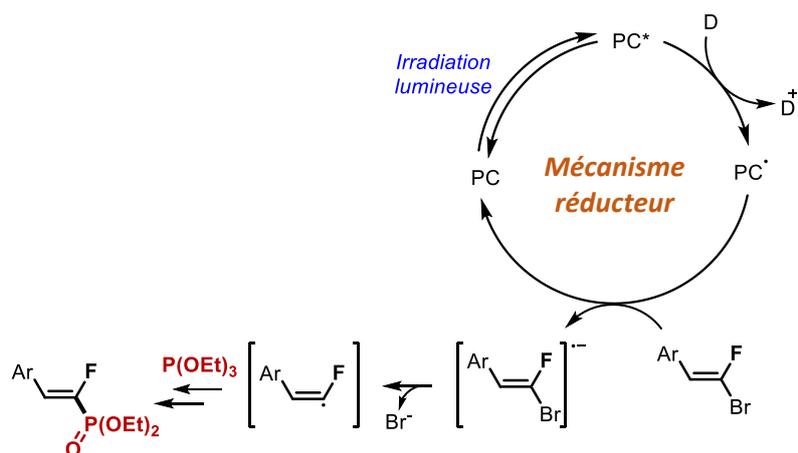


Schéma 66. Mécanisme réducteur envisageable.

2.1.2. Absorption de la lumière

La capacité d'un substrat à absorber la lumière est également un paramètre fondamental à prendre en compte lors du développement d'une méthodologie de synthèse par catalyse photoredox. Cela permet de sélectionner la source lumineuse et le dispositif expérimental les plus appropriés.¹³¹ En effet, si le substrat absorbe la lumière dans la gamme de longueurs d'onde de travail, le nombre de photons absorbés par le photocatalyseur ne sera pas

¹³¹ L. Buzzetti, G. E. M. Crisenza, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3730-3747.

optimum. Cela rendrait la réaction inefficace et pourrait générer des produits secondaires dû à l'absorption d'énergie du substrat.

Par conséquent, le spectre d'absorption de **63a** a été enregistré et celui-ci présente une bande d'absorption à 290 nm. Ainsi, les lumières visible (de 400 à 800 nm) et ultraviolette (de 320 à 400 nm) peuvent être utilisées pour cette étude tout en évitant que le substrat les absorbe.

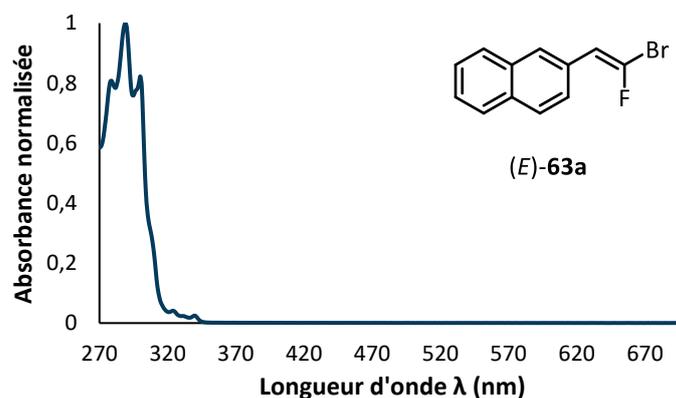


Figure 26. Spectre d'absorption du composé (E)-**63a**.

Ces différents paramètres mesurés ont permis ensuite de réaliser l'optimisation de la réaction.

2.2. Optimisation de la réaction

L'optimisation a été réalisée avec le substrat *gem*-bromofluorovinylnaphtalène **63a** de configuration *E* comme substrat modèle, en présence de triéthylphosphite **64a**, d'un donneur d'électron et d'un photocatalyseur dans un solvant et à une longueur d'onde donnée (Schéma 67).

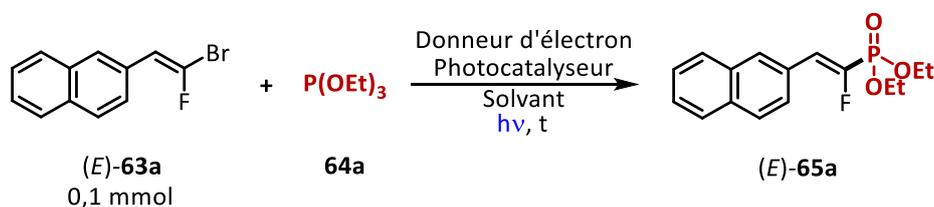


Schéma 67. Réaction à optimiser.

L'influence de chaque paramètre de la réaction tel que la nature photocatalyseur, le solvant, la longueur d'onde d'irradiation, la stœchiométrie, la concentration et le temps de réaction ont alors été étudiés. Il est important de noter que les rendements ont été déterminés par analyse RMN ^1H en utilisant comme référence le 1,3-bis(trifluorométhyl)-5-bromobenzène comme étalon interne.

2.2.1. Influence du photocatalyseur

En premier lieu, l'étude de l'influence du photocatalyseur a débuté par les photocatalyseurs organiques au pouvoir réducteur. Ainsi, la rhodamine 6G, utilisée par König,¹²⁹ est particulièrement utilisée pour réduire les liaisons C-X grâce à son potentiel de réduction de - 2,4 V/ECS. Celle-ci a permis d'obtenir le fluorovinylphosphonate **65a** avec un rendement de 45% (**Tableau 5**, entrée 1). La 10-phénylphénothiazine (PTH), également connue pour être efficace lors de la réduction de ce type de liaison ($E_{\text{red}} = - 2,11$ V/ECS), a été testée pour cette réaction à deux longueurs d'onde d'irradiation différentes : 405 et 365 nm.¹³² Néanmoins, le produit désiré n'a été détecté dans aucune de ces réactions (entrée 2).

Le photocatalyseur organique 4CzIPN a également été testé pour cette réaction en se basant sur les travaux de Leonori effectués en 2020.¹³³ Ces derniers démontrent la formation d'un radical α -aminoalkyle qui favorise l'activation homolytique de la liaison carbone-brome pour les halogénures d'alkyle et d'aryle (**Schéma 68**). Ainsi, nous avons voulu vérifier la faisabilité de ce mécanisme sur nos composés en effectuant la réaction avec le même photocatalyseur avec une irradiation à 450 nm, correspondant au maximum d'absorption de celui-ci (entrée 3). Des dégradations et des produits secondaires ont été essentiellement observés mais aucun produit désiré n'a été détecté.

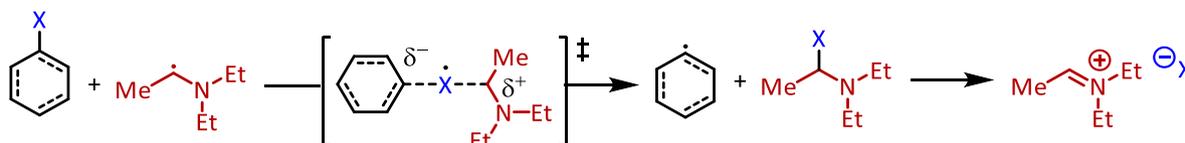


Schéma 68. Mécanisme de transfert d'halogène (XAT) entre des halogénures d'alkyle/ d'aryle et des radicaux α -aminoalkyle.

L'étude des photocatalyseurs organiques au pouvoir oxydant a débuté avec l'éosine Y qui a été significativement peu efficace puisque le produit a été obtenu à hauteur de 8% avec une irradiation à 405 nm (entrée 4). Le maximum d'absorption de l'éosine Y se situant à 539 nm,⁹⁴ nous avons également effectué la réaction avec ce même photocatalyseur à une longueur d'onde d'irradiation de 525-530 nm mais seulement 2% de produit ont été obtenus. Cela est probablement dû à son potentiel de réduction de + 0,79 V/ECS, qui n'est

¹³² E. H. Discekici, N. J. Treat, S. O. Poelma, K. M. Mattson, Z. M. Hudson, Y. Luo, C. J. Hawker, J. R. de Alaniz, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 11705-11708.

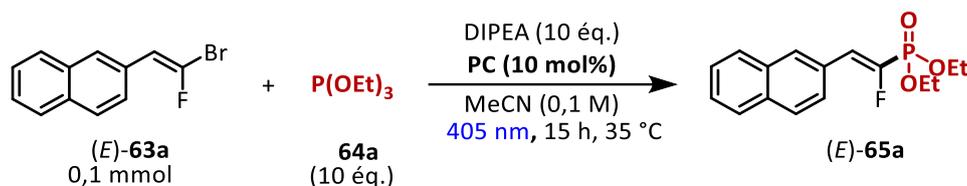
¹³³ T. Constantin, M. Zanini, A. Regni, N. S. Sheikh, F. Juliá, D. Leonori, *Science* **2020**, 367, 1021-1026.

thermodynamiquement pas favorable pour oxyder la DIPEA ($E_{\text{DIPEA}^{\cdot+}/\text{DIPEA}} = + 0,89 \text{ V/ECS}$). Ensuite, le catalyseur de Fukuzimi, le 9-mésityl-10-méthylacridinium perchlorate ($\text{MesAcrMe}.\text{ClO}_4$), a été testé et a permis d'obtenir le composé d'intérêt avec 58% de rendement (entrée 5).

Enfin, trois photocatalyseurs organométalliques aux pouvoirs oxydant et réducteur ont ensuite été étudiés. Les photocatalyseurs $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ et $\text{Ru}(\text{bpz})_3$ se sont révélés être inefficaces pour cette réaction (entrées 6 et 8). Le résultat obtenu avec le $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ est logique puisque ses potentiels d'oxydation ($- 1,73 \text{ V/ECS}$) et de réduction ($+ 0,31 \text{ V/ECS}$) ne permettent ni la réduction du *gem*-bromofluoroalcènes, ni l'oxydation de la DIPEA. En revanche, le potentiel de réduction du $\text{Ru}(\text{bpz})_3$ ($+ 1,45 \text{ V/ECS}$) aurait pu permettre l'oxydation de la DIPEA.

A contrario, le $\text{Ru}(\text{bpy})_3$ a permis d'obtenir le composé **65a** avec un rendement moyen de 49% (entrée 7). Le potentiel d'oxydation du $\text{Ru}(\text{bpy})_3$ est de $- 0,81 \text{ V/ECS}$ et $+ 0,77 \text{ V/ECS}$ pour le potentiel de réduction. À ce stade, il est difficile d'expliquer ce résultat car le potentiel d'oxydation est trop faible pour pouvoir réduire le *gem*-bromofluoroalcène (premier mécanisme, **Schéma 65**) et le potentiel de réduction est aussi trop faible pour oxyder la DIPEA (second mécanisme, **Schéma 66**), il est donc probable qu'un autre mécanisme intervienne.

Ainsi, ayant donné le meilleur rendement, le MesAcrMe a été sélectionné comme photocatalyseur pour poursuivre l'étude d'optimisation.



Entrée	Photocatalyseurs (PC)	Rendement (%)
1	Rh.6G	45
2	PTH	0 ^a
3	4CzIPN	0 ^b
4	Éosine Y	8 (2 ^c)
5	<i>MesAcrMe</i>	58
6	<i>fac</i> - $\text{Ir}(\text{ppy})_3$	0
7	$\text{Ru}(\text{bpy})_3$	49
8	$\text{Ru}(\text{bpz})_3$	0

^aIrradiation effectuée à 365 et 405 nm. ^bIrradiation effectuée à 450 nm.

^cIrradiation effectuée à 525-530 nm.

Tableau 5. Influence des photocatalyseurs

Il est important de noter que la réaction a été effectuée sans chauffage. En revanche, une température de 35 °C a été mesurée due à l'irradiation générée par la lampe. Par ailleurs, lors de l'étude d'optimisation de la réaction, le produit **65a** a été obtenu avec deux produits secondaires en faibles quantités, le (Z)-2-(fluorovinyl)-naphtalène débromé **66a** et le diéthylphosphite **67a** et le triéthylphosphite oxydé **67b** (Figure 27).

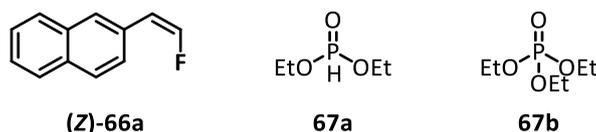
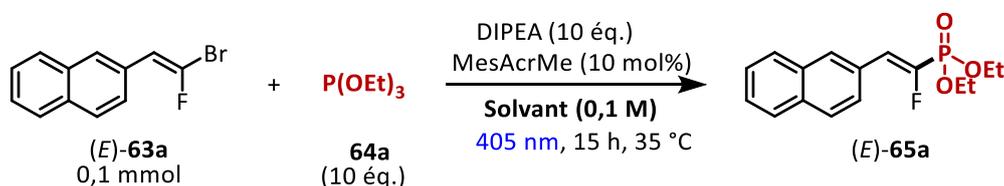


Figure 27. Produits secondaires observés.

En outre, en partant du substrat (*E*)-**63a**, le produit **65a** n'a été obtenu que sous la forme de l'isomère *E*, sans trace de l'isomère *Z*. Ce résultat est cohérent avec les études menées par Galli,¹¹⁵ et plus tard par Lodder¹¹⁶ sur la stabilité configurationnelle du radical fluorovinyle.

2.2.2. Influence du solvant

L'influence du solvant a ensuite été étudiée. L'utilisation du propionitrile, qui est un solvant avec une polarité similaire à l'acétonitrile, mène quasiment à la même réactivité que l'acétonitrile (Tableau 6, entrée 2). De la même manière, un rendement de 57% a été obtenu en utilisant l'acétone (entrée 3). L'utilisation de solvant de type éther comme le THF permet la formation du produit mais avec un rendement plus faible de 33% (entrée 4). Enfin, l'utilisation d'un solvant plus polaire, le diméthylacétamide (DMA) mène également à un rendement plus faible de 36% en produit désiré (entrée 5). L'acétonitrile est donc le solvant qui donne le meilleur rendement, il a donc été utilisé pour la suite de l'étude d'optimisation.



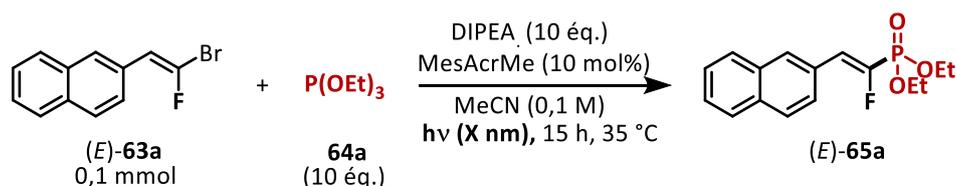
Entr\u00e9e	Solvant	Rendement (%)
1	MeCN	58
2	Propionitrile	53
3	Ac\u00e9tone	57
4	THF ^a	33
5	DMA	36

^a Solvant distill\u00e9.

Tableau 6. influence du solvant sur la r\u00e9action.

2.2.3. Influence de la longueur d'onde d'irradiation

En effectuant la réaction avec une longueur d'onde d'irradiation de 425 nm (**Tableau 7**, entrée 2), le rendement obtenu est de 34% contre 58% obtenu initialement à 405 nm (entrée 1). La réaction a également été étudiée à 450-455 nm et sur une large gamme de longueurs d'onde de 400-500 nm donnant des rendements plus faibles de 27 et 50%, respectivement (entrées 3 et 4). Une lumière blanche classique a été moins efficace puisque le produit n'a été obtenu qu'avec un rendement de 19% (entrée 5). Une longueur d'onde plus énergétique se situant à 365 nm a été également testée et s'est avérée être la plus adaptée pour effectuer cette réaction de phosphonylation étant donné que le produit **65a** a été obtenu avec un rendement de 65% (entrée 6). Ce résultat est remarquable puisque, généralement, ce photocatalyseur est irradié avec une longueur d'onde de 450 nm étant donné que son maximum d'absorption se trouve à 430 nm. La longueur d'onde de 365 nm a donc été utilisée pour poursuivre l'optimisation en étudiant ensuite l'influence de la stœchiométrie des réactifs.



Entrée	Longueur d'onde (nm)	Rendement (%)
1	405	58
2	425	34
3	450-455	27 ^a
4	400-500	50
5	Lumière blanche	19
6	365	65

^a Ru(bpy)₃ a été utilisé en tant que photocatalyseur

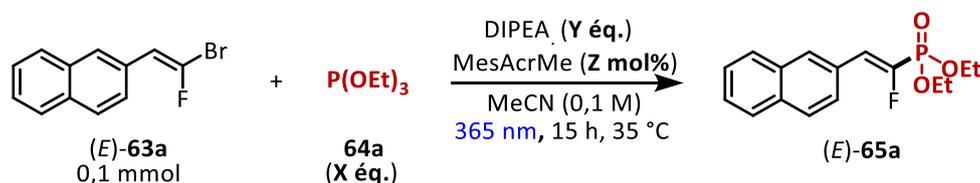
Tableau 7. Influence de la longueur d'onde

2.2.4. Influence de la stœchiométrie

La cinétique de la réaction, la sélectivité et l'efficacité de la transformation peuvent être influencées par la stœchiométrie des réactifs ; elle joue donc un rôle essentiel dans ce type de réactions radicalaires. La première partie de l'étude de stœchiométrie a été effectuée dans un premier temps avec une longueur d'onde d'irradiation de 405 nm puisque la lampe à 365 nm n'était pas encore disponible au laboratoire (**Tableau 8**, entrées 1 à 8). En diminuant de moitié la quantité du triéthylphosphite **64a**, le rendement chute à 25% (entrée 2). Une faible

diminution du rendement a été observée lorsque les quantités de DIPEA et de MesAcrMe ont été divisées par 2 (entrées 3 et 4). La diminution combinée de la quantité de ces deux réactifs permet d'obtenir le composé **65a** avec un rendement de 48% (entrée 5). Dans l'objectif d'utiliser le moins de réactifs possible, nous avons diminué la quantité DIPEA jusqu'à 1,2 équivalent pour obtenir des rendements de 52%, proches de notre rendement optimal (entrées 6 et 7). L'utilisation de 1 mol% du photocatalyseur MesAcrMe a fait chuter le rendement à 21% (entrée 8).

Ayant ensuite à disposition la lampe à 365 nm et celle-ci donnant un meilleur rendement (**Tableau 8**, entrée 1), nous avons voulu nous assurer de la reproductibilité des résultats précédents. Ainsi, l'augmentation ou la diminution de la quantité de phosphite **64a** ne permet pas d'obtenir un meilleur rendement (entrées 9 et 11 respectivement). En revanche, le produit secondaire diéthylphosphite **67a** (**Figure 27**) a été détecté en plus grande quantité lorsque 20 équivalents de **64a** ont été utilisés. En faisant la synthèse de ces résultats obtenus, nous avons finalement effectué la réaction avec la quantité initiale de **64a** (10 éq.), la quantité minimale de DIPEA (1,2 éq.) et la quantité intermédiaire de MesAcrMe (5 mol%). Ces conditions ont permis d'obtenir un rendement de 57% (entrée 10), similaires aux conditions initiales (entrée 1).



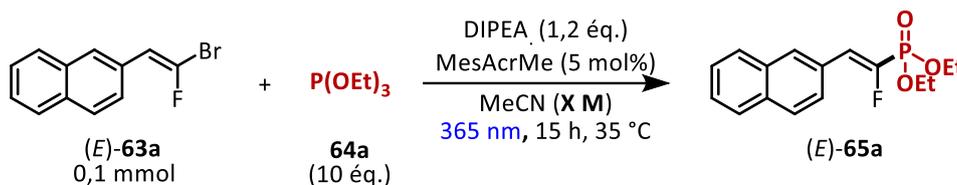
Entrée	X (éq.)	Y (éq.)	Z (mol%)	Rendement (%)
1	10	10	10	58 ^a
2	5	10	10	25
3	10	5	10	51 ^a
4	10	10	5	54 ^a
5	10	5	5	48 ^a
6	10	2,2	5	52 ^a
7	10	1,2	5	52 ^a
8	10	1,2	1	21 ^a
9	20	1,2	5	55
10	10	1,2	5	57
11	5	1,2	5	46

^aIrradiation effectuée à 405 nm.

Tableau 8. Influence de la stœchiométrie.

2.2.5. Influence de la concentration

La concentration du milieu réactionnel et le temps de réaction ont été les deux derniers paramètres étudiés lors cette optimisation. La modification de la concentration n'a pas eu d'influence significative sur le rendement obtenu (**Tableau 9**, entrées 1 à 4). Pour des questions pratiques (solubilisation des espèces réactionnelles), nous avons gardé une concentration de 0,1 M.

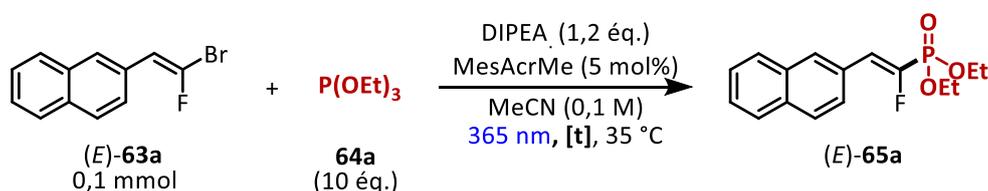


Entrée	Concentration (M)	Rendement (%)
1	0,025 M	50
2	0,05 M	53
3	0,1 M	57
4	0,2 M	64

Tableau 9. Influence de la concentration de la réaction.

2.2.6. Influence du temps de réaction

Un temps de réaction de 24 heures (**Tableau 10**, entrée 2) ne permet pas d'augmenter le rendement du composé **65a** par rapport à un temps de 15 heures (entrée 1). De la même manière, des temps plus courts allant de 30 minutes à 4 heures fournissent le composé désiré avec de faibles rendements. C'est pourquoi le temps de réaction de 15 heures a été conservé pour le reste de l'étude.

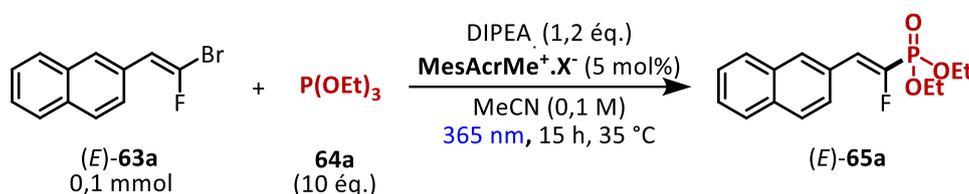


Entrée	Temps de reaction [t]	Rendement (%)
1	15 h	57
2	24 h	54
3	4 h	43
4	2 h	15
5	1 h	5
6	30 min	0

Tableau 10. Influence du temps de la réaction.

2.2.7. Influence du contre-ion

En 2019, Yoon a démontré que le contre-ion du photocatalyseur pouvait exercer un impact significatif sur la vitesse de réaction par catalyse photoredox.¹³⁴ Les interactions coulombiennes entre le contre-ion et le photocatalyseur sont à l'origine de cette influence et sont plus importantes dans des conditions relativement non polaires. Par conséquent, nous avons voulu étudier l'influence de ce contre-ion en effectuant la réaction avec les MesAcrMe⁺BF₄⁻ (**Tableau 11**, entrée 2) et le produit a été obtenu avec un rendement de 60%, ce qui est proche de celui du MesAcrMe⁺ClO₄⁻ (entrée1). Ainsi, l'observation décrite par Yoon est confirmée, c'est-à-dire que le solvant relativement polaire que nous utilisons minimise l'influence du contre-ion sur la réaction.



Entrée	Contre-ion X	Rendement (%) ^a
1	ClO ₄ ⁻	65
2	BF ₄ ⁻	60

Tableau 11. Influence du contre-ion.

2.2.8. Conditions optimisées

Les conditions optimisées pour la phosphonylation de *gem*-bromofluoroalcènes par catalyse photoredox sont donc les suivantes (**Schéma 69**) : 10 équivalents de P(OEt)₃, 1,2 équivalent de DIPEA ainsi que 5 mol% de MesAcrMeClO₄. La réaction s'effectue dans l'acétonitrile à température ambiante pendant 15 heures sous irradiation lumineuse à la longueur d'onde de 365 nm pour obtenir le produit désiré.

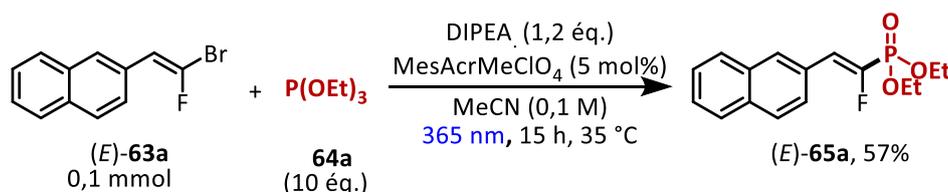


Schéma 69. Conditions optimisées pour la phosphonylation du *gem*-bromofluoroalcène par catalyse photoredox.

¹³⁴ E. P. Farney, S. J. Chapman, W. B. Swords, M. D. Torelli, R. J. Hamers, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6385-6391.

2.2.9. Etude des conditions optimisées sur un mélange E/Z

Étant intéressés par l'obtention des isomères *E* et *Z* du fluorovinylphosphonate **65a**, nous avons étudié les conditions optimisées sur un mélange *E/Z* du *gem*-bromofluoroalcène **63a**. Le ratio *E/Z* des produits **65a** mesuré par RMN ^{19}F dans le brut de la réaction correspondait au mélange *E/Z* du *gem*-bromofluoroalcène **63a** introduit dans le milieu réactionnel. Les isomères *E* et *Z* du vinylphosphonates **65a** ont été séparés par colonne chromatographique sur gel de silice (ce qui n'est pas possible pour les isomères *E* et *Z* du *gem*-bromofluoroalcène **1a**), avec des rendements isolés de 66% et 64% respectivement (**Schéma 70**).

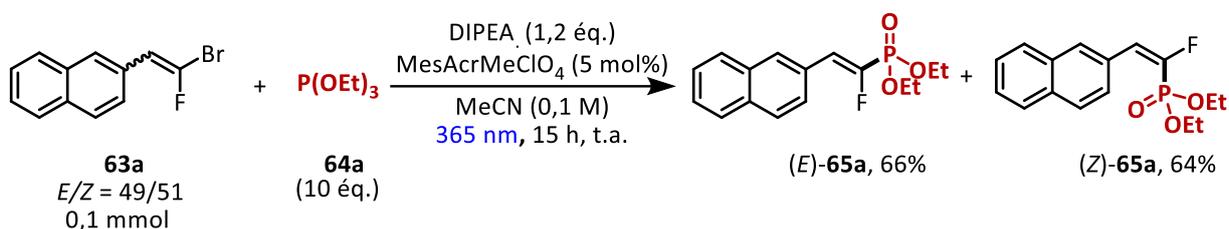


Schéma 70. Application des conditions optimisées sur le mélange *E/Z* du *gem*-bromofluoroalcène **63a**.

Ainsi, effectuer la réaction de phosphonylation sur le mélange *E/Z* du *gem*-bromofluoroalcène **63a**, permet de s'affranchir de l'étape de dégradation de l'isomère *Z* et surtout donne accès aux deux isomères *E* et *Z* des fluorophosphonates (**Schéma 62**, p 71). Une fois les conditions optimisées en main, nous avons ensuite étudié le champ d'application de cette réaction.

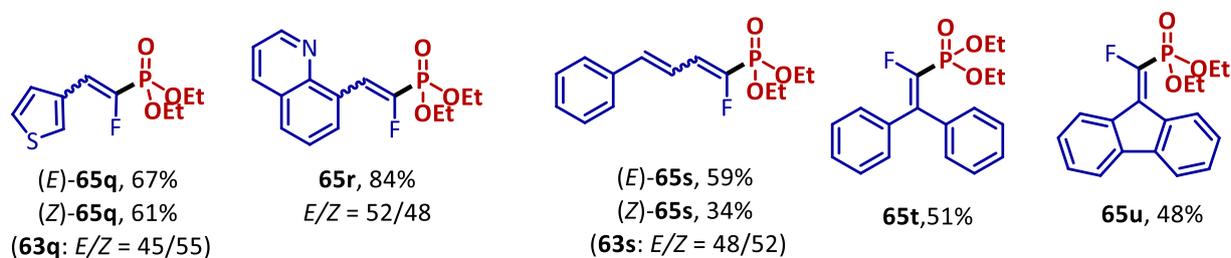
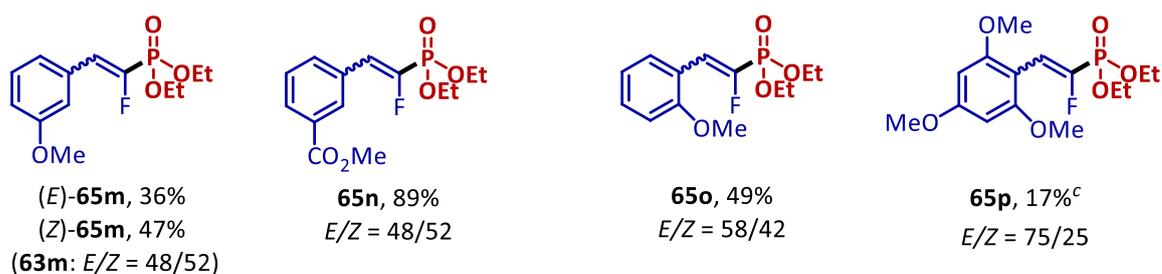
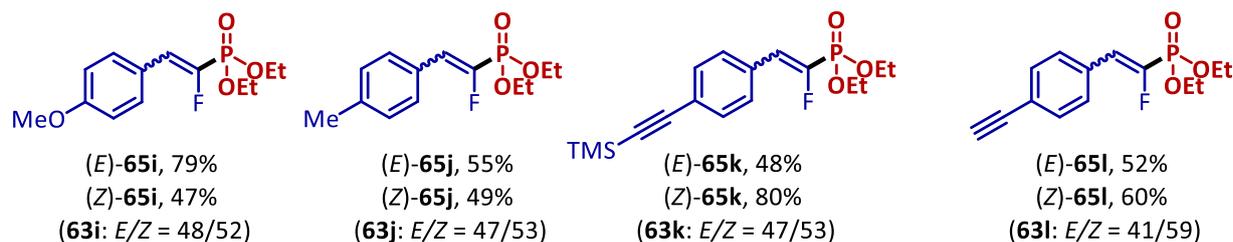
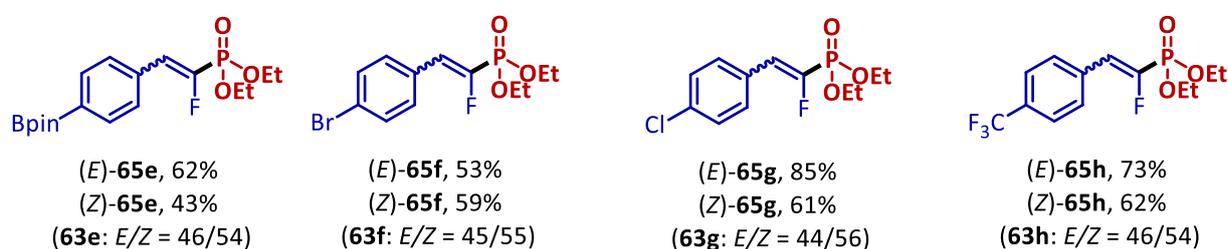
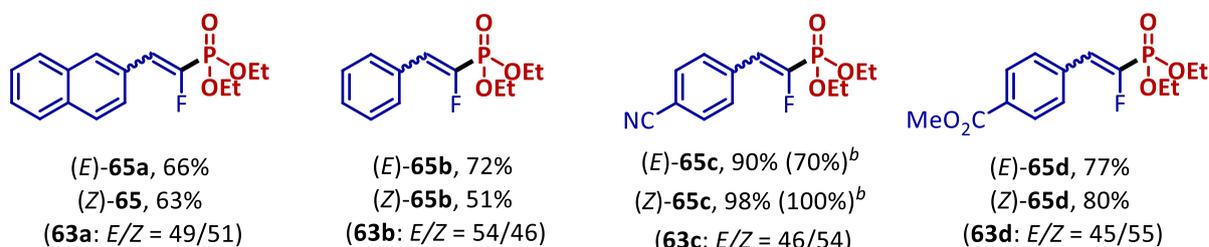
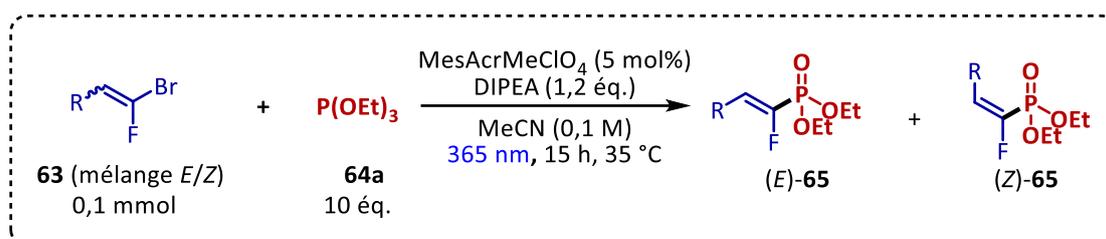
2.3. Champ d'application de la réaction

L'ensemble de l'exemplification a été effectué à partir de mélange *E/Z* des *gem*-bromofluoroalcène **63**. La séparation des isomères *E* et *Z* des produits **65** obtenus était possible la plupart du temps, de sorte que les rendements indiqués dans le **Schéma 71** correspondent à des rendements isolés de chaque isomère, calculés à partir des ratios *E/Z* des *gem*-bromofluoroalcènes. À noter que les ratios *E/Z* des produits correspondaient au ratio *E/Z* des substrats, excepté pour les composés *ortho*-substitués pour lesquels un enrichissement en isomère *E*, thermodynamiquement plus stable, a été observé. Ce phénomène est probablement dû à l'encombrement stérique. Les produits naphthyle et phényle non substitués **65a** et **65b** ont été obtenus avec de bons rendements. La présence du substituant *para*-cyano sur le cycle aromatique a permis d'obtenir le produit **65c** avec un rendement quantitatif. La

montée en échelle de cette réaction a également été effectuée à partir de 1,0 mmol du substrat **63c**, et les produits (*E*)-**65c** et (*Z*)-**35c** ont été obtenus avec un rendement global de 86%.

D'autres produits substitués en position *para* par un groupement post-fonctionnalisable, tels qu'une fonction ester (**65d**), un pinacolborane (**65e**), un atome de brome (**65f**) ou un atome de chlore (**65g**), ont également été obtenus avec des rendements modérés à très bons (43-85%). La présence d'un groupement électroattracteur ou électrodonneur sur la partie aromatique a été bien tolérée et les produits avec un groupement trifluorométhyle (**65h**), méthoxy (**65i**) ou méthyle (**65j**) en position *para*, ont été obtenus avec des rendements moyens à bons (47-79%). Les produits substitués par un alcyne protégé (**65k**) ou non protégé (**65l**) en position *para*, ont également été obtenus avec de bons rendements. Les substituants en position *mé*ta, quelle que soit leur nature électronique, ont également été bien tolérés, fournissant les produits correspondants **65m** avec un rendement moyen (36-47%) et **65n** avec un très bon rendement de 89%, bien que les isomères *E* et *Z* n'ont pas été séparés pour ce dernier. La présence d'un groupement méthoxy en position *ortho* n'a pas empêché la réaction et le composé **65o** a été produit avec un rendement modéré de 49%. Néanmoins, le produit polysubstitué **65p** a été obtenu avec un faible rendement de 17%, probablement en raison de l'encombrement stérique. De plus, ce produit a été obtenu sous forme de mélange inséparable avec d'autres produits secondaires contenant du phosphore en ratio **65p**/produits secondaires d'environ 1/1.

La réaction peut également être réalisée avec des composés hétérocycliques, ce qui permet d'obtenir des dérivés de thiophène (**65q**) ou de quinoléine (**65r**) avec des rendements globaux de 64 % et 84 %, respectivement. Enfin, la réaction a également pu être appliquée à des alcènes conjugués ou des *gem*-bromofluoroalcènes tétrasubstitués donnant les produits correspondants **65s**, **65t** et **65u**, avec des rendements modérés.



^a Conditions de réaction : **63** (0,1 mmol), **64a** (1 mmol), DIPEA (0,12 mmol), MesAcrMeClO₄ (5 mol%) in acetonitrile (1 mL) at 35 °C for 15 h. ^b Effectuée sur une échelle de 1,0 mmol. ^c Mélange inséparable de **3p**/dérivés phosphorés 1/1.

Schéma 71. Champ d'applications des *gem*-bromofluoroalcènes **63** de la réaction de phosphonylation par catalyse photoredox.

Certains substrats *gem*-bromofluoroalcènes, tels que les dérivés *para*-nitrobenzène ou alkyles, bien que ces derniers aient les mêmes potentiels redox que leurs analogues aromatiques, n'ont pas réagi dans nos conditions réactionnelles (**Schéma 72**).



Schéma 72. Limites de la méthodologie.

Enfin, d'autres trialkylphosphites ont également pu être utilisés dans la réaction. Le tri(isopropyl)phosphite **64b** ainsi que le triméthylphosphite **64c** ont donné des rendements bons à excellents en produits correspondants **68** et **69**, respectivement (**Schéma 73**).

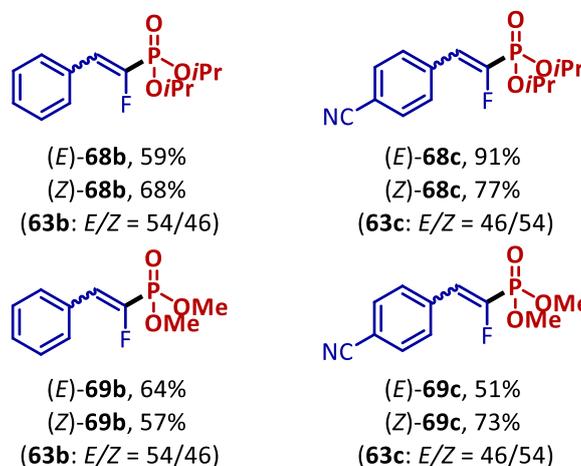
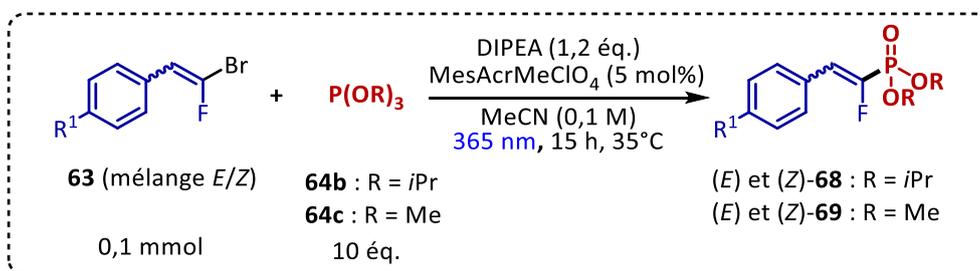


Schéma 73. Champ d'applications des phosphites 2.

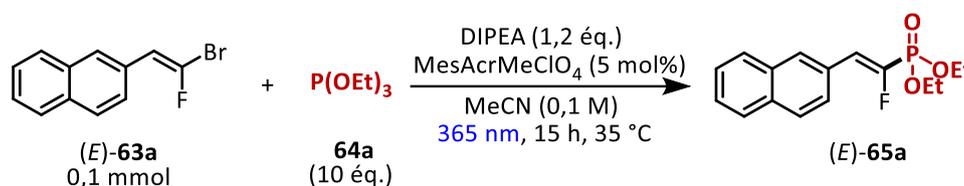
En r\u00e9sum\u00e9, la r\u00e9action de phosphorylation de *gem*-bromofluoroalc\u00e8nes par catalyse photoredox a permis de synth\u00e9tiser 25 fluorovinylphosphonates. Afin de proposer un m\u00e9canisme pour cette r\u00e9action, diverses \u00e9tudes m\u00e9canistiques ont \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9es.

2.4. Etudes mécanistiques

2.4.1. Expériences de contrôle

a. Importance de chaque paramètre expérimental

Nous avons effectué dans un premier temps des expériences de contrôle permettant de s'assurer de la nécessité de chaque réactif ou paramètre expérimental (**Tableau 12**). Dans l'obscurité, la réaction a été inefficace puisqu'aucun produit **65a** n'a été observé (entrée 2). Lorsque la réaction a été effectuée en absence de photocatalyseur (entrée 3) ou de DIPEA (entrée 4), aucun produit de réaction n'a été détecté. Enfin, étant habituellement effectuée sous atmosphère inerte (argon), la réaction a été effectuée sous air et un plus faible rendement RMN ^1H de 44% a été obtenu (entrée 5).



Entrée	Variations	Rendement (%)
1	-	57
2	Obscurité	0 ^a
3	Sans photocatalyseur	0
4	Sans DIPEA	0
5	Sous air	44

^a P(OEt)_3 (10 éq.), MeCN (0.1 M), 35 °C, 24 h.

Tableau 12. Expériences de contrôle.

b. Stabilité du produit in situ

Afin d'en savoir davantage quant à la stabilité des fluorovinylphosphonates formés au cours de la réaction, nous avons mis chaque isomère du composé **65a** dans les conditions réactionnelles optimisées, avec un temps de réaction plus long (24 h) et avons ensuite analysé en RMN le brut réactionnel obtenu. À l'issue de la réaction, l'isomère (*E*)-**65a** s'est légèrement isomérisé en isomère (*Z*)-**65a** avec un ratio *E/Z* de 91/9 et la formation du sous-produit (*Z*)-**66a** a été observée et mesurée à 44% (**Schéma 74**).

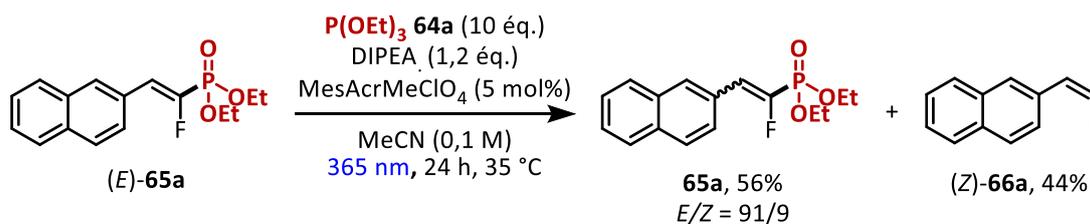


Schéma 74. Etude de la stabilité du $(E)\text{-3a}$ dans le milieu réactionnel.

L'isomère $(Z)\text{-65a}$ a également été soumis aux mêmes conditions et l'isomérisation de ce dernier est significativement plus importante puisque le ratio E/Z obtenu à l'issue de la réaction est de 41/59 et la formation du sous-produit $(E)\text{-66a}$ a également été observée et mesurée à 37%.

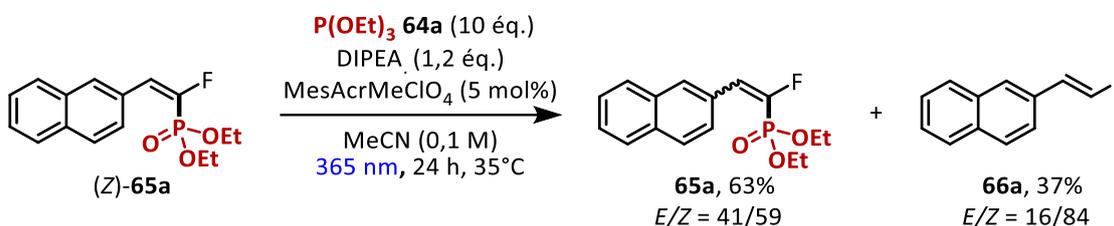


Schéma 75. Etude de la stabilité de $(Z)\text{-65a}$ dans le milieu réactionnel.

Cette étude semble démontrer que le fluorovinylphosphonate E possède une meilleure stabilité que l'isomère Z puisque ce dernier s'est peu isomérisé contrairement à l'isomère Z . Cette étude démontre surtout que le produit de réaction peut se dégrader ou s'isomériser s'il reste trop longtemps dans le milieu réactionnel. C'est également pourquoi la durée de réaction a été ajustée à 15 heures ce qui représente le meilleur compromis entre durée de réaction et conversion du substrat (sans dégradation).

2.4.2. Inhibition de radicaux

Les radicaux sont des espèces très réactives avec de faibles temps de vie. La méthode la plus simple pour confirmer la formation de radicaux au cours de la réaction est de les inhiber, arrêtant ainsi la réaction. Cela consiste à les faire réagir avec des inhibiteurs de radicaux dont la durée de vie est plus longue. Il existe plusieurs inhibiteurs de radicaux tels que le 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-oxyl (TEMPO), le butylhydroxytoluène (BHT) ou encore le diphényléthylène.

Nous avons dans un premier temps fait l'essai avec le TEMPO. Pour cela, nous avons effectué trois expériences en utilisant les conditions réactionnelles optimisées, avec un temps de réaction d'une heure. Différentes quantités de TEMPO ont été testées : 1,0, 2,0 et 10,0 équivalents (**Schéma 76**).

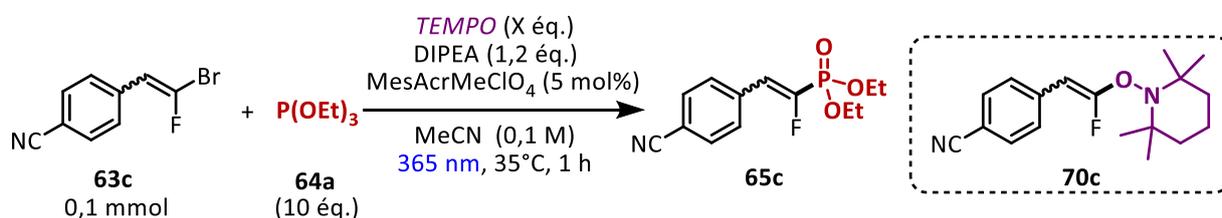


Schéma 76. Expériences d'inhibition de radicaux avec le TEMPO.

Le composé **70c** n'a été ni observé par GC-MS, ni isolé. Cependant, l'analyse par RMN ^{19}F du brut réactionnel a montré que l'addition du TEMPO a commencé à inhiber la réaction au-delà de 2,0 équivalents et l'a totalement inhibée lorsque 10 équivalents ont été ajoutés ; seul le composé de départ **63c** a été observé (**Figure 28**). Ce résultat peut s'expliquer par le fait que le triéthylphosphite est également un inhibiteur de radicaux, donc la même quantité de TEMPO par rapport au triéthylphosphite est nécessaire pour inhiber totalement la réaction. Ainsi, la formation de **63c** diminue jusqu'à complète inhibition lorsque la quantité de TEMPO augmente, cela semble indiquer que le mécanisme de la réaction passe bien par un processus radicalaire.

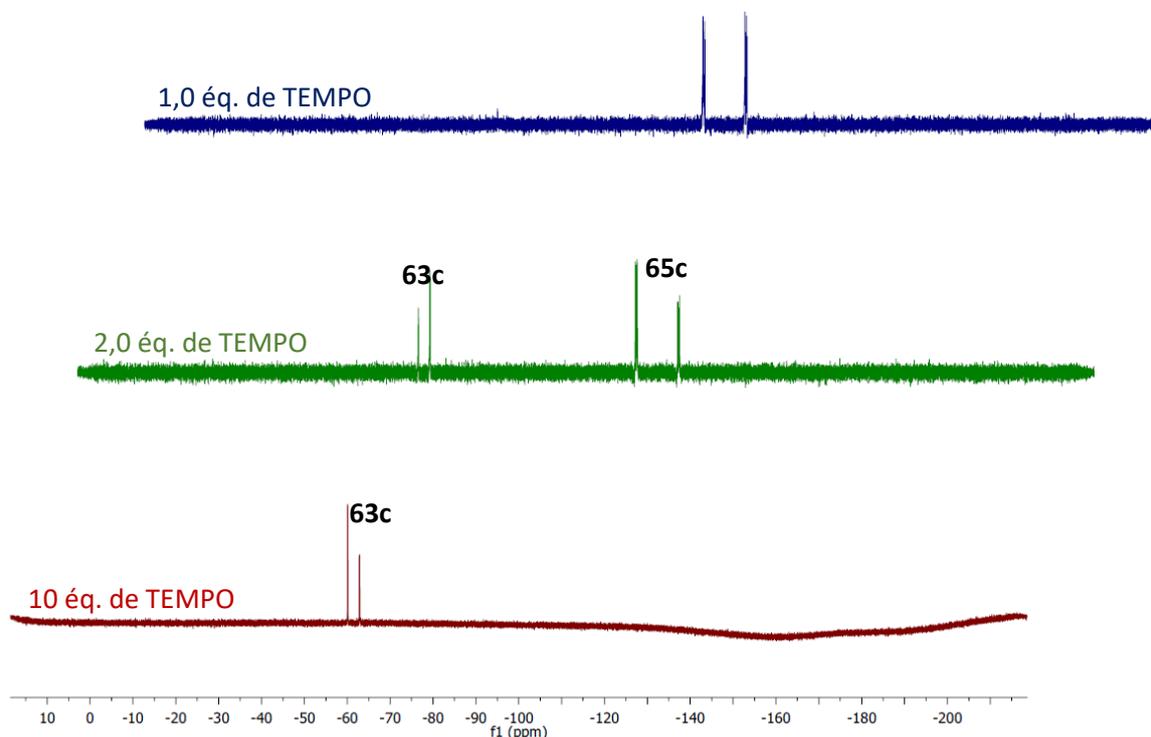


Figure 28. Spectres RMN ^{19}F des bruts réactionnels.

Une deuxième expérience d'inhibition de radicaux a été réalisée avec le BHT sans mettre de POEt₃ afin de s'assurer de la formation de l'adduit (**Schéma 77**). De la même façon qu'avec le TEMPO, l'adduit **65c** n'a été ni observé par GC-MS, ni isolé. Cependant, les analyses RMN ¹H et ¹⁹F de ces expériences ont montré la formation du produit **66c** sous forme d'un mélange de stéréoisomères qui serait issu de la réaction de transfert d'hydrogène entre le radical fluorovinyl **65c'**, formé *in situ*, avec le BHT formant ainsi le radical oxy **72** (**Schéma 77**). Ce produit est vraisemblablement issu de la réaction du radical fluorovinyle avec le BHT.

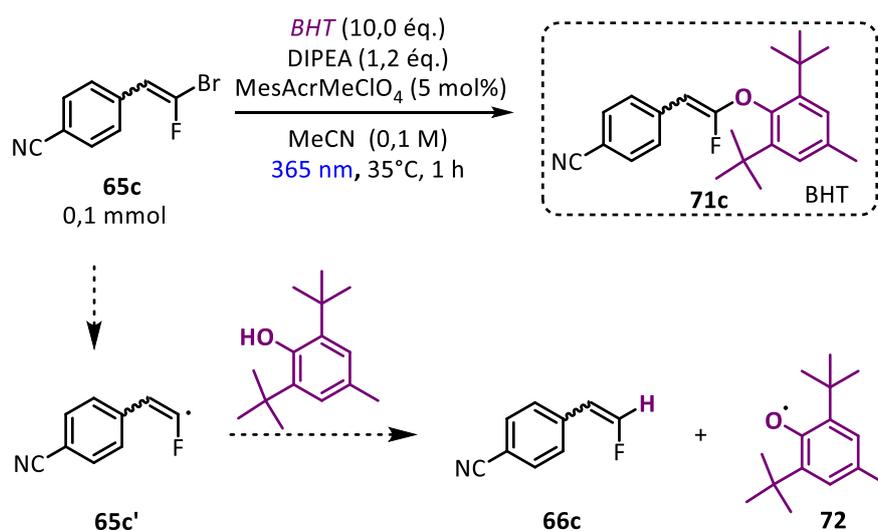


Schéma 77. Expérience d'inhibition de radicaux avec le BHT.

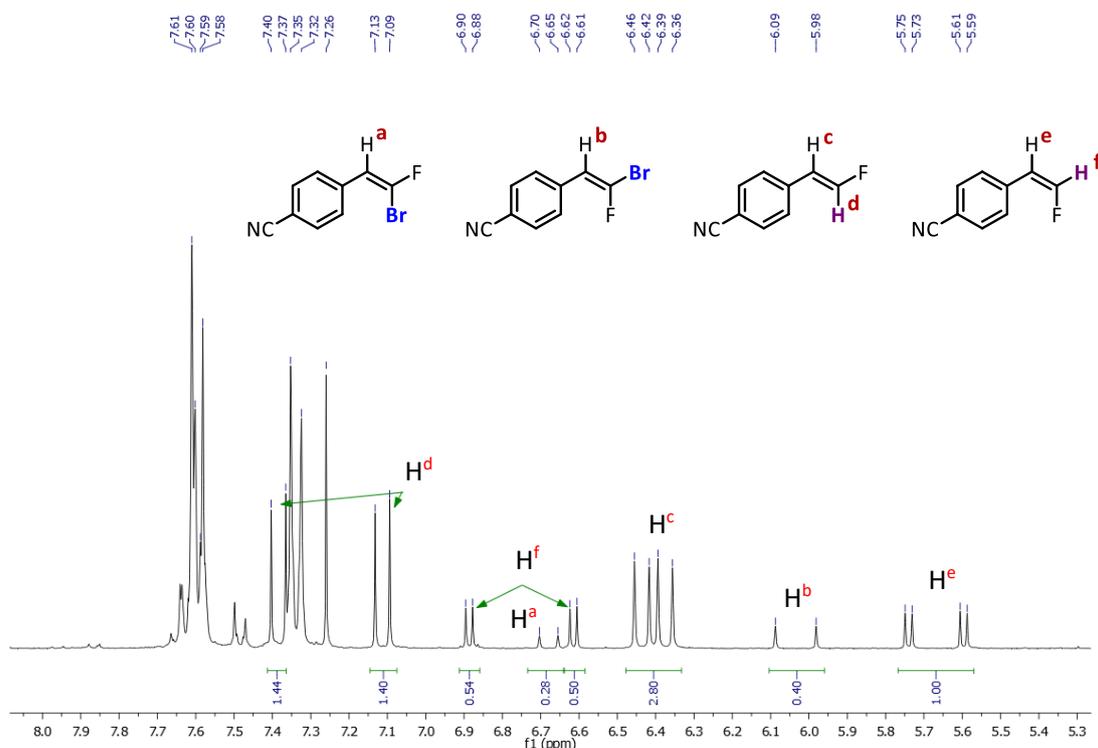


Figure 29. Analyse RMN ¹H de l'expérience d'inhibition de radicaux avec le BHT.

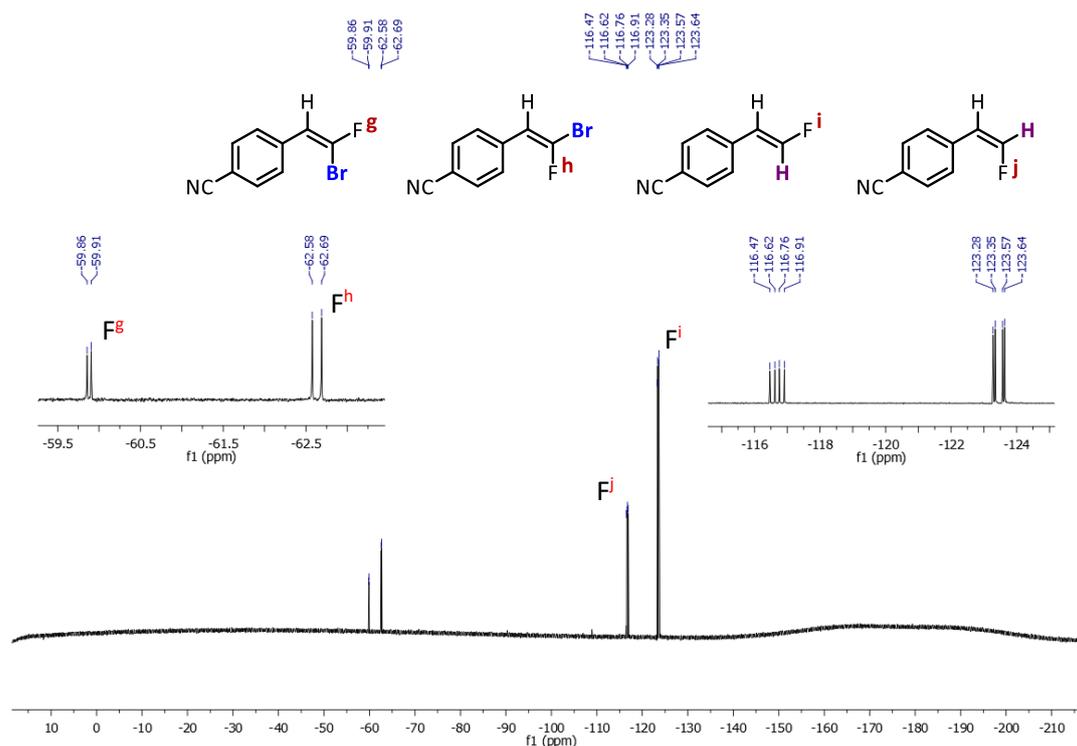


Figure 30. Analyse RMN ^{19}F de l'expérience d'inhibition de radicaux avec le BHT.

L'hypothèse du processus radicalaire étant validée, nous avons ensuite étudié l'importance de l'irradiation lumineuse tout au long de la réaction.

2.4.3. Importance de la lumière

a. Expériences lumière ON/ lumière OFF

Afin de démontrer l'importance de l'irradiation lumineuse, nous avons dans un premier temps effectué des expériences ON/OFF (**Schéma 78**). La réaction a été réalisée avec deux substrats de nature électronique différente, le composé *para*-cyano **63c** et le *para*-méthoxy **63i**. Par ailleurs, la réaction a été effectuée dans un tube RMN dans l'acétonitrile deutérée afin de mesurer le rendement par RMN du fluor. Pour être certain que le solvant deutéré n'avait aucune influence sur la réaction, celle-ci a été effectuée dans l'acétonitrile deutéré et l'efficacité de la réaction dans ce solvant est identique à celle dans l'acétonitrile non deutéré.

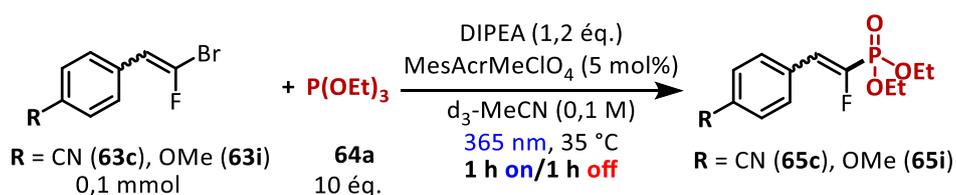


Schéma 78. Expériences ON/OFF.

La lumière a ensuite été allumée puis éteinte trois fois sur des intervalles d'une heure. Les analyses RMN ont été effectuées entre chaque intervalle pour mesurer l'évolution du ratio produit/substrat (**Figure 31**). Lorsque la lumière est éteinte, les rendements n'évoluent quasiment pas formant ainsi des plateaux. Ces derniers montrent donc que la réaction est arrêtée en l'absence de lumière. Néanmoins, les plateaux correspondant au composé **65i** sont moins horizontaux, laissant ainsi penser que la réaction suit une certaine inertie. Celle-ci sera donc étudiée dans la prochaine section. Cependant, ces résultats prouvent que l'irradiation lumineuse est essentielle pour effectuer la réaction.

En outre, ces expériences ON/OFF ont permis de constater que la cinétique de réaction est plus importante lorsque la partie aromatique est substituée par un groupement électroattracteur par rapport à un groupement électrodonneur.

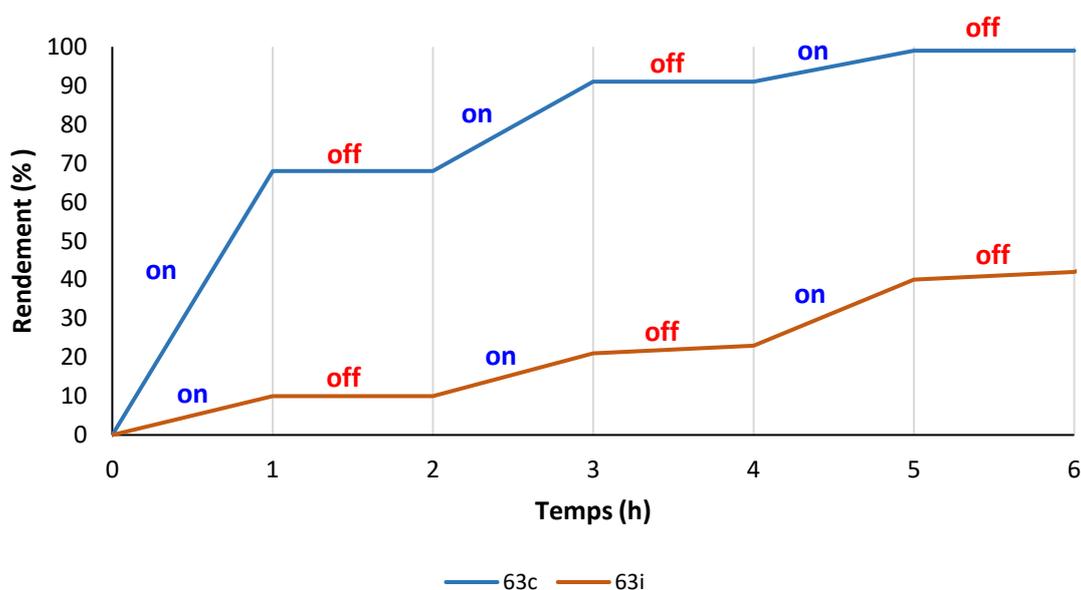
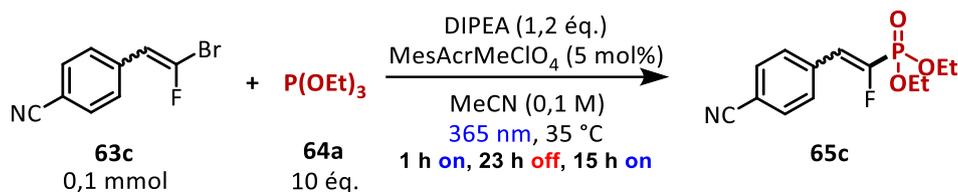


Figure 31. Rendement des expériences ON/OFF.

b. Inertie de la réaction

L'inertie de la réaction traduit la présence de réaction en chaîne au sein du milieu réactionnel après l'avoir amorcé par irradiation lumineuse. Pour l'étudier, la lumière a été allumée pendant 1 heure puis éteinte sur le milieu réactionnel contenant le substrat **63c** ($t = 0$ h) (**Schéma 79**). Le mélange réactionnel a été maintenu dans l'obscurité pendant 23 heures et le rapport substrat/produit a été mesuré par des analyses RMN du fluor. Ensuite, la réaction a été à nouveau irradiée pendant 15 heures et le rapport substrat/produit a été mesuré de la même manière que précédemment (**Figure 32**).



Après 1 heure d'irradiation, des traces du composés **65c** ont été observées. Le ratio substrat/produit mesuré était ensuite stable pendant les 23 heures d'obscurité. Puis, après les 15 heures d'irradiation, la réaction a été quasiment totale. Ces résultats vont dans le même sens que les expériences ON/OFF, c'est-à-dire que l'irradiation lumineuse est essentielle pour effectuer cette réaction. Néanmoins, ces résultats restent insuffisants pour démontrer l'absence de réactions en chaîne. En effet, malgré sa facilité pratique, cette approche n'est pas suffisante puisque les réactions en chaîne se terminent généralement quelques millisecondes après l'arrêt de l'illumination.¹³¹ Cette expérience offre seulement une preuve qualitative supplémentaire que la lumière est nécessaire pour déclencher la réaction.

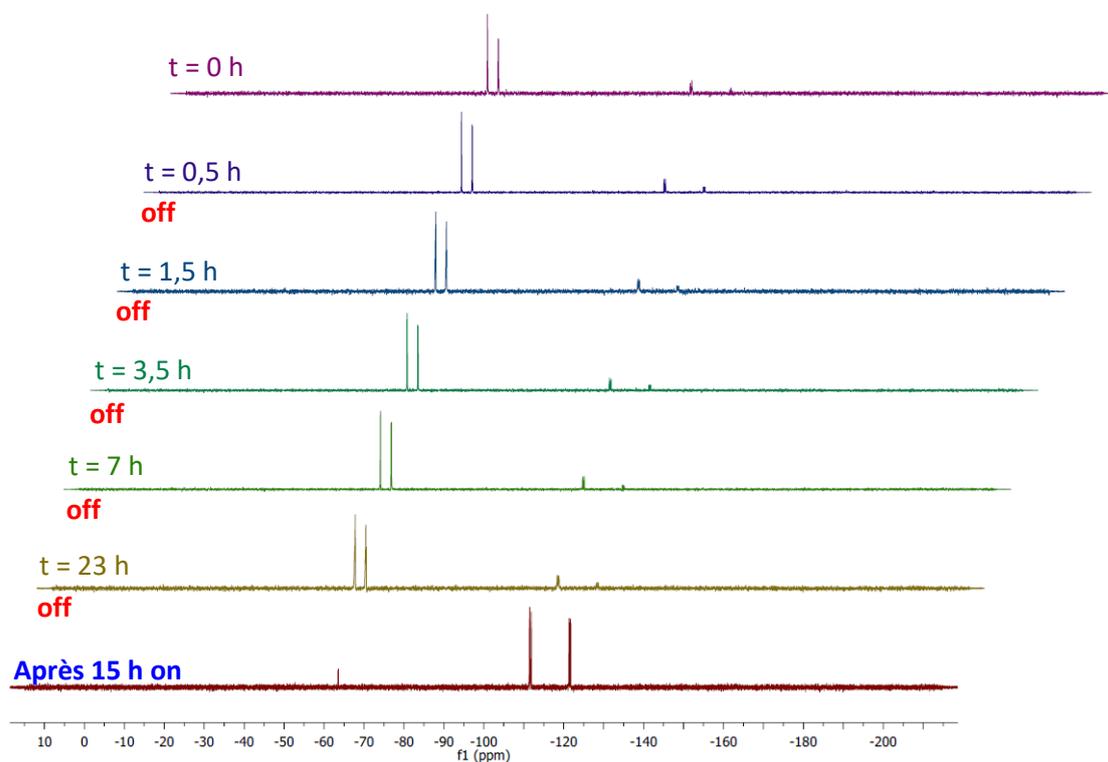


Figure 32. Suivi RMN ^{19}F du ratio substrat/produit.

Ainsi, la méthode appropriée pour étudier un mécanisme de propagation en chaîne est de déterminer le rendement quantique (ϕ) de la réaction.

2.4.4. Rendement quantique

Le rendement quantique (ϕ) traduit l'efficacité du processus photochimique. Lorsque le processus est optimal, c'est-à-dire qu'un photon produit une molécule du composé d'intérêt, le rendement quantique peut être au maximum de 1. *A contrario*, lorsqu'il y a un processus en chaîne, c'est-à-dire qu'un photon forme plusieurs molécules du composé d'intérêt, le rendement quantique doit être supérieur à 1. Il est important de noter qu'une valeur inférieure à 1 n'exclut pas la possibilité d'un mécanisme radicalaire en chaîne, puisqu'elle peut être la conséquence d'une étape d'initiation peu efficace.¹³¹

Le rendement quantique de la réaction de phosphonylation a été déterminé grâce à la méthode d'actinométrie. Celle-ci consiste à calibrer le rendement quantique par rapport à la photodécomposition du ferrioxalate de potassium, un actinomètre chimique avec des rendements quantiques connus à plusieurs longueurs d'onde.¹³⁵ Le calcul du rendement quantique s'effectue dans un second temps, après avoir calculé le flux de photons de la lampe utilisée pour la réaction de phosphonylation.

a. Flux de photons de la lampe

Nous avons effectué les expériences à la même longueur d'onde de travail, soit 365 nm pour laquelle l'efficacité quantique de la décomposition du ferrioxalate est connue ($\phi_{\text{Fer}} = 1,26$). Tout d'abord, afin de déterminer l'intensité de la lampe à $\lambda = 365$ nm, nous avons irradié une solution contenant une concentration connue de ferrioxalate¹³⁶ et avons quantifié le Fe(II) par spectroscopie d'absorbance UV-Vis. À partir de ces données et du rendement quantique rapporté de la réduction de Fe(III) nous avons calculé un flux de photons de $1,26 \times 10^{-9}$ einstein.s⁻¹.

b. Détermination du rendement quantique de la réaction

La réaction de phosphonylation a ensuite été réalisée sur le substrat **63c** en l'irradiant pendant 1 heure *via* les conditions réactionnelles optimisées (**Schéma 80**). Après irradiation, le

¹³⁵ C. G. Hatchard, C. A. Parker, *Proc. R. Soc. London*, **1956**, 235, 518-536.

¹³⁶ J. N. Demas, W. D. Bowman, E. F. Zalewski, R. A. Velapoldi, *J. Phys. Chem.* **1981**, 85, 2766-2771.

rendement de la réaction, déterminé par analyse RMN, a été de 14% (moyenne de 3 expériences parallèles donnant 10%, 15% et 16% respectivement), soit 14×10^{-6} moles de composés **65c** formées.

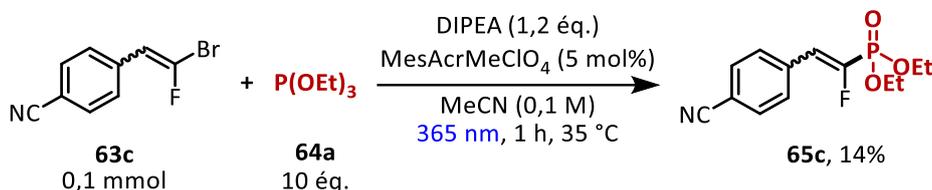


Schéma 80. Réaction effectuée pour calculer le rendement quantique.

Le rendement quantique global (ϕ_R) a été déterminé en utilisant l'équation 7 où le flux de photons ϕ_q était de $1,26 \times 10^{-9}$ einstein. s^{-1} , t étant le temps de réaction (3600 s), et f_R la fraction de lumière incidente absorbée. Un spectre d'absorption du mélange réactionnel a donné une valeur d'absorbance supérieure à 3 lorsque celui-ci a été irradié à 365 nm, indiquant qu'essentiellement toute la lumière incidente est absorbée par le photocatalyseur ($f_R > 0,999$). Ainsi, nous avons obtenu une valeur de rendement quantique global pour la formation de fluorovinylphosphonates de $\phi_R = 3,02$. En d'autres termes, 3,02 équivalents de produit sont formés pour chaque photon absorbé par le photocatalyseur. Ce résultat semble donc indiquer la présence d'un processus de propagation en chaîne.

$$\phi_R = \frac{n(\text{produit})}{\phi_q \cdot t \cdot f_R} = 3,02 \quad (\text{équation 7})$$

La cinétique de l'état excité du photocatalyseur est également un paramètre essentiel pour la compréhension du mécanisme ; celle-ci permet de déterminer s'il s'agit d'un mécanisme oxydant ou réducteur. Cette dernière étude mécanistique que nous avons menée fait l'objet de la prochaine section.

2.4.5. Cinétique de l'état excité – Expériences de Stern-Volmer

Otto Stern et Max Volmer ont proposé en 1919 la théorie et l'équation reliant la variation du rendement quantique de la fluorescence en fonction de l'ajout d'un quencher, une espèce capable de désactiver l'état électronique excité du photocatalyseur retournant à son état

électronique de base.^{137, 138} Les expériences de Stern-Volmer consistent donc à mesurer la fluorescence du photocatalyseur, ici le MesAcr à une concentration de $5 \cdot 10^{-6}$ M, en présence de chaque réactif de la réaction avec des concentrations différentes. En théorie, un seul réactif est capable de quencher la fluorescence du photocatalyseur.

L'étude a débuté avec le phosphite **64a** mais aucune interaction ne s'est produite entre le MesAcrMe* et le phosphite puisque l'intensité de fluorescence, correspondant à l'état excité du MesAcrMe, était inchangée malgré l'augmentation de la concentration du phosphite **64a** (Figure 33).

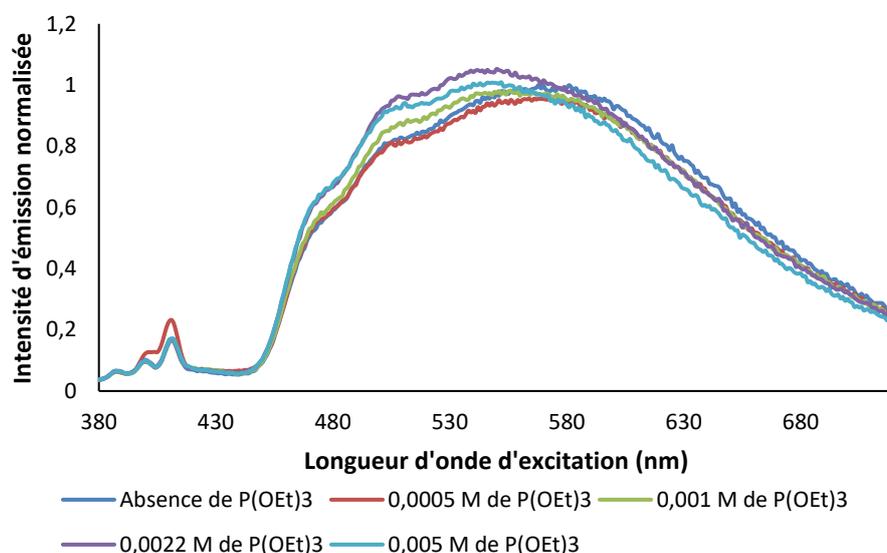


Figure 33. Etude de l'extinction de fluorescence du MesAcrMe ($5 \cdot 10^{-6}$ M) avec différentes concentrations de phosphite **64a**.

De la même manière, aucune interaction ne s'est produite entre le MesAcr* et le gem-bromofluoroalcène **63c** puisque l'intensité de fluorescence était également inchangée malgré l'augmentation de la concentration du composé **63c** (Figure 34).

¹³⁷ O. Stern, M. Volmer, *Z. Phys.* **1919**, *20*, 183-188.

¹³⁸ M. H. Gehlen, *J. Photochem. Photobiol. C.* **2020**, *42*, 100338.

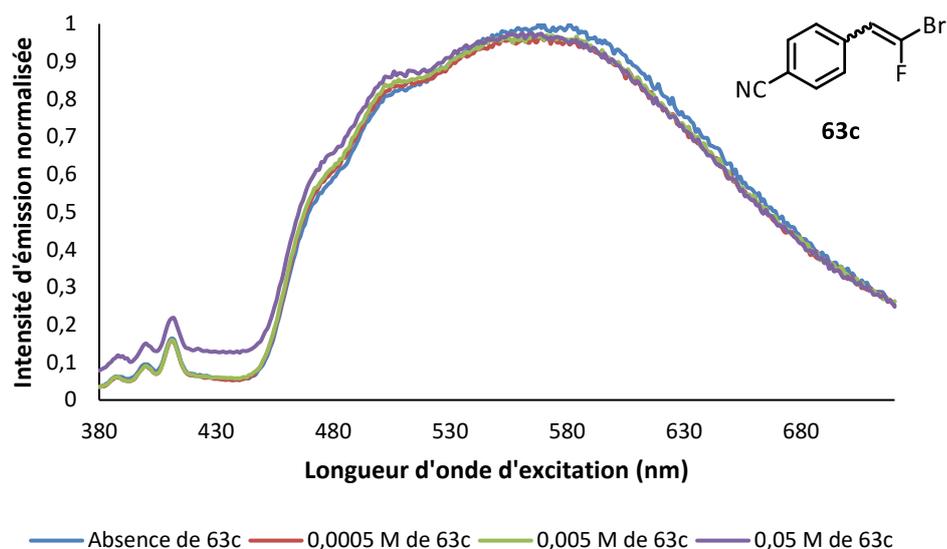


Figure 34. Etude de l'extinction de fluorescence du MesAcr (5.10^{-6} M) avec différentes concentrations du substrat **63c**.

Enfin, les expériences effectuées avec la DIPEA ont permis d'observer une interaction directe entre l'état excité du MesAcr et l'amine tertiaire (**Figure 35**).

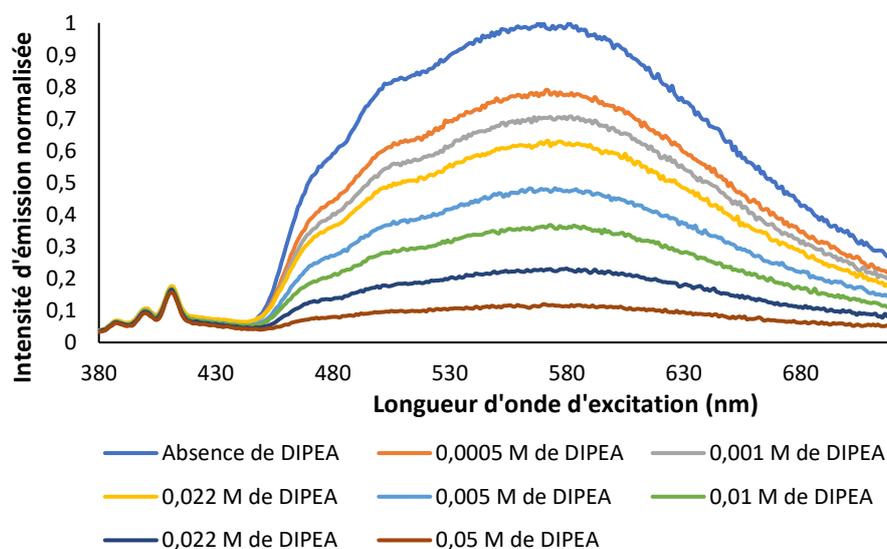


Figure 35. Etude de l'extinction de fluorescence du MesAcr (5.10^{-6} M) avec différentes concentrations de DIPEA.

La cinétique de la désactivation du MesAcrMe selon la concentration de chaque réactif peut être représentée par la **Figure 36**.

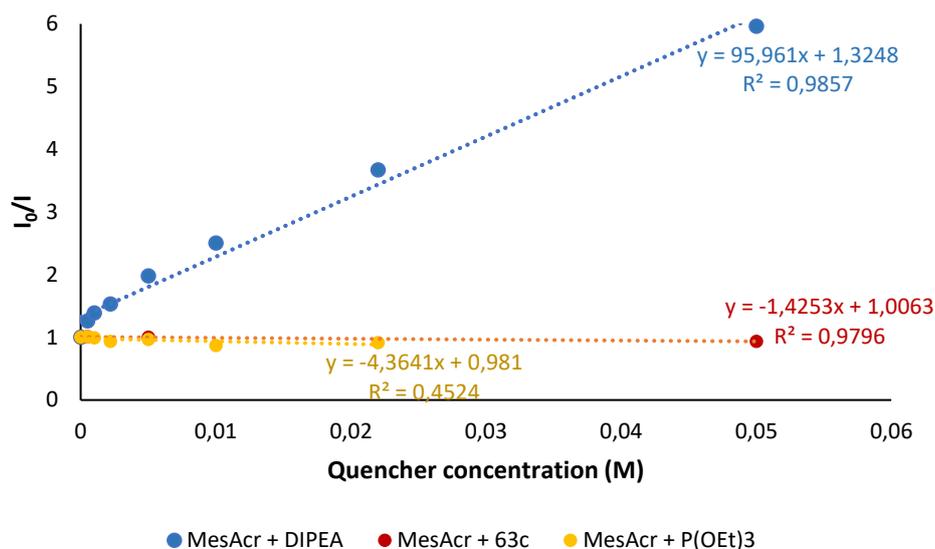


Figure 36. Droites de Stern-Volmer.

Les coefficients directeurs des droites traduisent le coefficient d'extinction $k_q\tau_0$ décrit dans l'équation de Stern-Volmer (équation 8). I_f^0 désigne l'intensité de fluorescence en l'absence de désactivateur, I_f désigne l'intensité de fluorescence en présence de désactivateur, k_q est le coefficient du taux de désactivation, τ_0 est la durée de vie de l'état excité du photocatalyseur en l'absence du désactivateur et $[Q]$ est la concentration du désactivateur.

La différence entre les coefficients directeurs, correspondants aux coefficients d'extinction, des droites correspondant à l'ajout de DIPEA (95,961) et celles correspondant à l'ajout de phosphite (- 4,364) et du substrat (- 1,425) est significative. Cela démontre que l'extinction de l'état excité du MesAcrMe, au cours de la réaction, est effectuée par la DIPEA.

$$\frac{I_f^0}{I_f} = 1 + k_q\tau_0[Q] \quad (\text{équation 8})$$

À partir de ces différentes études mécanistiques, nous pouvons à présent proposer un mécanisme réactionnel de la phosphonylation de *gem*-bromofluoroalcènes.

2.5. Mécanisme réactionnel proposé

En tenant compte de nos expériences mécanistiques et des travaux précédents¹²⁹, nous pouvons proposer un mécanisme réactionnel. Il commence par l'excitation du MesAcrMe à 365 nm pour générer le MesAcr à l'état excité et hautement oxydatif (MesAcrMe)* qui interagit avec la DIPEA pour générer le radical cation ammonium correspondant. Cette

première étape est confirmée par les expériences de Stern-Volmer précédemment décrites. À ce stade, deux scénarios peuvent être envisagés. Le premier induit la formation d'un radical α -aminoalkyle qui peut favoriser l'activation homolytique de la liaison carbone-brome comme cela a été démontré précédemment par le groupe de Leonori pour les halogénures d'alkyle et d'aryle¹³³ (**Schéma 81**).

Néanmoins, comme l'a montré le **Tableau 5**, les conditions de Leonori pour la génération de radicaux α -aminoalkyles (4CzIPN comme photocatalyseur et DIPEA), n'étaient pas compatibles avec notre réaction car seuls des sous-produits ont été détectés à la fin de la réaction. Ceci indique que le mécanisme de transfert d'atomes d'halogène (XAT) n'est probablement pas impliqué dans notre réaction ou que ce type de réaction n'est pas possible.¹³³

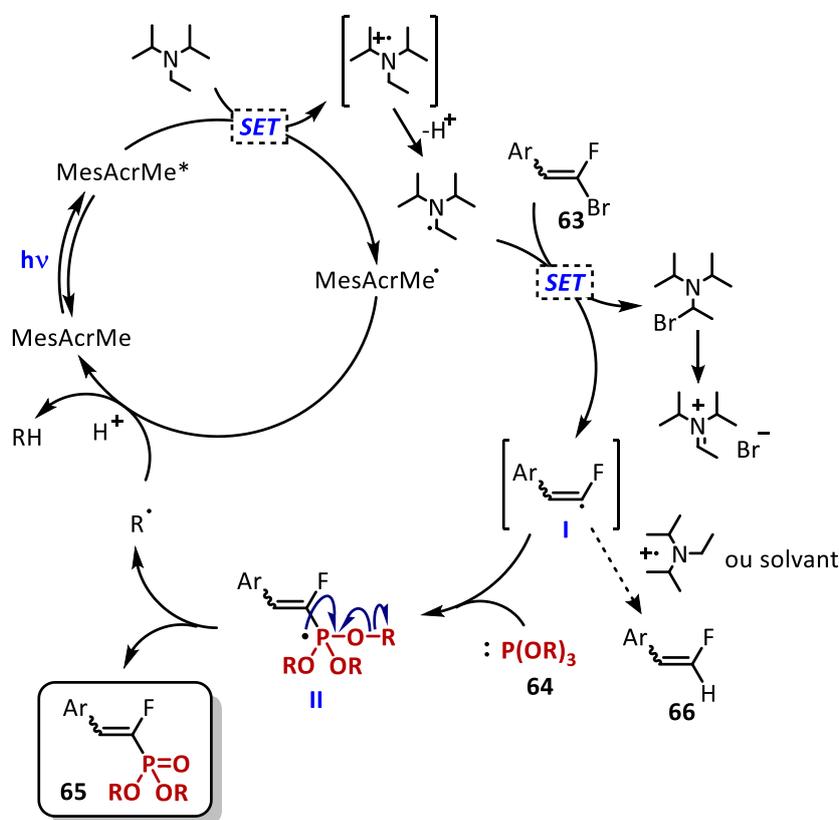


Schéma 81. Première hypothèse de mécanisme.

La seconde hypothèse de mécanisme est la réduction monoélectronique du *gem*-bromofluoroalcène par la forme réduite du catalyseur (Mes-Acr*) (**Schéma 82**). Cette deuxième possibilité est également improbable thermodynamiquement ($\Delta G^\circ = +23.1$ kcal/mol) en se basant sur les potentiels redox de **63b** ($E^\circ = -1.59$ V/ECS) et du couple Mes-Acr*/Mes-Acr (-0.57 V/ECS), respectivement.

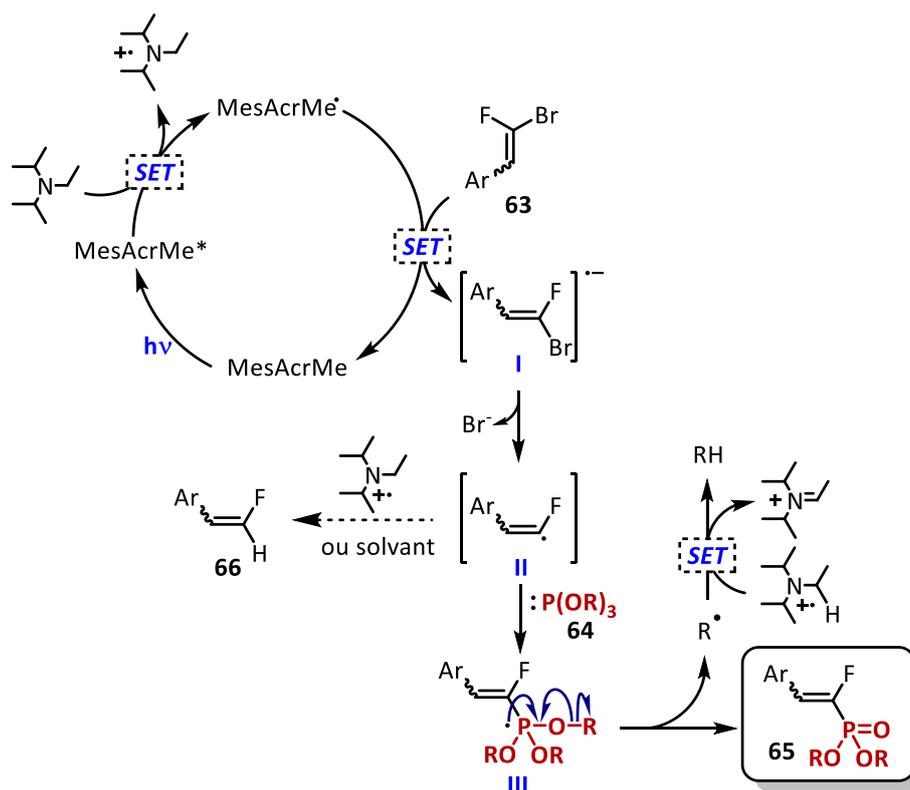


Schéma 82. Deuxième hypothèse de mécanisme.

A l'heure actuelle, la seule possibilité plausible nous semble donc de faire intervenir un mécanisme à deux photons, *i.e.* l'excitation du radical acridinium par un second photon pour générer un état hautement réducteur (Mes-Acr \bullet)^{*} qui peut casser la liaison C-Br de **63** pour former le radical alcényle (**II**) (**Schéma 83**). La capacité du radical acridinium à agir comme espèce photoréductrice a été récemment rapportée par Nicewicz¹³⁹ et aussi par Gianetti¹⁴⁰ pour des espèces radicalaires structurellement apparentées. Le radical alcényle **II** généré réagit ensuite avec le phosphite pour former le radical phosphoranyle (**III**) qui subit une β -scission rapide pour donner le fluorovinylphosphonate désiré **65**.

¹³⁹ I. A. MacKenzie, L. Wang, N. P. R. Onuska, O. F. Williams, K. Begam, A. M. Moran, B. D. Dunietz, D. A. Nicewicz, *Nature* **2020**, *580*, 76-80.

¹⁴⁰ A. C. Shaikh, M. Hossain, R. Kaur, J. Moutet, A. Kumar, B. Thompson, V. M. Huxter, T. L. Gianetti, *ChemRxiv*, **2022**, DOI:10.26434/chemrxiv-2022-6qpb8.

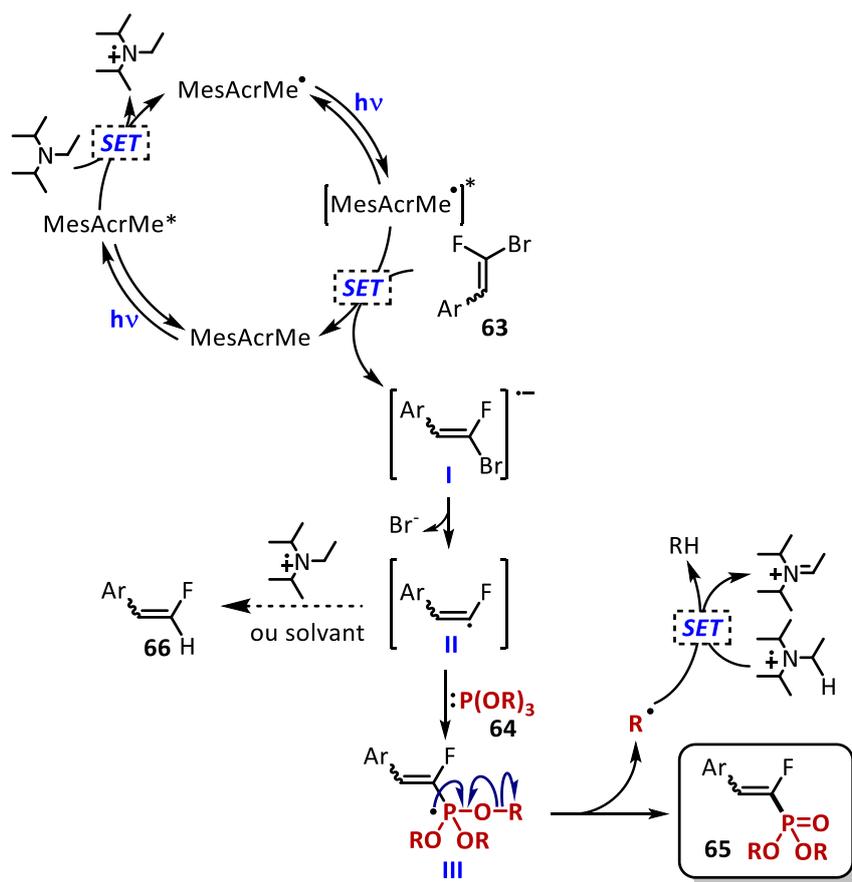


Schéma 83. Mécanisme réactionnel proposé pour la phosphorylation de *gem*-bromofluoroalcènes.

Ce mécanisme raisonnable n'est pour l'instant qu'hypothétique mais permet d'expliquer pourquoi le MesAcrMe serait réactif à la longueur inhabituelle de 365 nm. Des études approfondies sont actuellement en cours chez notre partenaire le Dr. Sami Lakhdar afin de démontrer ce mécanisme. Il est à noter néanmoins, que nous ne sommes pas en mesure à l'heure actuelle d'expliquer la propagation de chaîne.

3. Conclusion

En résumé, nous avons développé une synthèse efficace de fluorovinylphosphonates **65** par photocatalyse dans des conditions douces sans métaux (**Schéma 84**). La réaction s'est avérée très tolérante et peut être appliquée à la formation de produits substitués par divers atomes et groupements facilement fonctionnalisables ultérieurement, tels qu'un cyano, un ester, un ester pinacol d'acide boronique, des atomes d'halogène ou un alcyne. Bien que la réaction ne soit pas efficace pour les *gem*-bromofluoroalcènes d'alkyle, la réaction s'est avérée très efficace pour les *gem*-bromofluoroalcènes aromatiques et hétéroaromatiques. Les alcènes

conjugués ainsi que les alcènes tétrasubstitués sont également des substrats appropriés pour la réaction. La plupart des produits ont pu être isolés dans les deux configurations *E* et *Z*. Un mécanisme de réaction a été proposé sur la base d'expériences de contrôle préliminaires. Des études plus approfondies du mécanisme, y compris *via* la spectroscopie transitoire, sont en cours pour confirmer le mécanisme proposé. Ce travail a été accepté pour publication dans le journal *Organic Letters*.

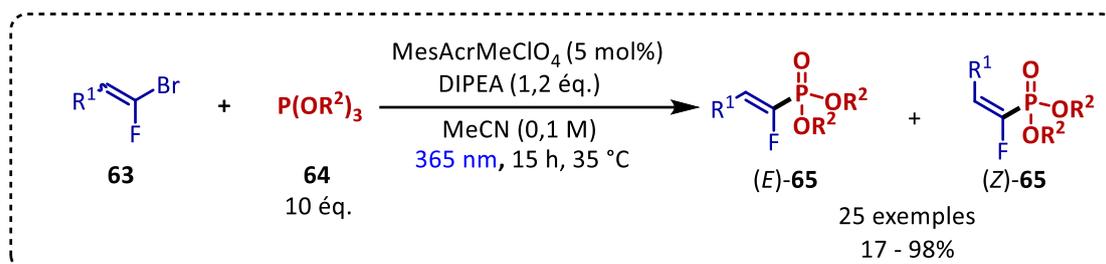


Schéma 84. Nouvelle méthode de synthèse d' α -fluorovinylphosphonates par catalyse photoredox développée pendant cette thèse.

**CHAPITRE II : SYNTHÈSE DE *GEM*-IODOFLUORO ET *GEM*-
IODO(TRIFLUOROMÉTHYL)ALCÈNES PAR DÉCARBOXYLATION**

I. Etat de l'art

Les alcènes *gem*-dihalogénés sont des outils de synthèse importants en chimie organique et servent de plateformes de synthèse pour effectuer diverses transformations chimiques afin d'accéder à des composés à plus haute valeur ajoutée (**Schéma 22**, p 26). La présence de deux atomes d'halogène en position géminée liés à un atome de carbone éthylénique rend ces composés plus réactifs que les alcènes monohalogénés correspondants vis-à-vis de l'addition oxydante de complexes métalliques, ce qui facilite les couplages croisés catalysés par les métaux.¹⁴¹

Les premiers exemples de réaction sélective catalysée par les métaux d'alcènes *gem*-dihalogénés ont été décrits par trois groupes de recherche en 1987. Minato et Suzuki ont décrit la monoalkylation *trans*-sélective catalysée par le palladium entre des *gem*-dichloroalcènes et des dérivés organomagnésiens et organozinciques (**Schéma 85A**).¹⁴² Puis, l'équipe de Linstrumelle a étudié la réactivité du *gem*-dichloroéthylène vis-à-vis d'acétylènes terminaux *via* la catalyse au palladium pour obtenir sélectivement les 2-chloro-1-èn-3-yne (**Schéma 85B**).¹⁴³ Enfin, Trost et Walchli ont réalisé la monosubstitution intramoléculaire sélective pallado-catalysée d'un composé *gem*-dibromovinyle fournissant le produit **73** (**Schéma 85C**).¹⁴⁴

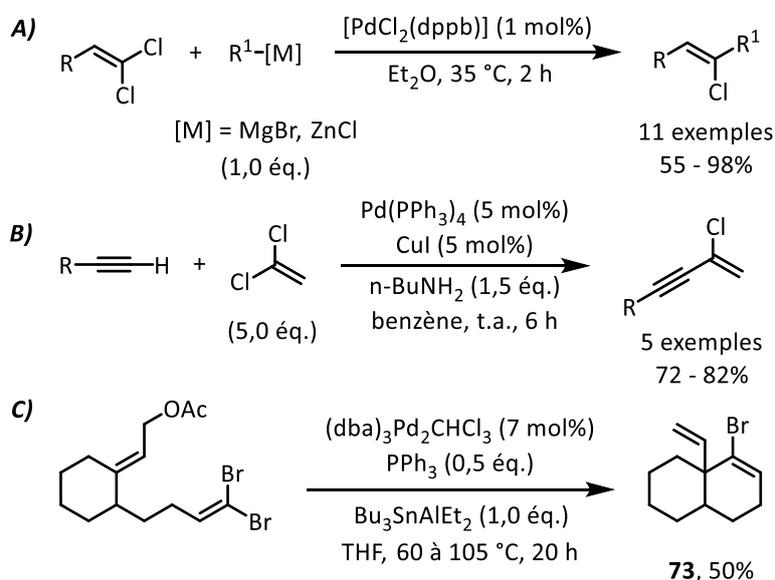


Schéma 85. Méthodes de fonctionnalisation de alcènes *gem*-dihalogénés développées par A) Minato et Suzuki, B) Linstrumelle, C) Trost et Walchli.

¹⁴¹ G. Chelucci, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1344-1462.

¹⁴² A. Minato, K. Suzuki, K. Tamao, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1257-1258.

¹⁴³ V. Ratovelomanana, A. Hammoud, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1649-1650.

¹⁴⁴ B. M. Trost, R. Walchli, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3487-3488.

Ces travaux pionniers ont ensuite permis de développer diverses méthodes de monosubstitution sélective par couplage croisé entre des alcènes *gem*-dihalogénés et une variété de réactifs de couplage. La partie vinylique *gem*-dihalogénés est un synthon très intéressant pour les synthèses d'alcynes, de carbocycles ou d'hétérocycles, par exemple.¹⁴¹

À la différence des *gem*-dihalogénoalcènes, la présence de l'atome de fluor dans les alcènes *gem*-dihalogénés permet d'éviter la réaction d'élimination en conditions basiques formant les alcynes correspondants tels que l'ont décrit Ackermann¹⁴⁵ (**Schéma 86A**) avec les *gem*-dichloroalcènes ou Evano avec les *gem*-dibromoalcènes (**Schéma 86B**).¹⁴⁶

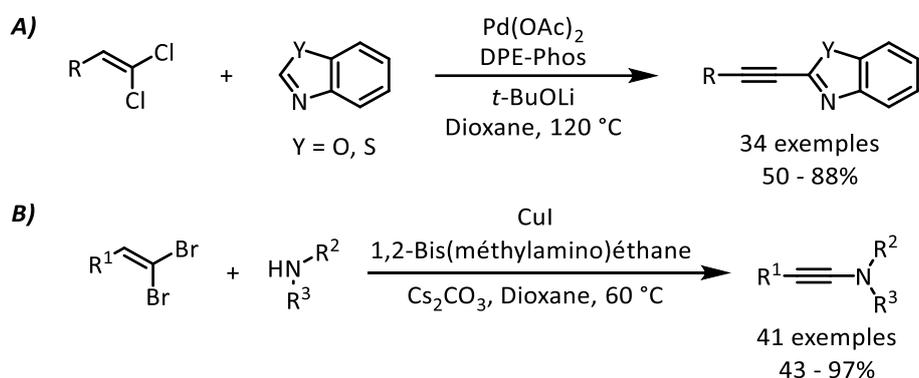


Schéma 86. Réaction d'alcénylation à partir de alcènes *gem*-dihalogénés.

La plupart des *gem*-halogénofluoroalcènes facilement accessibles et utilisés en synthèse organique sont soit des *gem*-chlorofluoroalcènes, soit des *gem*-bromofluoroalcènes qui, tous les deux, sont de véritables plateformes vers des molécules plus complexes.¹⁴¹ En revanche, à notre connaissance, il existe très peu de méthodes d'accès aux *gem*-iodofluoroalcènes décrites dans la littérature. Pourtant, la fonctionnalisation de ce type de composés devrait être plus efficace que leur analogues bromés ou chlorés puisque la liaison C-I est plus fragile. Nous allons donc aborder, dans la prochaine section, les voies de synthèse de *gem*-halogénofluoroalcènes connues dans la littérature.

¹⁴⁵ L. Ackermann, C. Kornhaass, Y. Zhu, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1824-1826.

¹⁴⁶ a) A. Coste, G. Karthikeyan, F. Couty, G. Evano, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *121*, 4445-4449 ; b) A. Coste, F. Couty, G. Evano, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4454-4457.

1. Synthèse et réactivité des *gem*-halogénofluoroalcènes

1.1. *gem*-Chlorofluoroalcènes

1.1.1. Synthèse

L'équipe de Burton a décrit en 1977 l'une des premières synthèses de *gem*-chlorofluoroalcènes effectuée à partir de composés carbonylés, de triphénylphosphine et de CFCl_3 . Les produits désirés ont été obtenus avec des rendements faibles à bons (**Schéma 87**).¹⁴⁷

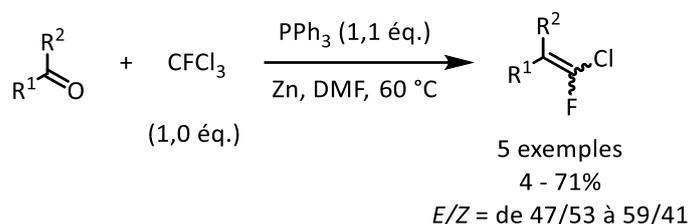


Schéma 87. Réaction d'oléfination de Burton.

En 2003, Nenajdenko a développé une nouvelle synthèse générale de *gem*-chlorofluorostyrènes catalysée au cuivre, à partir des dérivés carbonylés correspondants, avec une bonne stéréosélectivité et d'excellents rendements (**Schéma 88**).¹⁴⁸

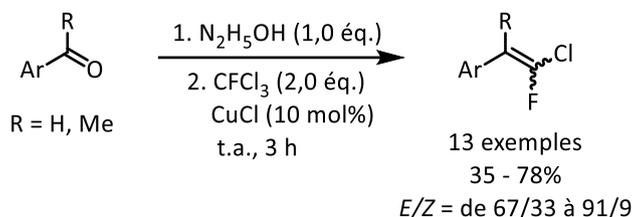


Schéma 88. Synthèse de *gem*-chlorofluoroalcènes développée par Nenajdenko.

Wnuk et Andrei ont décrit ensuite la synthèse de plusieurs *gem*-chlorofluoroalcènes en exploitant à la fois les travaux de McCarthy¹⁴⁹ pour la synthèse stéréospécifique des α -sulfonefluoroalcènes et ceux de Robins concernant l'halodéstannylation (**Schéma 89**).^{150, 151} La première étape de la synthèse correspond à la condensation de composés carbonylés avec

¹⁴⁷ M. J. Van Hamme, D. J. Burton, *J. Fluorine Chem.* **1977**, *10*, 131-143.

¹⁴⁸ V. G. Nenajdenko, A. V. Shastin, V. N. Korotchenko, G. N. Varseev, E. S. Balenkova, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 302-308.

¹⁴⁹ J. R. McCarthy, E. W. Huber, T.-B. Le, F. Mark Laskovics, D. P. Matthews, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 45-58.

¹⁵⁰ D. Andrei, S. F. Wnuk, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 405-408.

¹⁵¹ S. A. Fontana, C. R. Davis, Ya-Bo He, D. J. Burton, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 37-44.

l'anion de diéthylfluoro(phénylsulfonyl)méthylphosphonate afin d'obtenir des (α -fluoro)vinylsulfones. Ensuite, la désulfonylation radicalaire avec le Bu_3SnH et l'AIBN permet la formation des (α -fluoro)vinylstannanes. Lors de l'étape d'halodéstannylation, le chlorure a permis de générer le *gem*-chlorofluoroalcène désiré **74** avec un rendement de 70%.

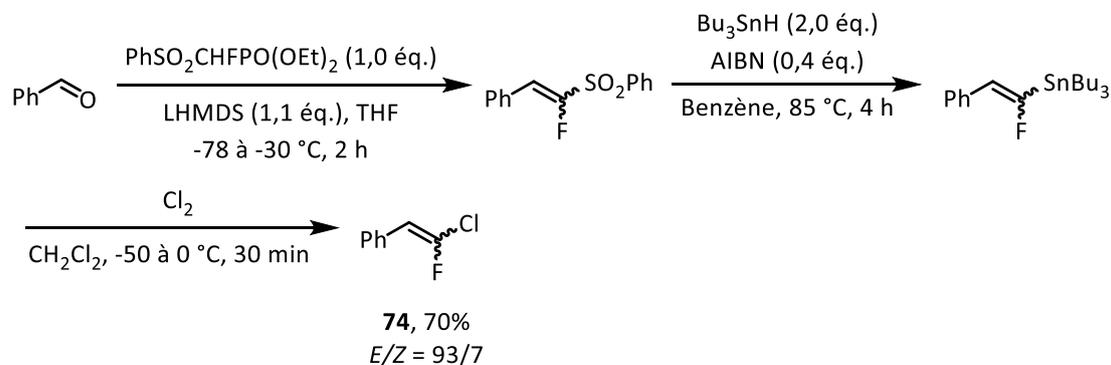


Schéma 89. Voie de synthèse du *gem*-chlorofluoroalcènes développée par Wnuk et Andrei.

Très récemment, Schrock et Hoveyda ont décrit une méthode de synthèse permettant d'obtenir des *gem*-chlorofluoroalcènes avec des rendements modérés à bons et une très bonne stéréosélectivité *via* une réaction de métathèse croisée entre des alcènes trisubstitués (**Schéma 90**).¹⁵²

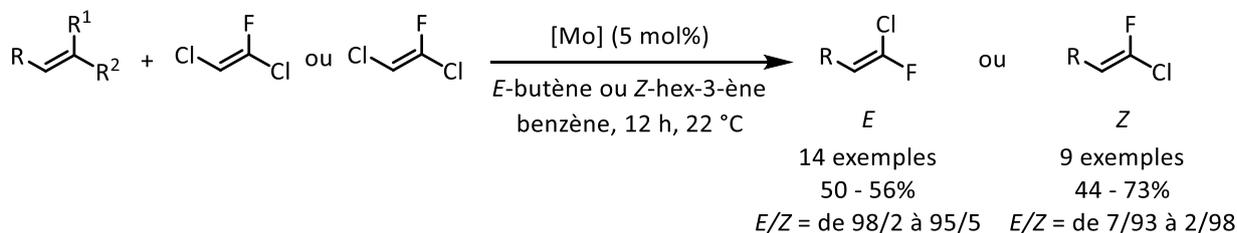


Schéma 90. Réaction de métathèse croisée développée par Schrock et Hoveyda.

1.1.2. Réactivité

En plus de la synthèse des *gem*-chlorofluoroalcènes, McCarthy a également étudié la réactivité de ces derniers avec des acides boroniques permettant d'obtenir les fluoroalcènes trisubstitués correspondants avec d'excellents rendements.¹⁵³

¹⁵² Q. Liu, Y. Mu, T. Koenigter, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nat. Chem.* **2022**, *14*, 463-473.

¹⁵³ C. Chen, K. Wilcoxon, N. Strack, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 827-830.

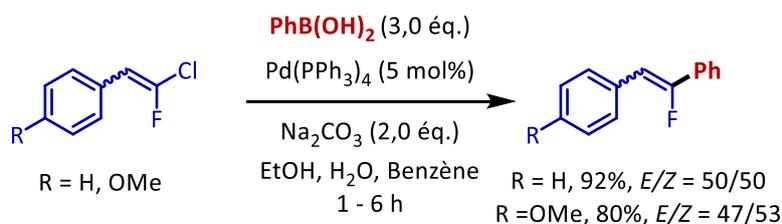


Schéma 91. Fonctionnalisation de *gem*-chlorofluoroalcènes développée par McCarthy.

Hoveyda et Schrock ont étudié la réactivité des *gem*-chlorofluoroalcènes en effectuant diverses réactions de substitution catalysées par du palladium et/ ou du cuivre (voir quelques exemples dans le **Schéma 92**).¹⁵² Les produits fonctionnalisés ont été obtenus avec des rendements élevés.

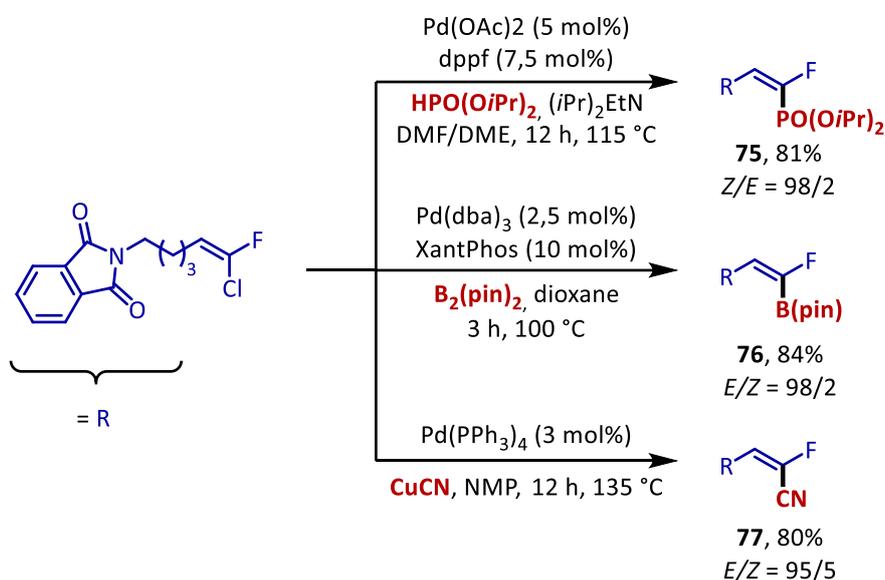


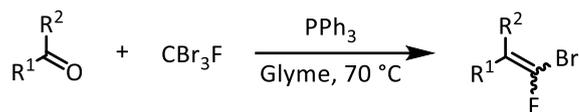
Schéma 92. Réactivité des *gem*-chlorofluoroalcènes étudiée par Hoveyda et Schrock.

Voyons à présent la synthèse de *gem*-bromofluoroalcènes.

1.2. *gem*-Bromofluoroalcènes

1.2.1. Synthèse

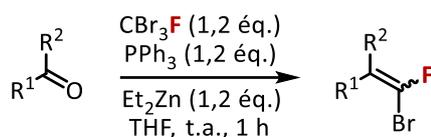
Les *gem*-bromofluoroalcènes sont généralement obtenus *via* une réaction d'oléfination (voir 2.1 Synthèse des monofluoroalcènes, p19) entre des dérivés carbonylés et des ylures de bromofluorométhyle ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CBrF}$). La première synthèse de ces composés a été décrite par Burton en 1972 à partir de cétones, de CBr_3F et de PPh_3 (**Schéma 93**).⁴³



5 exemples
40 - 97%
 E/Z = de 60/40 à 41/59

Schéma 93. Première synthèse de *gem*-bromofluoroalcènes développée par Burton.

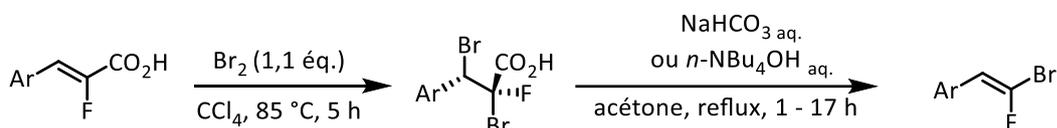
Ensuite, notre laboratoire a également développé une voie de synthèse similaire pour accéder aux *gem*-bromofluoroalcènes dont nous avons déjà fait la description (**Schéma 94**).⁴⁴



12 exemples
73 - 94%
 E/Z = de 30/70 à 59/41

Schéma 94. Synthèse de *gem*-bromofluoroalcènes développée par notre laboratoire.

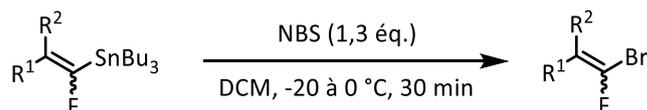
En 1990, le groupe de Rolando a décrit une voie de synthèse en deux étapes, à partir d'acides α -fluorocinnamiques, permettant d'obtenir exclusivement les (*E*) *gem*-bromofluoroalcènes correspondants avec des rendements moyens à bons (**Schéma 95**).¹⁵⁴



5 exemples
43 - 69% sur deux étapes

Schéma 95. Séquence réactionnelle développée par Rolando.

Wnuk et Andrei ont également décrit la synthèse de deux *gem*-bromofluoroalcènes (**Schéma 96**).¹⁵⁰ L'étape d'halodéstannylation avec du NBS permet de générer deux *gem*-bromofluoroalcènes désirés avec des rendements élevés.



2 exemples
93 et 97%
 E/Z = 77/23 et 93/7

Schéma 96. Voie de synthèse de *gem*-bromofluoroalcènes développée par Wnuk et Andrei.

¹⁵⁴ S. Eddarir, Z. Abdelhadi, C. Rolando, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9127-9130.

L'équipe de Nenajdenko a proposé une nouvelle réaction pour la conversion d'hydrazones non substituées, préalablement obtenus à partir des aldéhydes correspondants, en *gem*-bromofluoroalcènes par traitement avec du CBr_3F en présence d'une quantité catalytique de CuCl (**Schéma 97**).¹⁵⁵

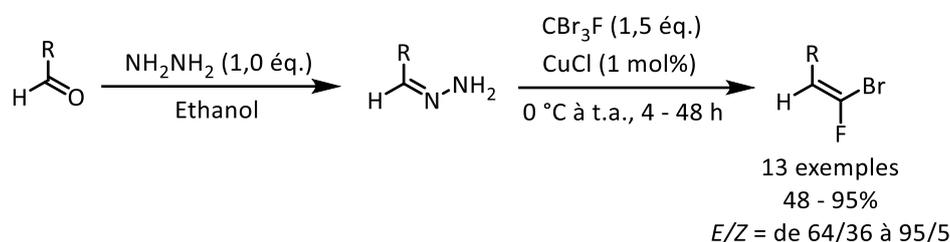


Schéma 97. Synthèse stéréosélective de *gem*-bromofluoroalcènes de Nenajdenko.

La réactivité des *gem*-bromofluoroalcènes a été étudiée depuis les années 90, notamment dans des réactions de couplage croisé catalysées par des métaux de transition.¹⁴¹ L'atome de fluor, de par son effet inductif électroattracteur (- I), affaiblit la liaison C-Br ce qui favorise l'étape d'addition oxydante. Quelques exemples d'applications synthétiques de ces composés seront développés dans la prochaine partie.

1.2.2. Réactivité

Nous avons préalablement évoqué quelques exemples de réactivité des *gem*-bromofluoroalcènes, notamment pour la synthèse d' α -fluorovinylphosphonates de Burton⁸³ (**Schéma 33**, p 44), ou encore pour la synthèse d' α -fluorovinylphosphoboranes de notre laboratoire (**Schéma 58**).¹²⁷

McCarthy a également étudié la réactivité de *gem*-bromofluoroalcènes avec des acides boroniques permettant d'obtenir les fluoroalcènes trisubstitués correspondants avec d'excellents rendements et une rétention de la stéréochimie (**Schéma 98**).¹⁵³

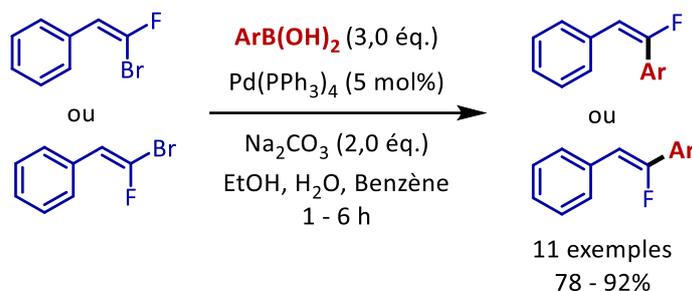


Schéma 98. Fonctionnalisation de *gem*-bromofluoroalcènes développée par McCarthy.

¹⁵⁵ A. V. Shastin, V. M. Muzalevsky, E. S. Balenkova, V. G. Nenajdenko, *Mendeleev Commun.* **2006**, 16, 179-180.

En 2012, l'équipe de Rolando a décrit la cyanation de *gem*-bromofluoroalcènes *via* l'utilisation d'un complexe de cuivre ; les produits désirés ont été obtenus avec d'excellents rendements. Les rapports de stéréoisomères entre les substrats et les produits sont généralement conservés (**Schéma 99**).¹⁵⁶

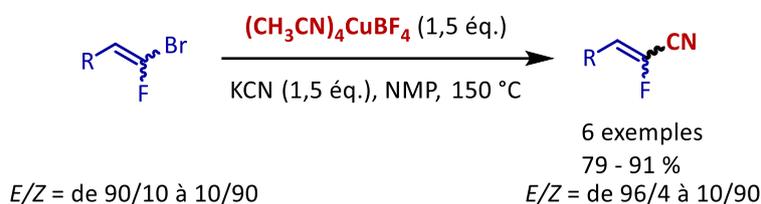


Schéma 99. Cyanation de *gem*-bromofluoroalcènes développée par Rolando.

Ce type de composé a également été étudié lors de réactions d'activation de la liaison C-H par des métaux de transition. Notre laboratoire, par exemple, a décrit la première fluoroalcénylation stéréosélective d'hétéroaryles de type azoles par activation C-H, catalysée par du palladium et du cuivre avec des rendements bons à excellents (**Schéma 100**).¹⁵⁷

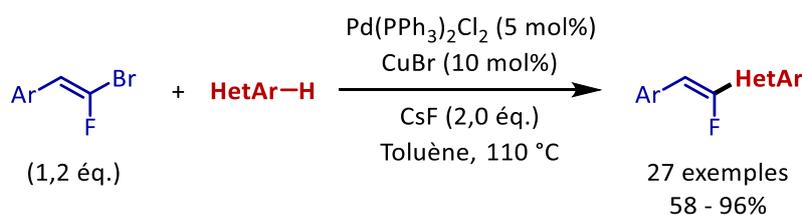


Schéma 100. Fluoroalcénylation d'hétéroaryles via une activation de la liaison C-H.

La synthèse d' α -fluorovinylphosphonates par catalyse photoredox à partir de *gem*-bromofluoroalcènes, détaillé dans le précédent chapitre, est également un exemple de fonctionnalisation de ce type de composés. Il apparaît donc que les *gem*-bromofluoroalcènes sont des synthons de choix pour la fonctionnalisation de monofluoroalcènes. Voyons à présent la synthèse de *gem*-iodofluoroalcènes.

¹⁵⁶ S. Eddarir, M. Kadjout, C. Rolando, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 603-607.

¹⁵⁷ C. Schneider, D. Masi, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, C. Hoarau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *125*, 3328-3331.

1.3. *gem*-Iodofluoroalcènes

1.3.1. Synthèse

En 1997, Burton a décrit la synthèse stéréospécifique de (*E*)- α,β -difluoro- β -iodostyrènes à partir de (*Z*)- α,β -difluorostyrènes et en utilisant deux méthodes (**Schéma 101**).¹⁵⁸ La première consiste à faire réagir les (*Z*)- α,β -difluorostyrènes avec du 2,2,6,6-tétraméthylpiperidinamide de lithium (LTMP) à basse température pour former l'intermédiaire vinyllithium qui est capturé *in situ* par du Bu₃SnCl, formant ainsi les vinylstannanes correspondants. Ces derniers réagissent ensuite directement avec I₂ pour obtenir les (*E*)- α,β -difluoro- β -iodostyrènes désirés avec des rendements allant de 77 à 92%. La seconde approche fait intervenir le *n*-BuLi pour former *in situ* les dérivés vinyllithium qui réagissent également avec I₂ pour donner les (*E*)- α,β -difluoro- β -iodostyrènes avec des rendements modestes à très bons.

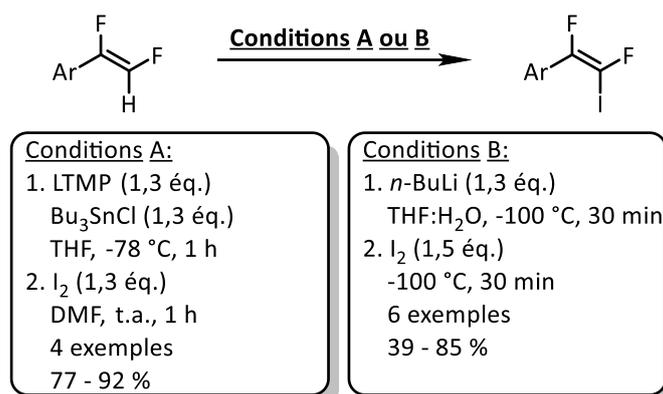


Schéma 101. Synthèse stéréospécifique de (*E*)- α,β -difluoro- β -iodostyrènes développée par Burton.

De la même manière que pour les *gem*-chloro et *gem*-bromofluoroalcènes, Wnuk et Andrei ont décrit la synthèse de plusieurs *gem*-iodofluoroalcène à partir de l'alcène stannylé correspondant et du NIS dans le dichlorométhane, à basse température avec un temps de réaction de 30 minutes (**Schéma 102**).¹⁵⁰ Les *gem*-iodofluoroalcènes désirés ont été obtenus entre 92 et 95% de rendement et une sélectivité moyenne à élevée.

¹⁵⁸ C. R. Davis, D. J. Burton, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9217-9222.

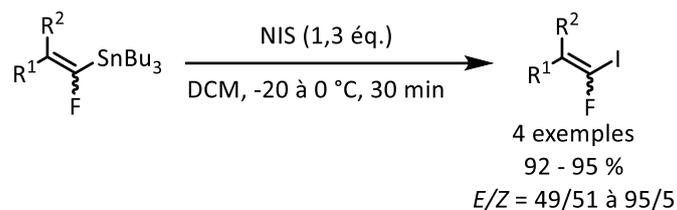


Schéma 102. Voie de synthèse de *gem*-iodofluoroalcènes développée par Wnuk et Andrei.

Hoveyda et Schrock, lors de leur étude de la réactivité des *gem*-chlorofluoroalcènes, ont synthétisé un ester boronique qui a permis ensuite d'obtenir le *gem*-iodofluoroalcène **78** avec un bon rendement de 79% *via* un couplage catalysé au cuivre (**Schéma 104**).¹⁵²

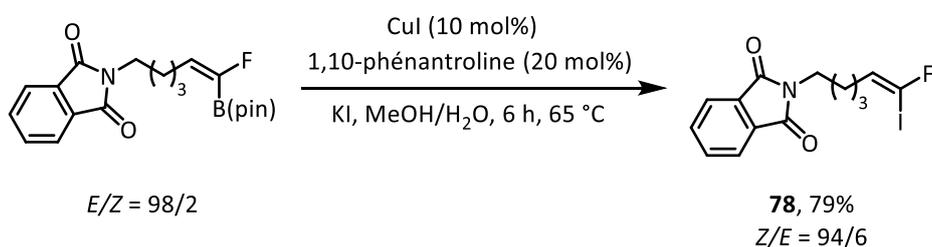


Schéma 103. Réactivité des *gem*-chlorofluoroalcènes étudiée par Hoveyda et Schrock.

Malgré l'accès très restreint aux *gem*-iodofluoroalcènes, notamment de par l'utilisation d'intermédiaires toxiques stannylés, la réactivité de ces derniers a été étudiée par différents groupes de recherche.

1.3.2. Réactivité

En 1985, Sauv\u00eatre a décrit la préparation de diènes fluorés par couplage croisé catalysé par le palladium ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) entre des *gem*-iodofluoroalcènes et des composés organozinciques de type alcényles, avec des rendements élevés (**Schéma 104**).¹⁵⁹

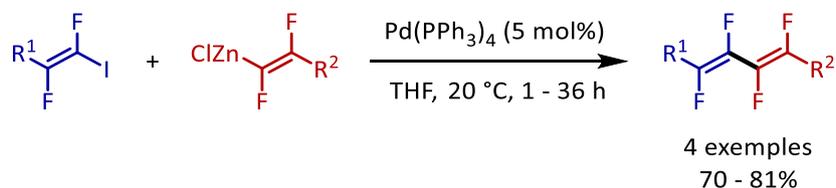


Schéma 104. Préparation de diènes fluorés de Sauv\u00eatre.

¹⁵⁹ F. Tellier, J.-F. Normant, R. Sauv\u00eatre, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 292, 19-28.

Après avoir synthétisé les *gem*-iodofluoroalcènes, Andrei et Wnuk ont appliqué le couplage croisé de Negishi entre ces derniers et des réactifs de type alkylzinciques fournissant les fluoroalcènes désirés avec des rendements faibles à excellents (**Schéma 105**).¹⁵⁰ La réaction est *trans*-sélective puisque les (*Z*)-fluoroalcènes purs ont été obtenus dans la plupart des cas.

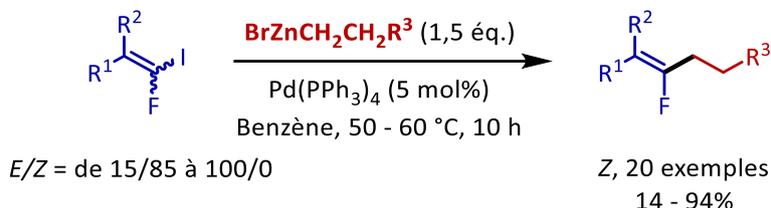


Schéma 105. Alkylation de *gem*-iodofluoroalcènes catalysée au palladium.

Burton a étudié la réactivité des *gem*-iodofluoroalcènes avec des alcynes terminaux à température ambiante en présence de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI et Et_3N pour obtenir stéréospécifiquement les énynes fluorés correspondants (**Schéma 106**).¹⁶⁰

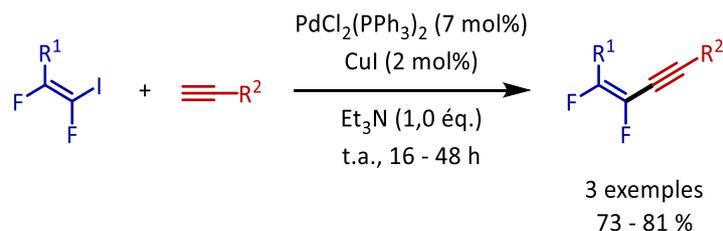


Schéma 106. Alcénylation de *gem*-iodofluoroalcènes développée par Burton.

Ce même groupe de recherche a également développé la réaction de l'acide (*E*)-2,3-difluoro-3-iodoacrylique avec une variété d'alcynes terminaux catalysée avec un système bimétallique $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/\text{CuI}$ pour former les 2-pyrones difluorés avec de bons rendements (**Schéma 107**).¹⁶¹

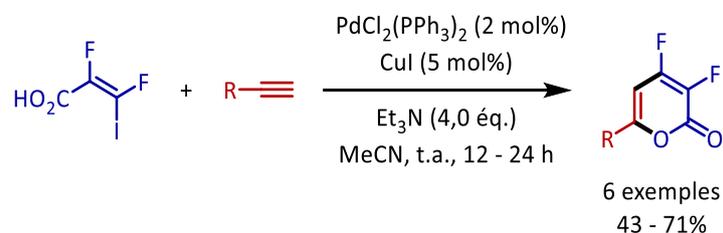


Schéma 107. Synthèse de 2-pyrones difluorés de Burton.

¹⁶⁰ X. Zhang, D. J. Burton, *J. Fluorine Chem.* **2001**, 317-324.

¹⁶¹ Y. Wang, D. J. Burton, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3859-3862.

La réactivité des *gem*-iodofluoroalcènes présente donc un potentiel important pour leur utilisation en tant que plateformes de *post*-fonctionnalisation. En effet, de la même manière que les *gem*-bromofluoroalcènes et les *gem*-chlorofluoroalcènes, les *gem*-iodofluoroalcènes sont très utilisés en chimie organométallique, notamment lors de réactions catalysées par des métaux de transition. Étant également intéressés par la synthèse de *gem*-(trifluorométhyl)iodoalcènes, nous allons décrire dans la partie suivante les différentes voies d'accès aux *gem*-halogéno(trifluorométhyl)alcènes.

2. Synthèse et réactivité des *gem*-halogéno(trifluorométhyl)alcènes

2.1. *gem*-Chloro(trifluorométhyl)alcènes

2.1.1. Synthèse

En 1987, Hiyama a décrit la synthèse de *gem*-chloro(trifluorométhyl)alcènes à partir des aldéhydes, de 1,1,1-trichloro-2,2,2-trifluoroéthane et d'anhydride acétique en présence de zinc. Les produits désirés ont été obtenus avec des rendements moyens à élevés et une bonne sélectivité (**Schéma 108**).¹⁶²

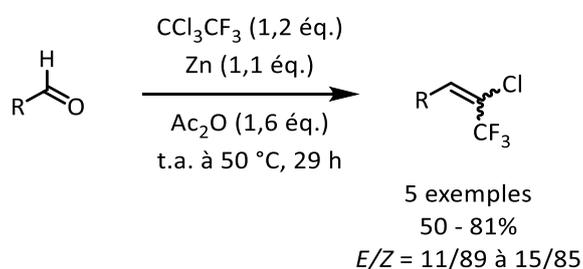


Schéma 108. Synthèse de *gem*-chloro(trifluorométhyl)alcènes.

Les *gem*-chloro(trifluorométhyl)alcènes peuvent également être synthétisés selon la méthodologie développée par le groupe de Nenajdenko, en 2001, en faisant réagir des aldéhydes aromatiques avec de l'hydrazine, puis du 1,1,1-trichloro-2,2,2-trifluoroéthane en présence d'éthylènediamine comme base et d'une quantité catalytique de cuivre pendant 24 heures.¹⁶³ Les produits correspondants ont été obtenus avec des rendements allant de 22 à 73% (**Schéma 109**).

¹⁶² M. Fujita, T. Hiyama, *Bull. Chem. Jpn.* **1987**, 60, 4377-4384.

¹⁶³ V. N. Korotchenko, A. V. Shastin, V. G. Nenajdenko, E. S. Balenkova, *Tetrahedron* **2001**, 57, 7519-7527.

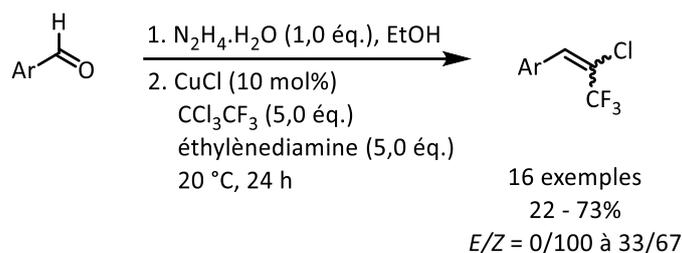


Schéma 109. Synthèse stéréosélective de *gem*-chloro(trifluorométhyl)alcènes de Nenajdenko.

Les synthèses de ce type de composés sont donc très rares et nécessitent l'utilisation du composé CFC-113a (CCl_3CF_3), très nocif pour la couche d'ozone.

2.1.2. Réactivité

L'équipe de Jiang a développé une méthode stéréosélective de formation de (*Z*)-*gem*-trifluorométhylénamines *via* une réaction one-pot.¹⁶⁴ L'élimination de HCl au cours de la réaction du 2-aryl-*gem*-chloro(trifluorométhyl)éthylène grâce au premier équivalent de LDA, puis l'addition contrôlée par le second équivalent de LDA sur l'acétylène formé *in situ* permet d'obtenir majoritairement les (*Z*)-*gem*-trifluorométhylénamines correspondants avec d'excellents rendements (**Schéma 110**).

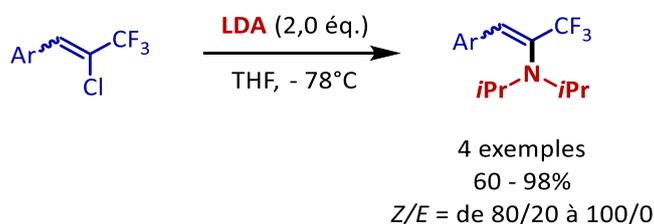


Schéma 110. Synthèse de (*Z*)- α -trifluorométhyl- β -aryl-énamines.

En 2007, Nenajdenko a décrit la réaction de substitution nucléophile stéréosélective de l'atome de chlore des substrats *gem*-chloro(trifluorométhyl)styrènes par des thiolates (**Schéma 111**).¹⁶⁵

¹⁶⁴ B. Jiang, F. Zhang, W. Xiong, *Tetrahedron* **2002**, 261-264.

¹⁶⁵ V. M. Muzalevskiy, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, V. G. Nenajdenko, *Russ. Chem. Bull.* **2007**, 56, 1526-1533.

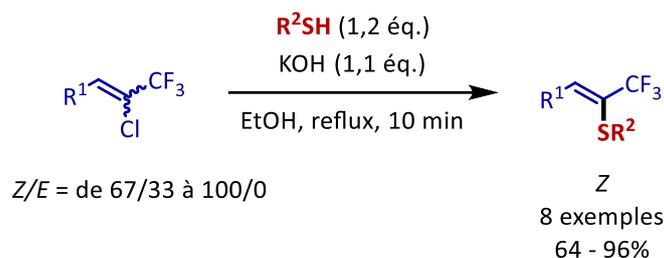


Schéma 111. Synthèse de (Z)-gem-thio(trifluorométhyl)alcènes.

L'équipe de Vasilyev a décrit en 2016 l'hydroarylation de gem-chloro(trifluorométhyl)alcènes dans l'acide trifluorométhanesulfonique permettant d'obtenir, en deux étapes et régiosélectivement, les diaryléthènes trifluorométhylés avec d'excellents rendements et une faible sélectivité (**Schéma 112**).¹⁶⁶

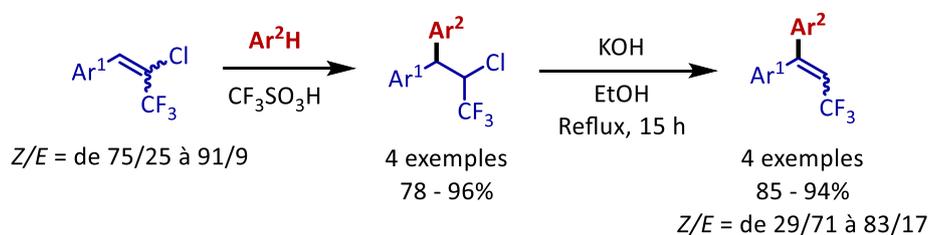


Schéma 112. Hydroarylation de gem-chloro(trifluorométhyl)alcènes.

2.2. gem-Bromo(trifluorométhyl)alcènes

2.2.1. Synthèse

Les gem-bromo(trifluorométhyl)alcènes sont difficilement accessibles puisqu'il n'existe qu'une seule méthode d'accès à ce type de composés. De la même manière que les gem-chloro(trifluorométhyl)alcènes, les gem-bromo(trifluorométhyl)alcènes peuvent être synthétisés selon la méthodologie développée par le groupe de Nenajdenko visant à faire réagir les aldéhydes correspondants avec l'hydrazone. L'intermédiaire formé réagit ensuite avec le CF_3CBr_3 en présence d'une quantité catalytique de CuCl dans l'ammoniaque.¹⁶⁷ Les produits correspondants ont été obtenus avec des rendements allant de 22 à 73% (**Schéma 113**).

¹⁶⁶ M. A. Sandzheeva, A. N. Kazakova, I. A. Boyarskaya, A. Yu. Ivanov, V. G. Nenajdenko, A. V. Vasilyev, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5032-5045.

¹⁶⁷ V. G. Nenajdenko, G. N. Varseev, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, *J. Fluorine Chem.* **2005**, 907-913.

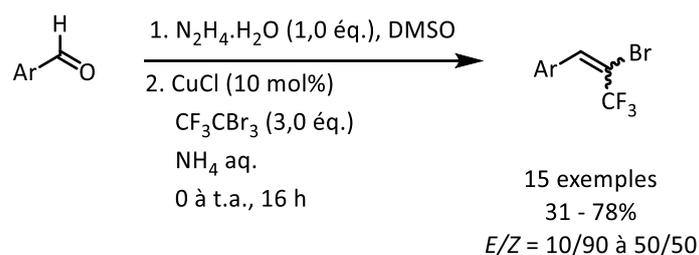


Schéma 113. Synthèse stéréosélective de *gem*-bromo(trifluorométhyl)alcènes de Nenajdenko.

Tout comme les produits apparentés chlorés, la synthèse des *gem*-bromo(trifluorométhyl)alcènes nécessite l'utilisation du composé bromoforme controversé CF_3CBr_3 .

2.2.2. Réactivité

Le groupe de Nenajdenko, après avoir développé la synthèse des *gem*-bromo(trifluorométhyl)alcènes, celui-ci a également étudié leur réactivité (**Schéma 114**).¹⁶⁸ La substitution nucléophile directe du brome par le cyanure de cuivre (I) des *gem*-bromo(trifluorométhyl)styrènes a permis la synthèse, pour la première fois, d' α -trifluorométhylacrylonitriles Cette réaction se déroule de manière stéréosélective avec des rendements de bons à élevés ; seuls les isomères de configuration *Z* ont été obtenus. En 2007, le groupe a décrit la réaction de substitution nucléophile stéréosélective de l'atome de brome des *gem*-bromo(trifluorométhyl)styrènes par des thiolates.¹⁶⁵ Enfin, l'équipe a développé la réaction de ces composés avec des *N,N*-bis-nucléophiles (éthylènediamine) conduisant à une hétérocyclisation donnant des imidazolidines substituées par le groupement CF_3 .¹⁶⁹

¹⁶⁸ V. G. Nenajdenko, V. M. Muzalevskiy, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, G. Haufe, *J. Fluorine Chem.* **2007**, 818-826.

¹⁶⁹ V. G. Nenajdenko, V. M. Muzalevskiy, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, E. V. Kondrashov, I. A. Ushakov, A. Yu. Rulev, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5679-5688.

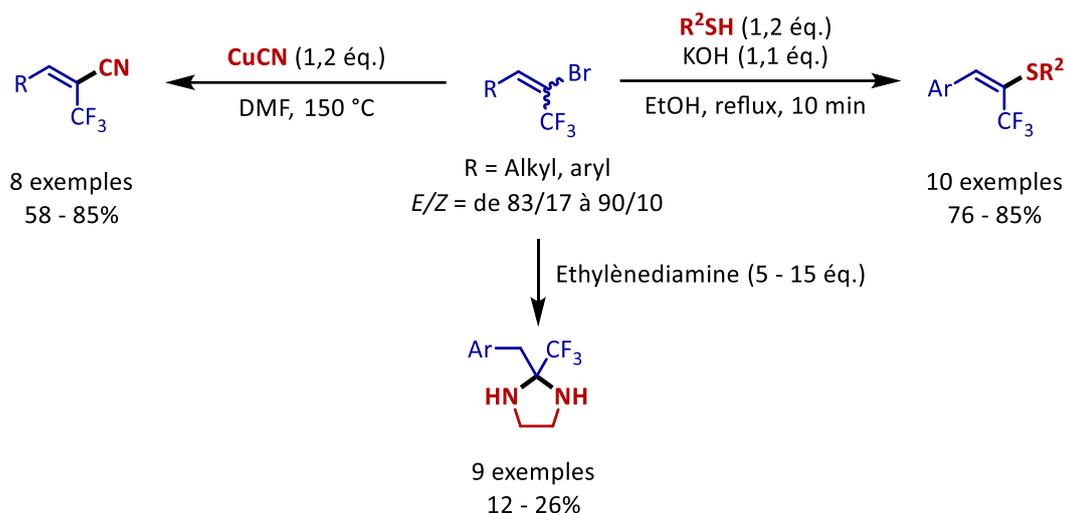


Schéma 114. Réactivité des *gem*-bromo(trifluorométhyl)alcènes étudiée par Nenajdenko.

L'équipe de Vasilyev a décrit, en plus des *gem*-chloro(trifluorométhyl)alcènes, l'hydroarylation des *gem*-bromo(trifluorométhyl)alcènes dans l'acide trifluorométhanesulfonique permettant d'obtenir, en deux étapes, régiosélectivement les diarylalcènes trifluorométhylés avec d'excellents rendements, mais de faibles sélectivités (**Schéma 115**).¹⁶⁶

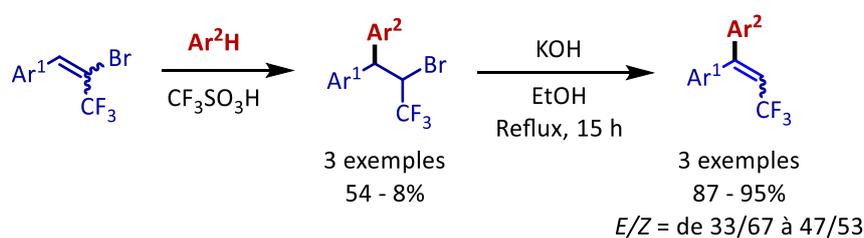


Schéma 115. Hydroarylation de *gem*-bromo(trifluorométhyl)alcènes dans $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$.

2.3. *gem*-Iodo(trifluorométhyl)alcènes

La synthèse et la réactivité des *gem*-iodo(trifluorométhyl)alcènes ont été très peu décrites dans la littérature. L'équipe de Konno a effectué la synthèse du composé **80** *via* un couplage croisé entre l'alcyne **79** et I_2 , grâce à l'intermédiaire cuprate formé *in situ*, avec un excellent rendement de 90% (**Schéma 116**).¹⁷⁰

¹⁷⁰ T. Konno, T. Daitoh, A. Noiri, J. Chae, T. Ishihara, H. Yamanaka, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9391-9404.

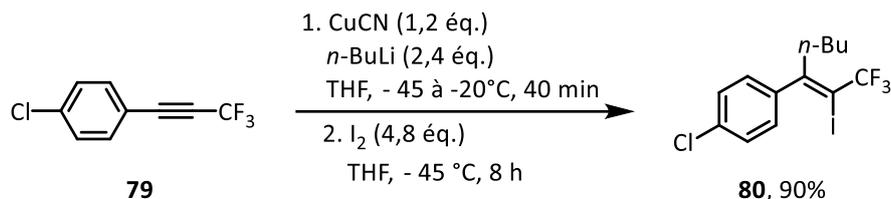


Schéma 116. Réaction de couplage croisé entre un intermédiaire cuprate formé in situ et l'iode.

Ce composé **80** a ensuite été soumis à des conditions de réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura. Ainsi, la réaction de **80** avec l'acide phénylboronique et du carbonate de sodium en présence d'une quantité catalytique de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ dans du benzène à reflux pendant 12 heures a donné le produit de couplage **81** correspondant presque quantitativement (**Schéma 117**). En outre, **80** a également été engagé dans une réaction de Sonagashira catalysée par du CuI et du $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, avec le triméthylsilylacétylène, ce qui a permis d'obtenir l'ényne fluoré **82** avec un rendement de 95%.

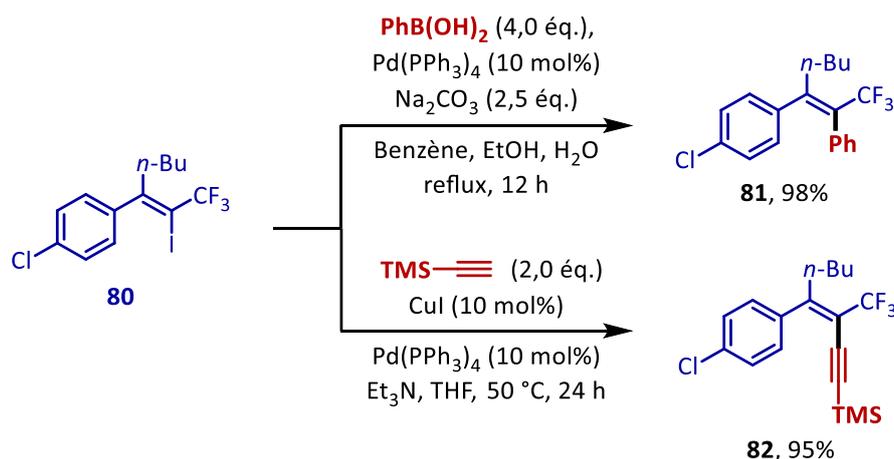


Schéma 117. Réactions de Suzuki-Miyaura et de Sonagashira appliquées aux *gem*-iodo(trifluorométhyl)alcènes.

À notre connaissance, aucune autre méthode de synthèse ou de réactivité de *gem*-iodo(trifluorométhyl)alcènes n'est disponible dans littérature. L'étude de ce type de composés est donc un véritable challenge, d'autant plus que les congénères chlorés ou bromés nécessitent l'utilisation de réactifs nocifs et difficilement accessibles. L'halodécarboxylation serait donc une voie de synthèse alternative permettant d'accéder à ce type de composés. De ce fait, nous nous sommes ensuite intéressés à l'halodécarboxylation effectuée à partir d'acides carboxyliques. Ce type de réaction sera développé dans le chapitre suivant.

carbone et former le radical alkyle ou aryle correspondant. Le radical réagit ensuite avec le dihalogène formant ainsi l'halogénure désiré.

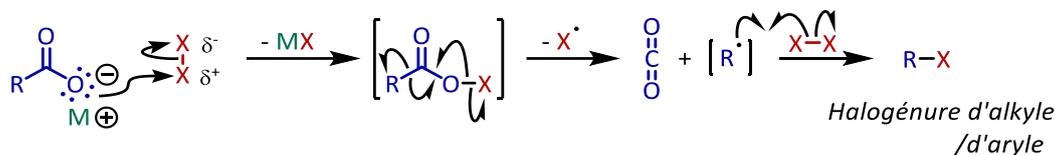


Schéma 119. Mécanisme de la réaction de Hunsdiecker.

L'influence de la réaction de Hunsdiecker-Borodin dans le développement du domaine de l'halodécarboxylation est indéniable. Cependant, un certain nombre de limitations empêche actuellement une large utilisation de cette réaction. Les principaux inconvénients de cette méthode sont sa faible tolérance à l'humidité ainsi que la sensibilité des sels d'argent à la lumière.

Les acides carboxyliques aliphatiques sont les meilleurs substrats pour cette réaction, mais les acides carboxyliques aromatiques, dont le cycle est substitué par des groupements électroattracteurs sont également bien appropriés.¹⁷⁴ *A contrario*, les acides carboxyliques aromatiques riches en électrons subissent une substitution aromatique électrophile dans les conditions de la réaction, ce qui les rend inexploitable. De la même manière, les groupes fonctionnels qui réagissent avec les halogènes, tels que les alcènes ou les alcynes, sont incompatibles dans les conditions de réaction classique.

De nombreuses modifications ont été apportées pour simplifier et améliorer la procédure. Nous allons aborder les plus importantes d'entre-elles dans le chapitre suivant.

3.1.2. Variantes de la réaction de Hunsdiecker

Afin de s'affranchir de la préparation difficile des carboxylates d'argent anhydres, les sels de thallium (I) ou de mercure (II), étant beaucoup plus stables, peuvent être utilisés à la place des sels d'argent (I).^{172, 175} Néanmoins, les dérivés du mercure et du thallium sont bien plus toxiques que les dérivés de l'argent.

¹⁷⁵ A. McKillop, D. Bromley, E. C. Taylor, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1172-1173.

La réaction de Hunsdiecker a également été déclinée en d'autres variantes. Une première variante est la modification de Cristol-Firth qui combine l'utilisation de HgO et d'un dihalogène permettant l'utilisation directe d'acides carboxyliques comme substrats à la place des sels métalliques (**Schéma 120a**).¹⁷⁶

Pour éviter l'utilisation de réactifs toxiques à base d'argent ou de mercure, l'équipe de Suárez a décrit en 1986 l'iododécarboxylation des acides carboxyliques à l'aide de (diacétoxy)-iodobenzène et I₂ (**Schéma 120b**).¹⁷⁷ L'approche de Kochi¹⁷⁸ est le traitement d'acides carboxyliques aliphatiques avec Pb(OAc)₄ et des halogénures de lithium (**Schéma 120c**). Cette méthode donne de bons résultats pour tous types d'acides carboxyliques aliphatiques. Néanmoins, cette méthode nécessite l'utilisation du tétraacétate de plomb toxique.

Enfin, une autre méthode d'halodécarboxylation implique la décomposition d'esters de thiohydroxamate (esters de Barton) dans des donneurs d'halogène tels que BrCCl₃ ou CCl₄. Il s'agit de la modification de Barton (**Schéma 120d**),¹⁷⁹ qui présente une excellente tolérance aux groupes fonctionnels. Néanmoins, cette réaction nécessite la préparation préliminaire des esters de Barton.

¹⁷⁶ S. J. Cristol, W. C. Jr. Firth, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 280.

¹⁷⁷ J. I. Cocepción, C. G. Francisco, R. Freire, R. Hernández, J. A. Salazar, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 402-404.

¹⁷⁸ a) J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2500-2502 ; b) J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3265-3271 ; c) J. K. Kochi, *Science* **1967**, 155, 415-424.

¹⁷⁹ a) D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4979-4982 ; b) D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron* **1985**, 41, 3901-3924 ; c) D. H. R. Barton, B. Lacher, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5939-5942 ; d) D. H. R. Barton, B. Lacher, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1987**, 43, 4321-4328.

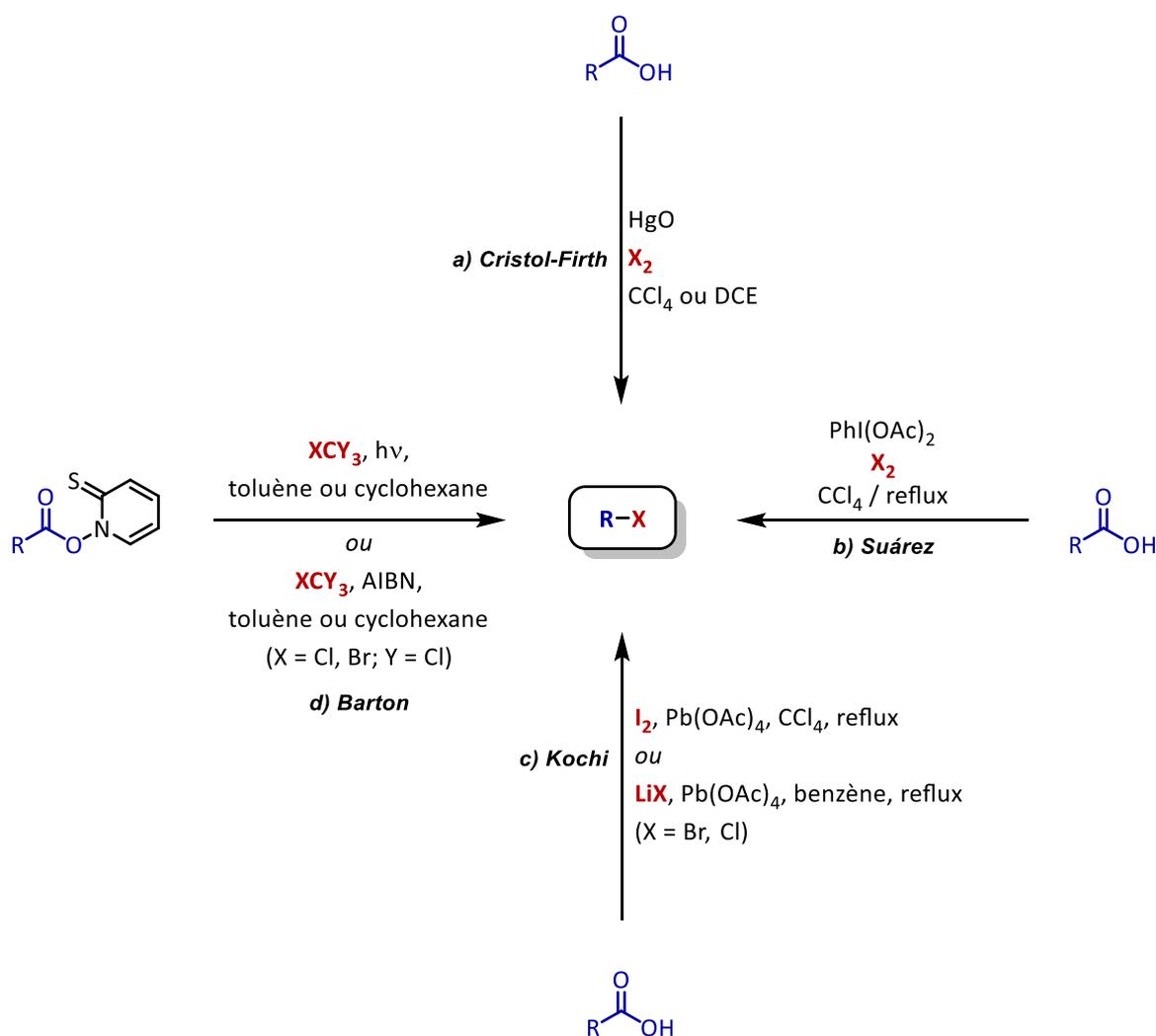


Schéma 120. Variantes de la réaction de Hunsdiecker.

L'utilisation de métaux lourds, la contamination possible du produit par des traces résiduelles de ces derniers ainsi que des problèmes d'élimination des déchets, surtout à grande échelle, limitent considérablement l'application de ces méthodes. Le développement de nouvelles méthodes d'halodécarboxylation constitue donc un challenge synthétique important. Nous allons donc aborder quelques-unes d'entre-elles dans la prochaine section.

3.2. Nouvelles réactions d'halodécarboxylation

Les réactions d'halodécarboxylation ont fait l'objet de nombreuses études lors de ces dernières années.¹⁸⁰ Comme mentionné en introduction, ce projet est centré sur la fonctionnalisation d'alcènes fluorés à partir des acides α -fluoro et α -

¹⁸⁰ A. Varenikov, E. Shapiro, M. Gandelman, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 412-484.

(trifluorométhyl)acryliques. Nous allons donc, dans un premier temps citer quelques exemples d'halodécarboxylation de dérivés d'acides cinnamiques qui sont les analogues non-fluorés de nos acides acryliques α -fluorés, pour ensuite aborder la faisabilité de ce type de réaction sur les composés qui nous intéressent.

3.2.1. Halodécarboxylation d'acides cinnamiques

Bien que diverses méthodes d'halodécarboxylation des acides carboxyliques sont aujourd'hui disponibles, ces approches donnent rarement de bons résultats lorsqu'elles sont appliquées aux acides carboxyliques α,β -insaturés. Par exemple, la méthode de bromodécarboxylation des acides carboxyliques *trans*- et *cis*-cinnamiques a donné les β -bromostyrènes désirés **83** et **84** avec de faibles rendements (**Schéma 121**).¹⁸¹ C'est pourquoi de nouvelles conditions d'halodécarboxylation d'acides cinnamiques ont été développées.

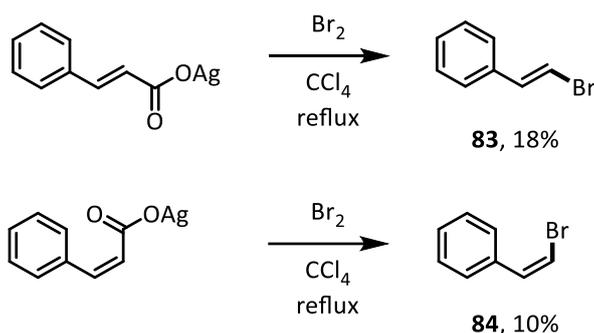


Schéma 121. Bromodécarboxylation d'acides cinnamiques

Une méthode d'oxydation basée sur l'utilisation de l'hypochlorite de sodium (NaClO , eau de Javel) permettant de générer une espèce chlorée chargée positivement, a été développée par Telvekar en 2018.¹⁸² Ainsi, un excès d'eau de Javel a été employé pour la chlorodécarboxylation de composés aromatiques et hétéroaromatiques α,β -insaturés (**Schéma 122**).

¹⁸¹ R. G. Johnson, R. K. Ingham, *Chem. Rev.* **1956**, *56*, 219-269.

¹⁸² N. T. Hatvate, B. S. Takale, S. M. Ghodse, V. N. Telvekar, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3892-3894.

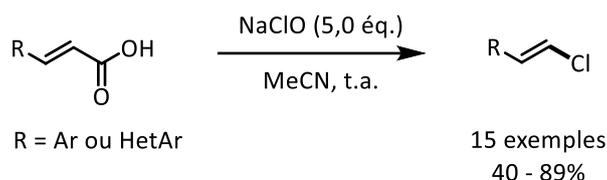


Schéma 122. Chlorodécarboxylation d'acides cinnamiques par l'eau de javel.

L'utilisation des *N*-halosuccinimides (NXS) a permis le développement de nouvelles méthodes efficaces sur les acides cinnamiques. Néanmoins, l'halodécarboxylation d'acides cinnamiques par des *N*-halosuccinimides en l'absence d'additif conduit généralement à un mélange de produits polyhalogénés.¹⁸³ Les travaux de l'équipe de Roy ont démontré que les acétates de métaux alcalins pouvaient être de bons catalyseurs pour l'halodécarboxylation permettant ainsi d'obtenir les alcènes chlorés, bromés et iodés avec de bons rendements et d'éviter la formation des produits de polysubstitution (**Schéma 123**).¹⁸⁴

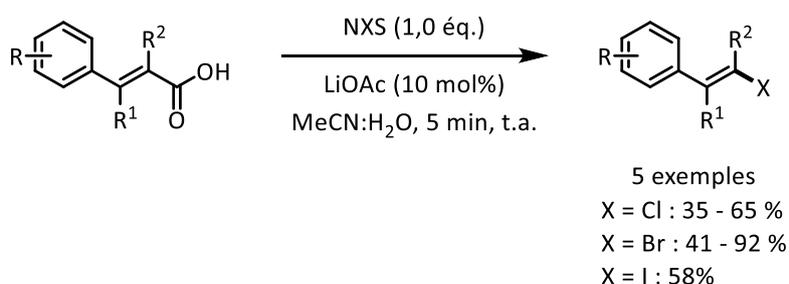


Schéma 123. Halodécarboxylation développée par l'équipe de Roy.

Une autre approche intéressante d'halodécarboxylation à base de NXS utilise une catalyse micellaire grâce à la présence de tensioactifs tels que le dodécylsulfate de sodium, le bromure d'hexadécyltriméthylammonium (CTAB) ou le Triton X-100328. Cette méthode est très efficace pour convertir des acides (*E*)-cinnamiques et acryliques *para*-substitués en dérivés β -halovinylés correspondants avec des rendements bons à excellents (65-95%) (**Schéma 124**).¹⁸⁵

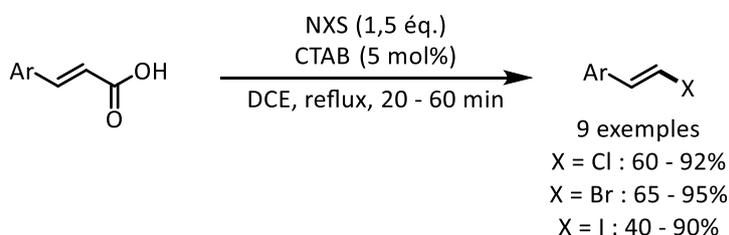


Schéma 124. Halodécarboxylation d'acides cinnamiques avec du *N*-halosuccinimide en présence de catalyseur micellaire.

¹⁸³ T. Muller, C. Vaccher, M.-P. Vaccher, N. Flouquet, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 2343-2354.

¹⁸⁴ S. Chowdhury, S. Roy, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 199-200.

¹⁸⁵ K. C. Rajanna, N. M. Reddy, M. R. Reddy, P. K. Saiprakash, *J. Dispersion Sci. Technol.* **2007**, *28*, 613-616.

L'équipe de Larrosa a décrit en 2017 une méthode très simple et facile à mettre en œuvre d'iododécarboxylation de composés principalement aromatiques.¹⁸⁶ La réaction a également été réalisée sur les acides acryliques **85** et **86**, et les iodoalcènes correspondants ont été obtenus avec des rendements de 57 et 85%, respectivement (**Schéma 125**). Ces travaux ont permis d'initier notre deuxième projet de thèse, c'est pourquoi ils seront détaillés dans le prochain chapitre concernant la synthèse de *gem*-iodo et (trifluorométhyl)fluoroalcènes par décarboxylation.

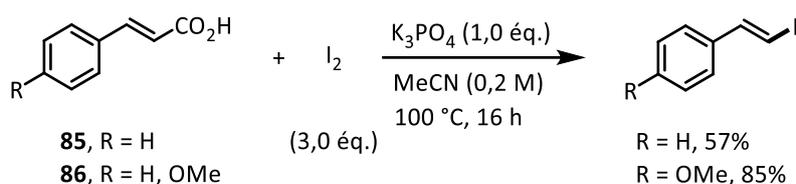


Schéma 125. Iododécarboxylation d'acides cinnamiques développée par l'équipe de Larrosa

Par analogie, nous nous sommes ensuite intéressés à l'halodécarboxylation d'acides α -fluoro et α -(trifluorométhyl)acryliques.

3.2.2. Halodécarboxylation d'acides α -fluoro- ou α -(trifluorométhyl)acryliques

À notre connaissance, il n'existe aucun exemple dans la littérature de synthèse de *gem*-fluoro- et *gem*-(trifluorométhyl)iodoalcènes par réaction de Hunsdiecker (**Schéma 126**).

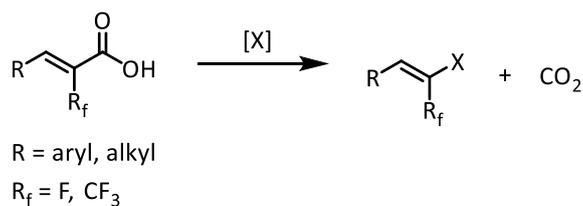


Schéma 126. Réaction d'halodécarboxylation d'acides α -fluoro et α -(trifluorométhyl)acryliques.

En revanche, l'équipe de Lei et Tan a décrit cette année la décarboxylation d'acides α -fluoroacryliques catalysée à l'argent ; les monofluoroalcènes correspondants ont été obtenus de manière stéréospécifique avec des rendements bons à excellents (**Schéma 127**).¹⁸⁷

¹⁸⁶ G. J. P. Perry, J. M. Quibell, A. Panigrahi, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11527-11536.

¹⁸⁷ X. Liu, F. Shi, C. Jin, B. Liu, M. Lei, J. Tan, *J. Catal.* **2022**, *413*, 1089-1097.

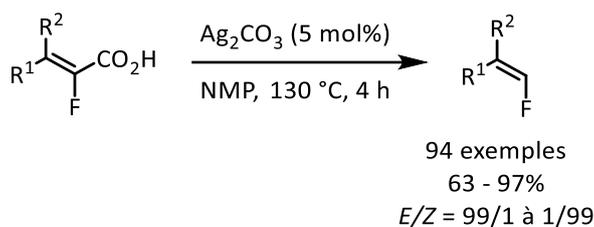


Schéma 127. Décarboxylation stéréospécifique d'acides α -fluoroacryliques catalysée à l'argent.

Cette possibilité de décarboxylation d'acides α -fluoroacryliques a également été exploitée cette année par l'équipe de Lu (**Schéma 128**).¹⁸⁸ En effet, la réaction entre des acides α -fluoroacryliques et des esters dérivés du *N*-hydroxyphthalimide (NHPI) comme partenaires de couplage, *via* une catalyse photoredox, a permis la formation de liaisons C(sp₂)-C(sp₃) pour fournir les produits de réaction avec des rendements élevés et d'excellentes stéréosélectivités.

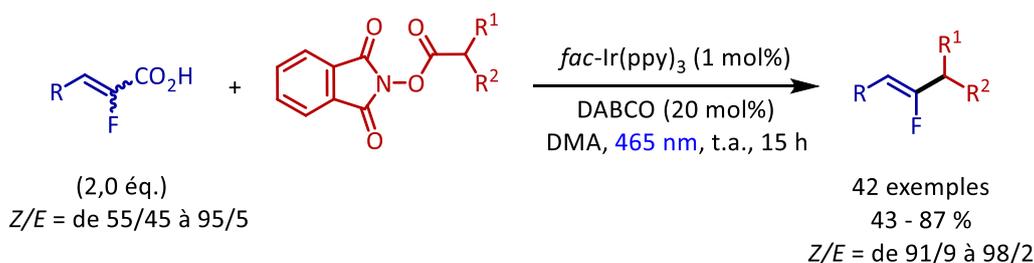


Schéma 128. Synthèse de monofluoroalcènes *via* un double couplage décarboxylatif photoinduit d'acides α -fluoroacryliques et d'esters activés.

Ainsi, les méthodes de synthèse des *gem*-iodofluoroalcènes et des *gem*-(trifluorométhyl)-iodoalcènes sont très limitées alors que ces composés ont un potentiel de post-fonctionnalisation très importants. Dans ce contexte, l'utilisation des acides α -fluoro et α -(trifluorométhyl)acryliques en réaction d'halodécarboxylation, encore inexploitée, apparaît comme une solution de synthèse simple et très intéressante pour développer une nouvelle voie générale d'accès à des alcènes fluorés substitués par un atome d'iode en position géminée. La méthodologie sera étudiée en vue d'être applicable à différentes familles d'alcènes fluorés (F, CF₃, CH₂F...).

¹⁸⁸ X.-Y. Lu, A. Gao, M.-Y. Ge, Z.-J. Xia, Q.-L. Liu, T.-H. Tao, X.-M. Sun, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 4654-4669.

II. Synthèse de *gem*-fluoro- et *gem*-(trifluorométhyl)iodoalcènes

1. Naissance du projet

1.1. Bibliographie sur l'iododécarboxylation

Nous avons abordé dans l'état de l'art, les travaux de l'équipe de Larrosa sur l'iododécarboxylation de composés principalement aromatiques.¹⁸⁶ Cette équipe a développé une méthode efficace de synthèse d'iodures d'aryles avec des rendements faibles à excellents, à partir d'acide benzoïques, substrats facilement accessibles et disponibles, et de l'iode (**Schéma 129**). La réaction a été appliquée à une large gamme d'acides benzoïques riches en électrons ainsi qu'à des acides aromatiques polyfluorés. Cette méthode permet de s'affranchir de certains problèmes rencontrés avec la décarboxylation aromatique de Hunsdiecker, tels que la faible sélectivité et l'utilisation stœchiométrique des sels d'argent.

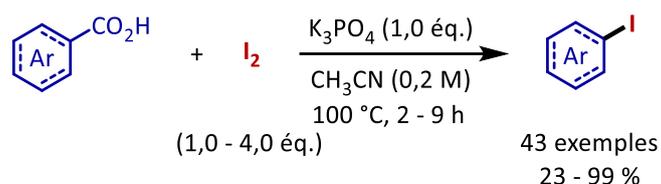


Schéma 129. Iododécarboxylation de composés aromatiques développée par l'équipe de Larrosa.

Deux hypothèses de mécanisme ont été proposées. Dans les deux cas, la déprotonation de l'acide carboxylique **87** par K_3PO_4 et l'addition de I_2 permettent de former l'hypoiodite de benzoyle **88** (**Schéma 130**). Ensuite, celui-ci subit soit une rupture homolytique de la liaison O-I suivit d'une décarboxylation de **89** qui donne le radical benzoyle **90** et réagit ensuite avec le radical iodure (**Voie A**) ; soit un mécanisme concerté pour former l'intermédiaire **91**, n'impliquant pas de radicaux (**Voie B**), pour former *in fine* le produit désiré **92**.

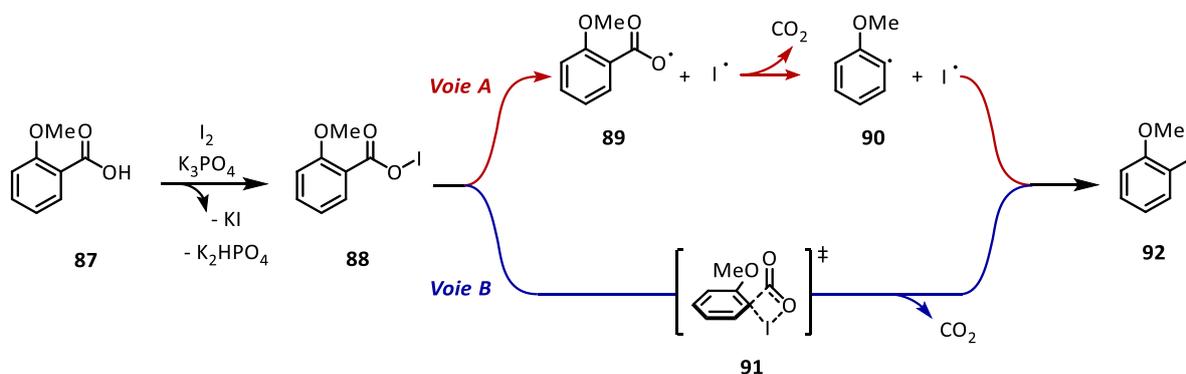


Schéma 130. Mécanismes A) radicalaire ; B) concerté étudiés.

Des études théorique et expérimentale ont permis de démontrer que le mécanisme procède par un processus concerté de type décarboxylation-halogénéation (**Schéma 130, Voie B**).

La réaction a également été réalisée sur deux acides cinnamiques, les iodoalcènes **93** et **94** ont été obtenus avec une légère isomérisation de la double liaison et de bons rendements (**Schéma 131**).

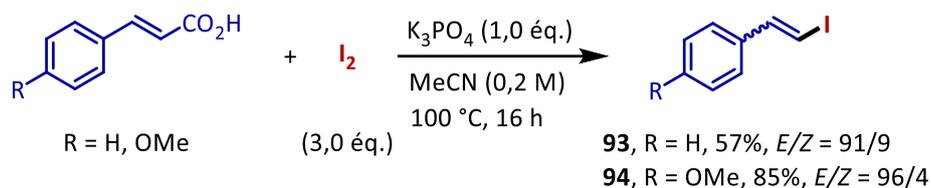


Schéma 131. Application à deux acides cinnamiques.

Ces deux exemples montrent l'efficacité de cette méthode sur ce type de composés. Ainsi, par analogie avec les acides acryliques α -fluorés, ces travaux ont permis d'initier ce deuxième projet de thèse. Afin de s'assurer de la faisabilité de cette réaction sur les acides acryliques α -fluorés, un test préliminaire a été effectué sur ces derniers.

1.2. Tests préliminaires

Tout d'abord, il est important de noter que tous les acides α -fluoroacryliques utilisés lors de ce projet étaient déjà disponibles au laboratoire et ont été synthétisés en deux étapes (**Schéma 132**). La première étape est une réaction de Heck, développée dans notre laboratoire, entre les iodures d'aryle et le 2-fluoroacrylate de méthyle. Les produits de la réaction, les (Z) α -fluoroacrylates ont été obtenus de manière stéréospécifique avec des rendements bons à excellents.¹⁸⁹ Les acides α -fluoroacryliques ont ensuite été synthétisés *via* une réaction de saponification des précurseurs esters.

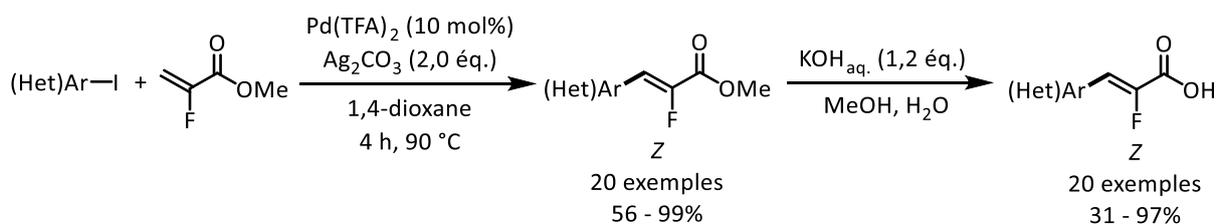


Schéma 132. Méthode de synthèse des acides α -fluoroacryliques développée par notre laboratoire.

¹⁸⁹ K. Rousée, J.-P. Bouillon, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 540-543.

Ce projet a débuté par l'adaptation des conditions réactionnelles développées par Larrosa¹⁸⁶ sur des substrats modèles. Pour cela, les acides α -fluoroacryliques **95a** et **95b** ont chacun été mis en solution dans l'acétonitrile avec 3,0 équivalents d'iode et 1,0 équivalent de phosphate de potassium à 100 °C pendant 16 heures (**Schéma 133**). Les *gem*-iodofluoroalcènes **96a** et **96b** ont été obtenus et isolés avec un rendement de 23 et 82%, respectivement. La configuration de la double liaison est conservée à 99% pour le composé **96a**, ce qui n'est pas le cas pour le composé **96b** dont la double liaison s'est légèrement isomérisée avec un ratio *E/Z* = 94/6.

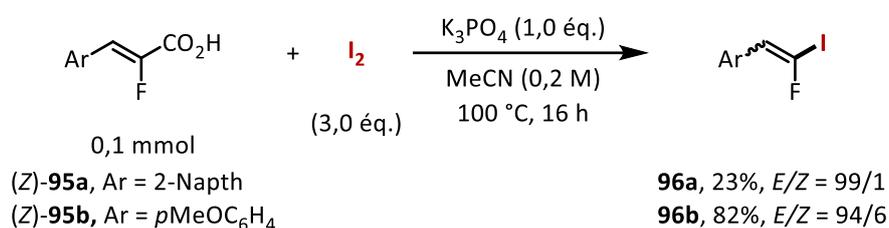


Schéma 133. Tests préliminaires sur les acides α -fluoroacryliques **95a** et **95b**.

La faible accessibilité des *gem*-iodofluoroalcènes décrite dans la littérature et ces résultats préliminaires encourageants de réaction d'iododécarboxylation d'acides α -fluoroacryliques, nous ont orienté vers le développement d'une nouvelle voie d'accès à ce type de composés. Nous allons donc décrire l'étude de la synthèse par réaction d'halodécarboxylation de *gem*-iodofluoroalcènes et, plus tard dans ce chapitre, de *gem*-iodo(trifluorométhyl)alcènes (**Schéma 134**).

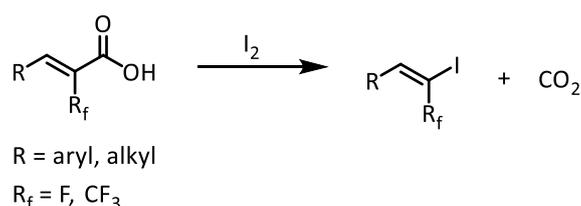


Schéma 134. Objectif du deuxième projet.

2. Etude de la réaction d'iododécarboxylation des acides α -fluoroacryliques

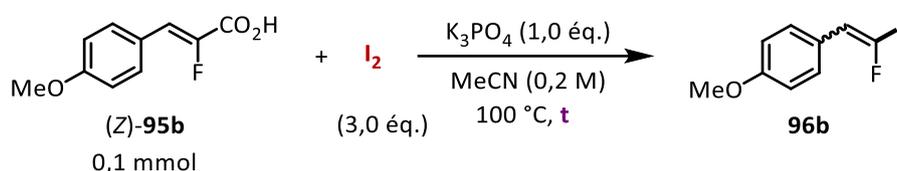
2.1. Optimisation de la réaction

L'acide α -fluoroacrylique **95b** a été choisi pour mener l'optimisation de la réaction dans le but de trouver les conditions idéales limitant l'isomérisation des produits. L'influence de chaque

paramètre de la réaction tels que le temps de réaction, la température, la base et le solvant utilisés ont été étudiés un à un. Les rendements ont été déterminés par RMN ^1H en utilisant comme référence le DMF comme étalon interne.

2.1.1. Influence du temps de réaction

Dans un premier temps, l'influence du temps de réaction a été étudiée. Le temps initial de 16 heures a permis d'obtenir un rendement RMN ^1H de 100% (**Tableau 13**, entrée 1). Nous avons testé des temps de réaction plus courts de 7 et 2 heures mais ces derniers donnent des rendements plus faibles de 52 et 47 %. Le temps de réaction de 16 heures a donc été conservé pour la suite de l'optimisation.



Entrée	Temps (h)	Rendement (%)	Ratio E/Z
1	16	100	92/8
2	7	52	91/9
3	2	47	91/9

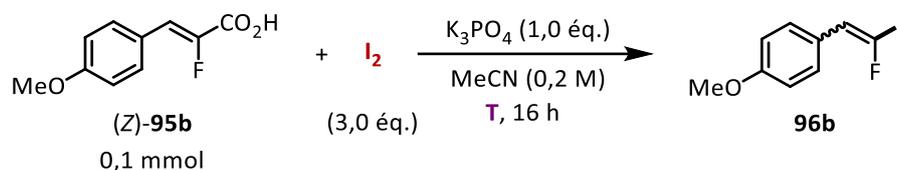
Tableau 13. Optimisation du temps de réaction.

Ayant déjà un rendement quantitatif du produit **96b**, nous avons poursuivi l'optimisation de la réaction en essayant de minimiser l'isomérisation de ce dernier.

2.1.2. Influence de la température

Différentes températures ont ensuite été testées (**Tableau 14**). Seulement 2% du produit **96b** ont été mesurés lorsque la réaction a été effectuée à température ambiante (entrée 2). Une légère augmentation du ratio *E/Z* a été observée à 50 °C mais le produit a seulement été obtenu avec 33% de rendement (entrée 3). Un rendement de 89% a été obtenu à 80 °C mais le ratio *E/Z* est identique à la réaction de référence faite à 100°C (entrée 4). Enfin, une température de 120 °C a permis de générer le produit avec un rendement quantitatif mais l'augmentation de la température a favorisé l'isomérisation de la double liaison provoquant

ainsi une diminution du ratio E/Z (entrée 5). L'optimisation a donc été poursuivie avec la température initiale de 100 °C.



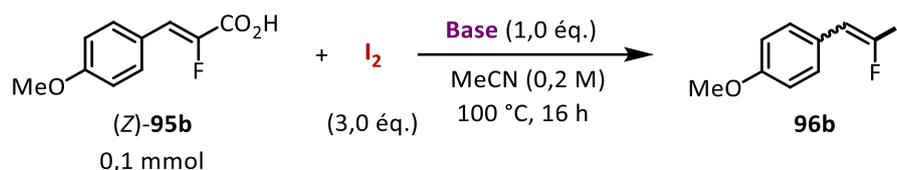
Entrée	Température (°C)	Rendement (%)	Ratio E/Z
1	100	100	92/8
2	t.a.	2	-
3	50	33	94/6
4	80	89	92/8
5	120	100	89/11

Tableau 14. Optimisation de la température de réaction.

2.1.3. Influence de la base

L'étude de l'influence de la base a ensuite été effectuée. Les rendements et/ou les ratio E/Z obtenus avec d'autres bases inorganiques sont plus faibles que ceux obtenus dans les conditions initiales (**Tableau 15**). En effet, parmi les sels de carbonate (entrées 2 à 6), seuls les carbonate de césium (entrée 3) et de sodium (entrée 4) ont permis d'obtenir des rendements élevés, relativement proches de celui du phosphate de potassium (entrée 1). Néanmoins, l'amélioration du ratio E/Z apportée par le carbonate de césium (95/5) ne nous a pas paru assez significative pour choisir cette base dans la mesure où le rendement RMN n'était pas quantitatif.

Les bases organiques n'ont pas permis d'obtenir de meilleurs résultats (entrées 7 à 9). Le DABCO donne un ratio E/Z de produits de réaction identique aux conditions initiales mais un faible rendement de 38% en produit **96b** (entrée 7). À l'inverse, le DBU donne le produit **96b** avec un rendement plus élevé mais non quantitatif, comparé au K_3PO_4 (entrée 8). La réaction est totalement inefficace avec la triéthylamine (entrée 9). La présence d'une base a été prouvée nécessaire pour cette réaction puisqu'aucun produit n'a été détecté en l'absence de celle-ci (entrée 10).

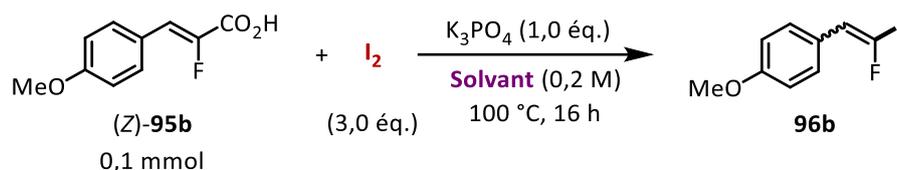


Entrée	Base	Rendement (%)	Ratio E/Z
1	K_3PO_4	100	92/8
2	K_2CO_3	53	96/4
3	CS_2CO_3	95	95/5
4	Na_2CO_3	89	85/15
5	Li_2CO_3	78	86/14
6	Ag_2CO_3	49	96/4
7	DABCO	38	91/9
8	DBU	86	88/12
9	Et_3N	0	-
10	-	0	-

Tableau 15. Optimisation de la base.

2.1.4. Influence du solvant

L'optimisation de la réaction s'est poursuivie par l'étude des solvants (Tableau 16). Tout d'abord, l'ajout d'un équivalent d'eau a fait chuter le rendement à 49% (entrée 2) ; ce résultat est cohérent avec les travaux de L'équipe de Larrosa qui a reporté la même observation.¹⁸⁶ L'utilisation de solvants plus polaires que l'acétonitrile tels que le DMSO ou le DMF ont permis la formation du produit **96b** avec une excellente sélectivité E/Z mais avec de faibles rendements de 24 et 20%, respectivement (entrées 3 et 4). L'utilisation d'un solvant polaire protique comme l'éthanol permet d'obtenir également une très bonne sélectivité (>99/1) mais donne un faible rendement du produit désiré (entrée 5). L'acétate d'éthyle a donné un rendement moyen de 49% avec une sélectivité similaire à l'acétonitrile (entrée 6). Le dioxane et le THF n'ont également pas permis d'obtenir de meilleurs résultats que ce soit en termes de rendement ou de sélectivité (entrées 7 et 8). Le produit **96b** a été obtenu avec très bon ratio E/Z mais un faible rendement de 17% lorsque le DCE a été utilisé en tant que solvant (entrée 9). Enfin, les solvants apolaires tels que le toluène et l'heptane se sont révélés être inappropriés pour cette réaction (entrées 10 et 11).

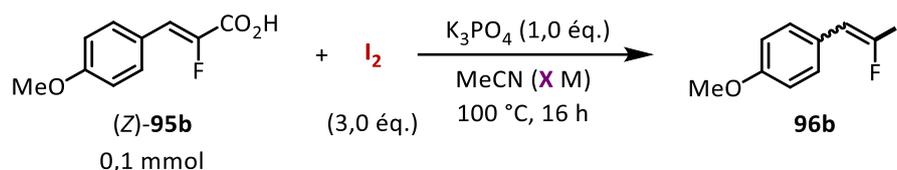


Entrée	Solvant	Rendement (%)	Ratio E/Z
1	MeCN	100	92/8
2	MeCN + H ₂ O	49	96/4
3	DMSO	24	> 99/1
4	DMF	20	> 99/1
5	EtOH	14	> 99/1
6	AcOEt	49	93/7
7	1,4-Dioxane	18	> 99/1
8	THF	52	91/9
9	DCE	17	> 99/1
10	Toluène	Traces	-
11	Heptane	8	96/4

Tableau 16. Optimisation du solvant.

2.1.5. Influence de la concentration

Toujours dans l'objectif de conserver un rendement élevé et d'augmenter le ratio *E/Z*, nous avons ensuite étudié l'influence de la concentration de la réaction (**Tableau 17**). Diviser la concentration de moitié permet d'augmenter significativement le ratio *E/Z* à 98/2 tout en gardant un rendement quantitatif (entrée 2). Les mêmes résultats ont également été obtenus à 0,05 M (entrée 3). En revanche, effectuer la réaction à 0,03 M a permis d'obtenir quantitativement le produit **96b** avec une excellente sélectivité *E/Z* (entrée 4). Celle-ci a été conservée en travaillant à des concentrations plus faibles telles que 0,02 et 0,01 M, mais ces dernières n'ont pas permis de fournir le produit **96b** avec un rendement quantitatif (entrées 5 et 6). La concentration de 0,03 M a donc été conservée pour la suite de notre étude.

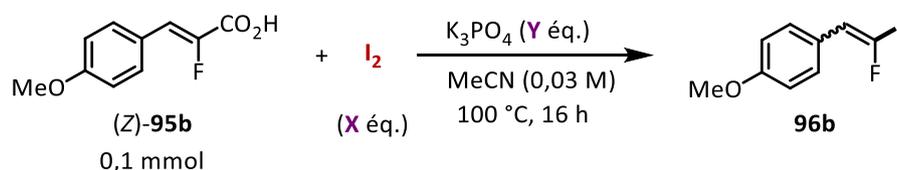


Entrée	Concentration (M)	Rendement (%)	Ratio E/Z
1	0,2	100	92/8
2	0,1	100	98/2
3	0,05	100	97/3
4	0,03	100	> 99/1
5	0,02	93	> 99/1
6	0,01	90	> 99/1

Tableau 17. Optimisation de la concentration.

2.1.6. Influence de la stœchiométrie

Bien que le rendement soit quantitatif et que la sélectivité soit excellente, nous avons voulu terminer cette optimisation en étudiant l'influence de la stœchiométrie sur la réaction pour savoir s'il était possible d'obtenir les mêmes résultats en utilisant moins de réactifs (Tableau 18). Néanmoins, les différentes stœchiométries testées n'ont pas permis d'obtenir de meilleurs résultats que nos conditions initiales avec 3,0 équivalents d'iode et 1,0 équivalent de base.



Entrée	I_2 X (éq.)	K_3PO_4 Y (éq.)	Rendement (%)	Ratio E/Z
1	3,0	1,0	100	> 99/1
2	2,0	1,0	85	> 99/1
3	1,0	1,0	29	> 99/1
4	3,0	2,0	49	> 99/1
5	3,0	0,5	66	98/2

Tableau 18. Optimisation de la stœchiométrie.

2.1.7. Conditions optimisées

Les conditions optimisées pour la synthèse par iododécarboxylation de l'acide α -fluoroacrylique **95b** sont donc les suivantes (Schéma 135) : 1,0 équivalent d'acide α -

fluoroacrylique, 3,0 équivalents d'iode, 1,0 équivalent de K_3PO_4 , dans l'acétonitrile avec une concentration de 0,03 M, à 100 °C, pendant 16 heures (**Schéma 135**). Le *gem*-(*E*)-iodofluoroalcène **96b** a été isolé avec un rendement de 82%. La différence entre les rendements RMN 1H et isolé est probablement dû à une dégradation du produit lors de la purification par colonne chromatographie sur gel de silice.

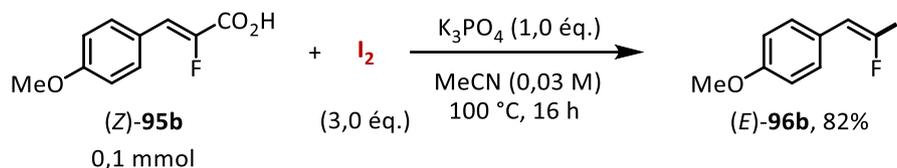


Schéma 135. Conditions optimisées pour l'iododécarboxylation de l'acide α -fluoroacrylique **95b**.

Ces conditions nous ont permis ensuite d'étudier le champ d'application de cette réaction d'iododécarboxylation sur des acides α -fluoroacryliques.

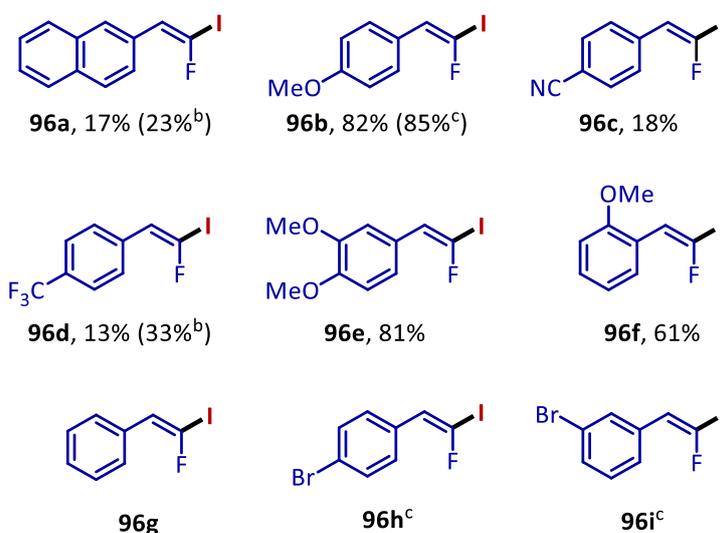
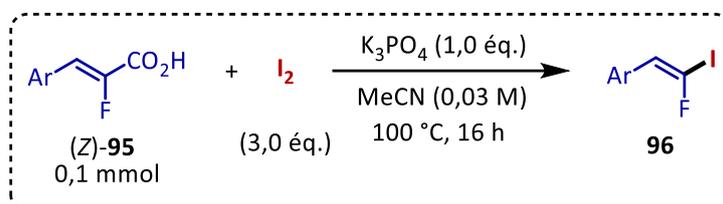
2.2. Champ d'application de la réaction

L'exemplification de cette réaction a été réalisée sur divers acides α -fluoroacryliques **95** (**Schéma 136**). Les produits (*E*)-**96** ont été obtenus de manière stéréospécifique. Le produit naphthyle **96a** a été obtenu avec un rendement faible de 17%. De la même manière, les produits substitués en position *para* par des groupements électroattracteurs tels que le cyano (**96c**) ou le trifluorométhyle (**96d**) ont été obtenus avec des rendements faibles de 18% et 13%, respectivement.

La concentration de la réaction a visiblement un effet sur le rendement lorsque le noyau aromatique est substitué par des groupements électroattracteurs (composé **96d**). En effet, face aux rendements faibles obtenus avec ces dérivés, nous avons reproduit la réaction avec **95d** en changeant la concentration à 0,2 M et avons finalement obtenu le produit correspondant avec un rendement de 33%. Malheureusement, nous n'avons plus de composé **95c** disponible, et vu les difficultés de synthèse notamment lors de l'étape de saponification qui s'est avéré problématique avec la présence de la fonction nitrile, nous n'avons pas pu réaliser la réaction sur ce dérivé avec une concentration de 0,2 M.

A contrario, la réaction tolère le groupement électrodonneur méthoxy puisque celui-ci permet d'obtenir des rendements bons à élevés lorsqu'il est présent sur les positions *para* (**96b**, 82%),

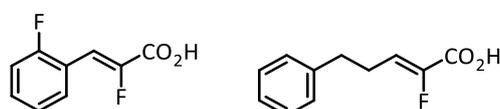
meta et *para* (**96e**, 81%) ainsi qu'en *ortho* (**96f**, 61%) du noyau aromatique. Une montée en échelle a été effectuée sur 1,0 mmol de substrat **95b** et a permis d'obtenir le produit correspondant avec un très bon rendement de 85%. Les *gem*-iodofluoroalcènes **96g**, **96h** et **96i** ont également été formés mais n'ont pu être isolés du fait de leur extrême volatilité.



^a Conditions de r\u00e9action : **95** (0,1 mmol), I_2 (0,3 mmol), K_3PO_4 (0,1 mmol), dans l'ac\u00e9tonitrile (3,4 mL) \u00e0 100 $^\circ\text{C}$ pour 16 h. ^b R\u00e9action effectu\u00e9e avec une concentration de 0,2 M. ^c Effectu\u00e9e sur une \u00e9chelle de 1,0 mmol.

Sch\u00e9ma 136. Champ d'application sur des acides α -fluoroacryliques.^a

Certains substrats d'acides α -fluoroacryliques se sont av\u00e9r\u00e9s r\u00e9ticents tels que les d\u00e9riv\u00e9s *ortho*-fluorobenz\u00e8ne ou alkyle (**Sch\u00e9ma 137**).



Sch\u00e9ma 137. Limitations.

Dans l'int\u00e9r\u00eat d'\u00e9tendre le champ d'application, nous avons test\u00e9 les conditions de r\u00e9action sur le d\u00e9riv\u00e9 **95b** en utilisant du brome afin de d\u00e9velopper un nouvel acc\u00e8s aux *gem*-bromofluoroalc\u00e8nes (**Sch\u00e9ma 138**). Aucun produit d\u00e9sir\u00e9 n'a malheureusement \u00e9t\u00e9 d\u00e9tect\u00e9 et des produits de d\u00e9gradation issus de l'acide α -fluoroacrylique ont \u00e9t\u00e9 observ\u00e9s accompagn\u00e9s de l'acide α -fluoroacrylique de d\u00e9part.

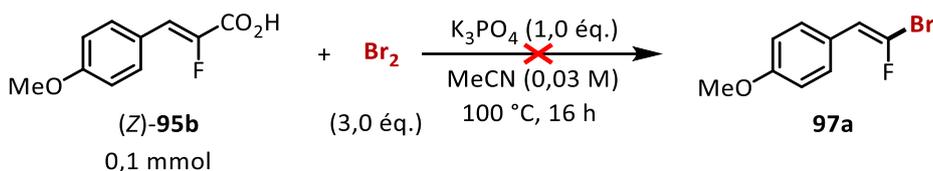


Schéma 138. Essai des conditions d'halodécarboxylation avec du brome sur le composé **95b**.

Afin de développer au maximum cette nouvelle méthode de synthèse de *gem*-iodofluoroalcènes, nous avons appliqué ces conditions optimisées sur les acides α -fluoroacryliques de configuration *E*. Ainsi, à partir des composés disponibles (*E*)-**95a** et (*E*)-**95c**, les *gem*-iodofluoroalcènes **96a** et (*Z*)-**96c** ont été obtenus avec des rendements de 54 et 51%, respectivement (**Schéma 139**). Une légère isomérisation a eu lieu pour le produit contenant le motif naphthyle alors que la réaction a fourni stéréospécifiquement l'isomère *Z* avec le *p*-cyanophényle.

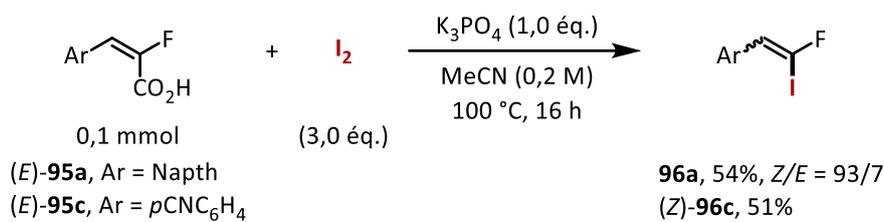


Schéma 139. Test sur les acides α -fluoroacryliques (*E*)-**95a** et (*E*)-**95c**.

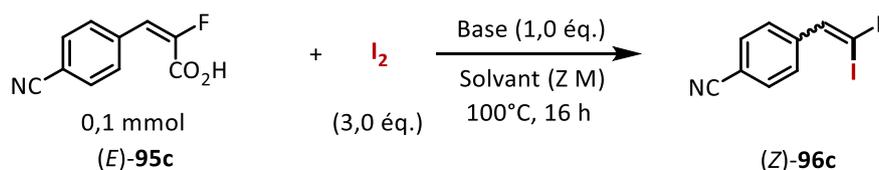
Nous pouvons constater que les rendements obtenus par la réaction d'iododécarboxylation des acides α -fluoroacryliques sont meilleurs à partir des isomères *E* que des isomères *Z*. En effet, le dérivé naphthyle (*Z*)-**95a** a permis d'obtenir un rendement de 23% contre 54% à partir de l'isomère (*E*)-**95a**. Cette observation peut s'expliquer par l'encombrement plus importante de l'isomère (*E*); la décongestion stérique favoriserait donc davantage l'étape de décarboxylation. Des calculs théoriques seront envisagés afin de démontrer cette hypothèse.

Suite à cette différence de réactivité entre les différents isomères, nous avons choisi d'effectuer des expériences supplémentaires avec le composé (*E*)-**95**, ces résultats seront décrits dans la prochaine section.

2.3. Expériences de contrôle

Ayant une différence de réactivité, l'isomère *E* du composé **95c** a été soumis à différentes conditions réactionnelles.

Cette fois encore, nous avons remarqué que l'augmentation de concentration avec un substrat portant un groupe électroattracteur permettait d'obtenir un meilleur rendement que dans des conditions diluées (**Tableau 19**, entrées 1-3). L'acétate d'éthyle, avec une concentration en (*E*)-**95c** de 0,03 M, a permis d'obtenir le produit correspondant avec un rendement de 23% (entrée 4). Aucun produit n'a été formé avec le DBU comme base (entrée 5). Enfin, le carbonate de césium a permis de générer 47% du *gem*-iodofluoroalcène **96c** avec une bonne sélectivité (entrée 6). Ce dernier résultat est très intéressant si nous le comparons à celui obtenu avec le phosphate de potassium (entrée 3). En combinant l'influence de la concentration avec l'influence de la nature de la base, l'expérience suivante serait de tester cette réaction en utilisant le Cs₂CO₃ comme base avec l'acétonitrile à une concentration de 0,2 M. Néanmoins, le manque de matières premières et de temps ne nous ont pas permis d'effectuer cette réaction pour le moment. En revanche, elle sera effectuée dès que possible par un étudiant de master II qui a en charge de terminer le projet.



Entr\u00e9e	Base	Solvant	Concentration (M)	Rendement (%)	Ratio Z/E
1	K ₃ PO ₄	MeCN	0,2	51 ^a (33 ^{a, b})	88/12 (98/2)
2	K ₃ PO ₄	MeCN	0,1	53	90/10
3	K ₃ PO ₄	MeCN	0,03	17 (41 ^c)	> 99/1 (86/14)
4	K ₃ PO ₄	AcOEt	0,03	23	> 99/1
5	DBU	MeCN	0,03	0	-
6	Cs ₂ CO ₃	MeCN	0,03	47	95/5

^a Rendement isol\u00e9. ^b R\u00e9action effectu\u00e9e avec un temps de r\u00e9action de 2 h. ^c R\u00e9action effectu\u00e9e \u00e0 80 \u00b0C.

Tableau 19. R\u00e9actions de contr\u00f4le sur le compos\u00e9 (*E*)-**95c**.

Il existe quelques m\u00e9thodes efficaces d'obtention de *gem*-halog\u00e9nofluoroalc\u00e8nes dans la litt\u00e9rature alors que ce n'est pas le cas pour les compos\u00e9s apparent\u00e9s trifluorom\u00e9thyl\u00e9s. C'est pourquoi nous nous sommes ensuite int\u00e9ress\u00e9s \u00e0 la synth\u00e8se de *gem*-iodo-(trifluorom\u00e9thyl)alc\u00e8nes en \u00e9tudiant la r\u00e9action d'iodod\u00e9carboxylation avec les acides α -(trifluorom\u00e9thyl)acryliques.

3. Etude de la réaction d'iododécarboxylation des acides α - (trifluorométhyl)acryliques

3.1. Test préliminaire

Dans un premier temps, nous avons appliqué les conditions optimales utilisées avec les acides α -fluoroacryliques sur les acides α -(trifluorométhyl)acryliques. Pour cela, nous avons généralement travaillé avec les acides α -(trifluorométhyl)acryliques sous forme de mélange E/Z . La configuration de la double liaison des substrats et des produits est exprimée avec les ratios E/Z . Néanmoins, il est important de noter que, comme pour les *gem*-iodofluoroalcènes, l'ordre de priorité des substituants s'inverse à l'issue de la réaction (**Schéma 138**).

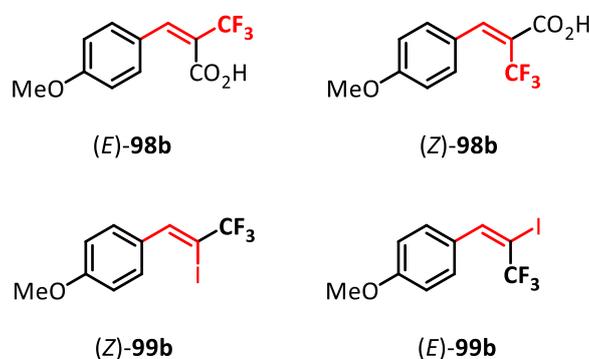


Schéma 140. Relation E/Z des composés **98b** et **99b**.

Ainsi, le *gem*-iodo(trifluorométhyl)alcène **99b** a été synthétisé dans les mêmes conditions que le **96b**, avec un rendement de 70%. Ces résultats étant bons en termes de rendement, nous avons décidé de conserver les mêmes conditions réactionnelles pour la série trifluorométhylée que celles développées pour la série fluorée. Par ailleurs, l'acide **98b**, enrichi en isomère E , a permis d'obtenir l'isomère **Z-99b** majoritaire, avec un enrichissement en isomère Z (comparé au ratio E/Z initial du substrat **98**) indiquant qu'une isomérisation de la double liaison a lieu au cours de la réaction.

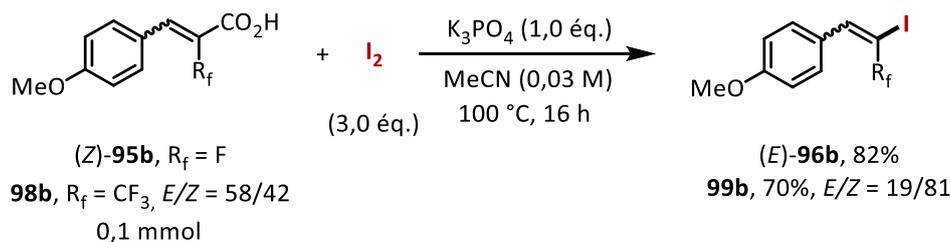


Schéma 141. Application des conditions optimisées sur l'acide α -(trifluorométhyl)acrylique **98b**.

Il est possible de différencier les isomères *E/Z* en effectuant une expérience HOESY permettant de mesurer les interactions entre le groupement CF_3 et les protons à proximité spatiale. Nous avons effectué cette expérience sur nos *gem*-iodo(trifluorométhyl)alcènes permettant ainsi l'attribution de chaque singulet à chaque configuration de la double liaison. Ainsi, le groupement CF_3 de l'isomère *E* ne présente aucune corrélation entre le signal des atomes de fluor et celui du proton vinylique car ces derniers sont trop éloignés dans l'espace (**Schéma 142**). *A contrario*, le signal correspondant à l'isomère *Z* est facilement repérable puisque le groupement CF_3 est proche du proton vinylique. Nous avons donc observé une corrélation entre le signal des atomes de fluor et celui du proton vinylique, nous permettant ainsi d'attribuer chaque isomère à chaque signal RMN ^{19}F . Ces différents déplacements chimiques ont également été vérifiés dans la littérature.^{170,190}

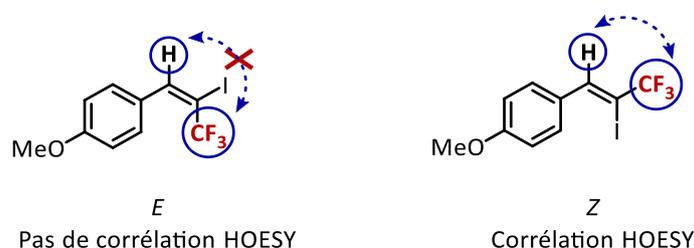


Schéma 142. Etude HOESY *E/Z* du composé **99b**.

L'étude structurale des *gem*-iodo(trifluorométhyl)alcènes étant effectuée, nous avons ensuite étendu cette nouvelle méthodologie à divers acides α -(trifluorométhyl)acryliques.

3.2. Champ d'application de la réaction

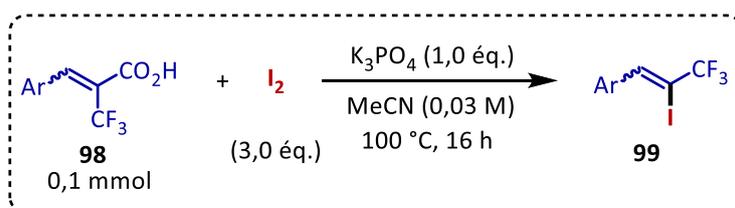
L'exemplification a ensuite été effectuée en commençant par tester les conditions sur le composé **98a**; le *gem*-iodo(trifluorométhyl)alcène correspondant a été obtenu avec un rendement de 23% (**Schéma 143**). Pour la plupart des produits obtenus, l'isomère *Z* a été obtenu majoritairement en partant soit d'un mélange d'acide α -(trifluorométhyl)acrylique enrichi en isomère *E*, soit de l'isomère *Z* pur.

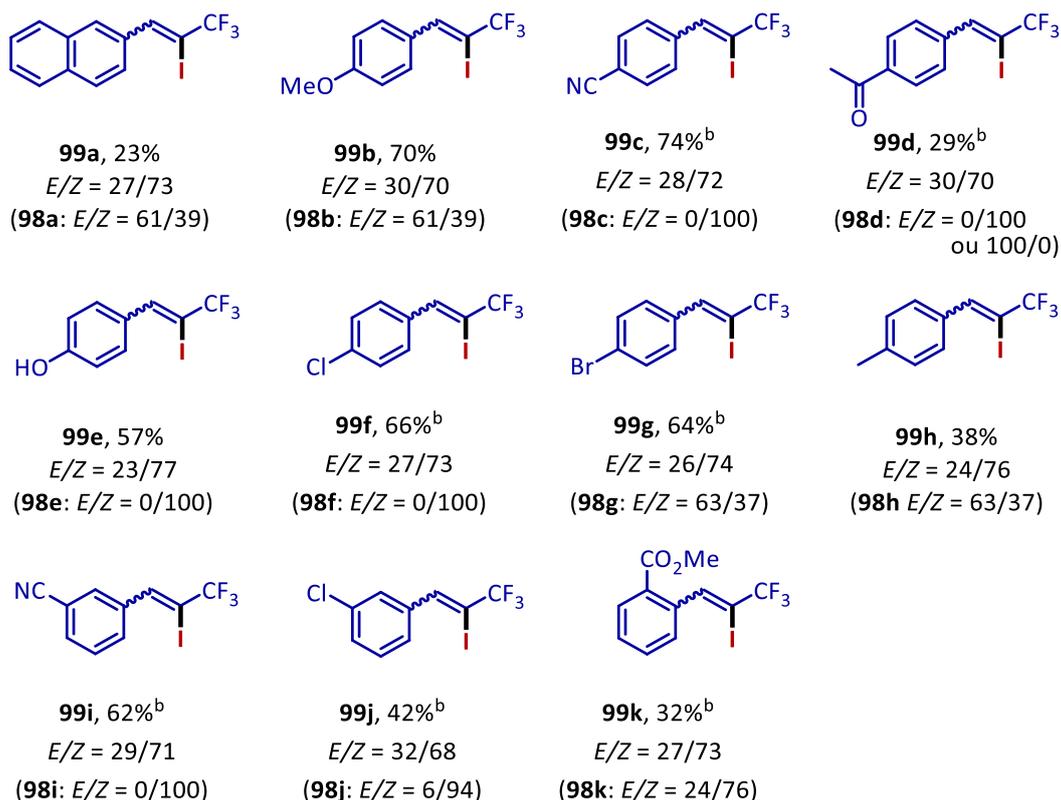
Le dérivé *para*-méthoxy **99b** a été obtenu avec un rendement de 70%. Un résultat similaire a été obtenu pour le composé **99c** en partant de l'isomère *Z* pur. Les ratio *E/Z* des produits obtenus sont identiques que le substrat utilisé soit l'acide α -(trifluorométhyl)acrylique sous

¹⁹⁰ P. Xiao, X. Pannecoucke, J. Bouillon, S. Couve-Bonnaire, *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 7367-7371.

forme de mélange ou non. Cette observation a été vérifiée en effectuant la réaction sur chaque isomère *E* et *Z* de l'acide **98d** ; le *gem*-iodo(trifluorométhyl)alcène **99d** a été obtenu avec un rendement de 29% dans les deux cas avec la même stéréosélectivité. La réaction est également efficace avec le substrat dérivé du phénol **98e**. Les composés portant un atome de chlore **99f** et de brome **99g** en position *para* du cycle aromatique permettant des réactions de post-fonctionnalisation ont été obtenus avec de bons rendements de 66 et 64%. La transformation fonctionne plus modérément avec le composé avec le substituant *para*-méthyl **98h** obtenu avec un rendement de 38%.

Un groupement nitrile (**99i**) ou un atome de chlore (**99j**) en position *meta* du cycle aromatique est toléré et donnent les produits correspondants avec des rendements moyens à bons. Enfin, un rendement de 32% a été obtenu lorsque la position *ortho* a été substituée par une fonction ester (**99k**).





^a Conditions de réaction : **98** (0,1 mmol), I₂ (0,3 mmol), K₃PO₄ (0,1 mmol), dans l'acétonitrile (3,4 mL) à 100 °C pour 16 h. ^b Réaction effectuée avec une concentration de 0,2 M.

Schéma 143. Champ d'application des acides α -(trifluorométhyl)acryliques de la réaction d'iododécarboxylation.^a

La montée en échelle de la réaction a ensuite été effectuée sur un autre lot du substrat (*Z*)-**98b**. Le *gem*-iodo(trifluorométhyl)alcène correspondant a été obtenu avec un rendement élevé de 86% (**Schéma 144**). En revanche, le ratio *E/Z* a complètement été inversé (82/18) par rapport au ratio précédemment obtenu (19/81) (**Schéma 144**). Il est difficile d'expliquer ce résultat à ce stade de l'étude. Nous avons donc entrepris la réalisation d'expériences de contrôle sur ce lot.

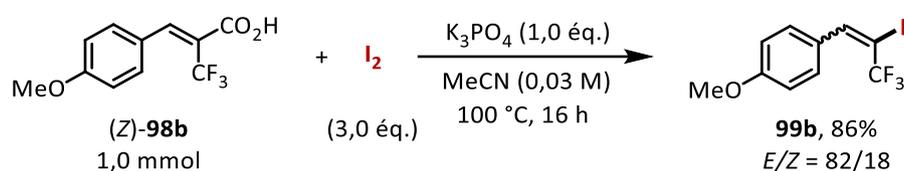
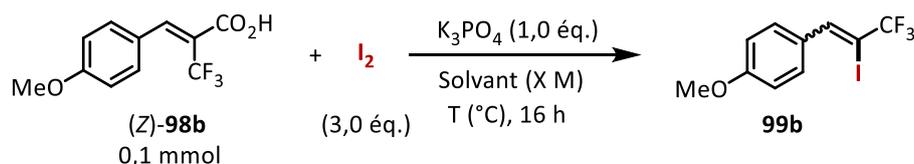


Schéma 144. Montée en échelle de la réaction.

3.3. Expériences de contrôle

Nous avons commencé cette étude par tester deux autres solvants : le THF (**Tableau 20**, entrée 2) qui a permis d'obtenir un ratio *E/Z* similaire à celui obtenu au début de l'étude mais avec un rendement plus faible de 47% ; la réaction est inefficace dans le toluène (entrée 3). Le changement de température ou de concentration ne modifie pas significativement les ratios et les rendements (entrées 4 à 7).



Entrée	Solvant	Conc. (M)	Temp. (°C)	Ratio <i>E/Z</i> 99	Rdt (%)
1	MeCN	0,03	100	86/14	100
2	THF	0,03	100	21/79	47
3	Toluène	0,03	100	-	0
4	MeCN	0,03	80	90/10	88
5	MeCN	0,03	120	88/12	74
6	MeCN	0,013	100	80/20	75
7	MeCN	0,06	100	87/13	75

Tableau 20. Réactions de contrôle effectuées sur un autre lot de **98b**.

Ce problème de stéréochimie a été rencontré en fin de thèse et nécessite des travaux complémentaires afin de bien comprendre l'origine de ce phénomène. Par manque de temps, nous n'avons malheureusement pas pu aller plus loin pour comprendre ce phénomène. Néanmoins, cette étude visant à comprendre la modification du ratio *E/Z* est actuellement en cours de réalisation par un étudiant de master II. À noter que le résultat obtenu avec le THF est intéressant puisque cela signifierait que le ratio *E/Z* peut être orienté vers l'un ou l'autre des isomères en fonction de la nature du solvant.

4. Mécanisme réactionnel proposé

À ce stade de l'étude et en se basant sur les travaux de Larrosa¹⁸⁶, nous proposons le mécanisme représenté dans le **Schéma 145**. La déprotonation des acides fluorés ou

trifluorométhylés **95** ou **98**, par K_3PO_4 et l'addition de I_2 permettent de former l'hypoiodite d'alcényle **I**. Ensuite, celui-ci subit un mécanisme concerté pour former l'intermédiaire **II** pour former *in fine* les produit désirés **96** ou **99**.

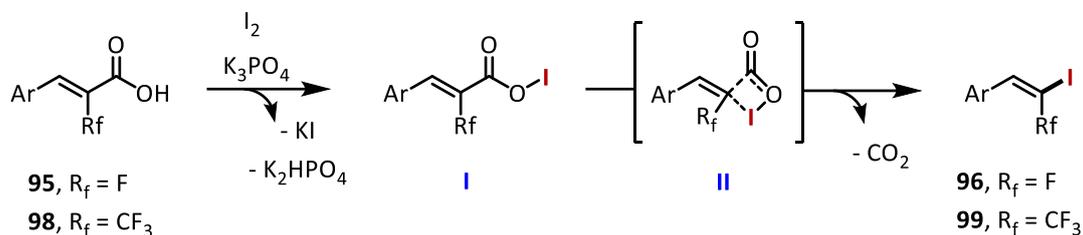


Schéma 145. Mécanisme réactionnel proposé pour l'iododécarboxylation d'acides α -fluoro et α -(trifluorométhyl)acryliques

5. Conclusion et perspectives

Pour conclure, nous avons développé une nouvelle voie d'accès aux *gem*-iodofluoro- et *gem*-iodo(trifluorométhyl)alcènes par réaction d'iododécarboxylation (**Schéma 84**). La réaction s'est avérée être efficace et stéréospécifique pour la majeure partie des acides α -fluoroacryliques aromatiques substitués par divers groupements. La méthodologie a ensuite été étendue aux acides α -(trifluorométhyl)acryliques aromatiques sous forme de mélange *E/Z*. Les produits désirés ont été obtenus avec des rendements modérés à élevés de 13% à 86% avec une isomérisation de la double liaison. Un problème de compréhension au niveau de la stéréosélectivité de la réaction est apparu en fin de thèse et des expérimentations sont toujours en cours d'étude afin de mieux comprendre les derniers résultats obtenus.

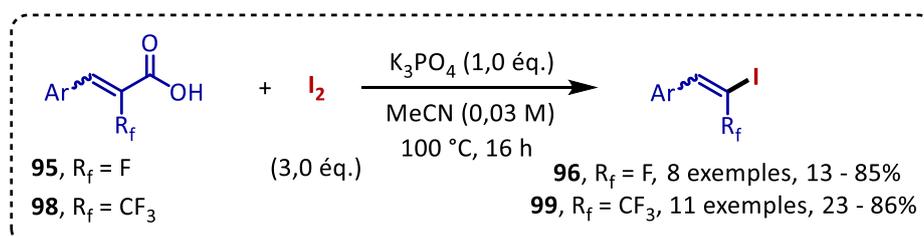


Schéma 146. Nouvelle méthode de synthèse des *gem*-iodofluoro ou trifluorométhylalcènes.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

I. Conclusion

Parmi les nombreux motifs fluorés, le motif monofluoroalcène est reconnu comme un mime stable de la liaison amide ; c'est pourquoi il peut être utilisé comme bioisostère dans les études de relations structure-activité de composés à visée médicinale. Jusqu'à présent, les méthodologies de synthèse des monofluoroalcènes décrites dans la littérature permettent la synthèse de monofluoroalcènes di-, tri- et tétrasubstitués *via* la formation de liaisons C-C essentiellement. Actuellement, il n'existe pas une grande diversité de voies d'accès aux monofluoroalcènes substitués en position géminée par un hétéroatome alors que ces composés permettraient d'accéder à d'autres types de bioisostères ainsi qu'à des plateformes de post-fonctionnalisation. Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés à deux types de fonctionnalisation en position géminée d'alcènes fluorés et trifluorométhylés.

Notre intérêt s'est tout d'abord porté vers la synthèse d' α -fluorovinylphosphonates par catalyse photoredox. Ces composés ont été reconnus et décrits comme bioisostères de la fonction phosphate, très présente en chimie médicinale pour le monde du vivant. Les synthèses d' α -fluorovinylphosphonates décrites dans la littérature sont diversifiées mais aucune synthèse n'avait été réalisée par voie radicalaire. Cette affirmation n'est à présent plus valable puisque des travaux portant sur ce sujet ont été publiés au moment de la rédaction de cette conclusion. En effet, l'équipe de Rösenthaler a mis au point la synthèse stéréosélective de l'isomère *Z* d' α -fluorovinylphosphonates *via* le clivage de la liaison C-F par transfert d'atome d'hydrogène entre des diazos difluoroalkyles et un ester de Hantzsch, catalysé par le $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**Schéma 147**).¹⁹¹ Les produits ont été obtenus avec des rendements modérés à excellents.

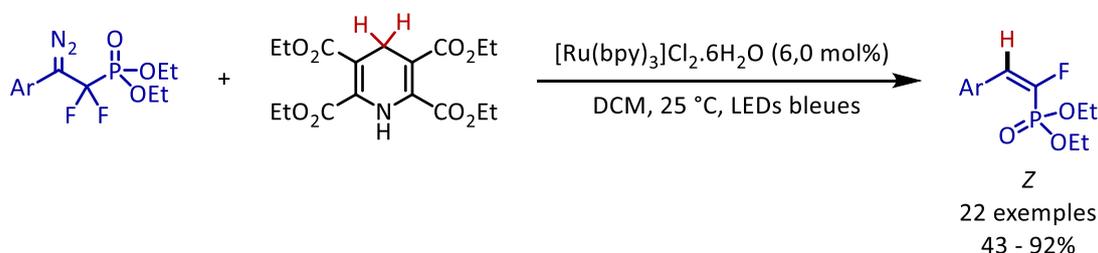


Schéma 147. Nouvelle méthode de synthèse d' α -fluorovinylphosphonates par catalyse photoredox de Rösenthaler, publiée le 26/10/2022.

¹⁹¹ Q. Wang, J. Liu, H. Mei, R. Pajkert, M. Kessler, G.-V. Rösenthaler, J. Han, *Org. Lett.* **2022**, acs.orglett.2c03268.

Ainsi, en s'appuyant sur les travaux de König, nous avons développé une réaction de type « photo-Arbuzov » à partir de *gem*-bromofluoroalcènes (**Schéma 148**).

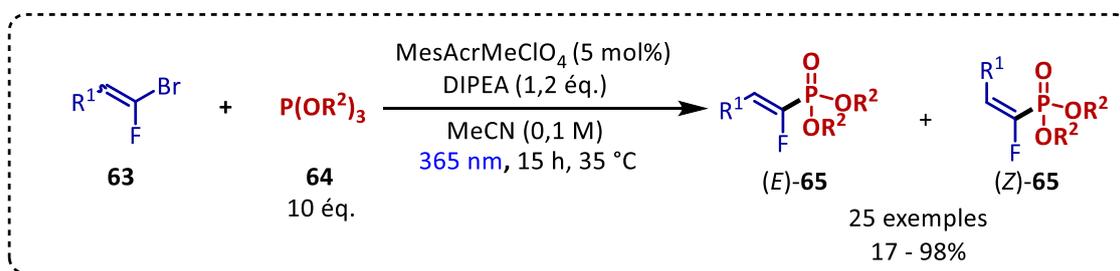
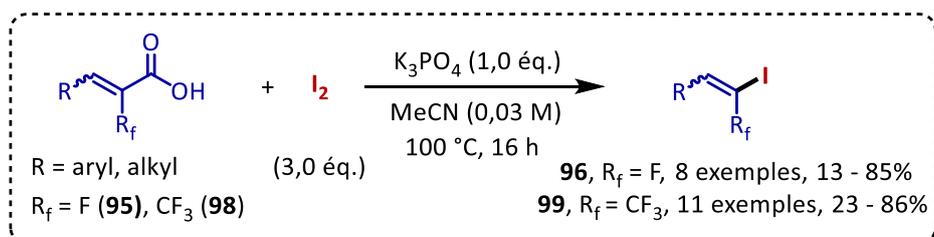


Schéma 148. *Projet 1 : synthèse d'α-fluorovinylphosphonates par catalyse photoredox à partir de gem-bromofluoroalcènes.*

Cette méthodologie met en réaction des *gem*-bromofluoroalcènes avec des phosphites en présence du photocatalyseur de Fukuzimi, le perchlorate de 9-mésityl-10-méthylacridinium, et de la diisopropyléthylamine (DIPEA) en tant que donneur d'électron, dans l'acétonitrile. Le milieu réactionnel est ensuite irradié à 365 nm pendant 15 heures. Nous avons ainsi pu former 25 α-fluorovinylphosphonates avec de bons rendements (jusqu'à 100%), dont les isomères *E* et *Z* ont pu être séparés dans la plupart des cas. Les études mécanistiques menées ont permis de démontrer l'importance de la lumière et de prouver que la réduction du photocatalyseur était effectuée par la DIPEA. Le rendement quantique mesuré montre que des réactions en chaîne ont lieu lors du processus. L'ensemble de ces résultats mécanistiques nécessite d'être approfondi pour valider le mécanisme réactionnel proposé. Des études de spectroscopie transitoire avec le Dr. Sami Lakhdar à Toulouse, sont actuellement en cours. Ce travail a été accepté dans le journal *Organic Letters*.

Suite à ce premier projet, nous avons ensuite développé une nouvelle méthode de synthèse de *gem*-iodofluoro- et *gem*-iodo(trifluorométhyl)alcènes. Malgré leur potentiel synthétique important, notamment *via* des couplages croisés, ces derniers sont difficilement accessibles. Parmi les quelques exemples disponibles dans la littérature, les *gem*-iodofluoro- et *gem*-iodo(trifluorométhyl)alcènes sont obtenus en utilisant des réactifs maintenant interdits par le protocole de Montréal. Ainsi, nous avons choisi de développer une méthodologie encore inexploitée pour la synthèse de ce type de composé, en faisant intervenir une réaction d'halodécarboxylation (**Schéma 149**).



Sch\u00e9ma 149. Projet 2 : synth\u00e8se de *gem*-iodofluoro- et *gem*-iodo(trifluorom\u00e9thyl)alc\u00e8nes par r\u00e9action d'halod\u00e9carboxylation.

La r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 d\u00e9velopp\u00e9e \u00e0 partir d'acides α -fluoroacryliques en les faisant r\u00e9agir avec de l'iode, en pr\u00e9sence de phosphate de potassium dans l'ac\u00e9tonitrile. La r\u00e9action n\u00e9cessite un chauffage \u00e0 100 $^\circ\text{C}$ pendant 16 heures pour favoriser le processus de d\u00e9carboxylation. Les *gem*-iodofluoroalc\u00e8nes ont \u00e9t\u00e9 obtenus avec des rendements mod\u00e9r\u00e9s et une totale r\u00e9tention de configuration dans la plupart des cas. La m\u00e9thodologie a ensuite \u00e9t\u00e9 appliqu\u00e9e aux acides α -(trifluorom\u00e9thyl)acryliques permettant d'obtenir les *gem*-iodo(trifluorom\u00e9thyl)alc\u00e8nes correspondants avec des rendements allant jusqu'\u00e0 86%. N\u00e9anmoins quelques incompr\u00e9hensions concernant la st\u00e9r\u00e9os\u00e9lectivit\u00e9 sont en cours d'\u00e9tude.

II. Perspectives

Tout d'abord, des \u00e9tudes compl\u00e9mentaires avec les d\u00e9riv\u00e9s trifluorom\u00e9thyl\u00e9s doivent \u00eatre poursuivis afin de mieux comprendre les probl\u00e8mes de st\u00e9r\u00e9os\u00e9lectivit\u00e9 rencontr\u00e9s (projet 2).

Il faudra ensuite faire des r\u00e9actions de post-fonctionnalisation \u00e0 la fois sur les compos\u00e9s fluor\u00e9s puis sur les compos\u00e9s trifluorom\u00e9thyl\u00e9s. En effet, pour ces derniers, le fait de disposer d'une m\u00e9thode de fonctionnalisation *via* la formation de la liaison C-I devrait permettre un acc\u00e8s facile \u00e0 toute une gamme de compos\u00e9s trifluorom\u00e9thyl\u00e9s (**Sch\u00e9ma 150**).

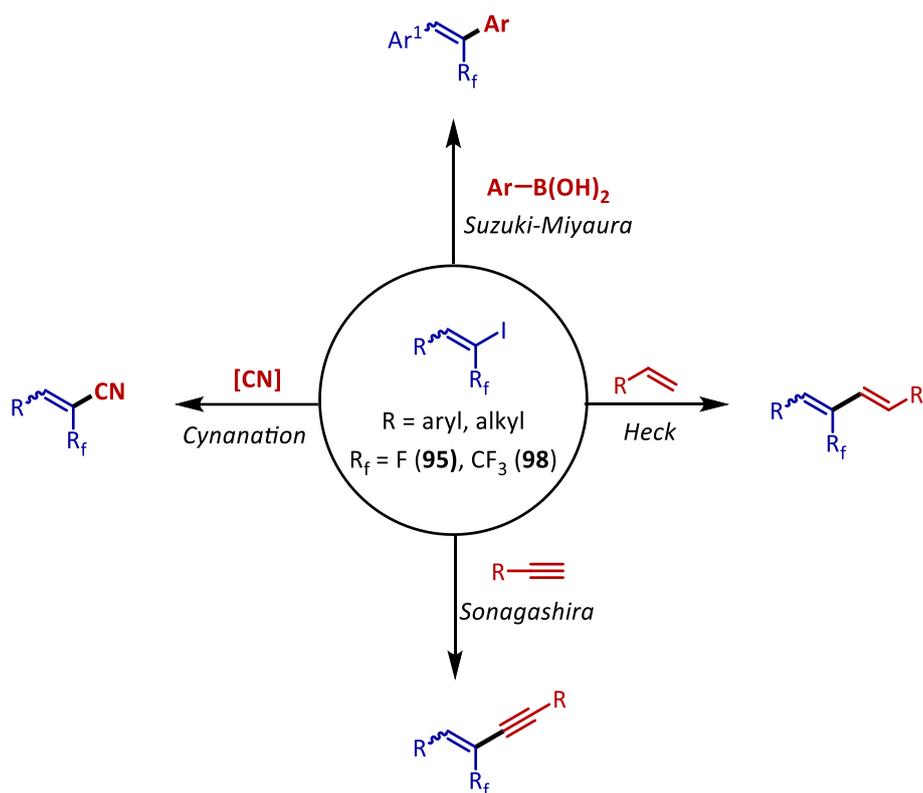


Schéma 150. Exemples de post-fonctionnalisation possible de gem-iodofluoro et gem-iodo(trifluorométhyl)alcènes.

L'étude d'iododécarboxylation pourra également être étendue à d'autres produits fluorés comme les difluorométhylalcènes et les fluorométhylalcènes (**Schéma 151**). Ces produits sont assez rares dans la littérature et disposer d'une méthode facile permettant une modification chimique aisée (par réaction de couplage par exemple) serait vraiment très intéressant afin d'élargir leur champ d'application.

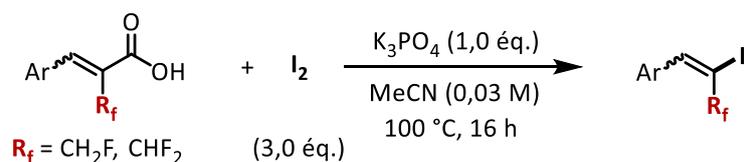


Schéma 151. Application de la réaction d'iododécarboxylation aux difluorométhylalcènes et les fluorométhylalcènes.

Pour finir, nous nous sommes intéressés à la synthèse d' α -nitrofluoroalcènes qui sont également peu décrits dans la littérature. La présence du groupement nitro en position géminée du monofluoroalcène offre la possibilité de transformer ultérieurement ce type de composé.¹⁹² En outre, les nitroalcènes aromatiques non fluorés sont connus pour présenter

¹⁹² N. Ono in *The Nitro Group in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons: New York, **2002**.

certaines activités biologiques comme une cytotoxicité pour certaines cellules cancéreuses humaines¹⁹³ ou en constituant une nouvelle classe d'agents antibactériens,¹⁹⁴ par exemple.

Après les travaux de Beier effectués en 2014 sur la préparation de ces composés *via* une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) avec des aldéhydes,¹⁹⁵ Nenajdenko a décrit une nouvelle synthèse stéréosélective pour la préparation de β -fluoro- β -nitrostyrènes à partir des *gem*-bromofluoroalcènes correspondants par une réaction de nitration-débromation radicalaire (**Schéma 152**).¹⁹⁶

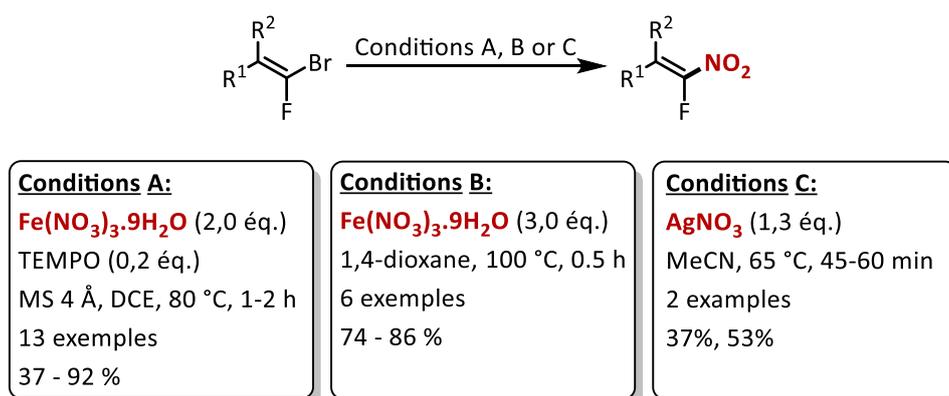


Schéma 152. Synthèse d' α -nitrofluoroalcènes *via* une nitration-débromation radicalaire.

Ainsi, sur la base des travaux effectués par Nenajdenko, nous avons dans un premier temps reproduit les mêmes conditions sur le *gem*-bromofluoroalcène **63i** en mélange *E/Z* afin de s'assurer de la reproductibilité de la réaction (**Schéma 153**). Nous avons obtenu le produit désiré avec un rendement de 96%, contre 79% pour l'équipe de Nenajdenko. A l'issue de la réaction, nous n'avons obtenu que l'isomère *Z*. Cette stéréosélectivité a également été observée par le groupe de Nenajdenko

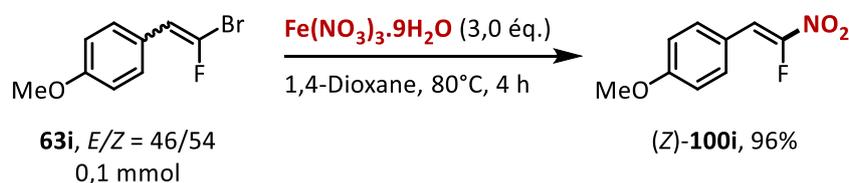


Schéma 153. Test de reproductibilité des conditions développées par Nenajdenko.

¹⁹³ K. C. Carter, Y. S. Finnon, N. N. Daeid, D. C. Robson, R. Waddell, *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* **2002**, *24*, 187-197.

¹⁹⁴ N. Milhazes, R. Calheiros, M. P. M. Marques, J. Garrido, M. N. D. S. Cordeiro, C. Rodrigues, S. Quinteira, C. Novais, L. Peixe, F. Borges, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4078-4088.

¹⁹⁵ S. Opekar, R. Pohl, P. Beran, L. Rulíšek, P. Beier, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1453-1458.

¹⁹⁶ V. A. Motornov, V. M. Muzalevskiy, A. A. Tabolin, R. A. Novikov, Y. V. Nelyubina, V. G. Nenajdenko, S. L. Ioffe, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5274-5284.

Afin d'étendre cette méthode et de diversifier l'accès à ce type de composé, nous avons appliqué les mêmes conditions à l'acide α -fluoroacrylique **95e**. Le produit désiré (Z)-**100e** a été obtenu avec un rendement isolé de 4% et le 3,4-diméthoxybenzaldéhyde **101** a été observé et identifié en spectrométrie de masse à haute résolution comme sous-produit de la réaction mais n'a pas pu être isolé (**Schéma 154**). La formation de ce produit reste encore incomprise à l'heure actuelle. Ce rendement faible était prévisible puisque notre composé acide n'a pas les mêmes caractéristiques que son congénère bromé ; l'acide étant facilement oxydable alors que le dérivé bromé est réductible. Par ailleurs, de par l'atome de fluor et de la fonction acide carboxylique en position géminée, la double liaison de notre substrat est très appauvrie en électrons. Or le radical $\cdot\text{NO}_2$ est très électrophile, ce qui rend la réaction moins efficace. Néanmoins, ce faible rendement nous a encouragé à faire quelques expériences supplémentaires.

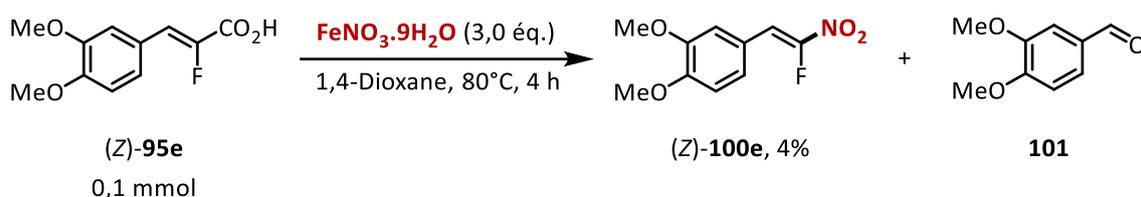


Schéma 154. Test des conditions de nitration-débromation sur l'acide α -fluoroacrylique (Z)-**95e**.

Nous avons donc ensuite essayé d'augmenter l'efficacité de la réaction en ajoutant du carbonate de césium pour former *in situ* le carboxylate correspondant. Cependant, seulement des traces du produit (Z)-**100e** ont été isolées. La faible solubilité du Cs_2CO_3 dans le 1,4-dioxane pouvant être la raison de ce faible résultat, nous avons donc reproduit les conditions précédentes en ajoutant de l'eau pour améliorer la solubilité de la base dans le milieu réactionnel et l' α -nitrofluoroalcène (Z)-**100e** a été obtenu avec un rendement de 22%. L'aldéhyde issu du substrat de départ a aussi été formé à 20% (**Schéma 155**).

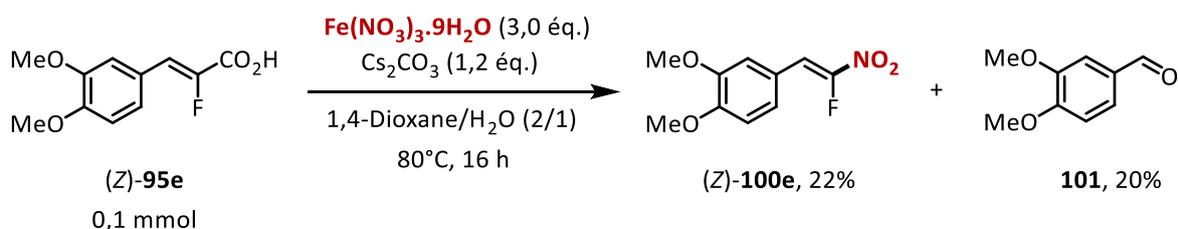
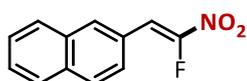
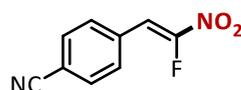


Schéma 155. Dernières conditions de nitrodécarboxylation essayées sur l'acide α -fluoroacrylique (Z)-**95e**.

La réaction a également été effectuée sur les acides α -fluoroacrylique (Z)-**95a** et (Z)-**95b** dans les mêmes conditions expérimentales que décrites précédemment mais les produits de réaction n'ont été observés qu'à l'état de traces (**Schéma 156**). La réaction semblerait donc favorisée lorsque le noyau aromatique est substitué par des groupements électrodonneurs permettant d'enrichir en électrons la double liaison et d'augmenter sa réactivité. Il serait intéressant par la suite de poursuivre ce projet en recherchant de nouvelles conditions réactionnelles afin de mettre au point une nouvelle voie d'accès à ces composés rares dans la littérature.



(Z)-**100a**, traces



(Z)-**100b**, traces

Schéma 156. Test des conditions de décarbonitration sur (Z)-**95a** et (Z)-**95b**.

PARTIE EXPERIMENTALE

1. General Information

All reactions were carried out using oven dried glassware and magnetic stirring under an atmosphere of argon unless otherwise stated. Flash chromatography was performed with silica gel (40-63 μm) supplied by VWR. Analytical thin layer chromatography was performed on silica gel aluminum plates with F-254 indicator and visualized by UV light (254 nm) and/or chemical staining with a KMnO_4 solution. All reagents were purchased from commercial suppliers (Sigma Aldrich, Fisher Scientific, TCI, VWR and Fluorochem) and used as received except the following: THF was distilled over sodium and benzophenone under argon atmosphere, DIPEA and $\text{P}(\text{OR})_3$ over CaH_2 under argon. Technical grade solvents for extraction and purification (cyclohexane, dichloromethane, *n*-pentane, ethyl acetate, diethyl ether, ethanol and petroleum ether) were used without purification. In order to have a better accuracy, a stock solution of MesAcr in dry MeCN was done with a concentration of 0.038 M.

^1H NMR spectra were recorded on a Bruker DXP 300 instrument at 300 MHz (75 MHz for ^{13}C , 96 MHz for ^{11}B , 282 MHz for ^{19}F and 121 MHz for ^{31}P) in CDCl_3 at room temperature. Chemical shifts (δ) were quoted in parts per million (ppm) relative to the residual peak of CDCl_3 ($\delta\text{H} = 7.27$ ppm and $\delta\text{C} = 77.16$ ppm). Spectra are reported as follows: chemical shift δ (ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, dd = doublet of doublets, dt = doublet of triplets, t = triplet, q = quartet, quint = quintuplet, m = multiplet and br = broad signal), coupling constant and integration.

High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on Waters LCT Premier spectrometer. IR spectra were recorded on a PerkinElmer Spectrum 100. Melting points were measured on a STUART SMP3 melting point apparatus in open capillaries. GC-FID analysis were obtained on a SCION 436-GC apparatus equipped with a RXI 5MS RESTEK column (internal diameter 30 x 0.25 mm, 0.25 μm deposit). Absorption spectra were recorded on UV-Visible Agilent Cary 60 spectrophotometer.

The lamp used for phosphonylation reactions was EvoluChem 365PF 18W with $\lambda_{\text{max}} = 365$ nm. Other EvoluChem lamps with different wavelengths were used for the optimization.

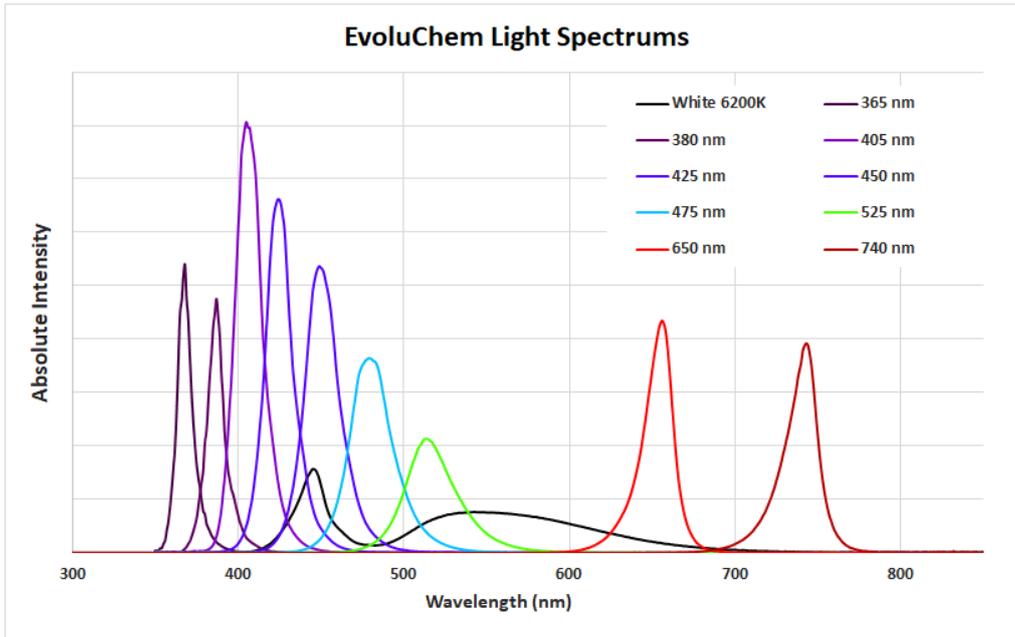
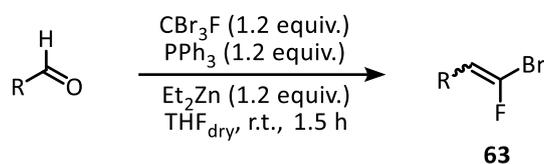


Figure 37. EvoluChem light spectrums, supplier data (HepatoChem/LED EvoluChem™).

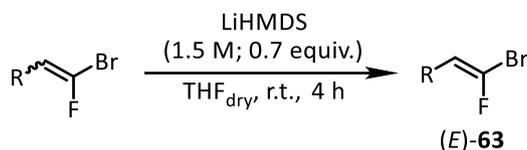
2. General procedures

2.1. Synthesis of *gem*-bromofluoroalkenes

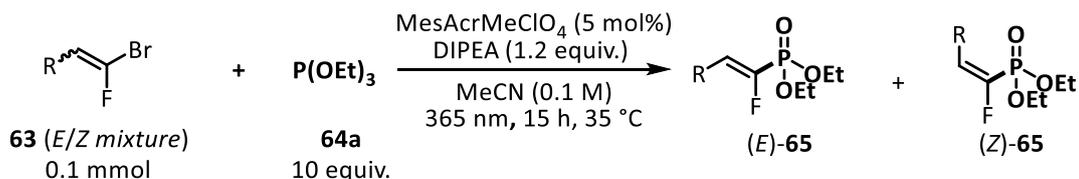


General procedure A. In a dry flask were added triphenylphosphine (1.2 equiv.), tribromofluoromethane (1.2 equiv.), the corresponding aldehyde (1.0 equiv.) and anhydrous THF (0.07 M) under argon. Then, a solution of diethylzinc in hexanes (1.2 equiv.) was added dropwise *via* a syringe pump over 30 min. at room temperature under argon. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The resulting solution was then quenched with methanol (5 mL / 1 mmol), stirred for 20 min., and concentrated under reduced pressure. The residue was then chromatographed on silica gel (eluent: Pentane / Ethyl acetate), affording desired bromofluoroalkenes.

2.2. Synthesis of (*E*)-*gem*-bromofluoroalcènes

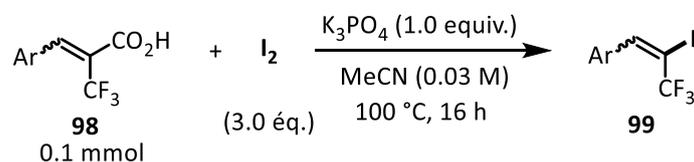


General procedure B. In a round bottom flask LiHMDS (0.7 equiv.) was added to a solution of the native mixture of *gem*-bromofluoroalkene **63**. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. Then, the latter was quenched with brine (4 mL) and stirred at room temperature for 5 min. The resulting solution was extracted with diethyl ether and washed with water. The organic phase was collected by washing with DCM, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo.

2.3. Synthesis of α -fluorovinylphosphonates

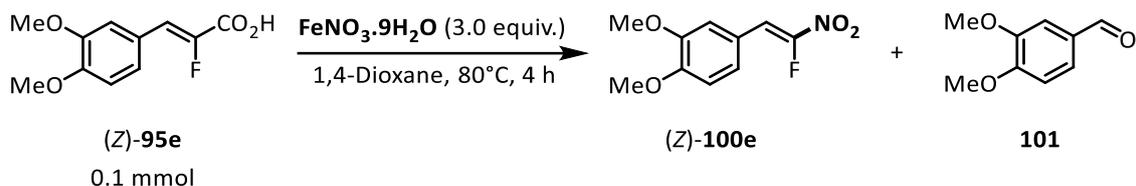
General procedure C. A 1.5 mL dry vial was charged with a magnetic stirring bar, the respective α -fluorobromoalkene (0.1 mmol, 1 equiv.), Mes-Acr (0.005 mmol, 0.05 equiv.), dry MeCN (0.87 mL, 0.1 M) and trialkyl/aryl phosphite (1.0 mmol, 10 equiv.) and degassed with argon by syringe needle. Then, distilled DIPEA (0.12 mmol, 1.2 equiv.) was added under argon atmosphere at room temperature and the reaction mixture was irradiated using a 365 nm LED for 15 h. The resulting mixture was evaporated under vacuum and purified by two silica gel flash columns chromatography using toluene/ethyl acetate (first column) and pentane/ethyl acetate (second column) as eluents.

2.4. Synthesis of gem-iodofluoro- and gem-iodo(trifluoromethyl)alkenes



General procedure D. A flame-dried 10 mL microwave vial was charged with alpha-fluoro cinnamic acid (0.1 mmol), iodine (3.0 equiv.) and anhydrous potassium phosphate (1.0 equiv.). Then, dry MeCN (3.4 mL) were added. The vial was capped and stirred at 100°C for 16 h. On completion of the reaction, the mixture was cooled to room temperature, then 15% Na₂S₂O₃ (aq, 2.0 mL). The organic phase was collected by washing with DCM, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The mixture was purified through a silica gel column chromatography using pentane/ethyl acetate.

2.5. Synthesis of α -nitrofluoroalkenes

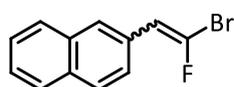


General procedure E. Iron (III) nitrate nonahydrate (3.0 equiv.) was added to the solution of the α -fluoroacrylic acid (0.1 mmol) in 1,4-Dioxane (0.8 mL) and H₂O (0.4 mL). The reaction mixture was stirred at 80 °C for 16 h. Mixture was cooled to room temperature, extracted with EtOAc and washed with water until pH stabilized (pH=5). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated to dryness under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (eluent: Pentane/EtOAc from 8/2 to 7/3) to give target nitroalkene.

3. Characterization

3.1. *gem*-Bromofluoroalkenes

2-(2-Bromo-2-fluorovinyl)naphthalene (**63a**):

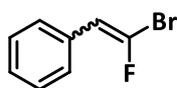


63a

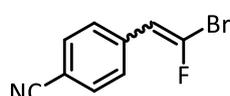
C₁₂H₈BrF

MW: 251.10 g/mol

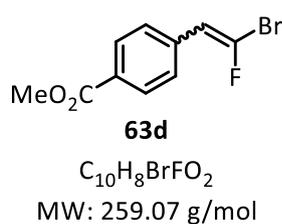
Following the general procedure A from naphthaldehyde (2.0 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (2.4 mmol, 1.2 equiv.), tribromofluoromethane (2.4 mmol, 1.2 equiv.) and diethylzinc (2.4 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (30 mL). The compound **63a** was obtained as a white powder (0.23 g, 46% yield) after purification by flash silica gel chromatography (Pentane) as a mixture of stereoisomers *E/Z* (49/51). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.95 (s, 1H), 7.84-7.79 (m, 7H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 4H), 6.83 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, *Z*), 6.10 (d, *J* = 32.9 Hz, 1H, *E*); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -64.8 (d, *J* = 16.0 Hz, *Z*), -67.5 (d, *J* = 32.9 Hz, *E*). Exhibited spectral data were identical to previous report.¹

(2-Bromo-2-fluorovinyl)benzene (63b):**63b**C₈H₆BrF

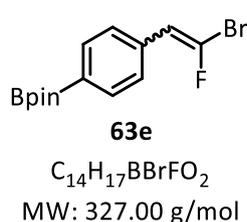
Following the general procedure A from benzaldehyde (10.0 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (12.0 mmol, 1.2 equiv.), tribromofluoromethane (12.0 mmol, 1.2 equiv.) and diethylzinc (12.0 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (150 mL). The compound **63b** was obtained as a colorless oil (1.42 g, 71% yield) after purification by flash silica gel chromatography (Pentane) as a mixture of stereoisomers *E/Z* (46/54). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.52-7.29 (m, 10H), 6.68 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, *Z*), 5.99 (d, *J* = 32.9 Hz, 1H, *E*); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -66.3 (d, *J* = 17.5 Hz, *Z*), -67.7 (d, *J* = 32.9 Hz, *E*). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 136.6 (d, *J* = 73.5 Hz, 1C), 132.6 (d, *J* = 4.5 Hz, 1C), 132.4 (d, *J* = 89.3 Hz, 1C), 131.5 (d, *J* = 8.3 Hz, 1C), 128.8 (s, 2C), 128.6 (s, 2C), 128.5 (d, *J* = 3.0 Hz, 2C), 128.2 (d, *J* = 6.8 Hz, 2C), 128.1 (d, *J* = 1.5 Hz, 1C), 128.0 (d, *J* = 2.3 Hz, 1C), 113.2 (d, *J* = 6.0 Hz, 1C), 111.8 (d, *J* = 23.3 Hz, 1C). Exhibited spectral data were identical to previous report.²

4-(2-Bromo-2-fluorovinyl)benzonitrile (63c):**63c**C₉H₅BrFN

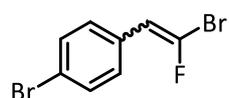
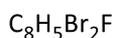
Following the general procedure A from 4-formylbenzonitrile (5.0 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (6.0 mmol, 1.2 equiv.), tribromofluoromethane (6.0 mmol, 1.2 equiv.) and diethylzinc (6.0 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (75 mL). The compound **63c** was obtained as a white powder (0.78 g, 69% yield) after purification by flash silica gel chromatography (Pentane/EtOAc from 100/0 to 98/2) as a mixture of stereoisomers *E/Z* (46/54). **Mp:** 66 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.66-7.58 (m, 6H), 7.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, *Z*), 6.03 (d, *J* = 32.0 Hz, 1H, *E*); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -59.9 (d, *J* = 14.6 Hz, *Z*), -67.7 (d, *J* = 32.0 Hz, *E*). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 139.2 (d, *J* = 19.5 Hz, 1C), 136.9 (d, *J* = 5.3 Hz, 1C), 136.4 (d, *J* = 8.3 Hz, 1C), 134.9 (d, *J* = 33.8 Hz, 1C), 132.6 (s, 2C), 132.3 (s, 2C), 129.0 (d, *J* = 3.0 Hz, 2C), 128.6 (d, *J* = 7.5 Hz, 2C), 118.7 (s, 1C), 112.1 (d, *J* = 6.0 Hz, 1C), 111.6 (d, *J* = 1.5 Hz, 1C), 111.3 (d, *J* = 3.0 Hz, 1C), 111.0 (s, 1C), 110.7 (s, 1C). Exhibited spectral data were identical to previous report.³

Methyl 4-(2-bromo-2-fluorovinyl)benzoate (63d):

Following the general procedure A from methyl 4-formylbenzoate (5.0 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (6.0 mmol, 1.2 equiv.), tribromofluoromethane (6.0 mmol, 1.2 equiv.) and diethylzinc (6.0 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (75 mL). The compound **63d** was obtained as a yellow oil (0.98 g, 75% yield) after purification by flash silica gel chromatography (Pentane/EtOAc from 100/0 to 100/2) as a mixture of stereoisomers *E/Z* (45/55). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8.04-7.99 (m, 4H), 7.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, *Z*), 6.69 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, *Z*), 6.04 (d, $J = 30.5$ Hz, 1H, *E*), 3.92 (m, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): -61.7 (d, $J = 14.6$ Hz, *Z*), -67.7 (d, $J = 30.5$ Hz, *E*). Exhibited spectral data were identical to previous report.¹

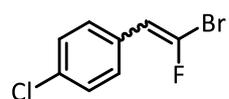
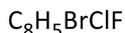
2-(4-(2-Bromo-2-fluorovinyl)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (63e):

Following the general procedure from 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyde (1.0 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (1.2 mmol, 1.2 equiv.), tribromofluoromethane (1.2 mmol, 1.2 equiv.) and diethylzinc (1.2 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (15 mL). The compound **63e** was obtained as a colorless oil (0.17 g, 52% yield) after purification by flash silica gel chromatography (Pentane) as a mixture of stereoisomers *E/Z* (46/54). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.82-7.77 (m, 4H), 7.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, *Z*), 6.00 (d, $J = 33.4$ Hz, 1H, *E*), 1.35 (s, 24H); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): -64.0 (d, $J = 14.6$ Hz, *Z*), -65.8 (d, $J = 33.4$ Hz, *E*); ^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$): 30.4; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 137.3 (d, $J = 56.0$ Hz, 1C), 135.23-135.17 (m, 3C), 134.9 (s, 2C), 134.4 (d, $J = 7.5$ Hz, 1C), 133.0 (d, $J = 72.0$ Hz, 1C), 129.8 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C), 129.5 (d, $J = 7.5$ Hz, 1C), 127.8 (d, $J = 3.0$ Hz, 2C), 127.4 (d, $J = 7.5$ Hz, 2C), 114.2 (s, 1C), 114.0 (s, 1C), 113.3 (d, $J = 6.0$ Hz, 1C), 111.9 (d, $J = 23.3$ Hz, 1C), 84.0 (s, 2C), 25.0 (s, 8C); IR: 2979, 2932, 1648, 1609, 1398, 1357, 1323, 1267, 1142, 1090, 857, 653; HRMS (TOF-API⁺) m/z : calcd for $[M+H]^+$ $C_{14}H_{18}BBrFO_2$: 327.0567 ; found 327.0583.

1-Bromo-4-(2-bromo-2-fluorovinyl)benzene (63f):**63f**

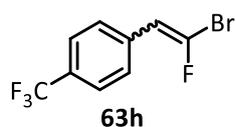
MW: 279.93 g/mol

Following the general procedure A from 4-bromobenzaldehyde (1.0 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (1.2 mmol, 1.2 equiv.), tribromofluoromethane (1.2 mmol, 1.2 equiv.) and diethylzinc (1.2 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (15 mL). The compound **63f** was obtained as a colorless oil (0.19 g, 69% yield) after purification by flash silica gel chromatography (Pentane) as a mixture of stereoisomers *E/Z* (45/55). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.50-7.45 (m, 4H), 7.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 6.59 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, *Z*), 5.93 (d, *J* = 33.4 Hz, 1H, *E*); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -64.0 (d, *J* = 14.6 Hz, *Z*), -66.7 (d, *J* = 33.4 Hz, *E*). Exhibited spectral data were identical to previous report.¹

1-Chloro-4-(2-bromo-2-fluorovinyl)benzene (63g):**63g**

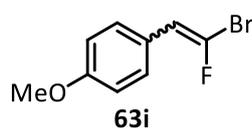
MW: 235.48 g/mol

Following the general procedure A from 4-chlorobenzaldehyde (1.0 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (1.2 mmol, 1.2 equiv.), tribromofluoromethane (1.2 mmol, 1.2 equiv.) and diethylzinc (1.2 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (15 mL). The compound **63g** was obtained as a colorless oil (0.17 g, 73% yield) after purification by flash silica gel chromatography (Pentane) as a mixture of stereoisomers *E/Z* (44/56). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.36 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 9.0 Hz, 6H), 6.56 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, *Z*), 5.88 (d, *J* = 33.4 Hz, 1H, *E*); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -64.2 (d, *J* = 14.6 Hz, *Z*), -67.0 (d, *J* = 33.4 Hz, *E*); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 135.2 (d, *J* = 72.0 Hz, 1C), 132.0 (d, *J* = 15.0 Hz, 1C), 131.8 (d, *J* = 37.5 Hz, 1C), 130.9 (d, *J* = 86.3 Hz, 1C), 129.1 (d, *J* = 5.3 Hz, 1C), 128.1 (d, *J* = 8.3 Hz, 1C), 127.8 (d, *J* = 3.8 Hz, 2C), 127.5 (d, *J* = 7.5 Hz, 2C), 127.1 (s, 2C), 126.9 (s, 2C), 110.3 (d, *J* = 6.8 Hz, 1C), 109.0 (d, *J* = 24.8 Hz, 1C); IR: 3030, 1900, 1648, 1489, 1405, 1271, 1210, 1094, 1082, 1046, 1014, 866, 852, 810, 756, 589, 511, 495; HRMS (TOF-API⁺) *m/z*: calcd for [M]⁺ C₈H₅BrClF: 233.9247; found 233.9249.

1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-(trifluoromethyl)benzene (63h):

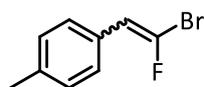
$C_9H_5BrF_4$
MW: 269.04 g/mol

Following the general procedure A from 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (1.0 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (1.2 mmol, 1.2 equiv.), tribromofluoromethane (1.2 mmol, 1.2 equiv.) and diethylzinc (1.2 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (15 mL). The compound **63h** was obtained as a colorless oil (0.07 g, 26% yield) after purification by flash silica gel chromatography (Pentane) as a mixture of stereoisomers *E/Z* (46/54). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** 7.63-7.47 (m, 8H), 6.68 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, *Z*), 6.03 (d, *J* = 32.0 Hz, 1H, *E*); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃):** -62.0 (d, *J* = 14.6 Hz, *Z*), -62.7 (s), -64.7 (d, *J* = 32.0 Hz, *E*); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** 138.4 (d, *J* = 39.0 Hz, 1C), 136.0-135.92 (m, 1C), 135.4 (dd, *J* = 9.0 & 1.5 Hz, 1C), 134.1 (d, *J* = 53.3 Hz, 1C), 130.1 (dd, *J* = 32.3 & 1.3 Hz, 1C), 129.8 (dd, *J* = 2.3 Hz, 1C), 128.8 (d, *J* = 3.0 Hz, 2C), 128.3 (d, *J* = 7.5 Hz, 2C), 125.7 (q, *J* = 3.8 Hz, 2C), 125.5 (q, *J* = 3.8 Hz, 2C), 124.1 (qd, *J* = 270.0 & 1.5 Hz, 2C), 112.2 (d, *J* = 6.0 Hz, 1C), 110.9 (d, *J* = 24.8 Hz, 1C). Exhibited spectral data were identical to previous report.³

1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-methoxybenzene (63i):

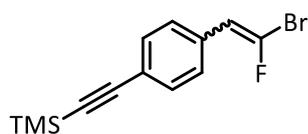
C_9H_8BrFO
MW: 231.06 g/mol

Following the general procedure A from 4-methoxybenzaldehyde (5.0 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (6.0 mmol, 1.2 equiv.), tribromofluoromethane (6.0 mmol, 1.2 equiv.) and diethylzinc (6.0 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (75 mL). The compound **63i** was obtained as a yellow oil (0.72 g, 62% yield) after purification by flash silica gel chromatography (Pentane) as a mixture of stereoisomers *E/Z* (48/52). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** 7.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, *Z*), 6.91-6.86 (m, 4H), 5.90 (d, *J* = 33.4 Hz, 1H, *E*), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃):** -67.7 (d, *J* = 16.1 Hz, *Z*), -71.0 (d, *J* = 33.4 Hz, *E*). Exhibited spectral data were identical to previous report.¹

1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-methylbenzene (63j):**63j**C₉H₈BrF

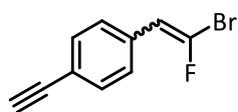
MW: 215.07 g/mol

Following the general procedure A from 4-methylbenzaldehyde (5.0 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (6.0 mmol, 1.2 equiv.), tribromofluoromethane (6.0 mmol, 1.2 equiv.) and diethylzinc (6.0 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (75 mL). The compound **63j** was obtained as a colorless oil (0.47 g, 44% yield) after purification by flash silica gel chromatography (Pentane) as a mixture of stereoisomers *E/Z* (47/53). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.19-7.14 (m, 4H), 6.63 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, *Z*), 5.94 (d, *J* = 33.4 Hz, 1H *E*), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -66.5 (d, *J* = 14.6 Hz, *Z*), -71.0 (d, *J* = 33.4 Hz, *E*). Exhibited spectral data were identical to previous report.⁴

((4-(2-Bromo-2-fluorovinyl)phenyl)ethynyl)trimethylsilane (63k):**63k**C₁₃H₁₄BrFSi

MW: 297.24 g/mol

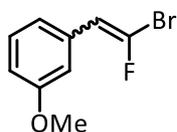
Following the general procedure A from 4-((trimethylsilyl)ethynyl)benzaldehyde (1.0 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (1.2 mmol, 1.2 equiv.), tribromofluoromethane (1.2 mmol, 1.2 equiv.) and diethylzinc (1.2 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (15 mL). The compound **63k** was obtained as a colorless oil (0.20 g, 67% yield) after purification by flash silica gel chromatography (Pentane) as a mixture of stereoisomers *E/Z* (47/53). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.46-7.31 (m, 8H), 6.63 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, *Z*), 5.95 (d, *J* = 33.4 Hz, 1H *E*), 0.25 (s, 18H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -63.6 (d, *J* = 14.6 Hz, *Z*), -66.0 (d, *J* = 33.4 Hz, *E*); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 137.3 (d, *J* = 57.0 Hz, 1C), 133.0 (d, *J* = 72.0 Hz, 1C), 132.7 (d, *J* = 5.3 Hz, 1C), 132.4 (s, 2C), 132.1 (s, 2C), 131.7 (d, *J* = 8.3 Hz, 1C), 128.3 (d, *J* = 3.0 Hz, 2C), 127.9 (d, *J* = 7.5 Hz, 2C), 122.9 (d, *J* = 1.5 Hz, 1C), 122.8 (d, *J* = 6.0 Hz, 1C), 122.7 (d, *J* = 2.3 Hz, 1C), 111.5 (d, *J* = 24.8 Hz, 1C), 104.9 (s, 1C), 104.8 (s, 1C), 95.6 (s, 1C), 95.5 (s, 1C), 0.1 (s, 6C); IR: 2960, 2157, 1737, 1647, 1502, 1248, 1086, 1046, 857, 837, 758, 648, 636; HRMS (TOF-API⁺) *m/z*: calcd for [M]⁺ C₁₃H₁₄BrFSi 296.0032; found 296.0044.

1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-ethynylbenzene (63l):**63l**C₁₀H₆BrF

MW: 225.06 g/mol

Following the general procedure A from 4-ethynylbenzaldehyde (1.0 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (1.2 mmol, 1.2 equiv.), tribromofluoromethane (1.2 mmol, 1.2 equiv.) and diethylzinc (1.2 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (15 mL). The compound **63l** was obtained as a colorless oil (0.05 g, 24% yield) after purification by flash silica gel

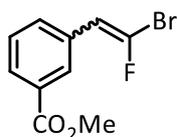
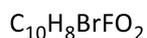
chromatography (Pentane) as a mixture of stereoisomers *E/Z* (41/59). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**: 7.50-7.43 (m, 6H), 7.37-7.33 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, *Z*), 5.97 (d, *J* = 33.4 Hz, 1H, *E*), 3.13 (s, 1H), 3.13 (s, 1H); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)**: -63.3 (d, *J* = 14.6 Hz, *Z*), -65.8 (d, *J* = 33.4 Hz, *E*); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)**: 137.4 (d, *J* = 54.0 Hz, 1C), 133.1 (d, *J* = 69.8 Hz, 1C), 133.0 (d, *J* = 5.3 Hz, 1C), 132.5 (s, 2C), 132.3 (s, 2C), 132.1 (d, *J* = 8.3 Hz, 1C), 128.4 (d, *J* = 3.0 Hz, 1C), 128.0 (d, *J* = 7.5 Hz, 1C), 121.9 (d, *J* = 3.0 Hz, 2C), 121.6 (d, *J* = 3.0 Hz, 2C), 112.7 (d, *J* = 6.0 Hz, 1C), 111.4 (d, *J* = 9.0 Hz, 1C), 83.5 (s, 1C), 83.4 (s, 1C), 78.4 (s, 1C), 78.3 (s, 1C). Exhibited spectral data were identical to previous report.⁵

1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-3-methoxybenzene (63m):**63m**C₉H₈BrFO

MW: 231.06 g/mol

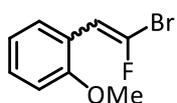
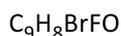
Following the general procedure A from 3-methoxybenzaldehyde (2.0 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (2.4 mmol, 1.2 equiv.), tribromofluoromethane (2.4 mmol, 1.2 equiv.) and diethylzinc (2.4 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (30 mL). The compound **63m** was obtained as a yellow solid (0.28 g, 61% yield) after purification by flash silica gel

chromatography (Pentane/EtOAc from 95/5 to 90/10) as a mixture of stereoisomers *E/Z* (48/52). **mp**: 85 °C; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**: δ 7.34-7.23 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, *Z*), 5.96 (d, *J* = 32.0 Hz, 1H, *E*), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)**: δ -65.0 (d, *J* = 16.0 Hz, *Z*), -67.0 (d, *J* = 32.0 Hz, *E*); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)**: δ 159.8 (s, 1C), 159.6 (s, 1C), 136.8 (d, *J* = 65.3 Hz, 1C), 133.8 (d, *J* = 4.5 Hz, 1C), 132.8 (d, *J* = 8.3 Hz, 1C), 132.5 (d, *J* = 81.8 Hz, 1C), 129.8 (s, 1C), 129.6 (s, 1C), 121.1 (d, *J* = 3.8 Hz, 1C), 120.8 (d, *J* = 6.8 Hz, 1C), 113.9 (d, *J* = 3.0 Hz, 1C), 113.75 (s, 1C), 113.73 (s, 1C), 113.6 (d, *J* = 7.5 Hz, 1C), 113.1 (d, *J* = 6.0 Hz, 1C), 111.7 (d, *J* = 23.3 Hz, 1C), 55.34 (s, 1C), 55.31 (s, 1C). **IR**: 2922, 2854, 1637, 1475, 1183, 1110, 1076, 929, 831, 767, 721, 672, 622, 412; **HRMS (TOF-API⁺)** *m/z*: calcd for [M+H]⁺ C₉H₉BrFO : 230.9821; found 230.9827.

Methyl 3-(2-bromo-2-fluorovinyl)benzoate (63n):**63n**

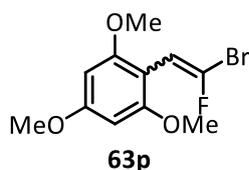
MW: 259.07 g/mol

Following the general procedure A from methyl 3-formylbenzoate (2.0 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (2.4 mmol, 1.2 equiv.), tribromofluoromethane (2.4 mmol, 1.2 equiv.) and diethylzinc (2.4 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (30 mL). The compound **63n** was obtained as a yellow oil (0.35 g, 67% yield) after purification by flash silica gel chromatography (Pentane/EtOAc from 95/5 to 90/10) as a mixture of stereoisomers *E/Z* (44/56). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**: 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, *Z*), 6.03 (d, *J* = 31.5 Hz, 1H, *E*), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)**: -63.9 (d, *J* = 13.0 Hz, *Z*), -66.3 (d, *J* = 31.5 Hz, *E*); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)**: 166.7 (s, 2C), 137.6 (d, *J* = 71.3 Hz, 1C), 133.3 (d, *J* = 86.3 Hz, 1C), 132.9 (d, *J* = 5.3 Hz, 1C), 132.7 (d, *J* = 3.0 Hz, 1C), 132.2 (d, *J* = 7.5 Hz, 1C), 132.0 (d, *J* = 8.3 Hz, 1C), 130.7 (s, 1C), 130.6 (s, 1C), 129.7 (d, *J* = 3.8 Hz, 1C), 129.2 (d, *J* = 6.8 Hz, 1C), 129.1 (d, *J* = 0.8 Hz, 1C), 129.0 (d, *J* = 2.3 Hz, 1C), 128.9 (s, 1C), 128.7 (s, 1C), 112.4 (d, *J* = 6.0 Hz, 1C), 111.1 (d, *J* = 24.8 Hz, 1C), 52.4 (s, 1C), 52.3 (s, 1C); **IR**: 2952, 1719, 1651, 1437, 1292, 1263, 1201, 1095, 1041, 748, 683; **HRMS (TOF-API⁺)** *m/z*: calcd for [M+H]⁺ C₁₀H₉BrFO₂ : 258.9770 ; found 258.9778.

1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-2-methoxybenzene (63o):**63o**

MW: 231.06 g/mol

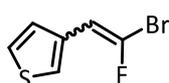
Following the general procedure A from 2-methoxybenzaldehyde (2.0 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (2.4 mmol, 1.2 equiv.), tribromofluoromethane (2.4 mmol, 1.2 equiv.) and diethylzinc (2.4 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (30 mL). The compound **63o** was obtained as a yellow oil (0.24 g, 53% yield) after purification by flash silica gel chromatography (Pentane/EtOAc from 95/5 to 90/10) as a mixture of stereoisomers *E/Z* (44/56). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**: δ 7.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.33-7.23 (m, 2H), 7.00-6.93 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, *Z*), 6.40 (d, *J* = 33.4 Hz, 1H, *E*), 3.841 (s, 3H), 3.837 (s, 3H); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)**: δ -65.2 (d, *J* = 14.6 Hz, *Z*), -69.1 (d, *J* = 33.4 Hz, *E*). Exhibited spectral data were identical to previous report.¹

2-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-1,3,5-trimethoxybenzene (63p):

$C_{11}H_{12}BrFO_3$

MW: 291.12 g/mol

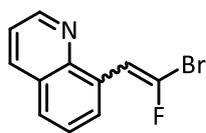
Following the general procedure A from 2,4,6-trimethoxybenzaldehyde (2.0 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (2.4 mmol, 1.2 equiv.), tribromofluoromethane (2.4 mmol, 1.2 equiv.) and diethylzinc (2.4 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (30 mL). The compound **63p** was obtained as a yellow oil (0.34 g, 58% yield) after purification by flash silica gel chromatography (Pentane/EtOAc from 95/5 to 80/20) as a mixture of stereoisomers *E/Z* (46/54). **Mp**: 88 °C; **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)**: δ 6.33 (d, J = 11.6 Hz, 1H, *Z*), 6.13-6.12 (m, 4H), 5.89 (d, J = 34.9 Hz, *E*); **^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$)**: δ -62.2 (d, J = 11.6 Hz, *Z*), -67.3 (d, J = 34.9 Hz, *E*). **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)**: 161.6 (s, 1C), 161.5 (s, 1C), 158.7 (d, J = 2.3 Hz, 2C), 158.5 (d, J = 1.5 Hz, 2C), 138.0 (d, J = 313.5 Hz, 1C), 132.0 (d, J = 327.0 Hz, 1C), 104.2 (d, J = 25.5 Hz, 1C), 103.9 (d, J = 9.8 Hz, 1C), 103.0 (d, J = 1.5 Hz, 1C), 102.5 (d, J = 8.3 Hz, 1C), 90.6 (s, 2C), 90.6 (s, 2C), 55.9 (s, 2C), 55.8 (s, 2C), 55.5 (s, 1C), 55.5 (s, 1C); **IR**: 2838, 1656, 1583, 1455, 1416, 1229, 1338, 1205, 1124, 1059, 815, 794; **HRMS (TOF-ESI⁺)** m/z : calcd for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{13}BrFO_3$: 291.0032; found 291.0042.

3-(2-Bromo-2-fluorovinyl)thiophene (63q):

C_6H_4BrFS

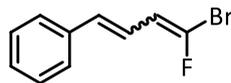
MW: 207.06 g/mol

Following the general procedure A from thiophene-3-carbaldehyde (2.0 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (2.4 mmol, 1.2 equiv.), tribromofluoromethane (2.4 mmol, 1.2 equiv.) and diethylzinc (2.4 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (30 mL). The compound **63q** was obtained as a colorless oil (0.23 g, 56% yield) after purification by flash silica gel chromatography (Pentane) as a mixture of stereoisomers *E/Z* (45/55). **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)**: 7.50-7.49 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 4H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.69 (d, J = 15.0 Hz, 1H, *Z*), 6.10 (d, J = 33.0 Hz, 1H, *E*); **^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$)**: from -68.3 to -68.4 (m); **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)**: 136.2 (d, J = 106.5 Hz, 1C), 133.1 (d, J = 3.8 Hz, 1C), 131.9 (d, J = 120.0 Hz, 1C), 131.8 (d, J = 7.5 Hz, 1C), 127.5 (d, J = 3.0 Hz, 1C), 127.3 (d, J = 6.0 Hz, 1C), 125.9 (s, 1C), 125.6 (s, 1C), 124.0 – 123.8 (m, 2C), 108.0 (d, J = 9.0 Hz, 1C), 107.2 (d, J = 25.5 Hz, 1C); **IR**: 3099, 2924, 1652, 1170, 1083, 1042, 836, 769, 627; **HRMS (TOF-API⁺)** m/z : calcd for $[M+H]^+$ C_6H_5BrFS : 206.9279 ; found 206.9288.

8-(2-Bromo-2-fluorovinyl)quinoline (63r):**63r**C₁₁H₇BrFN

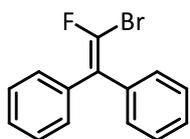
MW: 252.09 g/mol

Following the general procedure A from quinoline-8-carbaldehyde (2.0 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (2.4 mmol, 1.2 equiv.), tribromofluoromethane (2.4 mmol, 1.2 equiv.) and diethylzinc (2.4 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (30 mL). The compound **63r** was obtained as a brown solid (0.25 g, 49% yield) after purification by flash silica gel chromatography (Pentane/EtOAc from 95/5 to 90/10) as a mixture of stereoisomers *E/Z* (43/57). **Mp:** 59 °C; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** 8.93-8.90 (m, 2H), 8.16-8.07 (m, 4H), 7.79-7.72 (m, 3H), 7.58-7.39 (m, 5H); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃):** -61.6 (d, *J* = 14.1 Hz, *Z*), -66.5 (d, *J* = 33.8 Hz, *E*); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** 149.83 (s, 1C), 149.79 (s, 1C), 146.1 (d, *J* = 3.0 Hz, 1C), 144.9 (s, 1C), 137.4 (d, *J* = 59.3 Hz, 1C), 136.5 (s, 1C), 136.4 (s, 1C), 133.1 (d, *J* = 75.0 Hz, 1C), 130.7 (d, *J* = 2.3 Hz, 1C), 130.6 (d, *J* = 3.8 Hz, 1C), 129.2 (d, *J* = 13.5 Hz, 1C), 128.9 (d, *J* = 2.3 Hz, 1C), 128.4 (s, 1C), 128.3 (s, 1C), 128.2 (d, *J* = 0.8 Hz, 1C), 127.8 (d, *J* = 1.5 Hz, 1C), 126.6 (s, 1C), 126.2 (s, 1C), 121.6 (s, 1C), 121.5 (s, 1C), 108.8 (d, *J* = 26.3 Hz, 1C), 108.3 (d, *J* = 3.8 Hz, 1C); **IR:** 1648, 1497, 1301, 1209, 1101, 1035, 910, 785, 595; **HRMS (TOF-ESI⁺) *m/z*:** calcd for [M+H]⁺ C₁₁H₈BrFN : 251.9824; found 251.9823.

(4-Bromo-4-fluorobuta-1,3-dien-1-yl)benzene (63s):**63s**C₁₀H₈BrF

MW: 227.08 g/mol

Following the general procedure A from *trans*-cinnamaldehyde (2.0 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (2.4 mmol, 1.2 equiv.), tribromofluoromethane (2.4 mmol, 1.2 equiv.) and diethylzinc (2.4 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (30 mL). The compound **63s** was obtained as a colorless oil (0.14 g, 31% yield) after purification by flash silica gel chromatography (Pentane/EtOAc from 95/5 to 90/10) as a mixture of stereoisomers *E/Z* (48/52). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** 7.44-7.40 (m, 4H), 7.37-7.24 (m, 6H), 6.87 (ddd, *J* = 13.1 & 12.0 & 1.2 Hz, 1H, *Z*), 6.64-6.61 (m, 2H), 6.53-6.48 (m, 1H), 6.38-6.31 (m, 1H), 5.87 (ddd, *J* = 29.1 & 12.0 & 0.6 Hz, 1H, *E*); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃):** -70.9 (d, *J* = 13.1 Hz, *Z*), -72.1 (d, *J* = 29.1 Hz, *E*); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** 137.7 (d, *J* = 278.3 Hz, 1C), 136.8 (s, 1C), 136.6 (d, *J* = 1.5 Hz, 1C), 134.5 (d, *J* = 11.3 Hz, 1C), 133.4 (d, *J* = 285.8 Hz, 1C), 132.3 (d, *J* = 3.8 Hz, 1C), 128.9 (s, 4C), 128.3 (s, 2C), 126.7 (d, *J* = 0.8 Hz, 2C), 126.6 (d, *J* = 1.5 Hz, 2C), 122.0 (d, *J* = 3.0 Hz, 1C), 119.6 (d, *J* = 0.8 Hz, 1C), 114.3 (d, *J* = 9.8 Hz, 1C), 112.3 (d, *J* = 21.8 Hz, 1C). Exhibited spectral data were identical to previous report.⁶

(2-Bromo-2-fluoroethene-1,1-diyl)dibenzene (63t):**63t**C₁₄H₁₀BrF

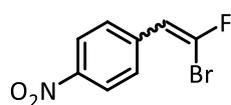
MW: 277.14 g/mol

Following the general procedure A from benzophenone (2.0 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (2.4 mmol, 1.2 equiv.), tribromofluoromethane (2.4 mmol, 1.2 equiv.) and diethylzinc (2.4 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (30 mL). The compound **63t** was obtained as a yellowish oil (0.27 g, 49% yield) after purification by flash silica gel chromatography (Pentane/EtOAc from 95/5 to 90/10). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.39-7.25 (m, 10H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -71.0 (s). Exhibited spectral data were identical to previous report.¹

9-(Bromofluoromethylene)-9H-fluorene (63u) :**63u**C₁₄H₈BrF

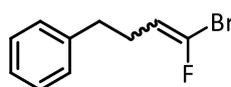
MW: 275.12 g/mol

Following the general procedure A from 9H-fluorene-9-carbaldehyde (2.0 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (2.4 mmol, 1.2 equiv.), tribromofluoromethane (2.4 mmol, 1.2 equiv.) and diethylzinc (2.4 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (30 mL). The compound **63u** was obtained as a yellow solid (0.36 g, 65% yield) after purification by flash silica gel chromatography (Pentane/EtOAc from 95/5 to 90/10). **Mp:** 63 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.21-8.20 (m, 2H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.74-7.70 (m, 4H), 7.45-7.31 (m, 8H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -54.2 (s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 140.6 (d, *J* = 4.5 Hz, 1C), 138.4 (s, 1C), 136.9 (s, 1C), 135.9 (d, *J* = 4.5 Hz, 1C), 134.4 (d, *J* = 6.8 Hz, 1C), 132.5 (s, 1C), 128.7 (dd, *J* = 9.8 & 2.3 Hz, 1C), 127.9 (s, 1C), 127.1 (s, 1C), 125.4 (d, *J* = 15.0 Hz, 1C), 123.5 (d, *J* = 30.0 Hz, 1C), 121.4 (d, *J* = 13.5 Hz, 1C), 120.1 (s, 1C), 119.7 (d, *J* = 0.8 Hz, 1C). Exhibited spectral data were identical to previous report.⁷

1-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-4-nitrobenzene (63v):**63v**C₈H₅BrFNO₂

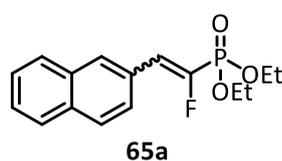
MW: 246.04 g/mol

Following the general procedure A from 4-nitrobenzaldehyde (2.0 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (2.4 mmol, 1.2 equiv.), tribromofluoromethane (2.4 mmol, 1.2 equiv.) and diethylzinc (2.4 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (30 mL). The compound **63v** was obtained as a yellow solid (0.29 g, 58% yield) after purification by flash silica gel chromatography (Pentane/EtOAc from 100/0 to 90/10) as a mixture of stereoisomers *E/Z* (44/56). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**: 8.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, *Z*), 6.04 (d, *J* = 32.0 Hz, 1H, *E*); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)**: -59.3 (d, *J* = 14.6 Hz, *Z*), -62.3 (d, *J* = 32.0 Hz, *E*). Exhibited spectral data were identical to previous report.¹

(4-Bromo-4-fluorobut-3-en-1-yl)benzene (63x):**63x**C₁₀H₁₀BrF

MW: 229.09 g/mol

Following the general procedure A from 3-phenylpropanal (2.0 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (2.4 mmol, 1.2 equiv.), tribromofluoromethane (2.4 mmol, 1.2 equiv.) and diethylzinc (2.4 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (30 mL). The compound **63x** was obtained as a colorless oil (0.19 g, 42% yield) after purification by flash silica gel chromatography (Pentane) as a mixture of stereoisomers *E/Z* (44/56). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**: 7.34-7.13 (m, 5H), 5.52 (dt, *J* = 12.9 & 7.6 Hz, 1H, *Z*), 5.01 (dt, *J* = 31.0 & 7.6 Hz, 1H, *E*), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.36-2.18 (m, 2H); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)**: -71.7 (d, *J* = 12.9 Hz, *Z*), -75.4 (d, *J* = 31.0 Hz, *E*). Exhibited spectral data were identical to previous report.¹

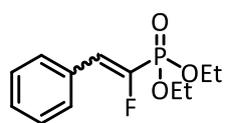
3.2. α -FluorovinylphosphonatesDiethyl (1-fluoro-2-(naphthalen-2-yl)vinyl)phosphonate (**65a**)

$C_{16}H_{18}FO_3P$

MW: 308.29 g/mol

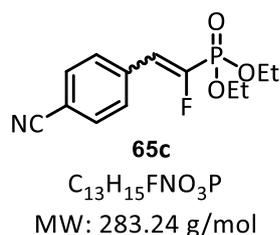
According to the general procedure C, 2-(*gem*-bromofluorovinyl)-naphthalene (25 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), triethylphosphite (0.17 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of dry MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h.

The reaction mixture was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2, then pentane/EtOAc from 8/2 to 7/3) to provide the compound **65a** as a yellowish oil (*E*-isomer = 10 mg, 66% yield; *Z*-isomer = 10 mg, 63% yield). *E*-isomer: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 3H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 6.90 (dd, $J = 42.1$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.30 – 4.19 (m, 4H), 1.41 (t, $J = 9.0$ Hz, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -126.6 (dd, $J = 97.0$ Hz, $J = 42.1$ Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 5.9 (dm, $J = 97.0$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 149.8 (dd, $J = 353.0$ & 234.0 Hz, 1C), 133.6 (s), 133.3 (s), 130.5 (s), 130.4 (s), 128.9 (s), 128.6 (s), 127.8 (s), 127.3 (s), 127.0 (s), 126.9 (s), 126.7 (s), 123.6 (s), 123.2 (s), 63.4 (d, $J = 6.0$ Hz, 2C), 16.4 (d, $J = 6.0$ Hz, 2C); IR: 3057, 2983, 2926, 2853, 1724, 1260, 1163, 1093, 1015, 974, 816, 747, 566; HRMS (TOF-ESI $^+$) m/z : calcd for $[M+H]^+$ $C_{16}H_{19}FO_3P$ 309.1056; found 309.1049. *Z*-isomer: A small amount of the *E*-isomer (< 3%) was detected because of the difficulty of the purification. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (s, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 3H), 7.64 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.50 – 7.47 (m, 2H), 7.25 (dd, $J = 29.1$ & 29.1 Hz, 1H), 4.20 – 3.99 (m, 4H), 1.20 (t, $J = 6.0$ Hz, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -115.3 (dd, $J = 110.0$ & 29.1 Hz, *Z* major), -126.6 (dd, $J = 97.0$ & 42.1 Hz, *E* minor). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 3.89 (ddquint, $J = 110.0$, 29.1 & 7.3 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 133.3 (s, 1C), 133.1 (s, 1C), 129.5 (dd, $J = 1.5$ & 1.5 Hz, 1C), 128.4 (s, 1C), 127.9 (s, 1C), 127.8 (s, 1C), 127.0 (dd, $J = 1.5$ & 1.5 Hz, 1C), 126.9 (s, 1C), 126.5 (s, 1C), 126.1 (d, $J = 21.0$ Hz, 1C), 125.7 (d, $J = 21.0$ Hz, 1C), 63.5 (d, $J = 6.0$ Hz, 2C), 16.2 (d, $J = 6.0$ Hz, 2C); IR: 3057, 2931, 1632, 1262, 1096, 1017, 977, 817, 747; HRMS (TOF-ESI $^+$) m/z : calcd for $[M+H]^+$ $C_{16}H_{19}FO_3P$ 309.1056; found 309.1062.

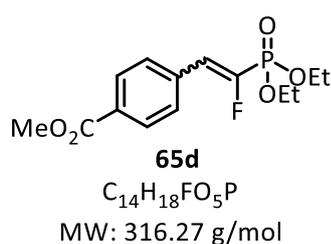
Diethyl (1-fluoro-2-phenylvinyl)phosphonate (65b)**65b**C₁₂H₁₆FO₃P

MW: 258.23 g/mol

According to the general procedure C, 2-(*gem*-bromofluorovinyl)benzene (20 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), triethylphosphite (0.17 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of dry MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2, then pentane/EtOAc from 8/2 to 7/3) to provide the compound **65b** as a colorless oil (*E*-isomer = 6 mg, 72% yield; *Z*-isomer = 10 mg, 51%). *E*-isomer: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃): δ 7.63 – 7.61 (m, 2H), 7.40 – 7.37 (m, 3H), 6.74 (dd, $J = 42.2$ & 9.0 Hz, 1H), 4.28 – 4.15 (m, 4H), 1.39 (t, $J = 9.0$ Hz, 6H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl₃): δ -126.7 (dd, $J = 96.4$ & 42.2 Hz). $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl₃): δ 5.8 (dm, $J = 96.4$ Hz). *Z*-isomer: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃): δ 7.51 – 7.48 (m, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 3H), 7.10 (dd, $J = 33.4$ & 33.4 Hz, 1H), 4.18 – 3.97 (m, 4H), 1.22 (t, $J = 6.0$ Hz, 6H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl₃): δ -115.9 (dd, $J = 110.0$ & 33.4 Hz). $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz, CDCl₃): δ 3.7 (ddquint, $J = 110.0, 33.4$ & 7.3 Hz). Exhibited spectral data were identical to previous report.⁸

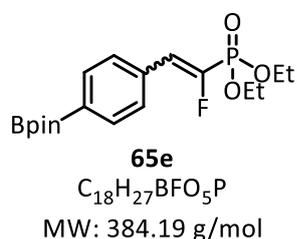
Diethyl (2-(4-cyanophenyl)-1-fluorovinyl)phosphonate (65c)

According to the general procedure C, 4-(2-bromo-2-fluorovinyl)benzonitrile (23 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), triethylphosphite (0.17 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture, was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2, then pentane/EtOAc 8/2 to 7/3) to provide the compound **65c** as a colorless oil (*E*-isomer = 13 mg, 90% yield; *Z*-isomer = 15 mg, 98 % yield). A scale-up of the reaction was done on 1.0 mmol of 4-(2-bromo-2-fluorovinyl)benzonitrile (226 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (1.3 mL, 0.005 mmol, 0.05 equiv.), triethylphosphite (1.7 mL, 10.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (0.21 mL, 1.2 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 10 mL of MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture, was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2, then pentane/EtOAc 8/2 to 6/4) to provide the compound **65c** as a white solid (*Z*-isomer = 163 mg, 100 % yield; *E*-isomer = 91 mg, 70% yield). *E*-isomer: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72-7.65 (m, 4H), 6.74 (dd, $J = 39.2$ & 9.0 Hz, 1H), 4.30 – 4.14 (m, 4H), 1.39 (td, $J = 7.5$ & 0.6 Hz, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -121.1 (dd, $J = 95.7$ & 39.2 Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 4.3 (dm, $J = 95.7$ Hz). Selected ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 135.6 (dd, $J = 14.3$ & 1.5 Hz, 1C), 132.6 (s, 2C), 130.5 (d, $J = 8.3$ Hz, 2C), 121.0 (d, $J = 29.3$ Hz, 1C), 118.5 (s, 1C), 112.9 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C), 63.7 (d, $J = 5.3$ Hz, 2C), 16.4 (d, $J = 6.0$ Hz, 2C). The carbon bearing fluorine and phosphorus was not observed; IR: 2933, 2230, 1652, 1606, 1504, 1262, 1164, 1116, 1094, 1014, 976, 834, 576, 549; HRMS (TOF-ESI⁺) m/z : calcd for $[M+H]^+$ $C_{13}H_{16}FNO_3P$ 284.0852; found 284.0860. *Z*-isomer: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66-7.60 (m, 4H), 7.05 (dd, $J = 28.7$ & 28.7 Hz, 1H), 4.02-4.21 (m, 4H), 1.27 (td, $J = 6.0$ & 0.6 Hz, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -110.9 (dd, $J = 104.8$ & 28.4 Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 2.3 (ddquint, $J = 104.8$, 28.7 & 8.5 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 153.1 (dd, $J = 273.0$ Hz & 225.8 Hz, 1C), 135.4 (dd, $J = 12.0$ & 2.3 Hz, 1C), 132.0 (s, 2C), 130.4 (dd, $J = 1.5$ & 1.5 Hz, 2C), 124.1 (dd, $J = 27.0$ & 21.8 Hz, 1C), 118.6 (s, 1C), 112.4 (s, 1C), 63.7 (d, $J = 5.3$ Hz, 2C), 16.2 (d, $J = 6.8$ Hz, 2C); IR: 2935, 1641, 1607, 1261, 1096, 1012, 977, 829, 563; HRMS (TOF-ESI⁺) m/z : calcd for $[M+H]^+$ $C_{13}H_{16}FNO_3P$ 284.0852; found 284.0851.

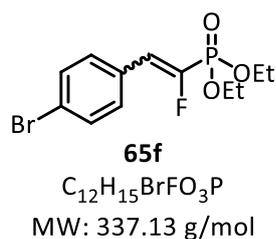
Methyl 4-(2-(diethoxyphosphoryl)-2-fluorovinyl)benzoate (65d)

According to the general procedure C, methyl 4-(2-bromo-2-fluorovinyl)benzoate (26 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), triethylphosphite (0.17 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture, was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2, then pentane/EtOAc 8/2 to 6/4) to provide the compound **65d** as an orange oil (*E*-isomer = 11 mg, 77% yield; *Z*-isomer = 14 mg, 80% yield). *E*-isomer: A small amount of the *Z*-isomer (<10%) was detected because of the difficulty of the purification. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, *E* majo), 8.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, *Z* mino), 7.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, *E* majo), 7.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, *Z* mino), 7.09 (dd, $J = 28.3$ & 28.3 Hz, 1H, *Z* mino), 6.77 (dd, $J = 42.2$ & 9.0 Hz, 1H, *E* majo), 4.29 – 4.16 (m, 4H), 3.93 (s, 3H, *E* majo), 3.92 (s, 3H, *Z* mino), 1.40 (td, $J = 9.0$ & 0.6 Hz, 6H, *E* majo), 1.23 (td, $J = 6.0$ & 0.6 Hz, 6H, *Z* mino). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -112.7 (dd, $J = 109.5$ Hz, $J = 28.3$ Hz, *Z* mino), -122.9 (dd, $J = 96.3$ & 42.2 Hz, *E* majo). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 4.99 (dm, $J = 96.3$ Hz). Selected ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.6 (s, 1C), 135.5 (dd, $J = 14.3$ & 1.5 Hz, 1C), 130.7 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C), 130.1 (s, 2C), 130.0 (s, 2C), 122.0 (d, $J = 30.0$ Hz, 1C), 63.6 (d, $J = 5.3$ Hz, 2C), 52.4 (s, 1C), 16.4 (d, $J = 6.0$ Hz, 2C). The carbon bearing fluorine and phosphorus was not observed; IR: 2932, 1723, 1436, 1279, 1094, 1018, 976, 768, 564; HRMS (TOF-ESI⁺) m/z : calcd for $[M+H]^+$ $C_{14}H_{19}FO_5P$ 317.0954; found 317.0967. *Z*-isomer: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.09 (dd, $J = 28.3$ & 28.3 Hz, 1H), 4.19 – 3.99 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 1.23 (td, $J = 6.0$ & 0.6 Hz, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -112.7 (dd, $J = 109.5$ & 28.3 Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 3.0 (ddquint, $J = 109.5, 28.3$ & 8.5 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.8 (s, 1C), 152.4 (dd, $J = 270.0$ & 227.3 Hz, 1C), 135.2 (dd, $J = 11.3$ & 2.3 Hz, 1C), 130.3 (s, 1C), 129.7 (dd, $J = 1.5$ & 1.5 Hz, 2C), 129.5 (s, 2C), 124.7 (dd, $J = 27.0$ & 21.0 Hz, 1C), 63.6 (d, $J = 6.0$ Hz, 2C), 52.4 (s, 1C), 16.2 (d, $J = 6.8$ Hz, 2C); IR: 2992, 2954, 1719, 1609, 1436, 1265, 1094, 1015, 976, 770, 702, 626, 531; HRMS (TOF-ESI⁺) m/z : calcd for $[M+H]^+$ $C_{14}H_{19}FO_5P$ 317.0954; found 317.0967.

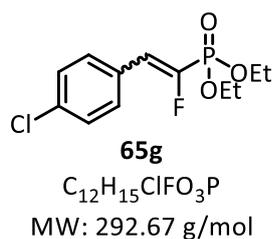
Diethyl (1-fluoro-2-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)vinyl)-phosphonate (65e)



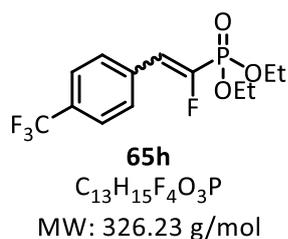
According to the general procedure C, 2-(4-(2-bromo-2-fluorovinyl)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (33 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), triethylphosphite (0.17 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture, was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2, then pentane/EtOAc 7/3) to provide the compound **65e** as an colorless oil (*E*-isomer = 11 mg, 62% yield; *Z*-isomer = 9 mg, 43% yield). *E*-isomer: A small amount of the *Z*-isomer (<3%) was detected because of the difficulty of purification. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.74 (dd, J = 43.7 & 9.0 Hz, 1H), 4.27 (m, 4H), 1.39 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 1.35 (s, 12H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -114.8 (dd, J = 110.1 & 28.1 Hz, *Z* mino), -124.9 (dd, J = 98.4 & 43.7 Hz, *E* majo). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 5.6 (dm, J = 98.4 Hz, *E* majo), 3.6 (ddquint, J = 110.1, 28.1 & 8.5 Hz, *Z* mino). ^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$): 30.4 (s). Selected ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 135.2 (s, 2C), 134.7 (s, 1C, *Z* mino), 133.9 (s, 1C), 133.7 (d, J = 1.5 Hz, 1C), 129.3 (d, J = 7.5 Hz, 2C), 123.2 (d, J = 29.3 Hz, 1C), 84.2 (s, 2C), 63.4 (d, J = 6.0 Hz, 2C), 25.0 (s, 4C), 16.4 (d, J = 6.0 Hz, 2C). The carbon bearing fluorine and phosphorus was not observed; IR: 2980, 2926, 1609, 1360, 1264, 1144, 1090, 1020, 962, 836, 655, 555; HRMS (TOF-ESI⁺) m/z : calcd for $[M+H]^+$ $C_{18}H_{28}BFO_5P$ 385.1751; found 385.1769. *Z*-isomer: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 28.1 & 28.1 Hz, 1H), 4.17-3.96 (m, 4H), 1.34 (s, 12H), 1.22 (t, J = 6.0 Hz, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -114.8 (dd, J = 110.1 & 28.1 Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 3.6 (ddquint, J = 110.1, 28.1 & 8.5 Hz). ^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$): 30.2 (s). Selected ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 141.0 (s, 1C), 134.7 (s, 1C), 128.9 (br s, 1C), 128.7 (s, 1C), 127.8 (s, 1C), 127.1 (s, 1C), 125.6 (dd, J = 27.8 & 21.0 Hz, 1C), 84.1 (s, 2C), 65.6 (s, 2C), 63.5 (d, J = 6.0 Hz, 2C), 25.0 (s, 2C), 16.2 (d, J = 6.8 Hz, 2C). The carbon bearing fluorine and phosphorus was not observed; IR: 2924, 1610, 1514, 1446, 1399, 1361, 1253, 1214, 1144, 1089, 1021, 963; HRMS (TOF-ESI⁺) m/z : calcd for $[M+H]^+$ $C_{18}H_{28}BFO_5P$ 385.1751; found 385.1754.

Diethyl (2-(4-bromophenyl)-1-fluorovinyl)phosphonate (65f)

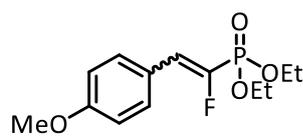
According to the general procedure C, 1-bromo-4-(2-bromo-2-fluorovinyl)benzene (28 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), triethylphosphite (0.17 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture, was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2, then pentane/EtOAc 8/2) to provide the compound **65f** as a colorless oil (*E*-isomer = 8 mg, 53% yield; *Z*-isomer = 11 mg, 59% yield). *E*-isomer: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54 – 7.46 (m, 4H), 6.68 (dd, $J = 42.1$ & 9.0 Hz, 1H), 4.30 – 4.12 (m, 4H), 1.39 (t, $J = 6.0$ Hz, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -125.4 (dd, $J = 97.8$ & 42.1 Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 5.39 (dm, $J = 97.8$ Hz). *Z*-isomer: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.00 (dd, $J = 29.5$ & 29.5 Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 4H), 1.26 (t, $J = 6.0$ Hz, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -114.5 (dd, $J = 108.9$ & 29.5 Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 2.33 (ddquint, $J = 108.9, 29.5$ & 8.5 Hz). Exhibited spectral data were identical to previous report.⁸

Diethyl (2-(4-chlorophenyl)-1-fluorovinyl)phosphonate (65g)

According to the general procedure C, 1-chloro-4-(2-bromo-2-fluorovinyl)benzene (24 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), triethylphosphite (0.17 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture, was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2 then, pentane/EtOAc 8/2 to 7/3) to provide the compound **65g** as a colorless oil (*E*-isomer = 11 mg, 85% yield; *Z*-isomer = 10 mg, 61% yield). *E*-isomer: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.70 (dd, $J = 40.8$ & 9.0 Hz, 1H), 4.30 – 4.12 (m, 4H), 1.39 (t, $J = 6.0$ Hz, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -125.7 (dd, $J = 96.4$ & 40.8 Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 5.40 (dm, $J = 96.4$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 151.5 (dd, $J = 285.8$ & 234.8 Hz, 1C), 135.6 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C), 131.4 (d, $J = 7.5$ Hz, 2C), 129.0 (dd, $J = 14.3$ & 1.5 Hz, 1C), 129.2 (s, 2C), 122.0 (d, $J = 30.0$ Hz, 1C), 63.5 (d, $J = 5.3$ Hz, 2C), 16.4 (d, $J = 6.8$ Hz, 2C); IR: 2985, 2927, 1593, 1491, 126, 1111, 1090, 1013, 975, 817, 759, 670, 568; HRMS (TOF-ESI $^+$) m/z : calcd for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}ClFO_3P$ 293.0510; found 293.0510. *Z*-isomer: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.02 (dd, $J = 30.0$ & 30.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.00 (m, 4H), 1.26 (t, $J = 6.0$ Hz, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -114.7 (dd, $J = 113.1$ & 30.0 Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 3.3 (ddquint, $J = 113.1, 30.0$ & 8.5 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 150.5 (dd, $J = 267.0$ & 227.0 Hz, 1C), 135.0 (s, 1C), 131.1 (m, 2C), 129.0 (dd, $J = 11.3$ & 1.5 Hz, 1C), 128.6 (s, 2C), 124.8 (dd, $J = 27.0$ & 21.0 Hz, 1C), 63.5 (d, $J = 6.0$ Hz, 2C), 16.2 (d, $J = 6.8$ Hz, 2C); IR: 2984, 2929, 1723, 1595, 1491, 1260, 1089, 1016, 978, 819, 533, 486; HRMS (TOF-ESI $^+$) m/z : calcd for $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}ClFO_3P$ 293.0510; found 293.0509.

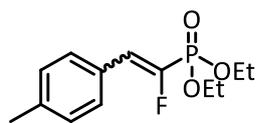
Diethyl (2-(4-trifluoromethylphenyl)-1-fluorovinyl)phosphonate (65h)

According to the general procedure C, 1-trifluoromethyl-4-(2-bromo-2-fluorovinyl)benzene (27 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), triethylphosphite (0.17 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture, was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2, then pentane/EtOAc 8/2 to 7/3) to provide the compound **65h** as a colorless oil (*E*-isomer = 11 mg, 73% yield; *Z*-isomer = 11 mg, 62% yield). *E*-isomer: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.77 (dd, $J = 40.8$ & 7.5 Hz, 1H), 4.29 – 4.17 (m, 4H), 1.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -62.9 (s), -123.1 (dd, $J = 96.6$ & 40.8 Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 4.80 (dm, $J = 96.6$ Hz). *Z*-isomer: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.61 (s, 4H), 7.09 (dd, $J = 28.6$ & 28.6 Hz, 1H), 4.20 – 4.01 (m, 4H), 1.25 (t, $J = 6.0$ Hz, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -62.8 (s), -112.7 (dd, $J = 108.9$ & 28.6 Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 2.80 (ddquint, $J = 108.9$, 28.6 & 8.5 Hz). Exhibited spectral data were identical to previous report.⁹

Diethyl (2-(4-methoxyphenyl)-1-fluorovinyl)phosphonate (65i)**65i**C₁₃H₁₈FO₄P

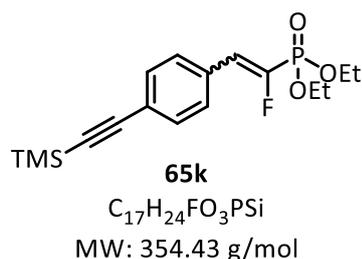
MW: 288.26 g/mol

According to the general procedure C, 1-methoxy-4-(2-bromo-2-fluorovinyl)benzene (23 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), triethylphosphite (0.17 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture, was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2, then pentane/EtOAc 8/2 to 7/3) to provide the compound **65i** as an orange oil (*E*-isomer = 11 mg, 79% yield; *Z*-isomer = 7 mg, 47% yield). *E*-isomer: **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**: δ 7.57 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.69 (dd, J = 42.2 & 7.5 Hz, 1H), 4.25 – 4.14 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 1.38 (t, J = 6.0 Hz, 6H). **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)**: δ -130.5 (dd, J = 97.0 & 42.2 Hz). **³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃)**: δ 6.5 (dm, J = 97.0 Hz). *Z*-isomer: **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**: δ 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 28.1 & 28.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.18 – 4.03 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 1.26 (t, J = 6.0 Hz, 6H). **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)**: δ -118.5 (dd, J = 108.1 & 28.1 Hz). **³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃)**: δ 4.3 (ddquint, J = 108.1, 28.1 & 7.3 Hz). Exhibited spectral data were identical to previous report.⁹

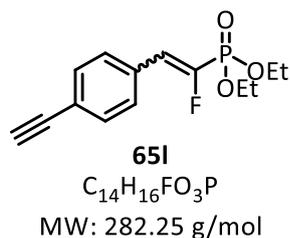
Diethyl (2-(4-methylphenyl)-1-fluorovinyl)phosphonate (65j)**65j**C₁₃H₁₈FO₃P

MW: 272.26 g/mol

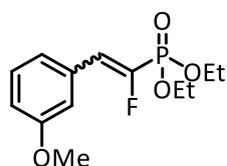
According to the general procedure C, 1-methyl-4-(2-bromo-2-fluorovinyl)benzene (22 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), triethylphosphite (0.17 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture, was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2 then pentane/EtOAc 8/2 to 7/3) to provide the compound **65j** as a colorless oil (*E*-isomer = 7 mg, 55% yield; *Z*-isomer = 7 mg, 49% yield). *E*-isomer: **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**: δ 7.51 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 6.70 (dd, *J* = 43.7 & 7.5 Hz, 1H), 4.26 – 4.15 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 9.0 Hz, 6H). **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)**: δ -123.1 (dd, *J* = 97.8 & 43.7 Hz). **³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃)**: δ 6.22 (dm, *J* = 97.8 Hz). *Z*-isomer: **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**: δ 7.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.17 – 6.97 (m, 3H), 4.19 – 3.99 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 10.5 Hz, 6H). **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)**: δ -112.7 (dd, *J* = 109.5 & 29.3 Hz). **³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃)**: δ 4.00 (ddquint, *J* = 109.5, 29.3 & 8.5 Hz). Exhibited spectral data were identical to previous report.⁹

Diethyl (1-fluoro-2-(4-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)vinyl)phosphonate (65k)

According to the general procedure C, ((4-(2-bromo-2-fluorovinyl)phenyl)ethynyl)trimethylsilane (30 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), triethylphosphite (0.17 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2, then pentane/EtOAc 8/2 to 7/3) to provide the compound **65k** as a colorless oil (*E*-isomer = 8 mg, 48% yield; *Z*-isomer = 15 mg, 80% yield). *E*-isomer: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.70 (dd, J = 42.2 & 9.0 Hz, 1H), 4.30 – 4.12 (m, 4H), 1.39 (t, J = 9.0 Hz, 6H), 0.25 (s, 9H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -125.0 (dd, J = 97.8 & 42.2 Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 5.47 (dm, J = 97.8 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 150.7 (dd, J = 285.8 & 234.0 Hz, 1C), 132.4 (s, 2C), 131.3 (dd, J = 14.3 & 1.5 Hz, 1C), 129.9 (d, J = 8.3 Hz, 2C), 124.4 (d, J = 3.0 Hz, 1C), 122.5 (d, J = 30.0 Hz, 1C), 104.6 (s, 1C), 96.5 (s, 1C), 63.4 (d, J = 5.3 Hz, 2C), 16.4 (d, J = 6.8 Hz, 2C), 0.0 (s, 3C). HRMS (TOF-ESI $^+$) m/z : calcd for $[M+H]^+$ $C_{17}H_{25}FO_3PSi$ 355.1295; found 355.1286; IR: 2961, 2157, 1250, 1661, 1115, 1091, 1017, 975, 861, 838, 792, 759, 598, 535; *Z*-isomer: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.47 – 7.41 (m, 4H), 7.03 (dd, J = 29.1 & 29.1 Hz, 1H), 4.16 – 4.00 (m, 4H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 0.24 (s, 9H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -114.3 (dd, J = 109.5 & 29.1 Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 3.51 (ddquint, J = 109.5, 29.1 & 8.5 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 153.4 (dd, J = 267.8 & 228.0 Hz, 1C), 131.9 (s, 2C), 130.6 (dd, J = 11.3 & 1.5 Hz, 1C), 129.6 (dd, J = 1.5 & 1.5 Hz, 2C), 125.1 (dd, J = 27.0 & 21.0 Hz, 1C), 123.7 (s, 1C), 104.8 (s, 1C), 95.8 (s, 1C), 63.5 (d, J = 5.3 Hz, 2C), 16.2 (d, J = 6.8 Hz, 2C), 0.0 (s, 3C); IR: 2961, 2157, 1503, 1250, 1212, 1117, 1093, 1016, 976, 860, 839, 758, 650, 630, 547; HRMS (TOF-ESI $^+$) m/z : calcd for $[M+H]^+$ $C_{17}H_{25}FO_3PSi$ 355.1295; found 355.1291.

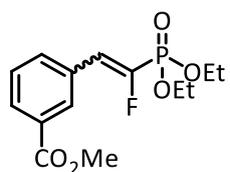
Diethyl (2-(4-ethynylphenyl)-1-fluorovinyl)phosphonate (65I)

According to the general procedure C, 1-(2-bromo-2-fluorovinyl)-4-ethynylbenzene (23 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), triethylphosphite (0.17 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture, was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2, then pentane/EtOAc 8/2) to provide the compound **65I** as a colorless oil (*E*-isomer = 6 mg, 52% yield; *Z*-isomer = 10 mg, 60% yield). *E*-isomer: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.72 (dd, J = 42.2 & 9.0 Hz, 1H), 4.31 – 4.13 (m, 4H), 3.17 (s, 1H), 1.39 (td, J = 6.0 & 0.4 Hz, 6 H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -124.8 (dd, J = 96.4 & 42.2 Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 5.4 (dm, J = 96.4 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 150.8 (dd, J = 286.5 & 234.0 Hz, 1C), 132.6 (s, 2C), 131.6 (dd, J = 14.3 & 1.5 Hz, 1C), 130.0 (d, J = 8.3 Hz, 2C), 123.3 (d, J = 9.0 Hz, 1C), 122.4 (d, J = 30.0 Hz, 1C), 83.3 (s, 1C), 79.1 (s, 1C), 63.5 (d, J = 5.3, 2C), 16.4 (d, J = 6.8 Hz, 2C). HRMS (TOF-ESI⁺) m/z : calcd for $[M+H]^+$ $C_{14}H_{17}FO_3P$ 283.0899; found 283.0885; IR: 3296, 2985, 1718, 1651, 1260, 1164, 1115, 1093, 1018, 977, 834, 593, 577; *Z*-isomer: A small amount of the *E*-isomer (< 3%) was detected because of the difficulty of purification. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.47 (m, 4H), 7.05 (dd, J = 29.1 & 29.1 Hz, 1H), 4.20 – 4.0 (m, 4H), 3.13 (s, 1H), 1.25 (td, J = 7.5 & 0.6 Hz, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -114.1 (dd, J = 109.5 & 29.1 Hz, *majo*), -124.8 (dd, J = 96.4 & 42.2 Hz, *mino*). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 3.33 (ddquint, J = 109.5, 29.1 & 7.3 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 151.7 (dd, J = 267.8 & 228.0 Hz, 1C), 132.0 (s, 2C), 131.0 (dd, J = 11.3 & 2.3 Hz, 1C), 129.7 (m, 2C), 125.1 (dd, J = 27.8 & 21.4 Hz, 1C), 122.7 (s, 1C), 83.4 (s, 1C), 78.5 (s, 1C), 63.6 (d, J = 6.0 Hz, 2C), 16.2 (d, J = 6.8 Hz, 2C); IR: 3293, 2985, 2932, 1718, 1504, 1258, 1214, 1163, 1117, 1093, 1016, 978, 830, 664, 633, 562, 495; HRMS (TOF-ESI⁺) m/z : calcd for $[M+H]^+$ $C_{14}H_{17}FO_3P$ 283.0899; found 283.0902.

Diethyl (1-fluoro-2-(3-methoxyphenyl)vinyl)phosphonate (65m)**65m**C₁₃H₁₈FO₄P

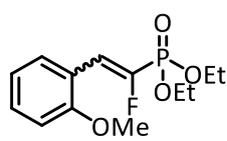
MW: 288.26 g/mol

According to the general procedure C, 1-(2-bromo-2-fluorovinyl)-3-methoxybenzene (23 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), triethylphosphite (0.17 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture, was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2, then pentane/EtOAc 7/3) to provide the compound **65m** as a yellow oil (*E*-isomer = 5 mg, 36% yield; *Z*-isomer = 7 mg, 47%). *E*-isomer: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.33 – 7.17 (m, 3H), 7.06-7.03 (m, 2H, *Z* mino), 6.92 (dd, *J* = 9.0 & 3.0 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 9.0 & 3.0 Hz, 1H, *Z* mino), 6.71 (dd, *J* = 42.2 & 9.0 Hz, 1H), 4.28 -4.15 (m, 4H), 4.13-4.01 (m, 4H, *Z* mino), 3.82 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H), 1.26-1.21 (m, 6H, *Z* mino). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -115.5 (dd, *J* = 110.0 & 28.6 Hz, *Z* mino), -126.0 (dd, *J* = 96.4 & 42.2 Hz, *E* majo). ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): δ 5.8 (dm, *J* = 96.4 Hz, *E* majo), 3.9 (ddquint, *J* = 110.0, 28.6 & 7.3 Hz, *Z* mino). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 159.8 (s, 1C), 150.2 (dd, *J* = 284.3 & 234.0 Hz, 1C), 132.5 (d, *J* = 12.8 Hz, 1C), 129.9 (s, 1C), 123.2 (d, *J* = 29.3 Hz, 1C), 122.8 (d, *J* = 7.5 Hz, 1C), 115.7 (d, *J* = 1.5 Hz, 1C), 115.2 (d, *J* = 8.3 Hz, 1C), 63.4 (d, *J* = 5.3 Hz, 2C), 55.4 (s, 1C), 16.4 (d, *J* = 6.8 Hz, 2C); IR: 2985, 1651, 1598, 1579, 1484, 1466, 1433, 1296, 1263, 1099, 1019, 975, 788, 690, 527; HRMS (TOF-ESI⁺) *m/z*: calcd for [M+H]⁺ C₁₃H₁₉FO₄P 289.1005; found 289.1001. *Z*-isomer: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.87 (dd, *J* = 6.0 & 2.3 Hz, 1H), 4.19 – 3.82 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -115.5 (dd, *J* = 110.0 & 28.6 Hz). ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): δ 3.9 (ddquint, *J* = 110.0 & 28.6 & 7.3 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 159.5 (s, 1C), 151.2 (dd, *J* = 265.5 & 227.3 Hz, 1C), 131.7 (d, *J* = 11.3 & 2.3 Hz, 1C), 129.3 (s, 1C), 125.7 (dd, *J* = 27.0 & 20.3 Hz, 1C), 122.3 (dd, *J* = 1.5 & 1.5 Hz, 1C), 115.2 (s, 1C), 114.6 (s, 1C), 63.4 (d, *J* = 5.3 Hz, 2C), 55.5 (s, 1C), 16.2 (s, 2C); IR: 2985, 1600, 1879, 1488, 1466, 1433, 1256, 1101, 1077, 1014, 976, 780, 756, 692, 667, 510; HRMS (TOF-ESI⁺) *m/z*: calcd for [M+H]⁺ C₁₃H₁₉FO₄P 289.1005; found 289.0998.

Diethyl (1-fluoro-2-(3-carbomethoxyphenyl)vinyl)phosphonate (65n)**65n**C₁₄H₁₈FO₅P

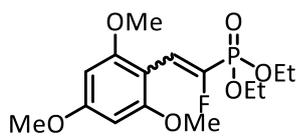
MW: 316.27 g/mol

According to the general procedure C, 1-(2-bromo-2-fluorovinyl)-3-carbomethoxybenzene (23 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), triethylphosphite (0.17 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture, was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2, then pentane/EtOAc 7/3 to 6/4) to provide the compound **65n** as a yellow oil (*E/Z* mixture = 48/52, 28 mg, 89% yield). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 8.26 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.75 (dm, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.10 (dd, *J* = 29.1 & 29.1 Hz, 1H, *Z*), 6.76 (dd, *J* = 39.0 & 7.5 Hz, 1H, *E*), 4.28-4.00 (m, 8H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H), 1.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃):** δ -114.3 (dd, *J* = 109.5 & 29.1 Hz, *Z*), -124.7 (dd, *J* = 97.8 & 42.3 Hz, *E*). **³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃):** δ 5.2 (dm, *J* = 97.8 Hz, *E*), 3.2 (ddquint, *J* = 109.5 & 29.1 & 7.4 Hz, *Z*). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 166.7 (s, 1C), 166.6 (s, 1C), 151.9 (dd, *J* = 268.5 & 227.3 Hz, 1C), 151.0 (dd, *J* = 286.5 & 234.0 Hz, 1C), 134.2 (d, *J* = 7.5 Hz, 1C), 134.0 (dd, *J* = 1.5 & 1.5 Hz, 1C), 131.6 (dd, *J* = 14.3 & 1.5 Hz, 1C), 131.1 (d, *J* = 7.5 Hz, 1C), 131.0 (d, *J* = 2.3 Hz, 1C), 130.9-130.8 (m, 2C), 130.5 (d, *J* = 2.3 Hz, 1C), 130.3 (s, 1C), 129.9 (s, 1C), 129.0 (s, 1C), 128.5 (s, 1C), 124.8 (dd, *J* = 27.8 & 21.0 Hz, 1C), 122.1 (d, *J* = 30.0 Hz, 1C), 63.5 (d, *J* = 6.0 Hz, 4C), 52.5 (s, 1C), 52.4 (s, 1C), 16.4 (d, *J* = 6.0 Hz, 2C), 16.2 (d, *J* = 6.0 Hz, 2C); **IR:** 2952, 1721, 1440, 1261, 1204, 1099, 1013, 975, 798, 752, 527; **HRMS (TOF-ESI⁺)** *m/z*: calcd for [M+H]⁺ C₁₄H₁₉FO₅P 317.0954; found 317.0954.

Diethyl (1-fluoro-2-(2-methoxyphenyl)vinyl)phosphonate (65o)**65o**C₁₃H₁₈FO₄P

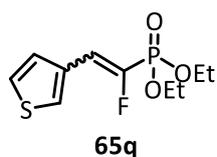
MW: 288.26 g/mol

According to the general procedure C, 1-(2-bromo-2-fluorovinyl)-2-methoxybenzene (23 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), triethylphosphite (0.17 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture, was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2, then pentane/EtOAc 7/3) to provide the compound **65o** as a yellow oil (*E/Z* mixture = 58/42, 11 mg, 49% yield). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 6.0 & 0.9 Hz, 1H), 7.35-7.11 (m, 4H), 6.99-6.84 (m, 4H), 4.47-3.98 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.38 (td, *J* = 7.5 & 0.2 Hz, 6H), 1.21 (td, *J* = 7.5 & 0.2 Hz, 6H). **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃):** δ -116.8 (dd, *J* = 110.7 & 29.3 Hz, *Z*), -128.3 (dd, *J* = 99.0 & 42.3 Hz, *E*). **³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃):** δ 6.3 (dm, *J* = 99.0 Hz, *E*), 4.0 (ddquint, *J* = 110.7, 29.3 & 7.3 Hz, *Z*). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 157.2-157.1 (m, 2C), 150.5 (dd, *J* = 293.3 & 229.5 Hz, 1C), 150.0 (dd, *J* = 282.8 & 208.5 Hz, 1C), 131.5 (dd, *J* = 1.5 & 1.5 Hz, 1C), 131.2-130.5 (m, 3C), 121.8 (dd, *J* = 27.0 & 22.0 Hz, 1C), 120.7 (s, 1C), 120.3 (s, 1C), 120.2 (dd, *J* = 14.3 & 2.3 Hz, 1C), 119.6 (dd, *J* = 11.3 & 1.5 Hz, 1C), 116.9 (dd, *J* = 31.5 & 2.3 Hz, 1C), 110.8 (s, 1C), 110.1 (s, 1C), 63.3-63.2 (m, 4C), 55.6 (s, 1C), 55.6 (s, 1C), 16.4 (d, *J* = 6.0 Hz, 2C), 16.2 (d, *J* = 6.8 Hz, 2C); **IR:** 3003, 2957, 2934, 2837, 1649, 1607, 1510, 1463, 1248, 1178, 1115, 1081, 1031, 850, 820, 743, 695, 588; **HRMS (TOF-ESI⁺)** *m/z* calcd for [M+H]⁺ C₁₃H₁₉FO₄P 289.1005; found 289.1002.

2-(2-Bromo-2-fluorovinyl)-1,3,5-trimethoxybenzene (65p) :**65p**C₁₅H₂₂FO₆P

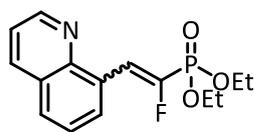
MW: 348.31 g/mol

According to the general procedure C, 2-(2-bromo-2-fluorovinyl)-1,3,5-trimethoxybenzene (29 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), triethylphosphite (0.17 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2, then pentane/EtOAc from 7/3 to 6/4) to provide the compound **65p** as an orange oil (*E/Z* mixture = 75/25, 18 mg not pure, 17% yield). Same amounts of diethylphosphite **67a** and phosphite oxide **67b** were detected because of the difficulty of purification. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 6.81 (d, *J* = 692.0 Hz, 1H, **67a**), 6.776 (dd, *J* = 46.6 & 9.0 Hz, 1H, *E*), 6.780 (dd, *J* = 31.0 & 31.0, 1H, *Z*), 6.11 (s, 2H), 6.09 (s, 2H), 4.25-4.01 (m, 18H), 3.82-3.78 (m, 18H), 1.40-1.30 (m, 27H); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃):** δ -117.7 (dd, *J* = 112.1 & 31.0 Hz, *Z*), -118.3 (dd, *J* = 103.6 & 46.6 Hz, *E*). **³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃):** δ 7.4 (dq, *J* = 692.0 & 8.5 Hz, **67a**), 6.9 (dm, *J* = 103.6 Hz, *E*), 3.5 (ddq, *J* = 112.1, 31.0 & 7.3 Hz, *Z*), 0.92 (q, *J* = 7.3 Hz, **67b**); **Selected ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 162.4 (s, 2C), 162.0 (s, 2C), 159.2 (s, 2C), 158.9 (s, 2C), 116.2 (dd, *J* = 4.5 & 4.5 Hz, 1C), 115.9 (d, *J* = 3.8 Hz, 1C), 101.9 (d, *J* = 13.1 Hz, 1C), 90.6 (s, 2C), 90.4 (s, 2C), 63.1 (d, *J* = 5.3 Hz, 2C), 62.9 (d, *J* = 5.3 Hz, 2C), 55.9 (s, 2C), 55.6-55.5 (m, 2C), 29.9 (s, 6C); The carbon bearing fluorine and phosphorus was not observed; **IR:** 2933, 1725, 1605, 1585, 1458, 1229, 1205, 1155, 1132, 1021, 974, 951, 811; **HRMS (TOF-ESI⁺)** *m/z* calcd for [M+H]⁺ C₁₅H₂₃FO₆P 349.1216; found 349.1227.

Diethyl (1-fluoro-2-(thiophen-3-yl)vinyl)phosphonate (65q) :

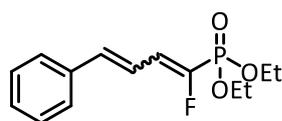
$C_{10}H_{14}FO_3PS$
MW: 264.25 g/mol

According to the general procedure C, 3-(2-bromo-2-fluorovinyl)thiophene (21 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), triethylphosphite (0.17 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture, was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2, then pentane/EtOAc from 8/2 to 6/4) to provide the compound **65q** as a red oil (*E*-isomer = 8 mg, 67% yield. *Z*-isomer = 9 mg, 61% yield). *E*-isomer: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62 – 7.61 (m, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 6.83 (dd, $J = 42.2$ & 9.0 Hz, 1H), 4.29 – 4.11 (m, 4H), 1.38 (td, $J = 9.0$ & 3.0 Hz, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -127.2 (dd, $J = 95.7$ & 42.2 Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 6.2 (dm, $J = 95.7$ Hz). Selected ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 132.1 (d, $J = 14.3$ Hz, 1C), 128.5 (d, $J = 6.0$ Hz, 1C), 128.3 (d, $J = 7.5$ Hz, 1C), 126.3 (s, 1C), 117.9 (dd, $J = 30.8$ & 2.3 Hz, 1C), 63.3 (d, $J = 6.0$ Hz, 2C), 16.4 (d, $J = 6.0$ Hz, 2C). The carbon bearing fluorine and phosphorus was not observed. IR: 2984, 2928, 1721, 1654, 1297, 1259, 1087, 1016, 974, 788, 640, 539; HRMS (TOF-ESI⁺) m/z calcd for $[M+H]^+$ $C_{10}H_{15}FO_3PS$ 265.0464; found 265.0461. *Z*-isomer: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 – 7.74 (m, 1H), 7.43 (dd, $J = 6.0$ & 1.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 6.0$ & 3.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 29.8$ & 29.8 Hz, 1H), 4.24 – 4.05 (m, 4H), 1.31 (td, $J = 6.0$ & 0.6 Hz, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -118.3 (dd, $J = 106.2$ & 29.8). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 4.0 (ddquint, $J = 106.2, 29.8$ & 8.5 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 150.0 (dd, $J = 264.0$ & 228.0 Hz, 1C), 130.7 (dd, $J = 10.5$ & 2.3 Hz, 1C), 129.1 (d, $J = 1.5$ Hz, 1C), 127.7 (dd, $J = 4.5$ & 0.8 Hz, 1C), 125.7 (s, 1C), 120.7 (dd, $J = 27.8$ & 23.3 Hz, 1C), 63.4 (d, $J = 6.0$ Hz, 2C), 16.3 (d, $J = 6.8$ Hz, 2C); IR: 2928, 2853, 1734, 1444, 1392, 1255, 1166, 1087, 1018, 977, 789, 627, 515; HRMS (TOF-ESI⁺) m/z calcd for $[M+H]^+$ $C_{10}H_{15}FO_3PS$ 265.0464; found 265.0467.

Diethyl (1-fluoro-2-(quinolin-8-yl)vinyl)phosphonate (65r)

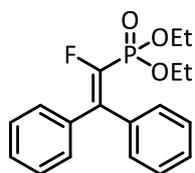
65r
 $C_{15}H_{17}FNO_3P$
 MW: 309.28 g/mol

According to the general procedure C, 8-(2-bromo-2-fluorovinyl)quinoline (25 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), triethylphosphite (0.17 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture, was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2, then pentane/EtOAc 6/4 to 5/5) to provide the compound **65r** as a colorless oil (*E/Z* mixture = 52/48; 7 mg; 84%). **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.94 (dd, $J = 3.0$ & 1.5 Hz, 2H), 8.42-7.94 (m, 6H), 7.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 4.32-4.18 (m, 4H, *E* mino), 4.13-3.95 (m, 4H, *Z* majo), 1.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H, *E* mino), 1.15 (t, $J = 6.0$ Hz, 6H, *Z* majo). **^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$):** δ -113.9 (dd, $J = 110.7$ & 28.2 Hz, *Z* majo), -126.0 (dd, $J = 111.1$ & 45.1 Hz, *E* mino). **^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$):** δ 6.0 (dm, $J = 110.7$ Hz, *E* mino), 3.8 (ddquint, $J = 111.1$ & 31.4 & 7.9 Hz, *Z* majo). **Selected ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ 151.1 (dd, $J = 285.0$ & 237.8 Hz, 1C), 150.3 (s, 1C), 150.1 (s, 1C), 145.8 (s, 1C), 136.5 (s, 1C), 136.3 (s, 1C), 131.6 (s, 1C), 131.4 (d, $J = 1.5$ Hz, 1C), 131.2 (d, $J = 1.5$ Hz, 1C), 129.7 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C), 129.5 (s, 1C), 129.2 (s, 1C), 128.3 (s, 1C), 128.1 (s, 1C), 126.4 (s, 1C), 126.2 (s, 1C), 123.7 (dd, $J = 26.3$ & 21.0 Hz, 1C), 121.6 (s, 1C), 121.5 (s, 1C), 117.9 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C), 117.5 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C), 63.4 (d, $J = 5.3$ Hz, 4C), 16.5 (d, $J = 9.0$ Hz, 2C), 16.1 (d, $J = 6.8$ Hz, 2C). The carbon bearing fluorine and phosphorus of one isomer was not observed; **IR:** 2985, 2928, 1496, 1258, 1094, 1017, 975, 793, 544; **HRMS (TOF-ESI $^+$)** m/z calcd for $[M+H]^+$ $C_{15}H_{18}FNO_3P$ 310.1008; found 310.0999.

Diethyl (1-fluoro-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phosphonate (65s)

65s
 $C_{14}H_{18}FO_3P$
 MW: 284.27 g/mol

According to the general procedure C, (4-bromo-4-fluorobuta-1,3-dien-1-yl)benzene (23 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), triethylphosphite (0.17 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture, was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2, then pentane/EtOAc 7/3) to provide the compound **65s** as a yellow oil (*Z*-isomer = 5 mg, 34% yield; *E*-isomer = 8 mg, 59% yield). *Z*-isomer: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64 (ddt, J = 15.0, 9.0 & 0.8 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 3H), 6.92-6.79 (m, 1H), 6.74-6.66 (m, 1H), 4.29-4.11 (m, 4H), 1.39 (t, J = 7.5 Hz, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -122.9 (dd, J = 99.0 & 25.4 Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 4.0 (ddquint, J = 99.0, 30.3 & 5.3 Hz). *E*-isomer: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49-7.46 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.12-7.03 (m, 1H), 6.82-6.76 (m, 1H), 6.73-6.54 (m, 1H), 4.28-4.10 (m, 4H), 1.38 (td, J = 6.0 & 0.6 Hz, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -129.6 (dd, J = 95.1 & 39.5 Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 5.6 (dm, J = 95.1 Hz). Exhibited spectral data were identical to previous report.⁹

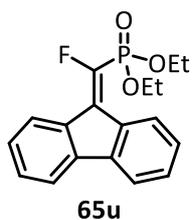
Diethyl (1-fluoro-2,2-diphenylvinyl)phosphonate (65t)**65t**C₁₈H₂₀FO₃P

MW: 334.33 g/mol

According to the general procedure C, (2-bromo-2-fluoroethene-1,1-diyl)dibenzene (28 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), triethylphosphite (0.17 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc

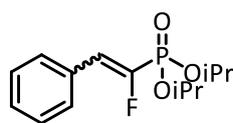
8/2, then pentane/EtOAc 8/2) to provide the compound **65t** as a yellow oil (21 mg, 51% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.38 – 7.27 (m, 10H), 4.12 - 3.85 (m, 4H), 1.18 (td, $J = 7.5$ & 0.5 Hz, 6H). **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃):** δ -121.0 (d, $J = 113.3$ Hz). **³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃):** δ 5.4 (dq, $J = 113.3$ Hz & 8.5 Hz). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 147.7 (dd, $J = 273.8$ & 237.8 Hz, 1C), 137.0 (dd, $J = 27.8$ & 8.3 Hz, 1C), 136.3 (d, $J = 12.0$ Hz, 1C), 135.9 (dd, $J = 6.0$ & 2.3 Hz, 1C), 130.6 (dd, $J = 3.0$ & 2.3 Hz, 2C), 129.9 (d, $J = 5.3$ Hz, 2C), 128.8 (d, $J = 5.3$ Hz, 2C), 128.2 (d, $J = 6.0$ Hz, 4C), 63.1 (d, $J = 6.0$ Hz, 2C), 16.2 (d, $J = 6.8$ Hz, 2C); **IR:** 2979, 1642, 1444, 1308, 1212, 1179, 1023, 970, 936, 771, 570; **HRMS (TOF-ESI⁺)** m/z calcd for [M+H]⁺ C₁₈H₂₁FO₃P 335.1212; found 335.1217.

Diethyl ((9*H*-fluoren-9-ylidene)-4-fluoromethylene)phosphonate (65u):**65u**C₁₈H₁₈FO₃P

MW: 332.31 g/mol

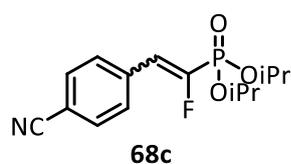
According to the general procedure C, 9-(bromofluoromethylene)-9*H*-fluorene (28 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), triethylphosphite (0.17 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2, then pentane/EtOAc 8/2) to provide the compound **65u** as a yellow oil (16 mg, 48% yield). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 8.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 4.37 – 4.19 (m, 4H), 1.39 (t, J = 7.5 Hz, 6H). **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃):** δ – 110.3 (d, J = 105.6 Hz). **³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃):** δ 4.2 (dq, J = 105.6 & 7.3 Hz). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 150.9 (dd, J = 283.5 & 235.5 Hz, 1C), 141.3 (d, J = 3.8 Hz, 1C), 140.3 (s, 1C), 136.1 (d, J = 12.0 Hz, 1C), 132.5 (dd, J = 8.3 & 1.5 Hz, 1C), 130.0 (dd, J = 32.3 & 2.3 Hz, 2C), 128.2 (d, J = 19.5 Hz, 2C), 128.0 (d, J = 19.5 Hz, 2C), 126.9 (d, J = 1.5 Hz, 1C), 119.8 (m, 2C), 63.8 (d, J = 5.3 Hz, 2C), 16.4 (d, J = 2.3 Hz, 2C); **IR:** 2984, 2908, 1716, 1600, 1449, 1266, 1161, 1109, 1014, 976, 779, 730, 564, 531; **HRMS (TOF-ESI⁺)** m/z calcd for [M+H]⁺ C₁₈H₁₉FO₃P 333.1056; found 333.1043.

Diisopropyl (1-fluoro-2-phenylvinyl)phosphonate (68b)**68b**C₁₄H₂₀FO₃P

MW: 286.28 g/mol

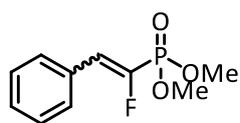
According to the general procedure C, (2-bromo-2-fluorovinyl)benzene (20 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), triisopropylphosphite (0.25 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture was

purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2, then pentane/EtOAc 8/2) to provide the compound **68b** as a colorless oil (*E*-isomer = 9 mg, 59% yield. *Z*-isomer = 9 mg, 68%). *E*-isomer: 20% of the *Z*-isomer was detected because of the difficulty of purification. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**: δ 7.63 – 7.60 (m, 2H), 7.39 – 7.37 (m, 3H), 6.74 (dd, *J* = 42.2 & 8.7 Hz, 1H), 4.84 – 4.65 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H). **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)**: δ -114.3 (dd, *J* = 112.8 & 30.0 Hz, *Z* mino), -127.0 (dd, *J* = 97.8 & 42.2 Hz, *E* majo). **³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃)**: δ 3.4 (dm, *J* = 97.8 Hz). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)**: δ 151.1 (dd, *J* = 284.3 & 233.3 Hz, 1C), 131.5 (dd, *J* = 14.3 & 1.5 Hz, 1C), 130.1 (d, *J* = 7.5 Hz, 2C), 129.5 (d, *J* = 2.3 Hz, 1C), 128.9 (s, 2C), 122.6 (d, *J* = 30.0 Hz, 1C), 72.4 (d, *J* = 6.0 Hz, 2C), 24.2 (d, *J* = 3.8 Hz, 2C), 23.9 (d, *J* = 4.5 Hz, 2C); **IR**: 2982, 2935, 1726, 1495, 1262, 1095, 988, 758, 693, 528; **HRMS (TOF-ESI⁺)** *m/z* calcd for [M+H]⁺ C₁₄H₂₁FO₃P 287.1212; found 287.1216. *Z*-isomer: **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**: δ 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.27 – 7.23 (m, 3H), 6.97 (dd, *J* = 30.0 & 30.0 Hz, 1H), 4.71 – 4.56 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H). **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)**: δ -114.3 (dd, *J* = 112.8 & 30.0 Hz). **³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃)**: δ 1.5 (ddt, *J* = 111.5 & 29.0 & 7.3 Hz). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)**: δ 151.8 (dd, *J* = 265.5 & 228.8 Hz, 1C), 130.7 (dd, *J* = 11.3 & 1.5 Hz, 1C), 129.8 (dd, *J* = 1.9 & 1.9 Hz, 2C), 128.8 (s, 1C), 128.3 (s, 2C), 125.3 (dd, *J* = 27.8 & 21.0, 1C), 72.3 (d, *J* = 6.0 Hz, 2C), 24.1 (d, *J* = 3.8 Hz, 2C), 23.6 (d, *J* = 4.5 Hz, 2C); **IR**: 2982, 1387, 1262, 1103, 992; **HRMS (TOF-ESI⁺)** *m/z* calcd for [M+H]⁺ C₁₄H₂₁FO₃P 287.1212; found 287.1207.

Diisopropyl (2-(4-cyanophenyl)-1-fluorovinyl)phosphonate (68c)

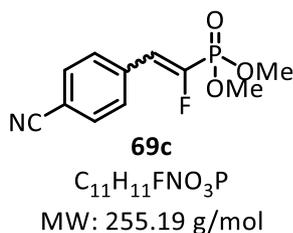
$C_{15}H_{19}FNO_3P$
MW: 311.29 g/mol

According to the general procedure C, 4-(2-bromo-2-fluorovinyl)benzotrile (23 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), triisopropylphosphite (0.25 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2, then pentane/EtOAc 8/2 to 7/3) to provide the compound **68c** as a colorless oil (*E*-isomer = 13 mg, 91% yield; *Z*-isomer = 13 mg, 77%). *E*-isomer: 17% of the *Z*-isomer was detected because of the difficulty of purification. **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)**: δ 7.71-7.67 (m, 4H, *E* major), 7.64 (m, 4H, *Z* minor), 6.99 (dd, $J = 30.0$ & 30.0 Hz, 1H, *Z* minor), 6.73 (dd, $J = 40.3$ & 9.0 Hz, 1H, *E* major), 4.85-4.66 (m, 2H), 1.38 (dd, $J = 15.0$ & 6.0 Hz, 12H, *E* major), 1.29 (dd, $J = 15.0$ & 6.0 Hz, 12H, *Z* minor). **^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$)**: δ -109.4 (dd, $J = 104.8$ & 30.0 Hz, *Z* minor), -120.5 (dd, $J = 99.7$ & 40.3 Hz, *E* major). **^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$)**: δ 1.8 (dm, $J = 99.7$ Hz, *E* major), 0.1 (ddt, $J = 104.8$, 27.8 & 7.3 Hz, *Z* minor). **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)**: δ 153.8 (dd, $J = 291$ & 232.5 Hz, 1C), 135.8 (dd, $J = 14.3$ & 1.5 Hz, 1C), 132.6 (s, 2C, *E* major), 132.0 (s, 2C, *Z* minor), 130.4 (d, $J = 8.3$ Hz, 2C), 120.3 (d, $J = 30.0$ Hz, 1C), 118.6 (s, 1C), 112.7 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C), 73.1 (d, $J = 6.0$ Hz, 2C, minor), 72.9 (d, $J = 6.0$ Hz, 2C, major), 24.14 (d, $J = 3.8$ Hz, 2C, *E* major), 24.08 (d, $J = 4.5$ Hz, 2C, *Z* minor), 23.9 (d, $J = 5.3$ Hz, 2C, *E* major), 23.7 (d, $J = 5.3$ Hz, 2C, *Z* minor); **IR**: 2982, 2935, 2229, 1652, 1259, 1091, 983, 887, 770, 577; **HRMS (TOF-ESI $^+$) m/z** calcd for $[M+H]^+$ $C_{15}H_{20}FNO_3P$ 312.1165; found 312.1155. *Z*-isomer: **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)**: δ 7.67 – 7.60 (m, 4H), 6.99 (dd, $J = 28.9$ & 28.9 Hz, 1H), 4.79-4.64 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). **^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$)**: δ -109.4 (dd, $J = 104.8$ & 28.9 Hz). **^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$)**: δ 0.1 (ddt, $J = 104.8$, 28.9 & 7.3 Hz). **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)**: δ 154.0 (dd, $J = 273.0$ & 226.5 Hz, 1C), 135.7 (dd, $J = 12.0$ & 1.5 Hz, 1C), 132.0 (s, 2C), 130.5 (dd, $J = 1.5$ & 1.5 Hz, 2C), 123.5 (dd, $J = 22.5$ Hz, 1C), 118.7 (s, 1C), 112.2 (s, 1C), 73.1 (d, $J = 6.0$ Hz, 2C), 24.1 (d, $J = 4.5$ Hz, 2C), 23.7 (d, $J = 5.3$ Hz, 2C); **IR**: 2983, 2935, 2228, 1376, 1261, 1118, 1098, 986, 886, 829, 772, 563, 504; **HRMS (TOF-ESI $^+$) m/z** calcd for $[M+H]^+$ $C_{15}H_{20}FNO_3P$ 312.1165; found 312.1154.

Dimethyl (1-fluoro-2-phenylvinyl)phosphonate (69b)**69b**C₁₀H₁₂FO₃P

MW: 230.18 g/mol

According to the general procedure C, (2-bromo-2-fluorovinyl)benzene (20 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), trimethylphosphite (0.12 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2, then pentane/EtOAc 8/2) to provide the compound **69b** as a colorless oil (*E*-isomer = 8 mg, 64% yield; *Z*-isomer = 6 mg, 57% yield). *E*-isomer: **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**: 7.64-7.61 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 3H), 6.75 (dd, *J* = 42.2 & 10.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)**: δ -127.0 (dd, *J* = 101.2 & 42.2 Hz). **³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃)**: δ 8.9 (dm, *J* = 101.2 Hz). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)**: δ 148.9 (dd, *J* = 283.5 & 236.3 Hz, 1C), 131.1 (dd, *J* = 15.0 & 1.5 Hz, 1C), 130.3 (d, *J* = 7.5 Hz, 2C), 129.8 (d, *J* = 2.3 Hz, 1C), 129.0 (s, 2C), 124.1 (d, *J* = 22.3 Hz, 1C), 53.6 (d, *J* = 5.3 Hz, 2C); **IR**: 2956, 2854, 1726, 1657, 1495, 1450, 1265, 1183, 1096, 1023, 834, 756, 692, 531; **HRMS (TOF-ESI⁺)** *m/z*: calcd for [M+H]⁺ C₁₀H₁₂FO₃P 231.0586; found 231.0593. *Z*-isomer: **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**: 7.51-7.47 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.14 (dd, *J* = 29.1 & 29.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H). **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)**: δ -116.7 (dd, *J* = 109.5 & 29.1 Hz). **³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃)**: δ 6.5 (ddsept, *J* = 109.5, 29.1 & 11.8 Hz). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)**: δ 150.3 (dd, *J* = 288.0 & 229.5 Hz, 1C), 130.2 (dd, *J* = 11.3 & 2.3 Hz, 1C), 129.6 (dd, *J* = 2.3 & 1.5 Hz, 2C), 129.1 (s, 1C), 128.4 (s, 2C), 126.5 (dd, *J* = 27.8 & 20.3 Hz, 1C), 53.6 (d, *J* = 6.0 Hz, 2C); **IR**: 2838, 1583, 1455, 1416, 1229, 1206, 1156, 1127, 1077, 1059, 1033, 817, 795, 612; **HRMS (TOF-ESI⁺)** *m/z*: calcd for [M+H]⁺ C₁₀H₁₃FO₃P 231.0586; found 231.0589.

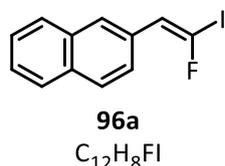
Dimethyl (2-(4-cyanophenyl)-1-fluorovinyl)phosphonate (69c)

According to the general procedure C, 4-(2-bromo-2-fluorovinyl)benzotrile (23 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), Mes-Acr (0.13 mL at [0.038 M], 0.005 mmol, 0.05 equiv.), trimethylphosphite (0.12 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) and DIPEA (21 μ L, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) were reacted in 0.87 mL of MeCN. The reaction mixture was irradiated for 15 h. The reaction mixture was purified by flash silica gel chromatography (toluene/EtOAc 8/2, then pentane/EtOAc 8/2) to provide the compound **69c** as a colorless oil (*E*-isomer = 6 mg, 51% yield; *Z*-isomer = 10 mg, 73% yield). *E*-isomer: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.72-7.66 (m, 4H), 6.75 (dd, $J = 39.2$ & 9.0 Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 12.0$ Hz, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -121.4 (dd, $J = 96.4$ & 39.2 Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (dm, $J = 96.4$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 151.6 (dd, $J = 290.3$ & 234.0 Hz, 1C), 135.4 (dd, $J = 14.3$ & 1.5 Hz, 1C), 132.6 (s, 2C), 130.5 (d, $J = 8.3$ Hz, 2C), 121.8 (d, $J = 29.3$ Hz, 1C), 118.5 (s, 1C), 113.0 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C), 53.8 (d, $J = 5.3$ Hz, 2C); IR: 2922, 2854, 2228, 1654, 1604, 1462, 1410, 1266, 1181, 1115, 1089, 1026, 825, 767, 588, 573, 415; HRMS (TOF-ESI $^+$) m/z calcd for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{12}FNO_3P$ 256.0539; found 256.0525. *Z*-isomer: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.63 (m, 4H), 7.10 (dd, $J = 29.5$ & 29.5 Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 12.0$ Hz, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -111.6 (dd, $J = 106.2$ & 29.5 Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ 5.1 (ddsept, $J = 106.2$ & 29.5 & 12.1 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 152.2 (dd, $J = 272.3$ & 226.5 Hz, 1C), 135.1 (dd, $J = 11.3$ & 1.5 Hz, 1C), 132.1 (s, 2C), 130.3 (dd, $J = 1.5$ & 1.5 Hz, 2C), 124.8 (dd, $J = 27.0$ & 21.8 Hz, 1C), 118.6 (s, 1C), 112.6 (s, 1C), 53.8 (d, $J = 6.0$ Hz, 2C); IR: 2921, 2226, 1261, 1026, 902, 831, 782, 630, 554, 531, 503, 417; HRMS (TOF-ESI $^+$) m/z calcd for $[M+H]^+$ $C_{11}H_{12}FNO_3P$ 256.0539; found 256.0550.

3.3. gem-Iodofluoroalkenes

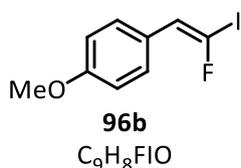
HRMS analyses were missing for several compounds because the adapted ionization source is out of order.

(*E*)-2-(2-Fluoro-2-iodovinyl)naphthalene ((*E*)-96a)

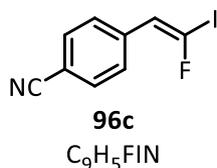


According to the general procedure D, (*Z*)-2-fluoro-3-(naphthalen-2-yl)acrylic acid (22 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), I₂ (76 mg, 3.0 equiv.) and K₃PO₄ (21 mg, 1.0 equiv.) were reacted at 100 °C for 16 h, in MeCN. The purification was done by flash silica gel chromatography (pentane) to provide the compound (*E*)-96a as a colorless oil (7 mg, 23%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.85-7.78 (m, 4H), 7.56 (dd, *J* = 9.0 & 1.8 Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 6.36 (d, *J* = 37.8 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -62.2 (d, *J* = 37.8 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 133.3 (s, 1C), 132.9 (d, *J* = 2.3 Hz, 1C), 131.2 (d, *J* = 3.8 Hz, 1C), 128.42 (s, 1C), 128.37 (s, 1C), 127.7 (s, 1C), 127.6 (d, *J* = 7.5 Hz, 1C), 126.64 (s, 1C), 126.57 (s, 1C), 125.9 (d, *J* = 7.5 Hz, 1C), 123.0 (d, *J* = 2.3 Hz, 1C), 105.0 (d, *J* = 341.3 Hz, 1C); IR: 2956, 2921, 2852, 1625, 1504, 1462, 1377, 1273, 1018, 739; HRMS (TOF-ESI⁺) *m/z* calcd for [M+H]⁺ C₁₂H₉FI 298.9733 ; found 298.9732.

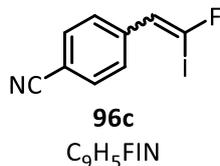
(*E*)-1-(2-Fluoro-2-iodovinyl)-4-methoxybenzene ((*E*)-96b)



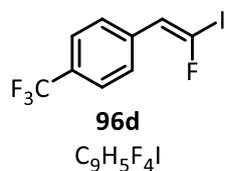
According to the general procedure D, (*Z*)-2-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)acrylic acid (20 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), I₂ (76 mg, 3.0 equiv.) and K₃PO₄ (21 mg, 1.0 equiv.) were reacted at 100 °C for 16 h, in 3.4 mL of MeCN. The purification was done by flash silica gel chromatography (pentane/EtOAc, 96/4) to provide the compound (*E*)-96b as a yellow solid (23 mg, 82%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.12 (d, *J* = 37.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -66.1 (d, *J* = 37.2 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 159.3 (d, *J* = 3.0 Hz, 1C), 129.7 (d, *J* = 6.8 Hz, 2C), 126.6 (d, *J* = 3.8 Hz, 1C), 122.2 (d, *J* = 3.0 Hz, 1C), 114.1 (s, 2C), 102.6 (d, *J* = 339.0 Hz, 1C), 55.4 (s, 1C). IR: 2931, 2834, 1603, 1508, 1248, 1179, 1021, 851, 796, 552, 531. HRMS (TOF-AP⁺) *m/z* calcd for [M+H]⁺ C₉H₉FIO 278.9682 ; found 278.9679.

(E)-4-(2-Fluoro-2-iodovinyl)benzonitrile ((E)-96c)

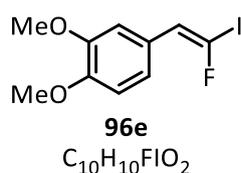
According to the general procedure D, (Z)-3-(4-cyanophenyl)-2-fluoroacrylic acid (19 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), I₂ (76 mg, 3.0 equiv.) and K₃PO₄ (21 mg, 1.0 equiv.) were reacted at 100 °C for 16 h, in 0.5 mL of MeCN. The purification was done by flash silica gel chromatography (pentane) to provide the compound **(E)-96c** as a colorless oil (5 mg, 18%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.25 (d, *J* = 36.3 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -57.0 (d, *J* = 36.3 Hz). Selected ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 132.6 (s, 2C), 128.7 (d, *J* = 7.7 Hz, 2C), 121.6 (d, *J* = 2.5 Hz, 1C). The low concentration of the product did not allow to detect the other carbon atoms; IR: 2918, 2879, 2218, 1629, 1602, 1410, 1273, 1041, 867, 816, 742, 565.

(Z)-4-(2-Fluoro-2-iodovinyl)benzonitrile ((Z)-96c)

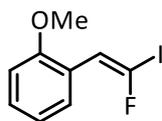
According to the general procedure D, (E)-3-(4-cyanophenyl)-2-fluoroacrylic acid (19 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), I₂ (76 mg, 3.0 equiv.) and K₃PO₄ (19 mg, 1.0 equiv.) were reacted at 100 °C for 16 h, in 0.5 mL of MeCN. The purification was done by flash silica gel chromatography (pentane/EtOAc, 96/4) to provide the compound **(Z)-96c** as a colorless oil (*E/Z* mixture = 12/88; 14 mg; 51%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, *Z*), 7.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, *E*), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 18.0 Hz, *Z*), 6.25 (d, *J* = 36.3 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -54.0 (d, *J* = 18.0 Hz, *Z*), -57.0 (d, *J* = 36.3 Hz, *E*). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 137.6 (d, *J* = 9.8 Hz, 1C), 132.6 (s, 2C, *E*), 132.4 (s, 2C, *Z*), 129.2 (d, *J* = 3.0 Hz, 2C, *Z*), 128.7 (d, *J* = 7.5 Hz, 2C, *E*), 118.7 (s, 1C), 118.7 (d, *J* = 21.8 Hz, 1C), 118.9 (s, 1C), 111.6 (d, *J* = 328.5 Hz, 1C). IR: 2922, 2875, 2219, 1628, 1602, 1500, 1409, 1273, 1206, 1130, 1043, 865, 820, 746, 565, 531, 550.

(E)-1-(2-Fluoro-2-iodovinyl)-4-(trifluoromethyl)benzene ((E)-96d)

According to the general procedure D, (Z)-2-fluoro-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (23 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), I₂ (76 mg, 3.0 equiv.) and K₃PO₄ (21 mg, 1.0 equiv.) were reacted at 100 °C for 16 h, in 0.5 mL of MeCN. The purification was done by flash silica gel chromatography (pentane/EtOAc, 96/4) to provide the compound **(E)-96d** as a colorless oil (10 mg, 33%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.26 (d, *J* = 36.7 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -59.1 (d, *J* = 36.7 Hz), -62.7 (s). Selected ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 128.4 (d, *J* = 7.5 Hz, 2C), 125.7 (q, *J* = 3.8 Hz, 2C), 121.8 (d, *J* = 1.5 Hz, 1C). IR: 2923, 2853, 1463, 1324, 1081, 967, 803.

(E)-4-(2-Fluoro-2-iodovinyl)-1,2-dimethoxybenzene ((E)-96e)

According to the general procedure D, (Z)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-fluoroacrylic acid (23 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), I₂ (76 mg, 3.0 equiv.) and K₃PO₄ (21 mg, 1.0 equiv.) were reacted at 100 °C for 16 h, in 3.4 mL of MeCN. The purification was done by flash silica gel chromatography (pentane/EtOAc, 9/1) to provide the compound **(E)-96e** as a yellowish solid (25 mg, 81%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.0 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.82-6.80 (m, 1H), 6.12 (d, *J* = 37.5 Hz, 1C), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -65.9 (d, *J* = 37.5 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 149.0 (d, *J* = 3.0 Hz, 1C), 148.8 (s, 1C), 126.8 (d, *J* = 3.0 Hz, 1C), 122.4 (d, *J* = 2.3 Hz, 1C), 121.3 (d, *J* = 6.8 Hz, 1C), 111.2 (d, *J* = 8.3 Hz, 1C), 111.0 (s, 1C), 102.7 (d, *J* = 339.0 Hz, 1C), 56.0 (s, 1C), 55.9 (s, 1C). IR: 2990, 2938, 2839, 1632, 1511, 1465, 1264, 1227, 1157, 1143, 1044, 1021, 946, 856, 800, 765, 623, 550. HRMS (TOF-AP⁺) *m/z* calcd for [M+H]⁺ C₁₀H₁₁FIO₂ 308.9788 ; found 308.9791.

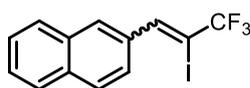
(E)-1-(2-Fluoro-2-iodovinyl)-2-methoxybenzene ((E)-96f)

96f
 C_9H_8FIO
 MW: 278.06 g/mol

According to the general procedure D, (Z)-2-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)acrylic acid (20 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), I_2 (76 mg, 3.0 equiv.) and K_3PO_4 (21 mg, 1.0 equiv.) were reacted at 100 °C for 16 h, in 0.5 mL of MeCN. The purification was done by flash silica gel chromatography (pentane/EtOAc, 98/2) to provide the compound **(E)-96f** as a colorless oil (17 mg, 61%). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 (dd, $J = 7.8$ & 1.3 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.4$ & 1.3 Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 38.8$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -63.6 (d, $J = 38.8$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 155.6 (s, 1C), 129.8 (d, $J = 12.2$ Hz, 1C), 129.4 (d, $J = 1.9$ Hz, 1C), 122.4 (d, $J = 3.8$ Hz, 1C), 120.8 (s, 1C), 116.5 (s, 1C), 110.6 (s, 1C), 103.8 (d, $J = 340.5$ Hz, 1C). IR: 2945, 2829, 1609, 1554, 1463, 1268, 1179, 1157, 1105, 1021, 851, 796. HRMS (TOF-AP⁺) m/z calcd for $[M]^+$ C_9H_8FIO 277.9604; found 277.9620.

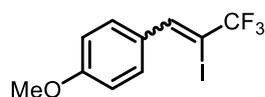
3.4. gem-Iodo(trifluoromethyl)alkenes

Some HRMS analysis were missing for several compounds because the adapted ionization source is out of order.

2-(3,3,3-Trifluoro-2-iodoprop-1-en-1-yl)naphthalene (99a)

99a
 $C_{13}H_8F_3I$
 MW: 348.11 g/mol

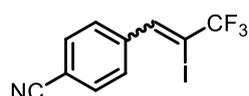
According to the general procedure D, 3-(naphthalen-2-yl)-2-(trifluoromethyl)acrylic acid (27 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), I_2 (76 mg, 3.0 equiv.) and K_3PO_4 (21 mg, 1.0 equiv.) were reacted at 100 °C for 16 h, in 3.4 mL of MeCN. The purification was done by flash silica gel chromatography (pentane) to provide the compound **99a** as a colorless oil (*E/Z* mixture = 27/73; 8 mg; 23%). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.13 (s, 1H), 7.96-7.81 (m, 8H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.59-7.50 (m, 4H), 7.39-7.36 (m, 1H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -56.1 (s, *E*), -64.3 (s, *Z*). Selected ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 150.3 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C), 141.5 (q, $J = 5.3$ Hz, 1C), 133.8 (s, 1C), 130.3 (d, $J = 4.5$ Hz, 1C), 132.88 (s, 1C), 132.85 (s, 1C), 132.0 (s, 1C), 129.3 (m, 2C), 128.62 (s, 1C), 128.55 (s, 1C), 128.3 (s, 1C), 128.2 (s, 1C), 128.1 (s, 1C), 128.0 (s, 1C), 127.9 (s, 1C), 127.5 (s, 1C), 127.2 (s, 1C), 126.9 (s, 1C), 126.8 (s, 1C), 125.7 (s, 1C), 125.5 (q, $J = 2.3$ Hz, 1C), 121.4 (q, $J = 270.0$ Hz, 1C), one carbon bearing fluorine and iodine was not observed, the CF_3 was not observed. IR: 2953, 2919, 1621, 1465, 1380, 1112, 1273, 1015, 739.

1-Methoxy-4-(3,3,3-trifluoro-2-iodoprop-1-en-1-yl)benzene (99b)**99b**C₁₀H₈F₃O

MW: 328.07 g/mol

According to the general procedure D, 3-(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylic acid (25 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), I₂ (76 mg, 3.0 equiv.) and K₃PO₄ (21 mg, 1.0 equiv.) were reacted at 100 °C for 16 h, in 3.4 mL of MeCN. The purification was done by flash silica gel chromatography (pentane/EtOAc, 98/2) to provide the compound **99b**

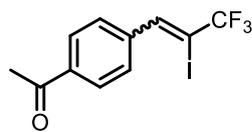
as a colorless oil (*E/Z* mixture = 30/70; 23 mg; 70%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.71-7.68 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H). **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃):** δ -56.0 (s, *E*), -64.0 (s, *Z*). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 161.1 (s, 1C), 160.4 (s, 1C), 150.0 (q, *J* = 3.8 Hz, 1C), 140.6 (q, *J* = 5.8 Hz, 1C), 131.0 (s, 2C), 130.3 (q, *J* = 2.3 Hz, 1C), 128.2 (s, 1C), 126.5 (s, 2C), 121.6 (q, *J* = 269.3 Hz, 1C), 121.0 (q, *J* = 271.5 Hz, 1C), 113.9 (s, 2C), 113.82 (s, 2C), 82.5 (q, *J* = 34.5 Hz, 1C), 81.2 (q, *J* = 36.8 Hz, 1C), 55.5 (s, 1C), 55.4 (s, 1C). **IR:** 2935, 2840, 1626, 1603, 1510, 1252, 1214, 1176, 1119, 1154, 1030, 915, 892, 825, 525.

4-(3,3,3-Trifluoro-2-iodoprop-1-en-1-yl)benzonitrile (99c)**99c**C₁₀H₅F₃N

MW: 323.06 g/mol

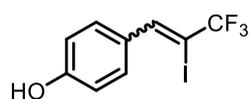
According to the general procedure D, 3-(4-cyanophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylic acid (24 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), I₂ (76 mg, 3.0 equiv.) and K₃PO₄ (21 mg, 1.0 equiv.) were reacted at 100 °C for 16 h, in

0.5 mL of MeCN. The purification was done by flash silica gel chromatography (pentane/EtOAc, 95/5) to provide the compound **99c** as a colorless oil (*E/Z* mixture = 28/72; 24 mg; 74%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.76-7.65 (m, 9H), 7.38-7.35 (m, 1H). **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃):** δ -56.5 (s, *E*), -65.0 (s, *Z*). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 147.8 (q, *J* = 3.5 Hz, 1C), 140.2 (s, 1C), 140.0 (q, *J* = 5.9 Hz, 1C), 139.3 (s, 1C), 132.4 (s, 2C), 132.2 (s, 2C), 129.5 (s, 2C), 128.7 (q, *J* = 2.3 Hz, 2C), 121.0 (q, *J* = 270.8 Hz, 1C), 120.6 (q, *J* = 272.8 Hz, 1C), 118.4 (s, 2C), 113.4 (s, 1C), 112.9 (s, 1C), 90.1 (q, *J* = 35.7 Hz, 1C), 87.0 (q, *J* = 36.8 Hz, 1C). **IR:** 2945, 2228, 1644, 1605, 1279, 1073, 915, 892.

1-(4-(3,3,3-Trifluoro-2-iodoprop-1-en-1-yl)phenyl)ethan-1-one (99d)**99d**C₁₁H₈F₃IO

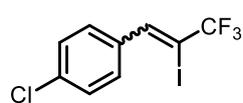
MW: 340.08 g/mol

According to the general procedure D, 3-(4-acetylphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylic acid (26 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), I₂ (76 mg, 3.0 equiv.) and K₃PO₄ (21 mg, 1.0 equiv.) were reacted at 100 °C for 16 h, in 0.5 mL of MeCN. The purification was done by flash silica gel chromatography (pentane/EtOAc, 94/6) to provide the compound **99d** as a colorless oil (*E/Z* mixture = 30/70; 10 mg; 29%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 8.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, *Z*), 7.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, *E*), 7.81 (s, 1H, *E*), 7.70-7.67 (m, 3H, *Z*), 7.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, *E*), 2.64 (s, 3H, *Z*), 2.61 (s, 3H, *E*). **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃):** δ -56.4 (s, *E*), -64.8 (s, *Z*). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 197.5 (s, 2C), 148.9 (q, *J* = 3.8 Hz, 1C), 140.7 (q, *J* = 6.0 Hz, 1C), 140.3 (s, 1C), 139.3 (s, 1C), 137.8 (s, 1C), 137.2 (s, 1C), 129.1 (s, 2C), 128.6 (s, 4C), 128.4 (s, 2C), 121.2 (q, *J* = 273.0 Hz, 1C), 120.0 (q, *J* = 273.0 Hz, 1C), 88.7 (q, *J* = 35.3 Hz, 1C), 85.9 (q, *J* = 36.8 Hz, 1C), 26.9 (s, 1C), 26.8 (s, 1C). **IR:** 2923, 2549, 1669, 1603, 1254, 1213, 1158, 1126, 921, 829, 671, 594.

4-(3,3,3-Trifluoro-2-iodoprop-1-en-1-yl)phenol (99e)**99e**C₉H₆F₃IO

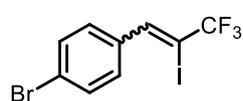
MW: 314.05 g/mol

According to the general procedure D, 3-(4-hydroxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylic acid (23 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), I₂ (76 mg, 3.0 equiv.) and K₃PO₄ (21 mg, 1.0 equiv.) were reacted at 100 °C for 16 h, in 0.5 mL of MeCN. The purification was done by flash silica gel chromatography (pentane/EtOAc, 9/1) to provide the compound **99e** as a colorless oil (*E/Z* mixture = 23/77; 18 mg; 57%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 8.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 5H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H). **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃):** δ -64.0 (s, *E*), -64.3 (s, *Z*). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 157.3 (s, 1C), 156.3 (s, 1C), 140.5 (q, *J* = 5.3 Hz, 1C), 139.1 (q, *J* = 8.3 Hz, 1C), 131.4 (s, 2C), 131.2 (s, 2C), 128.7 (s, 1C), 126.8 (s, 1C), 121.6 (q, *J* = 270.0 Hz, 1C), 115.5 (s, 2C), 114.9 (s, 2C), 85.3 (q, *J* = 38.3 Hz, 1C), 82.8 (q, *J* = 34.5 Hz, 1C). The carbon bearing CF₃ and iodine of the minor isomer was not observed. **IR:** 3354, 2925, 1627, 1606, 1592, 1511, 1487, 1257, 1206, 1153, 1121, 917, 894, 826, 690, 521.

1-Chloro-4-(3,3,3-trifluoro-2-iodoprop-1-en-1-yl)benzene (99f)**99f**C₉H₅ClF₃I

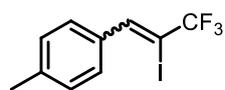
MW: 332.49 g/mol

According to the general procedure D, 3-(4-chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylic acid (25 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), I₂ (76 mg, 3.0 equiv.) and K₃PO₄ (21 mg, 1.0 equiv.) were reacted at 100 °C for 16 h, in 0.5 mL of MeCN. The purification was done by flash silica gel chromatography (pentane) to provide the compound **99f** as a colorless oil (*E/Z* mixture = 27/73; 22 mg; 66%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 3H), 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -56.3 (s, *E*), -64.6 (s, *Z*). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 148.9 (q, *J* = 3.8 Hz, 1C), 140.4 (q, *J* = 5.3 Hz, 1C), 136.0 (s, 1C), 135.3 (s, 1C), 134.3 (s, 1C), 133.0 (s, 1C), 130.3 (s, 2C), 129.6 (q, *J* = 2.3 Hz, 2C), 128.9 (s, 2C), 127.7 (s, 2C), 121.3 (q, *J* = 270.0 Hz, 1C), 120.5 (q, *J* = 228.0 Hz, 1C), 87.0 (q, *J* = 35.3 Hz, 1C), 84.6 (q, *J* = 36.8 Hz, 1C). IR: 2925, 1622, 1591, 1490, 1405, 1354, 1259, 1205, 1161, 1130, 1097, 1015, 920, 817, 723.

1-Bromo-4-(3,3,3-trifluoro-2-iodoprop-1-en-1-yl)benzene (99g)**99g**C₉H₅BrF₃I

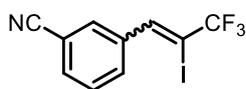
MW: 376.94 g/mol

According to the general procedure D, 3-(4-bromophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylic acid (30 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), I₂ (76 mg, 3.0 equiv.) and K₃PO₄ (21 mg, 1.0 equiv.) were reacted at 100 °C for 16 h, in 0.5 mL of MeCN. The purification was done by flash silica gel chromatography (pentane) to provide the compound **99g** as a colorless oil (*E/Z* mixture = 26/74; 24 mg; 64%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 4H), 7.51-7.48 (m, 4H), 7.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -56.3 (s, *E*), -64.6 (s, *Z*). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 148.9 (q, *J* = 3.8 Hz, 1C), 140.4 (q, *J* = 6.0 Hz, 1C), 134.7 (s, 1C), 133.4 (s, 1C), 131.9 (s, 2C), 131.7 (s, 2C), 130.5 (s, 2C), 129.8 (q, *J* = 2.3 Hz, 2C), 124.3 (s, 1C), 123.6 (s, 1C), 121.4 (q, *J* = 270.8 Hz, 1C), 120.8 (q, *J* = 272.3 Hz, 1C), 87.0 (q, *J* = 35.3 Hz, 1C), 84.7 (q, *J* = 36.8 Hz, 1C). IR: 2925, 1633, 1588, 1487, 1259, 1210, 1160, 1127, 1011, 917, 812, 715.

1-Methyl-4-(3,3,3-trifluoro-2-iodoprop-1-en-1-yl)benzene (99h)**99h**C₁₀H₈F₃I

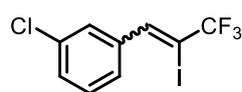
MW: 312.07 g/mol

According to the general procedure D, 3-(*p*-tolyl)-2-(trifluoromethyl)acrylic acid (23 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), I₂ (76 mg, 3.0 equiv.) and K₃PO₄ (21 mg, 1.0 equiv.) were reacted at 100 °C for 16 h, in 3.4 mL of MeCN. The purification was done by flash silica gel chromatography (pentane) to provide the compound **99h** as a colorless oil (*E/Z* mixture = 24/76; 12 mg; 38%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.76 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 4H), 7.26-7.17 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃):** δ -56.1 (s, *E*), -64.3 (s, *Z*). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 150.4 (q, *J* = 3.8 Hz, 1C), 141.3 (q, *J* = 6.0 Hz, 1C), 140.4 (s, 1C), 139.5 (s, 1C), 131.5 (s, 1C), 129.3 (s, 4C), 129.1 (s, 2C), 129.1 (q, *J* = 0.8 Hz, 2C), 128.4 (q, *J* = 3.0 Hz, 1C), 121.4 (q, *J* = 277.5 Hz, 1C), 120.8 (q, *J* = 71.5 Hz, 1C), 84.5 (q, *J* = 30.0 Hz, 1C), 82.8 (q, *J* = 36.8 Hz, 1C), 21.7 (s, 1C), 21.5 (s, 1C). **IR:** 2949, 2920, 2854, 2849, 1561, 1466, 1263, 1139.

3-(3,3,3-Trifluoro-2-iodoprop-1-en-1-yl)benzonitrile (99i)**99i**C₁₀H₅F₃IN

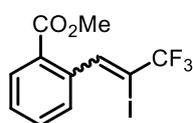
MW: 323.06 g/mol

According to the general procedure D, 3-(3-cyanophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylic acid (23 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), I₂ (76 mg, 3.0 equiv.) and K₃PO₄ (21 mg, 1.0 equiv.) were reacted at 100 °C for 16 h, in 0.5 mL of MeCN. The purification was done by flash silica gel chromatography (pentane/EtOAc, 96/4) to provide the compound **99i** as a colorless oil (*E/Z* mixture = 29/71; 20 mg; 62 %). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.89 (m, 1H), 7.81-7.70 (m, 4H), 7.67-7.48 (m, 5H). **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃):** δ -56.5 (s, *E*), -64.9 (s, *Z*). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ 147.3 (q, *J* = 3.0 Hz, 1C), 139.5 (q, *J* = 5.3 Hz, 1C), 137.1 (s, 1C), 136.2 (s, 1C), 133.1 (2C), 132.5 (s, 2C), 132.3-132.2 (m, 2C), 131.5-131.4 (m, 1C), 129.6 (s, 1C), 129.4 (s, 1C), 121.0 (q, *J* = 270.8 Hz, 1C), 120.7 (q, *J* = 273.0 Hz, 1C), 118.2 (s, 1C), 113.1 (s, 1C), 113.0 (s, 1C), 90.0 (q, *J* = 36.0 Hz, 1C), 87.0 (q, *J* = 36.8 Hz, 1C). **IR:** 2927, 2232, 1630, 1578, 1479, 1348, 1264, 1171, 1127, 955, 909, 797, 684, 594, 508.

1-Chloro-3-(3,3,3-trifluoro-2-iodoprop-1-en-1-yl)benzene (99j)**99j**C₉H₅ClF₃I

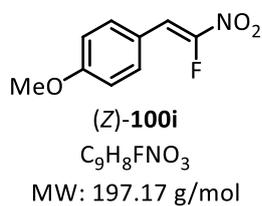
MW: 332.49 g/mol

According to the general procedure D, 3-(3-chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylic acid (24 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), I₂ (76 mg, 3.0 equiv.) and K₃PO₄ (25 mg, 1.0 equiv.) were reacted at 100 °C for 16 h, in 0.5 mL of MeCN. The purification was done by flash silica gel chromatography (pentane) to provide the compound **99j** as a colorless oil (*E/Z* mixture = 32/68; 14 mg; 42 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.75-7.70 (m, 2H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.44-7.26 (m, 7H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -57.4 (s, *E*), -64.8 (s, *Z*). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 147.1 (q, *J* = 3.0 Hz, 1C), 140.0 (q, *J* = 6.0 Hz, 1C), 134.7 (s, 1C), 134.2 (s, 1C), 133.7 (s, 1C), 132.5 (s, 1C), 130.9 (s, 1C), 130.4 (s, 1C), 130.06-130.02 (m, 2C), 129.9 (s, 1C), 129.4 (s, 1C), 126.7 (s, 2C), 121.3 (q, *J* = 270.0 Hz, 1C), 120.4 (q, *J* = 272.3 Hz, 1C), 90.4 (q, *J* = 36.0 Hz, 1C), 85.8 (q, *J* = 36.0 Hz, 1C).

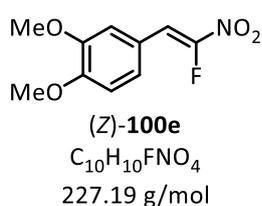
Methyl 2-(3,3,3-trifluoro-2-iodoprop-1-en-1-yl)benzoate (99k)**99k**C₁₁H₈F₃IO₂

MW: 356.08 g/mol

According to the general procedure D, 3-(2-(methoxycarbonyl)phenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylic acid (27 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), I₂ (76 mg, 3.0 equiv.) and K₃PO₄ (21 mg, 1.0 equiv.) were reacted at 100 °C for 16 h, in 0.5 mL of MeCN. The purification was done by flash silica gel chromatography (pentane/EtOAc, 96/4) to provide the compound **99k** as a colorless oil (*E/Z* mixture = 27/73; 11 mg; 31 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (m, 4H), 7.65-7.25 (m, 6H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -56.7 (s, *E*), -64.7 (s, *Z*). **Selected** ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.5 (s, 1C), 166.4 (s, 1C), 150.5 (q, *J* = 3.8 Hz, 1C), 144.2 (q, *J* = 6.8 Hz, 1C), 138.1 (s, 1C), 138.0 (s, 1C), 132.7 (s, 1C), 132.5 (s, 1C), 131.0 (s, 1C), 130.7 (s, 1C), 129.9 (s, 1C), 129.6 (q, *J* = 3.0 Hz, 1C), 129.3 (s, 1C), 128.9 (s, 1C), 125.5 (s, 1C), 127.6 (s, 1C), 121.3 (q, *J* = 270.0 Hz, 1C), 88.1 (q, *J* = 36.0 Hz, 1C), 52.6 (s, 1C), 52.5 (s, 1C). The carbon atoms bearing fluorine and iodine, and CF₃ of the minor isomer were not observed.

3.5. α -Nitrofluoroalkenes**(Z)-1-(2-Fluoro-2-nitrovinyl)-4-methoxybenzene (100i)**

According to the general procedure E, (*E*)-1-(2-bromo-2-fluorovinyl)-4-methoxybenzene (23 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), FeNO₃·9H₂O (121 mg, 3.0 equiv.) were reacted at 80 °C for 4 h, in 1.2 mL of 1,4-dioxane. The purification was done by flash silica gel chromatography (pentane/EtOAc, from 8/2) to provide the compound (Z)-**100i** as a yellow oil (19 mg; 96 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 26.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -114.3 (d, *J* = 26.2 Hz). Exhibited spectral data were identical to previous report.¹⁰

(Z)-4-(2-Fluoro-2-nitrovinyl)-1,2-dimethoxybenzene (100e)

According to the general procedure E, (*Z*)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-fluoroacrylic acid (23 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), FeNO₃·9H₂O (121 mg, 3.0 equiv.) and Cs₂CO₃ (39 mg, 1.2 equiv.) were reacted at 80 °C for 16 h, in 0.8 mL of 1,4-dioxane and 0.4 mL of H₂O. The purification was done by flash silica gel chromatography (pentane/EtOAc, from 8/2 to 7/3) to provide the compound (Z)-**100e** as a yellow oil (5 mg; 22 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.39 (d, *J* = 27.6 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -114.2 (d, *J* = 27.6 Hz). Exhibited spectral data were identical to previous report.¹⁰

References of experimental part

- ¹ X. Lei, G. Dutheil, X. Pannecoucke, J.-C. Quirion, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2101-2104.
- ² T. P. M. Goumans, K. van Alem, G. Lodder, *Eur. J Org. Chem.* **2008**, 435-443.
- ³ El.-P. Zoute, G. Dutheil, J.-C. Quirion, P. Jubault, X. Pannecoucke, *Synthesis* **2006**, 3409-3418.
- ⁴ A. V. Shastin, V. M. Muzalevsky, E. S. Balenkova, V. G. Nenajdenko, *Medeleev Commun.* **2006**, *16*, 178-180.
- ⁵ G. Hirai, E. Nishizawa, D. Kakumoto, M. Morita, M. Okada, D. Hashizume, S. Nagashima, M. Sodeoka, *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 1389-1391.
- ⁶ Y. Wang, D. J. Burton, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *41*, 9279-9281.
- ⁷ J. Kvíčala, A. Pelter, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2001**, *66*, 1508-1520.
- ⁸ A. Keeney, J. Nieschalk, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **1996**, *80*, 59-62.
- ⁹ P. Cherkupally, A. Slazhnev, P. Beier, *Synlett* **2011**, 331-334.
- ¹⁰ V. A. Motorov, V. M. Muzalevskiy, A. A. Tabolin, R. A. Novikov, Y. V. Nelyubina, V. G. Nenajdenko, S. L. Ioffe, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5274-5284.

Références

- ¹ C. W. Scheele, **1774**. "Om Brunsten, eller Magnesia, och dess Egenskaper".
- ² « Correspondance du Grand Ampère », correspondances entre A.-M. Ampère et H. Davy entre 1810 et 1825.
- ³ a) H. Moissan, *C. R. Acad. Sci.* **1886**, *102*, 1543-1544 ; b) R. E. Banks, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *33*, 3-26.
- ⁴ L'actualité chimique - octobre-novembre 2006 - n° 301-302, p 40-46.
- ⁵ J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1455-1456.
- ⁶ C. Heidelberger, N. K. Chaudhuri, P. Danneberg, D. Mooren, L. Griesbach, R. Duschinsky, R. J. Schnitzer, E. Plevin, J. Scheiner, *Nature* **1957**, *179*, 663-666.
- ⁷ a) E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315-8359; b) H.-J. Böhm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Müller, U. Obst-Sander, M. Stahl, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637-643; c) S. Swallow in *Progress in Medicinal Chemistry, Vol. 54*, Elsevier, **2015**, pp. 65–133; d) E. A. Ilardi, E. Vitaku, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2832-2842; e) N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822-5880; f) Fluorine and health: molecular imaging, biomedical materials and pharmaceuticals, (Eds.: A. Tressaud, G. Haufe), Elsevier, Amsterdam, **2008**; g) K. L. Kirk, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013-1029; h) J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432-2506; i) B. M. Johnson, Y.-Z. Shu, X. Zhuo, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 6315-6386; j) J.-P. Begue, D. Bonnet-Delpon, *J. Fluorine Chem.* **2006**, 992-1012; k) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359-4369; l) A. M. Thayer, *Chem. Eng. News Archive* **2006**, *84*, 15-24; m) H. Mei, J. Han, S. Fustero, M. Medio-Simon, D. M. Sedgwick, C. Santi, R. Ruzziconi, V. A. Soloshonok, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 11797-11819.
- ⁸ B. G. de la Torre, F. Albericio, *Molecules* **2020**, *25*, 745-758.
- ⁹ S. Preshlock, M. Tredwell, V. Gouverneur, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 719-766.
- ¹⁰ a) P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570–589; b) P. Jeschke, *Pest Manag. Sci.* **2010**, *66*, 10-27.
- ¹¹ www.euchems.eu/euchems-periodic-table/
- ¹² D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308-319.
- ¹³ S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 320-330.
- ¹⁴ M. Morgenthaler, E. Schweiser, A. Hoffmann-Röder, F. Benini, R. E. Martin, G. Jaeschke, B. Wagner, H. Fischer, S. Bendels, D. Zimmerli, J. Schneider, F. Diederich, M. Kansy, K. Müller, *Chem. Med. Chem.* **2007**, *2*, 1100-1115.

- ¹⁵ M. B. van Niel, I. Collins, M. S. Beer, H. B. Broughton, S. K. F. Cheng, S. C. Goodacre, A. Heald, K. L. Locker, A. M. MacLeod, D. Morrison, C. R. Moyes, D. O'Connor, A. Pike, M. Rowley, M. G. N. Russell, B. Sohal, J. A. Stanton, S. Thomas, H. Verrier, A. P. Watt, J. L. Castro, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2087-2104.
- ¹⁶ hotcore.info/babki/phospholipid-model.htm
- ¹⁷ C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *23*, 3-26.
- ¹⁸ Y. Pan, *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 1016-1019.
- ¹⁹ M. B. Nodwell, H. Yang, M. Čolović, Z. Yuan, H. Merkens, R. E. Martin, F. Bénard, P. Schaffer, R. Britton, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3595-3598.
- ²⁰ H. U. Shetty, S. S. Zoghbi, F. G. Siméon, J.-S. Liow, A. K. Brown, P. Kannan, R. B. Innis, V. W. Pike, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**, *327*, 727-735.
- ²¹ J. Dow, F. Piriou, E. Wolf, B. D. Dulery, K. D. Haegele, *Drug. Metab. Dispos.* **1994**, *22*, 738-749.
- ²² F. Diederich. In *Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry* ; V. Gouverneur, K. Müller, Eds.; Imperial College Press: London, UK, **2012**; pp v-x.
- ²³ M. Inoue, Y. Sumii, N. Shibata, *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633-10640.
- ²⁴ P. Jeschke, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101513.
- ²⁵ Y. Ogawa, E. Tokunaga, O. Kobayashi, K. Hirai, N. Shibata, *iScience* **2020**, *23*, 101467-101520.
- ²⁶ B. Améduri, *Macromol. Chem. Phys.* **2020**, *221*, 1900573.
- ²⁷ S. E. Fenton, A. Ducatman, A. Boobis, J. C. DeWitt, C. Lau, C. Ng, J. S. Smith, S. M. Roberts, *Environ. Toxicol. Chem.* **2021**, *40*, 606-630.
- ²⁸ R. J. Abraham, S. L. R. Ellison, P. Schonholzer, W. A. Thomas, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2101-2110 ; b) T. Taguchi, H. Yanai, in *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, (Ed.: by Iwao Ojima), John Wiley & Sons, Chichester, UK, **2009**, pp. 257-290.
- ²⁹ a) N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822-5880 ; b) M. T. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1243-1246.
- ³⁰ a) S. Couve-Bonnaire, D. Cahard, X. Pannecoucke, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1151-1157; b) D. Guérin, I. Dez, A.-C. Gaumont, X. Pannecoucke, S. Couve-Bonnaire, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3606-3609.

- ³¹ a) J. T. Welch, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.A.* **1998**, *95*, 14020-14024 ; b) C. Pierry, S. Couve-Bonnaire, L. Guilhaudis, C. Neveu, A. Marotte, B. Lefranc, D. Cahard, I. Ségalas-Milazzo, J. Leprince, X. Pannecoucke, *ChemBioChem* **2013**, *14*, 1620-1633.
- ³² O. Le Marec, C. Neveu, B. Lefranc, C. Dubessy, J. A. Boutin, J.-C. Do-Régo, J. Costentin, M.-C. Tonon, M. Tena-Sempere, H. Vaudry, J. Leprince, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4806-4814.
- ³³ *The Montreal Protocol on substances that deplete the ozone layer: as either adjusted and/or amended in London, 1990, Copenhagen, 1992, Vienna, 1995, Montreal, 1997, Beijing, 1999*, ed. by UNEP, United Nations Environment Programme, Nairobi, **2000**.
- ³⁴ C. Hogue, *Chem. Eng. News*, **2011**, *89*, 31-32.
- ³⁵ S. Osada, S. Sano, M. Ueyama, Y. Chuman, H. Kodama, K. Sakaguchi, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 605-611.
- ³⁶ R. J. Sciotti, M. Pliushchev, P. E. Wiedeman, D. Balli, R. Flamm, A. M. Nilius, K. Marsh, D. Stolarik, R. Jolly, R. Ulrich, S. W. Djuric, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2121-2123.
- ³⁷ S. Oishi, H. Kamitani, Y. Kodera, K. Watanabe, K. Kobayashi, T. Narumi, K. Tomita, H. Ohno, T. Naito, E. Kodama, M. Matsuoka, N. Fujii, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2872-2877.
- ³⁸ S. D. Edmondson, L. Wei, J. Xu, J. Shang, S. Xu, J. Pang, A. Chaudhary, D. C. Dean, H. He, B. Leiting, K. A. Lyons, R. A. Patel, S. B. Patel, G. Scapin, J. K. Wu, M. G. Beconi, N. A. Thornberry, A. E. Weber, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2409-2413.
- ³⁹ a) G. Landelle, M. Bergeron, M.-O. Turcotte-Savard, J.-F. Paquin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2867-2908 ; b) M. Drouin, J.-D. Hamel, J.-F. Paquin, *Synthesis* **2018**, *50*, 881-955 ; c) G. Chelucci, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1344-1462.
- ⁴⁰ G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *9*, 1318-1330.
- ⁴¹ a) M. Schlosser, M. Zimmermann, *Synthesis* **1969**, 75-76 ; b) M. Schlosser, K. F. Christmann, *Synthesis* **1969**, 38-39.
- ⁴² D. G. Cox, N. Gurusamy, D. J. Burton, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2811-2812.
- ⁴³ R. W. Vanderhaar, D. J. Burton, D. G. Naeae, *J. Fluorine Chem.* **1972**, *1*, 381-383.
- ⁴⁴ X. Lei, G. Dutheuil, X. Pannecoucke, J.-C. Quirion, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2101-2104 ; b) L. Zoute, G. Dutheuil, J.-C. Quirion, P. Jubault, X. Pannecoucke, *Synthesis* **2006**, 3409-3418.
- ⁴⁵ W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738.
- ⁴⁶ T. Koizumi, T. Hagi, Y. Horie, Y. Takeuchi, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3959
- ⁴⁷ J. H. van Steenis, A. Van der Gen, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 897-910.

- ⁴⁸ R. Kumar, B. Zajc, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8417-8427.
- ⁴⁹ F. Larnaud, J. Malassis, E. Pfund, B. Linclau, T. Lequeux, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2450-2453.
- ⁵⁰ Y. Usuki, M. Iwaoka, S. Tomoda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1148-1149.
- ⁵¹ G. K. S. Prakash, S. Chacko, H. Vaghoo, N. Shao, L. Gurung, T. Mathew, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1127-1130.
- ⁵² A. Naruse, K. Kitahara, S. Iwasa, K. Shibatomi, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 691-693.
- ⁵³ M. Yoshida, K. Kawakami, S. Hara, *Synthesis* **2004**, 2821-2826.
- ⁵⁴ J. A. Akana, K. X. Bhattacharyya, P. Müller, J. P. Sadighi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7736-7737.
- ⁵⁵ T. J. O'Connor, F. D. Toste, *ACS Catal.* **2018**, 5947-5951.
- ⁵⁶ T. Kitamura, S. Mizuno, K. Muta, J. Oyamada, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2773-2778.
- ⁵⁷ C. F. Bernasconi, Z. Rappoport, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 993-1003.
- ⁵⁸ S. Morand, P. Jubault, J.-P. Bouillon, S. Couve-Bonnaire, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 17273-17292.
- ⁵⁹ a) G. Compain, K. Jouvin, A. Martin-Mingot, G. Evano, J. Marrot, S. Thibaudeau, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5196-5198; b) B. Métayer, G. Compain, K. Jouvin, A. Martin-Mingot, C. Bachmann, J. Marrot, G. Evano, S. Thibaudeau, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3397-3410.
- ⁶⁰ a) M. Wang, F. Liang, Y. Xiong, S. Cao, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 11996-11999 ; b) T. Huang, X. Zhao, X. Ji, W. Wu, S. Cao, *J. Fluorine Chem.* **2016**, *182*, 61-68.
- ⁶¹ B. Zhang, X. Zhang, J. Hao, C. Yang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1780-1783.
- ⁶² Y. Li, X. Li, X. Li, D. Shi, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 6983-6993.
- ⁶³ Y. Peng, X. Zhang, X. Qi, Q. He, B. Zhang, J. Hao, C. Yang, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 1170-1177.
- ⁶⁴ J. Zhang, W. Dai, Q. Liu, S. Cao, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3283-3286.
- ⁶⁵ J. Némery, J. Garnier, *Nature Geosci.* **2016**, *9*, 343-344.
- ⁶⁶ M.-T. Averbuch-Pouchot, A. Durif, **1996**, *Topics in Phosphate Chemistry*, Singapour : World Scientific publishing Co. Pte. Ltd.
- ⁶⁷ L. D. Freedman, G. O. Doak, *Chem. Rev.* **1957**, *57*, 479-523.
- ⁶⁸ R. G. Franz, *AAPS PharmSci.* **2001**, *3*, E10.

- ⁶⁹ a) Westheimer, F. H. *Science* **1987**, 235, 1173-1178; b) S. C. L. Kamerlin, P. K. Sharma, R. B. Prasad, A. Warshel, *Quart. Rev. Biophys.* **2013**, 46, 1-132 ; c) C. Bergwitz, H. Juppner, *Adv. Chronic Kidney Dis.* **2011**, 18, 132-144 ; d) C. S. Demmer, N. Krogsgaard-Larsen, L. Bunch, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 7981-8006.
- ⁷⁰ M. Shevchuk, Q. Wang, R. Pajkert, J. Xu, H. Mei, G.-V. Rösenthaller, J. Han, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 2912-2968.
- ⁷¹ H. Yu, H. Yang, E. Shi, W. Tang, *Med. Drug Discov.* **2020**, 8, 100063-100082.
- ⁷² A. Fulmali, S. S. Bharate, *Drug Dev. Res.* **2022**, 83, 1059-1074.
- ⁷³ a) G. M. Blackburn, A. Kent, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1981**, 1188-1190. ; b) G. M. Blackburn, D. E. Kent, F. Kolkman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1984**, 1119-1125.
- ⁷⁴ V. D. Romanenko, V. P. Kukhar, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3868-3935.
- ⁷⁵ a) W. F. Lima, T. P. Prakash, H. M. Murray, G. A. Kinberger, W. Li, A. E. Chapell, C. S. Li, S. F. Murray, H. Gaus, P. S. Seth, E. E. Swayze, S. T. Crooke, *Cell* **2012**, 150, 883-894 ; b) T. P. Prakash, W. F. Lima, H. M. Murray, S. Elbashir, W. Cantley, D. Foster, M. Jayaraman, A. E. Chappell, M. Manoharan, E. E. Swayze, S. T. Crooke, *ACS Chem. Biol.* **2013**, 8, 1402-1406.
- ⁷⁶ a) R. Parmar, J. L. S. Willoughby, J. Liu, D. J. Foster, B. Brigham, C. S. Theile, K. Charisse, A. Akinc, E. Guidry, Y. Pei, W. Strapps, M. Cancilla, M. G. Stanton, K. G. Rajeev, L. Sepp-Lorenzino, M. Manoharan, R. Meyers, M. A. Maier, V. Jadhav, *ChemBioChem* **2016**, 17, 985-989 ; b) R. G. Parmar, C. R. Brown, S. Matsuda, J. L. S. Willoughby, C. S. Theile, K. Charissé, D. J. Foster, I. Zlatev, V. Jadhav, M. A. Maier, M. Egli, M. Manoharan, K. G. Rajeev, *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 734-744 ; c) K. G. Rajeev, M. Manoharan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 16958-16961 ; d) P. K. Grewal, *Methods Enzymol.* **2010**, 479, 223-241.
- ⁷⁷ a) G. M. Blackburn, M. J. Parratt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1270-1271; b) G. M. Blackburn, M. J. Parratt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1417-1424.
- ⁷⁸ H. Zhang, Y. Xu, Z. Zhang, E. R. Liman, G. D. Prestwich, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5642-5643.
- ⁷⁹ L. Dumitrescu, G. Eppe, A. Tikad, W. Pan, S. E. Bkassiny, S. S. Gurcha, A. Ard, J. Jimnez-Barbero, G. S. Besra, S. P. Vincent, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 15208-15215.
- ⁸⁰ G. M. Blackburn, A. Rashid, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 40-41.
- ⁸¹ Y. Shen, Q. Liao, W. Qiu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1990**, 695-697.
- ⁸² J. Zapata, Y. Gu, G. B. Hammond, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 227-234.
- ⁸³ X. Zhang, D. J. Burton, *J. Fluorine Chem.* **2001**, 112, 47-54.

- ⁸⁴ P. Cherkupally, A. Slazhnev, P. Beier, *Synlett* **2011**, 3, 331-334.
- ⁸⁵ M. V. Ivanova, A. Bayle, T. Besset, X. Pannecoucke, T. Poisson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 14141-14145.
- ⁸⁶ Q. Wang, J. Liu, N. Wang, R. Pajkert, H. Mei, G.-V. Röschenthaler, J. Han, *Adv. Synth. Cat.* **2022**, 364, 1969-1974.
- ⁸⁷ G. Ciamician, *Science* **1912**, 36, 385-394.
- ⁸⁸ C. Pac, M. Ihama, M., Yasuda, M., Miyauchi, Y., Sakurai, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6495-6497.
- ⁸⁹ D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, 322, 77-80.
- ⁹⁰ M. A. Ischay, M. E. Anzovino, J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12886-12887.
- ⁹¹ J. M. R Narayanam, J. W., Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8756-8757.
- ⁹² G. E. M. Crisenza, P. Melchiorre, P., *Nat Commun.* **2020**, 11, 803
- ⁹³ J. Delaire, J. Piard, R. Méallet-Renault, G. Clavier, *Photophysique et photochimie Des fondements aux applications*, EDP Sciences, QuinteSciences, **2016**, 813.
- ⁹⁴ N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10075-10166.
- ⁹⁵ G. J. Kavarnos, N. J. Turro, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 401-449.
- ⁹⁶ D. M. Arias-Rotondo, J. K. McCusker, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 5803-5820.
- ⁹⁷ L. Marzo, S. K. Pagire, O. Reiser, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 10034-10072.
- ⁹⁸ M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6898-6926.
- ⁹⁹ Hossain, A., Bhattacharyya, A., Reiser, O., *Science* **2019**, 364, 6439.
- ¹⁰⁰ M. Reckenthäler, A. G. Griesbeck, *Adv. Synth. Cat.* **2013**, 355, 2727-2744.
- ¹⁰¹ L. Schmid, C. Kerzig, A. Prescimone, O. S. Wenger, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 1, 819-832.
- ¹⁰² S. K. Pagire, T. Föll, O. Reiser, *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 782-791.
- ¹⁰³ a) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009-3066 ; b) D. Haas, J. M. Hammann, R. Greiner, P. Knochel, *ACS Catal.* **2016**, 6, 1540-1552 ; c) N. Miyaoura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483 ; d) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2945-2964.
- ¹⁰⁴ J. Pinson, J.-M. Savéant, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 933-934.

- ¹⁰⁵ C. Costentin, M. Robert, J.-M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16051-16057.
- ¹⁰⁶ L. Pause, M. Robert, J.-M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7158-7159.
- ¹⁰⁷ X.-M. Zhang, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 2275-22-79.
- ¹⁰⁸ J. M. Saveant, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 3716-3724.
- ¹⁰⁹ C. P. Andrieux, A. Le Gorande, J. M. Saveant, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6892-6904.
- ¹¹⁰ M. Yan, Y. Kawamata, P. S. Baran, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230-13319.
- ¹¹¹ Y. Jiang, K. Xu, C. Zeng, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4485-4540.
- ¹¹² G. Stork, N. H. Baine, N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2321-2323.
- ¹¹³ D. P. Curran, D. Kim, H. T. Liu, W. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5900-5902.
- ¹¹⁴ T. Maji, A. Karmakar, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 736-739.
- ¹¹⁵ C. Galli, A. Guarneri, P. Mencarelli, Z. Rappoport, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4072-4077.
- ¹¹⁶ T. P. M. Goumans, K. V. Alem, G. Lodder, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 435-443.
- ¹¹⁷ J. Wang, H. Gao, C. Shi, G. Chen, X. Tan, X. Chen, L. Xu, X. Cai, B. Huang, H. Li, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 12203-12217.
- ¹¹⁸ J. Xie, J. Yu, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9416-9421.
- ¹¹⁹ J. Li, Q. Lefebvre, H. Yang, Y. Zhao, H. Fu, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10299-10302.
- ¹²⁰ H. Tian, Q. Xia, Q. Wang, J. Dong, Y. Liu, Q. Wang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4585-4589.
- ¹²¹ Q. Wang, Y. Qu, H. Tian, Y. Liu, H. Song, Q. Wang, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8686-8690.
- ¹²² H. Yang, C. Tian, D. Qiu, H. Tian, G. An, G. Li, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2365-2370.
- ¹²³ H.-W. Du, J. Sun, Q.-S. Gao, J.-Y. Wang, H. Wang, Z. Xu, M.-D. Zhou, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1542-1546.
- ¹²⁴ H. Chen, Y. He, L. Zhou, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 3240-3244.
- ¹²⁵ J. Wang, B. Huang, C. Yang, W. Xia, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 11103-11106.
- ¹²⁶ W. Xu, H. Jiang, J. Leng, H.-W. Ong, J. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 4009-4016.
- ¹²⁷ K. Rousée, X. Pannecoucke, A.-C. Gaumont, J.-F. Lohier, F. Morlet-Savary, J. Lalevée, J.-P. Bouillon, S. Couve-Bonnaire, S. Lakhdar, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2048-2051.
- ¹²⁸ J. B. Plumb, R. Obrycki, C. E. Griffin, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2455-2458.

- ¹²⁹ R. S. Shaikh, S. J. S. Düsel, B. König, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8410-8414.
- ¹³⁰ J. J. L. Fu, W. G. Bentrude, C. E. Griffin, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7717-7722.
- ¹³¹ L. Buzzetti, G. E. M. Crisenza, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3730-3747.
- ¹³²¹ E. H. Discekici, N. J. Treat, S. O. Poelma, K. M. Mattson, Z. M. Hudson, Y. Luo, C. J. Hawker, J. R. de Alaniz, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11705-11708.
- ¹³³ T. Constantin, M. Zanini, A. Regni, N. S. Sheikh, F. Juliá, D. Leonori, *Science* **2020**, *367*, 1021-1026.
- ¹³⁴ E. P. Farney, S. J. Chapman, W. B. Swords, M. D. Torelli, R. J. Hamers, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6385-6391.
- ¹³⁵ C. G. Hatchard, C. A. Parker, *Proc. R. Soc. London*, **1956**, *235*, 518-536.
- ¹³⁶ J. N. Demas, W. D. Bowman, E. F. Zalewski, R. A. Velapoldi, *J. Phys. Chem.* **1981**, *85*, 2766-2771.
- ¹³⁷ O. Stern, M. Volmer, *Z. Phys.* **1919**, *20*, 183-188.
- ¹³⁸ M. H. Gehlen, *J. Photochem. Photobiol. C.* **2020**, *42*, 100338.
- ¹³⁹ I. A. MacKenzie, L. Wang, N. P. R. Onuska, O. F. Williams, K. Begam, A. M. Moran, B. D. Dunietz, D. A. Nicewicz, *Nature* **2020**, *580*, 76-80.
- ¹⁴⁰ A. C. Shaikh, M. Hossain, R. Kaur, J. Moutet, A. Kumar, B. Thompson, V. M. Huxter, T. L. Gianetti, ChemRxiv, **2022**, DOI:10.26434/chemrxiv-2022-6qpb8.
- ¹⁴¹ G. Chelucci, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1344-1462.
- ¹⁴² A. Minato, K. Suzuki, K. Tamao, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1257-1258.
- ¹⁴³ V. Ratovelomanana, A. Hammoud, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1649-1650.
- ¹⁴⁴ B. M. Trost, R. Walchli, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3487-3488.
- ¹⁴⁵ L. Ackermann, C. Kornhaass, Y. Zhu, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1824-1826.
- ¹⁴⁶ a) A. Coste, G. Karthikeyan, F. Couty, G. Evano, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *121*, 4445-4449 ; b) A. Coste, F. Couty, G. Evano, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4454-4457.
- ¹⁴⁷ M. J. Van Hamme, D. J. Burton, *J. Fluorine Chem.* **1977**, *10*, 131-143.
- ¹⁴⁸ V. G. Nenajdenko, A. V. Shastin, V. N. Korotchenko, G. N. Varseev, E. S. Balenkova, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 302-308.

- ¹⁴⁹ J. R. McCarthy, E. W. Huber, T.-B. Le, F. Mark Laskovics, D. P. Matthews, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 45-58.
- ¹⁵⁰ D. Andrei, S. F. Wnuk, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 405-408.
- ¹⁵¹ S. A. Fontana, C. R. Davis, Ya-Bo He, D. J. Burton, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 37-44.
- ¹⁵² Q. Liu, Y. Mu, T. Koenigter, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nat. Chem.* **2022**, *14*, 463-473.
- ¹⁵³ C. Chen, K. Wilcoxon, N. Strack, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 827-830.
- ¹⁵⁴ S. Eddarir, Z. Abdelhadi, C. Rolando, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9127-9130.
- ¹⁵⁵ A. V. Shastin, V. M. Muzalevsky, E. S. Balenkova, V. G. Nenajdenko, *Mendeleev Commun.* **2006**, *16*, 179-180.
- ¹⁵⁶ S. Eddarir, M. Kadjout, C. Rolando, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 603-607.
- ¹⁵⁷ C. Schneider, D. Masi, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, C. Hoarau, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *125*, 3328-3331.
- ¹⁵⁸ C. R. Davis, D. J. Burton, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9217-9222.
- ¹⁵⁹ F. Tellier, J.-F. Normant, R. Sauvêtre, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *292*, 19-28.
- ¹⁶⁰ X. Zhang, D. J. Burton, *J. Fluorine Chem.* **2001**, 317-324.
- ¹⁶¹ Y. Wang, D. J. Burton, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3859-3862.
- ¹⁶² M. Fujita, T. Hiyama, *Bull. Chem. Jpn.* **1987**, *60*, 4377-4384.
- ¹⁶³ V. N. Korotchenko, A. V. Shastin, V. G. Nenajdenko, E. S. Balenkova, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7519-7527.
- ¹⁶⁴ B. Jiang, F. Zhang, W. Xiong, *Tetrahedron*, **2002**, 261-264.
- ¹⁶⁵ V. M. Muzalevskiy, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, V. G. Nenajdenko, *Russ. Chem. Bull.* **2007**, *56*, 1526-1533.
- ¹⁶⁶ M. A. Sandzhieva, A. N. Kazakova, I. A. Boyarskaya, A. Yu. Ivanov, V. G. Nenajdenko, A. V. Vasilyev, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5032-5045.
- ¹⁶⁷ V. G. Nenajdenko, G. N. Varseev, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, *J. Fluorine Chem.* **2005**, 907-913.
- ¹⁶⁸ V. G. Nenajdenko, V. M. Muzalevskiy, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, G. Haufe, *J. Fluorine Chem.* **2007**, 818-826.

- ¹⁶⁹ V. G. Nenajdenko, V. M. Muzalevskiy, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, E. V. Kondrashov, I. A. Ushakov, A. Yu. Rulev, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5679-5688.
- ¹⁷⁰ T. Konno, T. Daitoh, A. Noiri, J. Chae, T. Ishihara, H. Yamanaka, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9391-9404.
- ¹⁷¹ A. Borodine, *Liebigs Ann.* **1861**, *119*, 121-123.
- ¹⁷² H. Hunsdiecker, C. Hunsdiecker, E. Vogt, *Halogen-containing organic compounds*. US 2176181, **1939**.
- ¹⁷³ H. Hunsdiecker, C. Hunsdiecker, *Ber.* **1942**, *75B*, 291-297.
- ¹⁷⁴ L. Kurti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier, **2005**.
- ¹⁷⁵ A. McKillop, D. Bromley, E. C. Taylor, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1172-1173.
- ¹⁷⁶ S. J. Cristol, W. C. Jr. Firth, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 280.
- ¹⁷⁷ J. I. Cocepción, C. G. Francisco, R. Freire, R. Hernández, J. A. Salazar, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 402-404.
- ¹⁷⁸ a) J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2500-2502 ; b) J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3265-3271 ; c) J. K. Kochi, *Science* **1967**, *155*, 415-424.
- ¹⁷⁹ a) D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4979-4982 ; b) D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901-3924 ; c) D. H. R. Barton, B. Lacher, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5939-5942 ; d) D. H. R. Barton, B. Lacher, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4321-4328.
- ¹⁸⁰ A. Varenikov, E. Shapiro, M. Gandelman, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 412-484.
- ¹⁸¹ R. G. Johnson, R. K. Ingham, *Chem. Rev.* **1956**, *56*, 219-269.
- ¹⁸² N. T. Hatvate, B. S. Takale, S. M. Ghodse, V. N. Telvekar, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3892-3894.
- ¹⁸³ T. Muller, C. Vaccher, M.-P. Vaccher, N. Flouquet, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 2343-2354.
- ¹⁸⁴ S. Chowdhury, S. Roy, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 199-200.
- ¹⁸⁵ S. Chowdhury, S. Roy, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 199-200.
- ¹⁸⁶ G. J. P. Perry, J. M. Quibell, A. Panigrahi, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11527-11536.
- ¹⁸⁷ X. Liu, F. Shi, C. Jin, B. Liu, M. Lei, J. Tan, *J. Catal.* **2022**, *413*, 1089-1097.

- ¹⁸⁸ X.-Y. Lu, A. Gao, M.-Y. Ge, Z.-J. Xia, Q.-L. Liu, T.-H. Tao, X.-M. Sun, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 4654-4669.
- ¹⁸⁹ K. Rousée, J.-P. Bouillon, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 540-543.
- ¹⁹⁰ P. Xiao, X. Pannecoucke, J. Bouillon, S. Couve-Bonnaire, *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 7367-7371.
- ¹⁹¹ Q. Wang, J. Liu, H. Mei, R. Pajkert, M. Kessler, G.-V. Rösenthaller, J. Han, *Org. Lett.* **2022**, [acs.orglett.2c03268](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c03268).
- ¹⁹² N. Ono in *The Nitro Group in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons: New York, **2002**.
- ¹⁹³ K. C. Carter, Y. S. Finnon, N. N. Daeid, D. C. Robson, R. Waddell, *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* **2002**, *24*, 187-197.
- ¹⁹⁴ N. Milhazes, R. Calheiros, M. P. M. Marques, J. Garrido, M. N. D. S. Cordeiro, C. Rodrigues, S. Quinteira, C. Novais, L. Peixe, F. Borges, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4078-4088.
- ¹⁹⁵ S. Opekar, R. Pohl, P. Beran, L. Rulíšek, P. Beier, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1453-1458.
- ¹⁹⁶ V. A. Motornov, V. M. Muzalevskiy, A. A. Tabolin, R. A. Novikov, Y. V. Nelyubina, V. G. Nenajdenko, S. L. Ioffe, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5274-5284.

Fonctionnalisation d'alcènes fluorés par des groupements hétéroatomiques en position géminée

Les alcènes fluorés sont des composés très importants pour la synthèse de matériaux ou de molécules bioactives. De plus les monofluoroalcènes et les trifluorométhylalcènes sont connus pour être de bons mimes de la liaison amide, c'est pourquoi ils sont généralement utilisés comme bioisostère de cette fonction dans différents domaines et en particulier en chimie pharmaceutique. La fonctionnalisation d'alcènes fluorés en position géminée par un hétéroatome permettrait d'étendre le potentiel mimétique des fluoroalcènes, notamment en obtenant des alcènes que nous appellerons alcènes *gem*-fluorohétéroatomes. Actuellement, l'accès à ce type de composés est relativement limité en termes de substrats, de rendements et/ou de sélectivité. L'objectif de cette thèse a donc été de développer de nouvelles méthodes plus sélectives de synthèse d'alcènes *gem*-fluorohétéroatomes et *gem*-(trifluorométhyl)hétéroatomes.

Functionalization of fluorinated alkenes with heteroatomic groups in geminal position

Fluorinated alkenes are very important compounds for the synthesis of materials or bioactive molecules. Moreover, monofluoroalkenes and trifluoromethylalkenes are known to be effective mimics of the amide bond, explaining why they are generally used as bioisosteres of this function in different fields and in particular in pharmaceutical chemistry. The functionalization of fluorinated alkenes in geminal position by a heteroatom would allow to extend the mimetic potential of fluoroalkenes, notably by obtaining alkenes that we will name *gem*-fluoroheteroatoms. Currently, the access to this type of compounds is relatively limited in terms of substrates, yields and/or selectivity. The objective of this thesis was therefore to develop new and more selective methods for the synthesis of *gem*-fluoroheteroatoms and *gem*-(trifluoromethyl)heteroatoms.