



HAL
open science

Mise au point de nouvelles méthodes d'introduction de motifs fluorés originaux pour la synthèse de molécules comportant les groupes OCHFMe, CF PO(OEt) et SCF ¹ F

Elodie Carbonnel

► To cite this version:

Elodie Carbonnel. Mise au point de nouvelles méthodes d'introduction de motifs fluorés originaux pour la synthèse de molécules comportant les groupes OCHFMe, CF PO(OEt) et SCF ¹ F. Radiochimie. Normandie Université, 2018. Français. NNT : 2018NORMIR26 . tel-04416395

HAL Id: tel-04416395

<https://theses.hal.science/tel-04416395>

Submitted on 25 Jan 2024

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'Institut National des Sciences Appliquées (INSA) de Rouen »

Mise au point de nouvelles méthodes d'introduction de motifs fluorés originaux pour la synthèse de molécules comportant les groupes OCHFMe, CF₂PO(OEt)₂ et SCF₂¹⁸F.

Présentée et soutenue par
Elodie CARBONNEL

Thèse soutenue publiquement le 30 novembre 2018
devant le jury composé de

Monsieur Uwe SCHNEIDER	Professeur à l'Université d'Édimbourg	Rapporteur
Monsieur Sébastien THIBAudeau	Professeur à l'Université de Poitiers	Rapporteur
Monsieur André CHARETTE	Professeur à l'Université de Montréal	Examinateur
Madame Cécile PERRIO	Directrice de Recherche CNRS à l'Université de Caen Normandie	Examinateur
Monsieur Philippe JUBAULT	Professeur à l'INSA de Rouen	Examinateur
Monsieur Xavier PANNECOUCKE	Professeur à l'INSA de Rouen	Directeur de thèse
Monsieur Daniel LABAR	Responsable de la radiochimie du pôle IREC à l'Université Catholique de Louvain	Membre invité
Madame Tatiana BESSET	Chargée de Recherche CNRS	Membre invité
Monsieur Thomas POISSON	Maître de Conférences à l'INSA de Rouen	Membre invité

Thèse dirigée par le Professeur Xavier PANNECOUCKE, laboratoire COBRA, UMR-6014.

Résumé

L'atome de fluor est omniprésent dans plusieurs domaines grâce à sa capacité à moduler les propriétés biologiques et physicochimiques d'une molécule. De ce fait, la demande en molécules fluorées originales ne cesse de croître. Dans ce contexte, la synthèse de nouveaux réactifs fluorés et le développement de nouvelles méthodologies de synthèse pour introduire ces motifs fluorés suscitent un fort intérêt. La première partie de cette thèse a été consacrée à l'élaboration d'un réactif inédit, source de CHFMe, et l'étude de sa réactivité. Les différents travaux de recherche ont permis d'accéder à des composés substitués par un groupement OCHFMe, une classe de dérivés sous-explorée et pourtant prometteuse en chimie médicinale (Chapitre 2). Le chapitre 3 a été dédié au groupement $\text{CF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$, un motif d'intérêt grâce à son bioisostérisme avec le groupement phosphate. L'étude d'une voie d'accès directe aux molécules aliphatiques comportant le groupement $\text{CF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$ a été étudiée. Enfin, en collaboration avec l'Université Catholique de Louvain, l'étude de nouveaux groupements fluorés radiomarqués a été réalisée. En effet, le chapitre 4 a porté sur le développement d'une méthodologie permettant de synthétiser des molécules comportant un motif $\text{SCF}_2^{18}\text{F}$, combinant ainsi les propriétés du motif émergent SCF_3 à celles du fluor 18.

Abstract

The fluorine atom is ubiquitous in several fields thanks to its unique features to modulate the chemical, biological and physical properties of a molecule. Thus, the demand for original fluorinated molecules is steadily increasing. In this context, a special attention has been paid to the synthesis of new fluorinated reagents as well as the development of new methodologies to introduce fluorinated motifs. The first part of this PhD thesis focused on the design of an unprecedented CHFMe-containing reagent and the study of its reactivity. A new access to OCHFMe-containing molecules was possible, an underexplored class of compounds despite their potential in medicinal chemistry (Chapter 2). The chapter 3 was dedicated to the $\text{CF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$ moiety, which is of high importance due to its bioisosterism with the phosphonate group. A direct pathway toward the synthesis of aliphatic $\text{CF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$ -containing molecules was investigated. Finally, in collaboration with the Université Catholique de Louvain, the design of new radiolabeled fluorinated groups was studied. Indeed, the chapter 4 was devoted to the development of a methodology to access $\text{SCF}_2^{18}\text{F}$ -containing molecules, combining hence the properties of the emerging moiety SCF_3 with the ones of the ^{18}F atom.

Remerciements

Je remercie vivement Monsieur André Charette, Professeur à l'Université de Montréal, Madame Cécile Perrio, Directrice de Recherche CNRS à l'Université de Caen Normandie, Monsieur Uwe Schneider, Professeur à l'Université d'Edimbourg, ainsi que Monsieur Sébastien Thibaudeau, Professeur à l'Université de Poitiers, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail et l'honneur qu'ils font en acceptant de le juger.

Ce travail a été réalisé au sein de l'équipe « Synthèse de biomolécules fluorées » de l'UMR 6014, à l'Institut de Recherche en Chimie Organique Fine (IRCOF) sous la direction du Professeur Xavier Pannecoucke, du Professeur Philippe Jubault ainsi que du Docteur Tatiana Besset et du Docteur Thomas Poisson. Je tiens à leur exprimer ma profonde reconnaissance pour la confiance qu'ils m'ont accordée, mais également pour leur aide, leur soutien et sans oublier leurs précieux conseils. Je n'oublie pas de remercier tout particulièrement le Professeur Philippe Jubault et le Docteur Thomas Poisson qui ont su me donner la passion pour ce domaine et qui m'ont « supportée » pendant six années d'études consécutives.

Un merci tout particulier au Docteur Daniel Labar sans qui les travaux effectués en radiochimie n'auraient pu voir le jour. Je te remercie pour m'avoir légué une partie de « ton héritage », je te remercie pour ton temps, ta patience, tes précieux conseils et la dose de bonne humeur journalière que tu m'as apportée dans notre laboratoire sans fenêtre.

J'adresse des remerciements tout particuliers à Chloé Damm et Lauréline Morin qui ont toutes deux travaillé sur mes travaux de recherche. Je vous souhaite de réussir dans ce que vous entreprendrez.

Je tiens également à remercier Tiatia, Emilie et Monsieur Albert Marcual pour leur temps et leur aide.

Je remercie profondément tous les membres de l'équipe « Synthèse de biomolécules fluorées » que j'ai eu l'occasion de côtoyer durant mes trois années de thèse, que ce soit les doctorants, post-doctorants ainsi que les permanents du groupe. Chacun d'entre vous m'a beaucoup apporté durant ces trois ans. Je remercie tout particulièrement les Docteurs Alexandre Bayle (dit papa Ours) et Adeline René (dont je tairai le surnom) pour leur soutien au quotidien et les connaissances qu'ils m'ont aidées à acquérir. Je n'oublie pas Elizabeth Roger, notre Babette et notre maman à tous, pour nos discussions, ses sourires et le travail que nous avons partagé sur mes sujets de recherche.

Merci également à tous les autres membres de l'UMR avec qui j'ai eu la chance de passer du temps, que ce soit au sein de l'IRCOF ou à l'extérieur. Je ne peux pas tous vous citer, mais sachez que j'ai une pensée pour chacun de vous en écrivant ces lignes. Un merci tout particulier à Mégane Pons, une amie que chaque personne rêverait d'avoir. Je ne te souhaite que le meilleur.

Je n'oublie pas le Docteur Vincent Gembus. Je te remercie pour la confiance dont tu as fait preuve à mon égard durant mon stage de CFI3, mais également pour nos discussions durant mes trois années de thèse.

Je tiens à associer ma famille et mes amis à ces remerciements (pour qui le fluor est synonyme de dentifrice). Je vous remercie pour votre soutien durant ces trois ans. Merci à mes parents qui m'ont donné le goût d'apprendre. Hélène, Kévin, je tiens aussi à vous remercier pour tout.

Enfin, je remercie chaleureusement Ben pour son soutien sans faille et pour ses bouffées d'oxygène quotidiennes. Merci à toi d'avoir été là, d'avoir toujours cru en moi (et de m'avoir préparé de bons petits plats, surtout durant la rédaction).

Sommaire

Abréviations	1
INTRODUCTION GÉNÉRALE	5
I. L'atome de fluor et les molécules fluorées.....	6
1. Généralités.....	6
2. Effets électroniques.....	7
3. Effets stériques.....	8
4. Liaisons hydrogènes avec l'atome de fluor.....	8
5. Modulation des propriétés des molécules par introduction d'un motif fluoré	10
II. Les molécules fluorées dans l'industrie.....	15
III. Conclusion et objectifs des travaux de recherche.....	17
CHAPITRE 1 : MISE AU POINT DE RÉACTIFS ÉLECTROPHILES FLUORÉS ET LEURS APPLICATIONS.....	19
A. État de l'art - Les réactifs soufrés, des sources électrophiles de motifs fluorés	20
I. Les sels de sulfonium fluorés, des réactifs électrophiles	20
1. Les sels de sulfonium trifluorométhylés	21
2. Les sels de sulfonium difluorométhylés	34
3. Les sels de sulfonium monofluorométhylés	37
II. Les ylures de sulfonium fluorés en tant que réactifs électrophiles.....	39
1. Les ylures de sulfonium trifluorométhylés	39
2. Les ylures de sulfonium difluorométhylés	41
3. Les ylures de sulfonium monofluorométhylé	43
B. Développement d'un nouveau réactif électrophile α,α-difluoroéthylé.....	45
I. Présentation du groupement CF_2Me.....	45
1. Propriétés et bioisostérisme du motif CF_2Me	46
2. État de l'art – accès aux molécules α,α -difluoroéthylées	47
3. Objectifs du projet de recherche	59
II. Synthèse de molécules α,α-difluoroéthylées par utilisation de sources existantes .	59
III. Mise au point d'un sel de sulfonium α,α-difluoroéthylé et étude de sa réactivité	61
1. Synthèse du sel de sulfonium α,α -difluoroéthylé	61
2. Réactivité du sel de sulfonium	69
3. Conclusion	72
IV. Mise au point d'ylures de sulfonium α,α-difluoroéthylés et étude de leur réactivité	72
1. Schéma rétrosynthétique et étapes clés.....	73

2. Synthèse des ylures de sulfonium	73
3. Réactivité des ylures de sulfonium	79
V. Conclusion	83
C. Développement d'une voie d'accès directe à des molécules O-monofluoroéthylées	84
I. État de l'art – synthèse de molécules O-monofluorométhylées	85
II. Objectifs du projet de recherche.....	88
III. Synthèse d'un sel de sulfonium monofluoroéthylé	89
1. Schéma rétrosynthétique et étapes clés du sel de sulfonium 199a.....	89
2. Voie de synthèse A.....	90
3. Voie de synthèse B.....	91
IV. Accès direct à des molécules O-monofluoroéthylées et extension	93
1. Synthèse de molécules aromatiques O-monofluoroéthylés et limitations.....	93
2. Synthèse de molécules alkyles O-monofluoroéthylés et limitations	94
3. Extension de la méthodologie aux thiols et thiophénols.....	95
V. Fonctionnalisation de nucléophiles carbonés	96
1. Fonctionnalisation en α de β -cétoesters	96
2. α -Fonctionnalisation de cétones.....	99
3. Fonctionnalisation de composés aromatiques	101
V. Conclusion	101
CHAPITRE 2 : DÉVELOPPEMENT D'UNE MÉTHODOLOGIE POUR LA CONSTRUCTION D'UNE LIAISON C(sp³)-CF₂PO(OEt)₂	103
I. Le groupement CF₂PO(OEt)₂ et ses propriétés	104
II. État de l'art – accès aux molécules C(sp³)-CF₂PO(OEt)₂.....	105
III. Objectifs du projet de recherche.....	106
IV. Synthèse de molécules aliphatiques comportant le motif CF₂PO(OEt)₂.....	108
1. Étude de la formation d'une liaison C(sp ³)-CF ₂ PO(OEt) ₂ à partir d'un bromoalcane.....	108
2. Étude de la formation d'une liaison C(sp ³)-CF ₂ PO(OEt) ₂ à partir d'un iodoalcane	109
3. Conclusion	112
V. Synthèse de molécules aliphatiques comportant le motif SCF₂PO(OEt)₂.....	112
1. État de l'art – accès aux molécules C(sp ³)-SCF ₂ PO(OEt) ₂	112
2. Objectifs	115
3. Étendue de la réaction et limitations	116
IV. Conclusion	117

CHAPITRE 3 : DÉVELOPPEMENT D'UNE MÉTHODOLOGIE POUR LA SYNTHÈSE DE MOLÉCULES COMPORTANT LE MOTIF SCF₂¹⁸F	118
I. Introduction à la radiochimie et au fluor 18 (¹⁸F)	119
1. La Tomographie à Émission de Positons et le fluor 18	119
2. Production du fluor 18 et activité spécifique	121
3. Challenges et limitations pour la synthèse de molécules ¹⁸ F	122
II. Le motif SCF₃	123
III. État de l'art – synthèse de molécules contenant le motif SCF₂¹⁸F et CF₂¹⁸F	124
1. Synthèse de molécules SCF ₂ ¹⁸ F	125
2. Synthèse de molécules CF ₂ ¹⁸ F	128
IV. Objectifs du projet de recherche	134
V. Développement de la méthodologie	135
1. Synthèse de molécules SCF ₃	135
2. Synthèse de molécules SCF ₂ ¹⁸ F	138
IV. Conclusion	144
CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES	145
I. Conclusion générale	146
1. Mise au point de réactifs électrophiles fluorés et leur application	146
2. Méthodologie pour la construction d'une liaison C(sp ³)–CF ₂ PO(OEt) ₂	148
3. Développement d'une méthodologie pour la synthèse de molécules comportant le motif SCF ₂ ¹⁸ F	148
II. Perspectives	149
1. Synthèse d'un ylure CF ₂ Me électrodéficient	149
2. Synthèse de molécules CF ¹⁸ FMe	150
3. Synthèse d'un ylure CHFMe	151
4. Synthèse de molécules CH ¹⁸ FMe	151
5. Synthèse de molécules SCF ₂ PO(OEt) ₂ aliphatiques	152
PARTIE EXPÉRIMENTALE	153
CHAPTER 1	154
CHAPTER 2	182
CHAPTER 3	191
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	210
ANNEXES	223

Abréviations

A

Å	ångström
A₀	activité au temps 0
A_t	activité au temps t
Ac	acétate
APTS	acide <i>paratoluène</i> sulfonique
Ar	aryle
AS	activité spécifique

B

Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonate
BOM	acétal de benzyloxyméthyle
Bq	Becquerel
bpy	bipyridine

C

CAN	nitrate de cérium et d'ammonium
cat.	catalytique
C_{max}	concentration maximale

D

d	deutérium
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	1,2-dichloroéthane
DIAD	azodicarboxylate de diisopropyle
diCy-18-C-6	dicylohexano-18-couronne-6
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMAP	<i>N,N</i> -diméthyl-4-aminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
ddpe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène

E

E⁺	électrophile
EBX	éthynyl-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-one
Ether 18-C-6	éther 18-couronne-6
éq.	équivalent
esp	acide $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraméthyl-1,3-benzènedipropionique

E (suite)

Et	éthyle
-----------	--------

F

FDA	Food and Drug Administration
FDG	2-désoxy-2-fluoro- <i>D</i> -glucose

G

g	gramme
GBq	gigaBecquerel
GC	chromatographie en phase gazeuse

H

h	heure
halex	échange d'halogènes
Hét	hétéroaryle
(Hét)Ar	hétéroaryle
HMDS	bis(triméthylsilyl)amidure
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance

I

IC₅₀	concentration inhibitrice médiane
------------------------	-----------------------------------

J

j	jour
----------	------

K

K₂₂₂	Kryptofix 222
kcal	kilocalorie

M

<i>m</i>	<i>meta</i>
mCi	millicurie
<i>m</i>CPBA	acide <i>meta</i> -chloroperbenzoïque
Me	méthyle
MeV	méga-électron-volt
min	minute

N

n	neutron
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
<i>n</i>Bu	<i>n</i> -butyle
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
ND	non déterminé
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzènesulfonimide
nM	nanomolaire
NMP	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
Nu	nucléophile

O

<i>o</i>	<i>ortho</i>
-----------------	--------------

P

P	proton
<i>p</i>	<i>para</i>
PAF	fluorure d'aluminium poreux
PDFA	phosphobétaïne difluorométhylène
PEG	polyéthylène glycol
Pg	groupement protecteur
Ph	phényle
Phta	phtalimide
Piv	pivalate
ppy	phénylpyridine

Q

QMA	ammonium quaternaire méthylé
------------	------------------------------

R

RCC	rendement radiochimique
Rf	groupement fluoré
RMN	résonance magnétique nucléaire
RSA	relation structure-activité

S

SE_{Ar}	Substitution Électrophile Aromatique
SN	Substitution Nucléophile

T

t	temps
T	température

T (suite)

t_{1/2}	temps de demi-vie
t.a.	température ambiante
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène
TBHP	hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
tBu	<i>tert</i> -butyle
TEMPO	(2,2,6,6-tetraméthylpipéridin-1-yl)oxy
TEP	Tomographie à Émission de Positons
TES	triéthylsilyle
Tf	trifluorométhanesulfonyle
Tf₂O	anhydride trifluorométhane sulfonique
THF	tétrahydrofurane
TMB	1,3,5-triméthoxybenzène
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
TMG	1,1,3,3-tétraméthylguanidine
tmp	mésotétra(2,4,6-triméthylphényl)porphine
TMS	tétraméthylsilyle
Ts	tosyle

INTRODUCTION GÉNÉRALE

I. L'atome de fluor et les molécules fluorées

L'atome de fluor est le premier halogène de la classification périodique des éléments. Nommé en 1812 par André Marie Ampère, puis isolé pour la première fois en 1886 sous forme de fluor élémentaire (F₂) par Henri Moissan,¹ l'atome de fluor est aujourd'hui omniprésent dans nos vies quotidiennes. Par ailleurs, cet atome continue de susciter la curiosité de la communauté scientifique au travers d'une activité de recherche importante.

1. Généralités

L'atome de fluor, 13^{ème} élément le plus abondant de la croûte terrestre et le plus abondant des halogènes, se présente principalement sous forme de fluorite à l'état naturel, une forme minérale du fluorure de calcium. Ce composé minéral est d'une importance commerciale cruciale puisqu'il permet, par traitement avec de l'acide sulfurique concentré, la production industrielle de l'acide fluorhydrique, source primaire des molécules fluorées présentes sur le marché. Grâce à ces molécules fluorées commerciales, de nombreuses molécules organiques fluorées ont pu être synthétisées, conférant ainsi une place de choix à l'atome de fluor dans différents secteurs: matériaux, polymères, agrochimie, chimie nucléaire mais aussi chimie médicinale.² En effet, les composés organofluorés possèdent des applications diverses et variées comme avec par exemple le Téflon®, un revêtement d'ustensile de cuisine, les Fréons® qui sont utilisés comme gaz réfrigérants ou encore avec la Fludrocortisone®, un corticostéroïde (Figure 1).

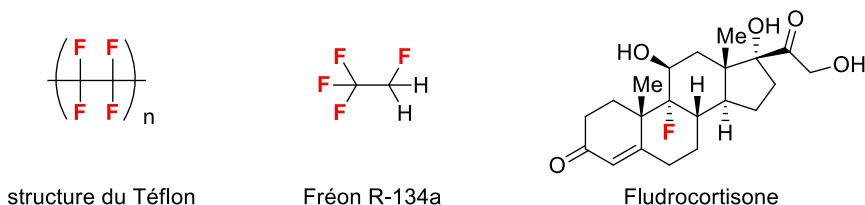


Figure 1 : Exemples de molécules organofluorées d'intérêt.

En contraste avec la forte disponibilité des composés organiques fluorés de synthèse et malgré l'abondance de l'atome de fluor par rapport aux autres halogènes, seulement treize molécules organofluorées naturelles ont été découvertes à ce jour.³ Le fluoroacétate fut la première, extraite en 1943 d'une plante du sud de l'Afrique.⁴

¹ Moissan, H. C. *R. Acad. Sci.*, séance du 28 juin **1886**, 102, 1543-1544.

² Champagne, P. A.; Desroches, J.; Hamel, J.-D.; Vandamme, M.; Paquin, J.-F. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9073-9174 et références citées.

³ a) Harper, D. B.; O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, 11, 123-133. b) O'Hagan, D.; Harper, B. D. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 100, 127-133.

⁴ a) Marais, J. S. C. *Onderstepoort J. Vet. Sci. Anim. Ind.* **1943**, 18, 203-206. b) Marais, J. S. C. *Onderstepoort J. Vet. Sci. Anim. Ind.* **1944**, 20, 67-73.

Depuis plus d'un siècle, l'atome de fluor n'a donc cessé et ne cesse encore aujourd'hui d'intéresser la communauté scientifique. La rareté des molécules organofluorées naturelles est une des raisons de cet intérêt. Néanmoins, pour expliquer pleinement cet intérêt, il est également nécessaire de présenter les propriétés physico-chimiques singulières de l'atome de fluor. En effet, ces propriétés peuvent fortement modifier les caractéristiques physiques, chimiques et biologiques des molécules contenant un atome de fluor ou un groupement fluoré.

2. Effets électroniques

Les propriétés et les effets électroniques de l'atome de fluor peuvent en partie expliquer les caractéristiques particulières de cet atome (Tableau 1).⁵

X	H	F	Cl	C	O
Électronégativité de Pauling χ_p	2,20	3,98	3,16	2,55	3,44
Potentiel d'ionisation (kcal.mol ⁻¹)	313,6	401,8	299,0	240,5	314,0
Affinité électronique (kcal.mol ⁻¹)	17,7	79,5	83,3	29,0	33,8
Polarisabilité atomique (Å ³)	0,667	0,557	2,18	1,76	0,82
Longueur de la liaison C–X (Å)	1,09	1,35	1,77	1,54	1,43
Énergie de dissociation de la liaison C–X (kcal.mol ⁻¹)	98,8	105,4	78,5	83,1	84,0

Tableau 1 : Propriétés électroniques de différents atomes.

Une des caractéristiques les plus connues de l'atome de fluor est sa forte électronégativité ($\chi_p = 4$, selon l'échelle de Pauling), la plus élevée des éléments du tableau périodique. L'atome de fluor, composé de neuf protons, possède une structure électronique organisée en $1s^2 2s^2 2p^5$. Cette structure électronique est à l'origine de son fort potentiel d'ionisation (401,8 kcal.mol⁻¹) mais aussi de sa forte affinité électronique (79,5 kcal.mol⁻¹). En effet, il ne manque qu'un seul électron à l'atome de fluor pour que sa couche de valence soit pleine et que sa configuration électronique soit semblable à celle du néon. Enfin, l'atome de fluor a une polarisabilité atomique faible (0,557 Å³). Cette valeur est expliquée par la petite taille et la forte électronégativité de cet atome qui, par conséquent, retient les électrons de ses doublets non liants.

⁵ a) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308-319. b) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, John Wiley & sons, Inc., Hoboken, **2007**, chapitre 1 et references citées.

Les propriétés préalablement décrites influencent les caractéristiques de la liaison C–F. Le caractère très électroattracteur de l'atome de fluor rend cette liaison extrêmement polarisée du C(δ^+) vers le F(δ^-) et octroie donc un fort caractère ionique à cette liaison covalente. De par l'électronégativité élevée de l'atome de fluor et sa faible polarisabilité atomique, la longueur de liaison C–F est courte (1,35 Å) et son énergie est haute (énergie de dissociation = 105,4 kcal.mol⁻¹). Par ailleurs, la liaison C–F est la plus forte liaison qu'un carbone puisse former avec un atome.

3. Effets stériques

Le rayon de Van der Waals de l'atome de fluor (1,47 Å) présente une valeur intermédiaire entre celui de l'atome d'hydrogène (1,20 Å), le plus petit observé et celui de l'atome d'oxygène (1,52 Å) (Tableau 2).⁵ Ainsi, grâce à sa petite taille, l'atome de fluor est considéré comme un bioisostère de l'atome d'hydrogène, d'ailleurs le seul. Ce bioisostérisme de l'atome de fluor par rapport à l'atome d'hydrogène est d'ailleurs un paramètre très utilisé en chimie médicinale dans le but de conserver la taille d'une molécule tout en modifiant ses propriétés électroniques. Néanmoins, stériquement et électroniquement, l'atome de fluor est plus proche de l'atome d'oxygène. Ces similarités font du groupement difluorométhylène un bioisostère de l'oxygène, un bioisostérisme largement utilisé en chimie médicinale.^{5,6,7,8}

X	H	F	Cl	C	O
Rayon de Van der Waals (Å)	1,20	1,47	1,75	1,70	1,52

Tableau 2 : Rayon de Van der Waals de différents atomes.

4. Liaisons hydrogènes avec l'atome de fluor

Une liaison hydrogène est une liaison formée entre un atome d'hydrogène directement lié à un atome électronégatif par une liaison covalente et un autre atome électronégatif portant des doublets non liants. Comme expliqué précédemment, l'atome de fluor est un élément fortement électronégatif et il dispose de doublets non liants. Ainsi, il est aisé de penser que l'atome de fluor est à la fois un bon donneur et un bon accepteur de liaison hydrogène, tout comme le groupement hydroxyle, par exemple. Cependant, l'atome de fluor n'a pas la

⁶ Go, H.; Watanabe, T.; Yamaguchi, K.; Miyagi, T.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15420-15421.

⁷ Ni, C.; Hu, J. *Synthesis* **2014**, *46*, 842-863.

⁸ Zafrani, Y.; Yeffet, D.; Sod-Moriah, G.; Berliner, A.; Amir, D.; Marciano, D.; Gershonov, E.; Saphier, S. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 797-804.

capacité d'être un donneur d'hydrogène, puisque, comme l'ont reporté Howard and O'Hagan en 1996, l'atome de fluor est dans ce cas dépourvu d'un hydrogène acide (Figure 2).⁹

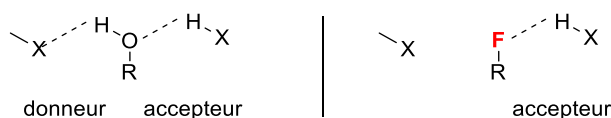


Figure 2 : Liaisons hydrogènes formés avec un atome d'oxygène ou un atome de fluor.

Concernant la capacité de l'atome de fluor à être un accepteur de liaison d'hydrogène, des calculs ont permis d'estimer que la force de la liaison O...H est du même ordre de grandeur que la force de la liaison F...H (5-10 kcal.mol⁻¹ pour la première, 2-3,2 kcal.mol⁻¹ pour la deuxième).¹⁰ Néanmoins, à cause de la forte électronégativité de l'atome de fluor et donc de la faible polarisabilité de la liaison C-F, il a été démontré que cet atome s'avère également être un faible accepteur de liaison hydrogène.⁹

Toutefois, des travaux récents, basés sur des évidences pratiques et théoriques, ont permis de mettre en lumière l'existence de liaisons hydrogènes formées par un atome d'hydrogène et un atome de fluor.¹¹ En 2015, les groupes de Linclau et Bogdan ont notamment décrit la formation de ce type de liaison au sein de γ -fluorohydrines saturées acycliques (Figure 3).^{11c} En effet, des expériences RMN du proton ont permis de démontrer l'existence d'une constante de couplage $^1J_{\text{OH}\cdots\text{F}}$ au sein de la fluorohydrine *syn* **A**, démontrant ainsi l'existence de la liaison hydrogène H...F.

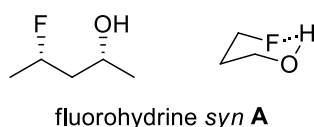


Figure 3 : Mise en évidence de la liaison H...F au sein de la fluorohydrine *syn* **A**.

⁹ a) Howard, J. A. K.; Hoy, V. J.; O'Hagan, D.; Smith, G. T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12613-12622. b) Bégulé, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine* John Wiley & sons, Inc., Hoboken, **2007**, chapitre 3.

¹⁰ a) Smart, B. E. Characteristics of C-F Systems dans *Organofluorine Chemistry: Principals and Commercial Applications* Ed. Banks, R. E. Plenum Press, New York, **1994**. b) Dixon, D. A.; Smart, B. E. *Selective Fluorination in Organic and Bioorganic Chemistry*, ACS Symposium Series 456 (Welch, J. T. Ed), Washington D.C., **1991**. c) Dixon, D. A.; Smart, B. E. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 1602-1606. d) Warshel, A.; Papazyan, A.; Kollman, P. A. *Science*, **1995**, *269*, 102-106. e) Fersht, A. *Enzyme Structure and Mechanism*, W. H. Freeman and Co, New York, 2nd Ed, **1984**, p298.

¹¹ Publications sélectionnées et références citées : a) Graton, J.; Wang, Z.; Brossard, A.-M.; Gonçalves Monteiro, D.; Le Questel, J.-Y.; Linclau, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6176-6180. b) Dalvit, C.; Invernizzi, C.; Vulpetti, A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 11058-11068. c) Linclau, B.; Peron, F.; Bogdan, E.; Wells, N.; Wang, Z.; Compain, G.; Fontenelle, C. Q.; Galland, N.; Le Questel, J.-Y.; Graton, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 17808-17816. d) Bogdan, E.; Quarré de Verneuil, A.; Besseau, F.; Compain, G.; Linclau, B.; Le Questel, J.-Y.; Graton, J. *ChemPhysChem* **2016**, *17*, 2702-2709.

5. Modulation des propriétés des molécules par introduction d'un motif fluoré

Du fait des propriétés singulières de l'atome de fluor et grâce à l'incorporation d'un motif fluoré, il est possible de moduler l'activité d'une molécule bioactive en jouant notamment sur son acidité/basicité, sa lipophilie ainsi que sa métabolisation.

5.1. Modulation du pKa

5.1.1. Modulation de l'acidité d'une fonction voisine

Le fort caractère électroattracteur de l'atome de fluor affaiblit les liaisons H–R voisines et augmente donc l'acidité de ces hydrogènes.^{5,12} Par ailleurs, l'effet est d'autant plus important qu'il y a d'atomes de fluor au sein de la molécule. Cette augmentation d'acidité est notamment observée pour les acides carboxyliques et les alcools (Tableau 3). À titre d'exemple, les analogues mono, di et trifluorés de l'acide acétique sont plus acides (pKa respectifs 2,6, 1,3, 0,23) que l'acide acétique (pKa = 4,8).

Ce même phénomène est observé pour l'éthanol puisque, à titre d'exemple, une différence de 10,5 points de pKa est observée entre l'éthanol de pKa 15,9 et le 1,1,1,3,3,3-héxafluoro-2-(trifluorométhyl)propan-2-ol de pKa 5,4 (Tableau 3).

Acide carboxylique	pKa	Alcool	pKa
CH ₃ CO ₂ H	4,8	CH ₃ CH ₂ OH	15,9
CH ₂ FCO ₂ H	2,6	CF ₃ CH ₂ OH	12,4
CHF ₂ CO ₂ H	1,3	(CF ₃) ₂ CHOH	9,3
CF ₃ CO ₂ H	0,23	(CF ₃) ₃ COH	5,4

Tableau 3 : Valeurs de pKa d'acides carboxyliques et d'alcools non fluorés et de leurs analogues fluorés.

5.1.2. Modulation de la basicité d'une fonction voisine

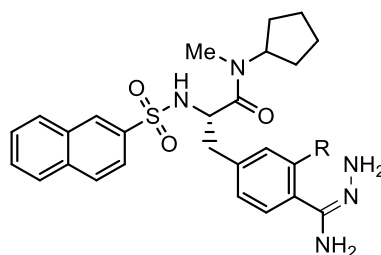
De la même manière que pour la modulation du pKa d'une fonction acide, le pKa d'une amine ou d'un hétérocycle azoté peut être diminué par l'introduction d'un atome de fluor ou d'un motif fluoré.^{5,12} En effet, cette introduction engendre une diminution de la disponibilité du doublet non liant de l'azote ce qui diminue la basicité de Brönsted. Parallèlement aux acides, la diminution du pKa est d'autant plus forte qu'il y a d'atomes de fluor. Lorsque le groupement méthyle de l'éthylamine (pKa = 10,7) est remplacé par un groupement trifluorométhyle, une diminution de pKa de 4,8 points est observée (Tableau 4).

¹² Dolbier, W. R. *Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists* John Wiley & sons, Inc., 2009.

Amine	pKa
CH ₃ CH ₂ NH ₃ ⁺	10,7
CF ₃ CH ₂ NH ₃ ⁺	5,9

Tableau 4 : Valeurs de pKa d'une amine et de son analogue fluoré.

Pour les composés azotés (amines, hétérocycles azotés), la diminution de la basicité est un paramètre clé puisqu'elle peut être à l'origine d'une meilleure absorption du composé, notamment par voie orale.¹³ Le cas d'un inhibiteur de la thrombine, LB30057, et de son analogue fluoré, F-LB30057, illustrent parfaitement ce lien entre diminution du pKa et augmentation de l'absorption (Figure 4).¹⁴ En effet, l'introduction d'un atome de fluor en *ortho* de la fonction amidrazone sur la molécule LB30057 est responsable de la diminution du pKa de la molécule. Cette diminution a permis une meilleure absorption du composé F-LB30057 par rapport à l'analogue non fluoré LB30057 chez le rat puisque la concentration maximale sanguine observée chez le rat en composé fluoré F-LB30057 est 2,5 fois supérieure à la concentration maximale observée en composé non fluoré LB30057.



Composé	R	C _{max} (μmol.L ⁻¹)
LB30057	H	1,6
F-LB30057	F	4,1

Figure 4 : Influence de l'atome de fluor sur l'absorption d'inhibiteurs de la thrombine chez le rat.

Néanmoins, bien que la diminution du pKa par introduction d'atomes de fluor puisse améliorer l'absorption d'une substance, elle peut également être à l'origine d'une diminution de l'efficacité de cette substance. Le cas de trois composés qui ont été étudiés en tant qu'antimigraineux a été choisi pour démontrer ce phénomène, le composé non fluoré (A), le composé monofluoré (B) et le composé difluoré (C) (Tableau 5).¹⁵ Pour chaque composé, la concentration inhibitrice médiane (IC₅₀) a été mesurée chez le hamster. Cette valeur d'IC₅₀

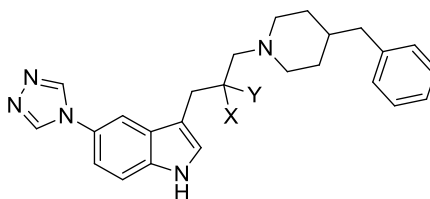
¹³ Bölm, H. J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem* **2004**, 5, 637-643.

¹⁴ Lee, K.; Jung, W.-H.; Hwang, S. Y.; Lee, S.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999** 9, 2483-2486.

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

est un bon indicateur de l'efficacité d'une substance et donc de l'activité de celle-ci. En effet, plus l'IC₅₀ est faible, plus la quantité de substance nécessaire pour inhiber 50% de l'activité biologique étudiée est faible. Ainsi, plus la valeur d'IC₅₀ est faible, plus la substance est active. Par ailleurs, le pKa a également été déterminé pour les trois composés.

De manière logique, le pKa du composé non fluoré A est plus élevé que celui du composé monofluoré B, lui-même plus élevé que celui du composé difluoré C. D'après les valeurs données dans le Tableau 5, plus le pKa du composé est faible, plus la valeur d'IC₅₀ est forte et par conséquent moins le composé est actif.



Composé	X	Y	pKa	IC ₅₀
A	H	H	9,7	0,3 nM
B	F	H	8,7	0,9 nM
C	F	F	6,7	78 nM

Tableau 5 : Influence de l'atome de fluor sur le pKa et l'activité anti-migraineux des composés A, B et C.

5.3. Modulation de la lipophilie d'une molécule

Le passage d'une substance bioactive à travers les barrières membranaires est un paramètre essentiel en chimie médicinale pour la mise au point d'un principe actif. Par conséquent, la lipophilie d'une substance donnée demeure essentielle puisqu'elle possède un lien direct avec ces paramètres. Le caractère lipophile d'une molécule est évalué grâce à la valeur du logarithme de son coefficient de partage entre l'eau et l'octanol, appelée logP. Deux cas de figure sont à différencier concernant le lien entre la lipophilie et l'introduction d'un groupement fluoré sur une molécule : l'introduction d'un motif fluoré sur des molécules en série aromatique et celle sur des molécules aliphatiques.

Dans le cas des dérivés aromatiques, le remplacement d'un atome hydrogène par un atome de fluor induit une augmentation du logP et donc de la lipophilie (Tableau 6).^{16, 17} L'introduction d'un atome de fluor sur le benzène permet une augmentation du logP (log P = 2,1 pour le benzène et 2,3 pour le fluorobenzène). Similairement, le trifluorométhylbenzène

¹⁶ Binger, J. C.; Kim, H. W.; DiMagno, S. G. *ChemBioChem*. **2004**, 5, 622-627.

¹⁷ a) Hansch, L.; Leo, A. *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology* Wiley, Hoboken, NJ, **1979**. b) Gallo, R. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1983**, 14, 115-163.

possède un logP plus élevé que son analogue non fluoré, le toluène (logP = 3,0 et 2,1, respectivement).

Molécule	C ₆ H ₆	C ₆ H ₅ -F	C ₆ H ₅ -CH ₃	C ₆ H ₅ -CF ₃
logP	2,1	2,3	2,1	3,0

Tableau 6 : logP de molécules non fluorées et leurs analogues fluorés en série aromatique.

Toutefois, en série aliphatique, la relation entre l'introduction d'un atome de fluor et la lipophilie est plus complexe.^{5,17,18} Pour expliquer cette relation dans le cas de molécules fluorées aliphatiques, le logP ne doit plus être considéré comme une mesure de la lipophilie stricte mais comme un manque d'affinité du composé pour la phase octanol et pour la phase aqueuse. En d'autres termes, le logP est dans ce cas relié à la lipophilie ainsi qu'à l'hydrophobie de la molécule. Pour des molécules faiblement fluorées, comme pour le 2,2,2-trifluoroéthanol, une augmentation du logP est observée lors du remplacement du groupement méthyle de l'éthanol par un groupement trifluorométhyle (logP = -0,32 et 0,36, respectivement) (Tableau 7). Néanmoins, dans le cas de molécules aliphatiques hautement fluorées, le logP diminue puisque les molécules ne sont solubles ni dans les solvants organiques dans l'eau. Elles sont donc, dans ce cas précis, moins lipophiles et plus hydrophobes et constituent une troisième phase, appelée phase fluoreuse.

Molécule	CH ₃ CH ₂ OH	CF ₃ CH ₂ OH
logP	-0,32	0,36

Tableau 7 : logP de molécules non fluorées et leurs analogues fluorés en série aliphatique.

5.4. Modulation de la métabolisation d'une molécule

Au sein du corps humain, il existe différents acteurs responsables de la métabolisation d'un principe actif. À titre d'exemple, pour les vertébrés, la métabolisation oxydante est réalisée par les enzymes du foie, les cytochromes P450. Les composés ainsi oxydés deviennent plus polaires et sont éliminés par voie rénale. Cependant, cette métabolisation représente un frein pour l'acheminement du composé vers son site actif et peut même dans certains cas générer des métabolites toxiques. Un des autres avantages de l'atome de fluor en chimie médicinale réside dans la modulation de la stabilité métabolique d'une molécule bioactive, à la fois vis-à-vis des processus de métabolisation par oxydation mais également de métabolisation par clivage hydrolytique.

¹⁸ Muller, N. *J. Pharm. Sci.* **1986**, 75, 987-991.

5.4.1. Modulation de la métabolisation par oxydation

De par ses propriétés, l'incorporation d'un atome de fluor ou d'un motif fluoré sur un site spécifique d'une molécule permet de bloquer sa métabolisation par oxydation. À titre d'exemple, les sites d'oxydation des cycles aromatiques peuvent être bloqués par l'incorporation d'un atome de fluor ou d'un motif fluoré. En effet, d'une part, il n'existe aucune enzyme capable de réaliser l'homolyse de la liaison C–F et d'autre part, la substitution par un atome ou un groupement fluoré permet de désactiver le cycle aromatique et donc d'éviter son oxydation.

L'augmentation de la stabilité métabolique par insertion d'atomes de fluor a notamment permis la découverte de l'Ezetimibe, un inhibiteur de l'absorption du cholestérol.¹⁹ Le composé prototype de l'Ezetimibe, SCH 48461, présente de nombreux sites d'oxydation (Figure 5). Parmi les différentes oxydations possibles, l'oxydation de la position en *para* du groupement phényle et celle en position *para* du cycle aromatique portée par l'azétidinone se sont révélées néfastes pour l'activité de la molécule tandis que l'oxydation de la position benzylique et celle du deuxième groupement méthoxy se sont révélées être bénéfiques pour l'activité de la molécule. Ainsi, par introduction sélective d'atomes de fluor sur cette molécule, l'oxydation du phényle en position *para* mais aussi l'oxydation du groupement méthoxy en *para* du phényle porté par l'atome d'azote de l'azétidinone ont été bloquées et seule une métabolisation sélective des sites bénéfiques intervient *in vivo* et permet la formation de l'Ezetimibe, un composé dont l'activité s'avère être quatre cents fois supérieur à celle de SCH 48461 chez le singe.

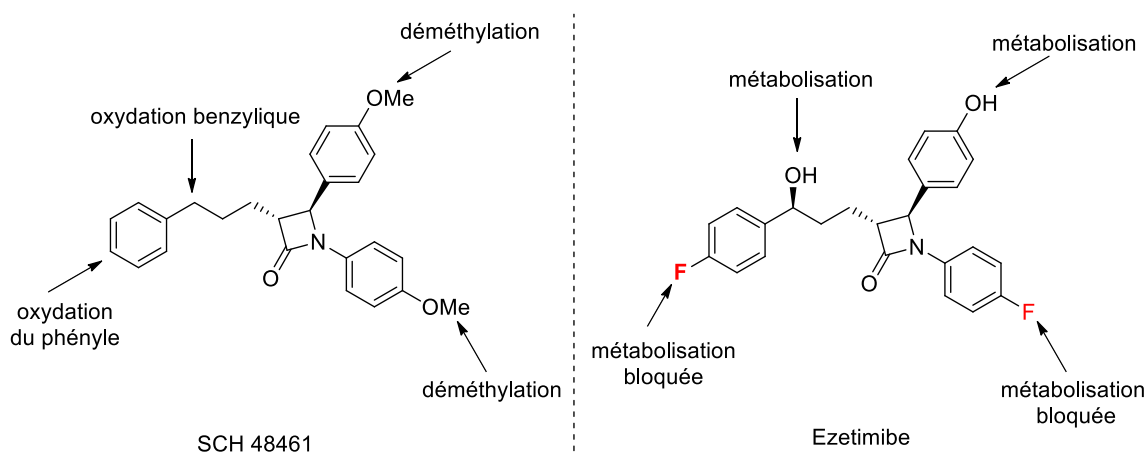


Figure 5 : Découverte de l'Ezetimibe.

¹⁹ a) Van Heek, M.; France, C. F.; Compton, D. S.; McLeod, R. L.; Yumibe, N. P.; Alton, K. B.; Sybertz, E. J.; Davis, H. R. Jr. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **1997**, *283*, 157-163. b) Clader, J. W. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1-9.

5.4.2. Modulation de la métabolisation par hydrolyse

La métabolisation par hydrolyse ou protéolyse est une autre forme de métabolisation possible au sein d'un organisme qui n'intervient cependant que sur des espèces cationiques. L'incorporation d'atomes de fluor sur une substance peut empêcher la formation d'un intermédiaire cationique et donc son implication dans un processus de protéolyse.⁹ La prostacycline et son analogue fluoré peuvent être cités pour illustrer ce phénomène (Figure 6).²⁰ À pH physiologique, l'éther d'énol de la prostacycline est protoné, conduisant ainsi à la formation d'un oxonium qui est rapidement métabolisé par hydrolyse. De ce fait, la prostacycline ne peut donc pas remplir son rôle de vasodilatateur. En revanche, le remplacement du groupement méthylène par un motif difluorométhylène en α de la double liaison de l'éther d'énol inhibe l'hydrolyse tout en gardant l'activité vasodilatatrice de la molécule.

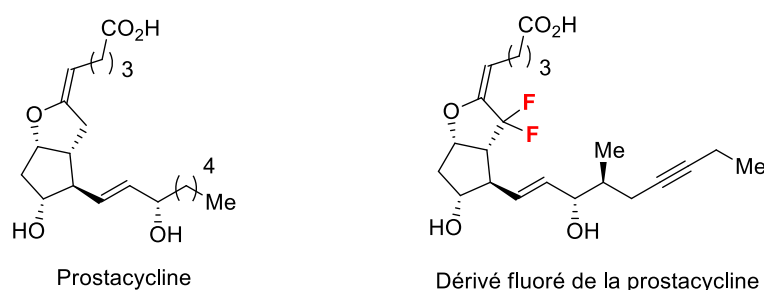


Figure 6 : Augmentation de la stabilité métabolique d'un dérivé de la prostacycline par incorporation d'un motif difluorométhylène.

L'introduction d'un motif fluoré permet donc de moduler de nombreux paramètres au sein d'une molécule bioactive. Par conséquent, ces différentes possibilités démontrent l'importance de l'atome de fluor dans les domaines pharmaceutiques et agrochimiques.

II. Les molécules fluorées dans l'industrie

Bien que l'atome de fluor trouve son application dans une multitude de domaines, il reste un élément incontournable en chimie pharmaceutique^{21, 22} et en agrochimie.²³ Depuis la commercialisation de la fludrocortisone en 1955, plus de cent cinquante molécules fluorées à visée thérapeutique sont apparues sur le marché. En effet, une forte augmentation de 2 à

²⁰ a) Chang, C. S.; Negishi, M.; Nakano, T.; Morizawa, Y.; Matsumura, Y.; Ichikawa, A. *Prostaglandins* **1997**, *53*, 83-90. b) Bégulé, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Benayoud, F.; Tidwell, T. T.; Cox, R. A.; Allen, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1995**, *125*, 399-402.

²¹ a) Isanbor, C.; O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303-319. b) Bégulé, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 992-1012. c) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881-1886. d) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422-518.

²² O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1071-1081.

²³ a) Jeschke, P. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570-589. b) Jeschke, P. *Pest Manage. Sci.* **2010**, *66*, 10-27.

environ 25% a pu être observée de 1970 à 2014.²⁴ Par ailleurs, en 2010, il a été estimé qu'environ 20% des médicaments administrés contenaient au moins un atome de fluor.²² Chiffre encore plus révélateur, trois des cinq médicaments les plus vendus en 2014 contenaient un motif fluoré (Figure 7).²⁴ Le premier, le Lipitor, est utilisé dans le traitement des taux élevés de cholestérol et de triglycérides. Ce médicament a permis d'engendrer un bénéfice de 5,9 milliards de dollars en 2008.²⁴ Le second, le propionate de fluticasone est un anti-inflammatoire stéroïdien utilisé dans de nombreux domaines et donc commercialisés sous différents noms et enfin le Prevacid permet de réguler les sécrétions gastriques acides.

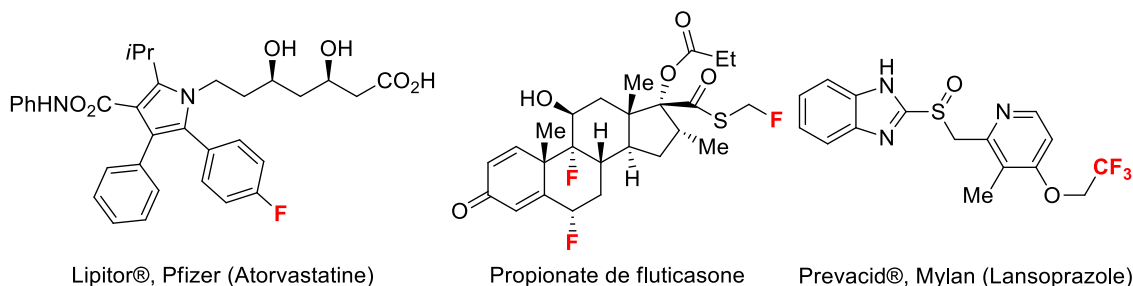


Figure 7 : Médicaments fluorés les plus vendus en 2014.

Les principes actifs fluorés actuellement sur le marché couvrent un large spectre de domaines thérapeutiques : composés adressés au système nerveux central, anti-inflammatoires, antibiotiques, et bien d'autres encore (Figure 8). De plus, ces molécules d'intérêt présentent des structures diverses et variées. Enfin, tant dans le domaine pharmaceutique qu'agrochimique, ces composés contiennent une variété de motifs fluorés, tels que les motifs CF_3 ^{25,26,27,28} OCF_3 ^{25,28,29,30,31} et SCF_3 ^{25,28,32,33,34} pour ne citer qu'eux, des motifs qui possèdent des caractéristiques différentes.

²⁴ Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432-2506.

²⁵ Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214-8264.

²⁶ Landelle, G.; Panossian, A.; Pazenok, S.; Vors, J.-P.; Leroux, F. R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2476-2536.

²⁷ Egami, H.; Sodeoka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8294-8308.

²⁸ Preshlock, S.; Tredwell, M.; Gouverneur, V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 719-766.

²⁹ Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827-856.

³⁰ Leroux, F. R.; Manteau, B.; Vors, J.-P.; Pazenok, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 1-15.

³¹ Besset, T.; Jubault, P.; Pannecoucke, X.; Poisson, T. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1004-1010.

³² Toulgoat, F.; Alazet, S.; Billard, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *12*, 2415-2428.

³³ Xu, X.-H.; Matsuzaki, K.; Shibata, N. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731-764.

³⁴ Barata-Vallejo, S.; Bonesi, S.; Postigo, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7150-7182.

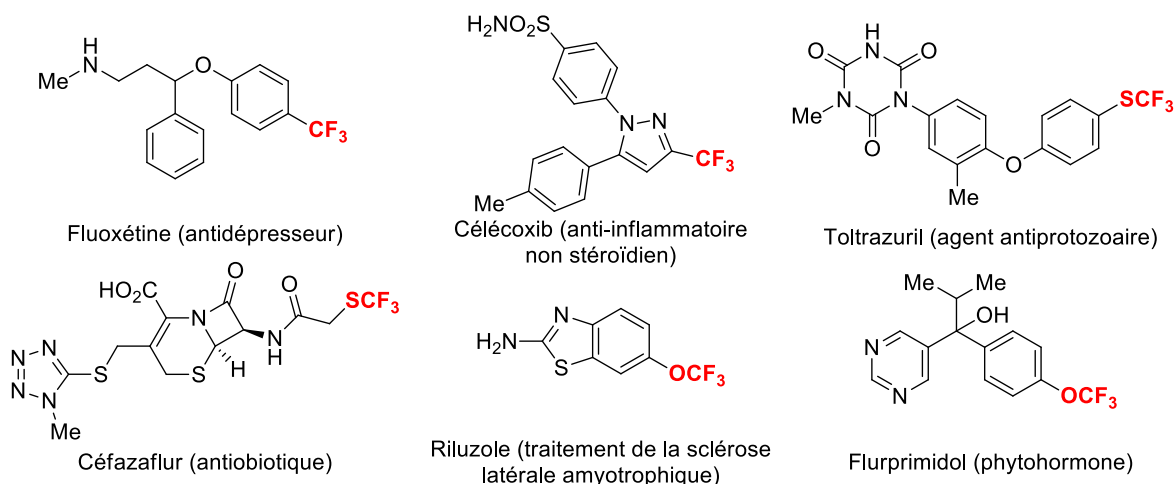


Figure 8 : Liste non exhaustive de molécules fluorées commerciales.

III. Conclusion et objectifs des travaux de recherche

L'atome de fluor possède des caractéristiques singulières tant en termes d'effets électroniques que stériques : forte électronégativité, faible polarisabilité, faible rayon de Van der Waals. Ces caractéristiques font ainsi de l'atome de fluor un atome particulier notamment par sa propension à moduler les paramètres physiques, chimiques et biologiques des molécules qui le contiennent. Par l'introduction d'un groupement fluoré, il est donc par exemple possible de jouer sur la lipophilie, le pKa ou encore la métabolisation d'une substance fluorée. Ces différentes possibilités font de l'atome de fluor un atome incontournable en chimie médicinale et en agrochimie.

Bien que de multiples groupements fluorés existent à ce jour, les méthodes permettant l'insertion directe de certains de ces motifs au sein de molécules demeurent peu développées voire inexistantes. Par ailleurs, la mise au point de méthodes assurant l'accès à de nouveaux groupements fluorés est un axe de recherche important. Ainsi, grâce à ces nouvelles méthodes, il pourra être possible de synthétiser de nouvelles molécules possédant des propriétés intéressantes pour l'élaboration de médicaments.

Dans ce contexte, différents objectifs ont été fixés. Le premier objectif sera d'élaborer de nouvelles voies d'accès à des molécules contenant des motifs fluorés émergents, comme par exemple le motif CF_2Me , un bioisostère du groupement méthoxy. Ces nouvelles voies d'accès pourront mettre en jeu des sources déjà décrites dans la littérature ou de nouvelles sources électrophiles imaginées et synthétisées par nos soins (Schéma 1). Dans la continuité de ces travaux, le motif monofluoroéthyle (CHFMe), un motif fluoré sous-exploré,

pour lequel aucun réactif et donc aucune voie d'accès directe n'existent sera étudié (Schéma 1).

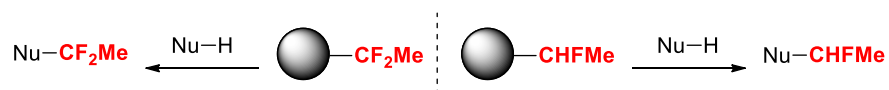


Schéma 1 : Synthèse de molécules CF_2Me et CHFMe .

Enfin, le dernier objectif sera consacré à l'isotope artificiel du fluor, le fluor 18. Cette thématique de recherche est aujourd'hui d'une importance capitale puisque cet isotope est très largement utilisé pour le radiomarquage de molécules utilisées dans le domaine de l'imagerie médicale, appelées radiotraceurs. Dans ce contexte, une nouvelle méthodologie permettant de coupler les propriétés du groupement émergent SCF_3 aux propriétés du fluor 18 en synthétisant des molécules SCF_3 radiomarquées ($\text{SCF}_2^{18}\text{F}$) sera développée (Schéma 2).

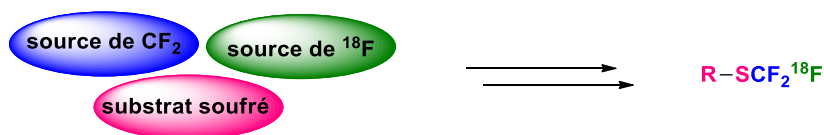


Schéma 2 : Synthèse de molécules $\text{SCF}_2^{18}\text{F}$.

CHAPITRE 1

MISE AU POINT DE RÉACTIFS
ÉLECTROPHILES FLUORÉS ET LEURS
APPLICATIONS

A. État de l'art - Les réactifs soufrés, des sources électrophiles de motifs fluorés

Parmi les réactifs soufrés sources de motifs fluorés, il existe deux classes d'une grande importance : d'une part, les sels de sulfonium et les ylures de sulfonium, caractérisés par leur soufre (IV) positivement chargé et d'autre part, les sulfoximines, caractérisées par leur soufre (VI) également positivement chargé. Bien que différents groupes de recherche se sont intéressés et s'intéressent aux sulfoximines fluorées,³⁵ en accord avec les travaux présentés dans ce manuscrit, seule la première catégorie concernant les réactifs présentant un soufre (IV) sera mise en lumière. À ce jour, de nombreuses voies d'accès aux sels de sulfonium fluorés ont été décrites et témoignent de leur importance. A contrario, seules quelques publications existent concernant les ylures de sulfonium fluorés. Néanmoins, les méthodes d'accès à ces réactifs sont récentes et rendent compte de l'intérêt croissant de cette thématique de recherche.

I. Les sels de sulfonium fluorés, des réactifs électrophiles

Caractérisés par leur soufre (IV) positivement chargé, les sels de sulfonium fluorés peuvent être divisés en deux catégories selon leur squelette : les sels de sulfonium présentant un squelette biaryle, de type Yagupolskii et ceux présentant un squelette hétérocyclique, de type Umemoto (Figure 9). Ces réactifs fluorés sont connus et décrits comme d'excellentes sources électrophiles pour le transfert de motifs fluorés sur des nucléophiles variés. De plus, ils présentent de multiples avantages : non-volatilité, stabilité et facilité d'utilisation.

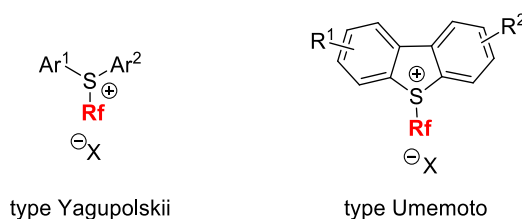


Figure 9 : Structures générales des sels de sulfonium contenant un motif fluoré.

De ce fait, depuis la synthèse du premier sel de sulfonium fluoré en 1984 par Yagupolskii,³⁶ la mise au point et la synthèse de tels réactifs ont été étudiées de manière intensive, notamment pour le transfert du groupement trifluorométhyle,^{35, 37, 38, 39, 40}

³⁵ Ni, C.; Hu, M.; Hu, J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 765-825.

³⁶ Yagupolskii, L. M.; Kondratenko, N. V.; Timofeeva, G. N. *J. Org. Chem. USSR* **1984**, *20*, 103-106.

³⁷ Umemoto, T. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757-1777.

³⁸ Hu, J.; Zhang, W.; Wang, F. *Chem. Commun.* **2009**, 7465-7468.

³⁹ Shibata, N.; Matsnev, A.; Cahard, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 65-83.

⁴⁰ Macé, Y.; Magnier, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2479-2494.

difluorométhyle^{35,38,40} Erreur ! Signet non défini. mais également monofluorométhyle.^{35,38,40} Erreur ! Signet non défini.

1. Les sels de sulfonium trifluorométhylés

Parmi les motifs fluorés décrits à ce jour, le plus répandu est le groupement CF₃, fortement présent au sein de molécules d'intérêt thérapeutique et en agrochimie. La synthèse de réactifs trifluorométhylés et les méthodes d'introduction de ce motif figurent donc parmi les plus étudiées comme en attestent les publications relatives aux sels de sulfonium trifluorométhylés.

1.1. Les sels de sulfonium trifluorométhylés de type Yagupolskii

En 1984, les travaux pionniers du groupe de Yagupolskii ont permis la synthèse des premiers sels de sulfonium CF₃ **1a** et **1b** qui s'avéraient être à cette époque les premiers réactifs électrophiles source de ce motif fluoré (Schéma 3).³⁶ Ces sels de sulfonium CF₃ **1a** et **1b** ont été obtenus par traitement du sulfoxyde **2** avec un mélange SF₄/SbF₅ pour obtenir l'intermédiaire instable **3** qui a ensuite fourni les sels **1a** et **1b** par réaction avec des arènes riches en électrons (anisole **4** ou *m*-xylène **5**).

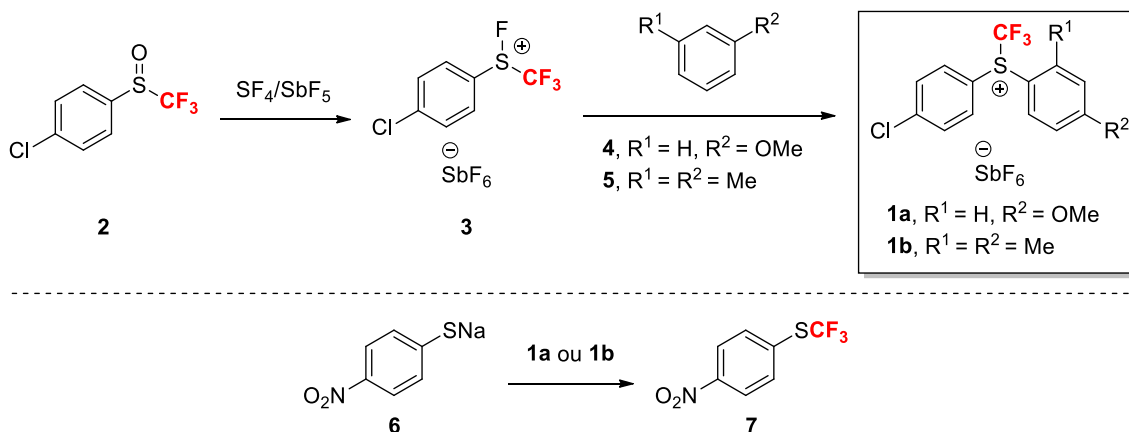


Schéma 3 : Synthèse des premiers sels de sulfonium CF₃ **1a-b** et leur utilisation par Yagupolskii.

Ces réactifs CF₃ **1a-b** ont été utilisés avec succès pour la synthèse du dérivé SCF₃ **7** à partir du thiophénolate de sodium correspondant **6**. Néanmoins, aucun autre exemple de fonctionnalisation de substrats n'a été décrit par le groupe de Yagupolskii. En effet, la présence de groupements électrodonneurs sur les cycles aromatiques des sels diminue leur réactivité et limite donc leur utilisation.

En 1993, la synthèse du sel de sulfonium trifluorométhylé **8** a été succinctement décrite par le groupe d'Umemoto.⁴¹ Une réaction de type substitution électrophile aromatique (SE_{Ar}) entre le sulfoxyde **9** et le benzène en présence de Tf_2O a permis la formation du réactif **8** avec un rendement faible (non mentionné) (Schéma 4).

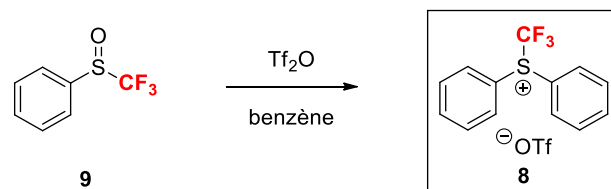


Schéma 4 : Synthèse du sel de sulfonium **8** par Umemoto.

En termes de réactivité, ce sel de sulfonium **8** s'est avéré inerte pour la trifluorométhylation de l'aniline **10**. En effet, de faibles rendements en produits CF₃ *o*-**11** et *p*-**11** ont été déterminés par RMN du fluor (5 et 2%, respectivement). Par ailleurs, après trois heures de réaction, 86% du sel **8** étaient encore présents dans le milieu réactionnel.

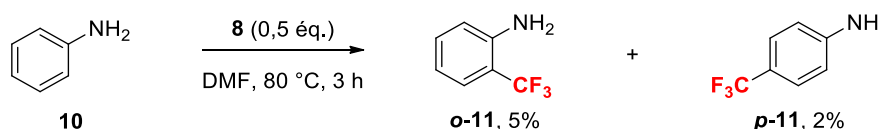


Schéma 5 : Étude de la réactivité du sel de sulfonium **8** en présence de l'aniline **10**.

Basé sur les travaux de Yagupolskii et d'Umemoto, le groupe de Shreeve a développé en 1998 une voie d'accès modifiée aux sels de sulfonium CF₃ de type biaryles, neutres ou électrodéficients **12a-e** (Schéma 6).⁴² Cette voie de synthèse a permis la formation d'un panel de sels de sulfonium par diversification lors des deux dernières étapes de synthèse. La voie de synthèse repose sur la formation du dérivé SCF₃ **15** à partir du CuSCF₃ et d'iodobenzène.

Le cuivre trifluorométhylthiolé **14** a été synthétisé avec 98% de rendement par réaction entre le CS₂ **13** et l'AgF suivi d'une réaction de métathèse avec le CuBr. Le CuSCF₃ **14** a ensuite été engagé dans une réaction de couplage avec de l'iodobenzène pour former le dérivé SCF₃ **15** avec un rendement de 65%. L'oxydation du composé **15** en sulfoxyde **16** suivi d'une réaction de type SE_{Ar} entre **16** et les arènes **17a-c** en présence de Tf_2O a permis l'obtention des sels de sulfonium **12a-c** avec de bons rendements. Deux autres sels de sulfonium **12d-e** substitués par des groupements nitro ont également été synthétisés par nitration des sels **12a-b**.

⁴¹ Umemoto, T.; Ishihara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156-2164.

⁴² Yang, J.-J.; Kirchmeier, R. I.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2656-2660.

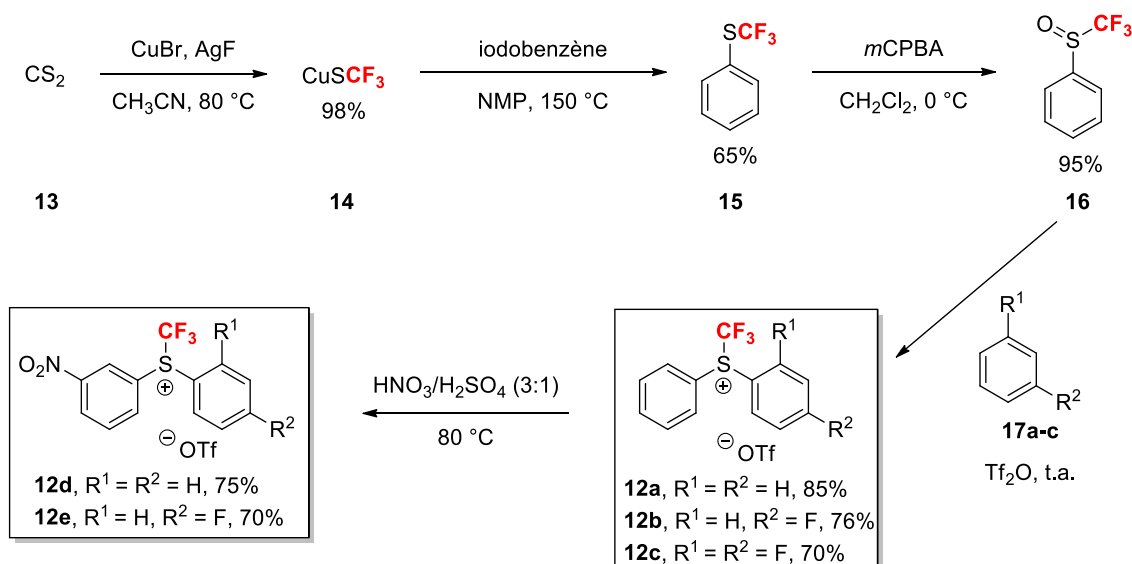


Schéma 6 : Voie d'accès aux sels de sulfonium 12a-e par développée par Shreeve.

La réactivité des sels de sulfonium **12a-e** a par la suite été évaluée par réaction avec la *para*-hydroquinone **18** (Tableau 8). Les réactifs les plus appauvris en électrons, **12c-e**, se sont avérés être les agents de trifluorométhylation les plus efficaces et ont permis de convertir la *para*-hydroquinone **18** en dérivé **19** (entrées 1-3). Cependant, dans des conditions de réaction similaires (t.a., 5 h), les sels de sulfonium substitués par des groupements nitro **12d-e** ont donné de meilleurs rendements. Néanmoins, par augmentation de la température et du temps de réaction (reflux, 10 h) et seulement en présence du réactif **12c**, une nette augmentation du rendement RMN du produit **19** a été observée (entrée 4, Tableau 8).

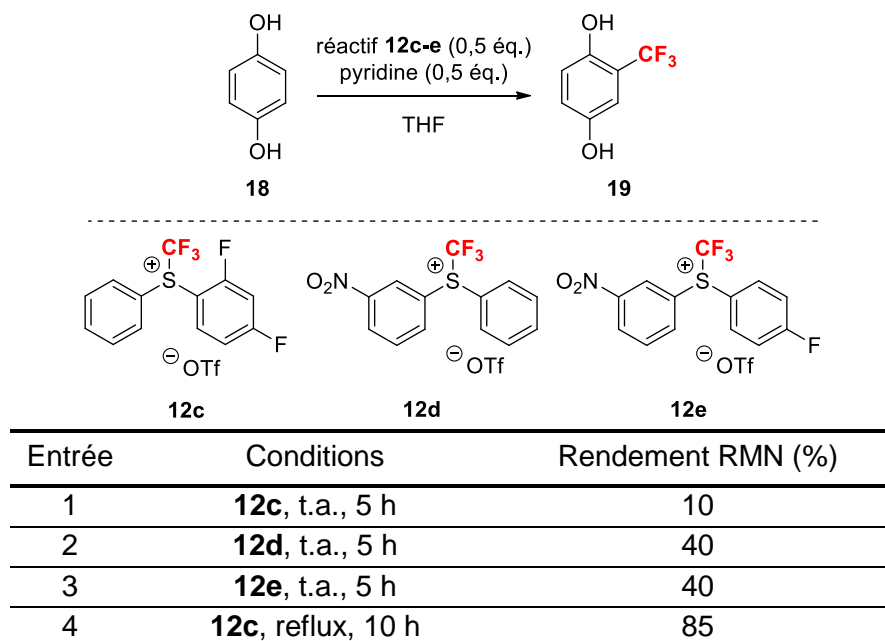


Tableau 8 : Étude de la réactivité des réactifs 12c-e lors de la trifluorométhylation du substrat 18.

Ces conditions optimisées ont ensuite été appliquées à deux autres substrats, le pyrrole **20** et l'aniline **22**. Le 2-trifluorométhylpyrrole **21** a ainsi pu être formé avec un rendement de 87% (Schéma 7). Cependant, pour la synthèse de l'*ortho*-trifluorométhylaniline **23**, le meilleur rendement de 70% a été obtenu avec le sel de sulfonium **12d**.

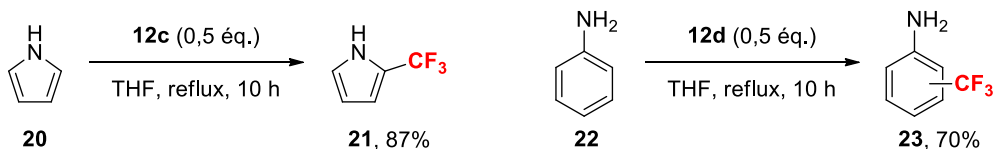


Schéma 7 : Trifluorométhylation des substrats **20** et **22** en présence des sels de sulfonium **12c** et **12d**.

Désireux d'améliorer les voies d'accès existantes, le groupe de Magnier a décrit quelques années plus tard en 2006 et 2009 une procédure « one-pot » pour la synthèse de sels de sulfonium CF₃ de type biaryle (Schéma 8).^{43,44} Cette procédure repose sur la formation *in-situ* du sulfoxyde trifluorométhylé, intermédiaire nécessaire pour la formation du sel de sulfonium.

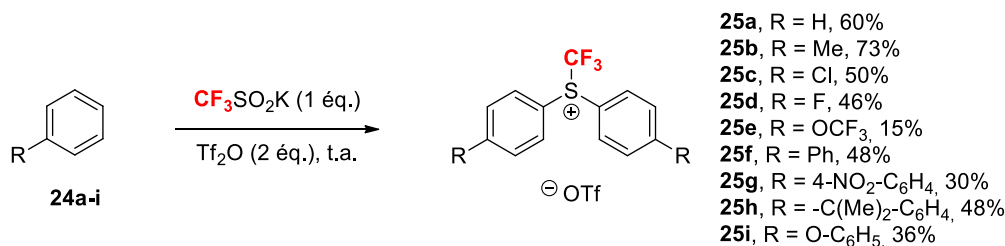


Schéma 8 : Procédure « one-pot » développée par Magnier pour la synthèse des réactifs **25a-i**.

En présence d'un équivalent de triflate de potassium et de deux équivalents de Tf₂O, les sels de sulfonium **25a-i** ont été synthétisés à partir du composé **24** correspondant avec des rendements faibles à bons. La procédure fonctionne avec le benzène **24a** et le toluène **24b** pour former les sels de sulfonium **25a-b** avec de bons rendements (60 et 73%, respectivement). L'utilisation de substrats moins activés (**24c-e**) a aussi permis la formation des sels correspondants **25c-e** avec des rendements moyens à faibles (15-50 %). Des sels de sulfonium portant des substituants plus complexes (**25f-i**) ont également été formés avec des rendements moyens.

Enfin, une dernière alternative pour la synthèse des sels de sulfonium de type Yagupolskii substitués en position *meta* et *para* du groupement S⁺-CF₃ par des groupements

⁴³ Magnier, E.; Blazejewski, J.-C.; Tordeux, M.; Wakselman, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1279-1282.

⁴⁴ Macé, Y.; Raymondeau, B.; Pradet, C.; Blazejewski, J.-C.; Magnier, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1390-1397.

électroattracteurs a été décrite en 2008, par le groupe de Yagupolskii.⁴⁵ Cette procédure met en jeu une source nucléophile de CF_3 afin de synthétiser une source électrophile (Schéma 9). Une difluoruration des sulfanes diarylés **26a-e** par du XeF_2 a fourni les dérivés difluorés **27a-e** en conditions douces. Une étape de trifluorométhylation nucléophile en présence du réactif de Ruppert-Prakash (TMSCF_3) suivi d'une addition de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a fourni les sels de sulfonium **28a-e** avec des rendements faibles à bons (35-75%). Il est à noter que plus le composé **27** est déficient en électrons, moins la conversion en sel de sulfonium **28** est bonne. Par cette voie de synthèse, un nouveau un panel de sels de sulfonium **28a-e** comportant des groupes électroattracteurs a ainsi été obtenu.

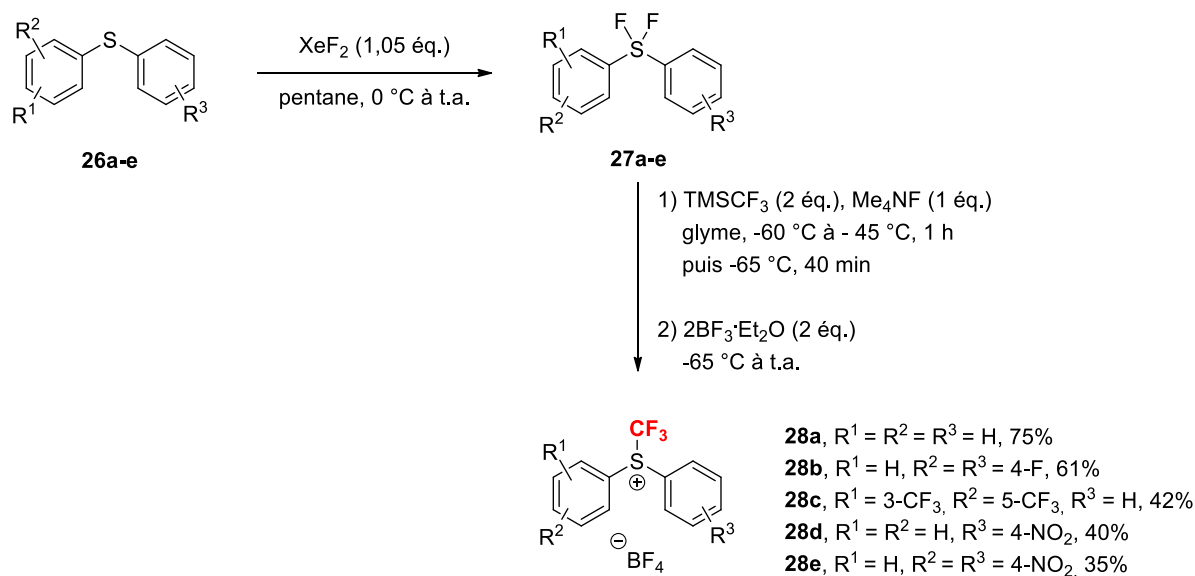


Schéma 9 : Synthèse des sels de sulfonium 28a-e en présence du réactif de Ruppert-Prakash TMSCF_3 .

La réactivité de ces agents de trifluorométhylation a ensuite été étudiée (Schéma 10). Tout comme l'a constaté Shreeve en 1998 avec les sels de sulfonium **12a-e**, les réactifs les plus appauvris en électrons **28d** et **28e** (substitués par des groupements nitro) présentent un meilleur potentiel de trifluorométhylation. Ainsi, en présence du sel de sulfonium **28d**, le *N*-méthylpyrrole **29a**, la diméthylaniline **29b** mais aussi l'iodure de sodium **29c** ainsi que le 4-nitrothiophénolate de sodium **29d** ont donné les dérivés CF_3 **30a-d** avec des rendements bons à excellents.

⁴⁵ Yagupolskii, L. M.; Matsnev, A. V.; Orlova, R. K.; Deryabkin, B. G.; Yagupolskii, Y. L. *J. Fluorine Chem.* **2008**, 129, 131-136.

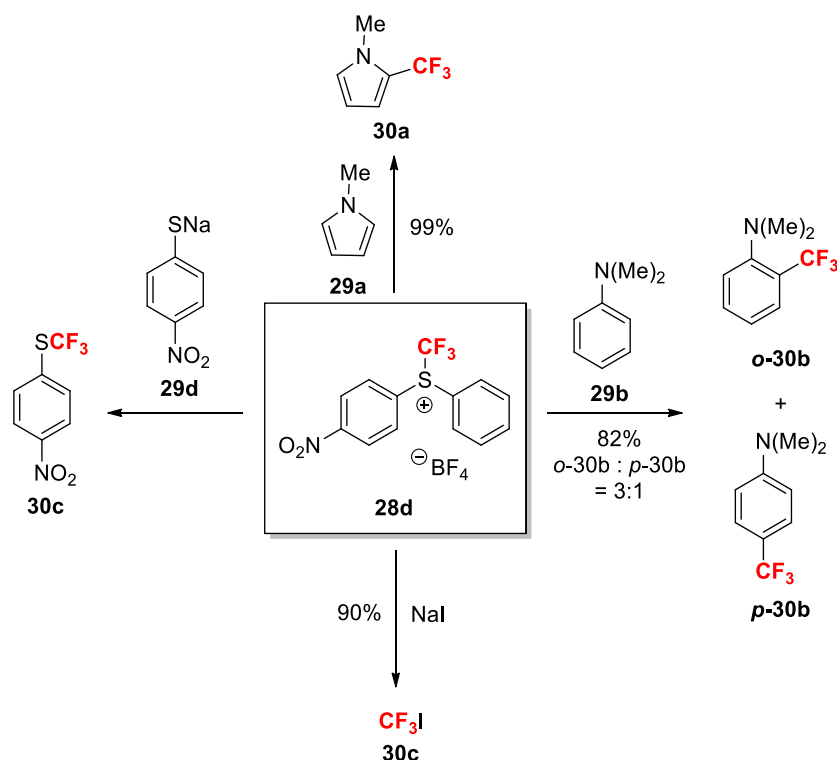


Schéma 10 : Trifluorométhylation des substrats 29a-d par réaction avec le sel de sulfonium 28d.

Depuis les années 1980, cinq synthèses ont été décrites pour accéder aux sels de sulfonium CF_3 de type Yagupolskii (biaryle).^{36,41,42,43,44,45} Ces synthèses ont permis d'accéder à un large panel de réactifs de trifluorométhylation électrophile comportant des arènes non-substitués et substitués par des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs. Concernant l'efficacité de ces sels de sulfonium, plusieurs études ont montrées que des groupements électroattracteurs présents sur les arènes permettent d'augmenter l'électrophilie du réactif et donc d'améliorer son potentiel de trifluorométhylation. Le domaine d'application de ces réactifs est large puisque divers substrats ont pu être fonctionnalisés. Au-delà de ces sels de sulfonium de type biaryle, les sulfoniums de type hétérocyclique n'en demeurent pas moins important et efficaces et ont, de ce fait, aussi été étudiés de manière intensive.

1.2. Les sels de sulfonium trifluorométhylés de type Umemoto

Le groupe d'Umemoto a développé en 1990 une série de sels de sulfonium CF_3 hétérocycliques **31-33**, stables et non-hygroscopiques (Schéma 11).⁴⁶ Le sel de sulfonium non-substitué **31** a été synthétisé en trois étapes avec un rendement global de 65%. Le dérivé SCF_3 **35** a été obtenu à partir du 2-mercaptobiphényle de sodium **34** grâce à une première étape de trifluorométhylation en présence de CF_3Br . Une seconde étape

⁴⁶ Umemoto, T.; Ishihara, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3579-3582.

d'oxydation au *m*CPBA a donné le sulfoxyde **36**, engagé ensuite dans une réaction de cyclisation intramoléculaire en présence de Tf₂O pour former le sel de sulfonium CF₃ désiré **31**. Alternativement, le réactif **31** a pu être synthétisé en deux étapes à partir du sel de sodium **34** pour former le dérivé CF₃ **35** engagé dans une étape de cyclisation en présence de F₂ puis de TfOH. Afin d'augmenter l'électrophilie du sel **31**, les dérivés mono- et di-nitré **32** et **33** ont également synthétisés avec de bons rendements par nitration du sel **31** en présence de 1,3 ou 3 équivalents de nitrate de triflyle.

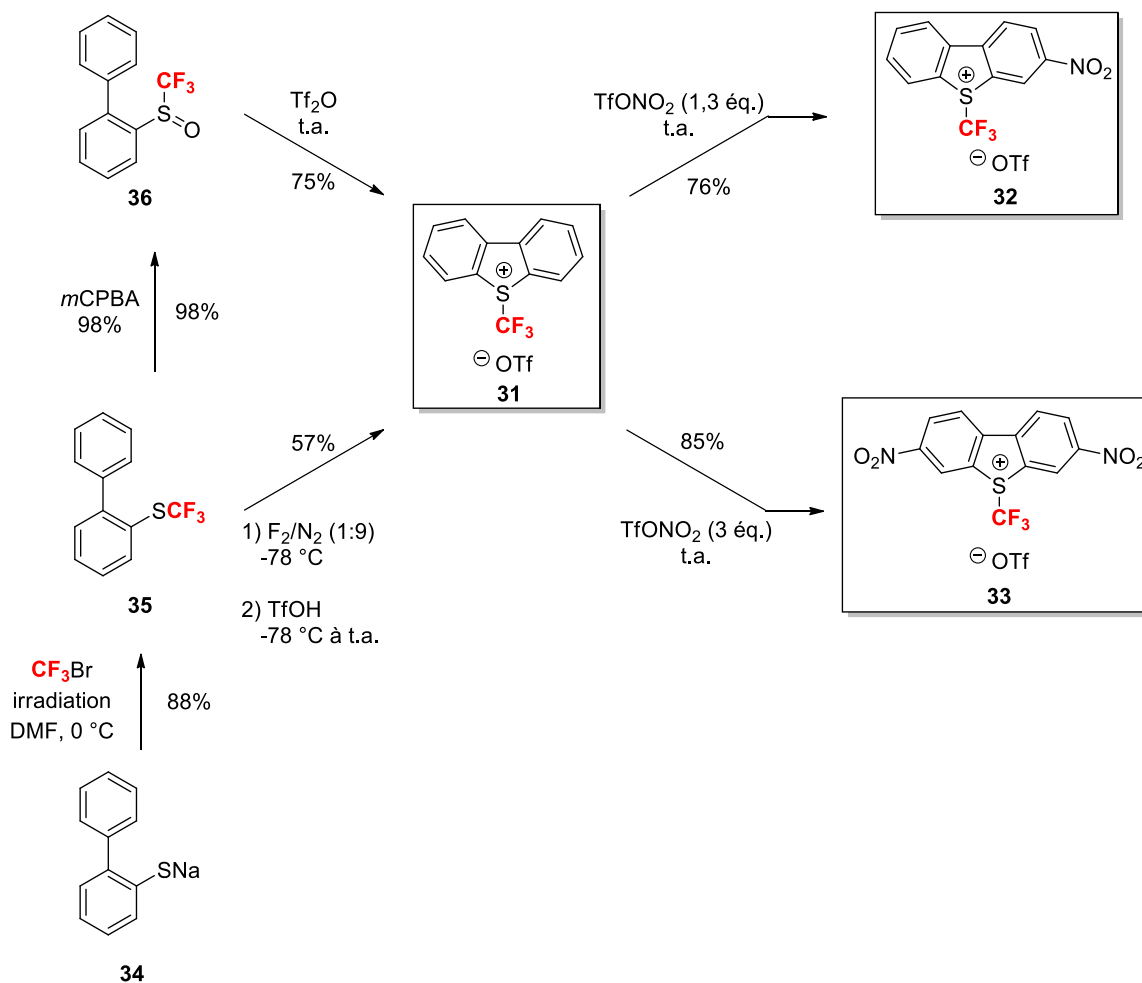


Schéma 11 : Synthèse des sels de sulfonium trifluorométhylés 31-33 par Umemoto.

Le réactif non substitué **31** a ensuite permis la trifluorométhylation des énolates cycliques **37a** et **37b**, de l'organolithien **37c**, mais aussi de l'éther d'énol silylé cyclique **37d** et enfin du dérivé soufré **37e** pour fournir les dérivés CF₃ **38a-f** correspondants avec des rendements moyens à bons (30 à 83%) déterminés par RMN (Schéma 12).

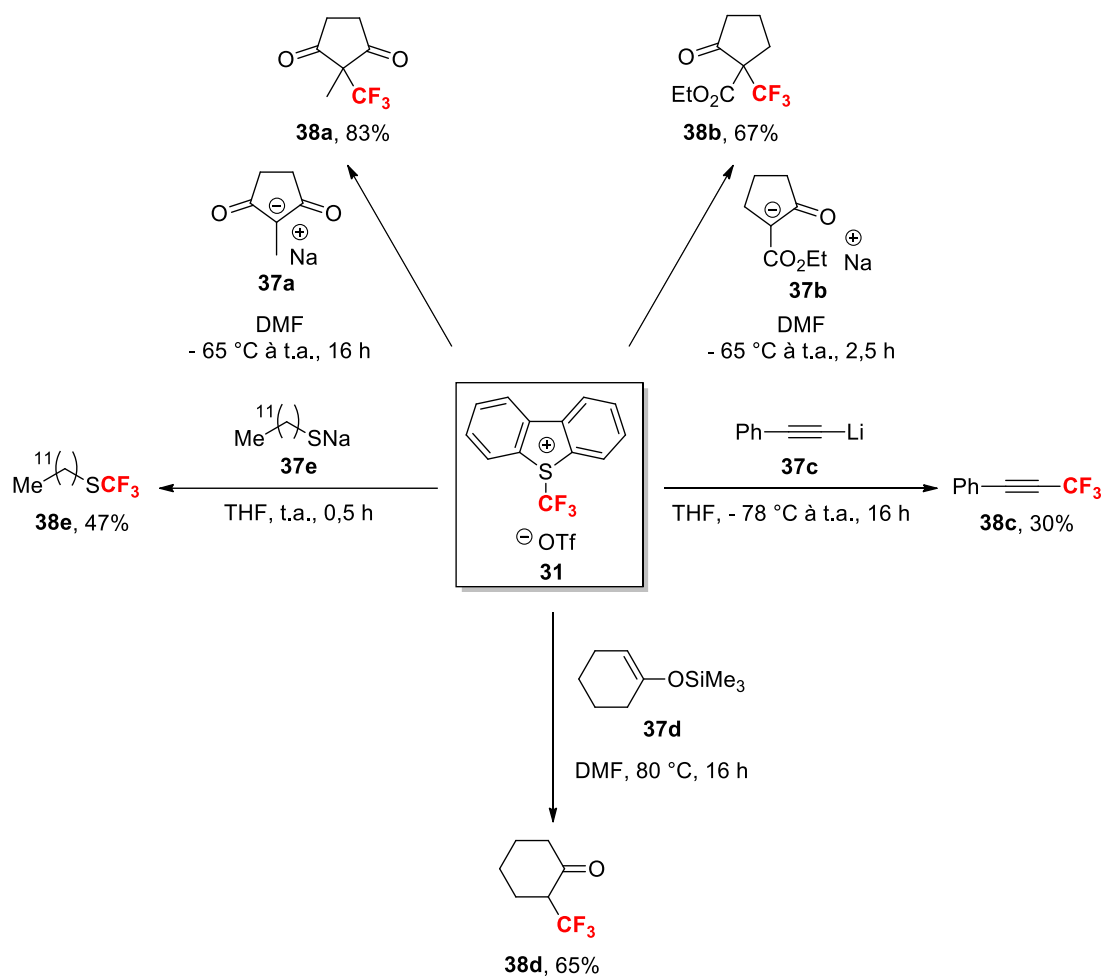
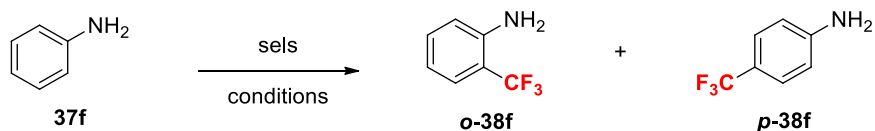


Schéma 12 : Synthèse des dérivés CF_3 38a-f en présence du sel de sulfonium 31.

Afin d'étudier la différence de réactivité entre les sels **31**, **32** et **33**, la réaction a été conduite en utilisant l'aniline **37f** comme substrat de départ (Tableau 9). La réaction à température ambiante en présence du sel de sulfonium non-substitué **31** n'a donné aucune trace du produit trifluorométhylé **38f** (entrée 1). En revanche, une augmentation de la température et du temps de réaction ont permis de former **37** et 15% des dérivés trifluorométhylés **38f** en position *meta* et *ortho* (entrée 2). Par ailleurs, lorsque la réaction a été réalisée à température ambiante durant 0,5 h en présence des sels appauvris en électrons **32** ou **33**, de meilleurs rendements ont été observés (entrées 3 et 4). Par conséquent, les réactifs substitués par des groupements nitro (**32** et **33**) ont démontré une meilleure réactivité due à l'augmentation de l'électrophilie du sel de sulfonium.



Entrée	Sel	Conditions	o-38f : p-38f (%) ^a
1	31	DMF, t.a., 0,5 h	0:0
2	31	DMF, 80 °C, 5 h	37:15
3	32	DMF, t.a., 0,5 h	18:11
4	33	DMF, t.a., 0,5 h	54:20

Tableau 9 : Étude de la différence de réactivité des sels de sulfonium 31-33 par réaction avec 37f. a : Les ratios ont été déterminés par RMN du fluor.

En 1993, le groupe d'Umemoto a étendu ses travaux en décrivant la synthèse d'un nouveau panel de sel de sulfonium CF_3 substitués par différents groupements et leur utilisation comme agent de trifluorométhylation.⁴⁷ Dans cette publication, les auteurs ont démontré l'importance du corps hétérocyclique du sel de sulfonium de type Umemoto (**33**) par rapport à un analogue non-hétérocyclique de type Yagupolskii (**8**) (Figure 10). Toutefois, il est à noter que la substitution du sel de sulfonium **33** par deux groupements nitro sur les cycles aromatiques peut également expliquer cette différence de réactivité.

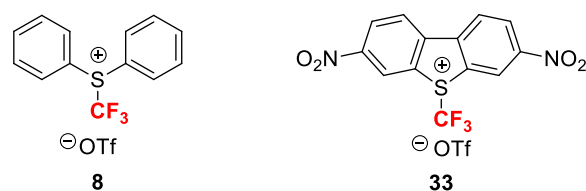


Figure 10 : Structure des sels 8 et 33.

L'un des désavantages des agents de trifluorométhylation, de type Yagupolskii ou de type Umemoto, réside dans les sous-produits formés lors de leur utilisation, les dérivés du diphenylsulfane **39** et du dibenzothiophène **40** (Figure 11). En effet, la séparation de ces sous-produits et des produits de trifluorométhylation, tous insolubles dans l'eau, peut s'avérer difficile.



Figure 11 : Sous-produits 39 et 40 formés par utilisation des sels de sulfonium.

⁴⁷ Umemoto, T.; Ishihara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156-2164.

Pour palier ce désavantage, le groupe d'Umemoto a décrit la synthèse de sels de sulfonium portant un groupement sulfonate sur l'hétérocycle (Schéma 13).⁴⁸ Ce groupement rend les sous-produits solubles dans l'eau et donc facilement séparables des produits de trifluorométhylation. Les sels de sulfonium **31** et **41** ont été sulfonylés en présence d'oléum pour fournir les sels **42** et **44** avec de bons rendements (73 et 80%, respectivement). Une étape supplémentaire de nitration du sel **42** a par ailleurs permis la synthèse du sel **43** disubstitué par des groupements électroattracteurs (NO₂ et SO₃⁻).

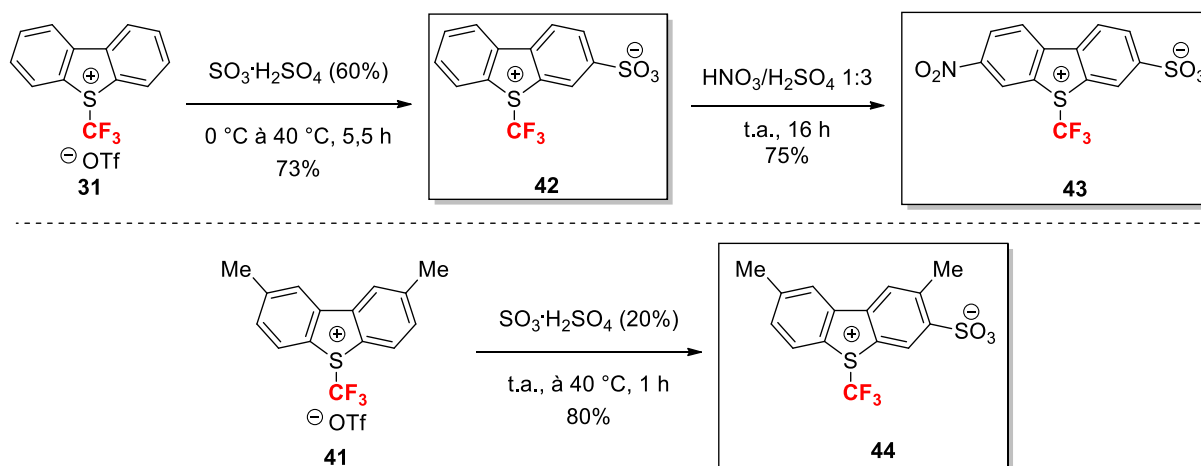


Schéma 13 : Voie de synthèse des sels de sulfonium sulfonylés **42**, **43**, **44** par Umemoto.

Les tests de réactivité de ces sels en présence de l'aniline **37f** ont permis de démontrer une fois de plus que le sel le plus déficient en électrons, ici le sel **43**, est le plus efficace comme agent de trifluorométhylation.⁴⁸ Quelques années plus tard, Umemoto a reporté une nouvelle voie d'accès aux sels de sulfonium sulfonylés appropriée pour une montée en échelle en vue de leur commercialisation.⁴⁹

Malgré toutes les améliorations apportées par l'équipe d'Umemoto, deux inconvénients notables persistaient : le nombre d'étapes de synthèse nécessaires ainsi que les quantités importantes de sous-produit **40** formées après utilisation des réactifs. Par conséquent, des voies de synthèse alternatives ont été développées,^{50,51} dont une en 2017. Le groupe d'Umemoto a décrit une voie de synthèse « one-pot » basée sur les travaux de l'équipe de Magnier^{43,44} pour la formation des sels de sulfonium appauvris en électrons **45a-c** ainsi qu'une méthode de recyclage des sous-produits formés **40** (Schéma 14).⁵¹

⁴⁸ Umemoto, T.; Ishihara, S.; Adachi, K. *J. Fluorine Chem.* **1995**, *74*, 77-82.

⁴⁹ Umemoto, T.; Ishihara, S. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *98*, 75-81.

⁵⁰ Okazaki, T.; Laali, K. K.; Reddy, A. S. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *165*, 91-95.

⁵¹ Umemoto, T.; Zang, B.; Zhu, T.; Zhou, X.; Zhang, P.; Hu, S.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7708-7719.

Le traitement des biphényles **46a-c** par du triflate de sodium et par du Tf₂O a fourni les sels de sulfonium CF₃ **45a-c** avec de bons rendements, excepté pour le composé **45b**. Il est à noter que le remplacement du nitrométhane par du sulfolane, un solvant plus polaire, a permis d'obtenir le composé **45b** avec 46% de rendement. Néanmoins, l'utilisation du sulfolane n'a pas été conservée due à son haut point d'ébullition (285 °C).

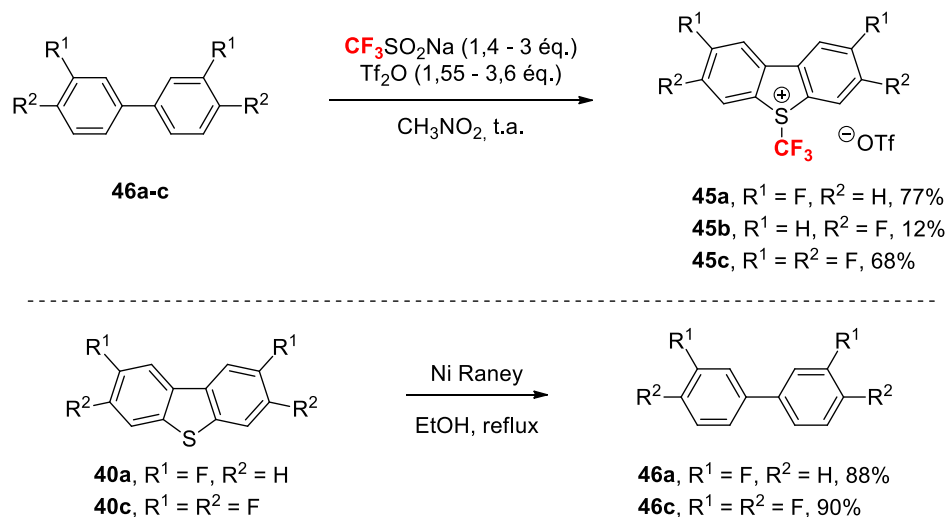


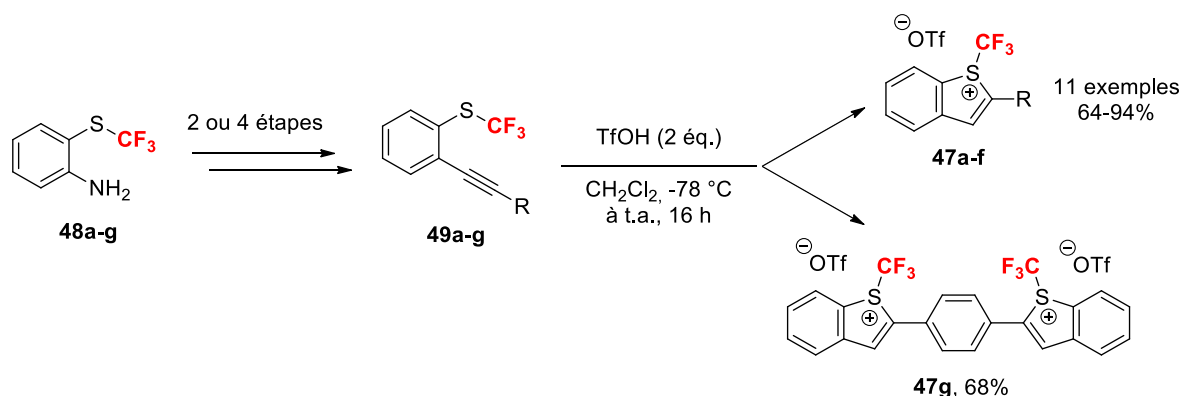
Schéma 14 : Procédure « one-pot » pour la synthèse des sels de sulfonium trifluorométhylés **45a-c et désulfurisation des sous-produits **40a** et **40c**.**

Le sel de sulfonium **45c**, le plus déficient en électrons, a démontré le meilleur potentiel en tant qu'agent de trifluorométhylation et a permis de convertir différents substrats en dérivés trifluorométhylés tels que, à titre d'exemples, un β-céto ester, une di-cétone et le 3-méthylindole avec des rendements RMN moyens à bons. Les sous-produits de trifluorométhylation, les dibenzothiophènes **40**, ont eux quant à eux été désulfurés en présence de nickel de Raney pour former les biphényles fluorés **46a** et **46c**, substrats de départ pour la formation des sels de sulfonium, avec 88 et 90% de rendement.

Enfin, en 2010, une nouvelle famille de sels de sulfonium de type Yagupolskii-Umemoto a été décrite par l'équipe de Shibata, les sels de thiophénium CF₃ **47a-g** (Tableau 10).⁵² Dans un premier temps, les substrats **49a-g** ont été synthétisés en plusieurs étapes à partir des dérivés NH₂ correspondants **48a-g**.⁵² Puis, en présence de TfOH, ces substrats **49a-g** ont subi une cyclisation intramoléculaire pour fournir un large panel de sels de thiophénium **47a-g** avec des rendements bons à excellents (64 à 94%). La méthodologie tolère aussi bien des alcynes substitués par des arènes neutres ainsi que des arènes électroenrichis et électroappauvris fonctionnalisés en position *ortho*, *meta* ou *para* **49a-d** (entrées 1-4), que des alcynes substitués par des alkyles **49e-f** (entrées 5 et 6). De plus, il a également été

⁵² Matsnev, A.; Noritake, S.; Nomura, Y.; Tokunaga, E.; Nakamura, S.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 572-576.

possible de former le sel dicationique **47g** avec un bon rendement de 68% grâce à une double cyclisation.



Entrée	49a-g , R	Rendement 47a-g (%)
1	49a , Ph	79
2	49b , 4-Me-C ₆ H ₄	94
3	49c , 3-Br-C ₆ H ₄	87
4	49d , 2-Cl-C ₆ H ₄	64
5	49e , cyclopropyl	80
6	49f , <i>t</i> Bu	64
7	49g , 4-C ₆ H ₄ -C≡C-2-C ₆ H ₄ -SCF ₃	68

Tableau 10 : Étendue de la réaction de cyclisation des substrats **49a-g** pour former les sels **47a-g**.

La réactivité des sels **47a-g** a par la suite été évaluée par trifluorométhylation des β -cétoesters acycliques **50** et cycliques **51** mais aussi des dicyanoalkylidènes **52** pour former les dérivés CF₃ **53**, **54** et **55** correspondants. Les meilleurs rendements ont été obtenus lorsque le réactif **47e** a été utilisé comme agent de trifluorométhylation. Pour expliquer cette différence de réactivité, les auteurs mettent en jeu la différence de stabilité des réactifs. En effet, le sous-produit **56**, formé à partir des sels substitués par un groupement aryle, est conjugué donc plus stable que le sous-produit **57**, formé à partir des sels substitués par un groupement alkyle (Figure 12). Ainsi, les sels contenant un motif aryle sont plus réactifs et donc potentiellement moins stables dans les conditions de réaction.



Figure 12 : Exemple de structure des sous-produits des sels de thiophénium **56** et **57**.

Le sel de thiophénium **47e** a permis la trifluorométhylation d'un large de spectre de substrats (Schéma 15). Les β -cétoesters acycliques **50** substitués par des groupements alkyles de différentes tailles ont été convertis en leurs dérivés CF₃ **53**, en présence du phosphorane P₁

en tant que base, avec des rendements moyens à bons. La trifluorométhylation des β -cétoesters cycliques **51** a également pu être effectuée. En présence de DBU, les substrats **51** ont fourni les β -cétoesters cycliques trifluorométhylés **54** avec des rendements bons à excellents. Aucun impact de la taille et de la nature des substituants présents sur les substrats **51** n'a été observé. Enfin, le réactif de trifluorométhylation **47e** a permis la fonctionnalisation de dicyanoalkylidènes cycliques **52**, en présence cette fois de P_1 ou de DBU. Une fois encore, quelle que soit la nature et la taille de leur substituant, les substrats **52** se sont avérés tolérants envers les conditions de réaction et ont permis de synthétiser les dérivés CF_3 **55** avec des rendements bons à excellents.

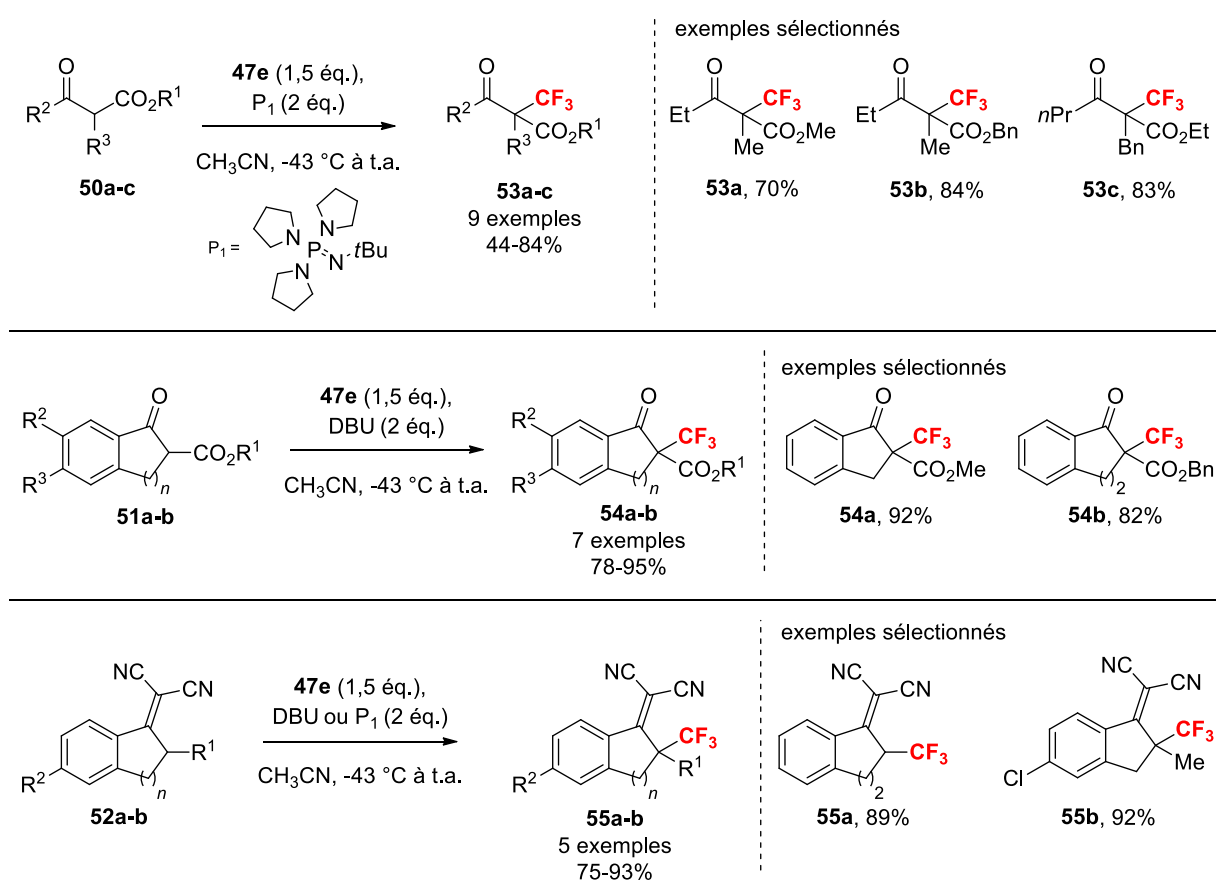


Schéma 15 : Étendue de la réactivité du sel de thiophénium **48e** avec les substrats **50-52**.

Tout comme pour les sels de sulfonium de type Yagupolskii, un large panel de sels de sulfonium hétérocycliques de type Umemoto a été décrit depuis les années 1990. L'efficacité de ces sels de sulfonium en tant qu'agents de trifluorométhylation a été étudiée par fonctionnalisation de substrats divers et variés qui ont ainsi permis l'obtention d'une vaste gamme de molécules contenant le motif CF_3 . Une fois encore, les études de la réactivité de ces sels de sulfonium hétérocycliques ont démontré que la présence de groupements électroattracteurs sur les cycles aromatiques augmente l'électrophilie du motif S^+-CF_3 et par conséquent améliore son potentiel de trifluorométhylation. En combinant ainsi les sels de

sulfonium des deux types, il existe une multitude de réactifs électrophiles permettant la synthèse de molécules trifluorométhylées.

2. Les sels de sulfonium difluorométhylés

Le motif CF_2H présente un fort intérêt en chimie médicinale. En effet, sa taille et ses propriétés électroniques font de lui un isostère du groupement carbinol, CH_2OH .⁵³ Pourtant, en contraste avec la multitude de sels de sulfonium CF_3 décrits, un seul sel de sulfonium CF_2H a été décrit à ce jour.⁵⁴ Par ailleurs, il n'existait aucun réactif électrophile source du motif CF_2H avant ce sel de sulfonium.

Basés sur les travaux d'Umemoto, Olah et Prakash ont dans un premier temps étudié la synthèse du sel de sulfonium difluorométhylé de type hétérocyclique **58** (Schéma 16). La réaction entre le thiophénol **59** et le ClCF_2H a permis la formation du dérivé CF_2H **60** avec un rendement de 78%. Le composé **60** a ensuite été engagé dans une réaction de couplage de Suzuki avec l'acide phénylboronique pour fournir le (α,α -difluorométhyl)sulfane correspondant **61**, transformé en sulfoxyde **62** par une réaction d'oxydation au *m*CPBA (59% sur deux étapes). Le sel de sulfonium CF_2H **58** a pu être formé par une réaction de cyclisation entre le sulfoxyde **62** et le Tf_2O mais s'est ensuite décomposé, à 0 °C comme à -78 °C, pour former le TfOCF_2H .

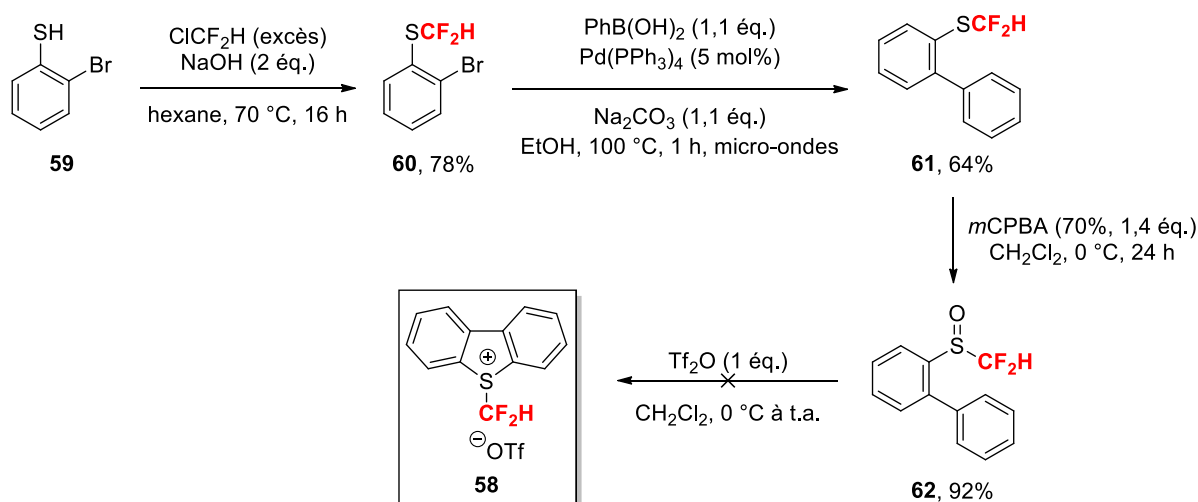


Schéma 16 : Stratégie envisagée par le groupe de Prakash pour l'accès au sel de sulfonium difluorométhylé de type hétérocyclique **58**.

⁵³ Li, Y.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5882-5886.

⁵⁴ Prakash, G. K. S.; Weber, C.; Chacko, S.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1863-1866.

La trop forte réactivité du sel **58** et donc son instabilité ayant été établies, le sel de sulfonium de type biaryle **63a** substitués par des groupements électrodonneurs a donc été synthétisé (Schéma 17). Par analogie avec la synthèse du sulfoxyde **62**, une première étape de difluorométhylation du thiophénol **64** suivie d'une réaction d'oxydation a fourni le sulfoxyde **66** avec un bon rendement de 63% sur deux étapes. En présence de 1,2,3,4-tétraméthylbenzène et de Tf₂O, le sel de sulfonium **63a** a finalement été obtenu avec un rendement de 51%. Afin d'augmenter sa stabilité, l'anion OTf a été remplacé par un anion BF₄ qui présente un très faible caractère nucléophile. Le sel de sulfonium CF₂H **63a**, stable à température ambiante et obtenu sous forme semi-solide, a ensuite été étudié comme agent de difluorométhylation.

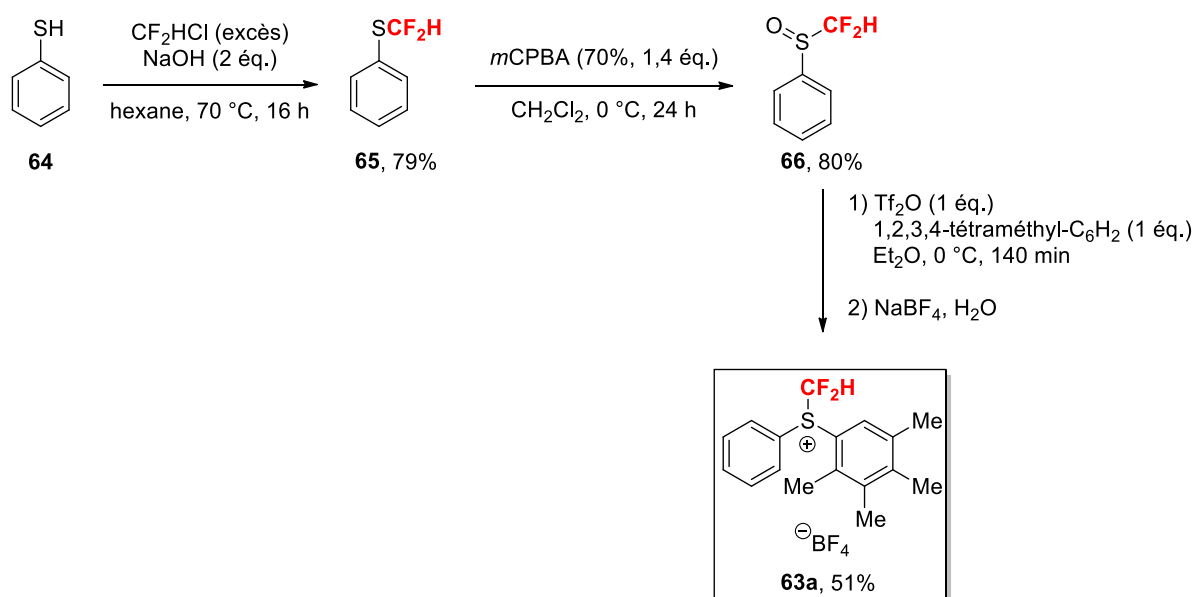


Schéma 17 : Voie d'accès au sel de sulfonium difluorométhylé **63a** de type biaryle.

Le réactif **63a** a converti de manière efficace et dans des conditions douces une gamme de substrats variée en dérivés CF₂H correspondants (Schéma 18). Les sulfonates aromatiques déficients et riches en électrons ainsi que le dérivé sulfonate de l'acide 10-campho-sulfonique **67** ont donné leurs analogues CF₂H **68** avec de bons rendements. Les amines tertiaires riches en électrons **69** ont pu être converties en sels d'ammonium CF₂H **70** avec de bons rendements tout comme les imidazoles **71** qui ont fourni les sels d'imidazolium CF₂H **72**. Enfin, les phosphines aromatiques et alkylées **73** ont également été tolérées dans les conditions de réaction et ont formé les sels de phosphonium CF₂H **74** correspondants en présence d'une quantité catalytique de DIAD (72-83%). Malgré l'efficacité du réactif **63a** envers les nucléophiles **67**, **69**, **71** et **73**, il s'est avéré inerte vis-à-vis de nucléophiles carbonés, de phénols, d'amines primaires et secondaires.

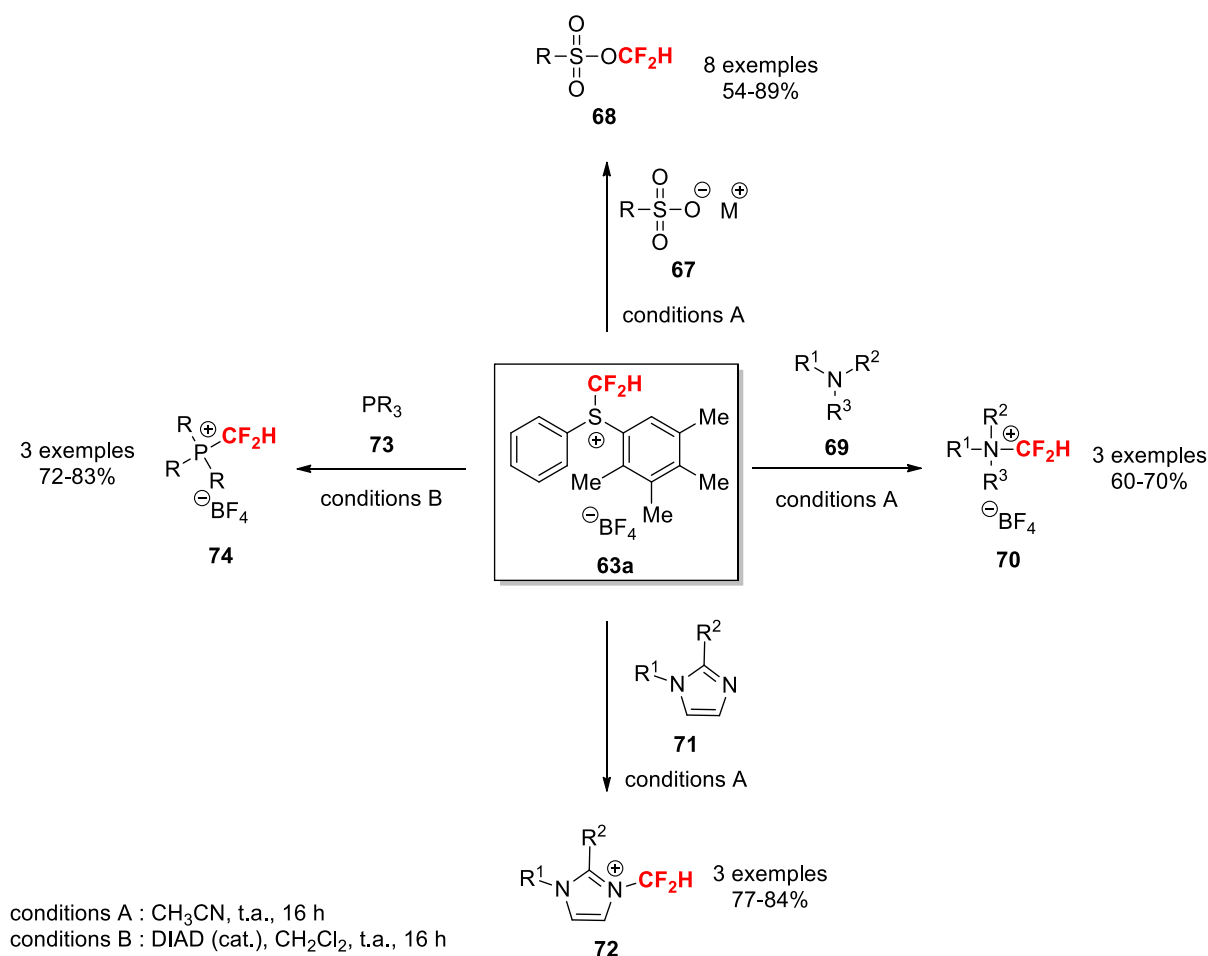
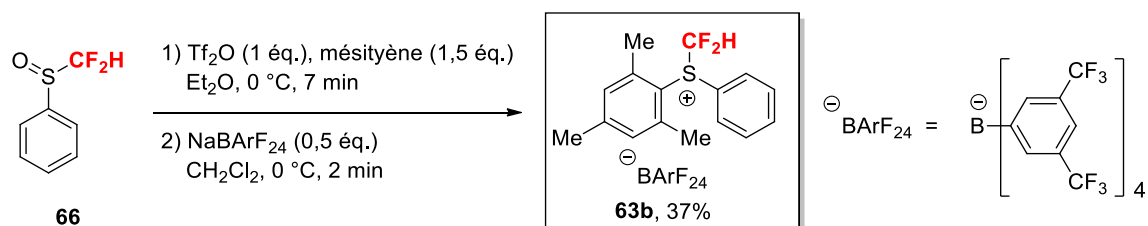


Schéma 18 : Étendue de la réactivité du sel de sulfonium 63a avec les substrats 67, 69, 71 et 73.

En 2014, notre groupe a décrit la synthèse d'un analogue de ce sel : le sel de sulfonium difluorométhylé **63b** (Schéma 19).⁵⁵ Le sulfoxyde **66**, synthétisé selon la procédure reportée par Prakash,⁵⁴ a été mis en présence de Tf_2O et cette fois de 1,3,5-triméthylbenzène (mésitylène), un réactif moins onéreux que le 1,2,3,4-tétraméthylbenzène. La réaction procède en seulement sept minutes pour former le sel de sulfonium **63b**. À la différence du sel **63a** reporté par Prakash, le contre-ion OTf a été remplacé, par une simple métathèse ionique, par l'anion BArF_24 pour donner le sel CF_2H **63b** avec un rendement de 37%. Ce changement de contre-ion s'est avéré crucial pour stabiliser le sel de sulfonium mais également pour l'obtention de ce dernier sous forme d'un solide cristallin.

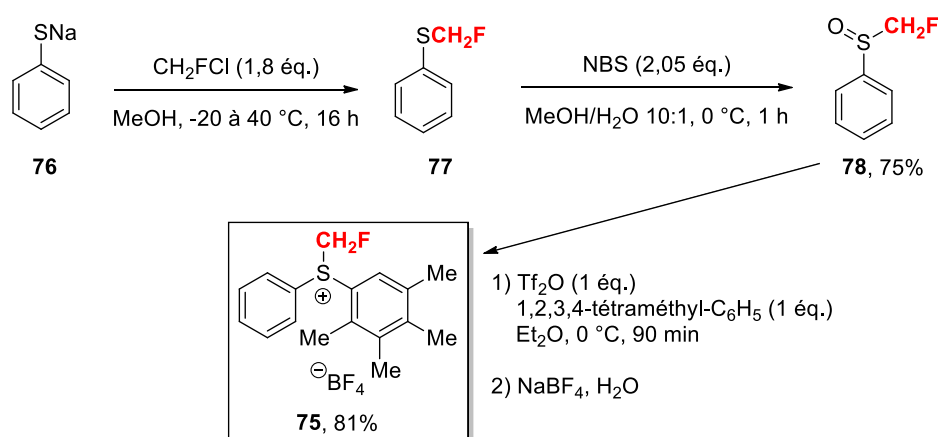
⁵⁵ Ivashkin, P.; Lemonnier, G.; Cousin, J.; Grégoire, V.; Labar, D.; Jubault, P.; Pannecoucke, X. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9514-9518.


 Schéma 19 : Synthèse du sel de sulfonium difluorométhylé **63b**.

Ce nouveau sel de sulfonium **63b** a trouvé son application pour la synthèse de molécules radiomarquées au fluor 18, une thématique importante en chimie du fluor. Cette application sera détaillée dans le dernier chapitre de ce manuscrit.

3. Les sels de sulfonium monofluorométhylés

Le motif CH_2F , bien moins répandu que les motifs CF_3 et CF_2H , est pourtant un motif important en chimie médicinale. Il est par exemple retrouvé au sein d'une molécule ayant des propriétés anesthésiques, le Sévoflurane. De ce fait, dans la continuité de leurs travaux de recherche, Olah et Prakash ont décrit en 2008 la synthèse du sel de sulfonium CH_2F **75** et son application en tant qu'agent de monofluorométhylation.⁵⁶ Le sel de sulfonium CH_2F **75** a été obtenu en trois étapes avec un rendement global de 61% en utilisant une stratégie de synthèse similaire à celle employée lors de la synthèse du sel de sulfonium CF_2H **63a** (Schéma 20). Le thiophénolate de sodium **76** a été converti en sulfane **77** en présence de CH_2FCl puis transformé, par oxydation au NBS, en sulfoxyde **78**. Une réaction de type SE_{Ar} entre le sulfoxyde **78** et le 1,2,3,4-tétraméthylbenzène suivie d'une réaction de métathèse ionique a permis de fournir le sel de sulfonium CH_2F désiré **75**.


 Schéma 20 : Voie d'accès au sel de sulfonium monofluorométhylé **75** de type biaryle.

En comparaison avec le sel **63a**, le sel de sulfonium CH_2F **75** est un solide, stable à l'air et à l'humidité. Les auteurs expliquent cette augmentation de stabilité par la diminution de

⁵⁶ Prakash, G. K. S.; Ledneczki, I.; Chacko, S.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 557-560.

l'acidité des protons du motif CH_2F . En effet, le motif ne comportant qu'un seul atome de fluor, l'atome de carbone portant le motif CH_2F est moins électrophile et donc plus stable. L'augmentation de stabilité du réactif **75**, en comparaison à son analogue difluoré **63a**, a permis la fonctionnalisation de nombreux substrats, dont certains s'avéraient inertes en présence du sel **63a** (Schéma 21). Par analogie au sel de sulfonium **63a**, avec le sel de sulfonium **75** il a été possible de fonctionnaliser, avec des rendements moyens à excellents, des sulfonates aromatiques et alkylés **79**, des amines aromatiques et alkylées **83** ainsi que imidazoles **85**. Par ailleurs, la monofluorométhylation d'acides carboxyliques aromatiques et benzyliques **81**, mais aussi de phénols et d'un alcool secondaire **87** a également été réalisée et a permis de fournir les dérivés CH_2F **82** et **88** avec des rendements moyens à bons. Enfin, des nucléophiles carbonés, tels que des malonates de diéthyle **89**, ont été convertis en leur analogue CH_2F **90** avec des rendements moyens à bons.

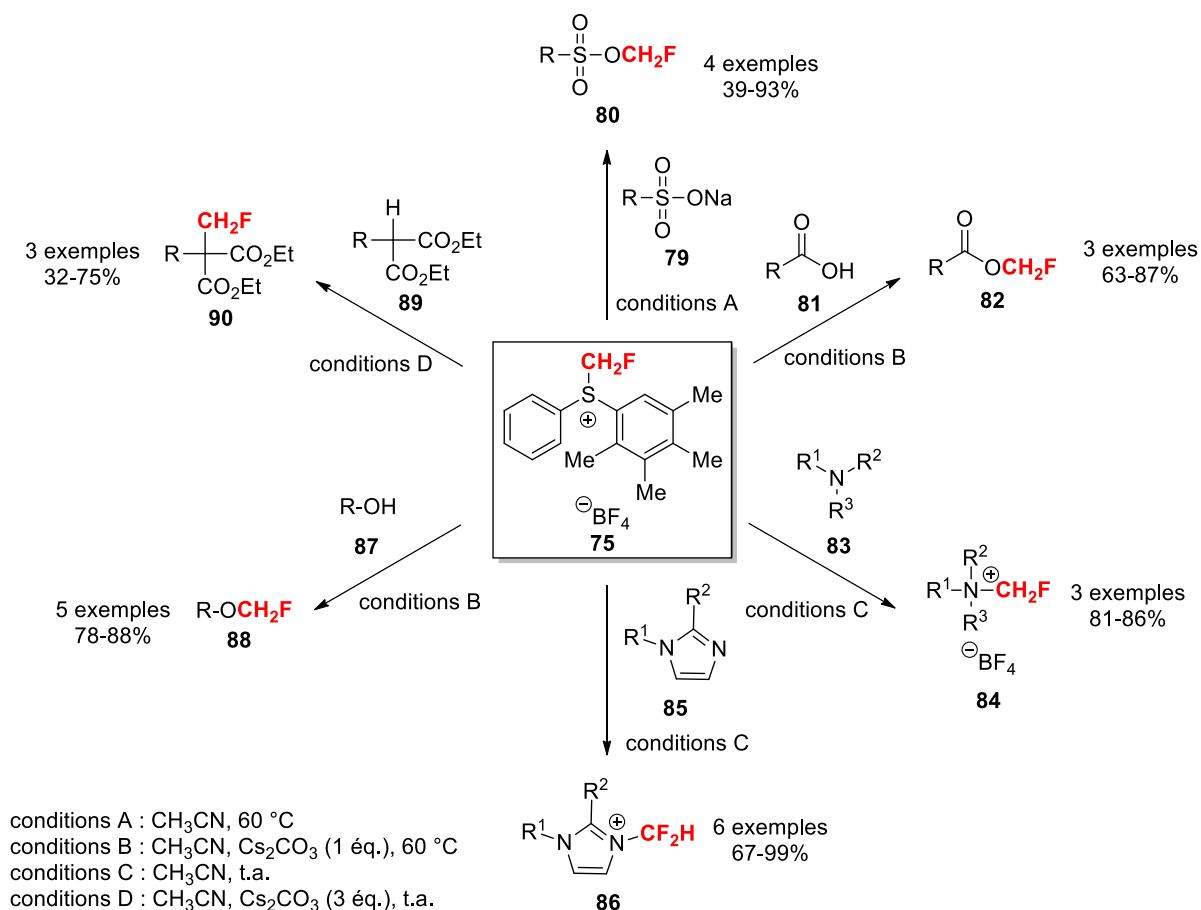


Schéma 21 : Fonctionnalisation des substrats **79**, **81**, **83**, **85**, **87** et **89** avec le sel de sulfonium monofluorométhylé **75**.

Depuis le début des années 1980, de nombreux sels de sulfonium CF_3 ont été synthétisés et utilisés pour la fonctionnalisation de divers substrats. Ces méthodes de synthèse ont par la suite permis la mise au point de sels de sulfonium comportant un motif fluoré CF_2H et

également CH_2F , eux aussi utilisés pour fonctionnaliser un panel de nucléophiles. Ces différents travaux élargissent les possibilités pour l'incorporation de motifs fluorés et donc la synthèse de nouvelles molécules bioactives.

II. Les ylures de sulfonium fluorés en tant que réactifs électrophiles

Tout comme les sels de sulfonium fluorés, les ylures de sulfonium fluorés sont caractérisés par leur soufre (IV) positivement chargé mais aussi par leur carbanion situé en α de l'atome de soufre et sont décrits comme d'excellents réactifs électrophiles pour le transfert de motifs fluorés sur des nucléophiles (Figure 13). À la différence des sels de sulfonium fluorés, il n'existe que peu de publications décrivant ces ylures.^{57,58,59} Cependant, ces dernières sont toutes récentes et attestent donc de l'importance de ces réactifs.

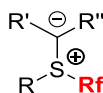


Figure 13 : Structure générale des ylures de sulfonium fluorés.

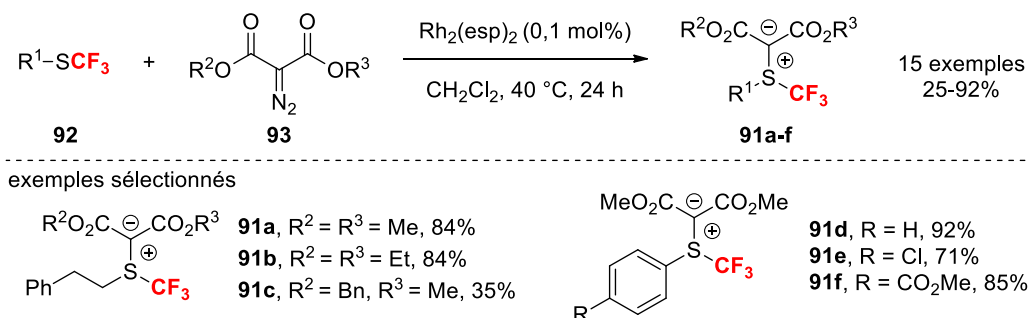
1. Les ylures de sulfonium trifluorométhylés

Les ylures de sulfonium CF_3 **91** ont été les premiers ylures fluorés décrits en 2015 par le groupe de Shen.⁵⁷ Un panel de trifluorométhylthioéthers **92** a été converti en ylures de sulfonium CF_3 **91a-f** en présence de 0,1 mol% de $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ en tant que catalyseur et de diazomalonates **93** (Schéma 22). La réaction du sulfane **92a** avec le diazomalonate de diméthyle ou de diéthyle a fourni les ylures **91a** et **91b** avec 84% de rendement. La réaction s'est avérée sensible à l'encombrement stérique du diazomalonate **93** puisque une nette diminution de rendement pour l'ylure **91c** a été observée en partant du diazomalonate de méthyl benzyl (35%). Les trifluorométhylthioéthers aromatiques enrichis et déficients en électrons **92d-f** sont des substrats tolérants envers les conditions de réaction et ont fourni les ylures **91d-f** avec des rendements bons à excellents (71 à 92%). En termes de stabilité, tous les ylures synthétisés ne se sont avérés sensibles ni à l'air ni à l'humidité.

⁵⁷ Liu, Y.; Shao, X.; Zhang, P.; Lu, L.; Shen, Q. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2752-2755.

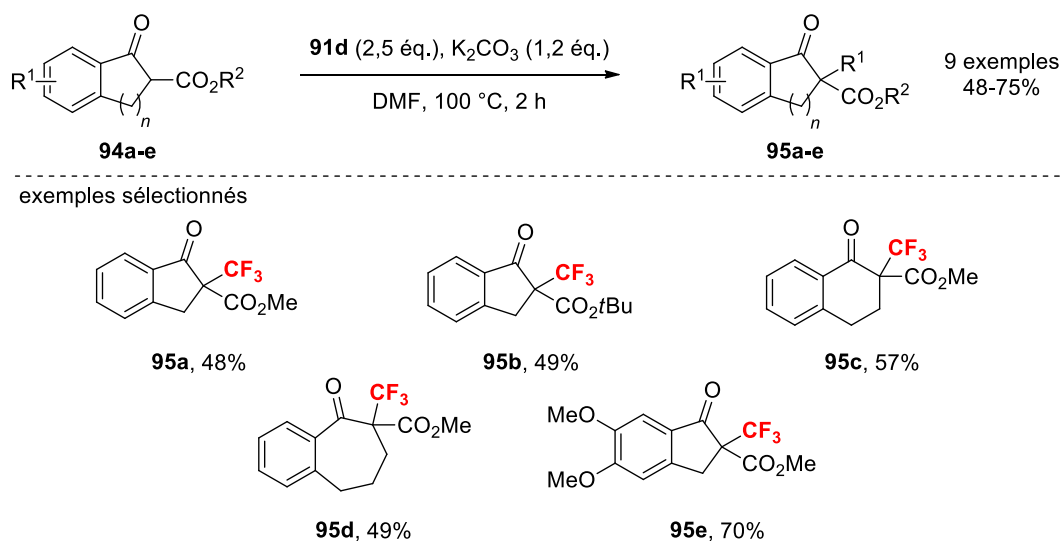
⁵⁸ Zhu, J.; Liu, Y.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9050-9054.

⁵⁹ Liu, Y.; Lu, L.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9930-9934.


Schéma 22 : Voie de synthèse des ylures de sulfonium trifluorométhylés 91a-f.

Concernant la réactivité des ylures **91**, les auteurs ont démontré que les ylures substitués par un groupement aromatique **91d-f** sont plus aptes à transférer le motif CF₃ que les ylures substitués par un motif alkyle **91a-c**. Par ailleurs, l'encombrement stérique joue un rôle clé dans la réactivité puisque les ylures dérivés des diazomalonates de diéthyle sont moins réactifs que ceux dérivés des diazomalonates de diméthyle. Enfin, les ylures neutres ou électrodéficients sont plus réactifs du fait de l'augmentation de l'électrophilie du motif S⁺-CF₃. L'ylure de sulfonium **91d**, au vu de sa réactivité mais aussi du coût et de la disponibilité de son substrat de départ, a donc été choisi par les auteurs pour étudier l'étendue de la réaction de trifluorométhylation.

Divers β-cétoesters cycliques **94**, mis en présence de l'ylure **91d** et de K₂CO₃, ont permis la formation des dérivés CF₃ correspondants **95** avec des rendements allant de 48 à 70% (Schéma 23). Ni la taille du substituant de l'ester ni la taille du cycle n'ont eu d'impact sur le cours de la réaction (produits **95a-d**). En revanche, l'ajout de substituants électrodonneurs tels que des groupements méthoxy sur le cycle aromatique a permis une nette augmentation de rendement de 22% (composé **95a** et composé **95e**).


Schéma 23 : Trifluorométhylation de β-cétoesters cycliques 94 par le réactif 91d.

Basé sur les travaux du groupe de Xiao,⁶⁰ le groupe de Shen s'est ensuite intéressé à la trifluorométhylation des aryles et des hétéroaryles iodés **96** en présence du réactif **91d** et de deux équivalents de cuivre (Schéma 24).⁵⁷ Des groupements neutres et riches en électrons tels qu'un groupement phényle ou méthoxy mais aussi pauvres en électrons comme des groupements ester et cétone sont compatibles avec les conditions réactionnelles et ont fourni les dérivés aromatiques CF₃ **97a-d** avec des rendements bons à excellents. La 6-iodoquinoléine **96e** a également été transformée en dérivé CF₃ correspondant **97e** avec 72% de rendement.

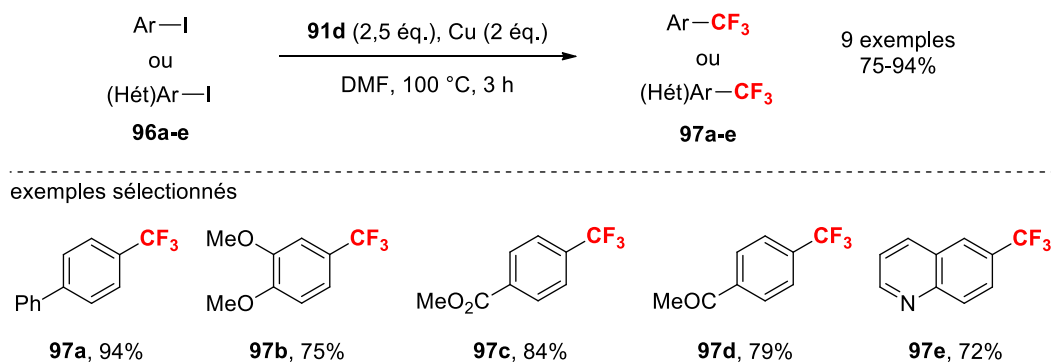


Schéma 24 : Trifluorométhylation d'aryles et d'un hétéroaryle iodé **96** par le réactif **91d**.

2. Les ylures de sulfonium difluorométhylés

Dans la continuité de ses travaux de recherche pour la découverte de nouveaux réactifs fluorés, Shen a décrit en 2016 la synthèse et l'utilisation d'un nouvel ylure de sulfonium fluoré, l'ylure de sulfonium CF₂H **98** (Schéma 25).⁵⁸ Les difluorométhylthioéthers **99a-e** ont été convertis en ylures CF₂H **98a-e** en présence du malonate de diméthyle **93** par application des conditions réactionnelles précédemment utilisées pour la synthèse des ylures CF₃ **91a-f**.⁵⁷ La seule différence réside dans une forte diminution du temps de réaction de 24 à 8 h. Les thioéthers **99a-c** neutres, enrichis mais aussi appauvris en électrons ont été convertis avec des rendements bons à excellents (85-95%) tout comme le dérivé benzylique **99d**. En revanche, le dérivé pyridinique **98e** a été isolé avec un faible rendement de 34%.

⁶⁰ Zhang, C.-P.; Wang, Z.-L.; Chen, Q.-Y.; Zhang, C.-T.; Gu, Y.-C.; Xiao, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1896-1900.

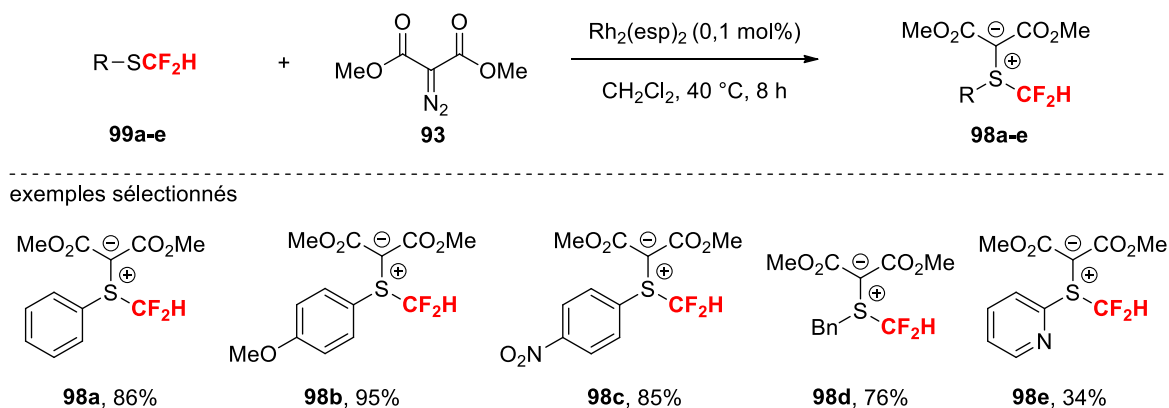


Schéma 25 : Synthèse des ylures de sulfonium difluorométhylés **98**.

Les ylures ainsi synthétisés ont ensuite été testés en tant qu'agent de difluorométhylation en présence d'alcools **100**. Une étape préliminaire d'optimisation a permis de déterminer que l'utilisation de 1,2 équivalents de LiBF₄ en tant qu'acide de Lewis est nécessaire pour former les dérivés OCF₂H **101** avec de bons rendements. En effet, l'utilisation d'une base a donné des résultats décevants. De plus, l'importance cruciale de l'anion BF₄ a été mise en lumière puisque son remplacement par d'autres anions ne permet pas de former le produit désiré **101**. Par ailleurs, seul l'ylure appauvri en électrons **98c** (substitué par un groupement nitro) est efficace en tant qu'agent de difluorométhylation. Basés sur ces résultats, les auteurs ont proposé un mécanisme de type substitution nucléophile pour expliquer les réactivités observées. En effet, le LiBF₄ pourrait activer l'ylure par coordination avec les deux carbonyles de l'ylure **98c** pour former l'espèce intermédiaire **A** plus électrophile que l'ylure de départ (Figure 14). Cet intermédiaire pourrait ensuite réagir avec un alcool pour former les dérivés OCF₂H **101**.

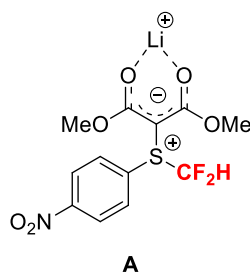


Figure 14 : Espèce intermédiaire **A** formé par activation de l'ylure **98c**.

Ces conditions optimisées ont été appliquées à divers alcools **100** (Schéma 26). Les alcools primaires **100a-d** ont été efficacement convertis en leurs analogues OCF₂H **101a-d** (63-87% de rendement). La substitution en position *para* de l'arène (Cl, OMe, CN, F) ainsi que la longueur de la chaîne carbonée (1-3) n'ont pas eu d'impact sur le cours de la réaction. Les alcools primaires linéaires **100e-f** ont fourni les produits désirés correspondants **101e-f** avec des rendements de 79 et 83%, respectivement. Les alcools secondaires et tertiaires **100g** et

100h ont également été convertis dans les conditions réactionnelles en produits **101g** et **101h**, bien qu'une diminution de rendement ait été observée pour le dérivé OCF₂H tertiaire **101h**, pour lequel le LiBF₄ a été remplacé par du HBF₄.OEt₂ (77% pour **101g** et 35% pour **101h**). Le potentiel de cette méthodologie a de plus été démontré par la fonctionnalisation d'un panel d'alcools d'intérêt tel que la prégnénolone **100i**, une hormone présente dans le cerveau humain, pour donner le dérivé OCF₂H **101i** avec 67% de rendement.

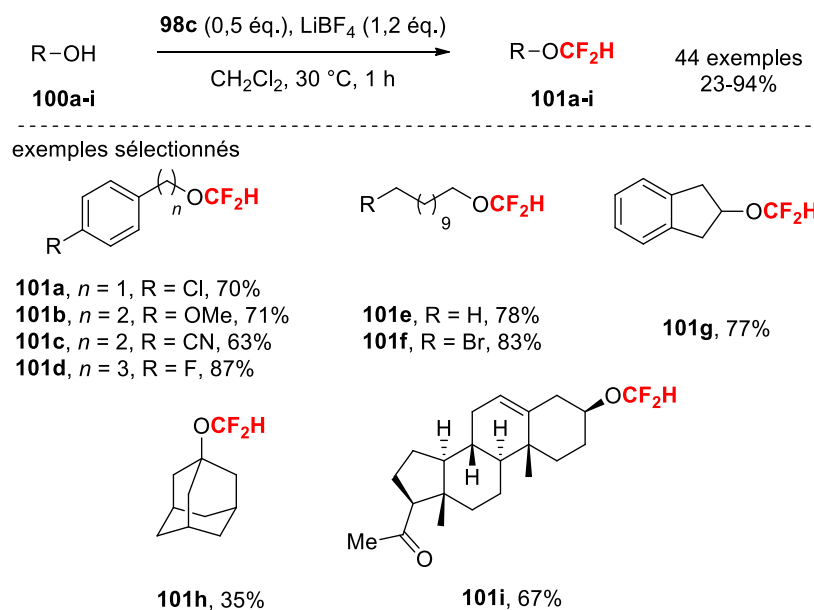


Schéma 26 : Difluorométhylation des alcools **100a-i** par l'ylure de sulfonium **98c**.

3. Les ylures de sulfonium monofluorométhylé

Dans la continuité de ses travaux concernant les ylures de sulfonium CF₃ **91**⁵⁷ et CF₂H **98**,⁵⁸ Shen a étudié et décrit en 2017 la synthèse des ylures de sulfonium CH₂F **102a-b** et leur utilisation en tant qu'agent de monofluorométhylation vis-à-vis de nucléophiles variés.⁵⁹

Les monofluorométhylthioéthers **103a-b**, synthétisés à partir des dérivés chlorés correspondants **104a-b** en présence de CsF, ont été soumis aux conditions réactionnelles précédemment décrites^{57,58} et ont ainsi fourni les ylures de sulfonium CH₂F **102a-b** dérivés du malonate de diméthyle **93** avec des rendements respectifs de 69 et 75% en deux étapes (Schéma 27). Par ailleurs, la synthèse de l'ylure **102b** a été réalisée sur une échelle de 7,5 g et a permis l'obtention d'un solide cristallin.

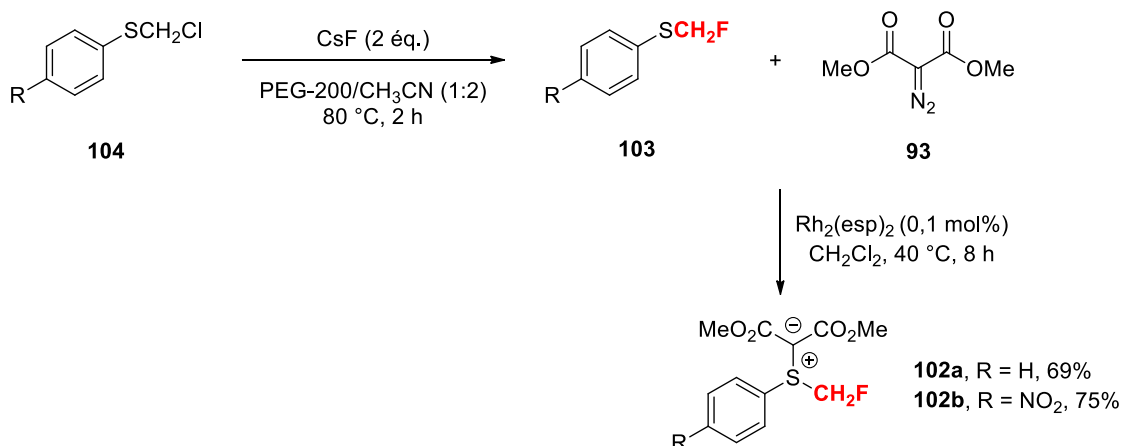


Schéma 27 : Synthèse des ylures de sulfonium monofluorométhylés **102**.

Les ylures **102** ont par la suite été utilisés pour la monofluorométhylation d'un panel de nucléophiles : alcools, malonates, phénols, acides carboxyliques et sulfoniques ou encore nucléophiles azotés. Pour chaque classe de nucléophiles, une étape d'optimisation (choix du réactif monofluorométhylé, de la base et/ou du solvant utilisés) a été conduite et a permis de déterminer les conditions optimisées.

En présence du réactif **102a** et de NaH dans le DMF, il a été possible de convertir des alcools primaires, secondaires et tertiaires **105** en dérivés CH₂F correspondants **106** (Schéma 28). À titre d'exemple, la réaction s'est avérée tolérante envers les alcools benzyliques **105a-b**, mais également envers les alcools substitués par des hétéroarènes π -excédentaires et π -déficitaires **105c-d**. Les alcools secondaires cyclique et linéaire **105e** et **105f**, ainsi que les alcools tertiaires **105g-h** ont fourni les dérivés CH₂F **106a-h** avec des rendements bons à excellents.

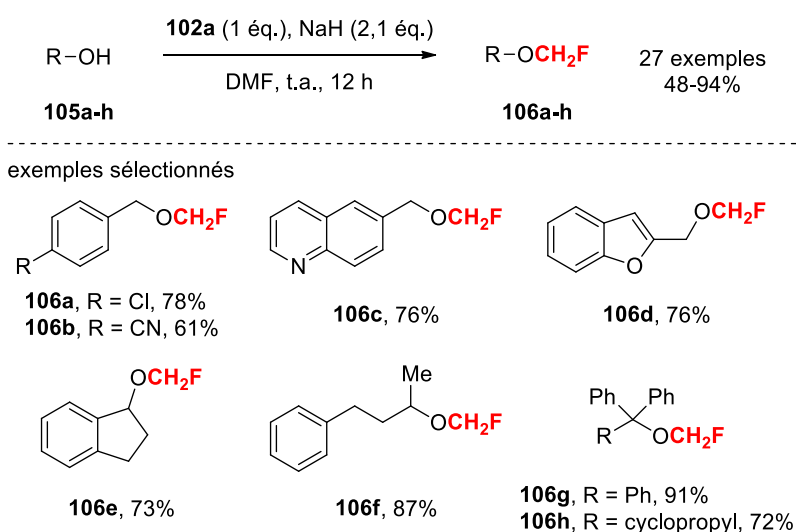


Schéma 28 : Monofluorométhylation des alcools **105a-h** par l'ylure de sulfonium **102a**.

Un autre panel de nucléophiles d'une grande importance a également pu être monofluorométhylé, les malonates fonctionnalisés **107**. En présence de Cs₂CO₃ et de l'ylure **102b**, les phénylmalonates de diéthyle substitués en position *para*, *meta* et *ortho* **107a-d** ont conduit aux dérivés CH₂F **108a-d** avec de bons rendements (Schéma 29). De plus, la réaction entre des malonates de diéthyle alkylés et le réactif **102b** a également permis de générer les malonates CH₂F correspondants **108e** et **108f** avec 93 et 85% de rendement, respectivement.

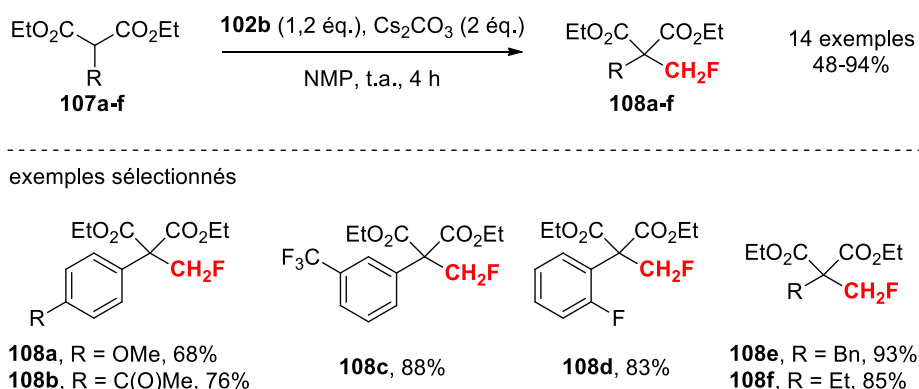


Schéma 29 : Synthèse des malonates monofluorométhylés 108 en présence de l'ylure 102b.

Les travaux récents reportés par le groupe de Shen entre 2015 et 2017 ont permis la synthèse d'une nouvelle classe de réactifs fluorés soufrés électrophiles, les ylures de sulfonium fluorés. Une étude de réactivité de ces ylures en tant qu'agent de trifluorométhylation, difluorométhylation mais aussi de monofluorométhylation a été réalisée. Ces différentes études démontrent le grand potentiel de ces réactifs pour la fonctionnalisation d'une gamme variée de nucléophiles et étendent donc les possibilités d'incorporation des motifs CF₃, CF₂H et CH₂H notamment au sein de molécules potentiellement bioactives.

B. Développement d'un nouveau réactif électrophile α,α -difluoroéthylé

I. Présentation du groupement CF₂Me

Depuis quelques années, le motif α,α -difluoroéthyle apparaît comme un motif fluoré émergent en chimie médicinale. Ainsi, un certain nombre de travaux de recherche relatifs à ce groupement ont été récemment publiés. Pour expliquer cette émergence, la présentation des caractéristiques singulières de ce motif doivent être explicitées.

1. Propriétés et bioisostérisme du motif CF₂Me

En chimie médicinale, le concept de bioisostérisme est un concept d'une importance capitale puisqu'il permet d'améliorer les propriétés physico-chimiques et biologiques d'une molécule en affectant peu ou pas du tout sa structure. L'un des exemples les plus connus, comme décrit dans l'introduction générale, réside dans le remplacement d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor et permet, entre autre, d'augmenter la stabilité de la molécule le contenant.

Il existe de nombreux bioisostères fluorés, et parmi eux, le CF₂Me, considéré comme un bioisostère du groupement méthoxy. En effet, le motif α,α -difluoroéthyle mime d'une manière remarquable les propriétés électroniques et stériques du méthoxy, à la différence près de leur agencement conformationnel dans l'espace (Figure 15).⁶¹

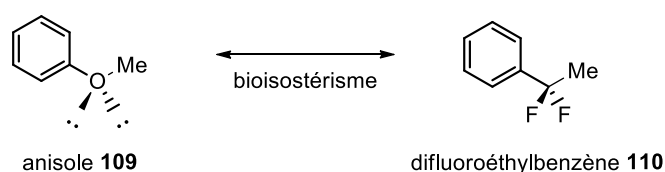
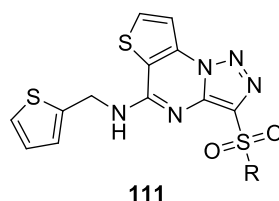


Figure 15 : Structure des molécules **109** et **110**.

Le groupement méthoxy, très présent en chimie médicinale, possède pourtant une stabilité métabolique faible dans certains cas. Néanmoins grâce à son remplacement par un groupement α,α -difluoroéthyle, la stabilité métabolique d'une molécule peut être augmentée. Ce concept a notamment trouvé des applications, comme par exemple avec la découverte d'un inhibiteur d'un transporteur de l'urée **111c**, un analogue de la pyrimidine **111a** (Tableau 11).⁶² Dans le cadre d'une étude de la relation structure-activité (RSA) de la molécule **111**, différents analogues ont été synthétisés en modifiant notamment la substitution en position *para* de la sulfone aromatique. Le composé **111a**, substitué par un groupement éthyle, montrait une bonne activité comme en témoigne le bon IC₅₀ de 11 nM mais présentait une stabilité métabolique faible puisque moins de 5% du composé a été détecté trente minutes après son administration. Du remplacement du groupement éthyle par un méthoxy plus polaire, composé **111b**, a résulté une forte diminution de l'activité comme en témoigne l'IC₅₀ et aucune amélioration de la stabilité métabolique n'a été observée. En revanche, l'insertion d'un groupement α,α -difluoroéthyle (composé **111c**) a permis une forte augmentation de la stabilité métabolique avec 96% du composé restant après trente minutes tout en montrant une activité équivalente à la molécule **111a** et très supérieure à **111b**.

⁶¹ Zhou, Q.; Ruffoni, A.; Gianatassio, R.; Fujiwara, Y.; Sella, E.; Shabat, D.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3949-3952.

⁶² Anderson, M. O.; Zhang, J.; Liu, Y.; Yao, C.; Phuan, P.-W.; Verkman, A. S. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 5942-5950.



Entrée	Composé	R	IC ₅₀ (nM)	% restant après test <i>in vitro</i>
1	111a		11	<5
2	111b		104	6
3	111c		14	96

Tableau 11 : Comparaison des valeurs d'IC₅₀ et de stabilité métabolique de la triazothienopyrimidine 111a et deux analogues 111b et 111c.

2. État de l'art – accès aux molécules α,α -difluoroéthylées

Avant 2013, les méthodes décrites pour la synthèse de molécules aromatiques α,α -difluoroéthylées reposaient uniquement sur la fluoration de groupements fonctionnels. Néanmoins, après 2013, les propriétés intéressantes et prometteuses du groupement α,α -difluoroéthyle ont amené la communauté scientifique à développer des réactifs et des méthodes pour son introduction directe. Par soucis de clarté, les méthodes décrivant la conversion de groupements fonctionnels en motif α,α -difluoroéthyle ne seront pas décrites dans ce manuscrit.⁶³ Seules les méthodes d'introduction directe de ce motif clé, soit par l'utilisation de sources nucléophiles ou de processus radicalaires, seront explicitées.

1.1. Synthèse par utilisation de sources nucléophiles de CF₂Me

Dans le but de pallier l'absence de méthodes pour la construction directe d'une liaison C–CF₂Me, plusieurs stratégies utilisant des sources nucléophiles du motif CF₂Me ont été développées.

⁶³ a) Hara, S.; Kameoka, M.; Yoneda, N. *Synlett* **1996**, 529-530. b) Olah, G. A.; Nojima, N.; Kerekes, I. *Synthesis* **1973**, 779-780. c) Yamauchi, Y.; Fukuhara, T.; Hara, S.; Senkoku, H. *Synlett* **2008**, 438-442. d) Okoromoba, O. E.; Han, J.; Hammond, G. B.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14381-14384. e) Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, J.; Prozonic, F. M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048-7054. f) Umemoto, T.; Singh, R. P. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *140*, 17-27. g) Reddy, V. P.; Alleti, R.; Perambuduru, M. K.; Welz-Biermann, U.; Buchholz, H.; Prakash, G. K. S. *Chem. Commun.* **2005**, 654-656. h) Roy, O.; Marquet, B.; Alric, J.-P.; Jourdan, A.; Morel, B.; Langlois, B. R.; Billard, T. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 74-78. i) Xia, J.-B.; Zhu, C.; Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17494-17500. j) Xu, P.; Guo, S.; Wang, L.; Tang, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5955-5958. k) Ma, J.-J.; Yi, W.-B.; Lu, G.-P.; Cai, C. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2890-2894.

1.1.1. Réactions utilisant des réactifs nucléophiles comme source de CF₂Me

Dans la continuité de ses travaux de recherche pour la synthèse de réactifs fluorés, l'équipe d'Olah a reporté en 2007 la première synthèse d'un réactif silylé CF₂Me, le TESCF₂Me **112** (Schéma 30).⁶⁴ En présence de magnésium, l'(α,α-difluoroéthyl)phénylsulfone **113**, préparée en trois étapes à partir du thiophénol **114**, a été décomposée et l'anion CF₂Me formé a été piégé par du TESCl pour fournir le réactif désiré **112** avec un rendement de 35%. Pour cette transformation, la vitesse de réaction entre la sulfone **113** et le magnésium s'est révélée être cruciale afin d'éviter la formation des sous-produits **115** et **116** (Schéma 30). En effet, si la réaction est trop lente, l'anion CF₂Me vient déprotoner la sulfone **113** en position terminale pour former l'α,α-difluoroéthylène **115** et l'α,α-difluoroéthane **116** par décomposition de la sulfone ainsi déprotonée. Le remplacement du magnésium sous forme de copeaux par du magnésium en poudre a permis d'augmenter la vitesse de décomposition de la sulfone **113** et ainsi de diminuer la formation des sous-produits **115** et **116**.

Par ailleurs, le choix du solvant a également été un paramètre important pour la formation du réactif **112**. Lorsque la réaction a été conduite dans le DMF, l'adduit hémiaminal **117** non-désiré a été formé par addition nucléophile de l'anion CF₂Me sur le DMF (Schéma 30). Par conséquent, différents solvants ont été testés et seul un mélange THF/HMPA 1:1 s'est révélé être efficace pour obtenir une conversion complète de la sulfone **113** en réactif **112**.

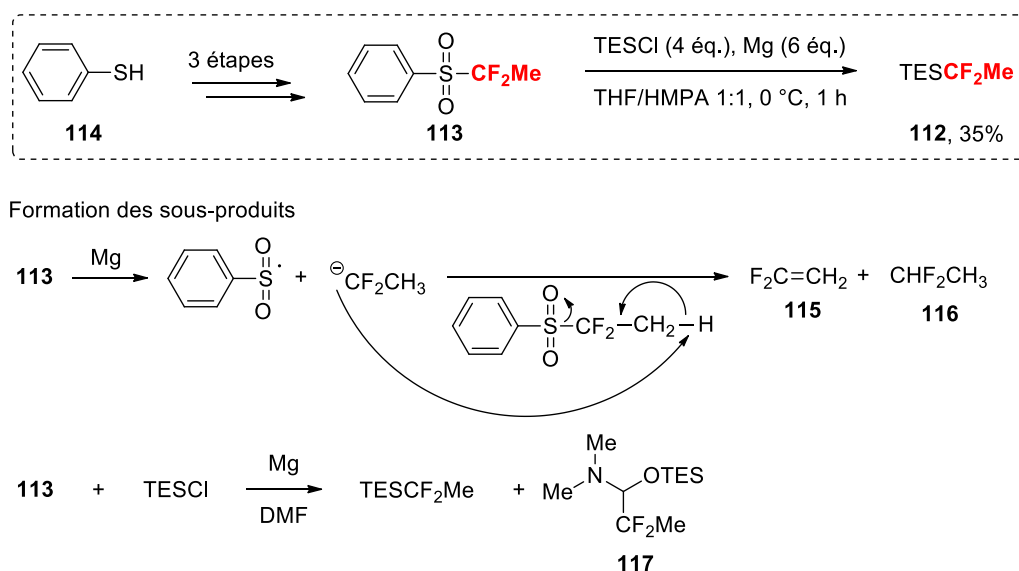


Schéma 30 : Synthèse du TESCF₂Me et mécanisme de formation des sous-produits 115-117.

D'autres sous-produits, tels que le TES-O-TES **118** et le TESOH **119**, ont également été observés après hydrolyse du milieu réactionnel lors de la formation du réactif **112**. Deux

⁶⁴ Mogi, R.; Morisaki, K.; Hu, J.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1098-1103.

purifications successives, une chromatographie sur gel de silice suivi d'une distillation sous-vide, ont été nécessaires pour séparer ces sous-produits du réactif désiré **112**.

Le potentiel d' α,α -difluoroéthylation du TESC F_2 Me **112**, obtenu avec un rendement de 35% à l'échelle du gramme, a ensuite été testé par réaction avec les cétones et les aldéhydes aromatiques **120** (Schéma 31). En présence de 1,2 équivalents du réactif **112** et d'une quantité catalytique de CsF, divers aldéhydes neutres, riches mais aussi pauvres en électrons **120a-e** ont fourni les alcools secondaires CF $_2$ Me **121a-e** avec de bons rendements RMN. Par ailleurs, les conditions réactionnelles standards ont également permis la formation du dérivé vinylique **121f** avec un faible rendement RMN de 27%. En tant que limitations, les aldéhydes déficients en électrons, ainsi que les aldéhydes et les cétones énolisables ou stériquement encombrés n'ont pas fourni les dérivés CF $_2$ Me correspondants.

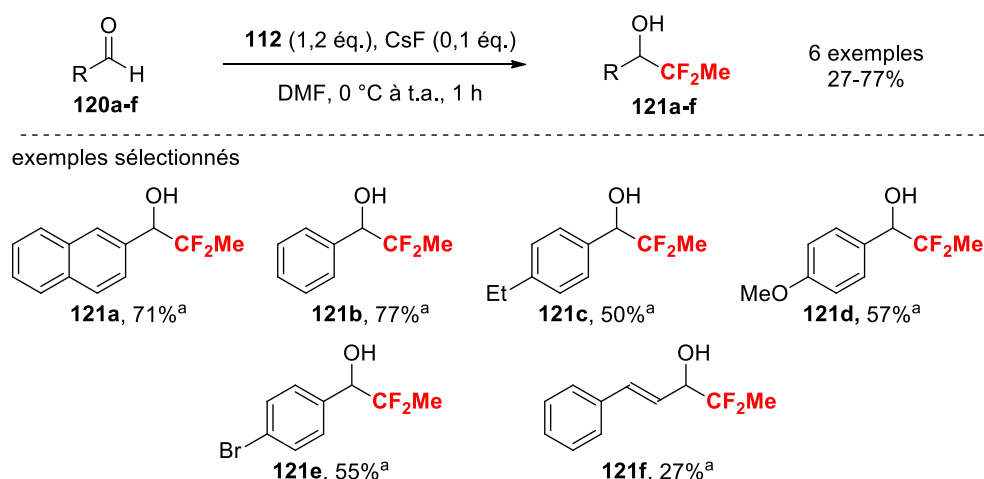


Schéma 31 : Étendue de la réactivité du TESC F_2 Me **112 par fonctionnalisation d'aldéhydes **120**.** a: Les rendements ont été déterminés par RMN 1H .

Environ dix ans plus tard, le groupe de Xiao a reporté une autre méthodologie mettant en jeu une source nucléophile pour l'accès à des molécules CF $_2$ Me.⁶⁵ Afin de palier l'utilisation du TESC F_2 Me **112** (bas point d'ébullition), qui nécessite quatre étapes de synthèse, le sel de phosphonium CF $_2$ Me **122** a été mis au point (Schéma 32). Ce réactif **122**, stable à l'air, a été obtenu en seulement trois étapes avec un rendement global de 46% à partir du bromure d'éthyle **123** et de la triphénylphosphine **124**, deux substrats disponibles commercialement et peu coûteux. Par ailleurs, le sel de phosphonium fluoré **122** a pu être isolé et purifié simplement par lavage avec des solvants organiques à l'échelle du gramme. Concernant sa synthèse, la réaction entre l'EtBr **123** et la PPh $_3$ **124** a fourni le sel de phosphonium **125** qui a subi une première fluoration en présence de *n*BuLi et d'un excès de *N*-fluorobenzènesulfonimide (NFSI) **126** pour donner l'intermédiaire monofluoré **127** (Schéma

⁶⁵ Deng, Z.; Liu, C.; Zeng, X.-L.; Lin, J.-H.; Xiao, J.-C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12084-12090.

32). Une seconde réaction de fluoration de cet intermédiaire **127**, cette fois en présence de KHMDS et de 4,5 équivalents de NFSI **126**, suivi d'une hydrolyse en présence de HBF₄, a finalement fourni le sel de phosphonium CF₂Me désiré **122**.

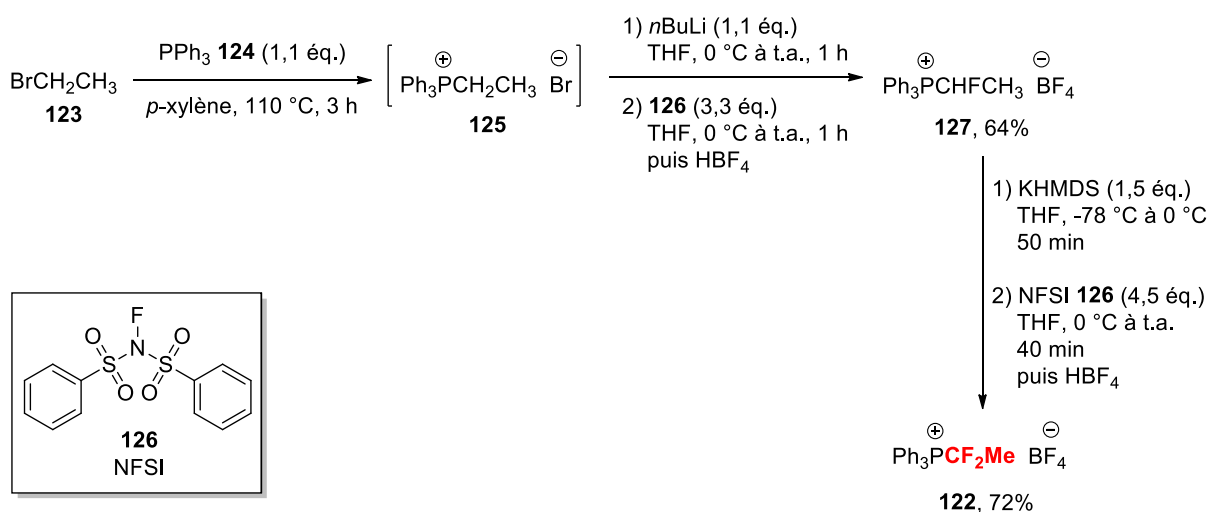


Schéma 32 : Voie de synthèse du sel de phosphonium difluoroéthylé **122**.

Le réactif **122** a par la suite été utilisé avec succès en tant qu'agent d' α,α -difluoroéthylation en présence de Cs₂CO₃ (Schéma 33). Des aldéhydes riches **128a-c** et pauvres en électrons substitués en position *para*, *ortho* et *meta* **128d-f** ont été compatibles avec les conditions de réaction et ont donné les dérivés CF₂Me correspondants **129a-f** avec des rendements moyens à bons. Les dérivés hétérocycliques, composés d'importance dans les domaines agrochimiques et pharmaceutiques, ont fourni les composés désirés avec de bons rendements comme l'a attesté le dérivé CF₂Me de la quinoléine **129g**. En termes de limitations, la méthodologie n'a pas été tolérante envers les aldéhydes aliphatiques puisque seules des traces de produit ont été détectées et une diminution significative du rendement a été observée quand la cétone **128h** a été soumise aux conditions réactionnelles.

Dans le but de démontrer davantage le potentiel de cette méthodologie, les conditions optimisées ont été appliquées aux *N*-tosyl imines **130a-g**. Le substrat aromatique non-substitué **130a** ainsi que les substrats aromatiques électroenrichis **130b-f** ont fourni, dans des conditions douces, les *N*-tosyl amines CF₂Me correspondantes **131a-f** avec des rendements modérés à bons (39 à 66%). À partir de la *N*-tosyl imine appauvrie en électrons **130g**, seulement 16% de rendement en dérivé CF₂Me **131g** ont été détectés par RMN.

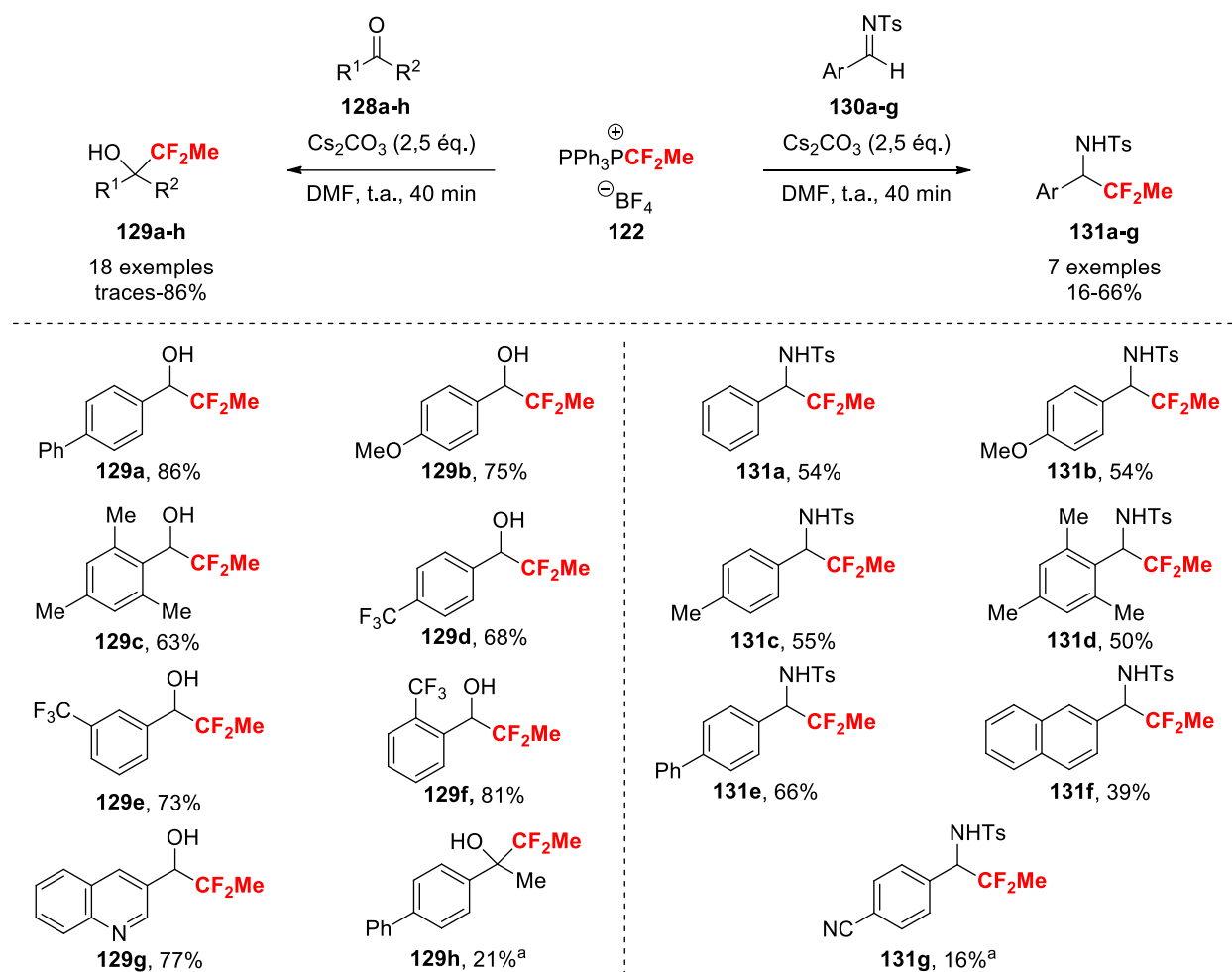


Schéma 33 : Fonctionnalisation des aldéhydes 128 et des *N*-Tosyl imines 130 par le sel 122. a: Les rendements ont été déterminés par RMN ¹⁹F.

Pour expliquer la réactivité du sel de phosphonium **122** en tant qu'agent d' α,α -difluoroéthylation envers les substrats **128** et **130**, un mécanisme a été proposé par les auteurs (Schéma 34). La réaction du Cs_2CO_3 , le promoteur, sur le sel de phosphonium **122** pourrait former l'intermédiaire **132** qui pourrait lui-même subir ensuite une étape de décarboxylation pour former du OPPh_3 et le résidu CF_2Me après clivage de la liaison $\text{P}-\text{CF}_2$. Une attaque nucléophile de ce résidu sur les substrats **128** et **130** pourrait fournir les composés CF_2Me désirés **129** et **131** après hydrolyse.

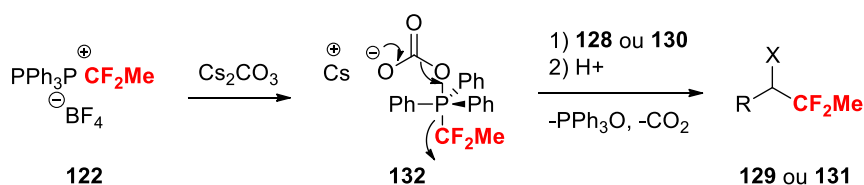


Schéma 34 : Mécanisme proposé pour la formation des produits α,α -difluoroéthylés 129 et 131.

1.2.2. Réactions médiées et catalysées par les métaux

En 2016, l'équipe de Hu a décrit la première introduction directe du groupement α,α -difluoroéthyle sur des sels d'iodoniums.⁶⁶ Cette transformation a été réalisée grâce à la formation de l'espèce cuivrée $[\text{CuCF}_2\text{Me}]$ **133** (Schéma 35). En présence de CuCl, de *t*BuOK comme initiateur et du TMSCF₂Me **134** comme précurseur du motif CF₂Me, l'espèce **133** a été formée avec un excellent rendement RMN de 98%.

Le cuivreux **133** a par la suite été utilisé pour l' α,α -difluoroéthylation d'un panel de sels d'iodoniums aromatiques **135a-l** dans des conditions douces (0 °C, t.a.). En présence d'1,5 équivalents de $[\text{CuCF}_2\text{Me}]$ **133** généré *in-situ*, les substrats enrichis en électrons **135a-c** et ceux substitués par des groupements électroattracteurs **135d-h** ont été convertis en α,α -difluoroéthylbenzènes correspondants **136a-h** avec des rendements allant de 56 à 85%. Même les substrats di- et tri-substitués **135i** et **135j** ont donné les produits CF₂Me désirés **136i-j** avec des rendements de 59 et 67%, respectivement. Le potentiel de cette stratégie a davantage été démontré avec la synthèse d'analogues de molécules d'intérêt, les dérivés CF₂Me de l'estrone **136k** et du naproxène **136l**, un anti-inflammatoire.

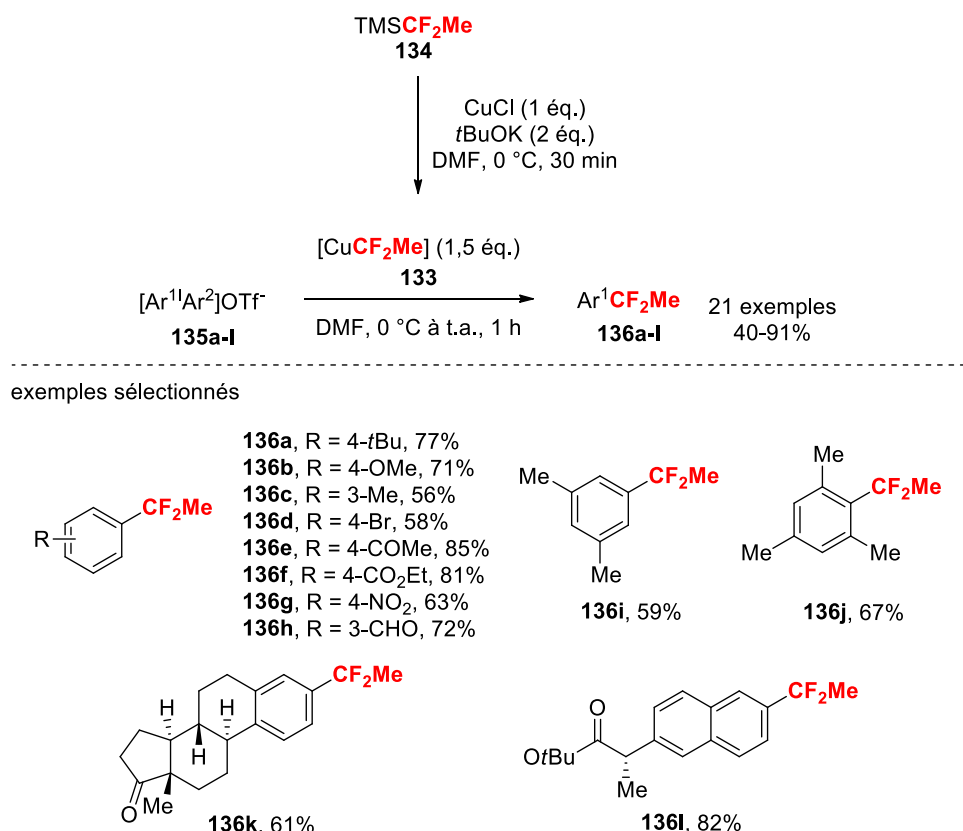


Schéma 35 : Synthèse du réactif **133** et son utilisation pour la fonctionnalisation des substrats **135**.

⁶⁶ Li, X.; Zhao, J.; Rong, J.; Hu, M.; Chen, D.; Xiao, P.; Ni, C.; Wang, L.; Hu, J. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 1789-1792.

Concernant le mécanisme de la réaction, aucune diminution significative de rendement n'a été observée lorsque du TEMPO a été ajouté dans le milieu réactionnel. Cette observation indique que la réaction pourrait ne pas procéder selon un processus radicalaire. Par conséquent, les auteurs ont proposé la formation d'une espèce intermédiaire Cu(III) **137**, résultante d'une addition oxydante avec l'iodonium **135** suivie d'une élimination réductrice pour expliquer la formation des arènes CF₂Me **136a-I** (Schéma 36).

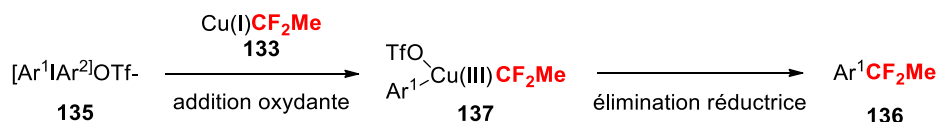


Schéma 36 : Mécanisme proposé pour la formation des produits **136**.

Dans le but de développer une nouvelle approche générale pour la formation de molécules α,α -difluoroéthylées, Yamakawa et Ohtsuka ont décrit la même année une méthode d' α,α -difluoroéthylation métallo-catalysée utilisant des organomagnésiens aromatiques **138** (Schéma 37).⁶⁷ En présence d'un catalyseur de cobalt et de BrCF₂Me **139** comme précurseur du motif CF₂Me, les substrats **138** ont été transformés en dérivés aromatiques CF₂Me **140**. Deux systèmes catalytiques ont d'ailleurs permis ces transformations : un système Co/ligand A dans le diglyme et un système Co/ligand B dans le THF.

Les conditions optimisées ont ensuite été appliquées à différents organomagnésiens aromatiques **138**. Par utilisation des deux systèmes catalytiques, le couplage croisé du BrCF₂Me **139** avec les arènes riches et pauvres en électrons, **138a-d** et **138e-f**, respectivement, a permis de fournir les dérivés aromatiques CF₂Me correspondants **140a-f** avec des rendements RMN faibles à excellents. Il est à noter que pour le substrat fluoré **138e** un meilleur rendement RMN de 90% a été détecté en présence du ligand B dans le THF. Pour tous les produits désirés **140**, excepté le produit **140d**, les rendements isolés sont plus faibles que les rendements déterminés par RMN du fluor ceci étant expliqué par les auteurs par la volatilité des produits CF₂Me **140**.

⁶⁷ Ohtsuka, Y.; Yamakawa, T. *J. Fluorine Chem.* **2016**, *185*, 96-102.

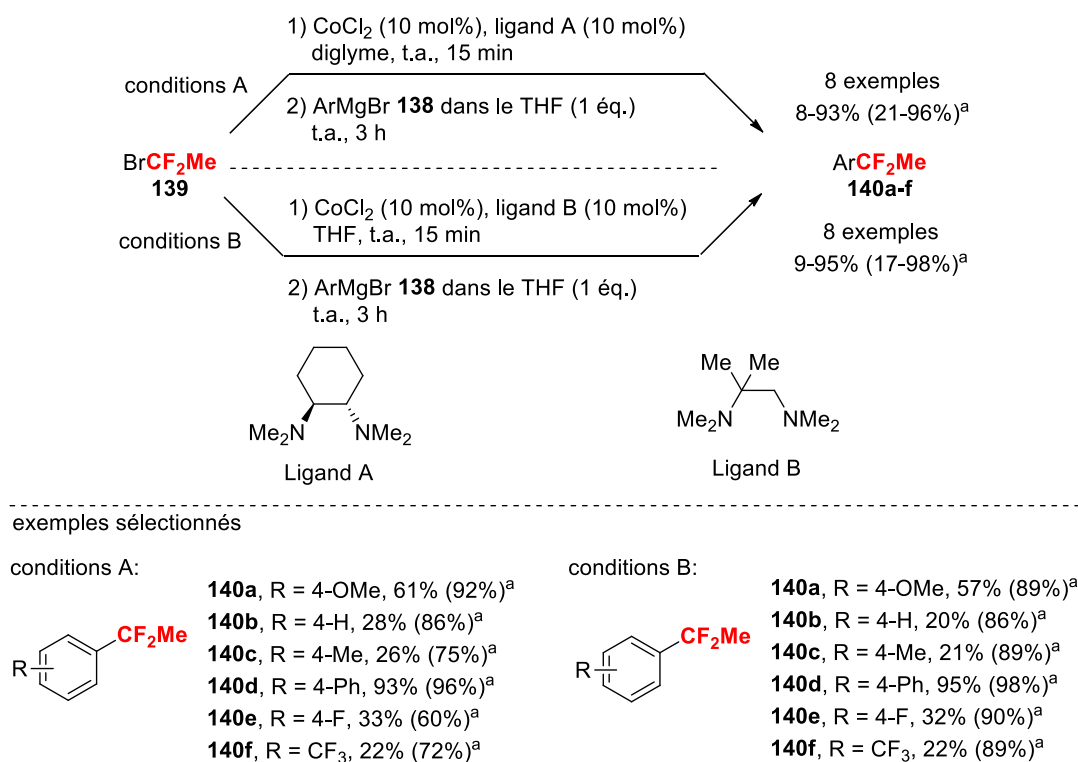
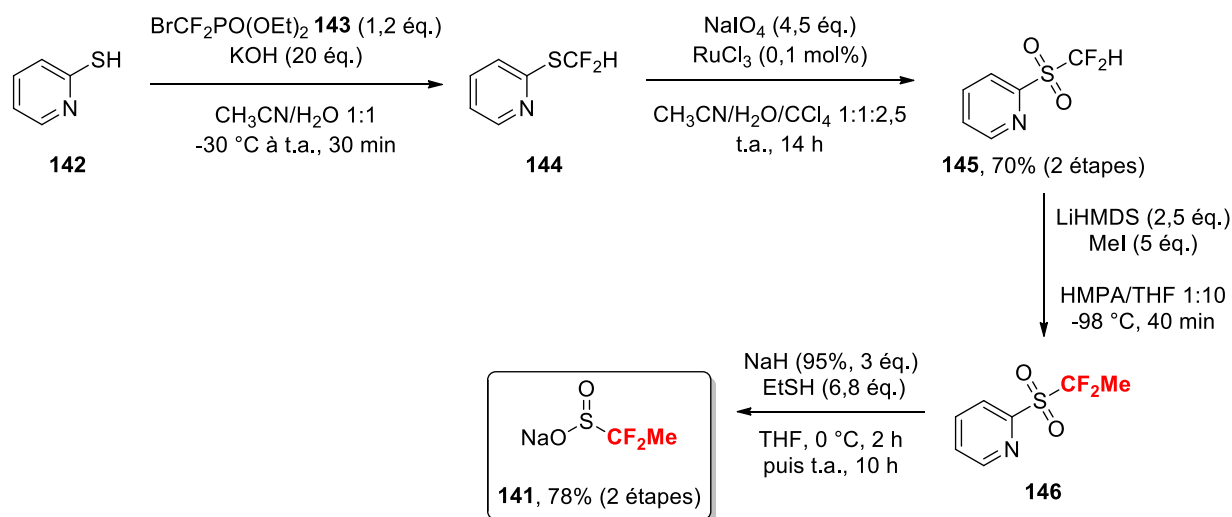


Schéma 37 : Transformation des organomagnésiens **138 en arènes α,α -difluoroéthylés **140**.** a: Les rendements ont été déterminés par RMN ¹⁹F.

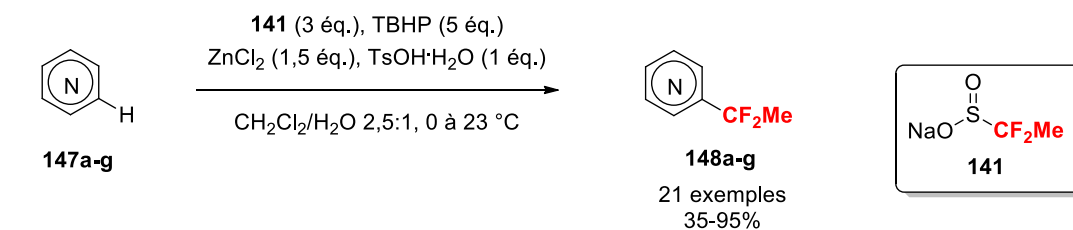
1.2. Synthèse par voie radicalaire

Récemment, de nouvelles méthodes mettant en jeu des processus radicalaires ont permis la synthèse de molécules CF_2Me . En 2013, le sulfonate de sodium CF_2Me **141**, un sel stable pouvant être préparé à l'échelle du décagramme, et son utilisation en tant qu'agent d' α,α -difluoroéthylation ont été décrits par l'équipe de Baran.⁶¹ Basé sur les travaux d'Olah,^{64,68} le sel CF_2Me **141** a été synthétisé en quatre étapes à partir de la 2-mercaptopyridine **142** commercialement disponible avec un rendement global de 55% (Schéma 38). En présence du bromodifluorométhylphosphonate de diéthyle **143** et d'un excès de KOH, la 2-mercaptopyridine **142** a été transformé en dérivé CF_2H **144**, engagée ensuite dans une étape d'oxydation en présence de périodate de sodium et catalysée au RuCl_3 pour fournir la pyridine CF_2H **145**. Une alkylation en présence de MeI et utilisant le LiHMDS comme base a fourni la pyridine CF_2Me **146** transformée ensuite en réactif désiré CF_2Me **141** par réduction de la pyridine.

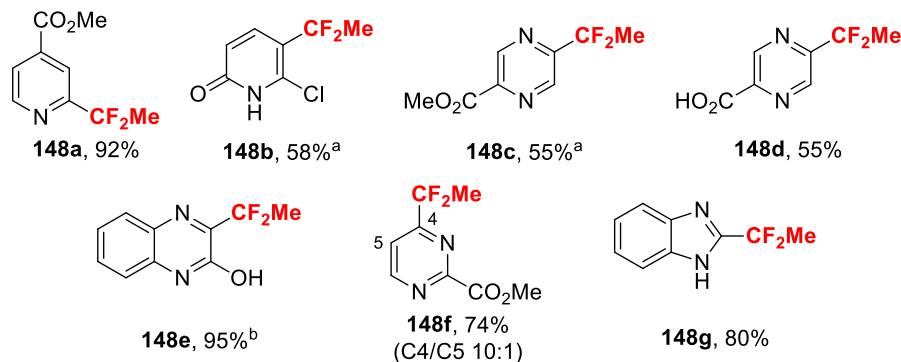
⁶⁸ Prakash, G. K. S.; Ni, C.; Wang, F.; Hu, J.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2559-2563.


 Schéma 38 : Synthèse de l' α,α -difluoroéthylsulfonate de sodium 141.

Le sel de sodium **141** ainsi synthétisé a été utilisé par la suite comme agent d' α,α -difluoroéthylation par un processus d'addition radicalaire. Le sel **141** s'est avéré efficace pour l' α,α -difluoroéthylation d'un large panel d'hétérocycles azotés **147**, en présence de cinq équivalents de TBHP comme oxydant et en conditions acides avec l'utilisation de ZnCl_2 et d'APTS (Schéma 39). À titre d'exemple, la pyridine **147a**, la pyridone **147b**, mais aussi les pyrazines **147c-d**, la quinoxaline **147e**, la pyrimidine **147f** et enfin le benzimidazole **147g** ont pu être convertis efficacement en leur dérivé CF_2Me **148a-g** avec des rendements moyens à excellents (55-95%). Par ailleurs, la méthodologie tolère de nombreux groupements fonctionnels tels que des esters, des acides carboxyliques, des dérivés chlorés ou encore des alcools libres comme en attestent les exemples sélectionnés. Afin de démontrer davantage le potentiel de la méthodologie, deux accepteurs de Michael **149** et deux thiols **150** ont été soumis aux conditions de réaction et ont donné, à titre d'exemple, les dérivés CF_2Me **151** et **152** avec des rendements faibles à bons.



exemples sélectionnés



exemples sélectionnés pour la fonctionnalisation de **149** et **150**

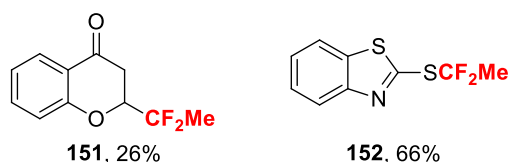


Schéma 39 : Synthèse des hétérocycliques azotés α,α -difluoroéthylés **148 en présence de **141**.** a : Après 12-24 h de réaction, une seconde addition de **141** (3 éq.), ZnCl_2 (1,5 éq.), et de TBHP (5 éq.) a été réalisée. b : **141** (2 éq.), ZnCl_2 (1 éq.), $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1 éq.), TBHP (5 éq.).

Dans le but d'accéder à des indolines spirocycliques fluorées, le groupe de Vincent a reporté en 2017 l'utilisation du sel **141** avec les indoles **153** (Schéma 40).⁶⁹ En présence du sel de sulfonate **141** et de CAN, une déaromatation radicalaire des indoles **153a-b** a été réalisée et a permis une cyclisation intramoléculaire pour fournir la spirofuranoindoline **154a** et la spiropyrrolidinoindoline **154b**, néanmoins avec des rendements faibles (28 et 27%, respectivement).

⁶⁹ Ryzhakov, D.; Jarret, M.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6336-6339.

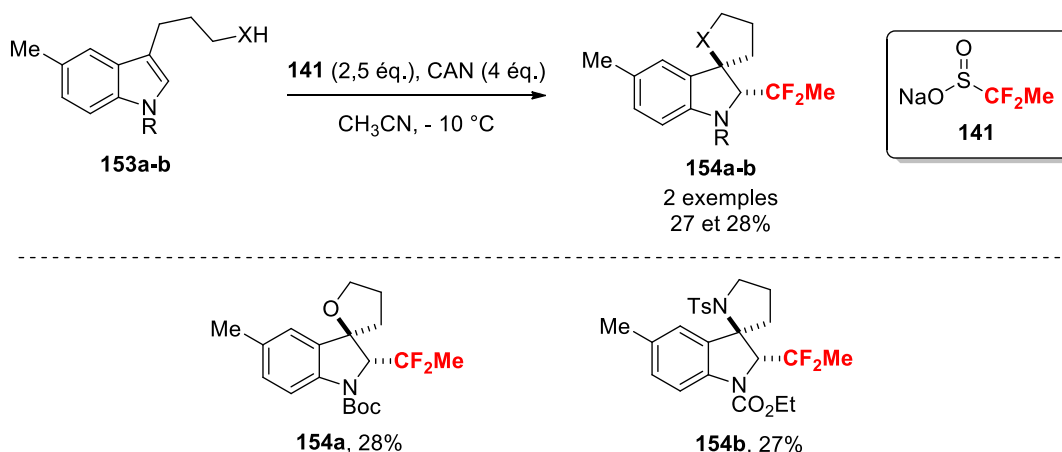


Schéma 40 : Synthèse des spiroindolines α,α -difluoroéthylées **154a-b** en présence de **141**.

En 2015, Dolbier a décrit l'insertion de radicaux fluorés sur des groupements isonitriles des composés **155** suivi d'une cyclisation de l'intermédiaire précédemment généré pour former des phénanthridines fluorées par catalyse photorédox.⁷⁰ Quatre exemples de phénanthridines $\text{CF}_2\text{Me} **156a-d** ont été décrits (Schéma 41). En présence du catalyseur *fac*- $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ **157**, de Na_2CO_3 en tant que base et de chlorure d' α,α -difluoroéthylsulfonyle **158** comme précurseur du motif CF_2Me , les substrats **155a-d** ont été convertis en phénanthridines $\text{CF}_2\text{Me} **156a-d** avec de bons rendements.$$

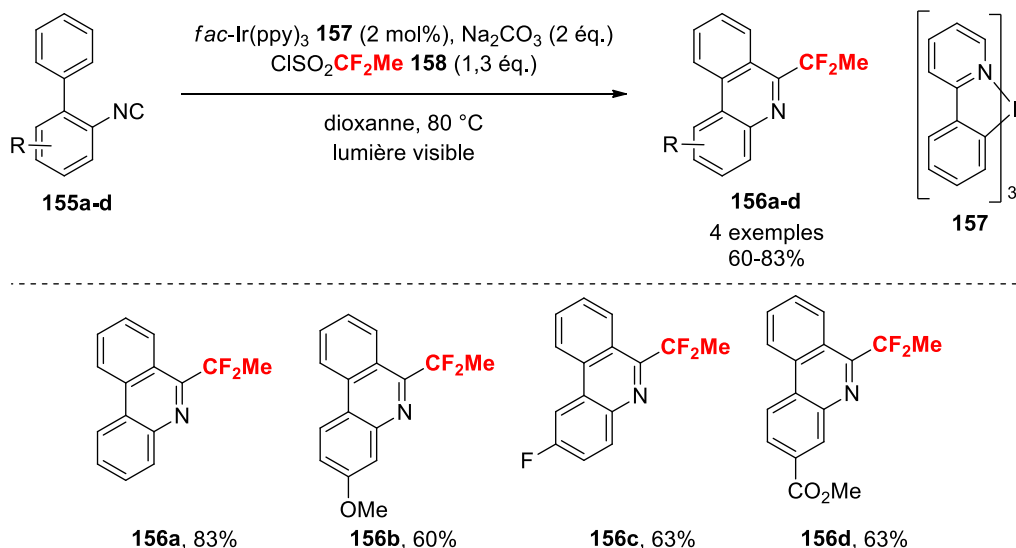


Schéma 41 : Synthèse des phénanthridines α,α -difluoroéthylées **156a-d** en présence de **158** par catalyse photorédox.

Pour expliquer cette transformation, Dolbier a proposé le cycle catalytique suivant (Schéma 42). Le catalyseur à l'iridium **157** est dans un premier temps excité par la lumière. Le catalyseur ainsi excité **157*** réduit alors le chlorure d' α,α -difluoroéthylsulfonyle **158** pour

⁷⁰ Zhang, Z.; Tang, X.; Dolbier, W. R. Jr. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4401-4403.

former le radical CF_2Me suite à l'extrusion de SO_2 . Ce radical s'additionne ensuite sur l'isonitrile **155** pour fournir le radical imidoyle **A**, qui cyclise pour donner le radical cyclohexadiényle **B**. L'oxydation de cet intermédiaire **B** par 157^+ fournit l'intermédiaire cationique **C** qui est par la suite déprotoné pour fournir le produit désiré **156**, régénérant le catalyseur **157**.

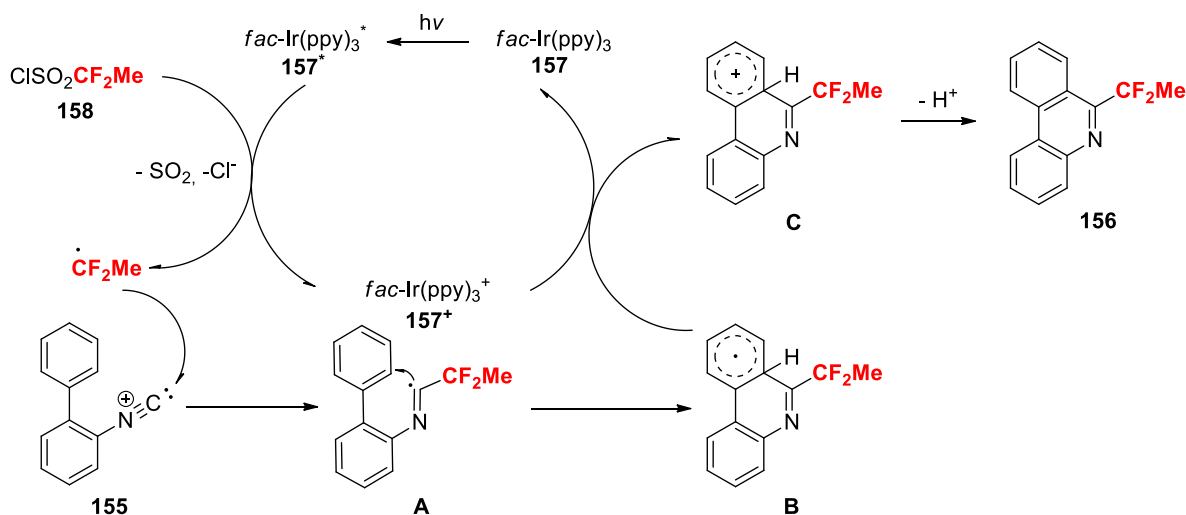


Schéma 42 : Mécanisme proposé par Dolbier pour la formation des phénanthridines **156**.

Un an plus tard, la synthèse de phénanthridines fluorées a également été décrite à partir des 2-isocyanobiphényles **155** selon une catalyse photorédox, cette fois en utilisant le $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ **159** comme photocatalyseur et la sulfone 2-benzo[*d*]thiazole **160** comportant le motif fluoré CF_2Me comme source de radical CF_2Me .⁷¹ Par application de ces nouvelles conditions, les phénanthridines **156e** et **156f** ont été synthétisées dans des conditions douces avec des bons rendements de 70 et 79%, respectivement (Schéma 43).

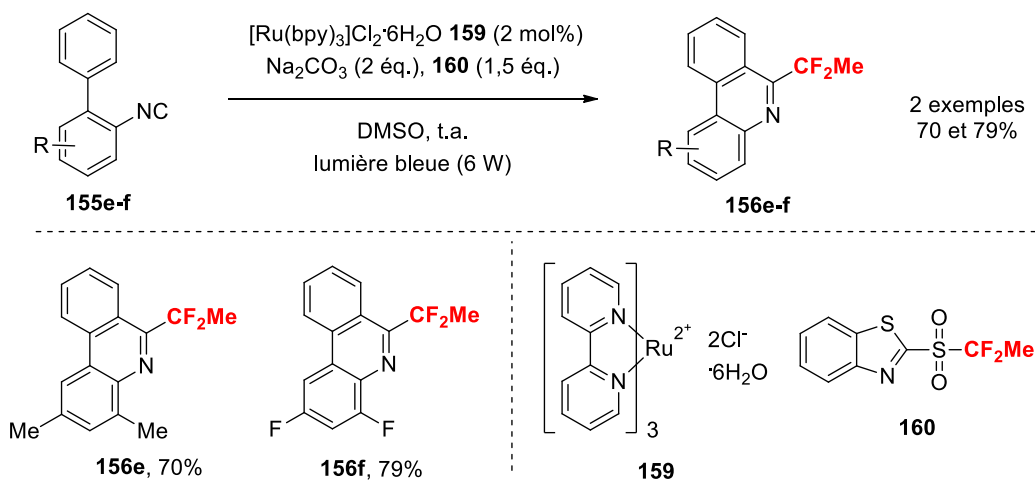


Schéma 43 : Synthèse des phénanthrines α,α -difluoroéthylées **156e-f** en présence de la sulfone **160** par catalyse photorédox.

⁷¹ Rong, J.; Deng, L.; Tan, P.; Ni, C.; Gu, Y.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2743-2747.

Depuis 2007, l'introduction directe du motif CF_2Me a été décrite au travers de huit méthodologies. Ces méthodologies mettent en jeu diverses sources du motif CF_2Me et des processus variés (sans métaux, métal-catalysés ou encore par processus radicalaire) et ont permis la fonctionnalisation d'une large gamme de substrats tels que des arènes, des alcools, des amines ou encore des hétérocycliques azotés.

3. Objectifs du projet de recherche

Comme mentionné précédemment, le motif CF_2Me est d'une importance croissante en chimie médicinale. Néanmoins, peu de méthodes permettant un accès direct à des molécules fonctionnalisées par ce motif existent. De plus, ces dernières présentent souvent une étendue de réaction peu développée. Ainsi, l'intérêt de trouver de nouvelles possibilités pour la synthèse de molécules CF_2Me est fort. Dans ce contexte, le premier objectif du projet de recherche est de développer de nouvelles méthodologies mettant en jeu des sources de CF_2Me existantes et d'étendre leur potentiel d' α,α -difluoroéthylation. Dans un deuxième temps, de nouveaux réactifs α,α -difluoroéthylés seront envisagés puis synthétisés et leur réactivité évaluée lors de la fonctionnalisation de diverses classes de substrats (Figure 16).

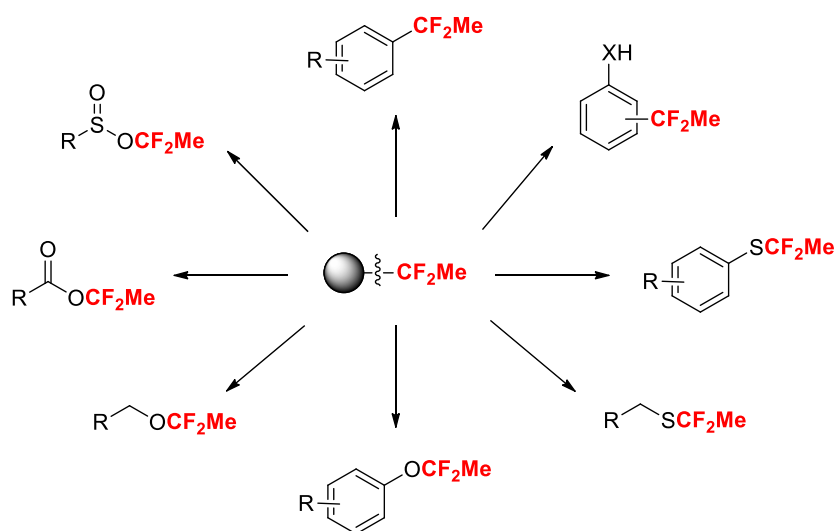


Figure 16 : Stratégie envisagée pour la synthèse de molécules α,α -difluoroéthylées.

II. Synthèse de molécules α,α -difluoroéthylées par utilisation de sources existantes

Parmi les différentes sources du groupement CF_2Me reportées, le TMSCF_2Me **134** décrit par le groupe de Hu⁶⁶ présente un intérêt particulier. En effet, ce réactif a rendu possible la formation de l'espèce cuivrée $[\text{CuCF}_2\text{Me}]$ **133** ensuite utilisée pour former des α,α -

difluoroéthylarènes par réaction avec des sels d'iodonium aromatiques. Ainsi, il a été envisagé de fonctionnaliser d'autres substrats tels que des iodoarènes et des acides boroniques en présence du réactif **133** (Schéma 44).

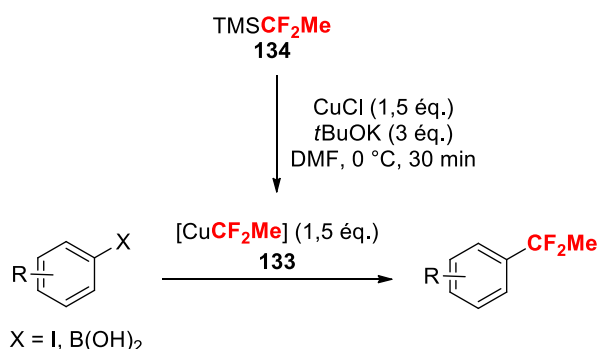


Schéma 44 : Stratégie envisagée pour la synthèse d'arènes CF₂Me à partir du TMS CF₂Me 134.

Dans un premier temps, les travaux ont porté sur la synthèse de l' α,α -difluoroéthylsulfone **113** par modification des travaux reportés par Olah (Schéma 45).^{64,68} En présence de K₂CO₃ et de chlorodifluoroacétate de sodium, le thiophénol commercial **161a** a été converti en sulfane CF₂H correspondant **162a**, selon les conditions reportée par Akita.⁷² La transformation a été réalisée en seulement quinze minutes et a permis d'obtenir le produit désiré **162a** avec un excellent rendement de 94%. Pour le succès de cette transformation, une température d'au moins 90 °C est nécessaire afin de former le carbène CF₂ à partir du chlorodifluoroacétate de sodium. Le sulfane **162a** a par la suite été oxydé en sulfone correspondante **163** avec un bon rendement de 74% en présence d'un excès de *m*CPBA à température ambiante. Par traitement de la sulfone **163** avec un léger excès de LiHMDS et de MeI à -98 °C, la sulfone CF₂Me **113** a pu être obtenue avec un bon rendement de 89%. Par ailleurs, il est à noter que toutes les étapes ont été menées à l'échelle du gramme.

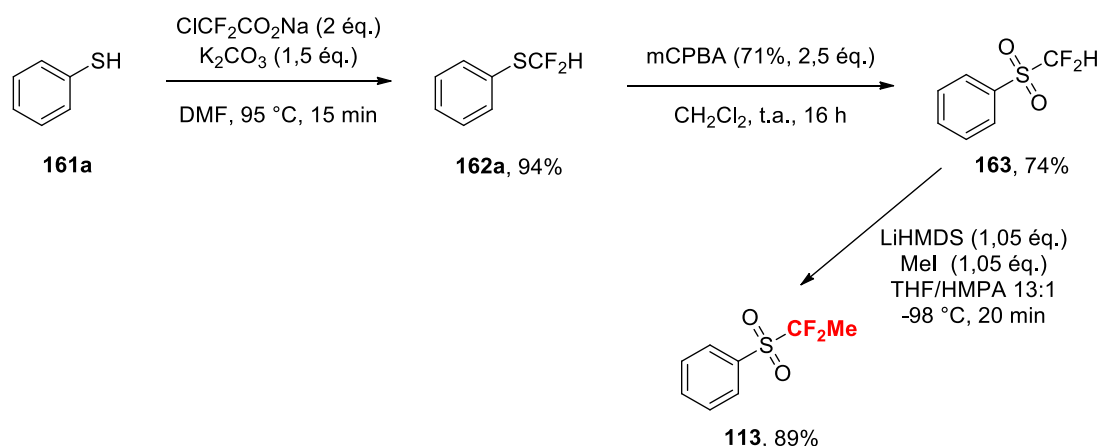


Schéma 45 : Voie de synthèse de l' α,α -difluoroéthylsulfone **113**.

⁷²Arai, Y.; Ando, G.; Koike, T.; Akita, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1262-1265.

Une fois la sulfone **113** obtenue, la synthèse du TMSCF_2Me **134**, précurseur du CuCF_2Me **133**, a été conduite en appliquant les conditions reportées par le groupe d'Olah (Schéma 46).⁶⁴ Bien que les conditions aient permis la formation du composé désiré **134**, celui-ci n'a jamais pu être isolé. Le faible point d'ébullition du réactif **134** n'a pas permis sa séparation par distillation des solvants possédant une température d'ébullition basse (pentane et Et_2O) quelle que soit la température ou la taille de la colonne utilisée pour la distillation. Par ailleurs, l'utilisation de solvants avec un point d'ébullition nettement supérieur à celui de **134** n'a pas non plus permis son isolement par distillation.⁶⁶

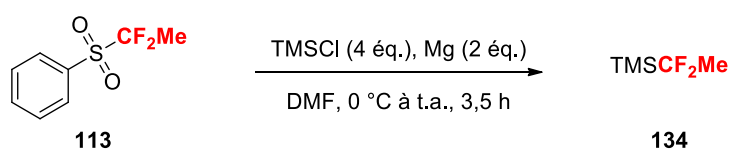


Schéma 46 : Synthèse du TMSCF_2Me **134.**

Au vu de la complexité d'isolement du TMSCF_2Me **134** et de l'absence de stratégie permettant un accès direct au $[\text{CuCF}_2\text{Me}]$ **133**, la synthèse d'arènes CF_2Me en présence du cuivreux **133** a été abandonnée et une toute autre stratégie, basée sur le développement de nouveaux réactifs CF_2Me , a été considérée.

III. Mise au point d'un sel de sulfonium α,α -difluoroéthylé et étude de sa réactivité

Comme il a été écrit précédemment, différents réactifs électrophiles de type sels de sulfonium comportant un motif fluoré ont été développés à ce jour. Ces réactifs présentent de nombreux avantages et offrent de multiples possibilités pour la fonctionnalisation de différents nucléophiles. Cependant, de manière surprenante, aucun sel de sulfonium CF_2Me , ni même de réactif électrophile CF_2Me permettant d'introduire ce motif n'a été décrit à ce jour. Dans ce contexte, la synthèse d'un réactif électrophile CF_2Me de type sel de sulfonium a été étudiée. Sa réactivité a ensuite été testée vis-à-vis de différents nucléophiles.

1. Synthèse du sel de sulfonium α,α -difluoroéthylé

L'analyse des travaux concernant les réactifs fluorés de type sel de sulfonium a permis d'envisager une synthèse en quelques étapes permettant d'accéder à un sel de sulfonium α,α -difluoroéthylé.

1.1. Schéma rétrosynthétique et étapes clés pour la synthèse du sulfonium **164a**

Basée sur les travaux des groupes d'Umemoto,⁴¹ de Shreeve,⁴² et Prakash,^{54,56} une rétrosynthèse a été imaginée afin d'accéder au sel de sulfonium **164a** (Schéma 47). Le sel de sulfonium **164a** pourrait être obtenu par réaction de type SE_{Ar} à partir du sulfoxyde CF_2Me correspondant **165a**. Par analogie avec la synthèse de la sulfone **113**, le sulfoxyde **165a** pourrait provenir d'une alkylation du sulfoxyde correspondant **166a** lui-même synthétisé à partir du sulfane **162a** par une réaction d'oxydation. Enfin, le sulfane **162a** pourrait être synthétisé à partir du thiophénol **161a**, commercialement disponible.

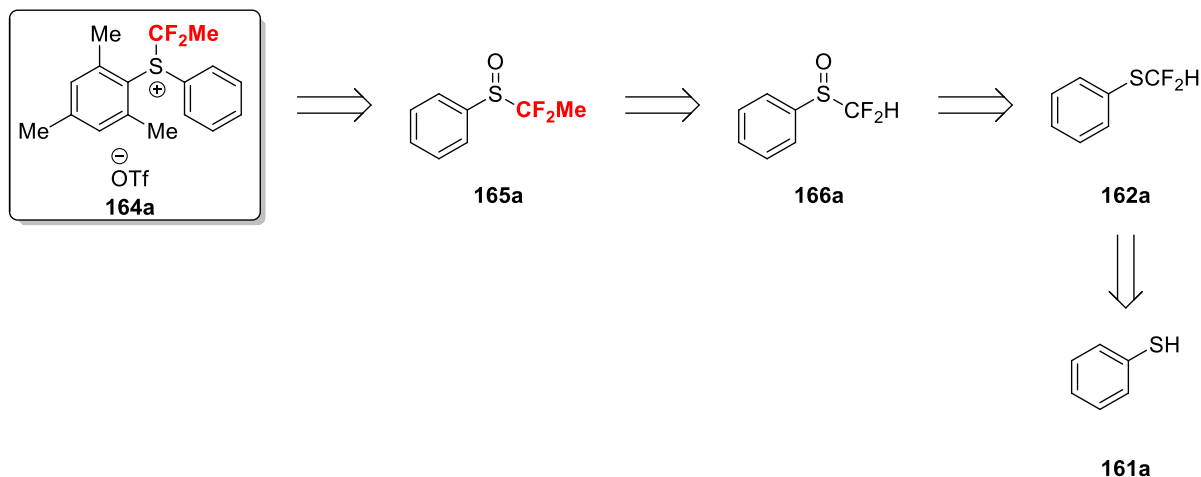


Schéma 47 : Rétrosynthèse du sel de sulfonium **164a**.

Ce schéma rétrosynthétique présente plusieurs avantages. D'une part, en partant d'un thiophénol fonctionnalisé **161**, il sera possible de synthétiser un panel de sels de sulfonium **164** substitués par des groupements électrodonneurs mais aussi électroattracteurs. D'autre part, il sera possible de modifier la nature du contre-ion du sel **164** durant la dernière étape. Ces diverses modifications pourront permettre de moduler la réactivité et la stabilité du sel **164**. Par ailleurs, en présence de divers agents alkylants pour la formation du sulfoxyde **165a**, il serait possible de moduler le motif fluoré porté par le sel de sulfonium **164**. Enfin, cette rétrosynthèse présente peu d'étapes et repose principalement sur deux étapes clés que sont la formation du sulfoxyde **165a** et la transformation de ce dernier en sel de sulfonium **164a**.

1.2. Synthèse des sulfoxydes α,α -difluoroéthylés **165a-d**

Selon la voie de synthèse décrite pour la sulfone **113**, le thiophénol commercial **161a** a été converti en sulfane **162a** (Schéma 48). Par application des conditions réactionnelles décrites par Olah,⁵⁴ le sulfane CF_2H **162a** a été oxydé en présence d'un léger excès de *m*CPBA pour fournir le sulfoxyde **166a** avec un bon rendement de 63% sur deux étapes. La température est un paramètre crucial pour cette transformation puisqu'une augmentation de celle-ci

conduit à la formation de la sulfone correspondante. Le traitement du sulfoxyde **166a** par un léger excès de LiHMDS et de MeI à $-98\text{ }^{\circ}\text{C}$, a fourni le sulfoxyde CF_2Me désiré **165a** avec 63% de rendement. L'utilisation d'HMPA, connu pour dissocier les oligomères de lithium, s'est avérée cruciale. En effet, lorsque la réaction est conduite en son absence, aucun produit d'alkylation **165a** n'a été observé.

Les conditions réactionnelles ont ensuite été appliquées à des thiophénols électroenrichis **161b-c** et à un thiophénol électroappauvri **161d** (Schéma 48). Quel que soit le substituant, les sulfoxydes CF_2H intermédiaires **166** et les sulfoxydes CF_2Me **165** ont été obtenus avec de bons rendements, exceptée pour la conversion du dérivé chloré **166d** en **165d** pour lequel un rendement moyen de 53% a été obtenu. Une fois ces quatre sulfoxydes CF_2Me **165a-d** synthétisés, une étude de la formation des sels de sulfonium **164a-d** correspondants a été réalisée.

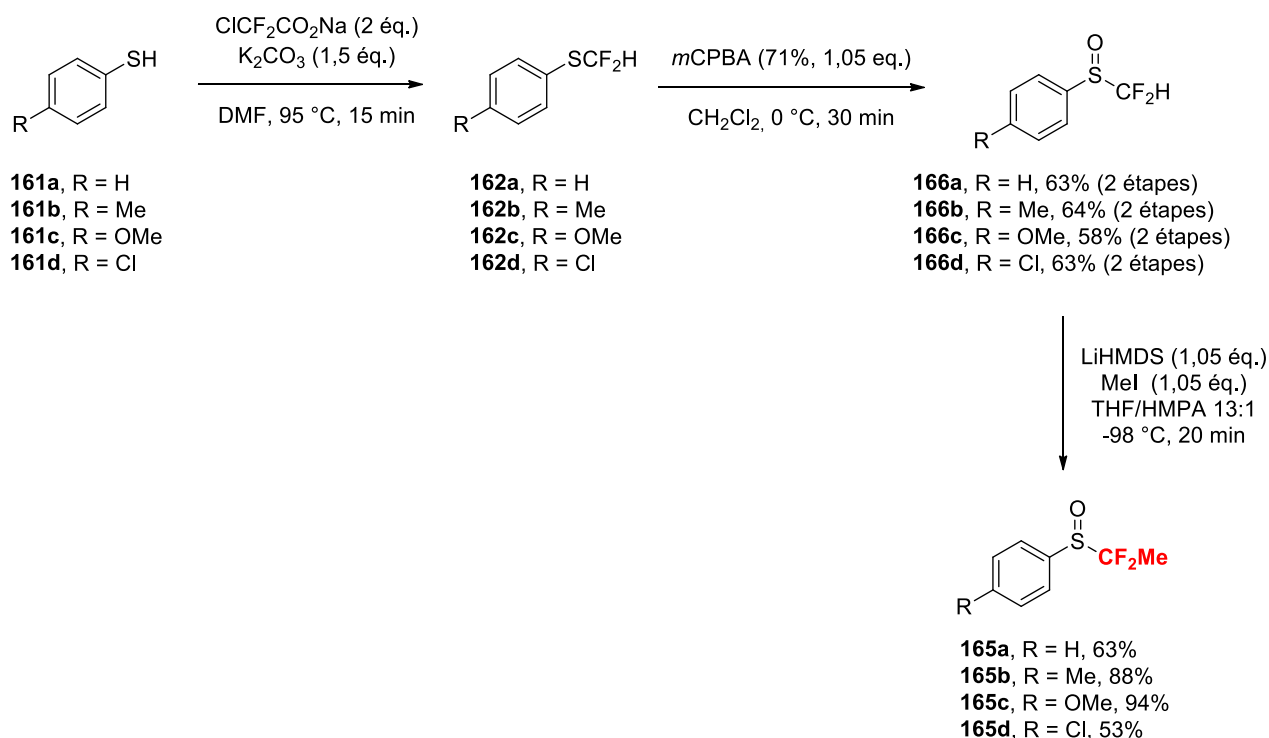


Schéma 48 : Synthèse des sulfoxydes α,α -difluoroéthylés **165**.

1.3. Synthèse des sels de sulfonium **164**

L'étude de la conversion des sulfoxydes **165a-d** en sel de sulfonium **164a-d** a débuté avec l'utilisation des conditions reportées par le groupe de Prakash et notre groupe pour l'accès aux sels de sulfonium CF_2H **63** et CH_2F **75** en utilisant le mésitylène comme nucléophile (Schéma 49).^{54,55,56}

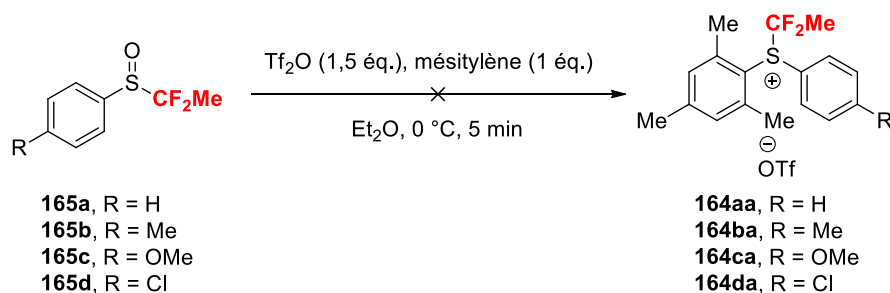


Schéma 49 : Premiers tests de formation des sels de sulfonium **164aa-da** en présence de mésitylène.

Quelle que soit la substitution en position *para* de l'aromatique du sulfoxyde de départ **165**, en présence de 1,5 équivalents de Tf₂O et d'un équivalent de mésitylène dans l'Et₂O à 0 °C, aucune trace de sel de sulfonium CF₂Me **164** ni de sulfoxyde de départ **165** n'ont été détectées par RMN du fluor. Cependant, dans tous les cas, le composé **167** a été formé (Schéma 50).⁷³ La formation de ce sous-produit peut être expliquée par l' α,α -difluoroéthylation *in situ* du contre-ion triflate du sel **164**, par le sel de sulfonium CF₂Me **164** préalablement généré dans le milieu réactionnel. Cette observation avait été également faite par le groupe de Prakash lors de la synthèse du sel **63a**.⁵⁴ Ce sous-produit a donc permis de démontrer la formation du sel **164**, néanmoins trop réactif et donc instable même à 0°C.

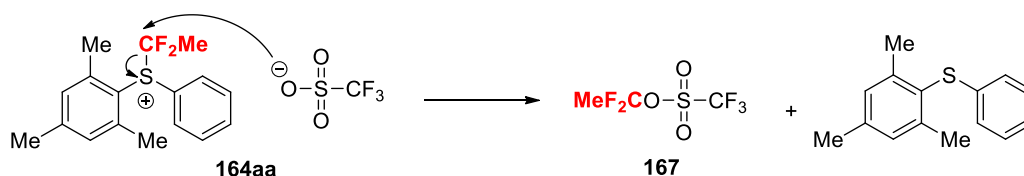


Schéma 50 : Mécanisme de formation du sous-produit **167** à partir de **164aa**.

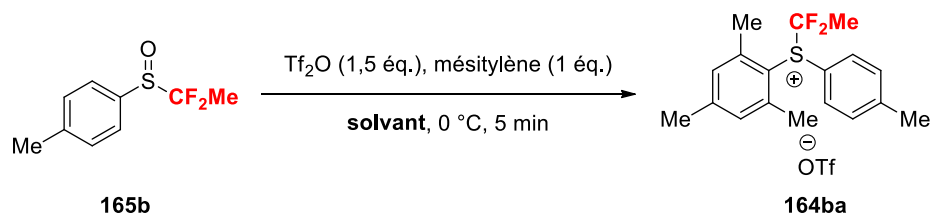
Dans le but d'éviter la décomposition du sel CF₂Me **164** et la formation du sous-produit **167** différents paramètres ont été étudiés.

1.3.1 Étude de l'influence du solvant

L'influence du solvant a dans un premier temps été étudiée puisque la solubilité du sel peut avoir un impact sur sa stabilité (Tableau 12). De ce fait, l'Et₂O a été remplacé par différents solvants. Lors de l'utilisation du CH₂Cl₂, seul le sous-produit **167** a été observé (entrée 2). De manière surprenante, lorsque la réaction a été réalisée dans le THF, seul le substrat de départ **165b** a été détecté, tout comme avec le DMF (entrées 3 et 4). Néanmoins, dans le CH₃CN, le sel **164ba** a pu être formé mais s'est révélé instable puisque uniquement le sous-produit **167** a été observé par RMN du fluor (entrée 5). Par conséquent, cette étude de solvant a permis de démontrer que dans l'Et₂O, le CH₂Cl₂ ainsi que dans le CH₃CN, la conversion du sulfoxyde **165b** en sel **164ba** s'effectue. Cependant, ces derniers ne

⁷³ Katsuhara, Y.; DesMarteau, D. D. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2441-2446.

permettent pas de stabiliser le sel formé. Au vu de ces résultats, l'Et₂O a été conservé pour continuer l'étude des paramètres.

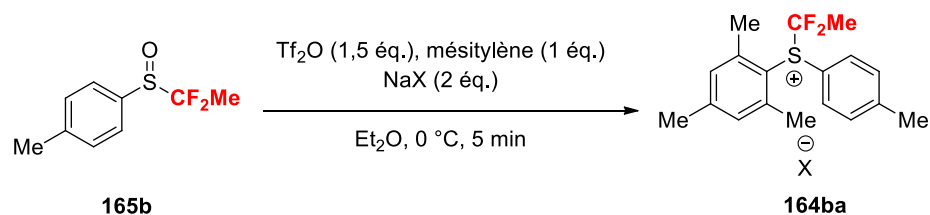


Entr\u00e9e	Solvant	165b:164ba:167 ^a
1	Et ₂ O	0:0:1
2	CH ₂ Cl ₂	0:0:1
3	THF	1:0:0
4	DMF	1:0:0
5	CH ₃ CN	0:0:1

Tableau 12 : \u00c9tude de l'influence du solvant de r\u00e9action sur la stabilit\u00e9 du sel **164ba**. a: Le ratio a \u00e9t\u00e9 d\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹⁹F.

1.3.2. \u00c9tude de l'influence du contre-ion

Le remplacement de l'anion triflate a par la suite \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9 par ajout de deux \u00e9quivalents d'un sel de sodium NaX en d\u00e9but de r\u00e9action (Tableau 13). Le remplacement de l'anion OTf par un anion BF₄ ou PF₆ n'a pas permis d'am\u00e9liorer la stabilit\u00e9 du sel **164ba**, puisque seul le sous-produit **167** a \u00e9t\u00e9 d\u00e9tect\u00e9 par RMN du fluor (entr\u00e9es 1 \u00e0 3). L'anion BArF₂₄, d\u00e9crit pour la synth\u00e8se du sel de sulfonium CF₂H **63b**,⁵⁵ n'a quant \u00e0 lui pas permis d'\u00e9viter la formation du sous-produit **167**. Par ailleurs, une quantit\u00e9 significative du sulfoxyde de d\u00e9part **165b** a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e dans ces conditions. De ce fait, d'autres param\u00e8tres ont par la suite \u00e9t\u00e9 test\u00e9s dans le but de transformer totalement le sulfoxyde **165b** en sel de sulfonium **164ba** sans g\u00e9n\u00e9rer le sous-produit **167**.

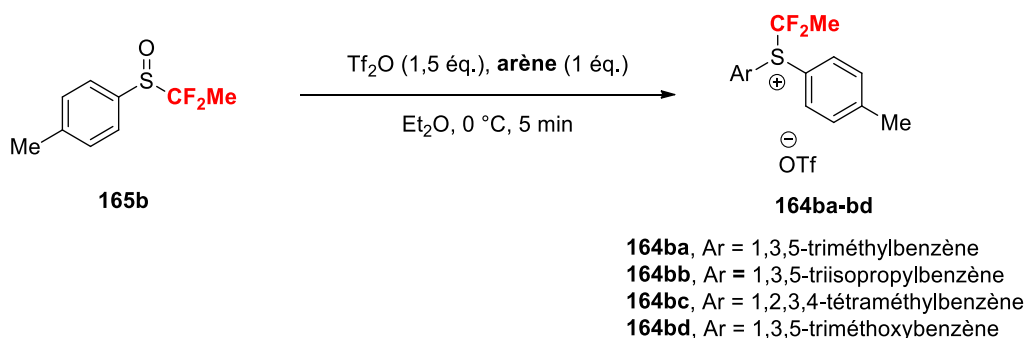


Entr\u00e9e	X	165b:164ba:167 ^a
1	OTf	0:0:1
2	BF ₄	0:0:1
3	PF ₆	0:0:1
4	BArF ₂₄	0,5:4,5:1

Tableau 13 : \u00c9tude de l'influence du contre-ion sur la stabilit\u00e9 du sel **164ba**. a: Le ratio a \u00e9t\u00e9 d\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹⁹F.

1.3.3. Étude de l'influence de la substitution de l'arène

Un paramètre crucial pour la stabilisation du sel **164ba** réside dans la nature des groupements présents sur ses cycles aromatiques. La présence de groupements électrodonneurs peut diminuer l'électrophilie du motif S^+-CF_2Me et donc diminuer sa réactivité et ainsi augmenter sa stabilité. De ce fait, le groupement mésitylène a été remplacé par d'autres groupements électrodonneurs (Tableau 14). Malgré l'encombrement stérique apporté par les groupements isopropyles du 1,3,5-triisopropylbenzène, le sel de sulfonium **164bb** s'est révélé être instable (entrée 2). L'augmentation du nombre de méthyles présents sur le cycle aromatique avec le 1,2,3,4-tétraméthylbenzène n'a pas non plus permis de stabiliser le produit désiré **164bc** (entrée 3). Cependant, la transformation du sulfoxyde **165b** en sel de sulfonium CF_2Me **164bd** a pu s'effectuer en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène (TMB) et a permis de former un ratio 9:1 **164bd**:**167**. Les effets électrodonneurs des trois groupements méthoxy ont donc permis la stabilisation du produit désiré. Suite à ces résultats prometteurs, une nouvelle étape d'optimisation a été conduite afin de réduire la proportion du sous-produit **167** formé.



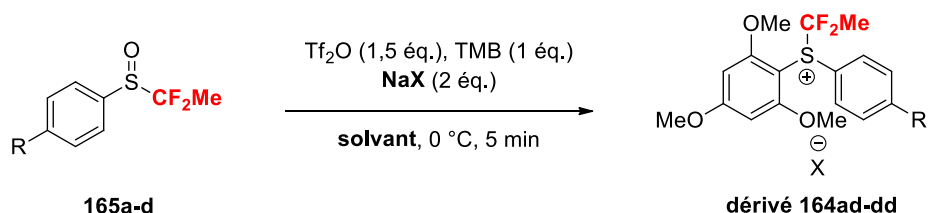
Entrée	Ar	165b:164bx:167 ^a
1	1,3,5-triméthylbenzène	0:0:1
2	1,3,5-triisopropylbenzène	0:0:1
3	1,2,3,4-tétraméthylbenzène	0:0:1
4	1,3,5-triméthoxybenzène (TMB)	0:9:1

Tableau 14 : Étude de l'influence de l'arène sur la stabilité des dérivés du sel 164ba. a: Le ratio a été déterminé par RMN ¹⁹F.

1.3.4. Étude de l'influence de différents paramètres en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène (TMB)

L'étude de solvant précédemment effectuée avait permis de déterminer que l' Et_2O et le CH_3CN étaient des solvants compatibles pour la formation du sel de sulfonium **164ba**. Ainsi, dans ces solvants et en présence de TMB, l'étude de l'influence du contre-ion a de nouveau été réalisée (Tableau 15). Quel que soit le système solvant/contre-ion, en présence de TMB,

aucune trace de sous-produit **167** n'a été détectée dans le milieu réactionnel. Dans l'Et₂O, l'anion PF₆ a permis l'obtention de 45% de rendement du dérivé du sel **164bd** et seulement 13% dans le CH₃CN (entrées 1 et 2). A contrario, les anions BF₄ et BARF₂₄, dans le CH₃CN comme dans l'Et₂O, ont permis d'obtenir un rendement quantitatif en produit désiré (entrées 3 à 6). Enfin, les sulfoxydes **165a**, **165c** et **165d** (non-substitué, *para*-méthoxy et *para*-chloro) ont à nouveau été testés, cette fois en présence de NaBF₄ et de TMB dans l'Et₂O (entrées 7 à 9). Les sulfoxydes **165a** et **165c** n'ont fourni que des traces du sous-produit **167** et le dérivé chloré **165d** a formé une quantité significative du sous-produit **167**. Ces résultats démontrent sans équivoque l'influence des substituants sur l'électrophilie du sel de sulfonium et par conséquent sur sa stabilité.



Entr\u00e9e	R	Solvant	X	165x:164xd:167 ^a	164xd (%) ^b
1	Me	Et ₂ O	PF ₆	0:1:0	45
2	Me	CH ₃ CN	PF ₆	0:1:0	13
3	Me	Et ₂ O	BF ₄	0:1:0	100
4	Me	CH ₃ CN	BF ₄	0:1:0	100
5	Me	Et ₂ O	BARF ₂₄	0:1:0	100
6	Me	CH ₃ CN	BARF ₂₄	0:1:0	100
7	H	Et ₂ O	BF ₄	0:0:traces	0
8	OMe	Et ₂ O	BF ₄	0:0:traces	0
9	Cl	Et ₂ O	BF ₄	0:1,2:1	ND

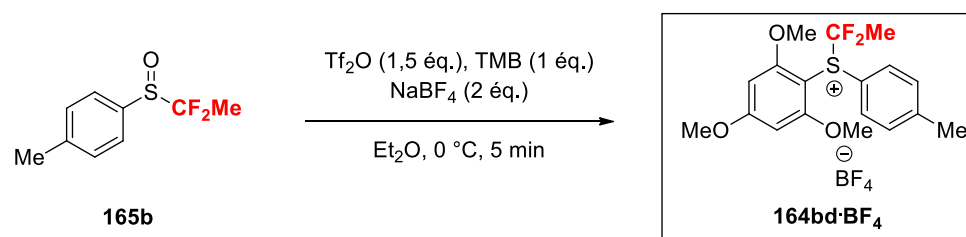
Tableau 15 : \u00c9tude de l'influence du solvant et du contre-ion en pr\u00e9sence de TMB sur la stabilit\u00e9 du d\u00e9riv\u00e9 du sel 164. a: Le ratio a \u00e9t\u00e9 d\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹⁹F. b: La conversion a \u00e9t\u00e9 d\u00e9termin\u00e9e par RMN ¹⁹F en pr\u00e9sence d' α,α,α -trifluoroac\u00e9toph\u00e9none.

Les \u00e9tudes r\u00e9alis\u00e9es ont permis de trouver plusieurs conditions compatibles avec la transformation du sulfoxyde **165b** en sel **164bd** substitu\u00e9 par un groupement TMB. Pour des raisons pratiques, il a \u00e9t\u00e9 d\u00e9cid\u00e9 de garder l'Et₂O comme solvant de r\u00e9action. Par ailleurs, dans un souci d'\u00e9conomie d'atomes et de co\u00fbt du NaBARF₂₄, seul le sel NaBF₄ a \u00e9t\u00e9 gard\u00e9 pour effectuer le changement de contre-ion.

1.3.5. Purification et isolement du sel **164bd**

Une fois les conditions de r\u00e9action optimis\u00e9es, l'isolement et la purification du sel **164bd**·BF₄ ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9s mais se sont av\u00e9r\u00e9s plus difficile qu'attendus. Une \u00e9tape d'optimisation a

donc dû être réalisée pour séparer le produit **164bd·BF₄** du Tf₂O **A** et du TMB **B** résiduels, mais aussi du NaOTf **C** ainsi que du sulfane **D**, des sous-produits de la réaction (Schéma 51).



Réactifs résiduels et sous-produits après réaction

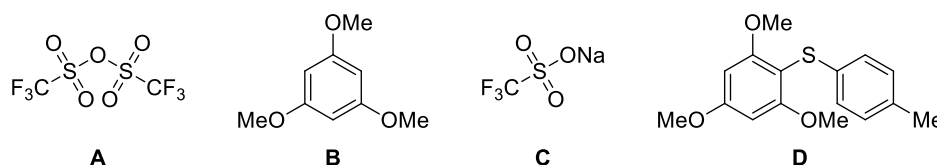


Schéma 51 : Conditions optimisées pour la synthèse de 164bd·BF₄ et structure des réactifs résiduels et sous-produits A-D.

Une purification par chromatographie sur gel de silice a permis de séparer le produit **164bd·BF₄** de **A**, **B** et **C**. Cependant, une dégradation du sel en sous-produit **D** a été observée.

Basés sur le procédé reporté par notre groupe en 2014,⁵⁵ des essais ont été menés pour purifier le sel **164bd·BF₄**. Une fois le sel formé, le milieu réactionnel a été lavé deux fois par de l'Et₂O à 0 °C puis, dans un second temps, la métathèse ionique a été effectuée par ajout de CH₂Cl₂ et de NaBF₄, a contrario de la méthode précédemment utilisée. L'analyse RMN de la phase étherée et de la solution de CH₂Cl₂ a permis de démontrer que les lavages à l'Et₂O sont efficaces pour retirer la majeure partie du TMB résiduel **B** ainsi que l'excès de Tf₂O **A**. Par ajout de toluène à 0 °C, le NaOTf **C** est précipité et ainsi séparé du produit **164bd** par simple filtration. À ce stade du procédé, seuls des traces de TMB et le produit **164bd** étaient présents en solution dans le CH₂Cl₂. Par conséquent, des essais de cristallisation ont été menés pour obtenir le produit **164bd·BF₄** sous forme solide. Par ajout d'éther de pétrole, quelle que soit la température, le produit désiré a été obtenu sous forme d'une huile collante et le produit de dégradation **D** a été observé. Différents systèmes de solvants ont donné des conclusions similaires. Ces expériences indiquent que le sel de sulfonium **164bd·BF₄** n'est pas assez stable pour être isolé sous forme solide ou cristalline.

Les procédés de purification utilisés pour le sel **164bd·BF₄** ont par la suite été testés pour purifier le produit **164bd·BArF₂₄**. Une chromatographie sur gel de silice a permis d'obtenir le produit **164bd·BArF₂₄** pur et sans dégradation avec cependant un rendement isolé de 23%.

Alternativement, une série de lavages suivie d'une cristallisation par ajout d'éther de pétrole ont permis d'isoler le sel de sulfonium **164bd-BArF₂₄** sous forme semi-solide avec une pureté de 98% et un rendement de 84%.

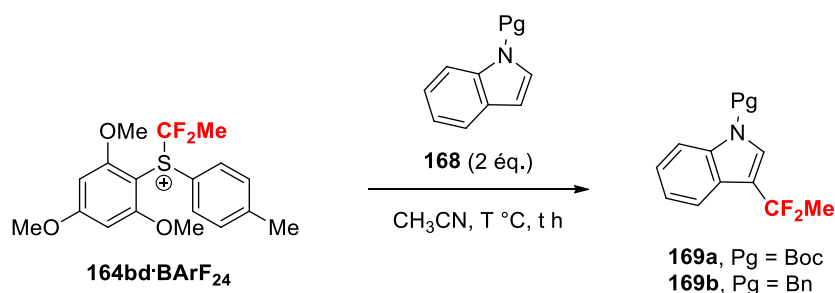
Le sel de sulfonium CF₂Me **164bd-BArF₂₄** a donc été synthétisé en quatre étapes avec un rendement global de 47% à partir du 4-méthylthiophénol **161b**, un réactif commercial et peu onéreux. Par ailleurs, la synthèse a été conduite sur une échelle de 4 mmol et a permis de fournir 2 g du produit final avec un rendement satisfaisant de 80%. Enfin, il est à noter que ce réactif peut être conservé plusieurs semaines à -20 °C sans trace de dégradation. Avec une synthèse fiable développée, le potentiel d' α,α -difluoroéthylation du réactif **164bd-BArF₂₄** a été étudié.

2. Réactivité du sel de sulfonium

2.1. Fonctionnalisation de nucléophiles carbonés

Afin de tester la réactivité du sel de sulfonium **164bd-BArF₂₄** comme agent d' α,α -difluoroéthylation de nucléophiles carbonés, deux indoles *N*-protégés **168a-b** ont été choisis comme substrats modèles (Tableau 16). Pour favoriser la réaction de substitution électrophile du motif CF₂Me sur l'indole et former les indoles CF₂Me **169a-b** mais également pour des questions de solubilité du sel, le CH₃CN a été sélectionné comme solvant de réaction.

En présence d'un équivalent du sel de sulfonium **164bd-BArF₂₄**, à température ambiante et en utilisant l'indole *N*-Boc **168a**, seul le sel a été détecté par RMN du fluor après trente minutes de réaction sans qu'aucune dégradation de celui-ci n'ait été observée (entrée 1). Après seize heures de réaction, à température ambiante, la RMN du fluor du milieu réactionnel n'a révélé aucun produit d' α,α -difluoroéthylation et une dégradation du sel **164bd-BArF₂₄** a été observée puisque seulement 30% du sel demeuraient présents dans le milieu (entrée 2). Une augmentation de la température à 40 °C et une diminution du temps de réaction a donné des résultats similaires (entrée 3). Lorsque la réaction a été effectuée à 60 °C pendant trente minutes, la totalité du sel **164bd-BArF₂₄** a été dégradée (entrée 4). Le sel n'est donc stable qu'à température ambiante ou à une température inférieure. Le remplacement de l'indole *N*-Boc **168a** par l'indole *N*-Bn **168b**, plus riche en électrons, a donné des résultats similaires (entrées 5-8).



Entrée	Pg	T	t	Conversion en 169 (%)	% restant de sel 164bd·BArF₂₄
1	Boc	t.a.	0.5	0	100
2	Boc	t.a.	16	0	30
3	Boc	40	0.5	0	30
4	Boc	60	0.5	0	0
5	Bn	t.a.	0.5	0	100
6	Bn	t.a.	16	0	30
7	Bn	40	0.5	0	25
8	Bn	60	0.5	0	0

Tableau 16 : Étude de l' α,α -difluoroéthylation des indoles **168a-b** en présence du sel **164bd·BArF₂₄**.

L'organomagnésien **170** et l'organolithien **171** ont également été mis en présence du réactif **164bd·BArF₂₄** afin d'obtenir le phényle CF_2Me **172** (Schéma 52). Compte tenu du pKa des substrats **170** et **171** et de celui du CH_3CN , la réaction a été conduite dans le CH_2Cl_2 , un solvant également capable de solubiliser le sel. Que ce soit en présence du substrat **170** ou **171**, à température ambiante, le sel n'a ni réagi ni été dégradé au bout de trente minutes, une heure et deux heures de réaction.

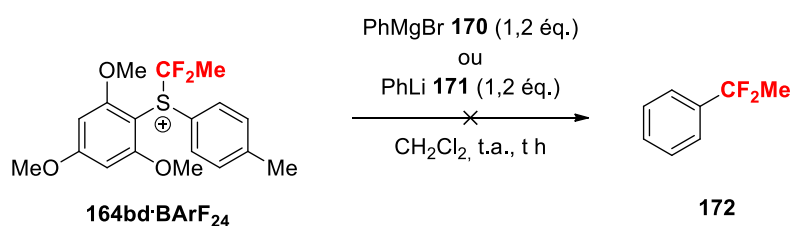
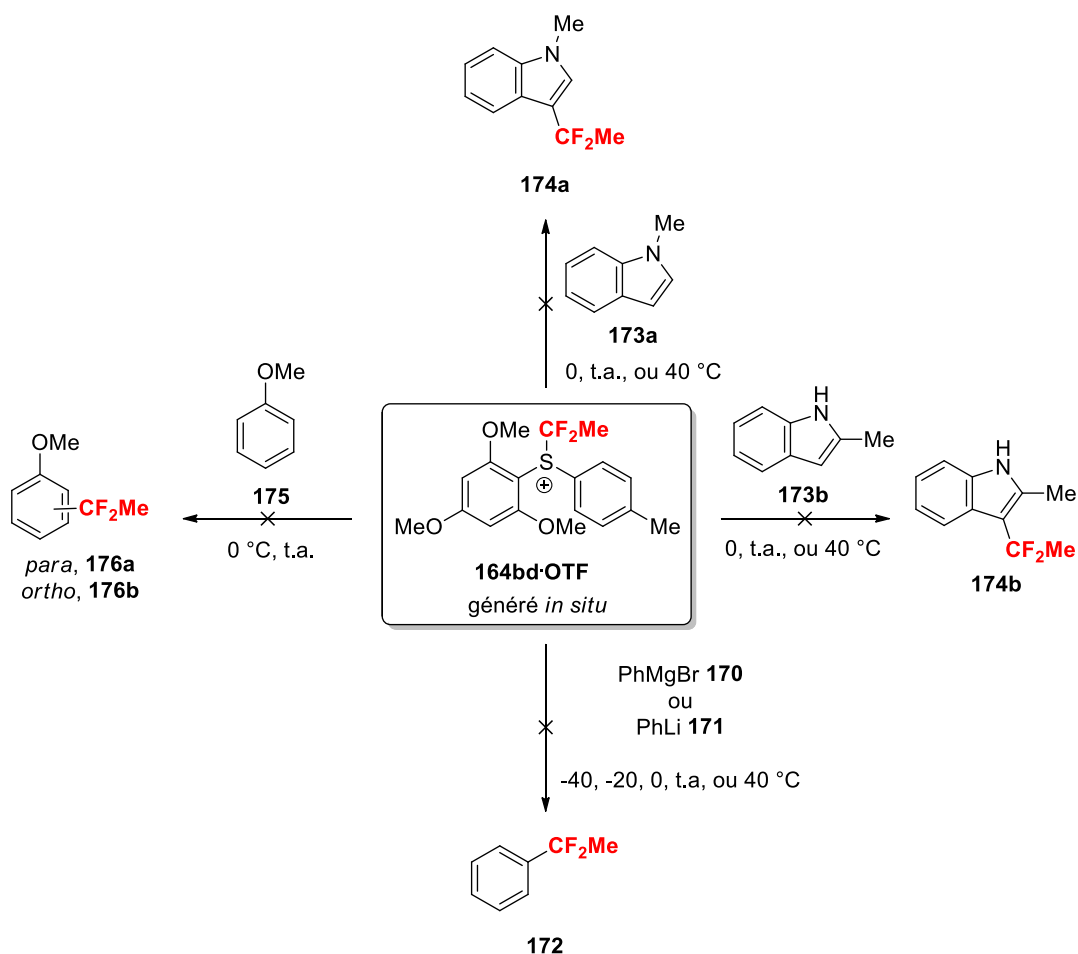


Schéma 52 : Tests pour la formation de l' α,α -difluoroéthylbenzène **172** à partir de **170** ou **171**.

Suite à ces premiers résultats décevants mais aussi de la difficulté d'utilisation du sel une fois isolé, il a été décidé de générer le sel *in situ* et de l'utiliser directement en solution pour tester son potentiel d' α,α -difluoroéthylation.

2.2. α,α -Difluoroéthylation de nucléophiles carbonés par génération du sel **164bd**·OTf*in situ*

En appliquant les conditions optimales précédemment déterminées, le sel **164bd**·OTf a été généré *in situ* dans le CH₃CN ou le CH₂Cl₂, deux solvants permettant sa solubilisation. Le nucléophile a ensuite été ajouté dans le milieu réactionnel pour tester la réactivité du sel en tant que réactif d' α,α -difluoroéthylation. Différentes classes de nucléophiles carbonés ont ainsi été mises en présence du sel **164bd**·OTf (Schéma 53). Néanmoins, le sel **164bd**·OTf n'a pas permis la formation du *N*-méthylindole CF₂Me **174a** ou du 2-méthylindole CF₂Me **174b** à 0 °C, t.a. ou 40 °C dans le CH₃CN comme dans le CH₂Cl₂. Par ailleurs, aucun produit de *N*-difluoroéthylation n'a été observé en présence de l'indole **173a**. Bien que le sel **164bd**·OTf ait été généré *in situ*, celui-ci s'est révélé une fois de plus inerte envers l'organomagnésien **170** et le lithien **171** à des températures basses (-40, -20 et 0 °C) comme à des températures plus élevées (t.a. et 40 °C), même par addition inverse. Enfin, les produits **176a** et **176b**, pouvant être générés à partir de l'anisole **175**, n'ont pas été observés à 0 °C comme à température ambiante.

Schéma 53 : Panel de nucléophiles carbonés mis en présence du sel **164bd**·OTf généré *in situ*.

Outre leur application pour la fonctionnalisation de nucléophiles, les sels de sulfonium fluorés ont également été utilisés pour générer des espèces cuivrées fluorées et ainsi effectuer des réactions de couplages croisés notamment avec des dérivés halogénés ou des acides boroniques.⁴⁰ **Erreur ! Signet non défini.**^{66,74,75,76,77,78} Par conséquent, basés sur les travaux reportés dans la littérature, quelques tests ont été menés en présence de CuI ou du complexe $K[(CuO\text{t}Bu)_2]$ ⁷⁹ et du sel **164bd-OTf** généré *in situ*. Néanmoins, quelle que soit la température (0 °C, température ambiante ou 40 °C) le dérivé $CuCF_2Me$ **133** n'a jamais été détecté par RMN du fluor.

3. Conclusion

Après une étape conséquente d'optimisation, le sel de sulfonium CF_2Me **164bd-BArF₂₄** a été synthétisé en quatre étapes en partant du 4-méthylthiophénol. Sa réactivité a ensuite été examinée avec des nucléophiles carbonés. Toutefois, ni les indoles **168**, ni l'organomagnésien **170**, ou encore l'organolithien **171** n'ont été fonctionnalisés en présence de ce réactif. Cela peut possiblement s'expliquer par un problème de balance réactivité/stabilité du réactif **164bd-BArF₂₄**.

L'étude du sel **164bd-OTf** généré *in situ* a également été réalisée. Cependant, cette alternative n'a pas non plus rendu possible la transformation des indoles **173a-b**, des réactifs **170** et **171** ou encore de l'anisole **175**. Au cours des essais réalisés seul l'anion OTf a pu être α,α -difluoroéthylé pour donner le produit non-désiré **167**. Les différents résultats apportés par les expériences ont amené à concevoir d'autres stratégies pour développer un réactif électrophile CF_2Me .

IV. Mise au point d'ylures de sulfonium α,α -difluoroéthylés et étude de leur réactivité

Les ylures de sulfonium comportant un motif CF_3 , CF_2H et CHF_2 ont rendu possible la fonctionnalisation de divers nucléophiles, comme décrit au début de ce chapitre.^{57,58,59} Tout comme pour les sels de sulfonium, aucun analogue CF_2Me n'a encore été décrit. Par

⁷⁴ Shen, Q.; Liu, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6679-6687.

⁷⁵ Koike, T.; Akita, M. *J. Fluorine Chem.* **2014**, 167, 30-36.

⁷⁶ Xu, J.; Liu, X.; Fu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 585-594.

⁷⁷ Zhang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 6580-6589.

⁷⁸ Li, G.-B.; Zhang, C.; Song, C.; Ma, Y.-D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 155-181.

⁷⁹ a) Zanardi, A.; Novikov, M. A.; Martin, E.; Benet-Buchholz, J.; Grushin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 20901-20913. b) Novák, P.; Lishchynskyi, A. Grushin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 7767-7770.

conséquent, en accord avec les objectifs du projet, la synthèse des réactifs CF₂Me de ce type et leur potentiel d' α,α -difluoroéthylation ont été étudiés.

1. Schéma rétrosynthétique et étapes clés

Les synthèses reportés par Shen^{57,58,59} ainsi que la voie de synthèse précédemment optimisée pour accéder aux sulfoxydes **165** ont permis d'envisager une rétrosynthèse de l'ylure **177** en cinq étapes (Schéma 54). L'ylure de sulfonium CF₂Me **177** pourrait être obtenu par addition d'un carbène de rhodium sur le sulfane **178**. Par une étape de réduction, il serait possible d'obtenir le sulfane **178** à partir du sulfoxyde **165**, quant à lui synthétisé en trois étapes, à partir d'un thiophénol substitué **161**, selon la synthèse décrite précédemment.

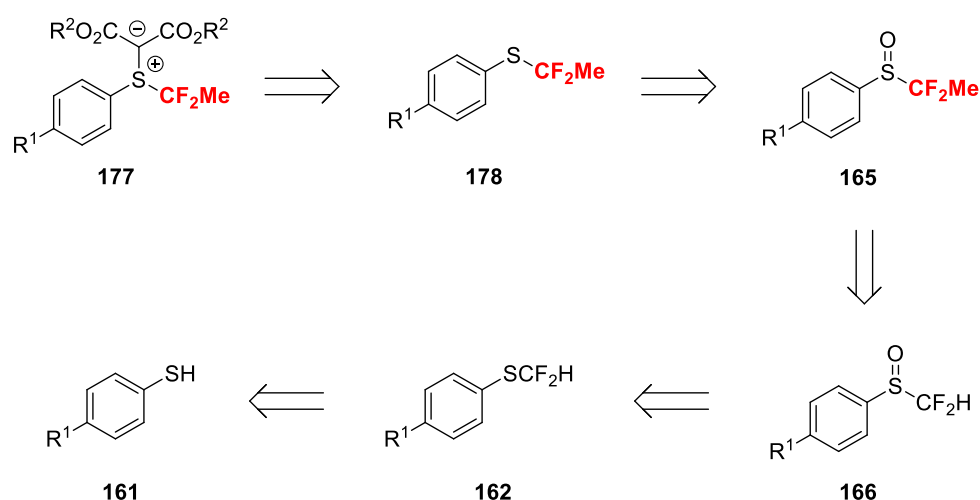


Schéma 54 : Rétrosynthèse de l'ylure de sulfonium **177**.

Plusieurs avantages se dégagent de ce schéma rétrosynthétique. Tout d'abord, sur les cinq étapes nécessaires pour synthétiser les ylures **177**, trois sont d'ores et déjà validées. Par ailleurs, un panel d'ylures CF₂Me **177** pourrait être synthétisé par fonctionnalisation du thiophénol de départ **161**. Enfin, la structure des ylures **177** pourrait également être modifiée par diversification du groupement alkyle des esters. Ces différentes modifications de structure pourraient permettre de jouer sur la réactivité des ylures **177**, comme l'a démontré Shen.^{57,58,59}

2. Synthèse des ylures de sulfonium

Le schéma rétrosynthétique proposé a permis d'envisager la synthèse d'un panel d'ylures comportant des ylures électroenrichis **177aa** et **177ba** et électroappauvris **177bb** et **177bc** (Figure 17). Au vu de la faible réactivité des ylures alkylés **91a-c** reportés par Shen, aucune synthèse d'ylure de type alkyle n'a été envisagée.

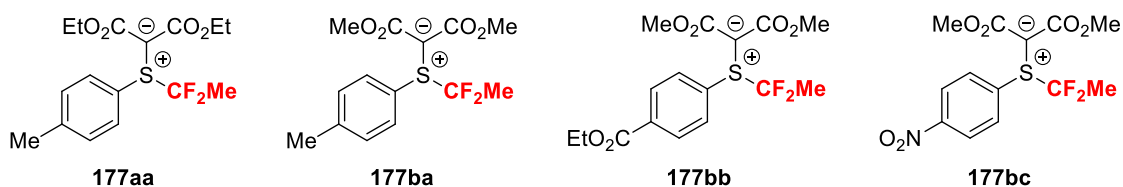
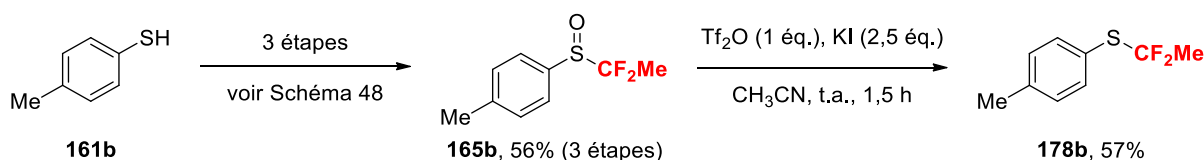


Figure 17 : Panel d'ylures 177 envisagés.

2.1. Synthèse des ylures **177aa** et **177ba**

La réduction du sulfoxyde **165b** en sulfane **178b** a été étudiée en utilisant différentes conditions reportées dans la littérature.^{80,81,82,83} Suite à ces différents essais, un seul système de réduction s'est avéré efficace (Schéma 55).⁸¹ En présence d'un équivalent de Tf_2O et de 2,5 équivalents de KI à température ambiante, le sulfoxyde **165b** a été converti en sulfane **178b** avec un rendement moyen de 57%. Il a donc été possible d'obtenir le sulfane **178b** en quatre étapes avec un rendement global de 32%.


 Schéma 55 : Synthèse du (α,α -difluoroéthyl)(*p*-tolyl)sulfane **178b**.

Une fois ce précurseur clé synthétisé, l'étude de la synthèse des ylures **177aa** et **177ba** a été menée, basée sur les conditions optimisées par Shen, sur une échelle de 0,6 mmol (Tableau 17).⁵⁷ Toutes les réactions ont été effectuées dans le CH_2Cl_2 et ont été catalysées par 1 mol% de catalyseur de rhodium. En présence de $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ et de diazomalonate de diéthyle **93**, des rendements isolés moyens de 53 et 52% ont été obtenus à 40 ou 20 °C (entrées 1 et 2). Le remplacement du $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ par le $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$ a donné des résultats comparables à 40 °C (entrée 3). Toutefois, en présence de $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$ et par une diminution de la température de 20 °C, il a été possible de former l'ylure **177aa** avec un meilleur rendement de 63% (entrée 4). En effet, en diminuant la température, il est possible que la dimérisation du carbène de rhodium formé à partir du diazomalonate de diéthyle **93** soit minimisée (Figure 18). L'utilisation du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ a permis une nette augmentation de rendement et ainsi d'obtenir un bon rendement de 86% à 40 °C et un rendement légèrement inférieur de 75% à 20 °C (entrées 5 et 6). Cette amélioration de rendement par une augmentation de la température peut être expliquée par la plus faible solubilité du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ dans le CH_2Cl_2 en comparaison avec le $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ et le $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$. En effet, l'augmentation

⁸⁰ Karimi, B.; Zareyee, D. *Synthesis* **2003**, 12, 1875-1877.

⁸¹ Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Karimi, A. *Synthesis* **2008**, 16, 2543-2546.

⁸² Sousa, S. C. A.; Fernandes, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6872-6876.

⁸³ Ding, F.; Jiang, Y.; Gan, S.; Bao, R. L.-Y.; Lin, K.; Shi, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3427-3430.

de la température pourrait permettre d'augmenter la solubilité du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ et donc sa capacité à former le carbène de rhodium avec le diazomalonate de diéthyle **93**.

Entrée	[Rh]	T °C	Rendement isolé 177aa (%)
1	$\text{Rh}_2(\text{esp})_2$	40	53
2	$\text{Rh}_2(\text{esp})_2$	20	52
3	$\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$	40	48
4	$\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$	20	63
5	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	40	86
6	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	20	75

Tableau 17 : Optimisation de la synthèse de l'ylure **177aa**.

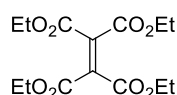


Figure 18 : Sous-produit formé à partir de **93** en présence d'une catalyse au rhodium.

En résumé, en partant du 4-méthylthiophénol **161b** il a été possible, en trois étapes, de former le sulfoxyde **165b** réduit en sulfane **178b** lui-même ensuite converti en ylure de sulfonium CF_2Me **177aa** en présence de 1 mol% de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ et d'un équivalent de diazomalonate de diéthyle **93** dans le CH_2Cl_2 à 40 °C (Schéma 56). Le remplacement du diazomalonate de diéthyle **93** par le dérivé diméthyle a permis l'obtention de l'ylure CF_2Me **177ba** avec un rendement inférieur de 64% sur une échelle de 2,1 mmol en utilisant des conditions similaires.

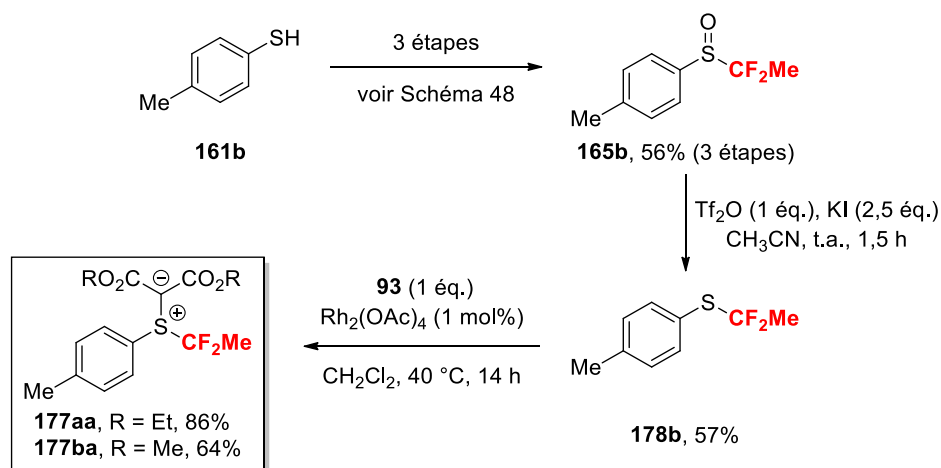


Schéma 56 : Synthèse des ylures **177aa** et **177ba** à partir du 4-méthylthiophénol **161b**.

Les produits désirés **177aa** et **177ba**, synthétisés en cinq étapes avec des rendements globaux respectifs de 27 et 20%, seront par la suite testés en tant qu'agent d' α,α -difluoroéthylation. La synthèse des ylures **177aa** et **177ba** ayant été réalisées avec succès, les efforts se sont ensuite concentrés vers la synthèse d'ylures CF_2Me appauvris en électrons.

2.2. Synthèse des ylures **177bb** et **177bc**

Dans un premier temps, la synthèse de l'ylure fonctionnalisé par un aromatique substitué en position *para* par un ester éthylique **177bb** a été étudiée (Schéma 57). La difluorométhylation du composé **161e** suivie d'une oxydation a fourni le sulfoxyde **166e** avec 55% de rendement sur deux étapes. Le traitement du sulfoxyde **166e** par du LiHMDS en présence de MeI n'a malheureusement permis de former que des traces du produit alkylé **165e**, précurseur du sulfane **178e** lui-même nécessaire pour la synthèse de l'ylure **177bb**. En effet, le carbanion formé par déprotonation du groupement CF_2H est stabilisé, donc peu nucléophile. Basé sur cette hypothèse, il a été décidé de ne pas effectuer d'autres tests pour l'alkylation du sulfoxyde **166e**. Néanmoins, désireux d'obtenir un sel d'ylure appauvri en électrons, la synthèse de l'ylure α,α -difluoroéthylé substitué par un groupement nitro **177bc** a ensuite été étudiée.

De manière similaire aux synthèses précédentes, le sulfoxyde **166f** a été obtenu en deux étapes à partir du 4-nitrothiophénol **161f** avec un rendement moyen de 52% puis soumis aux conditions d'alkylation (LiHMDS, MeI) (Schéma 57). Néanmoins, aucune trace du sulfoxyde **165f** n'a été détecté par RMN du fluor. Par ailleurs, lorsque la transformation a été conduite en présence de quatre équivalents de MeI, aucun changement n'a été observé. La stabilité du carbanion généré en présence de LiHMDS et sa faible nucléophilie peuvent à nouveau expliquer l'échec de cette transformation.

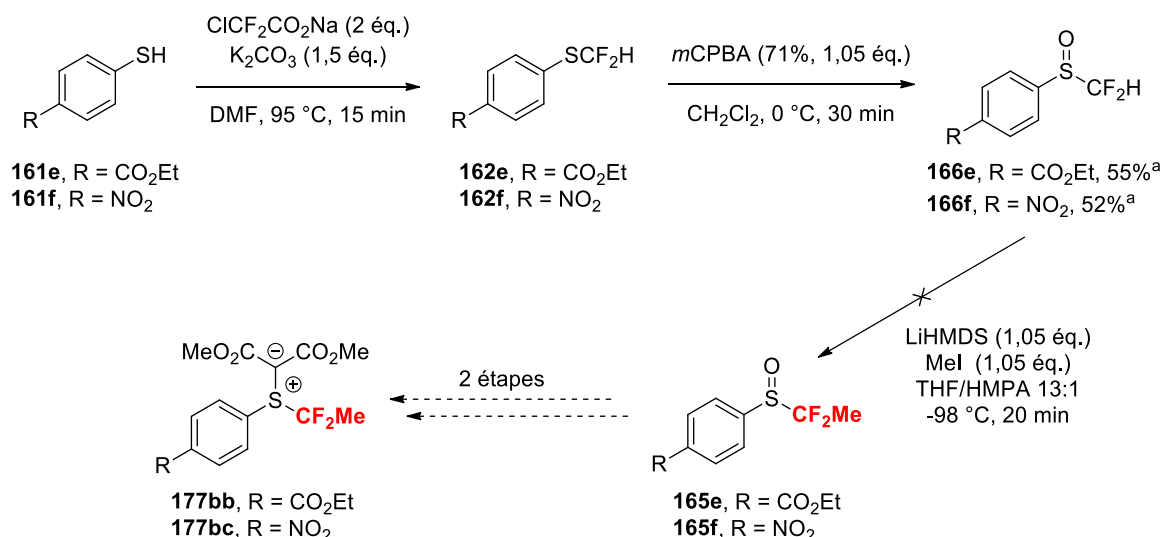


Schéma 57 : Voie de synthèse des ylures **177bb** et **177bc** à partir des thiophénol **161**. a : Rendements sur deux étapes.

Basées sur des travaux reportés par le groupe d'Olah en 2003, de nouvelles conditions réactionnelles ont été testées sur le sulfoxyde **166f** (Schéma 58).⁸⁴ Toutefois, en présence de deux équivalents de *t*BuOK et de quatre équivalents de MeI dans le DMF à -50 °C, seul le produit de départ a été détecté par RMN du fluor. Une autre voie de synthèse a donc été envisagée pour accéder à l'ylure **177bc**.

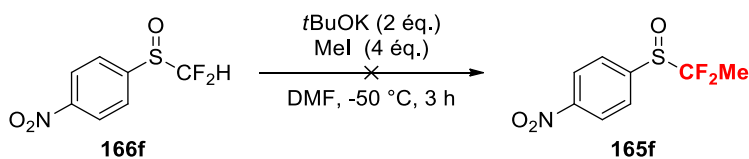


Schéma 58 : Conditions alternatives pour la synthèse du sulfoxyde **165g**.

Le sulfoxyde **165a** a été réduit en présence de Tf₂O et de KI pour former le sulfane **178a** avec un rendement quantitatif (Schéma 59).⁸¹ Un essai de nitration du cycle aromatique a ensuite été mené, dans un mélange HNO₃/H₂SO₄ à 0 °C pour former le sulfane **178f**, précurseur de l'ylure **177bc**. Cet essai s'est révélé infructueux puisqu'aucun composé fluoré n'a été détecté par RMN du fluor après une heure de réaction.

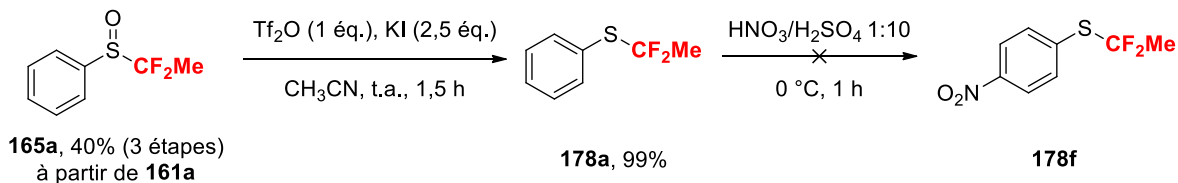


Schéma 59 : Synthèse alternative pour l'obtention du sulfane **178f**, précurseur de l'ylure **177bc**.

⁸⁴ Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4457-4463.

À défaut de trouver une voie de synthèse viable pour synthétiser l'ylure **177bc**, une solution a été d'envisager la synthèse de l'ylure substitué par le 3-nitrobenzène **177bd**, par nitration du sulfoxyde **165a** (Schéma 60). Néanmoins, en présence d'un mélange acide nitrique/acide sulfurique à 0 °C, le sulfoxyde **165g** n'a jamais été formé.

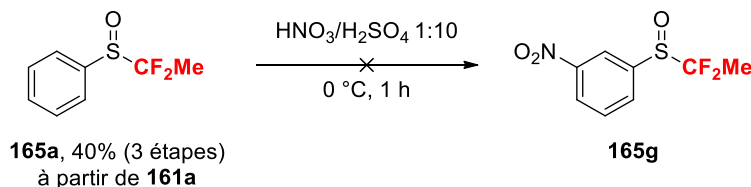


Schéma 60 : Voie de synthèse envisagée pour obtenir le sulfoxyde **165g**, précurseur de l'ylure **177bd**.

Une dernière alternative proposée pour former un ylure aromatique comportant un groupement nitro a été de synthétiser l'ylure **177be**, substitué par un groupement 4-méthyl-3-nitrobenzène (Schéma 61). Une substitution électrophile aromatique par traitement du sulfoxyde **165b** avec un mélange $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ 1:10 a permis de former le sulfoxyde **165h** avec un bon rendement de 61%. Le sulfoxyde **165h** a par la suite été réduit avec les conditions décrites précédemment pour former le sulfane correspondant **178h** avec 85% de rendement. Une rapide optimisation des conditions pour la formation de l'ylure **177be** à partir du sulfane **178h** a été conduite et le meilleur rendement obtenu pour l'ylure **177be**, seulement de 37%, a été observé lorsque la réaction a été conduite à 40 °C en présence du $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$. L'ylure **177be** a donc pu être synthétisé six étapes avec un faible rendement global de 11% en partant du 4-méthylthiophénol **161b**, un substrat commercial.

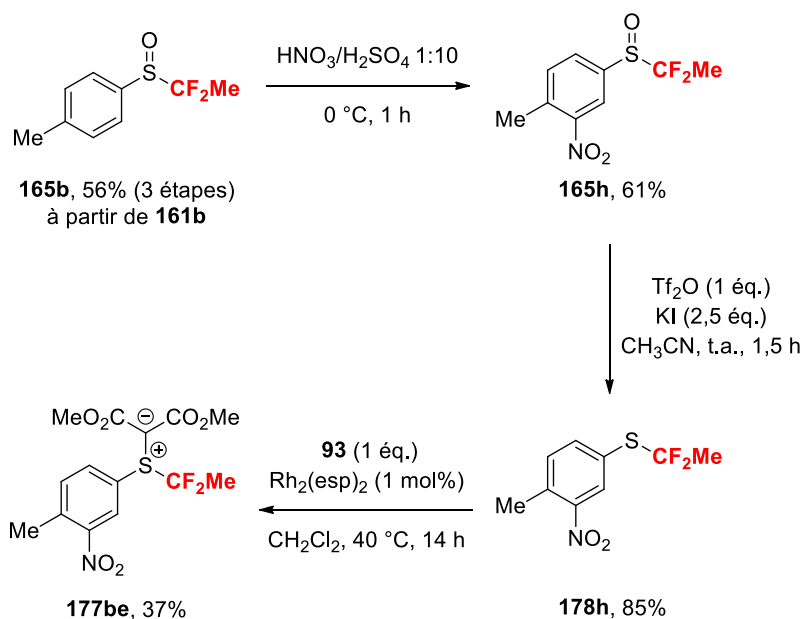


Schéma 61 : Synthèse de l'ylure **177be** à partir du sulfoxyde **165b**.

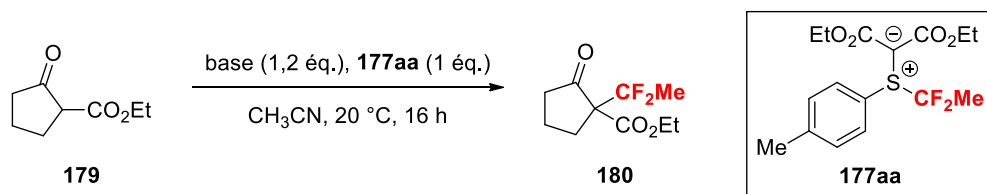
La voie de synthèse en cinq étapes envisagée a permis la formation de l'ylure **177aa**, substitué par un aryle riche en électrons et par deux esters éthyliques. Une simple modification du diazo malonate lors de la dernière étape a fourni l'analogue **177ba**, substitué par deux esters méthyliques. Par ailleurs, une étape supplémentaire de nitration du cycle aromatique a fourni l'ylure **177be**, cette fois substitué par un aryle plus appauvri en électrons. Par réaction avec des nucléophiles, le potentiel d' α,α -difluoroéthylation de ces réactifs sera étudié et permettra de déterminer si les différences de structure ont un impact sur la réactivité de l'ylure.

3. Réactivité des ylures de sulfonium

Basée sur les travaux de Shen, la réactivité des ylures **177aa**, **177ba** et **177be** a été testée en présence de substrats modèles de type β -céto ester, malonate et alcool.^{57,58,59}

3.1. α,α -Difluoroéthylation du β -céto ester **179**

En présence du réactif **177aa** dans un premier temps, l'influence de la base sur l' α,α -difluoroéthylation du céto-ester **179** a été étudiée (Tableau 18). À 20 °C dans le CH₃CN, les bases de type carbonate (entrées 1 à 3) n'ont pas permis la formation du produit d' α,α -difluoroéthylation **180**. Par ailleurs, après seize heures de réaction, le milieu réactionnel contenait encore du réactif **177aa**. L'utilisation de bases plus fortes a donc été envisagée. Néanmoins, en présence de NaH, *t*BuOK ou encore de LiHMDS, aucun produit fluoré n'a été détecté par RMN du fluor après seize heures de réaction (entrées 4 à 6), ceci indiquant l'échec de la transformation et également la dégradation du réactif **177aa** en présence d'une base forte. La réaction a également été étudiée en présence de bases azotées (entrées 5 à 9). En présence de DBU, des traces d'un nouveau produit fluoré pouvant correspondre au produit **180** ont été détectées par RMN du fluor. Présent en trop faible quantité, le produit n'a pu être isolé par chromatographie sur gel de silice.



Entrée	Base	Suivi de réaction (RMN du fluor)
1	Cs ₂ CO ₃	177aa
2	K ₂ CO ₃	177aa
3	Li ₂ CO ₃	177aa
4	NaH	pas de composés fluorés

Entrée	Base	Suivi de réaction (RMN du fluor)
5	<i>t</i> BuOK	pas de composés fluorés
6	LiHMDS	pas de composés fluorés
7	DBU	-94.1 ppm (dq, $J = 225.9, 19.8$ Hz), -97.0 ppm (dq, $J = 225.9, 19.8$ Hz).
8	TMG	177aa
9	pyridine	177aa
10	DMAP	177aa
11	Et ₃ N	177aa

Tableau 18 : Étude de l'influence de la base sur la formation du produit α,α -difluoroéthylé **180** en présence de **177aa**.

Les résultats prometteurs de l'entrée 7 ont donc amené à réitérer la réaction en présence de DBU à différentes températures. Toutefois, à 0 °C comme à 50 °C, le produit **180** n'a pas été formé et seul l'ylure **177aa** demeurait présent dans le milieu réactionnel après seize heures de réaction. Dans le but d'améliorer la transformation, la réaction a été conduite dans les conditions de l'entrée 7 mais cette fois en présence de l'ylure moins encombré **177ba**. De manière décevante, aucun produit fluoré n'a été observé par RMN du fluor après seize heures de réaction (Schéma 62).

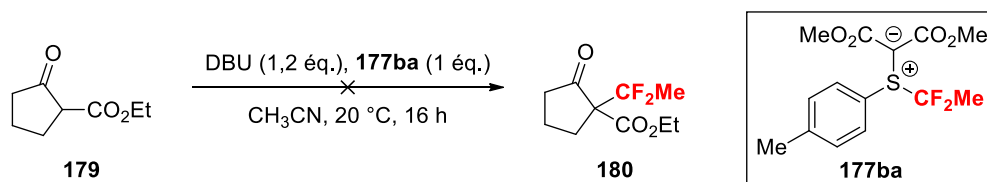


Schéma 62 : Test d' α,α -difluoroéthylation du substrat **179** en présence de DBU et du réactif **177ba**.

Les conditions réactionnelles décrites par Shen pour la trifluorométhylation de β -céto esters ont également été appliquées au substrat **179** en présence des ylures **177ba** et **177be**. Néanmoins, dans le DMF, à 40 ou à 100 °C, en présence de K₂CO₃ et de l'ylure **177ba** ou **177be**, le produit **180** n'a pas été formé et les ylures ont été dégradés (Schéma 63).

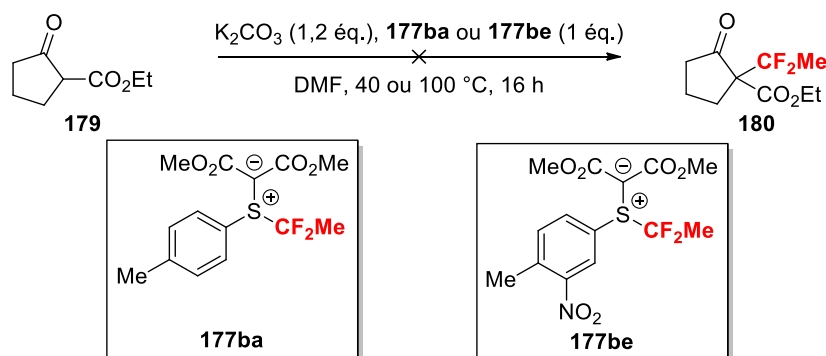


Schéma 63 : Application des conditions de Shen pour l' α,α -difluoroéthylation du substrat **180** en présence de **177ba** ou **177be**.

Malgré le panel de conditions testé, les résultats prometteurs obtenus en présence de DBU à 20 °C pour l' α,α -difluoroéthylation du β -céto ester **179** n'ont pas été améliorés (Tableau 18). Une autre classe de substrats, les malonates, a donc été étudiée.

3.2. α,α -Difluoroéthylation du phénylmalonate de diéthyle **181**

À partir des conditions développées par Shen (Schéma 29), plusieurs essais ont été menés pour convertir le substrat **181** en son dérivé CF_2Me **182** (Tableau 19). En solution dans le DMF, à 20 comme à 40 °C, le dérivé CF_2Me **182** n'a pas été formé que ce soit en présence de Cs_2CO_3 , de DBU ou de *t*BuOK et de l'ylure **177ba**. De la même manière, en présence de Cs_2CO_3 à 20 et à 40 °C, l'ylure **177be** n'a pas permis la formation du produit **182**.

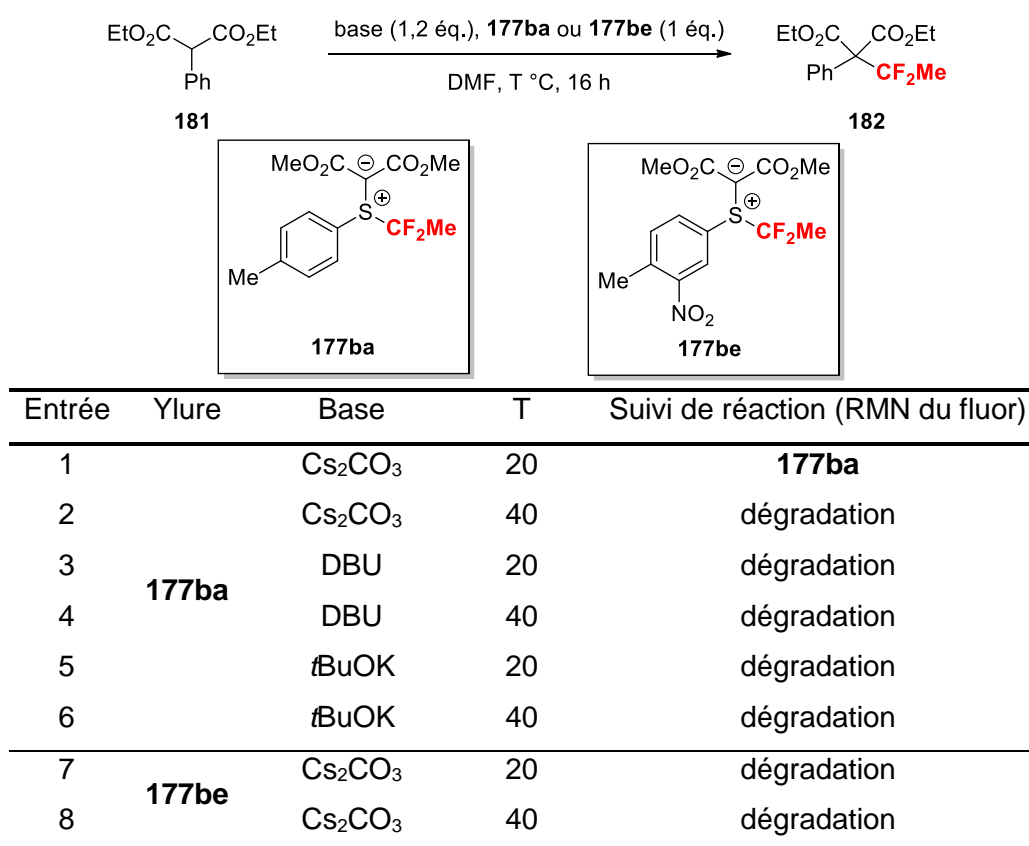


Tableau 19 : \u00c9tude de l' α,α -difluoro\u00e9thylation du malonate **181** en pr\u00e9sence des ylures **177ba** et **177be**.

Les diff\u00e9rents r\u00e9sultats d\u00e9cevants obtenus lors des essais d' α,α -difluoro\u00e9thylation du c\u00e9to-ester **179** et du malonate **181** ont indiqu\u00e9s que les ylures de sulfonium **177aa**, **177ba** et **178be** semblent inertes en tant qu'agents d' α,α -difluoro\u00e9thylation de nucl\u00e9ophiles carbon\u00e9s.

3.3. Difluoro\u00e9thylation du ph\u00e9nyl\u00e9thanol **183**

Les alcools, une classe de mol\u00e9cules importante, ont \u00e9t\u00e9 choisis pour \u00e9tendre l'\u00e9tude de la r\u00e9activit\u00e9 des ylures de sulfonium CF_2Me synth\u00e9tis\u00e9s. En effet, au-del\u00e0 de leur importance,

ils se sont révélés compatibles en présence d'un acide de Lewis avec l'ylure CF_2H **98c** (Schéma 26) et présence de NaH avec l'ylure CH_2F **102a**.

Compte-tenu de la dégradation observée pour les ylures CF_2Me en présence de bases (Tableau 18 et Tableau 19), seuls des tests en conditions acides ont été menés. Par ailleurs, l'ylure **177be**, le plus appauvri en électrons et donc le plus réactif, a été choisi comme agent d' α,α -difluoroéthylation.

Différents acides de Lewis ont été mis en présence de l'alcool **183** et de l'ylure **177be** dans le CH_2Cl_2 à 30 °C (Schéma 64). Parmi tous les acides de Lewis testés, les sels avec un contre-ion BF_4^- ont permis la formation d'un produit fluoré avec une conversion de 10 à 20%, produit présentant un déplacement chimique et une constante de couplage cohérents avec le produit attendu **184** (RMN ^{19}F : -60.5 (q, $J = 13.4$ Hz)). Cependant, après évaporation du solvant de réaction, le produit n'a jamais pu être observé même lorsque l'échelle de la réaction a été augmentée (0,05 à 0,6 mmol). Compte-tenu de la masse molaire du produit désiré **184** et de la volatilité du produit formé, il a été conclu que le produit observé n'était pas celui-attendu. Au vu des résultats, aucun autre test n'a été réalisé pour la formation du dérivé CF_2Me **184**.

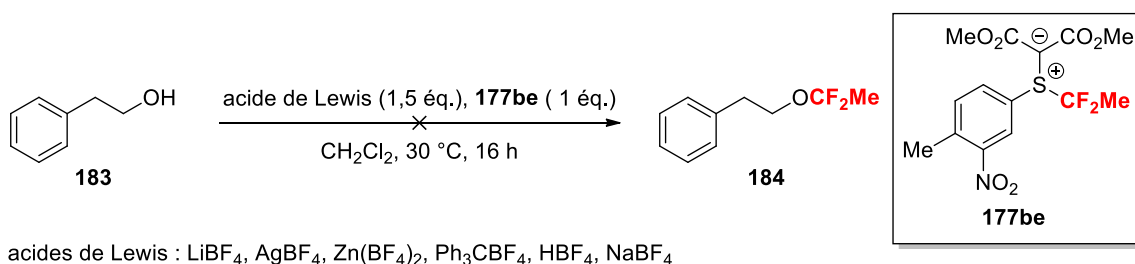


Schéma 64 : Essais réalisés pour l' α,α -difluoroéthylation de l'alcool **183**.

3.4. Formation de l'espèce CuCF_2Me

La dernière stratégie envisagée pour la formation de molécules CF_2Me , par analogie avec l'ylure CF_3 reporté par Shen,⁵⁷ a été la formation d'arènes et d'hétéroarènes CF_2Me . En effet, en présence de $\text{Cu}(0)$ et de l'ylure **177be**, l'espèce $[\text{CuCF}_2\text{Me}]$ **133** pourrait être générée *in situ* et réagir avec des iodures d'aryles et des iodures d'hétéroaryles selon un couplage croisé de type Ullman. L'iodobenzène **185a** et la 2-iodopyridine **185b** ont été soumis à deux types de conditions : des conditions dures (conditions A) ou des conditions plus douces (B) (Schéma 65). Qu'importe les conditions, seul l'ylure **177be** a été détecté dans le milieu réactionnel après six heures et quinze heures de réaction. Ces expériences démontrent une fois de plus l'inefficacité des ylures **177aa**, **177ba**, **177be**.

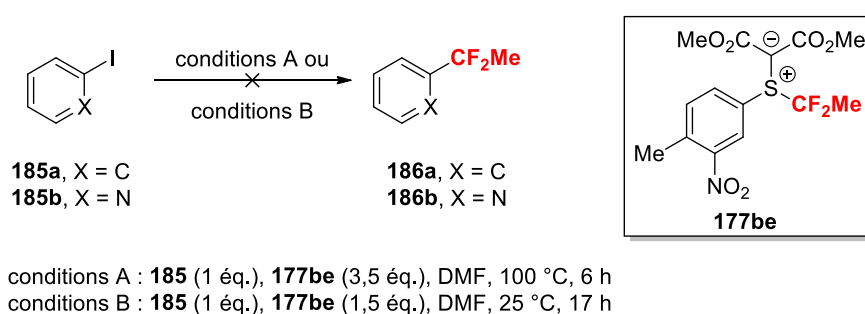


Schéma 65 : Essais d' α,α -difluoroéthylation des dérivés iodés **185 en présence de cuivre et du réactif **177be**.**

V. Conclusion

De par l'importance du motif CF_2Me en chimie médicinale, le développement de nouvelles méthodologies pour l'accès direct à des molécules CF_2Me a été étudié au travers de trois stratégies. La première stratégie avait pour objectif la synthèse d'arènes CF_2Me à partir d'acides boroniques aromatiques et d'iodobenzènes en présence de l'espèce cuivrée $[\text{CuCF}_2\text{Me}]$ **133**, généré à partir du TMSCF_2Me **134**, décrit par le groupe de Hu.⁶⁶ Bien que le TMSCF_2Me ait été formé, cette espèce volatile n'a jamais pu être isolée empêchant ainsi la formation du $[\text{CuCF}_2\text{Me}]$ **133** et son utilisation.

En conséquence, une deuxième stratégie ayant cette fois pour objectif la synthèse d'un sel de sulfonium électrophile source du motif CF_2Me a été explorée. Une étape conséquente d'optimisation a permis la synthèse et l'isolement du sel de sulfonium **164bd**· BARF_{24} avec un rendement global de 47% en quatre étapes. Néanmoins, ce sel de sulfonium s'est révélé inerte en tant qu'agent d' α,α -difluoroéthylation même en présence de substrats considérés comme réactifs avec ce type d'espèce électrophile. Par ailleurs, en présence de cuivre, aucune espèce $[\text{CuCF}_2\text{Me}]$ **133** n'a été formée. Ainsi, l' α,α -difluoroéthylation de nucléophiles carbonés a été envisagée en présence du sel de sulfonium **164bd**· OTf généré *in situ*. Toutefois, ce sel moins stable et donc plus réactif n'a pas permis la formation de molécules CF_2Me .

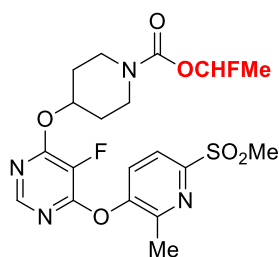
De ce fait, la synthèse d'un autre type de réactif électrophile, des ylures de sulfonium α,α -difluoroéthylés, a été réalisée. En cinq et six étapes, trois ylures de sulfonium **177aa**, **177ba** et **177be** présentant des différences structurelles ont été obtenus avec des rendements globaux de 27, 20 et 11%, respectivement. La réactivité de ces ylures a par la suite été étudiée en présence d'un β -cétoester, d'un malonate et d'un alcool primaire. Une fois de

plus, ces réactifs se sont avérés inertes pour la synthèse de molécules CF_2Me mais également pour la formation du $[\text{CuCF}_2\text{Me}]$ **133**.

En définitive, deux types de réactifs électrophiles α,α -difluoroéthylés ont été synthétisés mais n'ont montré aucune réactivité vis-à-vis de nucléophiles. Malgré ces réactivités décevantes, des compétences et connaissances ont été acquises pour la synthèse de réactifs fluorés de type sel de sulfonium et ylure de sulfonium. Désireux de mettre à profit ces compétences et connaissances, un nouveau projet a été élaboré pour la synthèse de molécules comportant un motif fluoré sous-exploré à ce jour.

C. Développement d'une voie d'accès directe à des molécules O-monofluoroéthylées

Grâce aux propriétés singulières de l'atome de fluor, de nombreux composés d'intérêt, en agrochimie et en chimie médicinale, contiennent un motif fluoré. De ce fait, la communauté scientifique s'est récemment intéressée à des groupements fluorés prometteurs tels que le motif CF_2H ,⁸⁵ SCF_3 ⁸⁶ ou encore OCF_3 .⁸⁷ Néanmoins, certains groupements fluorés restent pourtant aujourd'hui sous-explorés malgré leur potentiel, notamment en chimie médicinale. Le motif OCHFMe , présent au sein de la molécule bioactive **187**, fait parti de cette catégorie et a par conséquent été l'objet de nos investigations (Figure 19).⁸⁸



187

régulateur du taux de glucose sanguin

Figure 19 : Structure de la molécule bioactive 187 contenant un groupement fluoré OCHFMe.

⁸⁵ Zafrani, Y.; Yeffet, D.; Sod-Moriah, G.; Berliner, A.; Amir, D.; Marciano, D.; Gershonov, E.; Saphier, S. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 797-804. b) Sessler, C. D.; Rahm, M.; Becker, S.; Goldberg, J. M.; Wang, F.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9325-9332. c) Belhomme, M.-C.; Poisson, T.; Pannecoucke, X. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7205-7211.

⁸⁶ a) Toulgoat, F.; Alazet, S.; Billard, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2415-2428. b) Xu, X.-H.; Matsuzaki, K.; Shibata, N. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731-764. c) Barata-Vallejo, S.; Bonesi, S.; Postigo, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7150-7182.

⁸⁷ a) Besset, T.; Jubault, P.; Pannecoucke, X.; Poisson, T. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1004-1010. b) Tlili, A.; Toulgoat, F.; Billard, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11726-11735.

⁸⁸ Buzard, D. J.; Kim, S. H.; Lehmann, J.; Han, S.; Calderon, I.; Wong, A.; Kawasaki, A.; Narayanan, S.; Bhat, R.; Gharbaoui, T.; Lopez, L.; Yue, D.; Whelan, K.; Al-Shamma, H.; Unett, D. J.; Shu, H.-H.; Tung, S.-F.; Chang, S.; Chuang, C.-F.; Morgan, M.; Sadeque, A.; Chu, Z.-L.; Leonard, J. N.; Jones, R. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 4332-4335.

I. État de l'art – synthèse de molécules O-monofluorométhylées

Malgré l'intérêt du motif OCHFMe comme en atteste la molécule bioactive **187**, seules quatre méthodes ont été décrites pour la construction de ce motif. En 1995, le groupe de Schlosser a décrit la première synthèse de molécules OCHFMe, les fluoroéthylcarboxylates **188a** et **188b**, en deux étapes (Schéma 66).⁸⁹ À partir d'esters d'énols **189** et en présence de $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ et de NBS, les intermédiaires 2-bromo-1-fluoroéthylcarboxylates **190a** et **190b** ont été formés avec de bons rendements de 75 et 80%, respectivement. Une seconde étape de réduction en présence $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ a permis de former les composés désirés **188a** et **188b** avec 75 et 62% de rendement. Cette méthodologie, bien qu'ayant rendu possible la synthèse des premières molécules comportant le motif OCHFMe, nécessite deux étapes ainsi que l'utilisation de réactifs toxiques. Par ailleurs, seuls deux exemples ont été décrits et aucun ne présente de structure aromatique.

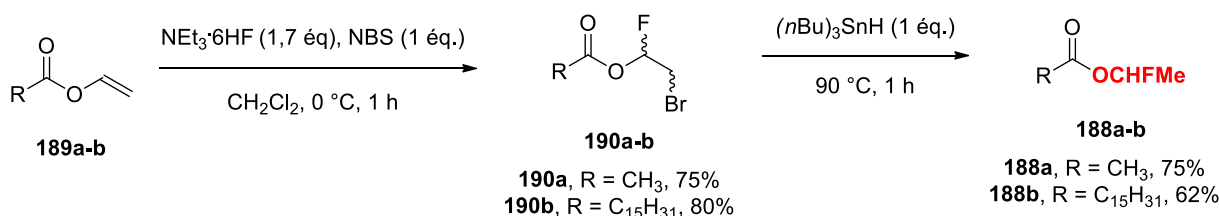


Schéma 66 : Synthèse des fluoroéthylcarboxylates **188a** et **188b**.

La synthèse d'une molécule contenant le motif OCHFMe a également été réalisée en 2000 par le groupe de Sekiya, cette fois par un mécanisme d'adsorption du 1-éthoxy-1,1,2,2-tétrafluoroéthane **191** (Schéma 67).⁹⁰ Par adsorption du substrat **191** sur du fluorure d'aluminium poreux (PAF), en présence de F_2 , le 1,1,2,2-tétrafluoro-1-(1-fluoroéthoxy)éthane **192** a été formé avec un rendement de 58% (déterminé par GC). L'utilisation du matériau poreux PAF s'est révélé être cruciale pour le succès de la réaction. En effet, lorsque la réaction a été conduite sans support et seulement en présence de F_2 , aucun produit **192** n'a été formé. Selon les auteurs, le substrat, de par sa taille, pénètre dans les pores du PAF et s'adsorbe sur sa surface ce qui le protège et évite le clivage des liaisons C–C par le F_2 .

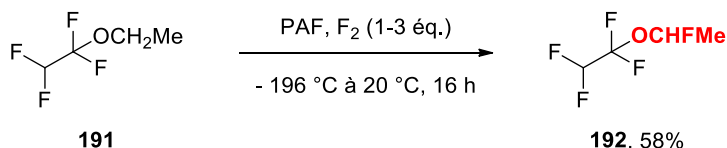


Schéma 67 : Synthèse du composé **192** comportant le motif OCHFMe.

⁸⁹ Limat, D.; Guggisberg, G.; Schlosser, M. *Liebigs Ann.* **1995**, 849-853.

⁹⁰ Quan, H.-D.; Tamura, M.; Murata, J.; Gao, R.-X.; Sekiya, A. *J. Fluorine Chem.* **2000**, 106, 121-125.

Néanmoins, tout comme pour la méthodologie reportée par Schlosser, cette méthode utilise des réactifs toxiques. De plus, la méthode nécessite une température extrêmement basse et n'a permis de former qu'un seul exemple. Cette méthode peut donc être considérée comme anecdotique.

Une autre méthode a été développée en 2006 par Fuchigami pour la synthèse de motif OCHFMe, basée sur la fluoration anodique des dialkylcarbonates et des esters **193a-d** (Schéma 68).⁹¹ Soumis à un courant de 100 mA.cm⁻² en présence de NEt₃.6HF et en l'absence de solvant, le fluoro carbonate **194a** a été formé avec un bon rendement RMN ¹⁹F de 82% à partir du diéthylcarbonate **193a**. Lorsque les conditions réactionnelles ont été appliquées au carbonate dissymétrique **193b**, le produit désiré **194b** a été formé avec un rendement RMN ¹⁹F de 47% et seulement 2% du produit non-désiré **195** ont été détectés. Ce résultat indique que la réaction est régiosélective puisque la fluoration s'effectue sur la position la plus substituée. L'acétate d'éthyle **193c** et le propionate d'éthyle **193d** ont également été utilisés et ont uniquement fourni les produits OCHFMe **194c** et **194d** avec des rendements RMN ¹⁹F moyens de 44 et 37%, respectivement. Il est à noter qu'en présence de solvants organiques, seuls de faibles rendements en produits **194a-d** ont été déterminés, le solvant étant majoritairement oxydé dans ces conditions drastiques. En effet, le fort potentiel d'oxydation appliqué est un inconvénient majeur et induit ainsi des problèmes de tolérance fonctionnelle.

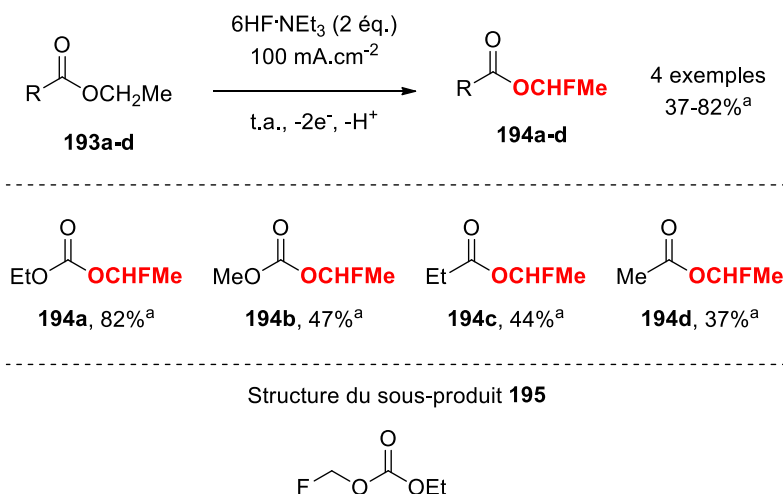


Schéma 68 : Synthèse des dérivés OCHFMe 194a-d. a: Les rendements ont été déterminés par RMN ¹⁹F.

⁹¹ Hasegawa, M.; Ishii, H.; Cao, Y.; Fuchigami, T. *J. Electrochem. Soc.* **2006**, *153*, D162.

Enfin en 2015, le groupe de Groves a décrit une séquence de décarboxylation/fluoruration catalytique d'acides carboxyliques **196** pour former les dérivés fluorés correspondants **197** en présence de la $[Mn(tmp)]Cl$ **198** (Schéma 69).⁹² Une brève optimisation des conditions a été menée et a montré qu'en présence de 2,5 mol% de la porphine **198**, de 2,4 équivalents de $NEt_3 \cdot 3HF$ en tant que source de fluorure, de 3,3 équivalents d'iodosylbenzène comme oxydant et d'un équivalent d'acide benzoïque comme additif, quatre exemples de molécules comportant le motif $OCHFMe$ **197a-d** ont été formées. À partir de l'acide carboxylique **196a** substitué par un groupement phénoxy-5-(trifluorométhyl)pyridine riche en électrons, il a été possible de former uniquement le dérivé fluoroéthoxy **197a** avec un bon rendement de 74%. Les conditions réactionnelles ont également été tolérantes envers un cycle aromatique disubstitué par des halogènes **196b** et ont fourni le produit correspondant **197b** avec 70% de rendement. Par ailleurs, deux dérivés de molécules d'intérêt, le dérivé $OCHFMe$ de l'estrone **197c** et le dérivé de l'artémisinine **197d**, ont été synthétisés avec des bons rendements respectifs de 65 et 61% à partir des acides carboxyliques correspondants **196b-d**. Toutefois, cette réaction n'a été conduite qu'à partir de dérivés aromatiques.

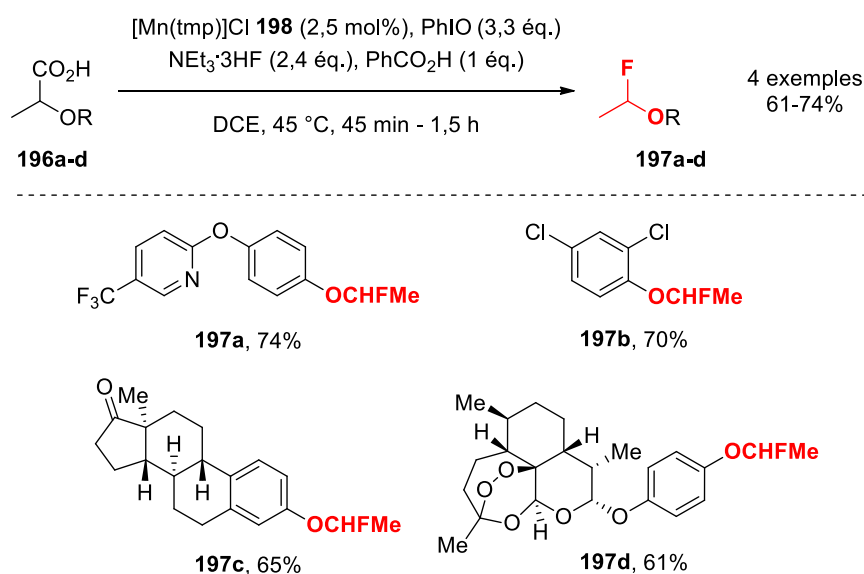


Schéma 69 : Synthèse des dérivés $OCHFMe$ **197a-d** à partir des acides carboxyliques **196a-d**.

Afin d'étendre le potentiel de cette méthodologie, les conditions réactionnelles ont été appliquées en conditions radiochimiques, après une brève optimisation (Schéma 70). En présence de fluorure $^{18}F^-$ et avec un temps de réaction de seulement dix minutes, le composé radiomarqué ^{18}F -**197b** a été synthétisé avec un rendement radiochimique modeste de 38%.

⁹² Huang, X.; Liu, W.; Hooker, J. M.; Groves, J. T. *Angew.Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5241-5245.

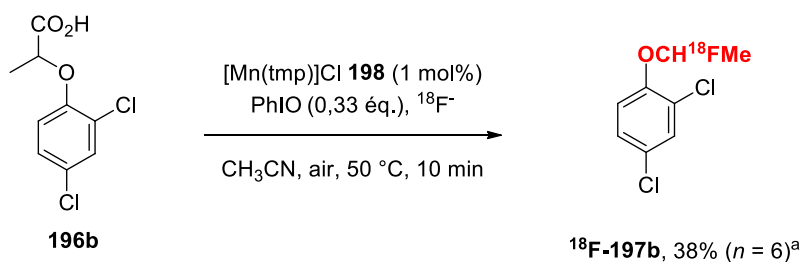


Schéma 70 : Synthèse du dérivé OCHFMe 197b radiomarcué au fluor 18. a : Le rendement radiochimique est une moyenne déterminée sur 6 expériences.

Entre 1995 et 2015, quatre méthodes ont été décrites et ont permis la synthèse de onze molécules contenant le motif fluoré OCHFMe. Parmi ces molécules figurent à la fois des dérivés alkyles et aromatiques, obtenus avec des rendements moyens à bons. Par ailleurs, la méthodologie développée par le groupe de Groves a permis la synthèse d'une molécule contenant le motif $OCH^{18}FMe$. Néanmoins, toutes ces approches utilisent des réactifs toxiques, possèdent une tolérance fonctionnelle faible et une étendue d'application peu développée.

II. Objectifs du projet de recherche

Les différentes méthodologies décrites précédemment présentent des désavantages notables. Par conséquent, le développement d'une nouvelle méthodologie basée sur une voie d'accès directe à des composés substitués par un groupement OCHFMe sans utilisation de réactifs toxiques et permettant de synthétiser un large panel de molécules présente un fort intérêt. Basée sur les travaux réalisés pour la synthèse de molécules substituées par un motif CF_2Me , la synthèse d'un réactif électrophile en tant qu'agent de monofluoroéthylation a été envisagée (Schéma 71). Ce réactif pourrait par la suite permettre de fonctionnaliser différents substrats, dont des phénols et des alcools et ainsi fournir les molécules cibles OCHFMe.

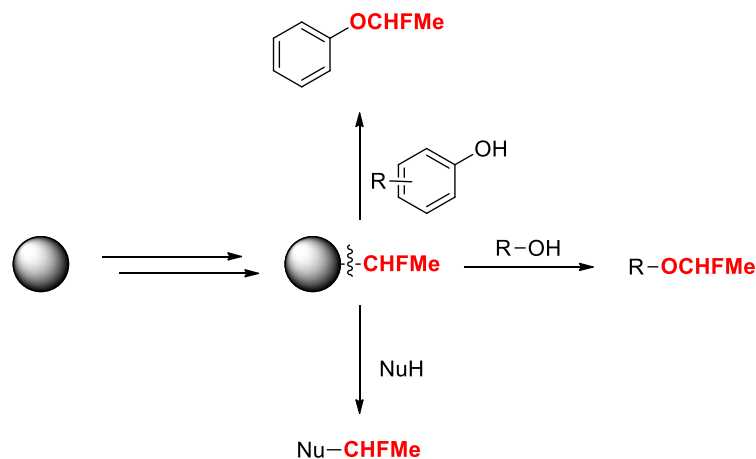


Schéma 71 : Stratégie envisagée pour la synthèse de molécules OCHFMe et NuCHFMe.

III. Synthèse d'un sel de sulfonium monofluoroéthylé

La mise au point d'un sel de sulfonium en tant que réactif électrophile pour la formation d'une liaison O-CHFMe apparaît donc comme une stratégie viable et directe.

1. Schéma rétrosynthétique et étapes clés du sel de sulfonium 199a

Les précédents travaux reportés dans la littérature et les études réalisées pour la synthèse du sel de sulfonium **164bd** ont amené à imaginer une rétrosynthèse en plusieurs étapes avec le sulfoxyde **200** comme précurseur clé du sel de sulfonium cible CHFMe **199a** (Schéma 72). Le sel de sulfonium **199a** pourrait être synthétisé par réaction de type SE_{Ar} en présence de mésitylène à partir du sulfoxyde **200**. Selon la voie A, ce dernier pourrait être obtenu par fluoration du sulfoxyde **201**, lui-même synthétisé par oxydation du sulfane **202**. Enfin, une alkylation du thiophénol **203** pourrait fournir **202**. Alternativement, une voie B a été envisagée. Le sulfoxyde **200** pourrait provenir d'une alkylation du sulfoxyde fluoré **204**, obtenu par oxydation du sulfane **205**. Une réaction de substitution nucléophile en présence d'une source de fluorure pourrait fournir le sulfane **205** à partir du dérivé chloré **206** synthétisé en une étape à partir du thiophénol **203**.

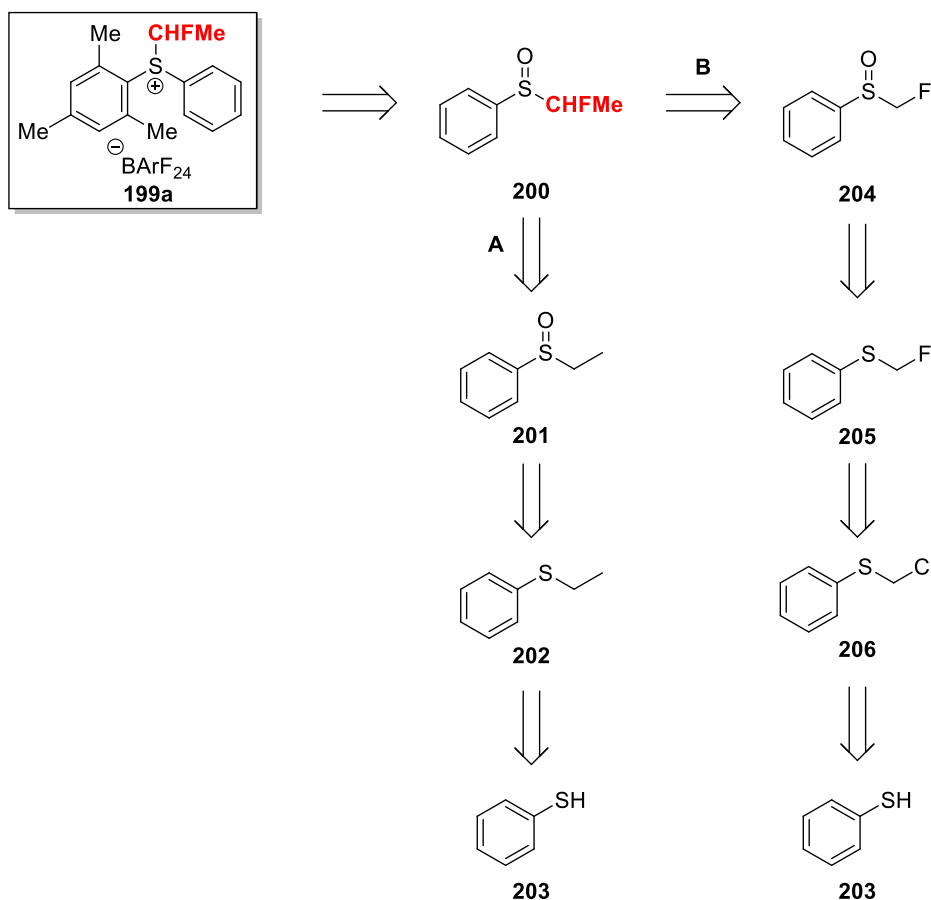


Schéma 72 : Rétrosynthèses envisagées pour la synthèse du sel de sulfonium 199a-BArF₂₄.

Les deux voies imaginées mettent en jeu le thiophénol **203**, un substrat commercialement disponible, qui pourra être remplacé par des thiophénols fonctionnalisés et ainsi permettre d'obtenir différents sels de sulfonium. Par ailleurs, le remplacement du contre-ion mais également du mésitylène pourront permettre de moduler la stabilité et la réactivité du sel de sulfonium cible. La voie A, présentant une étape de moins, a d'abord été étudiée.

2. Voie de synthèse A

En présence de NaOH puis d'iodoéthane, le thiophénol **203** a été converti en sulfane **202** dans des conditions douces avec un rendement de 71% (Schéma 73). Le sulfane **202** a ensuite été oxydé en présence d'un léger excès de *m*CPBA, à 0 °C, pour fournir le sulfoxyde **201** avec un rendement moyen de 55%. Différents tests ont ensuite été menés pour la fluoration du sulfoxyde **201** afin de synthétiser le sulfoxyde clé **200**.⁹³ En présence de 1,1 équivalents de *n*BuLi puis de 1,2 équivalents de NFSI **126**, à -98 °C comme à -78 °C et à -60 °C, seules des traces du sulfoxyde désiré **200** ont été observées. Lorsque la réaction a été conduite en présence de LiHMDS, de NFSI **126** à -98 °C dans un mélange THF/HMPA, que ce soit en deux étapes ou en une seule, le sulfoxyde α,α -difluoré a majoritairement été formé. En effet, le proton du sulfoxyde **200** est plus acide que ceux du sulfoxyde **201**. Au vu des résultats observés pour la fluoration du sulfoxyde **200**, la voie de synthèse A a été abandonnée et la voie de synthèse B étudiée.

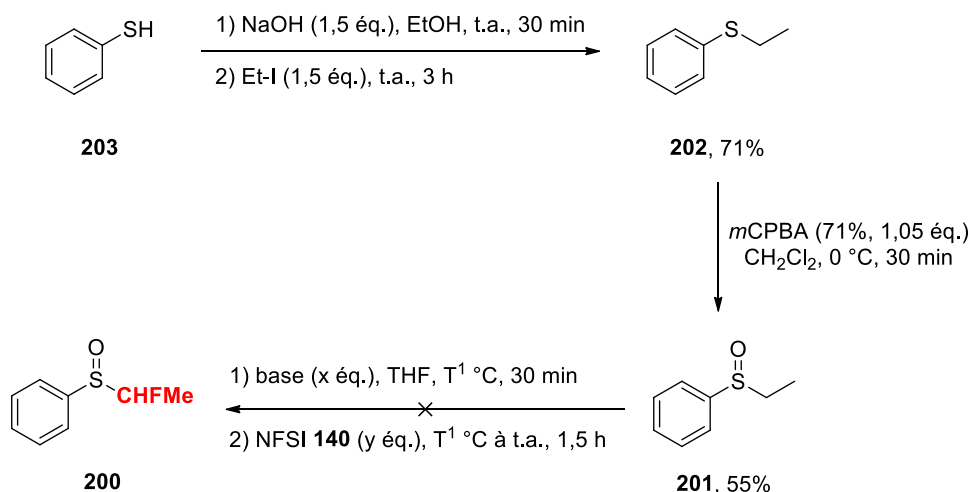


Schéma 73 : Voie A pour la synthèse du sel de sulfonium 199a-BArF₂₄.

⁹³ Matthews, D. P.; Waid, P. P.; Sabol, S.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5177-5180.

3. Voie de synthèse B

3.1. Synthèse du sel **199a-BArF₂₄**

Dans un mélange toluène/HCl (37%) et en présence de paraformaldéhyde, le thiophénol **203** a été transformé en dérivé chloré **206** (Schéma 74).^{94,95} Le composé **206** a ensuite été engagé dans une réaction de substitution nucléophile en présence de KF pour fournir le sulfane monofluoré **205** avec un excellent rendement de 93% sur deux étapes.^{96,97} Une étape d'oxydation du sulfane **205** par un léger excès de *m*CPBA à 0 °C a permis l'obtention du sulfoxyde **204** avec 63% de rendement, converti ensuite en sulfoxyde CHFMe désiré **200** par une étape d'alkylation en présence de LiHMDS et de MeI. Le sulfoxyde **200**, précédemment obtenu avec un rendement de 65% sous forme d'un mélange de diastéréoisomères 1:1,2, a permis la formation du sel de sulfonium **199a-BArF₂₄** selon une réaction de type S_EAr suivi d'une métathèse ionique. Toutefois, ce sel s'est révélé instable et n'a pu être isolé. Il a donc été envisagé de modifier le groupement mésitylène par un groupement plus enrichi en électrons et également de tester l'influence du contre-ion sur la stabilité de ce sel.

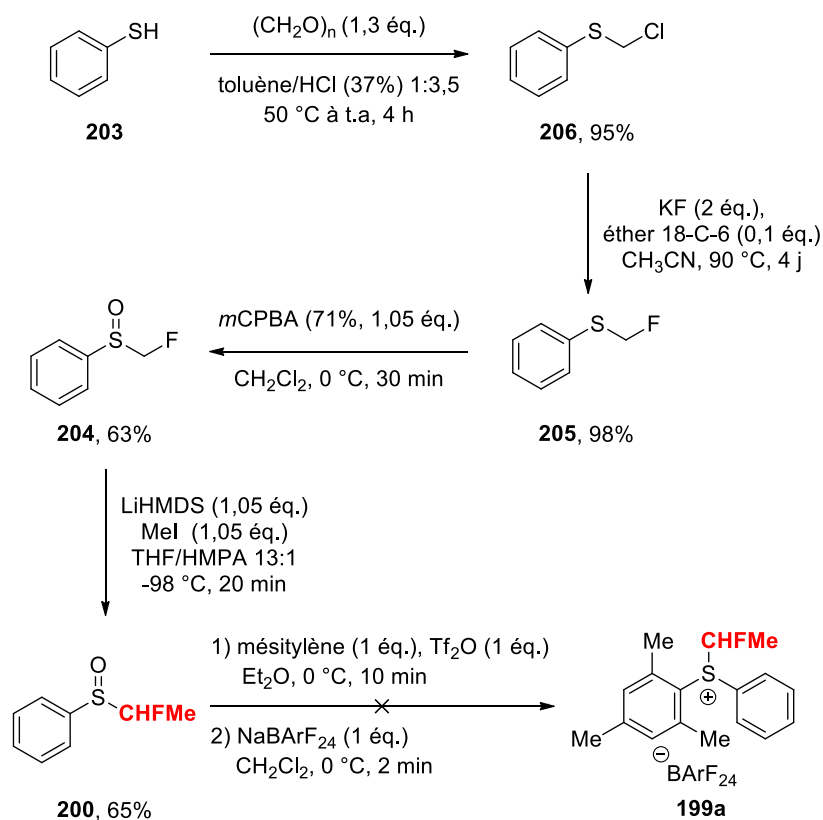


Schéma 74 : Voie B pour la synthèse du sel de sulfonium **199a-BArF₂₄**.

⁹⁴ Cheng, J.; Roush, W. R. *Org. Synth.* **2002**, *78*, 169-172.

⁹⁵ Le (chlorométhyl)(phényl)sulfane est disponible commercialement ([7205-91-6], 6,9 euros/g chez Fisher Scientific).

⁹⁶ Montgomery, T. D.; Rawal, V. H. *Org. Synth.* **2013**, *90*, 130-144.

⁹⁷ Alternativement, le sulfane **205** peut être synthétisé en seulement huit heures et en une étape, à partir du thioanisole et en présence du 1-fluoropyridinium triflate, un réactif cependant onéreux (69.4 euros/g chez Fisher Scientific) ; voir : Umemoto, T.; Tomizawa, G. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 3625-3629.

3.2. Synthèse des sels **199b-BArF₂₄** et **199b-BF₄**

Le sulfoxyde **200** a ensuite été mis en présence de Tf₂O et de TMB puis de NaBArF₂₄ (Schéma 75). Ces conditions de réaction ont permis la formation du sel de sulfonium **199b-BArF₂₄** sous forme d'un mélange 3:1 de diastéréosiomères. En appliquant la procédure de purification et d'isolement décrite précédemment pour le sel de sulfonium difluoroéthylé **164bd-BArF₂₄**, il a été possible d'obtenir le sel **199b-BArF₂₄** sous forme d'un semi-solide avec un rendement de 61%. Ce sel, tolérant à l'air et à l'humidité, a pu être stocké plusieurs semaines à -20°C sans trace de dégradation.

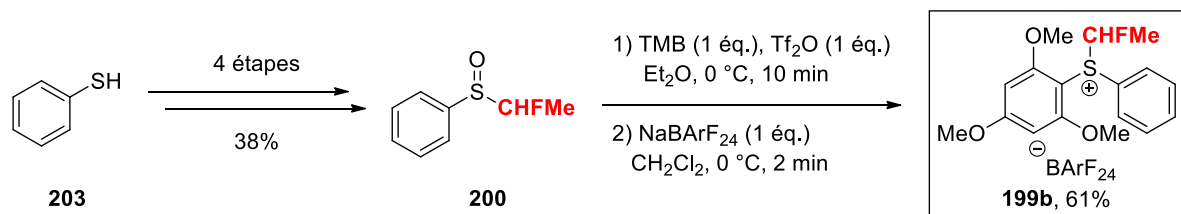


Schéma 75 : Synthèse du sel **199b-BArF₂₄**.

Dans un souci d'économie d'atomes mais également de prix, la synthèse du sel **199b-BF₄** a également été réalisée (Schéma 76). De la même manière que pour le sel de sulfonium **199b-BArF₂₄**, par un simple changement de contre-ion lors de l'étape de métathèse ionique, le sel **199b-BF₄** a été obtenu avec un rendement de 67% à partir du sulfoxyde **200** et avec un rendement global de 25% en cinq étapes. Ce réactif électrophile CHFMe, isolé sous forme d'un solide violet avec un mélange diastéréoisomérique 3:1, s'est révélé stable à l'air et à l'humidité. De plus, aucune trace de dégradation n'a été détecté par analyse RMN du proton et du fluor après son stockage pendant plusieurs mois à -20°C. Par ailleurs, la synthèse a pu être effectuée à l'échelle du gramme et a permis d'obtenir 1,6 g du réactif désiré **199b-BF₄**.⁹⁸

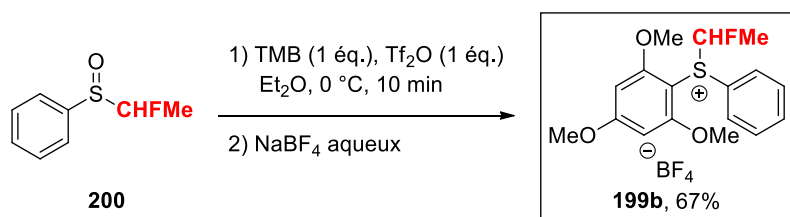


Schéma 76 : Synthèse du sel **199b-BF₄**.

Le sulfoxyde **200**, précurseur clé, a permis d'obtenir les deux sels de sulfonium CHFMe **199b-BArF₂₄** et **199b-BF₄** avec des rendements globaux de 21 et 25% respectivement sous forme d'un mélange diastéréoisomérique 3:1. Par ailleurs, il est à noter que ces deux réactifs sont tolérants à l'air et à l'humidité. Néanmoins, dans une logique d'économie d'atomes et

⁹⁸ Carbonnel, E.; Pannecoucke, X.; Besset, T.; Jubault, P.; Poisson, T. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 2491-2493.

étant donné le fait que seul le sel **199b.BF₄** ait été obtenu sous forme solide, seule la réactivité du sel **199b.BF₄** en tant qu'agent de monofluoroéthylation a été étudiée.

IV. Accès direct à des molécules O-monofluoroéthylées et extension

Une synthèse fiable ayant été développée pour former et isoler le sel de sulfonium **199b.BF₄**, des études ont été menées afin d'étudier son potentiel de monofluoroéthylation pour la formation de liaison O-CHFMe, que ce soit à partir de phénols ou d'alcools.

1. Synthèse de molécules aromatiques O-monofluoroéthylés et limitations

Un panel de phénols **207** substitués par des fonctions variées a été fonctionnalisé par le réactif **199b.BF₄** (Schéma 77).⁹⁸

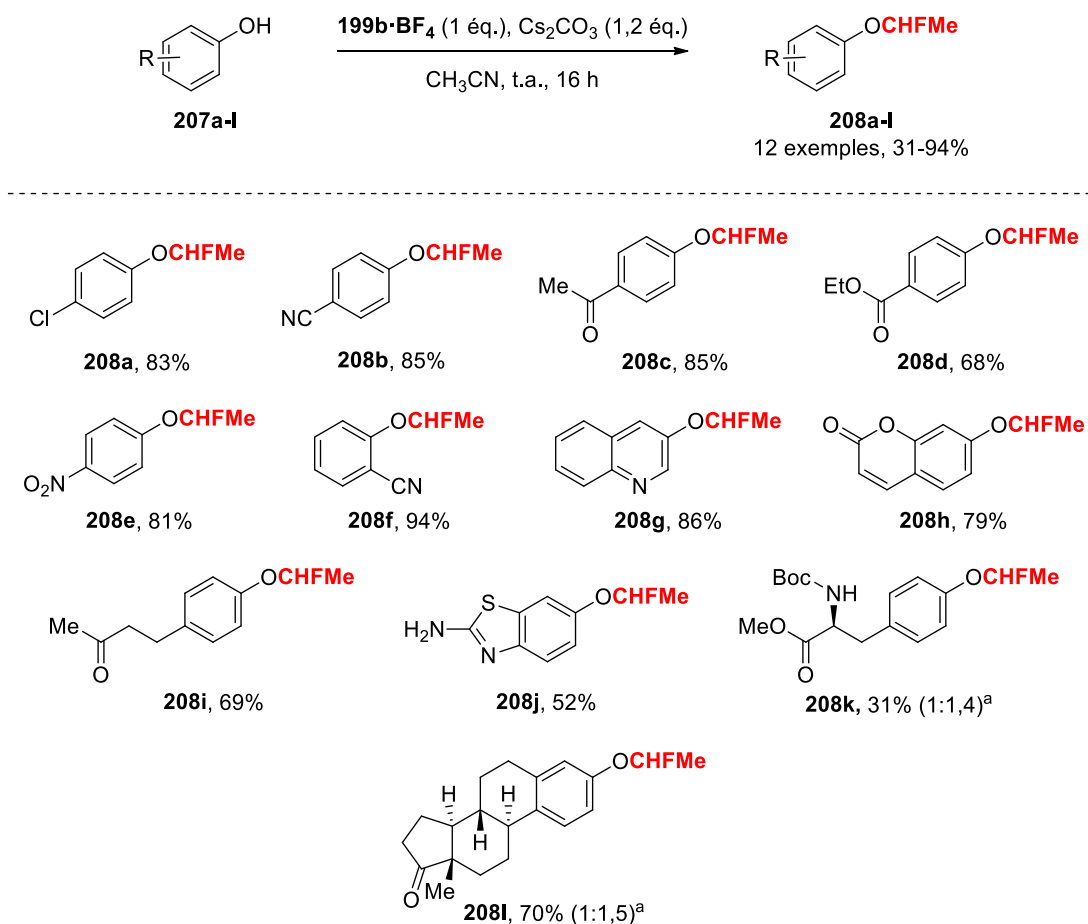


Schéma 77 : Fonctionnalisation des phénols **207a-l** en présence du sel de sulfonium **199b.BF₄**. Conditions de réaction : **199b.BF₄** (0,2 mmol), **207** (1,2 \u00e9q.), Cs₂CO₃ (1,2 \u00e9q.), CH₃CN, t.a., 16 h. Les rendements donnés sont des rendements isolés. a : Les ratios diast\u00e9roisom\u00e9riques sont donn\u00e9s entre parenth\u00e8ses.

En pr\u00e9sence de 1,2 \u00e9quivalents de Cs₂CO₃, la r\u00e9action entre le *para*-chloroph\u00e9nol **207a** et le sel de sulfonium **199b.BF₄** dans le CH₃CN \u00e0 temp\u00e9rature ambiante a fourni le d\u00e9riv\u00e9 OCHFMe **208a** avec un bon rendement de 83%. Les conditions de r\u00e9action ont \u00e9t\u00e9

tolérantes envers divers groupements fonctionnels puisque les phénols substitués en position *para* par des groupements électroattracteurs tels que des nitrile, cétone, ester et nitro **207b-e** ont donné les dérivés OCHFMe correspondants **208b-e** avec des rendements bons à excellents (68 à 94%). La position du substituant n'a eu aucun impact sur le cours de la transformation puisque le dérivé OCHFMe **208f** présentant un groupement CN en position *ortho* a été synthétisé avec un excellent rendement de 94%. La fonctionnalisation d'un hétérocyclique, composé d'importance pour la recherche pharmaceutique et agrochimique, a également été réalisée avec la transformation de la 3-hydroxyquinoléine **207g** en **208g** avec un rendement satisfaisant de 86%. Le potentiel de monofluoroéthylation du réactif **199b.BF₄** a été davantage démontré avec la fonctionnalisation de molécules d'intérêt. Lorsque la coumarine **207h** et la cétone **207i**, plus connue sous le nom de cétone framboise, ont été soumises aux conditions de réaction, les dérivés OCHFMe **208h** et **208i** ont été isolés avec des rendements respectifs de 79 et 69%. Le 2-amino-6-hydroxybenzothiazole **207j**, a fourni l'analogue du Riluzole **208j** avec un rendement moyen de 52% tandis que l'ester méthylique de la *N*-Boc tyrosine **207k** a donné l'analogue OCHFMe **208k** avec un mélange diastéréoisomérique 1:1.4, néanmoins avec un faible rendement de 31%. Enfin, l'estrone **207l** a été converti en fluoroéthoxy-estrone **208l** avec un bon rendement de 70% sous forme d'un mélange équimolaire de diastéréoisomères.

En termes de limitations, quelques phénols se sont révélés incompatibles avec les conditions de réaction et n'ont pas fourni de dérivés OCHFMe, tels que la 2-hydroxyquinoxaline **207m**, le 4-hydroxyanisole **207n** mais aussi la 4-hydroxyaniline **207o** et l'acide 2-hydroxyphénylboronique **207p** (Figure 20).

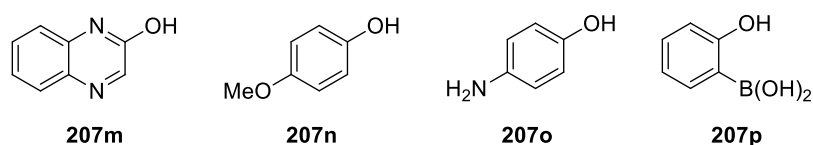


Figure 20 : Phénols 207m-p inertes envers les conditions de réaction. Conditions de réaction : **199b.BF₄** (0,2 mmol), **207** (1,2 éq.), Cs₂CO₃ (1,2 éq.), CH₃CN, t.a., 16 h.

Compte-tenu des bons résultats obtenus pour la fonctionnalisation des phénols **207a-l**, la réactivité des alcools a été explorée en présence du sel de sulfonium **199b.BF₄**.

2. Synthèse de molécules alkyles O-monofluoroéthylés et limitations

En utilisant les mêmes conditions de réaction, quatre alcools **209a-d** ont été transformés en leur dérivé OCHFMe **210a-d**, avec toutefois des rendements inférieurs à ceux observés pour la fonctionnalisation des phénols (Schéma 78).⁹⁸ Deux alcools primaires, l'alcool *para*-

méthoxybenzyle **209a** et l'alcool homobenzyle **209b** ont donné les dérivés OCHFMe **210a** et **210b** avec 30 et 59% de rendement, respectivement. Les alcools secondaires plus complexes **209c** et **209d** ont été transformés en composés désirés **210c**, le dérivé du (-)-menthol, et **210d**, le dérivé de l'épiandrosterone, avec des rendements moyens respectifs de 47 et 33% et des ratios diastéréoisomériques modeste à nul.

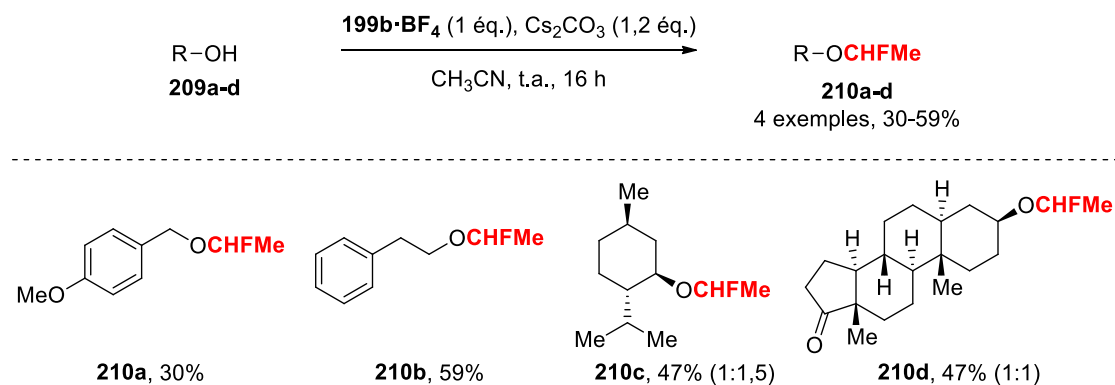


Schéma 78 : Fonctionnalisation des alcools 209a-d en présence du sel de sulfonium 199b·BF₄. Conditions de réaction : **199b·BF₄** (0,2 mmol), **209** (1,2 éq.), Cs₂CO₃ (1,2 éq.), CH₃CN, t.a., 16 h. Les rendements donnés sont des rendements isolés. a : Les ratios diastéréoisomériques sont donnés entre parenthèses.

Soumis aux conditions de réaction standards, l'alcool cinammique **209e**, le 2,3-dihydro-1*H*-indèn-2-ol **209f** et le géraniol **209g** n'ont donné que des traces de dérivés OCHFMe (Figure 21).

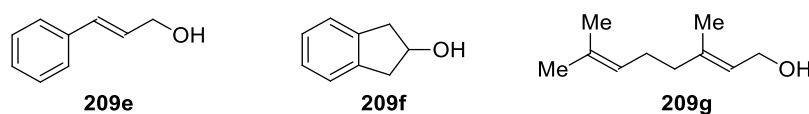


Figure 21 : Alcools 209e-g inertes envers les conditions de réaction. Conditions de réaction : **199b·BF₄** (0,2 mmol), **209** (1,2 éq.), Cs₂CO₃ (1,2 éq.), CH₃CN, t.a., 16 h.

Au vu du potentiel du sel de sulfonium **199b·BF₄** envers des nucléophiles oxygénés, la réactivité de ce dernier a été testée avec d'autres nucléophiles.

3. Extension de la méthodologie aux thiols et thiophénols

En chimie médicinale, les motifs fluorés contenant du soufre présentent un fort intérêt.^{99,100,101,102,103} Par conséquent, deux thiophénols **211a** et **211b** ainsi qu'un thiol **211c** ont été mis en présence du sel de sulfonium CHFMe **199b·BF₄** dans le but de construire une liaison S–CHFMe (Schéma 79).⁹⁸ Le dérivé SCHFMe **212a** a été formé avec un excellent rendement de 90% à partir du *para*-mercaptobenzoate d'éthyle **211a** dans les conditions

⁹⁹ Ilardi, E. A.; Vitaku, E.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2832-2842.

¹⁰⁰ Toulgoat, F.; Alazet, S.; Billard, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2415-2428.

¹⁰¹ Xu, X.-H.; Matsuzaki, K.; Shibata, N. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731-764.

¹⁰² Barata-Vallejo, S.; Bonesi, S.; Postigo, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7150-7182.

¹⁰³ Xiong, H.-Y.; Pannecoucke, X.; Besset, T. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16734-16749.

précédemment établies pour les alcools et phénols. Concernant le *para*-chlorothiophénol **211b** et le benzylmercaptan **211c**, une étape d'oxydation supplémentaire des sulfanes intermédiaires en présence de *m*CPBA a été nécessaire afin d'isoler les sulfones correspondantes **213a** et **213b** avec 92 et 72% de rendements.

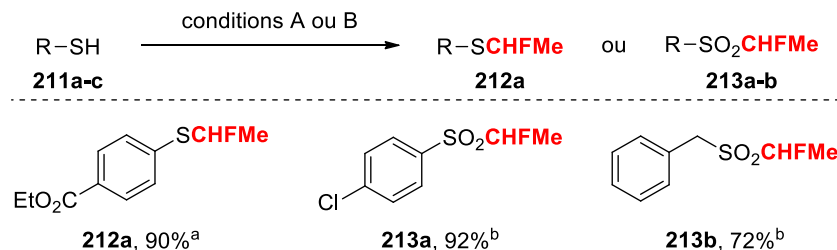


Schéma 79 : Fonctionnalisation des substrats soufrés 211a-c en présence du sel de sulfonium 199b-BF₄. Les rendements donnés sont des rendements isolés. a : Conditions de réaction A: **199b-BF₄** (0,2 mmol), **211** (1,2 éq.), Cs₂CO₃ (1,2 éq.), CH₃CN, t.a., 16 h. b : Conditions de réaction B: **199b-BF₄** (0,2 mmol), **211** (1,2 éq.), Cs₂CO₃ (1,2 éq.), CH₂Cl₂, t.a., 16 h puis *m*CPBA (71%, 6 éq.), t.a., 2 h.

V. Fonctionnalisation de nucléophiles carbonés

Désireux d'étendre le potentiel du sel **199b.BF₄**, différents nucléophiles carbonés ont été testés pour former cette fois une liaison C-CHFMe.

1. Fonctionnalisation en α de β-cétoesters

Basé sur les travaux des groupes de Shibata et de Shen,⁵² le potentiel de monofluoroéthylation du sel **199b.BF₄** a dans un premier temps été testé envers un β-cétoester cyclique **214** (Tableau 20). En présence d'une base et du réactif **199b.BF₄**, il est possible de former deux produits de monofluoroéthylation à partir du substrat **214**: le produit de C-monofluoroéthylation **C-215** et le produit de O-monofluoroéthylation **O-215** par un équilibre céto-énolique après déprotonation en α des fonctions carbonyle. La modification de différents paramètres pourraient permettre de contrôler la sélectivité de l'alkylation, une thématique de recherche complexe qui est étudiée depuis de nombreuses années.^{104,105,106}

Lorsque la réaction a été conduite en présence de Cs₂CO₃ et de K₂CO₃, seul le produit de O-monofluoroéthylation **O-215** a été formé mais n'a pu être isolé due à son instabilité (entrées 1 et 2). En revanche, en présence de Li₂CO₃, seul le sel de sulfonium **199b.BF₄** a été détecté par RMN du fluor (entrée 3). En présence de bases plus fortes telles que le *n*BuLi, le LiHMDS ou encore le NaH, aucun produit n'a été formé et le sel de sulfonium **199b.BF₄** a été

¹⁰⁴ Pickersgill, I. F.; Marchington, A. P.; Rayner, C. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2597-2598.

¹⁰⁵ Nomura, Y.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1885-1889 et références citées.

¹⁰⁶ Yang, Y.-D.; Lu, X.; Liu, G.; Tokunaga, E.; Tsuzuki, S.; Shibata, N. *ChemistryOpen* **2012**, *1*, 221-226 et références citées.

dégradé. Par ailleurs, l'utilisation du *t*BuOK n'a permis de former que le produit de O-monofluoroéthylation (entrée 7). L'indanone **214** est une cétone conjuguée; de ce fait, il est possible que l'équilibre céto-énolique soit favorisé envers l'éther d'énol et donc que la formation du produit de O-monofluoroéthylation, qui s'est avéré instable, soit favorisée.

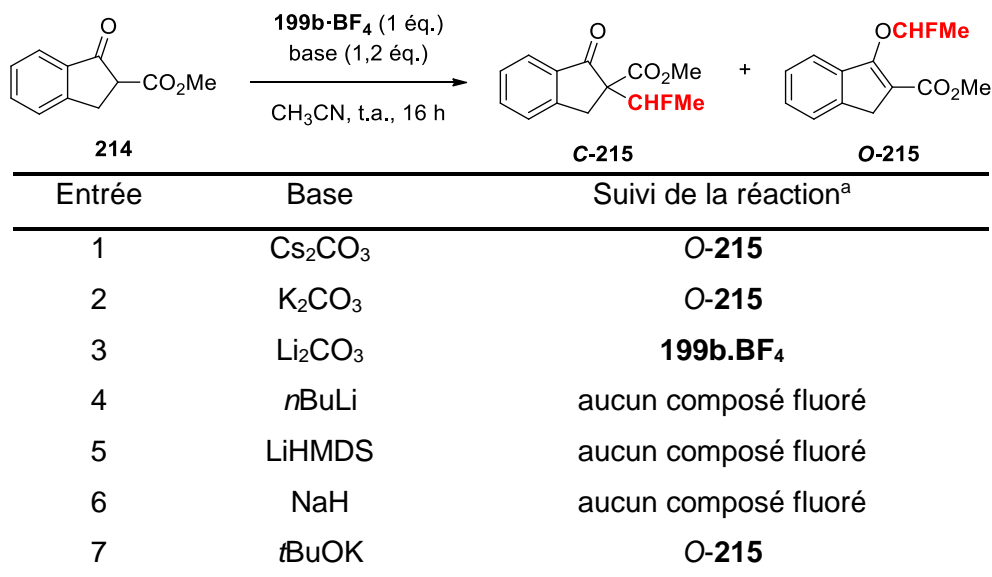


Tableau 20 : Étude de la monofluoroéthylation du substrat 228 en présence du sel 199b.BF₄. Conditions de réaction : 199b.BF₄ (0,2 mmol), 214 (1,2 éq.), base (1,2 éq.), CH₃CN, t.a., 16 h. a : La réaction a été suivie par RMN ¹⁹F après 16 h de réaction.

Pour affirmer ou réfuter cette hypothèse, la réaction a été conduite à partir de la cyclopentanone **216** et de différentes bases dans le CH₃CN comme solvant (Tableau 21). De manière intéressante, l'utilisation de Cs₂CO₃ a permis la formation d'un mélange 1:7 en faveur du produit de O-monofluoroéthylation **O-217** (entrée 1). Les autres bases étudiées n'ont permis que la formation du produit de O-monofluoroéthylation (entrées 2, 4 et 5). Par ailleurs aucun produit désiré n'a été formé en présence de Li₂CO₃ (entrée 3).

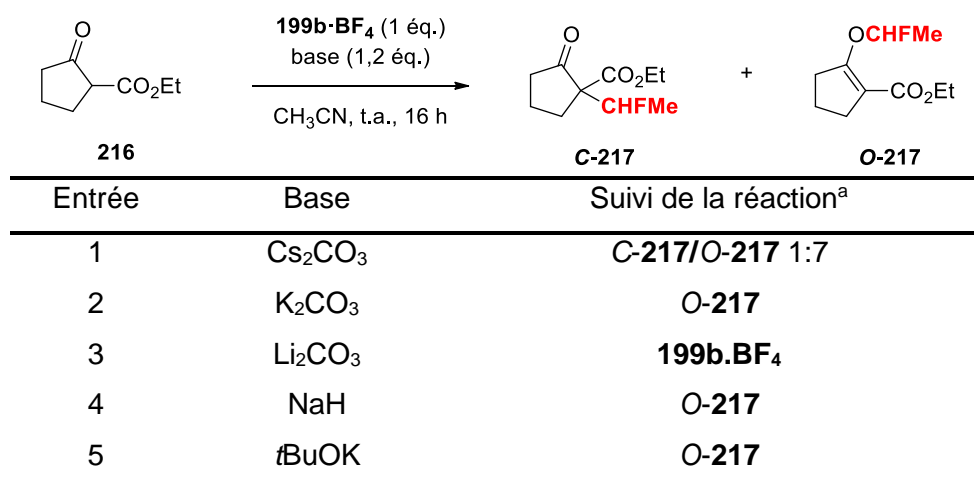


Tableau 21 : Étude de l'influence de la base pour la monofluoroéthylation du substrat 216 en présence du sel 199b.BF₄. Conditions de réaction : 199b.BF₄ (0,2 mmol), 216 (1,2 éq.), base (1,2 éq.), CH₃CN, t.a., 16 h. a : La réaction a été suivie par RMN ¹⁹F après 16 h de réaction.

Dans le but de favoriser la C-alkylation, la réaction a été conduite dans un mélange *t*BuOH/CH₃CN 2:1 en présence des mêmes bases (Tableau 22).¹⁰⁴ Ce mélange de solvant permet d'augmenter la polarité du mélange tout en gardant le CH₃CN, solvant nécessaire pour solubiliser le sel de sulfonium **199b.BF₄**. De manière surprenante, le Cs₂CO₃ n'a permis de former que le produit **O-217** et seul le NaH a permis la formation du produit **C-217**, avec un meilleur ratio 3,5:1 en faveur du produit de C-alkylation que celui observé dans l'acétonitrile en présence de Cs₂CO₃.

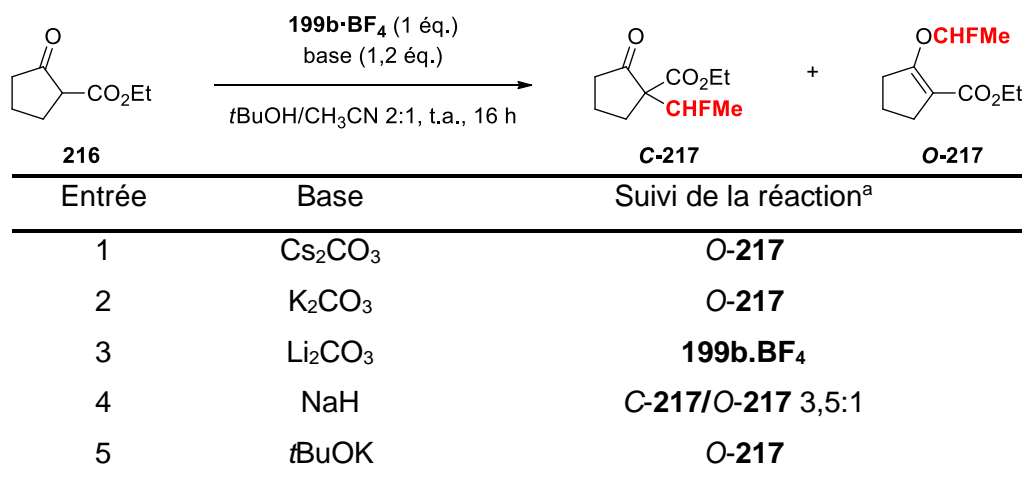


Tableau 22 : Étude de l'influence de la base pour la monofluoroéthylation du substrat 216 en présence du sel 199b.BF₄. Conditions de réaction : **199b.BF₄** (0,2 mmol), **216** (1,2 éq.), base (1,2 éq.), *t*BuOH/CH₃CN 2:1, t.a., 16 h. a : La réaction a été suivie par RMN ¹⁹F après 16 h de réaction.

Ce résultat prometteur a amené à étudier l'influence du solvant de réaction sur la réaction de monofluoroéthylation du β-cétoester **216** en présence de **199b.BF₄** et de NaH (Tableau 23). L'augmentation du ratio 2:1 *t*BuOH/CH₃CN en ratio 5:1 et le remplacement du *t*BuOH par du DMF n'ont pas permis la formation de produit (entrées 1 et 2). Lorsque la réaction a été conduite dans un mélange 2:1 *t*BuOH/THF ou *t*BuOH/CH₂Cl₂, seul le produit de O-monofluoroéthylation a été détecté par RMN du fluor (entrées 4 et 5). L'utilisation d'un solvant polaire tel que le MeOH n'a conduit à aucune formation de produit (entrée 6). En présence de toluène, il a été possible d'obtenir un ratio 1,4:1 en faveur du produit **O-217**, ratio qui n'a pas pu être amélioré dans un mélange 1:1 *t*BuOH/toluène. Par conséquent, quel que soit le système de solvant utilisé pour remplacer le mélange 2:1 *t*BuOH/CH₃CN, aucune amélioration du ratio en faveur du produit **C-217** n'a été observée. Par ailleurs, des problèmes de reproductibilité ont été rencontrés lorsque la réaction ayant donné les meilleurs résultats a été réitérée (entrée 4, Tableau 21). Basé sur ces résultats, il a donc été décidé de changer de classe de substrat.

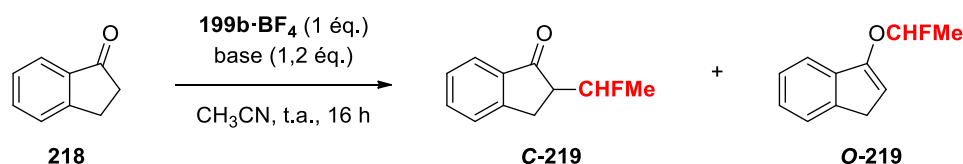
Entrée	Solvants	Suivi de la réaction ^a
1	<i>t</i> BuOH/CH ₃ CN 2:1	C-217/O-217 3,5:1
2	<i>t</i> BuOH/CH ₃ CN 5:1	Pas de produit désiré
3	<i>t</i> BuOH/DMF 2:1	Pas de produit désiré
4	<i>t</i> BuOH/THF 2:1	O-217
5	<i>t</i> BuOH/CH ₂ Cl ₂ 2:1	O-217
6	MeOH	Pas de produit désiré
7	toluène	C-217/O-217 1:1,4
8	<i>t</i> BuOH/toluène 1:1	O-217

Tableau 23 : Étude de l'influence du solvant pour la monofluoroéthylation du substrat 216 en présence du sel 199b.BF₄. Conditions de réaction : 199b.BF₄ (0,2 mmol), 216 (1,2 éq.), base (1,2 éq.), t.a., 16 h. a : La réaction a été suivie par RMN ¹⁹F après 16 h de réaction.

2. α-Fonctionnalisation de cétones

La fonctionnalisation en position α de cétones a été étudiée, en commençant par la 1-indanone **218**, une cétone cyclique et conjuguée (Tableau 24). Tout comme avec le β -cétoester **216**, en présence d'une base et du réactif **199b.BF₄**, il est possible de former deux produits de monofluoroéthylation à partir de la 1-indanone **218**: le produit de C-monofluoroéthylation **C-219** et le produit de O-monofluoroéthylation **O-219**.

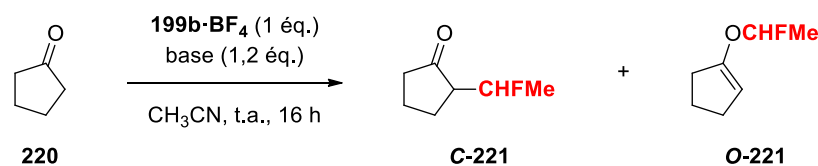
Lorsque la réaction a été conduite en présence de Cs₂CO₃ et de K₂CO₃, seul le produit de O-monofluoroéthylation **O-219** a été formé mais n'a pu être isolé dû à son instabilité (entrées 1 et 2). En revanche, en présence de Li₂CO₃, seul le sel de sulfonium **199b.BF₄** a été détecté par RMN du fluor (entrée 3). En présence de bases plus fortes telles que le *n*BuLi, le LiHMDS ou encore le NaH, aucun produit n'a été formé et le sel de sulfonium **199b.BF₄** a été dégradé. Par ailleurs, l'utilisation du *t*BuOK n'a permis de former que le produit de O-monofluoroéthylation **O-219** (entrée 7). Compte-tenu de ces résultats, la cétone conjuguée **218** a été remplacée par une cétone non conjuguée afin de favoriser la C-monofluoroéthylation.



Entrée	Base	Suivi de la réaction ^a
1	Cs ₂ CO ₃	O-219
2	K ₂ CO ₃	O-219
3	Li ₂ CO ₃	199b·BF ₄
4	<i>n</i> BuLi	aucun composé fluoré
5	LiHMDS	aucun composé fluoré
6	NaH	aucun composé fluoré
7	<i>t</i> BuOK	O-219

Tableau 24 : Étude de l'influence de la base pour la monofluoroéthylation de la cétone 218 en présence du sel 199b·BF₄. Conditions de réaction : 199b·BF₄ (0,2 mmol), 218 (1,2 éq.), base (1,2 éq.), CH₃CN, t.a., 16 h. a : La réaction a été suivie par RMN ¹⁹F après 16 h de réaction.

La réaction a donc été conduite à partir de la cyclopentanone **220** et de différentes bases (Tableau 25). Les tests en présence de *n*BuLi, de LiHMDS et de NaH n'ont pas été effectués puisque ces bases fortes ont dégradé le sel de sulfonium 199b·BF₄ lors de leur réaction avec la cétone **218**. Lorsque le Cs₂CO₃ a été utilisé comme base, une fois encore seul le produit de O-monofluoroéthylation **221** a été formé (entrée 1). En présence de K₂CO₃, de Li₂CO₃ et de *t*BuOK, aucun produit de monofluoroéthylation n'a été détecté (entrées 2 à 4). Par conséquent, à partir d'une cétone cyclique et non conjuguée, la formation du produit de C-monofluoroéthylation **221** n'a pas été favorisée.



Entrée	Base	Suivi de la réaction ^a
1	Cs ₂ CO ₃	O-221
2	K ₂ CO ₃	199b·BF ₄
3	Li ₂ CO ₃	199b·BF ₄
4	<i>t</i> BuOK	aucun composé fluoré

Tableau 25 : Étude de l'influence de la base pour la monofluoroéthylation de la cétone 220 en présence du sel 199b·BF₄. Conditions de réaction : 199b·BF₄ (0,2 mmol), 220 (1,2 éq.), base (1,2 éq.), CH₃CN, t.a., 16 h. a : La réaction a été suivie par RMN ¹⁹F après 16 h de réaction.

Basée sur les résultats obtenus à partir des cétones **218** et **220** mais également des β -cétoesters **214** et **216**, la réaction a été envisagée à partir de l'éther d'énol silylé **222** afin de former uniquement le produit de C-monofluoroéthylation **C-223** (Schéma 80). Néanmoins, que ce soit en absence d'additif, en présence d'un équivalent ou de cinq équivalents de Cs_2CO_3 ou de KF comme additifs, dans le CH_3CN comme dans le CH_2Cl_2 , aucun produit de C-monofluoroéthylation n'a été formé.

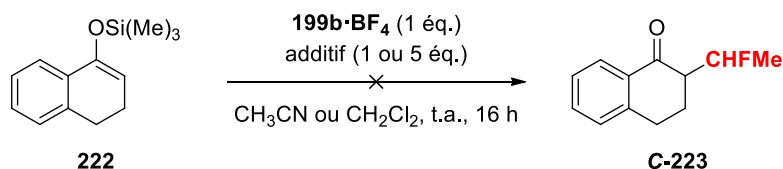


Schéma 80 : Étude de la monofluoroéthylation du substrat **222** en présence du sel **199b.BF₄**.

3. Fonctionnalisation de composés aromatiques

Au regard de la réactivité des sels de sulfonium décrits dans la littérature, une dernière classe de composés, les composés aromatiques, ont été utilisés pour tester la réactivité du sel de sulfonium **199b.BF₄** (Schéma 81). Le *N*-méthylpyrrole **224** et le 1,4-diméthoxybenzène **225** ont été choisis comme substrats pour leur caractère électroenrichi. De manière décevante, en présence d'un équivalent du réactif **199b.BF₄**, à 30, 60 ou 90 °C, aucun des deux substrats **224** et **225** n'a permis la formation des dérivés monofluoroéthylés **226** et **227**.

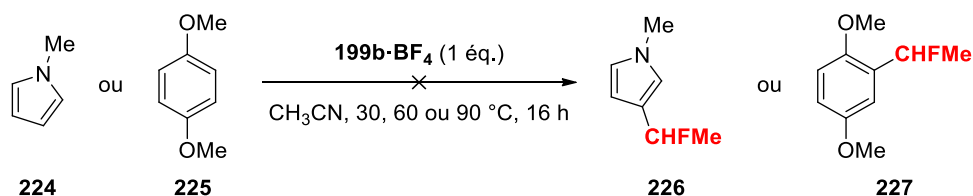


Schéma 81 : Monofluoroéthylation des substrats **224** et **225** en présence du réactif **199b.BF₄**.

V. Conclusion

Malgré le potentiel du groupement OCHFMe en chimie médicinale, seules quatre méthodologies existaient à l'aube du projet pour la synthèse de molécules OCHFMe. De plus, ces méthodologies présentent de nombreux désavantages. Ainsi, le premier réactif électrophile source du motif CHFMe a été synthétisé. Le sel de sulfonium CHFMe **199b.BF₄** a été obtenu en cinq étapes à partir du thiophénol avec un rendement global de 25%. Ce réactif, isolé sous forme d'un solide violet, est tolérant à l'air et à l'humidité et sa synthèse a

pu être augmentée à l'échelle du gramme. Le potentiel de monofluoroéthylation de ce réactif a ensuite été testé.

Grâce au sel de sulfonium **199b.BF₄**, il a été possible de fonctionnaliser un panel de douze phénols dans des conditions douces pour former les dérivés OCHFMe avec des rendements allant de 31 à 94%. Par ailleurs, parmi ces phénols, des analogues de molécules d'intérêt ont pu être formés comme le dérivé du Riluzole **208j** et le dérivé de l'estrone **208l**. Les conditions de réaction ont également rendu possible la formation de dérivés OCHFMe à partir de deux alcools primaires et de deux alcools secondaires avec des rendements faibles à bons. Deux thiophénols et un thiol ont également été compatibles avec les conditions standard de réaction et ont permis la formation de dérivés SCHFMe ou SO₂CHFMe avec des rendements bons à excellents.

La réactivité du sel de sulfonium **199b.BF₄** a ensuite été étudiée pour la formation de liaisons C–CHFMe. De nombreux essais ont été réalisés à partir de cétones et de β-cétoesters notamment. Concernant les β-cétoesters, différentes conditions ont permis la formation des produits de O-monofluoroéthylation qui se sont cependant avérés instables. Malgré les multiples conditions testées, seul un ratio 3,5:1 en faveur du produit de C-monofluoroéthylation a été observé en présence de NaH dans un mélange 2:1 *t*BuOH/CH₃CN. Cependant, la non-reproductibilité de la réaction et donc du résultat observé ont amené à étudier la réactivité du sel de sulfonium **199b.BF₄** à partir de cétones. Toutefois, aucun produit de C-monofluoroéthylation n'a été observé quelle que soit les conditions réactionnelles. Enfin, même en présence de composés aromatiques électroenrichis, aucun produit de monofluoroéthylation n'a été formé en présence du sel **199b.BF₄**.

CHAPITRE 2

DÉVELOPPEMENT D'UNE MÉTHODOLOGIE
POUR LA CONSTRUCTION D'UNE LIAISON
 $C(sp^3)-CF_2PO(OEt)_2$

I. Le groupement CF₂PO(OEt)₂ et ses propriétés

Grâce à leurs propriétés singulières, l'atome de fluor et les groupements fluorés sont souvent rencontrés dans les structures de molécules bioactives au sein desquelles ils peuvent être notamment employés comme bioisostères de groupements fonctionnels important.^{107, 108} Parmi tous les bioisostères fluorés décrits à ce jour, le motif difluorométhylphosphonate (CF₂PO(OR)₂) tient une place de choix grâce à son bioisostérisme avec le groupement phosphate, un concept décrit pour la première fois en 1981 par Blackburn (Figure 22).¹⁰⁹ En effet, comparé au motif phosphate, le groupement CF₂PO(OR)₂ possède une grande stabilité *in vivo* puisque par remplacement de la liaison P–O par une liaison P–C, la potentielle métabolisation de la molécule par hydrolyse est évitée. Par ailleurs, les propriétés structurales et électroniques du motif difluorométhylphosphonate sont comparables à celles du groupement phosphate. De plus, tout comme le groupement OR d'un phosphate, le groupement difluorométhylène adopte une position apicale préférentielle.¹¹⁰ Ainsi, grâce à toutes ces similarités, l'atome de phosphore du motif CF₂PO(OR)₂ adopte une géométrie semblable à celle observée pour l'atome de phosphore du groupement phosphate. Enfin, par la présence des deux atomes de fluor, ce motif fluoré présente un pKa comparable à celui de l'acide phosphorique correspondant (pKa = 5,4 et 6,4, respectivement). Toutes ces raisons font du motif difluorométhylphosphonate un bon bioisostère du groupement phosphate.

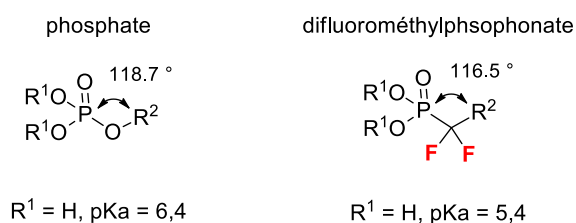


Figure 22 : Relation bioisostériques entre le phosphate et le difluorométhylphosphonate.

En conséquence, de nombreuses molécules bioactives comportant un motif difluorométhylphosphonate ont été synthétisées et décrites, majoritairement des inhibiteurs de protéines phosphatases (Figure 23).^{111,112,113} Comme en témoignent les trois exemples sélectionnés, de nombreuses méthodologies ont été décrites pour la synthèse de dérivés difluorométhylphosphonates sur des carbones de type sp².¹¹⁴ Néanmoins, différentes

¹⁰⁷ Schweizer, E.; Hoffmann-Röder, A.; Schärer, K.; Olsen, J. A.; Fäh, C.; Seiler, P.; Obst-Sander, U.; Wagner, B. R.; Kansy, M.; Diederich, F. O. *ChemMedChem* **2006**, *1*, 611-621.

¹⁰⁸ Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529-2591.

¹⁰⁹ Blackburn, G. M.; Kent, D. E.; Kolkman, F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1188-1190.

¹¹⁰ Thatcher, G.; Campbell, A. S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2272-2281.

¹¹¹ Burke, T. R.; Smyth, M. S.; Otaka, A.; Nomizu, M.; Roller, P. R.; Wolf, G.; Case, R.; Soelson, S. E. *Biochemistry* **1994**, *33*, 6490-6494.

¹¹² Bialy, L.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3814-3839.

¹¹³ Combs, A. P. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2333-2344.

¹¹⁴ Exemples sélectionnés : a) Yokomatsu, T.; Suemune, K.; Murano, T.; Shibuya, S.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7207-7211. b) Yokomatsu, T.; Murano, T.; Suemune, K.; Shibuya, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 815-822. c) Feng, Z.;

méthodes existent également pour l'introduction de ce motif difluorométhylphosphonate sur des carbones sp³.

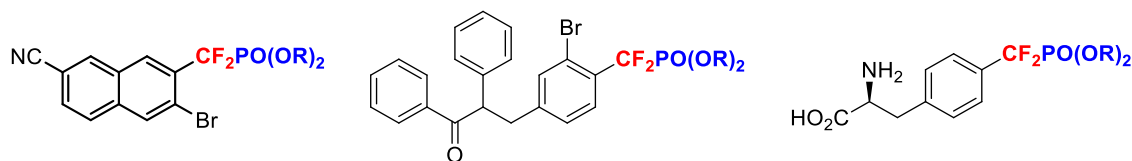


Figure 23 : Exemples d'inhibiteurs de protéines phosphatases comportant un motif difluorométhylphosphonate.

II. État de l'art – accès aux molécules C(sp³)-CF₂PO(OEt)₂

Depuis la publication de Blackburn en 1981,¹⁰⁹ la construction de la liaison C(sp³)-CF₂PO(OEt)₂ a été très étudiée. Ainsi, des méthodologies ont été décrites, basées principalement sur cinq déconnexions rétrosynthétiques (Schéma 82).¹¹⁵

À partir d'un phosphite et d'un phosphonate, respectivement, les réactions de Michaelis-Arbuzov et de Michaelis-Becker ont permis la synthèse de dérivés aliphatiques CF₂PO(OR)₂.¹¹⁶ Ces dérivés aliphatiques ont également pu être obtenus par substitution nucléophile (SN) ou par réaction d'addition d'espèces organométalliques comprenant le motif difluorométhylphosphonate sur des électrophiles variés.¹¹⁷ Par réaction de fluoration électrophile ou nucléophile, il a aussi été possible d'accéder aux molécules C(sp³)-CF₂PO(OEt)₂.¹¹⁸ Enfin, l'addition d'un radical difluorométhylphosphonate sur des oléfines ou l'addition d'un radical phosphonate sur des oléfines difluorées se sont aussi révélées être des méthodes puissantes.¹¹⁹

Chen, F.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1938-1941. d) Jiang, X.; Chu, L.; Qing, F.-L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2870-2873. e) Feng, Z.; Min, Q.-Q.; Xiao, Y.-L.; Zhang, B.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1669-1673. f) Bayle, A.; Cocaud, C.; Nicolas, C.; Martin, O. R.; Poisson, T.; Pannecoucke, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3787-3792. g) Ivanova, M. V.; Bayle, A.; Besset, T.; Poisson, T.; Pannecoucke, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13406-13410. h) Feng, F.; Xiao, Y.-L.; Zhang, X. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 466-469. i) Ivanova, M. V.; Bayle, A.; Besset, T.; Pannecoucke, X.; Poisson, T. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 10284-10293. j) Ivanova, M. V.; Bayle, A.; Besset, T.; Pannecoucke, X.; Poisson, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *23*, 17318-17338. k) Ivanova, M. V.; Bayle, A.; Besset, T.; Pannecoucke, X.; Poisson, T. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 17318-17338. l) Ivanova, M. V.; Besset, T.; Pannecoucke, X.; Poisson, T. *Synthesis* **2018**, *50*, 778-784.

¹¹⁵ Ivanova, M. V.; Bayle, A.; Besset, T.; Pannecoucke, X.; Poisson, T. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 10284-10293.

¹¹⁶ Exemples sélectionnés : a) Burton, D. J.; Flynn, R. M. *J. Fluorine Chem.* **1977**, *10*, 329-332. b) Bigge, C. F.; Drummond, J. T.; Johnson, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7013-7016.

¹¹⁷ Exemples sélectionnés : a) Berkowitz, D. B.; Eggen, M.; Shen, Q.; Sloss, D. G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6174-6176. b) Waschbüch, R.; Samadi, M.; Savignac, P. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *529*, 267-278. c) Ozouf, P.; Binot, G.; Pommelet, J.-C.; Lequeux, T. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3747-3750. d) Kosobokov, M. D.; Dilman, A. A.; Struchkova, M. I.; Belyakov, P. A.; Hu, J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2080-2086. e) Chen, Q.; Zhou, J.; Wang, Y.; Wang, C.; Liu, X.; Xu, Z.; Lin, Li.; Wang, R. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4212-4215. f) Ye, Z.; Gettys, K. E.; Shen, X.; Dai, M.; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6074-6077. g) Ivanova, M. V.; Bayle, A.; Besset, T.; Pannecoucke, X.; Poisson, T. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 17318-17338.

¹¹⁸ Exemples sélectionnés : a) Blackburn, M. G.; England, D. A.; Kolkman, F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 930-932. b) Difgerding, E.; Duthaler, R. O.; Krieger, A.; Rüegg, G. M.; Schmidt, C. *Synlett.* **1991**, 395-396. c) Szweczyk, M. Z.; Rapp, M.; Virieux, D.; Pirat, J.-L.; Koroniak, H. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 6322-6333.

¹¹⁹ Exemples sélectionnés : a) Yang, Z.-Y.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5125-5132. b) Lequeux, T.; Lebouc, F.; Lopin, C.; Yang, H.; Gouhier, G.; Pietre, S. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 185-188. c) De Schutter, C.; Pfund,

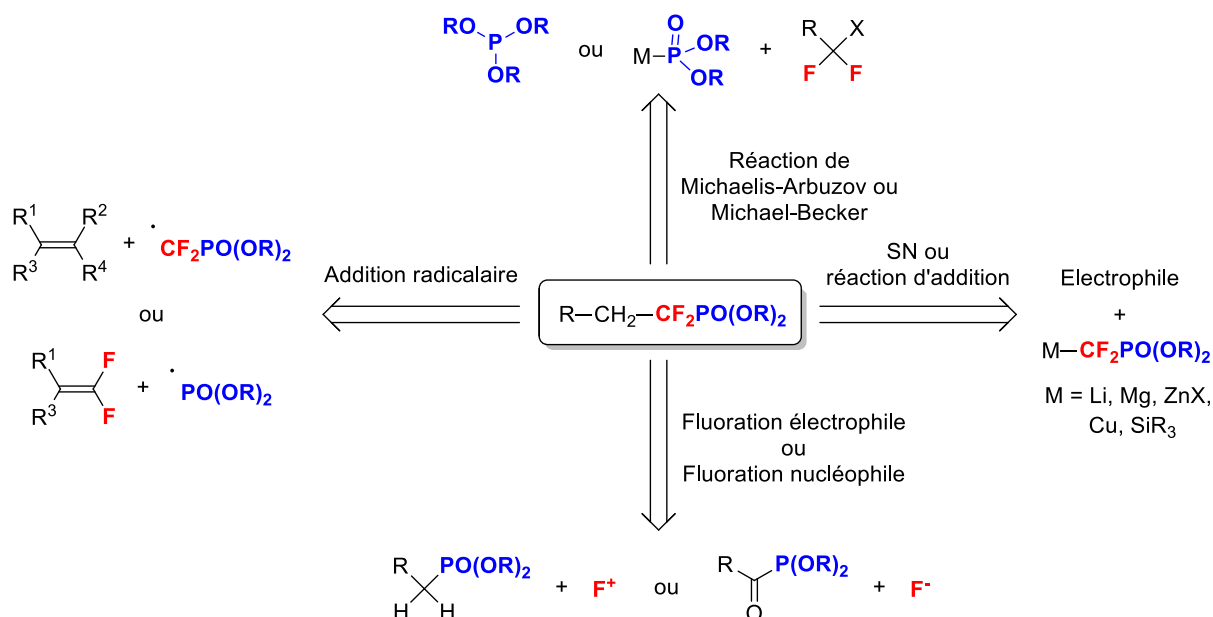


Schéma 82 : Principales voies d'accès aux dérivés comportant le motif C(sp³)-CF₂PO(OEt)₂.

Toutes ces méthodes ont rendu possible la synthèse d'un panel varié de molécules aliphatiques comportant le motif difluorométhylphosphonate néanmoins avec des rendements et des étendues de réaction variables. Par ailleurs, de manière surprenante, aucune méthode pratique et simple n'a été décrite pour la fonctionnalisation d'halogénures d'alkyles.

III. Objectifs du projet de recherche

Dans un contexte de développement de méthodologies plus directes, plus efficaces, et applicables à une gamme variée de substrats, mais également au regard de l'expertise développée par notre groupe concernant la synthèse de molécules difluorométhylphosphonates,^{114f,114g,114j,114k,114l} la mise au point d'une méthode pour synthétiser de telles molécules aliphatiques a été envisagée (Schéma 83). Par réaction de couplage croisé en présence de l'espèce cuivrée **228** et d'un catalyseur au nickel, les iodures et/ou bromures d'alkyles pourraient être convertis en produits cibles CF₂PO(OEt)₂.

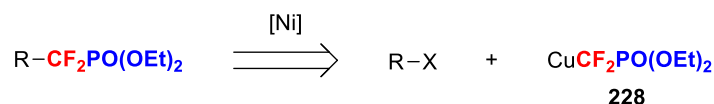
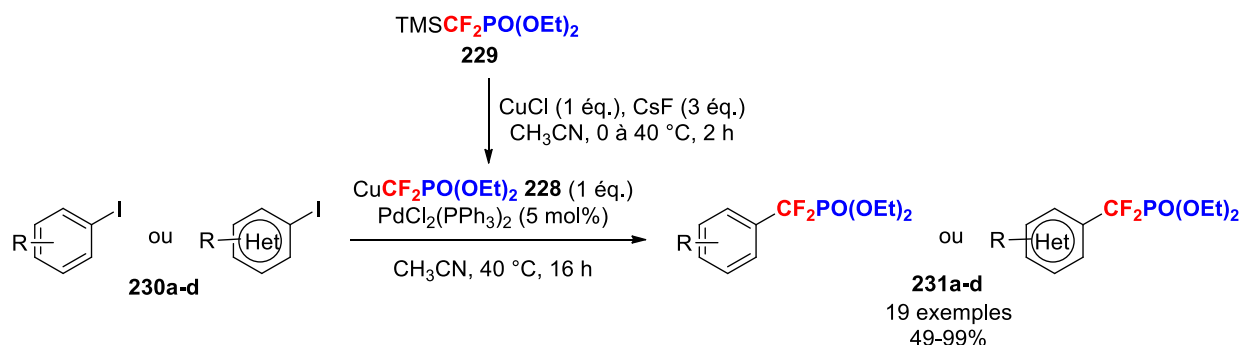


Schéma 83 : Stratégie envisagée pour la synthèse de difluorométhylphosphonates aliphatiques.

Différentes preuves de concept permettent d'appuyer la faisabilité de cette stratégie. Tout d'abord, l'espèce cuivrée **228**, générée à partir du TMSCF₂PO(OEt)₂ **229**, a été largement décrite dans la littérature et utilisée à maintes reprises par notre groupe pour la synthèse d'un large panel de molécules comportant le motif difluorométhylphosphonate.^{114f,114g,114j,114k,114l} Parmi ces différentes méthodologies, notre groupe a reporté en 2017 la synthèse d'arènes et d'hétéroarènes substitués par un groupement CF₂PO(OEt)₂ **231**, à partir d'iodures d'aryles et d'hétéroaryles **230** en présence de l'espèce cuivrée **228** et d'une catalyse au palladium (Schéma 84).^{114l}



exemples sélectionnés

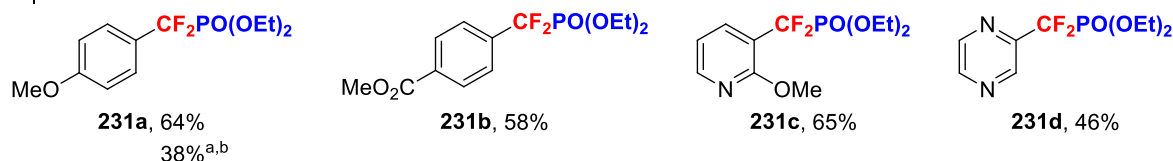


Schéma 84 : Synthèse des dérivés difluorométhylphosphonates **231 en présence de l'espèce cuivrée **228** et d'une catalyse au palladium.** a : La réaction a été conduite en présence de 5 mol% de NiBr₂(PPh₃)₂. b : Le rendement a été déterminé par RMN du fluor.

Durant l'étape d'optimisation, le dérivé CF₂PO(OEt)₂ **231a**, provenant du substrat modèle correspondant **230a**, a également pu être synthétisé en présence d'un catalyseur au nickel, moins cher qu'un catalyseur au palladium, néanmoins avec un rendement RMN du fluor faible de 38%.¹²⁰ Par ailleurs, depuis quelques années, la communauté scientifique s'est fortement intéressée aux catalyseurs de nickel qui ont rendu possible la réalisation de nombreux couplages croisés avec efficacité, notamment sur des halogénures de type sp³.¹²¹ Par ailleurs, l'utilisation d'un catalyseur au nickel, à la différence d'un catalyseur au palladium notamment, peut permettre de diminuer la réaction secondaire de β-H élimination. Par conséquent, toutes ces raisons ont amené à étudier la stratégie envisagée.

¹²⁰ Résultats non publiés.

¹²¹ Pour une revue voir : Rosen, B. M.; Quasdorf, K. W.; Wilson, D. A.; Zhang, N.; Resmerita, A.-M.; Garg, N. K.; Percec, V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1346-1416. Exemples récents sélectionnés : a) Biswas, S.; Weix, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16192-16197. b) Liang, Y.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5520-5524. c) Liang, Y.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9047-9051. d) Shi, H.; Dai, W.; Wang, B.; Cao, S. *Organometallics*, **2018**, *37*, 459-463.

IV. Synthèse de molécules aliphatiques comportant le motif CF₂PO(OEt)₂

1. Étude de la formation d'une liaison C(sp³)-CF₂PO(OEt)₂ à partir d'un bromoalcane

Les investigations ont débuté avec l'étude de la réaction entre le 1-bromo-3-phénylpropane **232** et le CuCF₂PO(OEt)₂ **228**, généré in situ à partir du TMSCF₂PO(OEt)₂ **229** et de CuCl, en présence de différents catalyseurs au nickel (Tableau 26). Que ce soit à 25 °C comme à 40 °C, aucun des cinq catalyseurs n'a permis la formation du produit désiré **233**.

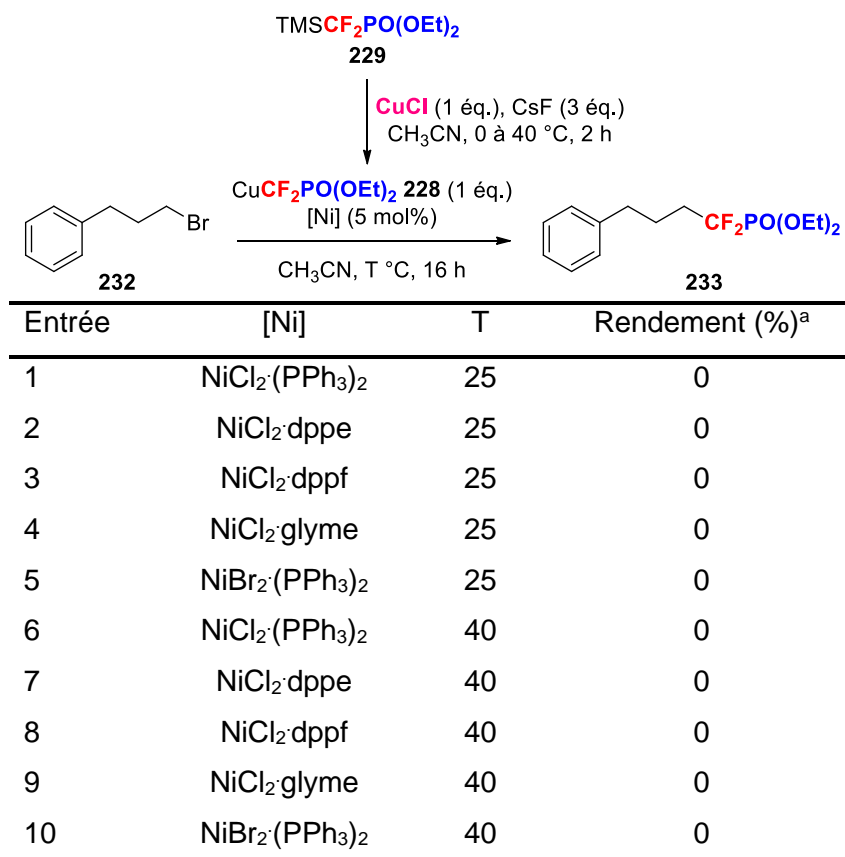


Tableau 26 : Optimisation des conditions de réaction en présence de 232. Conditions de réaction : TMSCF₂PO(OEt)₂ (2,5 éq.), CuCl (1 éq.), CsF (3 éq.), CH₃CN (0,5 mL) puis **232** (1 éq.) dans CH₃CN (0,5 mL), [Ni] 5 mol%. a: Le rendement a été déterminé par RMN ¹⁹F en utilisant le fluorobenzène (1 éq.) comme standard interne.

D'après les méthodologies décrites par notre groupe, le Cu(I) utilisé pour la formation du CuCF₂PO(OEt)₂ peut avoir une influence sur l'efficacité de la transformation.^{114g,114l} Par conséquent, les conditions présentées dans le Tableau 26 ont été à nouveau testées à partir du substrat modèle **232**, mais cette fois en générant l'espèce cuivrée **228** à partir du CuSCN (Schéma 85). Cependant, aucune des conditions n'a rendu possible la formation du dérivé CF₂PO(OEt)₂ **233**. Au regard des résultats observés à partir du substrat bromé **232**, l'influence de la nature de l'halogène a par la suite été étudiée.

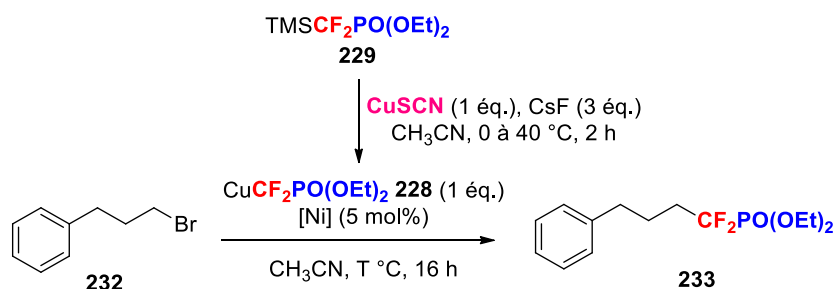


Schéma 85 : Étude de l'influence du Cu(I) sur la réaction entre 228 et 232. Conditions de réaction : TMSCF₂PO(OEt)₂ (2,5 éq.), CuCl (1 éq.), CsF (3 éq.), CH₃CN (0,5 mL) puis **232** (1 éq.) dans CH₃CN (0,5 mL), [Ni] 5 mol%. a: Le rendement a été déterminé par RMN ¹⁹F en utilisant le fluorobenzène comme standard interne.

2. Étude de la formation d'une liaison C(sp³)-CF₂PO(OEt)₂ à partir d'un iodoalcane

Dans un premier temps, la nature du catalyseur au nickel a été étudiée à partir du 1-iodo-3-phénylpropane **234** (Tableau 27). Lorsque la réaction a été conduite uniquement dans le CH₃CN à partir du dérivé iodé **234**, à 40 °C et en présence de 5 mol% de NiCl₂·(PPh₃)₂ mais aussi d'un équivalent de CuCF₂PO(OEt)₂ **228** généré *in situ* à partir du CuCl, le produit désiré **235** a pu être obtenu avec un rendement isolé de 10% (entrée 1). Des rendements similaires allant de 5 à 13% ont été obtenus à partir des autres catalyseurs de nickel (entrées 2 à 5). Par ailleurs, en présence de 10 mol% de NiCl₂·(PPh₃)₂, le rendement n'a pas été amélioré (entrée 6). De manière surprenante, le produit désiré **235** a été isolé avec un rendement équivalent de 13% lorsque la réaction a été conduite sans catalyseur (entrée 7). Compte-tenu de ces résultats, il a été décidé d'étudier l'influence du Cu(I) sur la réaction en présence de 5 mol% NiCl₂·(PPh₃)₂.

$\text{TMSCF}_2\text{PO(OEt)}_2$
229

\downarrow CuCl (1 éq.), CsF (3 éq.)
 CH_3CN , 0 à 40 °C, 2 h

$\text{CuCF}_2\text{PO(OEt)}_2$ **228** (1 éq.)
 $[\text{Ni}]$ (5 mol%)

CH_3CN , T °C, 16 h

Entrée	[Ni]	T	Rendement (%) ^a
1	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂	40	10
2	NiCl ₂ dppe	40	6
3	NiCl ₂ dppf	40	9
4	NiCl ₂ glyme	40	13
5	NiBr ₂ (PPh ₃) ₂	40	5

Entrée	[Ni]	T	Rendement (%) ^a
6 ^b	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂	40	11
7	/	40	13

Tableau 27 : Étude de l'influence du catalyseur au nickel en présence de 234. Conditions de réaction : TMSF₂PO(OEt)₂ (2,5 éq.), CuCl (1 éq.), CsF (3 éq.), CH₃CN (0,5 mL) puis **234** (1 éq.) dans CH₃CN (0,5 mL), [Ni] 5 mol%. a: Les rendements donnés sont des rendements isolés. b: [Ni] 10 mol%.

Le remplacement du CuCl par du Cu(OAc) a donné un rendement similaire en produit désiré **235** et en présence de [(CH₃CN)₄Cu]PF₆ aucun produit **235** n'a été formé (Tableau 28, entrées 3 et 4). En présence cette fois de CuSCN, un rendement inférieur à 5% a été obtenu en produit désiré **235** (entrée 4). Ainsi, quel que soit le Cu(I) utilisé, la formation du produit **235** n'a pas été améliorée en présence d'un catalyseur au nickel.

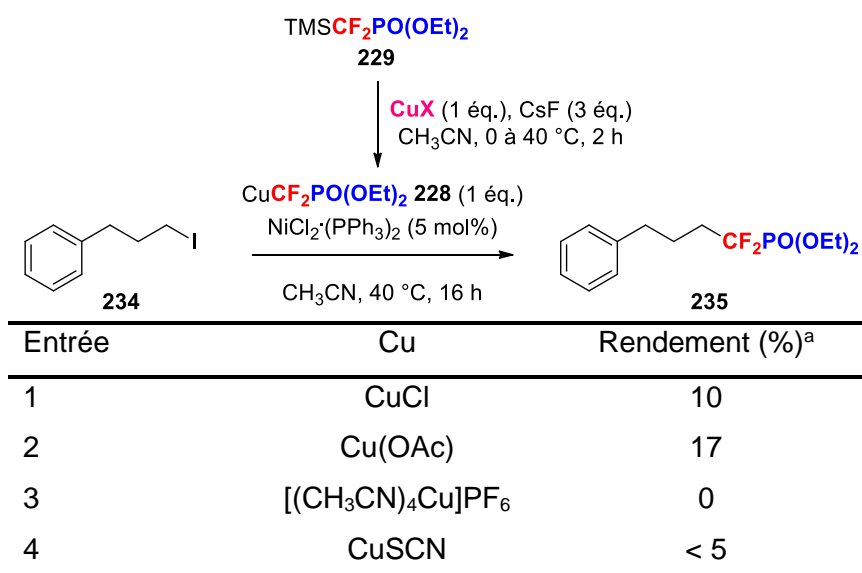


Tableau 28 : Étude de l'influence du Cu(I) en présence de 234. Conditions de réaction : TMSF₂PO(OEt)₂ (2,5 éq.), CuX (1 éq.), CsF (3 éq.), CH₃CN (0,5 mL) puis **234** (1 éq.) dans CH₃CN (0,5 mL), [Ni] 5 mol%. a: Les rendements donnés sont des rendements isolés.

Néanmoins, les conditions de réaction de l'entrée 4 ont permis de former le produit soufré difluorométhylphosphonate **236** avec un rendement isolé moyen de 42 % (Schéma 86). Au regard des précédents travaux décrits par notre groupe,¹²² la présence de CuSCN peut expliquer la formation du produit **236**. À partir du dérivé iodé **234**, l'intermédiaire SCN **A** pourrait être formé puis réagir avec l'espèce cuivrée **228** selon une réaction de type substitution nucléophile de Langlois pour former l'espèce SCF₂PO(OEt)₂ correspondante **236**.

¹²² Ivanova, M. V.; Bayle, A.; Besset, T.; Pannecoucke, X.; Poisson, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14141-14145.

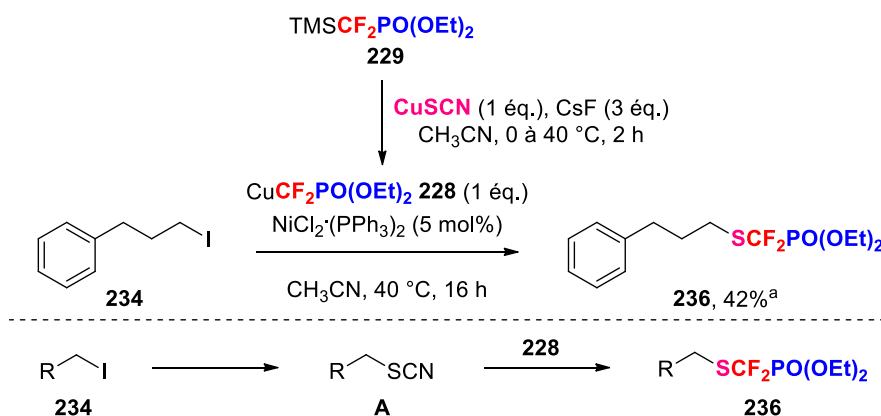


Schéma 86 : Formation du produit non-attendu 236 en présence de 228, formé à partir de CuSCN. Conditions de réaction : TMSCF₂PO(OEt)₂ (2,5 éq.), CuSCN (1 éq.), CsF (3 éq.), CH₃CN (0,5 mL) puis **234** (1 éq.) dans CH₃CN (0,5 mL), [Ni] 5 mol%. a: Le rendement donné est un rendement isolé.

Suite à ces différents résultats, il a été décidé, dans un premier temps, de continuer l'étude de la réaction entre le dérivé iodé **234** et l'espèce cuivrée **228** à partir du CuCl sans catalyse au nickel et dans un second temps d'étudier les possibilités concernant la réactivité observée en présence de CuSCN.

Les précédents travaux du groupe concernant la synthèse de molécules comportant le motif CF₂PO(OEt) ont amené à étudier l'influence de la température de réaction mais aussi l'influence du solvant dans lequel le substrat **234** est ajouté (Tableau 29).^{114f,114g,114j,114k,114l} Le remplacement du CH₃CN par du DMF a permis une augmentation de rendement de 13 à 20% et un rendement similaire a été obtenu en présence de NMP (entrées 1 à 3). Enfin, à 30 comme à 80 °C, dans le DMF, aucune amélioration du rendement n'a été observée (entrées 3 à 5).

$\text{TMSCF}_2\text{PO(OEt)}_2$
229

\downarrow CuCl (1 éq.), CsF (3 éq.)
 CH_3CN , 0 à 40 °C, 2 h

$\text{CuCF}_2\text{PO(OEt)}_2$ **228** (1 éq.)

Entrée	Solvant	T (° C)	Rendement (%) ^a
1	CH ₃ CN	40	13
2	NMP	40	12
3	DMF	40	20
4	DMF	30	12
5	DMF	80	14

Tableau 29 : Étude de l'influence de la température et du solvant en présence de 234. Conditions de réaction : TMSCF₂PO(OEt)₂ (2,5 éq.), CuCl (1 éq.), CsF (3 éq.), CH₃CN (0,5 mL) puis **234** (1 éq.) dans solvant (0,5 mL). a: Les rendements donnés sont des rendements isolés.

3. Conclusion

Compte-tenu de l'importance du motif CF₂PO(OR)₂ en chimie médicinale, une stratégie pour la formation d'une liaison C(sp³)-CF₂PO(OEt)₂ a été imaginée à partir d'halogénures d'alkyles en présence de l'espèce CuCF₂PO(OEt)₂ **228** et d'une catalyse au nickel.

Dans un premier temps, les tests ont été réalisés à partir du bromoalcane primaire **232**. Néanmoins, qu'importe les conditions utilisées, le dérivé CF₂PO(OEt)₂ **233** n'a jamais été détecté par RMN. En revanche, à partir de l'iodoalcane linéaire **234**, le produit désiré a été formé en présence de 5 mol% de catalyseur au nickel. Néanmoins, après une optimisation des paramètres (température, solvant, catalyseur, notamment), le produit désiré **235** n'a été isolé qu'avec un rendement maximum de 20%. Par ailleurs, il est à noter que des rendements similaires ont été obtenus avec ou sans catalyseur.

Ainsi, après analyse des différents tests menés, la mise au point d'une méthodologie directe pour la formation d'une liaison C(sp³)-CF₂PO(OEt)₂ à partir d'halogénures d'alkyles a été abandonnée. Cependant, durant les investigations, il a été possible de former le dérivé SCF₂PO(OEt)₂ **236** avec un rendement moyen de 42% par utilisation du CuSCN, à partir du dérivé iodé **234** et en présence de CuCF₂PO(OEt)₂. Ce résultat prometteur a par conséquent amené à effectuer des études sur cette réaction, compte-tenu des propriétés intéressantes des motifs thioéther et difluorométhylphosphonate.

V. Synthèse de molécules aliphatiques comportant le motif SCF₂PO(OEt)₂

1. État de l'art – accès aux molécules C(sp³)-SCF₂PO(OEt)₂

Malgré le potentiel du groupement SCF₂PO(OEt)₂, il n'existe à l'heure actuelle que six méthodes pour la formation d'une liaison C(sp³)-SCF₂PO(OEt)₂, dont la première n'a été reportée qu'en 2001. Par ailleurs, les trois approches décrites avant 2016 n'ont permis la synthèse que de quelques exemples, de plus par voie indirecte et ne seront donc pas explicitées.¹²³ En revanche, depuis 2016, trois méthodologies cette fois basées sur des approches directes ont été décrites par notre groupe.^{122,124,125}

¹²³ a) Lequeux, T.; Lebouc, F.; Lopin, C.; Yang, H.; Gouhier, G.; Piettre, S. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 185-188. b) Henry-dit-Quesnel, A.; Toupet, L.; Pommelet, J.-C.; Lequeux, T. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2486-2491. c) De Schutter, C.; Pfund, E.; Lequeux, T. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5920-5926.

¹²⁴ Xiong, H.-Y.; Bayle, A.; Pannecoucke, X.; Besset, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13490-13494.

¹²⁵ Ivanova, M. V.; Bayle, A.; Besset, T.; Pannecoucke, X.; Poisson, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2475-2480.

En 2016, le réactif **237** et son utilisation en tant que source électrophile du motif SCF₂PO(OEt)₂ ont été reportés par notre groupe (Schéma 87 et Schéma 88).¹²⁴ La cyanation de la 2,4,6-triméthylaniline **238** suivi d'une réaction de substitution nucléophile en présence de l'espèce cuivrée **228** générée *in situ*, a permis la formation du réactif désiré **237** avec 40% de rendement sur deux étapes à l'échelle du gramme.

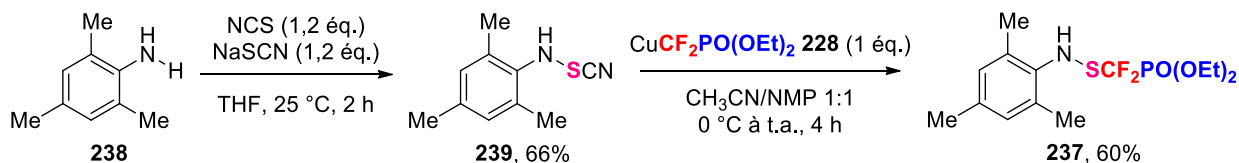


Schéma 87 : Voie de synthèse du réactif **237**.

Cette source électrophile **237**, stable à l'air et à l'humidité, a par la suite rendu possible la synthèse d'un panel de dérivés SCF₂PO(OEt)₂ **241** par fonctionnalisation de dérivés d'acétophénonnes **240** en présence de chlorure d'acétyl (Schéma 88). À titre d'exemple, les substrats enrichi et appauvri en électrons **240a** et **240b** mais également la cétone substituée par une pyridine **240c** ont été convertis en dérivés SCF₂PO(OEt)₂ correspondants **241a-c** avec des rendements allant de 25 à 61%. Les conditions de réaction ont également permis la formation des dérivés SCF₂PO(OEt)₂ secondaire et tertiaire **241d** et **241e** avec des rendements moyens de 57 et 52%, respectivement.

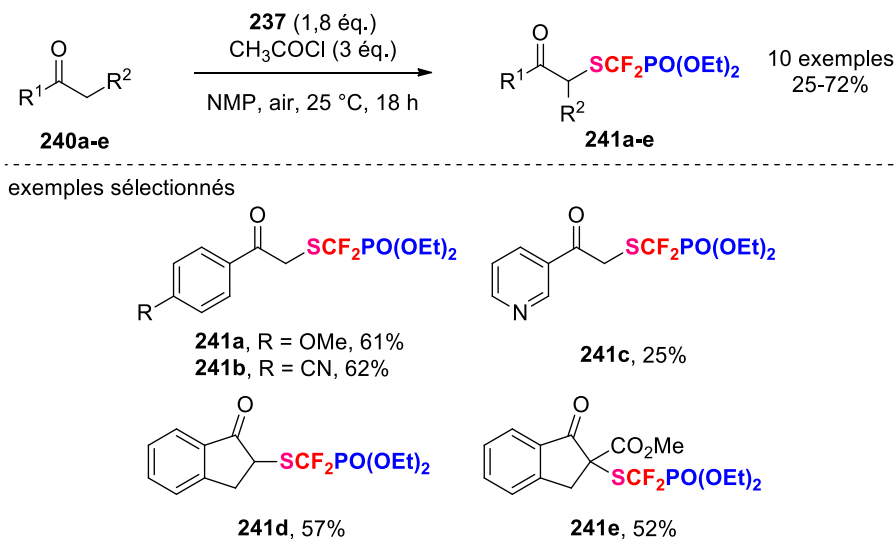


Schéma 88 : Synthèse des dérivés SCF₂PO(OEt)₂ **241** à partir des cétones **240** en présence du réactif électrophile **237**.

La même année, notre groupe a décrit une deuxième méthodologie permettant un accès direct à des dérivés phosphonates thiodifluorométhylés.¹²² Par réaction entre des α -diazoo acétates **242** et le CuCF₂PO(OEt)₂ **228**, généré *in situ* à partir de CuSCN, il a été possible de former un panel de dérivés cibles SCF₂PO(OEt)₂ **243** dans des conditions douces en présence de quarante-cinq équivalents d'eau (Schéma 89). Les substrats substitués par un

cycle aromatique riche ou pauvre en électrons tels que les substrats **242a-b** ou substitué par un thiophène **242c** ont fourni les dérivés SCF₂PO(OEt)₂ **243a-c** avec des rendements respectifs de 72, 51 et 55%. De manière intéressante, il a été possible de former le dérivé benzylique **243d** avec un rendement modéré de 38% et l' α -phényldiazo cétone **242e** a permis la formation du composé désiré **243e** avec un rendement de 56%.

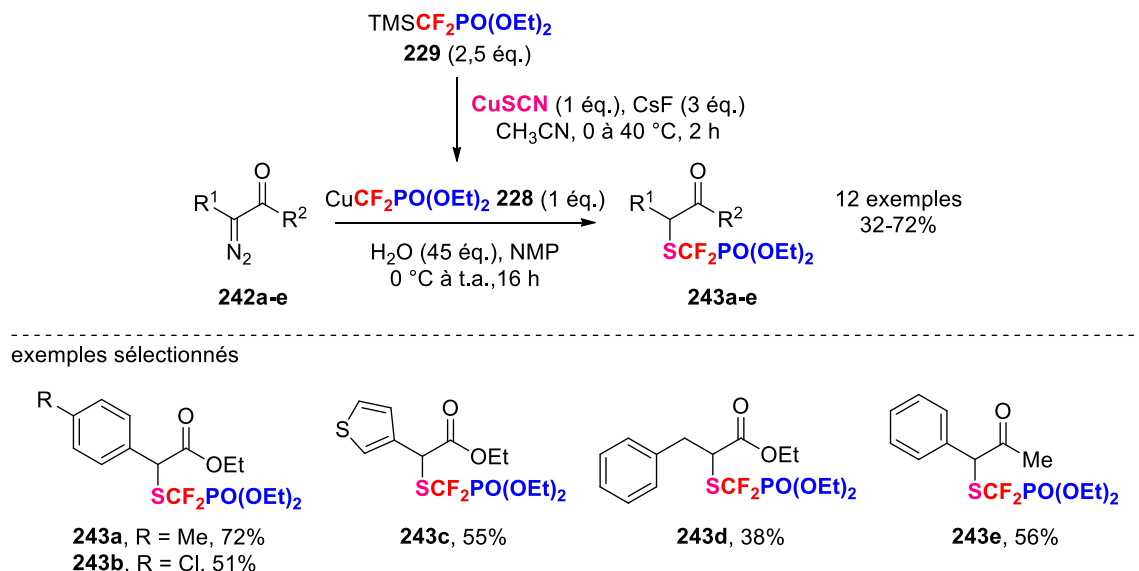


Schéma 89 : Synthèse des dérivés SCF₂PO(OEt)₂ **243** à partir des diazo **242** en présence de **228**.

Pour expliquer cette réactivité, un mécanisme mettant en jeu une espèce thiocyanate intermédiaire a été proposé (Schéma 90). En présence d'eau, l'espèce cuivrée **B** et l'anion SCN hydraté pourraient être générés à partir de l'espèce cuivrée **A**, elle-même formée à partir de CuSCN. L'anion SCN hydraté **C** pourrait ensuite réagir avec le diazo **242** pour fournir l'espèce thiocyanate **D** transformée ensuite en produit désiré **243** par une réaction de type substitution nucléophile de Langlois en présence de l'espèce cuivrée **B**.

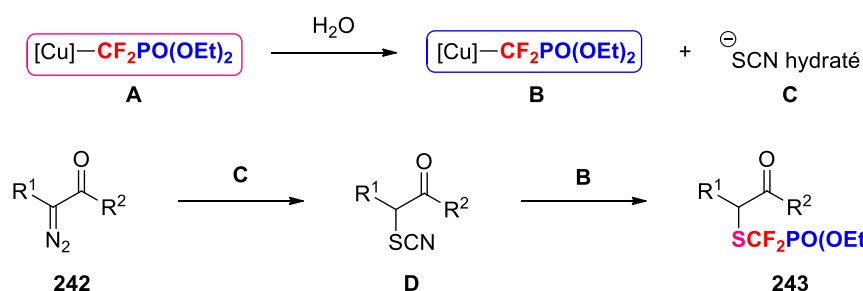


Schéma 90 : Mécanisme proposé pour la formation des produits **243** à partir des substrats **242**.

Enfin en 2017, une dernière méthode décrite par notre groupe a permis la synthèse de dérivés α -SCF₂PO(OEt)₂, les produits **245**, à partir des α -bromo cétones **244** (Schéma 91).¹²⁵ Dans les conditions décrites pour la formation des produits **243**, des cétones aromatiques enrichies et appauvries en électrons, telles que les cétones **244a-d**, mais aussi des cétones

substituées par des hétérocycles, telle que la cétone **244e**, ont fourni les produits désirés **245a-e** avec des rendements moyens à bons (38 à 73%). Par ailleurs, la cétone α,β -insaturée **244f** mais aussi la cétone substituée par un groupement cyclopropyle **244g** ont été tolérantes envers les conditions de réaction et ont donné les dérivés SCF₂PO(OEt)₂ **245f-g** avec 40 et 51% de rendement, respectivement. Tout comme pour la formation des produits **243**, un mécanisme faisant intervenir l'espèce thiocyanate **D** a été proposé pour la formation des dérivés **245**.

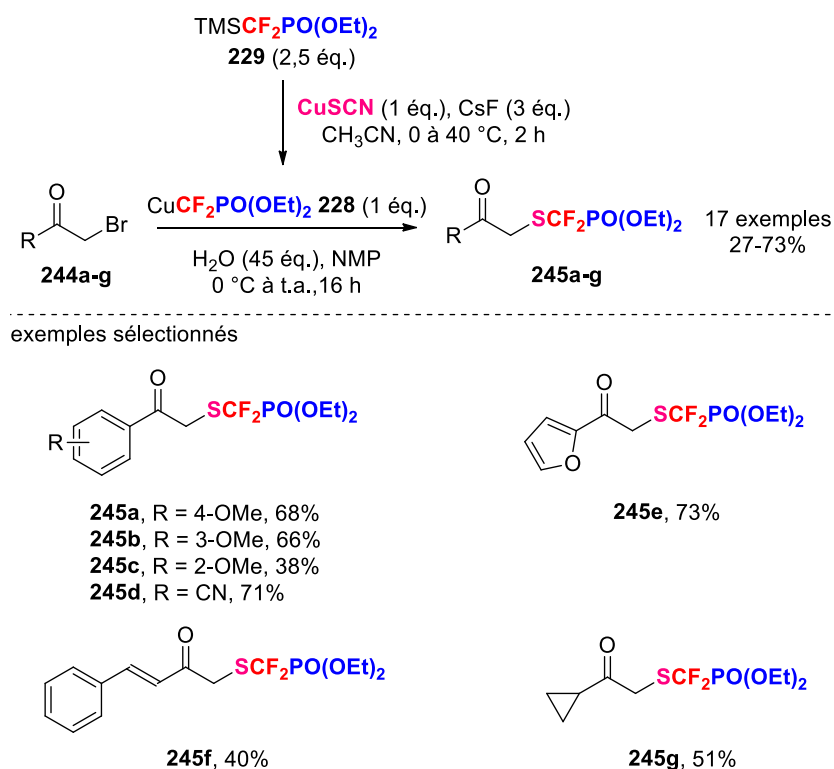


Schéma 91 : Synthèse des dérivés SCF₂PO(OEt)₂ **245** à partir des cétones **244** en présence de **228**.

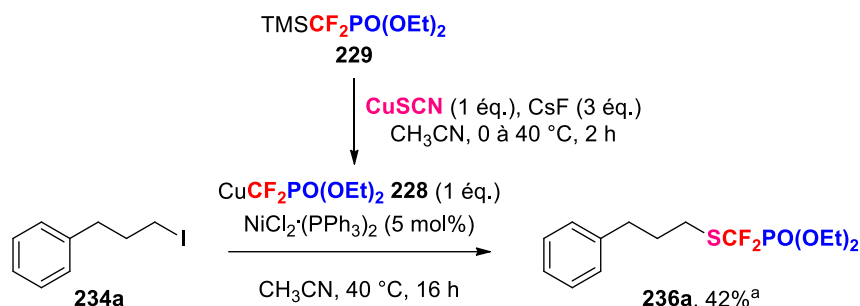
2. Objectifs

Au regard de la littérature, aucune synthèse de molécules SCF₂PO(OEt)₂ générés à partir d'un intermédiaire SCN lui-même obtenu à partir d'alkyles iodés n'a été décrite. Ainsi, désireux d'étendre les compétences de notre groupe concernant la synthèse de molécules comportant le motif prometteur SCF₂PO(OEt)₂^{124,125} et basée sur le résultat préliminaire obtenu pour la formation du dérivé SCF₂PO(OEt)₂ **236** (Schéma 86), la réaction et son étendue ont été plus amplement étudiées.

3. Étendue de la réaction et limitations

Une brève étape d'optimisation à partir du substrat **234a** a permis de déterminer des conditions optimisées pour la formation du dérivé SCF₂PO(OEt)₂ **236a**. En effet, par ajout du substrat **234a** dans le DMF, en présence d'un équivalent du CuCF₂PO(OEt)₂ **228** généré *in situ* à partir du CuSCN et lorsque la réaction a été conduite à 40 °C, le produit **236a** a été formé avec un bon rendement de 72% (Schéma 92). Il est à noter qu'en présence de 5 mol% de NiCl₂·(PPh₃)₂, seul un rendement de 52% en produit **236a** a été obtenu.

conditions préliminaires



conditions optimisées

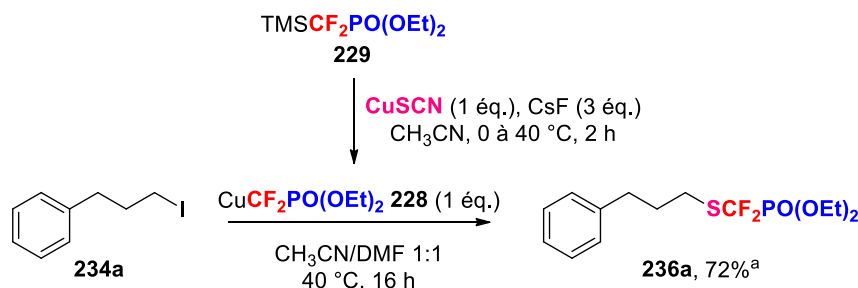


Schéma 92 : Conditions préliminaires et conditions optimisées pour la synthèse du produit 236a à partir du substrat 234a. Conditions de réaction préliminaires : TMSCF₂PO(OEt)₂ (2,5 équ.), CuSCN (1 équ.), CsF (3 équ.), CH₃CN (0,5 mL) puis **234a** (1 équ.) dans CH₃CN (0,5 mL), [Ni] 5 mol%. Conditions de réaction optimisées : TMSCF₂PO(OEt)₂ (2,5 équ.), CuSCN (1 équ.), CsF (3 équ.), CH₃CN (0,5 mL) puis **234a** (1 équ.) dans DMF (0,5 mL). a: Les rendements donnés sont des rendements isolés.

Les conditions ainsi optimisées ont ensuite été appliquées à un panel d'alkyles iodés **234a-g** (Schéma 93). Que ce soit à partir de l'alkyle iodé substitué par un groupement phényle **234a**, ou par un groupement cyclohexyle **234b**, les produits cibles **236a-b** ont été formés avec de bons rendements (72 et 84%, respectivement). Lorsque la réaction a été conduite à partir de l'alkyle iodé linéaire **234c**, le dérivé SCF₂PO(OEt)₂ **236c** a été formé avec un rendement plus faible de 58%. Les conditions de réaction ont également été compatibles avec les alkyles iodés fonctionnalisés par un chlore **234d** et **234e** et ont fourni les composés **236d** et **236e** avec des rendements moyens. Cependant, il est à noter qu'une diminution de rendement a été observée lorsque la chaîne carbonée a été augmentée (**234d**, 4C, 50% et **234d**, 8C,

37%). Enfin, le 6-iodohex-1-ène **234f** et le citronellol **234g**, des substrats présentant une insaturation, ont permis la formation des dérivés **236f-g** avec des bons rendements respectifs de 69 et 62%.

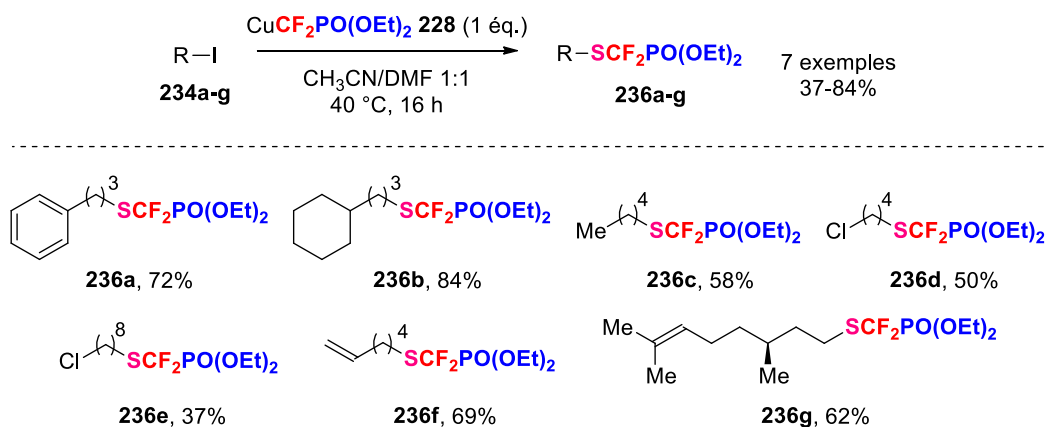


Schéma 93 : Fonctionnalisation des alkyles iodés **234 en présence de l'espèce cuivrée **228**.** Conditions de réaction : TMSCF₂PO(OEt)₂ (2,5 \u00e9q.), CuSCN (1 \u00e9q.), CsF (3 \u00e9q.), CH₃CN (0,5 mL) puis **234** (1 \u00e9q.) dans DMF (0,5 mL). Les rendements donn\u00e9s sont des rendements isol\u00e9s.

De mani\u00e8re d\u00e9cevante, les alkyles iod\u00e9s fonctionnalis\u00e9s en position terminale par un groupement nitrile **234h** ou par une fonction alcyne **234i** sont rest\u00e9s inertes dans les conditions de r\u00e9action, tout comme les alkyles iod\u00e9s secondaires **234j** et **234k** (Figure 24).

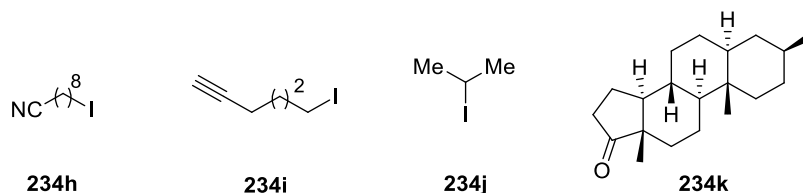


Figure 24 : Alkyles iod\u00e9s **234h-k inertes.** Conditions de r\u00e9action : TMSCF₂PO(OEt)₂ (2,5 \u00e9q.), CuSCN (1 \u00e9q.), CsF (3 \u00e9q.), CH₃CN (0,5 mL) puis **234** (1 \u00e9q.) dans DMF (0,5 mL).

IV. Conclusion

Dans des conditions douces et gr\u00e2ce au CuCF₂PO(OEt)₂ **228** g\u00e9n\u00e9r\u00e9 *in situ* \u00e0 partir de CuSCN, il a \u00e9t\u00e9 possible de fonctionnaliser un panel d'alkyles iod\u00e9s **234** pour former les phosphonates thiodifluorom\u00e9thyl\u00e9s **236** avec des rendements allant de 37 \u00e0 84%. Cette m\u00e9thodologie, bien qu'elle ne tol\u00e8re que des alkyles iod\u00e9s primaires, permet ainsi d'\u00e9largir les approches disponibles pour la synth\u00e8se de mol\u00e9cules comportant le motif SCF₂PO(OEt)₂, un groupement prometteur de par sa combinaison des motifs thio\u00e9ther et difluorom\u00e9thylphosphonate.

CHAPITRE 3

DÉVELOPPEMENT D'UNE MÉTHODOLOGIE POUR LA SYNTHÈSE DE MOLÉCULES COMPORTANT LE MOTIF SCF₂¹⁸F

I. Introduction à la radiochimie et au fluor 18 (¹⁸F)

Depuis plusieurs décades, la communauté scientifique porte un intérêt croissant à la chimie du fluor, un intérêt expliqué notamment par les propriétés particulières de cet atome qui peut ainsi modifier les propriétés chimiques, physiques et biologiques des molécules comportant un motif fluoré, comme explicité au cours des précédents chapitres. Parallèlement, l'intérêt pour le fluor 18 et par conséquent pour le radiomarquage des molécules au fluor 18 s'est aussi accru. De ce fait, les propriétés de cet isotope du fluor 19 et son utilisation dans le domaine de l'imagerie médicale vont être présentées afin d'expliquer l'intérêt que porte la communauté scientifique pour cette thématique de recherche.^{126,127}

1. La Tomographie à Émission de Positons et le fluor 18

À l'heure actuelle, l'imagerie moléculaire est une technique incontournable pour le diagnostique mais aussi le suivi de certaines maladies. Parmi ces techniques, la Tomographie à Émission de Positons (TEP) s'est faite une place de choix. En effet, utilisée dans le domaine médical, elle permet d'identifier des maladies à des stades peu avancés, parfois même avant l'apparition des symptômes, comme par exemple dans les domaines de l'oncologie,¹²⁸ de la cardiologie¹²⁹ ou encore pour les maladies de type neurologique.¹³⁰ Les diagnostics effectués grâce à la TEP sont non-invasifs à la différence des biopsies, par exemple, et fournissent des informations qui ne peuvent être obtenues par des méthodes classiques, telle que les rayons X. Par ailleurs, la TEP trouve aussi son utilité pour la découverte de nouveaux médicaments, en tant qu'outil d'imagerie pharmacologique *in vivo*.¹³¹ En effet, le radiomarquage de molécules bioactives peut permettre de déterminer leur site d'action ou encore leur mécanisme de métabolisation.

Cette technique d'imagerie repose sur l'utilisation d'un isotope radioactif capable d'émission β^+ (émission de positons). En effet, une fois émis, les positons perdent leur énergie et s'annihilent avec les électrons présents dans le milieu pour donner naissance à deux

¹²⁶ Tredwell, M.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11426-11437.

¹²⁷ Preshlock, S.; Tredwell, M.; Gouverneur, V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 719-766.

¹²⁸ a) Wood, K. A.; Hoskin, P. J.; Saunders, M. I. *Clin. Oncol.* **2007**, *19*, 237-255. b) Weber, W. A. *J. Clin. Oncol.* **2006**, *24*, 3282-3292. c) Oriuchi, N.; Higuchi, T.; Ishikita, T.; Miyakubo, M.; Hanaoka, H.; Iida, Y.; Endo, K. *Cancer Sci.* **2006**, *97*, 1291-1297.

¹²⁹ a) Schwaiger, M.; Ziegler, S.; Nekolla, S. G. *J. Nucl. Med.* **2005**, *46*, 1664-1678. b) Di Carli, M. F.; Dorbala, S.; Meserve, J.; El Fakhri, G.; Sitek, A.; Moore, S. C. *J. Nucl. Med.* **2007**, *48*, 783-793. c) DeKemp, R. A.; Yoshinaga, K.; Beanlands, S. B. *J. Nucl. Cardiol.* **2007**, *14*, 380-397.

¹³⁰ a) Herholz, K.; Heiss, W. D. *Mol. Imaging Biol.* **2004**, *6*, 239-269. b) Wu, C.; Pike, V. W.; Wang, Y. *Curr. Top. Dev. Biol.* **2005**, *70*, 171-213. c) Cai, L.; Innis, R. B.; Pike, V. W. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 19-52. d) Nordberg, A. *Lancet Neurol.* **2004**, *3*, 519-527.

¹³¹ a) Wang, J. L.; Maurer, L. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1053-1075. b) Aboagye, E. O.; Price, P. M.; Jones, T. *Drug Discovery Today* **2001**, *6*, 293-302. c) Gee, D. *Br. Med. Bull.* **2003**, *65*, 169-177. d) Lever, J. R. *Curr. Pharm. Des.* **2007**, *13*, 33-49. e) Matthews, P. M.; Rabiner, E. A.; Passchier, J.; Gunn, R. N. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2012**, *73*, 175-186.

photons gamma, émis dans deux directions opposées. Les photons gamma sont alors détectés par le détecteur de rayonnements gamma du scanner TEP à deux endroits différents. Cette double détection permet ainsi de localiser l'annihilation et donc de déterminer la partie du corps ayant assimilé l'isotope radioactif. À l'heure actuelle, le 2-désoxy-2-(¹⁸F)fluoro-*D*-glucose (¹⁸F-FDG), synthétisé et injecté pour la première fois dans les années 1970, est l'un des radiotraceurs ¹⁸F le plus utilisé en TEP (Figure 25).¹³² Le principe de fonctionnement de ce leurre du glucose, majoritairement utilisé pour détecter les cellules cancéreuses au sein du corps humain, est simple. Le glucose est une forme d'énergie indispensable pour le fonctionnement et la reproduction des cellules. Plus l'activité d'une cellule est importante, plus elle aura une consommation en glucose élevée. Concernant les cellules cancéreuses, elles consomment plus de sucre que les cellules saines dues à leur propension à se multiplier sans cesse. Ainsi, elles assimilent le radiotraceur ¹⁸F-FDG en plus grande quantité que les cellules saines. Néanmoins, le ¹⁸F-FDG étant un leurre du glucose, il n'est pas une source d'énergie assimilable par la cellule cancéreuse et vient s'y accumuler. Cette accumulation, détectée par la TEP, permet ainsi de déterminer la présence de cellules cancéreuses.

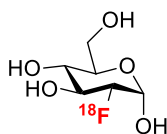


Figure 25 : Structure du ¹⁸F-FDG.

Outre le ¹⁸F-FDG, il existe de nombreux radiotraceurs marqués au fluor 18 utilisés en TEP (Figure 26). À titre d'exemple, le ¹⁸F-Fluciclovine (Axumin®)¹³³ et le ¹⁸F-Fluoroéthyl-*L*-tyrosine¹³⁴ sont deux radiotraceurs utilisés en oncologie. Il est également possible de citer le ¹⁸F-Florbétapir (AMyVid®)¹³⁵ et le ¹⁸F-Flutémétamol (Vizamyl®),¹³⁶ approuvés par la FDA en 2011 et 2013, qui sont des radiotraceurs utilisés pour la diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

¹³² a) Pacák, J.; Točík, Z.; Černý, M. *J. Chem. Soc. D.* **1969**, 77. b) Ido, T.; Wan, C.-N.; Casella, V.; Fowler, J. S.; Wolf, A. P. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1978**, 14, 175-183.

¹³³ a) Savir-Baruch, B.; Zaroni, L.; Schuster, D. M. *PET Clin.* **2017**, 12, 145-157. b) Parent, E. E.; Schuster, M. *J. Nucl. Med.* **2018**, 59, 733-739. c) Zaroni, L.; Bossert, I.; Matti, A.; Schiavina, R.; Pultrone, C.; Fanti, S.; Nanni, C. *Future Oncol.* **2018**, 14, 1101-1115.

¹³⁴ a) Rapp, M.; Heinzl, A.; Galldicks, N.; Stoffels, G.; Felsberg, J.; Ewelt, C.; Sabel, M.; Steiger, H. J.; Reifengerger, G.; Beez, T.; Coenen, H. H.; Floeth, F. W.; Langen, K.-J. *J. Nucl. Med.* **2013**, 54, 229-235. b) Galldicks, N.; Stoffels, G.; Filss, C.; Rapp, M.; Blau, T.; Tscherpel, C.; Ceccon, G.; Dunkl, V.; Weinzierl, M.; Stoffel, M.; Sabel, M.; Fink, G. R.; Shah, N. J.; Langen, K.-J. *Neuro Oncol.* **2015**, 17, 1293-1300.

¹³⁵ a) Joshi, A. D.; Pntecorvo, M. J.; Clark, C. M.; Carpenter, A. P.; Jennings, D. L.; Sadowsky, C. H.; Adler, L. P.; Kovnat, K. D.; Seibyl, J. P.; Arora, A.; Saha, K.; Burns, J. D.; Lowrey, M. J.; Mintun, M. A.; Skovronsky, D. M.; the Florbetapir F 18 Study Investigators *J. Nucl. Med.* **2012**, 53, 378-384. b) Yang, L.; Rieves, D.; Ganley, C. *N. Engl. J. Med.* **2012**, 367, 885-887.

¹³⁶ a) Zeng, F.; Goodman, M. M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2013**, 13, 909-919. b) Snellman, A.; Rokka, J.; López-Picón, F. R.; Eskola, O.; Salmona, M.; Forloni, G.; Scheinin, M.; Solin, O.; Rinne, J. O.; Haaparanta-Solin, M. *EJNMMI Res.* **2014**, 4, 37. c) Thal, D. R.; Beach, T. G.; Zanette, M.; Heurling, K.; Charkrabarty, A.; Ismail, A.; Smith, A. P. L.; Buckley, C. *Alzheimers Dement.* **2015**, 11, 975-985.

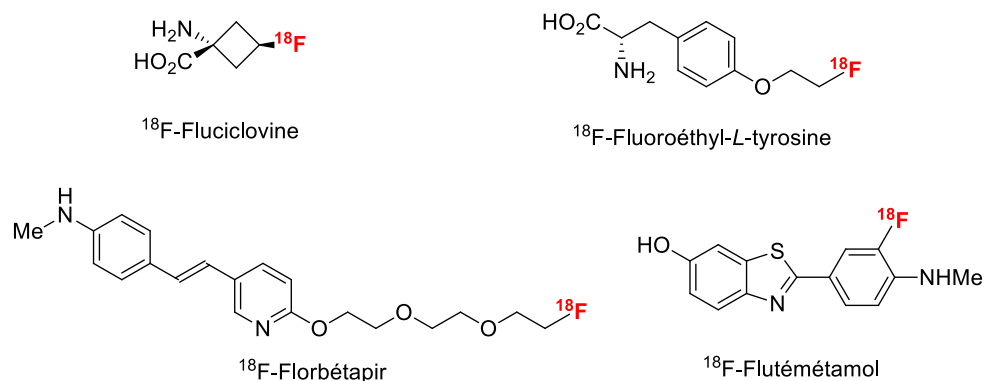


Figure 26 : Exemples sélectionnés de radiotraceurs marqués au fluor 18.

Au regard de ses propriétés, le fluor 18 est un radioisotope de choix pour la TEP.^{126,127} Tout d'abord, il possède un profil de désintégration intéressant qui consiste en 97% d'émission de positons et seulement 3% de capture d'électrons. Il est à noter que ces deux modes de désintégration fournissent l'oxygène 18, un isotope stable. Par ailleurs, les positons émis possèdent une énergie faible (maximum 0,63 MeV), ce qui permet d'obtenir des images par TEP avec une haute résolution. De plus, la demi-vie du fluor 18 de 109,8 minutes présente de multiples avantages. En effet, elle est assez longue pour permettre la synthèse de radiotraceurs complexes et leur transport, ainsi que celui du fluorure 18, du site de production vers les laboratoires de recherche et vers les hôpitaux notamment. Enfin, le fluor 18, en plus de son caractère émetteur de positons, peut permettre d'améliorer la performance d'un radiotraceur grâce aux propriétés particulières de l'atome de fluor.

2. Production du fluor 18 et activité spécifique¹³⁷

De nos jours, les radiotraceurs contenant du fluor 18 sont majoritairement synthétisés à partir de [¹⁸F]F⁻, lui-même couramment produit de manière rapide (trente à soixante minutes) à l'aide d'un cyclotron selon la réaction nucléaire ¹⁸O(p,n)¹⁸F. Il est à noter que *via* ce type de production, le fluorure 18 ainsi obtenu contient peu de son isotope stable, le fluor 19. En termes pratiques, une cible constituée d'eau enrichie en ¹⁸O est irradiée par un bombardement de protons et permet de générer le [¹⁸F]F⁻ en solution dans de l'eau enrichie en ¹⁸O (Schéma 94). Ce fluorure 18 est ensuite absorbé sur une résine échangeuse d'ions de type QMA (ammonium quaternaire triméthylé) puis élué le plus souvent en présence d'une solution de CH₃CN contenant du K₂CO₃ et du Kryptofix® (K₂₂₂), un cryptand qui permet notamment sa stabilisation. À ce stade du processus, le fluorure 18 est donc sous forme [¹⁸F]KF/K₂₂₂ en solution dans un mélange CH₃CN/H₂O. Le fluorure 18 aqueux n'étant pas un

¹³⁷ a) Ferrieri, R. *A Handbook of Radiopharmaceuticals, Radiochemistry and Applications* Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, 229-282. b) Roberts, A. D.; Barnhart, T. E.; Nickles, R. J. *Isotope Production for Medical Applications* Springer: Heidelberg, **2005**.

bon nucléophile,¹³⁸ il est par conséquent soumis à un séchage azéotropique et solubilisé dans un solvant organique, tel que du CH₃CN, pour fournir une source de [¹⁸F]KF/K₂₂₂ réactive.

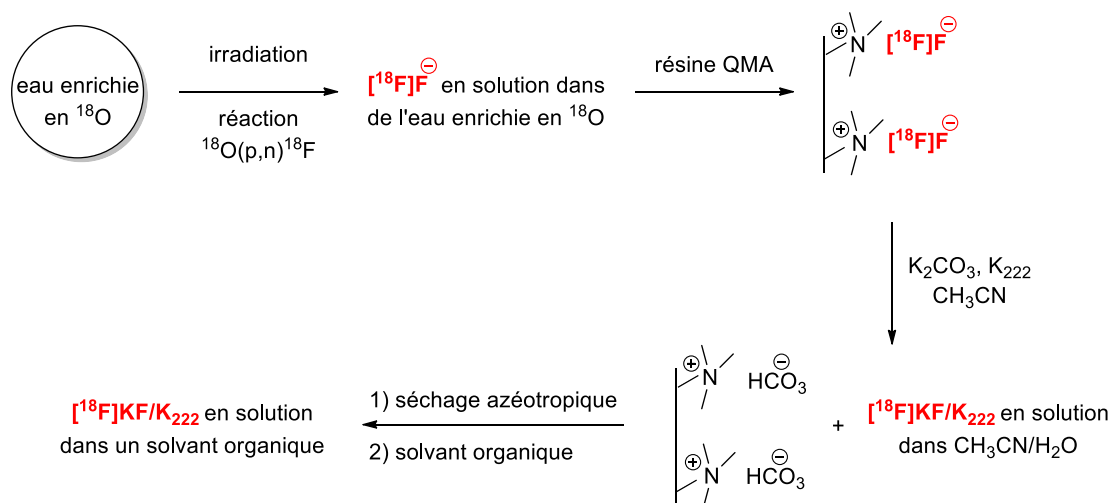


Schéma 94 : Procédé de production du fluorure 18.

Alternativement, la réaction nucléaire ²⁰Ne(d,α)¹⁸F peut être réalisée pour produire une autre source de fluor 18, le [¹⁸F]F₂. Néanmoins, la production du [¹⁸F]F⁻ est favorisée puisque ce réactif est plus simple à produire et à utiliser car ce réactif est obtenu en solution aqueuse tandis que le [¹⁸F]F₂ est un gaz. De plus, le [¹⁸F]F⁻ possède une activité spécifique plus élevée que son homologue [¹⁸F]F₂.¹³⁹ L'activité spécifique (AS) est un paramètre crucial en radiochimie, défini comme le ratio de l'activité du composé sur sa quantité molaire ou massique, exprimée en GBq.μmol⁻¹ ou GBq.mg⁻¹. Ce paramètre, pour des composés fluorés, rend compte de la contamination d'un composé contenant du ¹⁸F par du ¹⁹F. De ce fait, un radiotracer ¹⁸F avec une haute activité spécifique aura une proportion de fluor 18 incorporée importante et sera donc plus efficace en TEP. À titre d'exemple, le 2-désoxy-2-(¹⁸F)fluoro-D-glucose (¹⁸F-FDG) possède une activité spécifique variant entre 1 et 10 GBq.μmol⁻¹.

3. Challenges et limitations pour la synthèse de molécules ¹⁸F

Malgré les avancées réalisées ces dernières années pour la synthèse de molécules comportant un motif fluoré radiomarqué,^{126, 140} la production et l'étude de nouveaux

¹³⁸ Gerstenberger, M. R. C.; Haas, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 647-667.

¹³⁹ Füchtner, F.; Preusche, S.; Mading, P.; Zessin, J.; Steinbach, J. *Nuklearmedizin* **2008**, *47*, 116-119.

¹⁴⁰ Exemples récents sélectionnés : a) Shi, H.; Braun, A.; Wang, Lu.; Liang, S. H.; Vasdev, N.; Ritter, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *55*, 10786-10790. b) Beyzavi, H. M.; Mandal, D.; Strebl, M. G.; Neumann, C. N.; D'Amato, E. M.; Chen, J.; Hooker, J. M.; Ritter, T. *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 944-948. c) Strebl, M. G.; Campbell, A. J.; Zhao, W.-N.; Schroeder, F. A.; Riley, M. M.; Chindavong, P. S.; Morin, T. M.; Haggarty, S. J.; Wagner, F. F.; Ritter, T.; Hooker, J. M. *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 1006-1014. d) Taylor, N. J.; Emer, E.; Preshlock, S.; Schedler, M.; Tredwell, M.; Verhoog, S.; Mercier, J.; Genicot, C.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8267-8276. e) Khotavivattana, T.; Calderwood, S.; Verhoog, S.; Pfeifer, L.; Preshlock, S.; Vasdev, N.; Collier, T. L.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 568-571.

radiotraceurs demeurent limitées notamment en raison du nombre limité de réactions adaptées pour le marquage au fluor 18. En effet, cette chimie obéit à de nombreux impératifs : temps de réaction courts, rendements radiochimiques élevés, purification réalisée rapidement par HPLC, synthèse automatisée ou semi-automatisée et hautes activités spécifiques.^{126,127,141} Enfin, l'incorporation du fluor 18 doit être préférentiellement réalisée en fin de séquence réactionnelle afin de limiter la désintégration du radioisotope dans le temps. Par ailleurs, de nombreuses méthodes ont été décrites concernant la fluoration d'arènes et d'hétéroarènes par fluoration directe ou en utilisant des réactifs radiomarqués au fluor 18.¹²⁶ Cependant, à l'aube du projet, seuls deux exemples concernant la synthèse de molécules contenant le motif SCF₂¹⁸F, un motif pourtant prometteur, avaient été décrits.^{142,143} De ce fait, le développement de nouvelles méthodologies afin d'introduire le groupement SCF₂¹⁸F sur des molécules dans le but de découvrir de nouveaux radiotraceurs apparaît comme un réel besoin aujourd'hui.

II. Le motif SCF₃

À l'heure actuelle, le groupement CF₃ est le motif fluoré le plus répandu au sein des molécules d'intérêt, grâce à ses propriétés singulières. Néanmoins, depuis quelques années, la communauté scientifique s'intéresse fortement à l'association entre ce motif fluoré et un hétéroatome, comme en témoigne le motif SCF₃. De nombreuses méthodologies pour accéder à des molécules comportant un motif SCF₃ ont de ce fait été développées depuis plusieurs années.¹⁴⁴

L'intérêt croissant pour ce motif réside dans ses propriétés particulières, telles que son fort caractère électroattracteur ainsi que sa forte lipophilie comme en atteste sa valeur pour le paramètre de Hansch, $\pi = 1,44$.¹⁴⁵ Par conséquent, l'introduction de ce motif au sein d'une molécule peut notamment augmenter sa capacité à traverser les membranes lipidiques et

¹⁴¹ Brooks, F. A.; Topczewski, J. J.; Ichiishi, N.; Sandford, M. S.; Scott, P. J. H. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4545-4543.

¹⁴² Khotavivattana, T.; Verhoog, S.; Tredwell, M.; Pfeifer, L.; Calderwood, S.; Wheelhouse, K.; Lee Collier, T.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9991-9995.

¹⁴³ Zheng, J.; Wang, L.; Lin, J.-H.; Xiao, J.-C.; Liang, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13236-13240.

¹⁴⁴ a) Boiko, V. N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 880-921. b) Landelle, G.; Panossian, A.; Pazenok, S.; Vors, J.-P.; Leroux, F. R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2476-2536. c) Toulgoat, F.; Alazet, S.; Billard, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2415-2428. d) Xu, X.-H.; Matsuzaki, K.; Shibata, N. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731-764. e) Shao, X.; Xu, C.; Lu, L.; Shen, Q. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1227-1236. f) Xiong H.-Y.; Besset, T.; Cahard, D.; Pannecoucke, X. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4204-4212. g) Barata-Vallejo, S.; Bonesi, S.; Postigo, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7150-7182. h) Zheng, H.; Huang, Y.; Weng, Z. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1397-1409. i) Gelat, F.; Poisson, T.; Biju, A. T.; Pannecoucke, X.; Besset, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3693-3696.

¹⁴⁵ a) Leo, A.; Hansch, C.; Elkins, D. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 525-616. b) Hansch, C.; Leo, A.; Unger, S. H.; Kim, K. H.; Nikaitani, D.; Lien, E. J. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207-1216. c) Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195.

peut donc faire de ce groupement fluoré un groupement prometteur. Ainsi, des molécules d'intérêt dans les domaines pharmaceutique et agrochimique comportant le motif SCF₃ ont été décrites durant les dernières années (Figure 27). Parmi celles-ci, il est possible de citer le Tiflorex, une molécule prometteuse contre l'anorexie,¹⁴⁶ le Toltrazuril,¹⁴⁷ un médicament utilisé comme un agent antiprotozoaire ou encore l'analogue du Riluzole,¹⁴⁸ une molécule étudiée pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique.

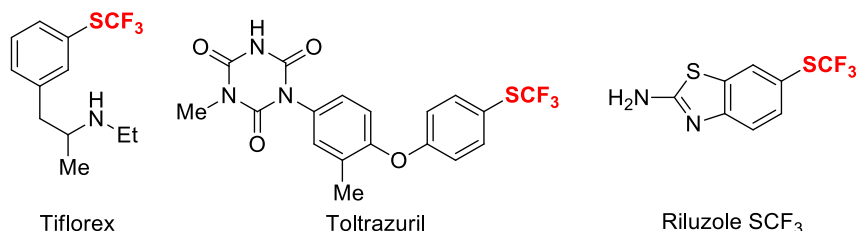


Figure 27 : Exemples sélectionnés de molécules d'intérêt comportant un motif SCF₃.

III. État de l'art – synthèse de molécules contenant le motif SCF₂¹⁸F et CF₂¹⁸F

Au regard des propriétés intéressantes que peut apporter un motif SCF₃ au sein d'une molécule, quelques méthodologies ont été décrites pour la synthèse de molécules SCF₂¹⁸F au cours de ces dernières années. Ces méthodologies peuvent être classées en trois catégories en fonction de leur déconnexion rétrosynthétique (Schéma 95). En effet, afin de synthétiser des molécules comportant le motif SCF₂¹⁸F, il est possible soit de fonctionnaliser un groupement SCF₂X en présence d'une source nucléophile de ¹⁸F (voie A), soit de synthétiser la molécule cible de manière séquentielle (voie B), ou encore d'effectuer une réaction de trifluorométhylation d'un substrat soufré (voie C).

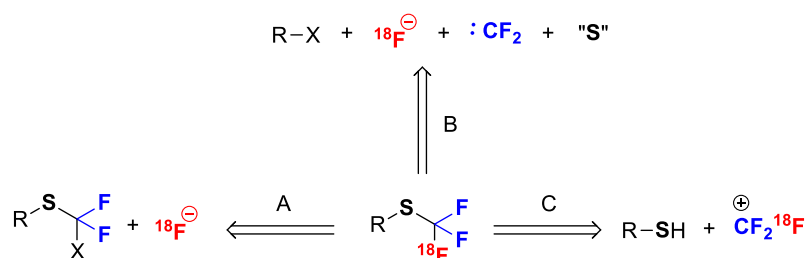


Schéma 95 : Voies d'accès aux molécules SCF₂¹⁸F.

¹⁴⁶ a) André, J. N.; Dring, L. G.; Gillet, G.; Mas-Chamberlin, C. *Br. J. Pharmacol.* **1979**, *66*, 506P. b) Silverstone, T.; Fincham, J.; Plumley, J. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1979**, *7*, 353-356.

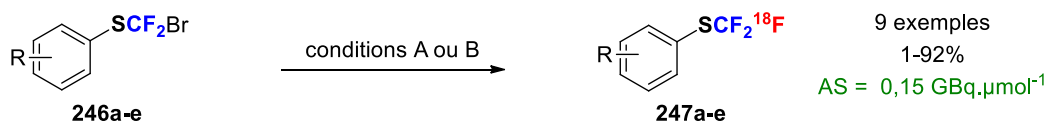
¹⁴⁷ a) Laczay, P.; Vörös, G.; Semjén, G. *Int. J. Parasitol.* **1995**, *25*, 753-756. b) Pommier, P.; Keïta, A.; Wessel-Robert, S.; Dellac, B.; Mundt, H. C. *Rev. Med. Vet.* **2003**, *154*, 41-46.

¹⁴⁸ Jimonet, P.; Audiau, F.; Barreau, M.; Blanchard, J. C.; Boireau, A.; Bour, Y.; Coléno, M. A.; Doble, A.; Doerflinger, G.; Hu, C. D.; Donat, M. H.; Duchesne, J. M.; Ganil, P.; Guérémy, C.; Honoré, E.; Just, B.; Kerphirique, R.; Gontier, S.; Hubert, P.; Laduron, P. M.; Le Blevec, J.; Meunier, M.; Miquet, J. M.; Nemecek, C.; Pasquet, M.; Piot, O.; Pratt, J.; Rataud, J.; Reibaud, M.; Stutzmann, J. M.; Mignani, S. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2828-2843.

Par conséquent, les méthodes existantes concernant la synthèse de molécules SCF₂¹⁸F et CF₂¹⁸F vont être décrites.

1. Synthèse de molécules SCF₂¹⁸F

En 2015, le groupe de Gouverneur a développé la première approche permettant la synthèse de molécules SCF₂¹⁸F.¹⁴² À partir de précurseurs aromatiques substitués par le groupement SCF₂Br **246**, des arènes SCF₂¹⁸F **247** ont pu être obtenus selon un procédé halex de fluoration ¹⁸F en présence d'AgOTf, un additif crucial pour le succès de la transformation (Schéma 96). En effet, comme l'ont démontré les auteurs, une activation thermique seule ne permet pas d'effectuer l'échange Br/¹⁸F. De ce fait, une quantité stœchiométrique d'AgOTf, connu pour son caractère d'halogénophilicité, a donc été nécessaire afin de faciliter l'échange d'halogènes. Une succincte optimisation a permis d'identifier deux systèmes de conditions expérimentales, le premier mettant en jeu un équivalent d'AgOTf à température ambiante dans le CH₂Cl₂ (conditions A) et le second deux équivalents d'AgOTf à 60 °C dans le DCE (conditions B). Ces deux systèmes de conditions réactionnelles ont ensuite été appliqués à une gamme de substrats électroenrichis **246a-d** et à un substrat électroappauvri **246e** et ont fourni les dérivés radiomarqués SCF₂¹⁸F correspondants **247** avec des rendements faibles à excellents (1 à 92%). Il est à noter que de meilleurs rendements ont été obtenus en utilisant les conditions B, excepté pour le produit **247c**. Au regard des exemples sélectionnés **247**, une large gamme de groupements fonctionnels est tolérée (alcool libre, amine libre, halogène, notamment) et a permis la formation des produits désirés SCF₂¹⁸F radiomarqués correspondants **247** en seulement vingt minutes. En termes de limitation, un seul exemple a été reporté à partir de substrats électrodéficients et aucun n'a été reporté à partir de substrats aliphatiques. Par ailleurs, l'activité spécifique obtenue est faible (0,15 GBq.μmol⁻¹).



conditions A : [¹⁸F]KF/K₂₂₂, AgOTf (1 éq.), CH₂Cl₂, t.a., 20 min, N₂
conditions B : [¹⁸F]KF/K₂₂₂, AgOTf (2 éq.), DCE, 60 °C, 20 min, N₂

exemples sélectionnés

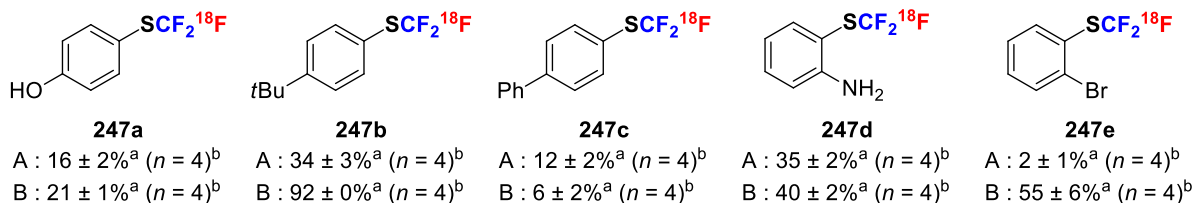
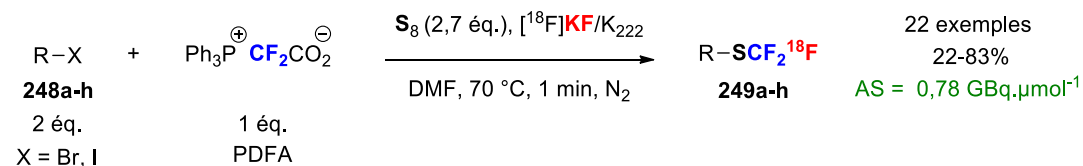


Schéma 96 : Méthodologie développée par le groupe de Gouverneur pour la synthèse de composés SCF₂¹⁸F 247. a : Les rendements radiochimiques ont été déterminés par mesure des activités. b : Moyenne de *n* expériences.

La même année, le groupe de Liang a développé une méthode d'accès aux dérivés SCF₂¹⁸F mais cette fois à partir de dérivés halogénés aliphatiques et benzyliques.¹⁴³ En présence du difluorocarbène généré *in situ* à partir de la phosphobétaïne difluorométhylène (PDFA), de soufre en fleur et de [¹⁸F]KF/K₂₂₂, il a été possible de former un panel de produits désirés SCF₂¹⁸F radiomarqués **249** (Schéma 97) à partir des dérivés halogénés correspondants **248**. Divers (bromométhyl)benzènes substitués en position para par des groupements électrodonneurs et électroattracteurs ont été convertis en leurs dérivés radiomarqués SCF₂¹⁸F correspondants, avec à titre d'exemple les dérivés **249a-d** qui ont été obtenus avec de bons rendements radiochimiques. De manière intéressante, les conditions de réaction ont été tolérantes envers les composés hétérocycliques **248e** et **248f** qui ont permis la formation des dérivés radiomarqués SCF₂¹⁸F correspondants **249e** et **249f** avec 51 et 73% de rendement, respectivement. Par ailleurs, le 1-(2-bromoéthyl)naphthalène **248g** et le (2-iodoéthyl)benzène **248h** ont fourni les produits radiomarqués SCF₂¹⁸F correspondants **249g** et **249h** avec des rendements respectifs moyens de 27 et 36%. Malgré le large panel de produits radiomarqués SCF₂¹⁸F benzyliques et homobenzyliques formés, aucun exemple n'a été reporté pour la formation d'un dérivé aromatique ou de substrats comportant des chaînes alkyles et l'activité spécifique de cette méthodologie, bien que huit fois supérieure à celle reportée par le groupe de Gouverneur, reste modeste.



exemples sélectionnés

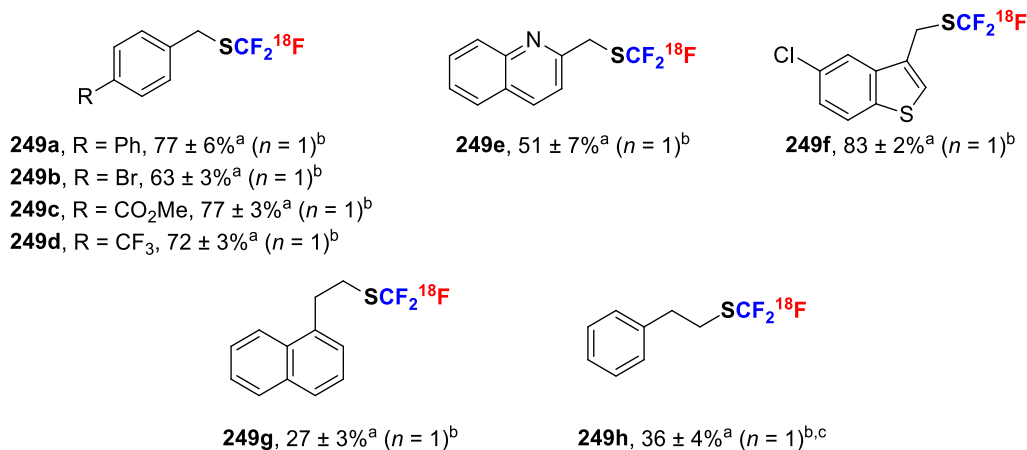


Schéma 97 : Méthodologie développée par le groupe de Liang pour la synthèse de composés SCF₂¹⁸F

249. a : Les rendements radiochimiques ont été déterminés par mesure des activités sur une seule expérience. b : Les expériences ont été réalisées à partir de dérivés bromés. c : L'expérience a été réalisée à partir du dérivé iodé.

Enfin, en 2018, la synthèse du réactif d'Umemoto radiomarqué **250** et son utilisation pour la synthèse de peptides SCF₂¹⁸F ont été décrites par le groupe de Gouverneur (Schéma 98).¹⁴⁹ Dans un premier temps, le réactif **250** a été synthétisé en deux étapes. Basé sur les travaux précédemment décrits par le groupe de Gouverneur,¹⁴² le composé SCF₂Br **251** a été transformé en dérivé SCF₂¹⁸F correspondant **252** avec un rendement radiochimique non-corrigé de 11%. L'intermédiaire **252** a ensuite fourni le réactif d'Umemoto radiomarqué **250** avec un rendement radiochimique de 49% et une activité spécifique de 0,08 GBq.μmol⁻¹ selon une réaction de cyclisation en présence d'oxone et de Tf₂O.⁴⁶

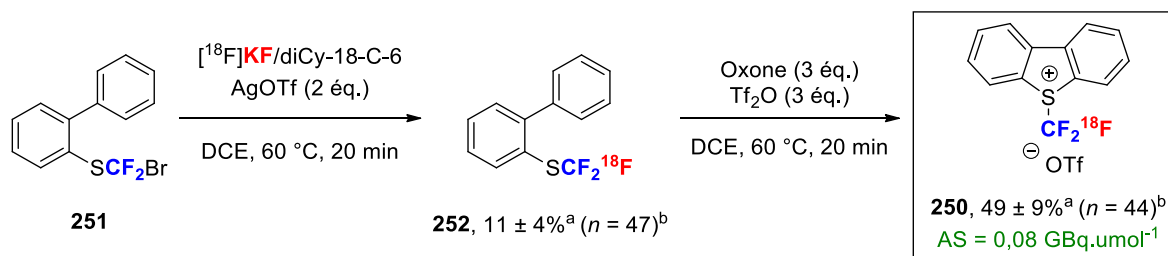


Schéma 98 : Voie de synthèse du réactif 250 à partir de 251. a : Les rendements radiochimiques ont été déterminés par mesure des activités et ne tiennent pas compte de la décroissance radioactive. b : Les rendements radiochimiques ont été déterminés sur une moyenne de n expériences.

¹⁴⁹ Verhoog, S.; Wee Kee, C.; Wang, Y.; Khotavivattana, T.; Wilson, T. C.; Kersemans, V.; Smart, S.; Tredwell, M.; Davis, B. G.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1572-1575.

Le réactif **250** a par la suite été utilisé comme agent de trifluorométhylation du motif cystéine dans des structures tripeptidiques **253** permettant d'accéder efficacement aux dérivés radiomarqués SCF₂¹⁸F correspondants **254**. (Schéma 99). En présence d'un équivalent de DMAP et en seulement dix minutes à température ambiante, un large panel de tripeptides a été obtenu avec, à titre d'exemples, les tripeptides **254a-d**, avec de bons rendements radiochimiques. De manière intéressante, les conditions optimisées ont également permis la formation de peptides plus complexes tels que le térapeptide SCF₂¹⁸F radiomarqué **254e** mais aussi le radioligand **254f**¹⁵⁰ avec des rendements de 15 et 10%, respectivement.

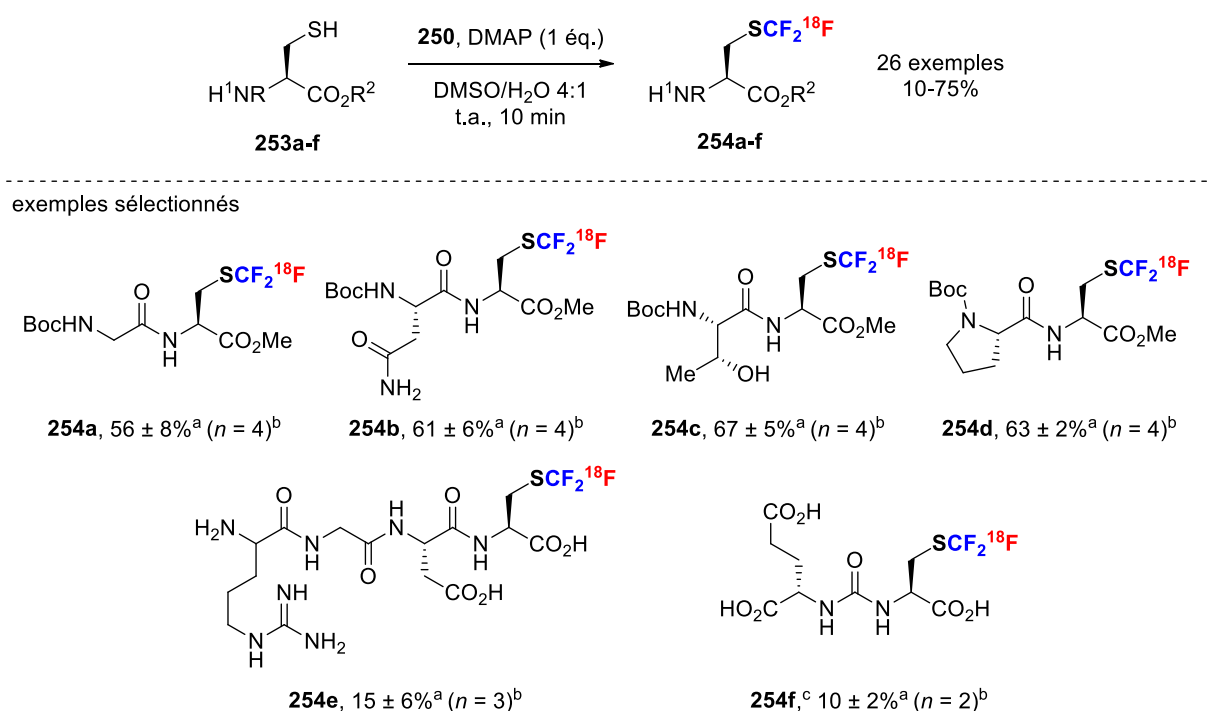


Schéma 99 : Méthodologie développée par le groupe de Gouverneur pour la synthèse des peptides SCF₂¹⁸F 254 en présence de 250. a : Les rendements radiochimiques ont été déterminés par mesure des activités et ne tiennent pas compte de la décroissance radioactive. b : Les rendements radiochimiques ont été déterminés sur une moyenne de *n* expériences. c : Conditions de réaction : **253e** (1 éq.), K₂CO₃ (2,5 éq.), DMSO/H₂O 1:1, 40 °C, 20 min.

2. Synthèse de molécules CF₂¹⁸F

Au regard de l'importance des arènes CF₃ dans les domaines pharmaceutique et agrochimique, diverses méthodologies pour la synthèse d'arènes CF₂¹⁸F ont été décrites. Ces méthodes peuvent être répertoriées en deux catégories : les transformations catalysées par un métal de transition et celles pouvant être conduites sans métal. Concernant les méthodes ne mettant pas en jeu de métaux de transition,¹²⁷ quelques exemples existent

¹⁵⁰ Schwarzenboeck, S. M.; Rauscher, I.; Bluemel, C.; Fendler, W. P.; Rowe, S. P.; Pomper, M. G.; Asfhar-Oromieh, A.; Herrmann, K.; Eiber, M. *J. Nucl. Med.* **2017**, *58*, 1545-1552.

mais elles nécessitent des températures élevées et présentent un champ d'application restreint et ne seront donc pas détaillées. A contrario, depuis 2013, cinq voies d'accès utilisant des métaux de transition afin d'accéder à des arènes CF₂¹⁸F ont été reportées.^{55,151,152,153,154} Ces méthodologies présentent un plus large spectre d'application et tolèrent divers groupements fonctionnels et vont de ce fait être présentées.

En 2013, le groupe de Gouverneur a publié la première méthode de synthèse d'(hétéro)arènes CF₂¹⁸F à partir des dérivés iodés correspondants en présence de CuCF₂¹⁸F, (Schéma 100).¹⁵¹ Par décarboxylation du ClCF₂CO₂Me et en présence de [¹⁸F]KF/K₂₂₂, l'anion CF₂¹⁸F est dans un premier temps formé puis piégé par du CuI pour former *in situ* le CuCF₂¹⁸F. En présence de TMEDA, cette espèce cuivrée a permis la formation d'(hétéro)arènes radiomarqués CF₂¹⁸F correspondants **256**. À titre d'exemple, les arènes électrodéficients **255a-f** et les arènes électroenrichis **255g-h** ont fourni les dérivés CF₂¹⁸F radiomarqués correspondants **256a-h** avec des rendements radiochimiques allant de 46 à 87%. Les conditions de réaction ont également permis la fonctionnalisation d'hétéroarènes afin de fournir les composés CF₂¹⁸F **256i** et **256j** avec des rendements radiochimiques respectifs de 48 et 67%. Enfin, avec cette méthodologie, il a été possible de synthétiser des dérivés CF₂¹⁸F de composés d'intérêt tels que le dipeptide CF₂¹⁸F **256k** et le dérivé CF₂¹⁸F de l'uracile **256l** avec des rendements radiochimiques de 36 et 45%, respectivement.

En tant que limitations, aucun dérivé aliphatique n'a été reporté et des conditions drastiques de température (150 °C) sont nécessaires pour effectuer la transformation. Par ailleurs, l'activité spécifique obtenue *via* cette méthode, de 0,1 GBq.μmol⁻¹, est faible.

¹⁵¹ Huiban, M.; Tredwell, M.; Mizuta, S.; Wan, Z.; Zhang, X.; Lee Collier, T.; Gouverneur, V.; Passchier, J. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 941-944.

¹⁵² Rühl, T.; Rafique, W.; Lien, V. T.; Riss, P. J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6056-6059.

¹⁵³ Van der Born, D.; Sewing, C.; Herscheid, J. D. M.; Windhorst, A. D.; Orru, R. V. A.; Vugts, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11046-11050.

¹⁵⁴ Verhoog, S.; Pfeifer, L.; Khotavivattana, T.; Calderwood, S.; Lee Collier, T.; Wheelhouse, K.; Tredwell, M.; Gouverneur, V. *Synlett* **2016**, *27*, 25-28.

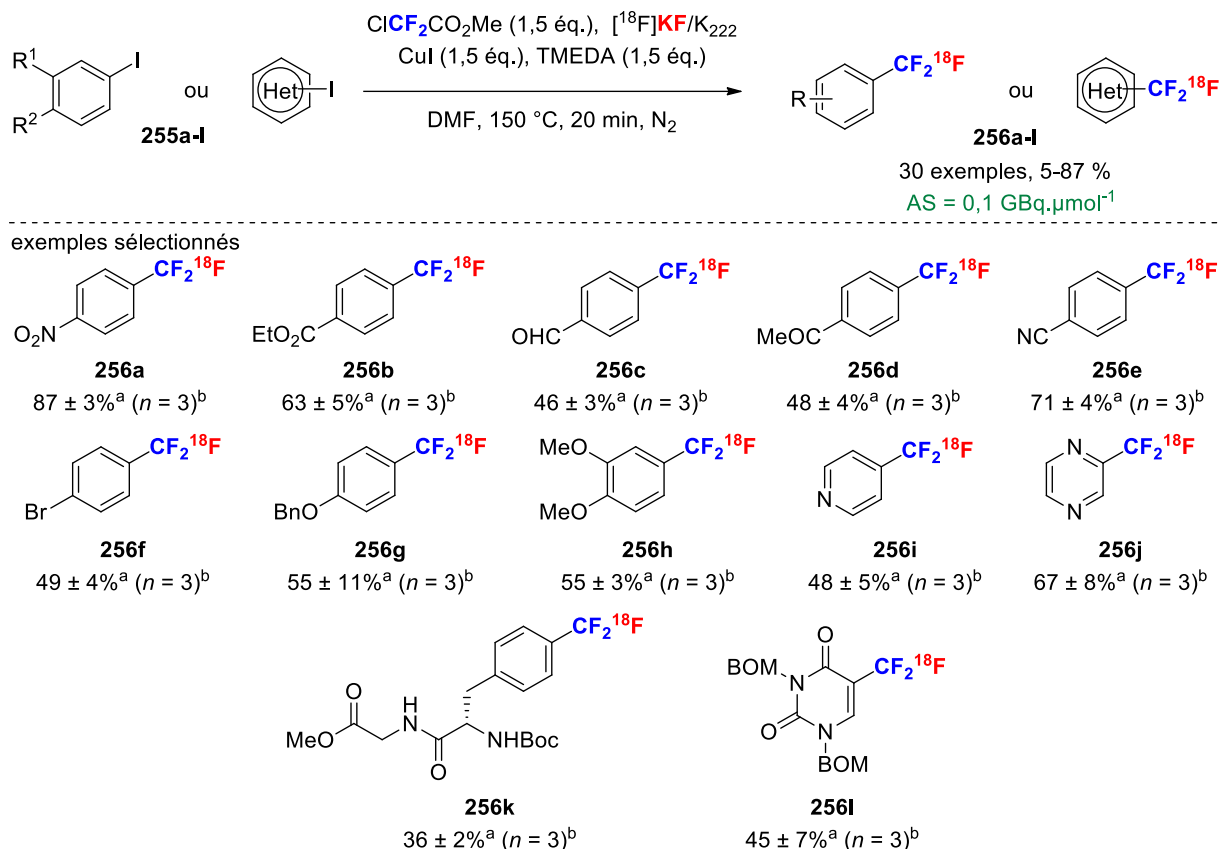
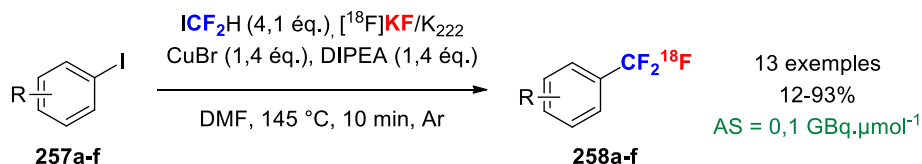


Schéma 100 : Méthodologie développée par le groupe de Gouverneur pour la synthèse d'arènes et d'hétéroarènes CF₂¹⁸F 256. a : Les rendements radiochimiques ont été déterminés par mesure des activités. b : Les rendements radiochimiques ont été déterminés sur une moyenne de *n* expériences.

Un an plus tard, basé sur les travaux du groupe de Gouverneur, le groupe de Riss a décrit une nouvelle méthode d'accès aux arènes CF₂¹⁸F à partir d'iodoarènes en présence de CuCF₂¹⁸F (Schéma 101).¹⁵² La différence majeure entre ces deux méthodes repose sur les réactifs utilisés pour générer le CuCF₂¹⁸F. Selon un processus de type SN₂, le HCF₂¹⁸F a été formé *in situ* à partir de ICF₂H et de [¹⁸F]KF/K₂₂₂ puis piégé par du CuBr pour générer *in situ* le CuCF₂¹⁸F. Une réaction de couplage croisé entre cette espèce cuivrée et des iodoarènes en présence de DIPEA a ensuite fourni les composés désirés en seulement dix minutes. Les conditions de réaction se sont révélées être tolérantes envers des arènes électrodéficients et électroenrichis **257** comme en témoignent les dérivés CF₂¹⁸F **258a-e** sélectionnés à titre d'exemples, formés avec des rendements radiochimiques bons à excellents. Il est à noter que le dérivé pyridinique **258f** a également pu être obtenu avec un rendement radiochimique moyen de 58%. Tout comme pour la méthodologie reportée par le groupe de Gouverneur, cette méthodologie nécessite des conditions dures (145 °C) et ne permet la formation de composés radiomarqués qu'avec une activité spécifique faible de 0,1 GBq.μmol⁻¹.



exemples sélectionnés

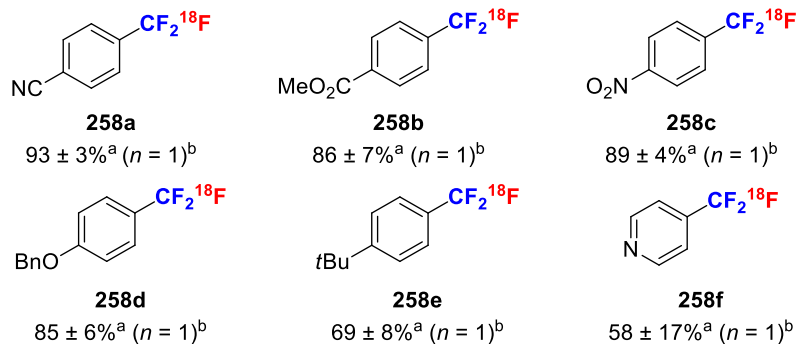
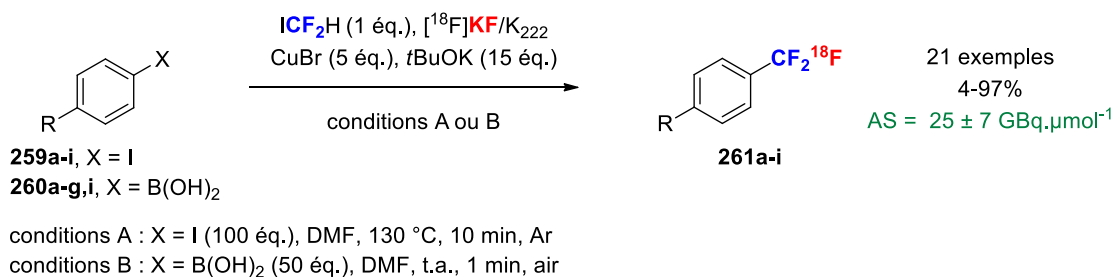


Schéma 101 : Méthodologie développée par le groupe de Riss pour la synthèse d'arènes et d'un hétéroarène CF₂¹⁸F 258. a : Les rendements radiochimiques ont été déterminés par mesure des activités. b : Les rendements radiochimiques ont été déterminés sur une moyenne de *n* expériences.

La même année, le groupe de Vugts a décrit une voie d'accès au CuCF₂¹⁸F permettant d'obtenir des arènes CF₂¹⁸F avec une haute activité spécifique (Schéma 102).¹⁵³ Le HCF₂¹⁸F, préalablement formé à partir du précurseur de carbène ICF₂H et de [¹⁸F]KF/K₂₂₂, est ensuite piégé par le complexe K[Cu(O*t*Bu)₂] pour fournir le CuCF₂¹⁸F, une stratégie développée par le groupe de Grushin pour la formation de l'espèce cuivrée CuCF₃ non radiomarquée.¹⁵⁵ Par diminution de la quantité de ICF₂H (40 à 1 μmol), il a été possible d'obtenir le HCF₂¹⁸F, précurseur du CuCF₂¹⁸F et donc des produits cibles, avec une excellente activité spécifique de 25 GBq.μmol⁻¹. De manière efficace, des arènes CF₂¹⁸F **261a-g** ont pu être formés avec de bons rendements radiochimiques par réaction de couplage croisé entre les iodoarènes **259a-g** neutres, électrodéficients, électroenrichis et l'espèce cuivrée, à 130 °C et en seulement dix minutes. Il est à noter que des rendements radiochimiques plus faibles de 54 et 13%, respectivement, ont été obtenus à partir des iodoarènes électroenrichis **259f** et **259g**. Les conditions de réaction ont également permis la formation des dérivés CF₂¹⁸F radiomarqués **261i-h** de la pyridine **259h** et de l'estrone **259i** avec des rendements radiochimiques respectifs de 89 et 7%. Afin de démontrer davantage le potentiel de la méthodologie, la réaction a été conduite à partir des acides boroniques **260a-i** à température ambiante et a permis de fournir les arènes CF₂¹⁸F **261a-i** avec des rendements radiochimiques bons à excellents. De manière générale, de meilleurs rendements

¹⁵⁵ a) Zanardi, A.; Novikov, M. A.; Martin, E.; Benet-Buchholz, J.; Grushin V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20901. b) Novak, P.; Lishchynskyi, A.; Grushin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7767.

radiochimiques ont été obtenus à partir des acides boroniques, en particulier pour les composés **261f** et **261i**.



exemples sélectionnés

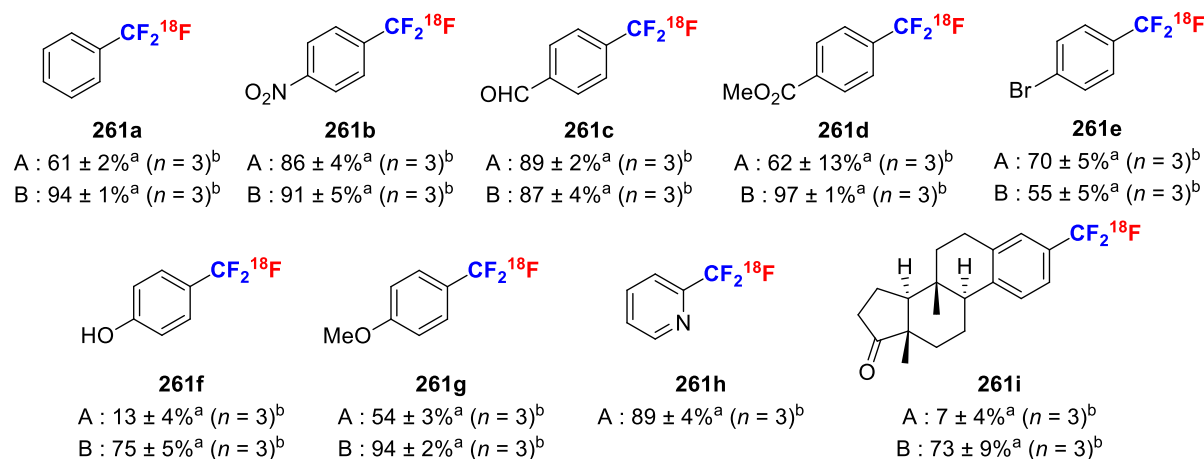
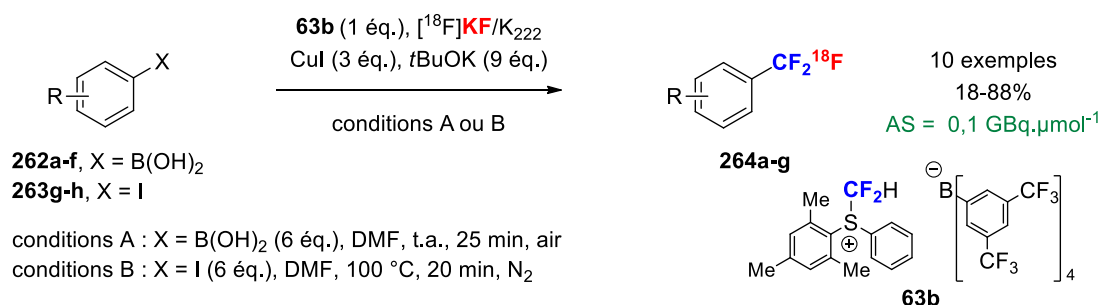


Schéma 102 : Méthodologie développée par le groupe de Vugts pour la synthèse d'arènes et d'un hétéroarène CF_2^{18}F 261. a : Les rendements radiochimiques ont été déterminés par mesure des activités. b : Les rendements radiochimiques ont été déterminés sur une moyenne de n expériences.

En parallèle de la méthodologie décrite par le groupe de Vugts, notre groupe a développé une voie d'accès aux arènes CF_2^{18}F par réaction de couplage croisé en présence de $\text{CuCF}_2^{18}\text{F}$, espèce préparée à partir d'un sel de sulfonium CF_2H (Schéma 103).⁵⁵ Le sel de sulfonium CF_2H **63b**, mis en présence de $[\text{}^{18}\text{F}]\text{KF}/\text{K}_{222}$, a permis la formation du fluoroforme radiomarqué $\text{HCF}_2^{18}\text{F}$. Ce dernier, mis en présence du complexe $\text{K}[\text{Cu}(\text{O}t\text{Bu})_2]$, a fourni l'espèce cuivrée $\text{CuCF}_2^{18}\text{F}$ ensuite engagée dans une réaction de couplage croisé avec des acides boroniques ou des iodures d'aryles pour former les arènes CF_2^{18}F désirés. À température ambiante et en seulement vingt-cinq minutes, il a été possible de former les arènes CF_2^{18}F neutres et électrodéficients **264a-d** avec de bons rendements radiochimiques à partir des acides boroniques correspondants **262a-d**. La pyridine **262e** tout comme le précurseur de la Fluoxétine **262f** ont également été compatibles avec les conditions de réaction et ont fourni les dérivés CF_2^{18}F **264e** et **264f** avec des rendements radiochimiques de 85 et 78%, respectivement. La méthodologie a par ailleurs été étendue aux iodoarènes **263g** et **263h** pour former les produits désirés **264g** et **264h**, le Léflunomide, avec des

rendements radiochimiques respectifs de 78 et 18%, à 100 °C en vingt minutes. Il est à noter que la méthodologie ne fonctionne qu'à partir de substrats électrodéficients et l'activité spécifique des molécules ainsi obtenue de 0,1 GBq.μmol⁻¹ est faible.



exemples sélectionnés

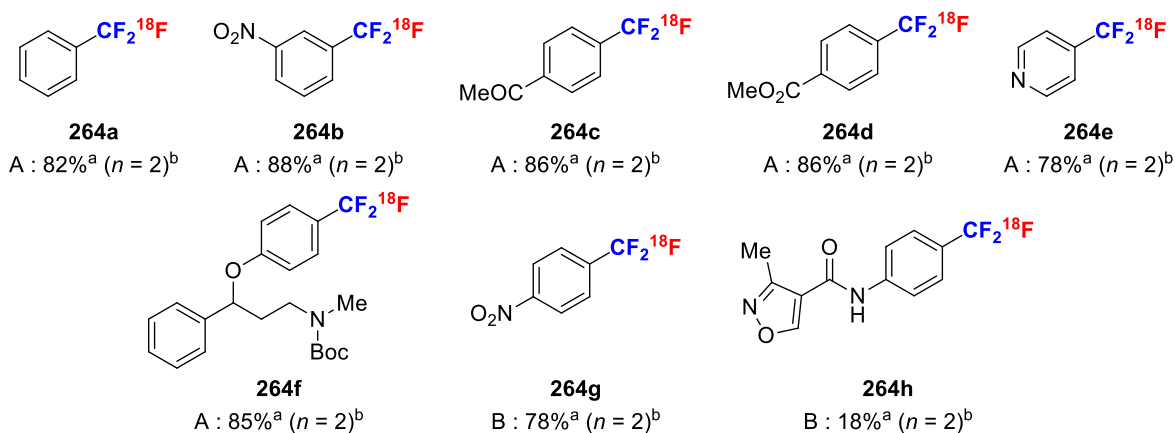


Schéma 103 : Méthodologie développée par notre groupe pour la synthèse d'arènes et d'un hétéroarène CF₂¹⁸F 264. a : Les rendements radiochimiques ont été déterminés par mesure des activités. b : Les rendements radiochimiques ont été déterminés sur une moyenne de *n* expériences.

Enfin, le groupe de Gouverneur a décrit en 2016 une nouvelle voie d'accès aux arènes CF₂¹⁸F à partir des dérivés CF₂Br par application des conditions décrites en 2015 pour la synthèse d'arènes SCF₂¹⁸F (Schéma 104).^{142,154} Les iodoarènes électroenrichis **265a-c** ont fourni les dérivés CF₂¹⁸F **266a-c** avec de bons rendements radiochimiques, en présence d'un équivalent d'AgOTf dans le CH₂Cl₂ à température ambiante. En revanche, en présence d'un iodoarène électroappauvri tel que le substrat **265d**, des conditions plus dures ont été nécessaires afin de former le produit désiré radiomarqué **266d** avec un faible rendement radiochimique de 26%. L'activité spécifique reportée, 0,25 GBq.μmol⁻¹, est en accord avec celle reportée par la même auteure pour la synthèse d'arènes SCF₂¹⁸F.

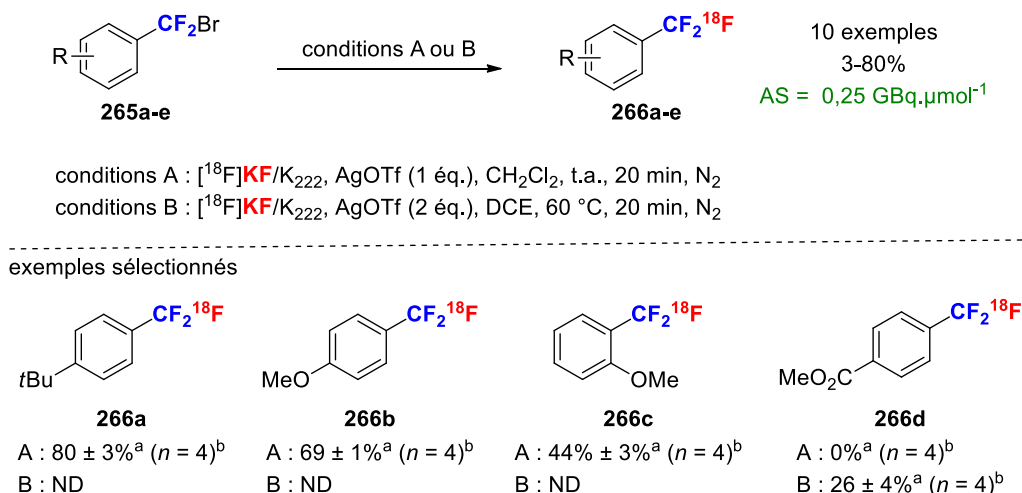


Schéma 104 : Méthodologie développée par le groupe de Gouverneur pour la synthèse d'arènes CF₂¹⁸F 266. a : Les rendements radiochimiques ont été déterminés par mesure des activités. b : Les rendements radiochimiques ont été déterminés sur une moyenne de *n* expériences.

IV. Objectifs du projet de recherche

Au commencement du projet, seules deux méthodes existaient pour la synthèse de composés comportant un groupement SCF₂¹⁸F.^{141,142} En outre, ces méthodes présentent des désavantages notables. Concernant l'approche développée par le groupe de Gouverneur, les substrats **246** ne sont pas directement accessibles et doivent être synthétisés à partir du CF₂Br₂, un réactif avec une température d'ébullition basse (-14,5 °C) et classé dangereux pour l'environnement et pour l'homme. Par ailleurs, la méthode ne tolère principalement que des dérivés aromatiques électroenrichis. A contrario, la méthode décrite par le groupe de Liang ne permet la synthèse que de dérivés benzyliques, homobenzyliques et allyliques. De plus, cette méthode met en jeu la PDFA qui doit être au préalable synthétisée. Enfin, les activités spécifiques obtenues par ces deux approches sont faibles. Par conséquent, la mise au point d'une nouvelle voie d'accès à de telles molécules représente un réel challenge.

De ce fait, une nouvelle voie d'accès directe à des molécules aromatiques et aliphatiques SCF₂¹⁸F a été envisagée (Schéma 105). Les produits SCF₂¹⁸F pourraient provenir d'une substitution nucléophile de l'anion CF₂¹⁸F, formé par déprotonation du HCF₂¹⁸F lui-même généré *in situ*, sur des précurseurs soufrés.



Schéma 105 : Stratégie envisagée pour la synthèse d'arènes SCF₂¹⁸F.

Deux preuves de concept permettent d'appuyer la faisabilité de cette stratégie. D'une part, concernant la formation de la liaison S-CF₃, Roques a décrit en 1998 une méthode permettant la synthèse du (phényl)(trifluorométhyl)sulfane **269a** à partir du fluoroforme

(Schéma 106).¹⁵⁶ En présence d'une quantité catalytique de *t*BuOK et d'un équivalent de fluoroforme, l'anion CF₃ est généré puis vient réagir avec le disulfure **267a** pour fournir le thioéther correspondant **269a** avec un excellent rendement de 80%. Dans les mêmes conditions de réaction, la trifluorométhylthiolation du précurseur soufré **268** a également été réalisée et a permis la formation de **269a** avec un excellent rendement de 90%. Il est à noter que seule la synthèse du dérivé **269a** a été décrite par Roques et aucun autre disulfure n'a été testé.

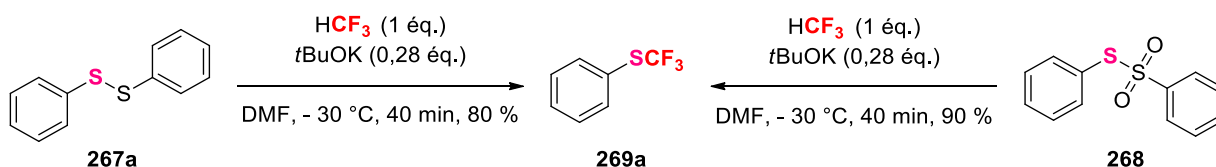


Schéma 106 : Trifluorométhylthiolation de **267a** et **268** en présence de fluoroforme.

D'autre part, la formation du HCF₂¹⁸F et la formation subséquente de l'anion CF₂¹⁸F a été démontrée par la méthode reportée par notre groupe en 2014.⁵⁵ Ainsi, en tenant compte de ces deux approches, la stratégie envisagée a été étudiée.

V. Développement de la méthodologie

1. Synthèse de molécules SCF₃

Dans un premier temps, par utilisation des conditions décrites par Roques, les travaux ont porté sur la formation des dérivés trifluorométhylthiolés **269** afin d'obtenir une tendance quant à la réactivité de disulfures aromatiques électroenrichis et électrodéficients ainsi que de disulfures aliphatiques **267**. Néanmoins, lorsque la réaction a été conduite à partir du dérivé **267a** en suivant le protocole décrit par Roques, seules des traces du produit attendu **269a** ont été détectées par RMN du fluor (Schéma 107). De nouveaux tests ont donc été menés afin d'optimiser les conditions de réaction.

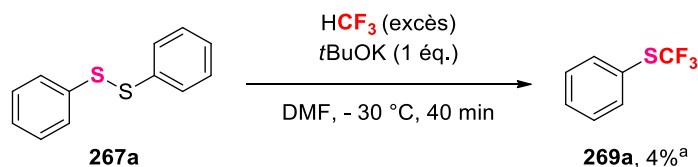


Schéma 107 : Essai de synthèse du produit **269a** dans des conditions similaires à celles reportées par Roques. Conditions de réaction : **267a** (0,1 mmol), HCF₃ (excès), *t*BuOK (1 équ.), DMF (0,4 mL), addition de la base puis de HCF₃. a : Le rendement a été déterminé par RMN du fluor en utilisant l' α,α,α -trifluorotoluène comme standard interne.

1.1. Optimisation

En présence d'un excès de HCF₃ et de dix équivalents de *t*BuOK à -30 °C dans le DMF, le substrat **267a** introduit en défaut a été converti en thioéther correspondant **269a** avec un bon

¹⁵⁶ Russel, J.; Roques, N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13771-13782.

rendement de 68% (Tableau 30, entrée 1). De manière surprenante, lorsque la réaction a été menée avec un seul équivalent de base, le produit **269a** a été formé avec seulement 32% de rendement (entrée 2). L'étude de l'influence de la température a donc été réalisée avec les conditions de l'entrée 2. Une nette amélioration de rendement de 32 à 75% a pu être observée lorsque la réaction a été conduite à 20 °C (entrée 3). Néanmoins, une augmentation de la température à 40 °C ou 70 °C n'a pas permis d'améliorer le rendement (entrées 4 et 5).

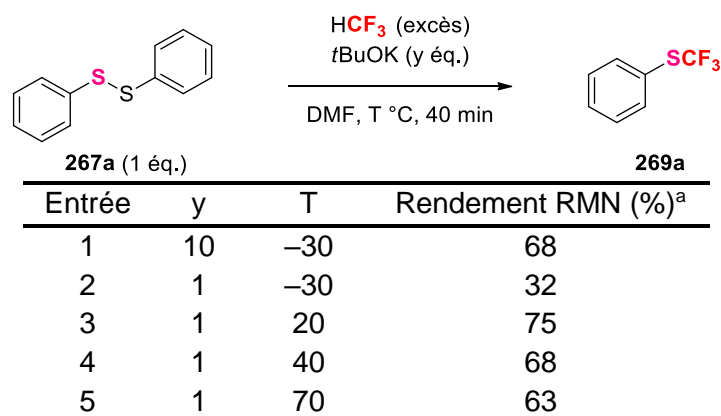


Tableau 30 : Étude de l'influence des paramètres sur la réaction de trifluorométhylation du substrat **267a** en présence de HCF₃. Conditions de réaction : **267a** (0,1 mmol), HCF₃ (excès), DMF (0,4 mL), addition de la base puis du HCF₃. a : Les rendements ont été déterminés par RMN du fluor en utilisant l' α,α,α -trifluorotoluène comme standard.

1.2. Étendue et limitations de la réaction

Les conditions optimisées ont ensuite été appliquées à une large gamme de disulfures **267** (Schéma 108).

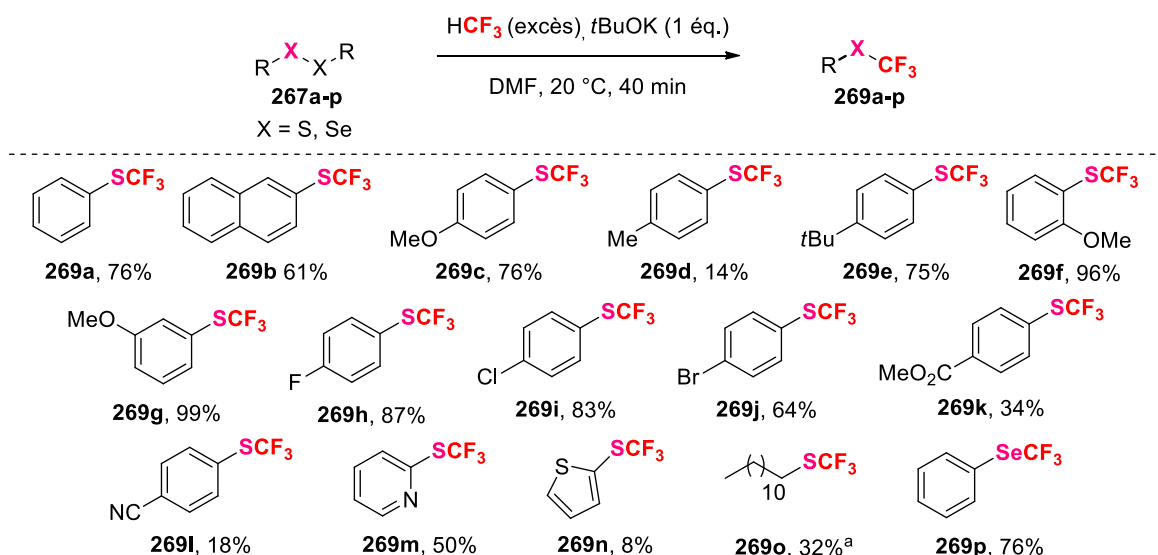


Schéma 108 : Trifluorométhylation des disulfures **267a-o** et d'un diséléniure **267p** en présence de HCF₃. Conditions de réaction : **267** (0,1 mmol), tBuOK (1 équ.), HCF₃ (excès), DMF (0,4 mL). Les rendements ont été déterminés par RMN du fluor en utilisant l' α,α,α -trifluorotoluène comme standard. a : Conditions de réaction : **267** (0,1 mmol), tBuOK (1 équ.), HCF₃ (excès), DMF (0,8 mL).

Les disulfures aromatiques neutres tels que les substrats **267a** et **267b** ont fourni les dérivés SCF₃ **269a** et **269b** avec de bons rendements (76 et 61%, respectivement). Les conditions de réaction ont également été tolérantes envers des disulfures aromatiques substitués par des groupements électrodonneurs en position *para* **267c-e** et ont permis la formation des produits **269c-e** avec des rendements bons à excellents, excepté pour le dérivé *para*-méthyle **269d** pour lequel un faible rendement de 14% a été obtenu. Il est à noter que la position du substituant n'a eu aucun impact sur le cours de la transformation puisque les dérivés SCF₃ **269f** et **269g** substitués par un groupement OMe en position *ortho* et *meta* ont été obtenus avec d'excellents rendements de 96 et 99%, respectivement. Les dérivés SCF₃ électroappauvris **269h-i** ont également été formés dans les conditions réactionnelles avec des rendements faibles à bons. Deux dérivés hétérocycliques ont pu être fonctionnalisés pour former les dérivés correspondants **269m** et **269n** avec un rendement moyen de 50% et 8%, respectivement, tout comme le substrat aliphatique **267o** qui a fourni le dérivé correspondant **269o** avec 32% de rendement. Enfin, de manière intéressante, le dérivé sélénié **269p** a été formé avec un bon rendement de 76%.

Bien que la méthode tolère une diversité de groupements fonctionnels, aucune réaction de trifluorométhylation n'a été observée en présence des substrats aromatiques **267q-s** ou en présence du disulfure de benzyle **267t** (Figure 28).

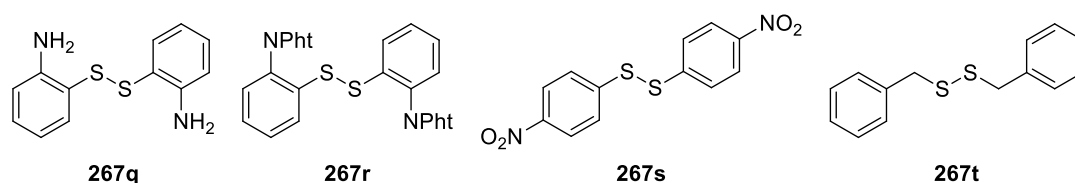


Figure 28 : Disulfures 267 inertes envers les conditions de réaction. Conditions de réaction : **267** (0,1 mmol), *t*BuOK (1 éq.), HCF₃ (excès), DMF (0,4 mL).

De façon remarquable, d'autres précurseurs soufrés ont permis la formation du dérivé SCF₃ **269a** (Schéma 109). Selon les conditions optimisées, le produit **269a** a été obtenu avec des rendements de 44 et 51% à partir des précurseurs **268a** et **268b**, respectivement. Dans un souci d'économie d'atomes, le substrat **268c** a également été testé mais n'a pas permis la formation du produit attendu **269a**. Parmi les substrats testés, les meilleurs résultats ont été obtenus à partir du disulfure **267a**. De manière décevante, le dérivé SeCF₃ **269p** n'a seulement pu être observé qu'à l'état de traces en partant du substrat **270**.

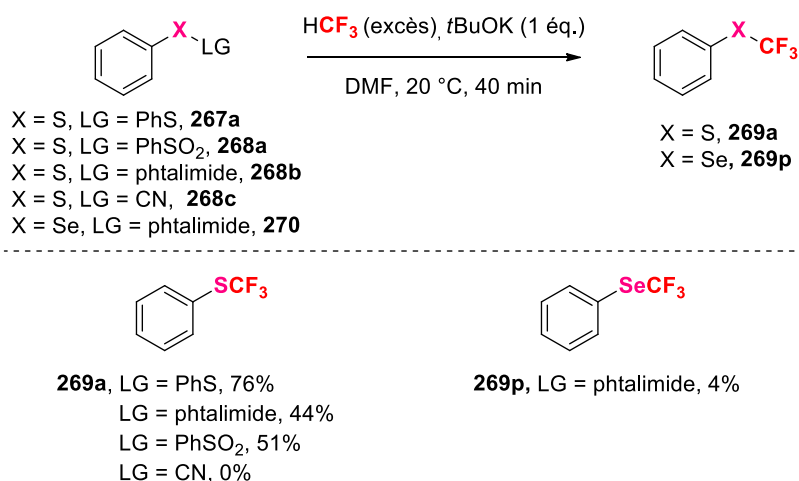


Schéma 109 : Synthèse des produits 269a et 269p à partir de différents électrophiles. Conditions de réaction : **267**, **268** ou **270** (0,1 mmol), *t*BuOK (1 éq.), HCF₃ (excès), DMF (0,4 mL) Les rendements ont été déterminés par RMN du fluor en utilisant l' α,α,α -trifluorotoluène comme standard.

En présence d'un excès de fluoroforme et d'un équivalent de *t*BuOK, il a donc été possible de synthétiser les aryles et hétéroaryles SCF₃ **269a-n** ainsi que l'alkyle SCF₃ **269o** à partir des disulfures correspondants **267a-o** avec des rendements faibles à excellents (8 à 99%). De plus, les conditions réactionnelles tolèrent divers groupements fonctionnels tels que des halogènes, une fonction ester ou une fonction nitrile. En conséquence, ces résultats démontrent la possibilité d'utiliser le fluoroforme comme source d'anion CF₃ pour la formation de la liaison S–CF₃ en présence de disulfures variés, dans des conditions non-radiochimiques (chimie froide).

2. Synthèse de molécules SCF₂¹⁸F

Le panel de disulfures soumis aux conditions non-radiochimiques a par la suite été soumis à des conditions de chimie chaude. Néanmoins, comme expliqué précédemment, les conditions optimisées en chimie froide ne sont pas directement transposables en chimie chaude et une étape d'optimisation a donc dû être réalisée en présence de ¹⁸F. Ce travail a été intégralement réalisé à l'Université Catholique de Louvain (Pôle IREC/MIRO) dans le cadre d'une collaboration avec le Dr. Daniel Labar.

2.1. Optimisation

En chimie froide, le fluoroforme, précurseur du motif CF₃, est introduit en excès tandis qu'en conditions radiochimiques (chimie chaude), le fluoroforme radiomarqué HCF₂¹⁸F est généré *in situ* à partir du sel de sulfonium **63b** et de fluorure de potassium [¹⁸F]KF/K₂₂₂ par un intermédiaire carbène (Schéma 110).⁵⁵ Dû à la faible quantité de [¹⁸F]KF/K₂₂₂ mis en jeu, le fluoroforme radiomarqué HCF₂¹⁸F est donc le réactif en défaut en conditions radiochimiques.

Source de l'anion CF₃ en chimie froide

HCF₃ (excès)

Source de l'anion CF₂¹⁸F en chimie chaude

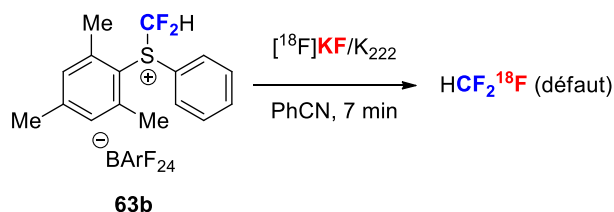


Schéma 110 : Comparaison de la source de l'anion CF₃ en chimie froide et en chimie chaude.

Afin de mener à bien les essais, un module spécial a donc été utilisé (Figure 29).

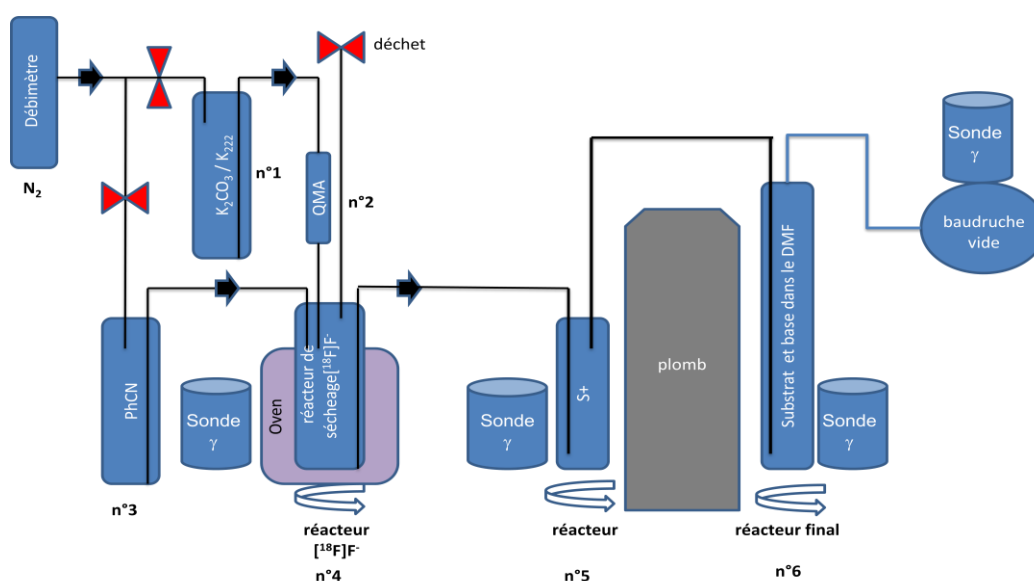
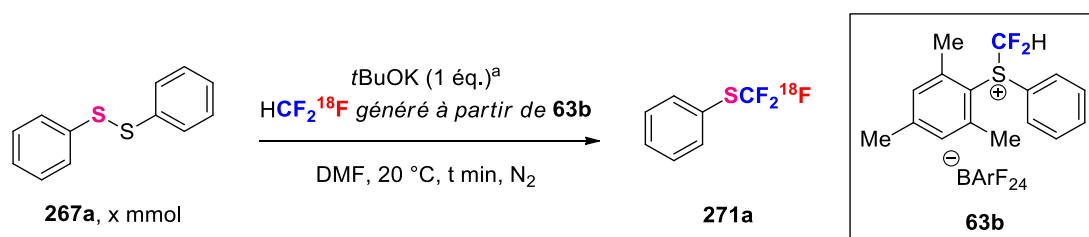


Figure 29 : Module semi-automatisé utilisé pour la synthèse de molécules SCF₂¹⁸F.

Grâce à une solution basique (n°1),¹⁵⁷ le [¹⁸F]F⁻ est libéré de la cartouche QMA (n°2) pour être récupéré dans le réacteur n°4 sous forme de [¹⁸F]KF/K₂₂₂ en solution dans un mélange de CH₃CN et d'eau. Ce fluorure est ensuite séché dans ce même réacteur (n°4), puis mis en solution grâce à l'apport de benzonitrile provenant du réacteur n°3. La solution ainsi obtenue est directement transférée dans le réacteur n°5 contenant le sel de sulfonium **63b**. Le HCF₂¹⁸F est alors généré *in situ* puis transféré vers le réacteur final (n°6), afin de directement réagir avec le substrat et la base, préalablement solubilisés dans le DMF. Comme en atteste le schéma du montage, le module est constitué de sondes γ placées à des endroits stratégiques permettant de suivre l'activité radiochimique au cours de la réaction.

¹⁵⁷ La solution basique utilisée pour éluer le [¹⁸F]F⁻ est constituée d'1 mL d'un mélange CH₃CN:H₂O 9:1 contenant 3,5 mg de K₂CO₃ et 15 mg de K₂₂₂.

La réaction de trifluorométhylation du substrat modèle **267a** en conditions radiochimiques a par la suite été réalisée par utilisation de ce module (Tableau 31). De manière satisfaisante, en présence de 1,04 mmol de **267a**, d'un équivalent de *t*BuOK et de 0,07 équivalent de **63b** dans le DMF à 20 °C, le produit SCF₂¹⁸F correspondant **271a** a été formé avec un rendement radiochimique moyen de 44% en seulement trois minutes (entrée 1). Une augmentation du temps de réaction de trois à quinze minutes a permis une nette augmentation du rendement radiochimique de 44 à 83% (entrée 2). L'influence de la stœchiométrie entre le substrat **267a** et le sel de sulfonium **63b** a ensuite été examinée et il s'est avéré qu'avec un ratio substrat:sel de 7 pour 1, le rendement radiochimique a chuté de 83 à 40% (entrée 3). Ainsi, il est donc nécessaire d'avoir un excès conséquent de substrat **267a** et de *t*BuOK par rapport au réactif **63b** (ratio substrat:base:sel de 13:13:1). Afin de minimiser la quantité de fluoroforme radiomarqué potentiellement présent dans la phase gazeuse au dessus du mélange réactionnel tout en augmentant la surface de contact entre ce mélange et le HCF₂¹⁸F, la taille du réacteur a été diminuée de 15 à 8 mL, avec un diamètre similaire. Néanmoins, aucune augmentation de rendement n'a été observée dans ces conditions (entrée 4).



Entrée ^b	x	t	Taille du réacteur (mL)	RCC (%) ^c
1	1,04	3	15	44
2	1,04	15	15	83
3	0,52	15	15	40
4	1,04	15	8	84

Tableau 31 : Influence des paramètres de réaction pour la trifluorométhylthiolation radiomarquée de 267a. Conditions de réaction : 0,07 mmol de **63b**, PhCN (1 mL), *t*BuOK (1 éq. relatif à **267a**), DMF (0,5 M). a : Équivalent de *t*BuOK relatif au substrat **267a**. b : Une expérience a été réalisée par entrée. c : Les rendements radiochimiques ont été calculés à partir de l'activité de HCF₂¹⁸F.

2.2. Étendue et limitations de la réaction

Un panel de disulfures **267** a ensuite été soumis aux conditions expérimentales optimisées (Schéma 111).¹⁵⁸

¹⁵⁸ Carbonnel, E.; Besset, T.; Poisson, T.; Labar, D.; Pannecoucke, X.; Jubault, P. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 5706-5709.

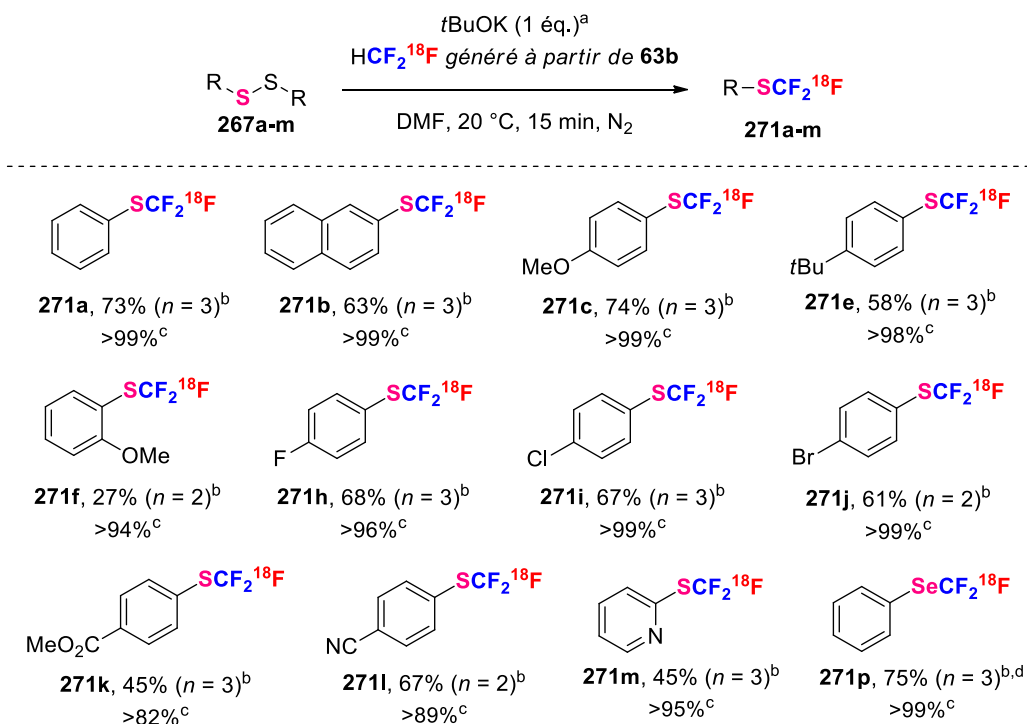


Schéma 111 : Synthèse des produits 271 en présence de HCF₂¹⁸F. Conditions de réaction : 0,07 mmol de **63b**, PhCN (1 mL), **267** (1,04 mmol), *t*BuOK (1 éq. relatif à **267**), DMF (0,5 M). a : Équivalent de *t*BuOK relatif au substrat **267**. b : Rendements radiochimiques calculés à partir de l'activité de HCF₂¹⁸F pour une moyenne de n expériences. c : La pureté radiochimique du composé a été déterminée par radio-HPLC à partir du produit brut. d : La réaction a été conduite à partir du 1,2-diphényldisélane **267p**.

À partir du substrat modèle **267a** et du dérivé naphtalène **267b**, les dérivés SCF₂¹⁸F correspondants **271a-b** ont été formés avec de bons rendements radiochimiques de 73 et 63%, respectivement, et une excellente pureté radiochimique >99%. Les disulfures aromatiques électroenrichis substitués en position *para* **267c** et **267e** sont tolérés par les conditions de réaction et ont fourni les produits **271c** et **271e** avec de bons rendements (61 à 74%) et d'excellentes puretés radiochimiques (>96 à >99%). Il est à noter que le dérivé fonctionnalisé en position *ortho* par un groupement méthoxy **267f** a fourni le produit **271f** correspondant, néanmoins avec un faible rendement de 27% et une pureté radiochimique >94%. Il a également été possible de synthétiser les arènes SCF₂¹⁸F électroappauvris **271h-l** avec des rendements moyens à bons et une bonne pureté radiochimique bonne à excellente. De manière intéressante, le dérivé de la pyridine **271m** a pu être synthétisé avec un rendement de 45% et une pureté radiochimique >95%. Pour la première fois, la synthèse du dérivé sélénié SeCF₂¹⁸F **271p** a été réalisée avec un rendement de 75% et une pureté >99%. Au regard du panel de produits obtenus, la méthode présente une excellente sélectivité puisque seul le produit SCF₂¹⁸F a été formé pour chacun des substrats. Par ailleurs, un rendement moyen de 60% en HCF₂¹⁸F a été obtenu sur les trente-trois expériences réalisées. Ceci démontre la robustesse et l'efficacité de la procédure.

En termes de limitations, les substrats **267d**, **267j** et **267o** se sont révélés incompatibles avec les conditions de réaction (Figure 30).

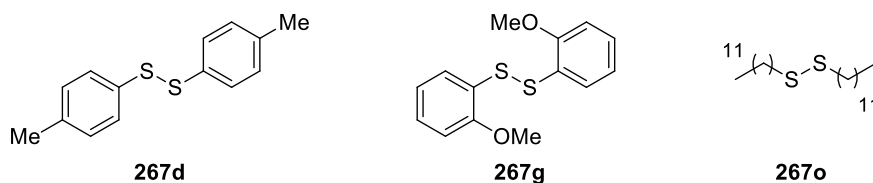


Figure 30 : Disulfures inertes envers les conditions de réaction. Conditions de réaction : 0,07 mmol de **63b**, PhCN (1 mL), **267** (1,04 mmol), *t*BuOK (1 éq. relatif à **267**), DMF (0,5M).

2.3. Extension à d'autres réactifs soufrés

Désireux d'élargir la possibilité des substrats utilisés afin d'accéder aux molécules cibles SCF₂¹⁸F, d'autres électrophiles soufrés ont été soumis aux conditions de réaction. De manière plaisante, tout comme en chimie froide, le produit **271a** a été synthétisé avec des rendements radiochimiques et des puretés radiochimiques excellentes à partir des substrats **267a**, ainsi que **268a** et **268b** (Schéma 112).

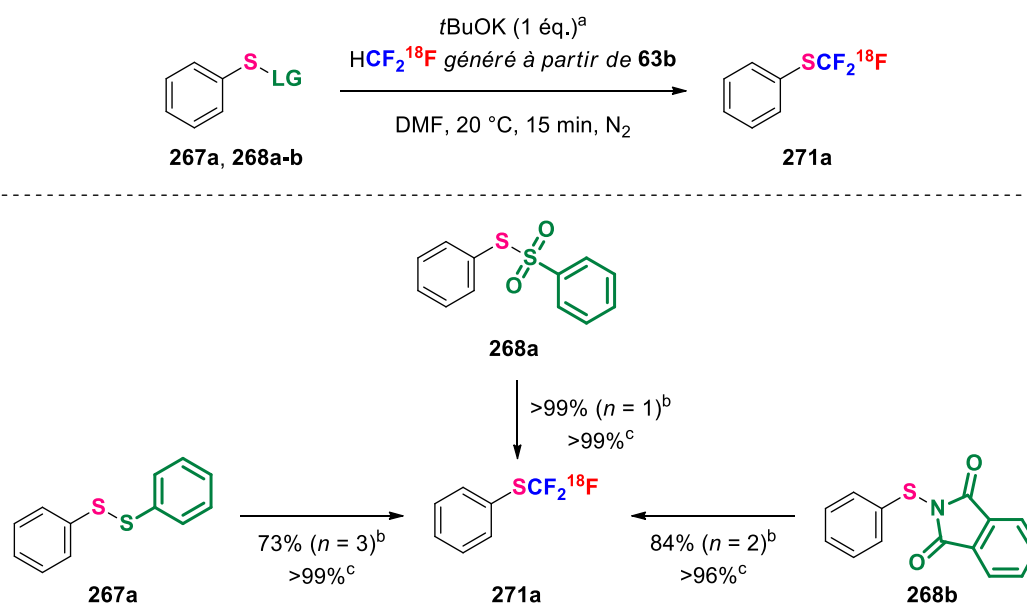


Schéma 112 : Synthèse du produit 271a à partir de différents électrophiles soufrés. Conditions de réaction : 0,07 mmol de **63b**, PhCN (1 mL), **276** ou **268** (1,04 mmol), *t*BuOK (1 éq. relatif à **267** ou **268**), DMF (0,5M). a : Équivalent de *t*BuOK relatif au substrat. b : Rendements radiochimiques calculés à partir de l'activité de HCF₂¹⁸F pour une moyenne de *n* expériences. c : La pureté radiochimique du composé a été déterminée par radio-HPLC à partir du produit brut.

2.4. Détermination de l'activité spécifique

Dans le domaine de la radiochimie et comme évoqué précédemment, l'activité spécifique (AS) d'un composé est un paramètre important. De ce fait, la détermination de l'AS est donc fondamentale et doit être réalisée pour chaque nouvelle méthodologie. En effet, ce

paramètre dépend d'une part du nombre d'atomes de fluor radiomarqués versus le nombre d'atomes de fluor 19 portés par le composé, d'autre part de la méthode ayant permis sa synthèse mais également du matériel utilisé qui peut être une source de contamination en fluor froid (tubes en verre, ...). Dans notre cas, l'activité spécifique peut alors dépendre du nombre de fluor 18 incorporé au sein de la molécule et par conséquent du fluoroforme radiomarqué HCF₂¹⁸F et de son mode de génération.

Le dérivé SCF₂¹⁸F **271g** a été choisi pour déterminer l'AS de la méthode développée. Dans un premier temps, une courbe d'étalonnage a été réalisée par HPLC à partir du produit non-radiomarqué **269g** (Figure 31).

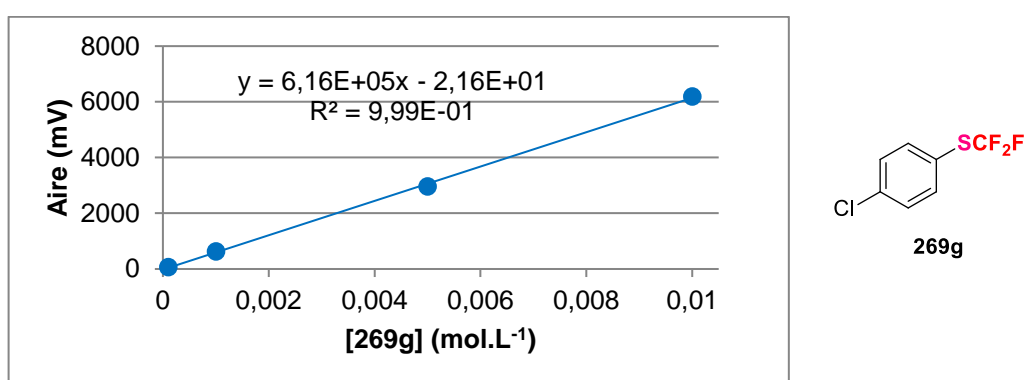


Figure 31 : Courbe d'étalonnage représentant l'aire en fonction de la concentration du produit 269g.

Un échantillon de phase organique de 1,0 mL contenant le produit radiomarqué **271g** a ensuite été utilisé pour déterminer l'activité spécifique. L'activité de cet échantillon a été mesurée puis corrigée par calcul en tenant compte de la désintégration du fluor 18 ($A_0 = A_t / \exp(-0,693 \times (\Delta t / t_{1/2}))$). Par injection HPLC et grâce à la courbe d'étalonnage, la concentration en produit **271g** dans l'échantillon a pu être déterminée et a permis de calculer la quantité de matière de **271g** contenue dans l'échantillon. Connaissant la quantité de matière et l'activité contenues dans l'échantillon relatives au produit **271g**, l'activité spécifique de la méthode a été à son tour calculée (Tableau 32).

Volume de l'échantillon (mL)	1,0
Aire (271g) (mV.s)	1380
[271g] (mol.L ⁻¹)	2,28E-03
n(271g) (mol)	2,28E-06
A(0) (mCi)	23,34
Activité spécifique (GBq.μmol⁻¹)	0,38

Tableau 32 : Valeurs nécessaires pour la détermination de l'activité spécifique de la méthode.

La méthodologie développée a permis d'obtenir des produits SCF₂¹⁸F avec une activité spécifique de 0,38 GBq.μmol⁻¹. Cette activité spécifique est faible en comparaison avec les valeurs nécessaires pour un radiotraceur utilisé dans le domaine de la médecine nucléaire aujourd'hui. Néanmoins, il s'agit d'une valeur suffisante afin de faire des études *in vivo* en recherche pharmaceutique. Par ailleurs, l'activité spécifique calculée selon notre procédure est en accord avec celles reportées par Gouveneur (0,17 GBq.μmol⁻¹) ainsi qu'avec celle reportée par Xiao et Liang (0,78 GBq.μmol⁻¹).

IV. Conclusion

Basée sur les travaux de Roques,¹⁵⁶ une méthodologie a été développée en conditions froides pour la synthèse de molécules SCF₃. En présence d'un équivalent de *t*BuOK et d'un excès de fluoroforme à 20 °C, un panel de disulfures a été converti en dérivés SCF₃ correspondants avec des rendements faibles à excellents. Cette méthodologie, en conditions froides, a permis de valider l'utilisation du fluoroforme pour la création d'une liaison S–CF₃ à partir de disulfures mais aussi d'obtenir une tendance quant à la réactivité des différents disulfures en fonction de leur environnement électronique.

Au regard de ces résultats prometteurs et basée sur les travaux développés par notre groupe,⁵⁵ une optimisation des conditions en chimie chaude a été menée. De manière plaisante, en présence d'un équivalent de *t*BuOK à 20 °C et en seulement 20 minutes, le HCF₂¹⁸F généré *in situ* à partir du sel de sulfonium CF₂H **63b** s'est révélé efficace pour fournir les arènes SCF₂¹⁸F à partir des disulfures correspondants. Un panel de 12 exemples a été synthétisé, comportant des arènes SCF₂¹⁸F neutres, électroenrichis et électroappauvris. Par ailleurs, par application des conditions optimisées, il a également été possible de synthétiser un dérivé SCF₂¹⁸F de la pyridine et pour la première fois, un arène SeCF₂¹⁸F. Pour tous les composés, des rendements faibles à excellents ont été obtenus ainsi que d'excellentes puretés radiochimiques. Afin d'étendre le potentiel de la méthodologie, il a été démontré que trois différents types de substrats peuvent être utilisés afin d'obtenir les molécules désirées (disulfures, 2-(phenylthio)isoindoline-1,3-dione, S-phenylbenzenesulfonothioate). Il est à noter que la méthodologie développée présente une excellente sélectivité puisque seuls les produits SCF₂¹⁸F ont été observés. Enfin, concernant l'activité spécifique des molécules synthétisées, celle-ci reste faible mais permet cependant une utilisation des composés dans le domaine de la recherche.

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

I. Conclusion générale

Dans un contexte où la demande concernant les molécules fluorées et en particulier pour les molécules originales ne cesse de croître, notre laboratoire s'intéresse au développement de nouvelles voies d'accès à des molécules fluorées originales et différentes stratégies ont été mises à profit lors de cette thèse.

1. Mise au point de réactifs électrophiles fluorés et leur application

Dans un premier temps, le motif CF_2Me a suscité l'intérêt de nos travaux de recherche. En effet, compte-tenu du bioisostérisme de ce motif avec le groupement méthoxy, le groupement CF_2Me apparaît aujourd'hui comme un groupement prometteur pour la découverte de nouvelles molécules bioactives, comme expliqué dans le chapitre 1. Dans un premier temps, la synthèse d'arènes CF_2Me a été envisagée par réaction de couplage entre du CuCF_2Me , lui-même généré *in situ* à partir du TMSCF_2Me , et des acides boroniques aromatiques ou des iodoarènes (Schéma 113). Néanmoins, bien que formé, le TMSCF_2Me n'a jamais pu être isolé ce qui nous a contraint à abandonner cette stratégie.

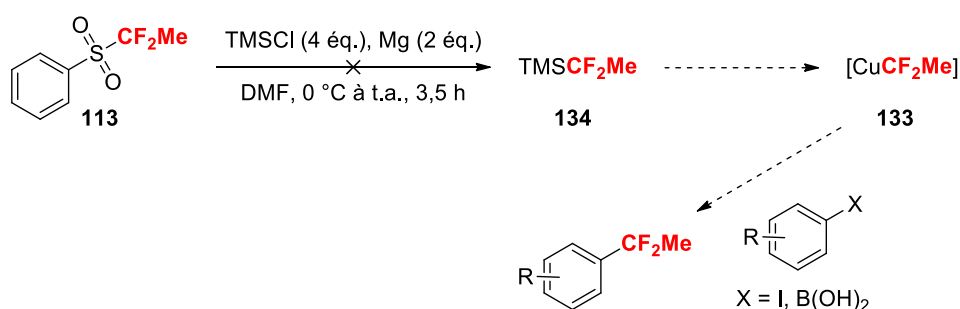


Schéma 113 : Stratégie envisagée pour la synthèse d'arènes CF_2Me à partir du TMSCF_2Me .

La synthèse d'un réactif électrophile CF_2Me et son utilisation pour la fonctionnalisation de nucléophiles ont donc été explorées dans un second temps (Schéma 114). Ainsi, le sel de sulfonium **164bd** a été obtenu en quatre étapes avec un rendement global de 47%. Néanmoins, malgré les différents essais réalisés en présence d'un large panel de nucléophiles, ce sel de sulfonium s'est révélé inerte dans les conditions réactionnelles testées. Par conséquent, la synthèse d'un panel d'ylures de sulfonium CF_2Me a été étudiée. Trois ylures de sulfonium **177aa**, **177ba** et **177be** ont alors été synthétisés en cinq ou six étapes, avec des rendements respectifs de 27, 20 et 11%. Cependant, tout comme pour le sel de sulfonium, ces réactifs électrophiles n'ont démontré aucun potentiel d' α,α -difluoroéthylation envers différents nucléophiles.

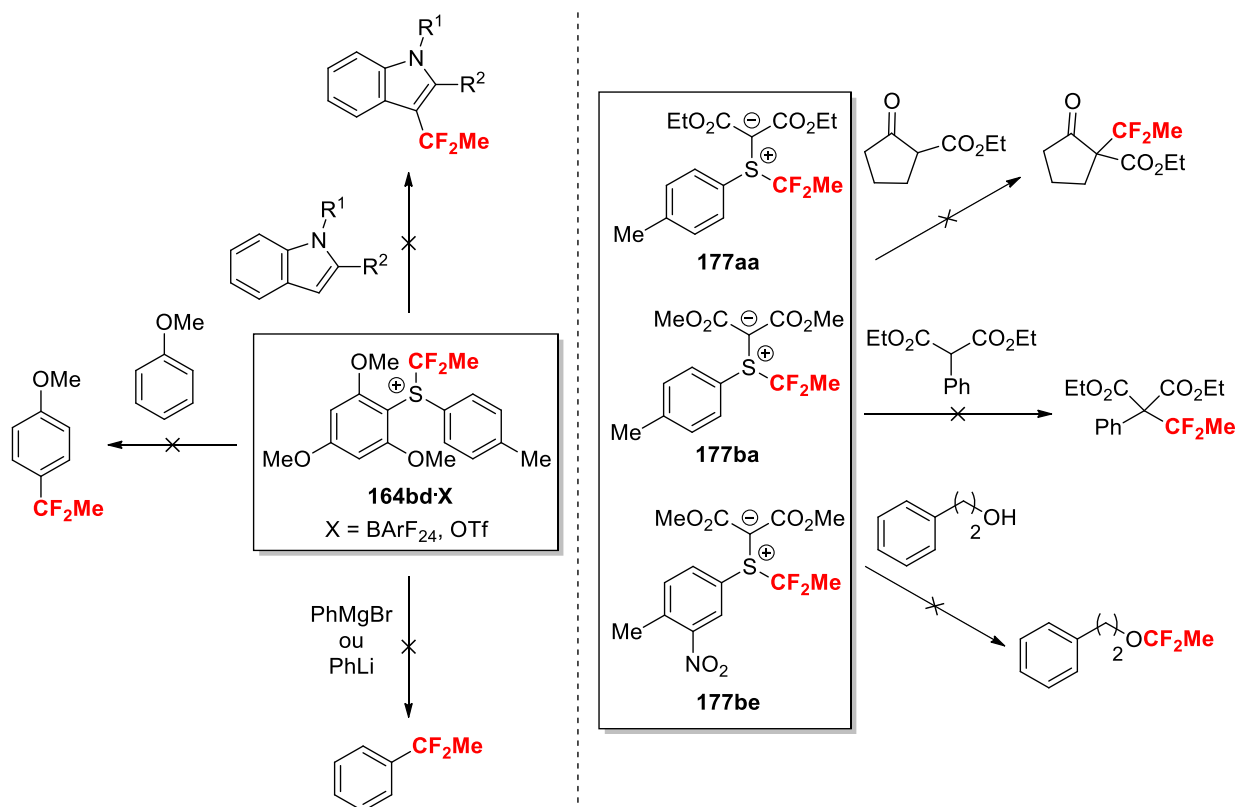


Schéma 114 : Stratégie envisagée pour la synthèse de nouveaux réactifs électrophiles CF_2Me et leur application.

Suite à ces essais de fonctionnalisation infructueux, nous avons décidé de nous intéresser au motif OCHFMe , un motif fluoré prometteur mais sous-exploré tel que nous l'avons vu dans le chapitre 1. Au regard de la littérature, aucune voie d'accès directe à des molécules OCHFMe n'avait été décrite. Par conséquent, le premier réactif électrophile source du motif CHFMe , le sel de sulfonium CHFMe **199b**· BF_4 a été synthétisé cinq étapes avec un rendement global de 25% (Schéma 115).⁹⁸ Ce réactif, tolérant à l'air et à l'humidité, s'est révélé efficace pour la fonctionnalisation de phénols et d'alcools dans des conditions douces et a permis de former un panel de molécules OCHFMe avec des rendements moyens à excellents. Il est à noter que trois dérivés soufrés SCHFMe ont également été obtenus. Malgré les nombreux tests effectués en présence de nucléophiles carbonés, il n'a pas été possible de former une liaison $\text{C}-\text{CF}_2\text{Me}$ à partir du sel **199b**.

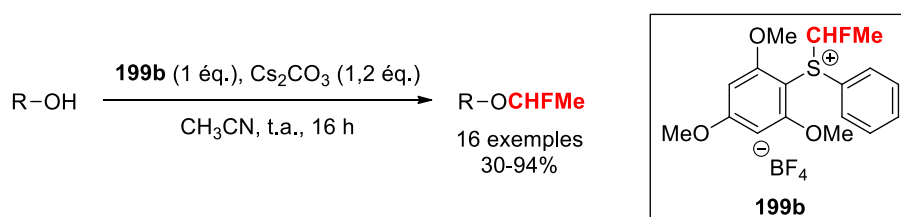


Schéma 115 : Synthèse de molécules OCHFMe en présence du nouveau réactif électrophile CHFMe **199b**.

2. Méthodologie pour la construction d'une liaison C(sp³)-CF₂PO(OEt)₂

Depuis plusieurs années, notre groupe a développé une expertise pour la synthèse de molécules comportant le motif CF₂PO(OEt)₂, telle qu'explicitée dans le chapitre 2. De ce fait, dans ce contexte, nous avons souhaité développer une nouvelle méthodologie permettant un accès direct à des molécules aliphatiques CF₂PO(OEt)₂ par construction d'une liaison C(sp³)-CF₂PO(OEt)₂. Néanmoins, après une étape conséquente d'optimisation, le produit désiré n'a été obtenu qu'avec un faible rendement de 20% (Schéma 116).

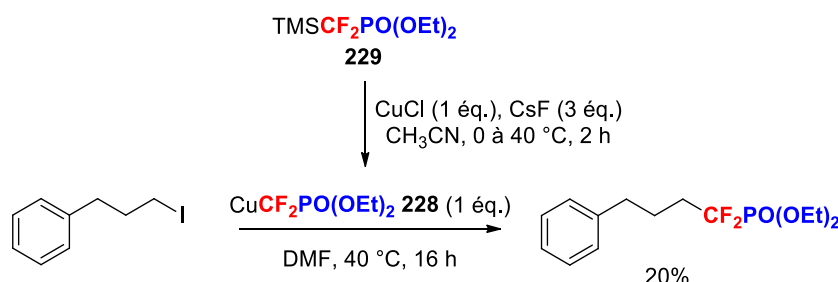


Schéma 116 : Stratégie envisagée pour la synthèse de molécules aliphatiques CF₂PO(OEt)₂ à partir d'iodure d'alkyles et en présence de TMSCF₂PO(OEt)₂.

Toutefois, en remplaçant le CuCl par CuSCN, il a été possible de former un panel de dérivés SCF₂PO(OEt)₂ à partir d'iodure d'alkyles et en présence de TMSCF₂PO(OEt)₂ avec des rendements compris entre 37 et 54% (Schéma 117). Cette méthodologie permet ainsi d'élargir les voies d'accès aux molécules aliphatiques SCF₂PO(OEt)₂, un groupement prometteur de par sa combinaison des motifs thioéther et difluorométhylphosphonate.

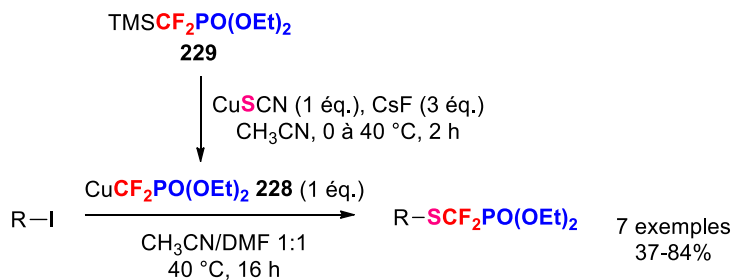


Schéma 117 : Synthèse de molécules SCF₂PO(OEt)₂ aliphatiques à partir d'alkyles iodés.

3. Développement d'une méthodologie pour la synthèse de molécules comportant le motif SCF₂¹⁸F

Une autre facette importante de l'atome de fluor réside dans l'existence d'un radioisotope synthétique, le fluor 18. Cependant, comme expliqué au cours du chapitre 3, l'insertion de ce radioisotope au sein de molécules obéit à de nombreux impératifs ce qui rend l'accès à certaines molécules difficile, telles que les molécules SCF₂¹⁸F. Basée sur les précédents

travaux du groupe,⁵⁵ une méthodologie permettant un accès à une diversité d'arènes $\text{SCF}_2^{18}\text{F}$ a été développée (Schéma 118).¹⁵⁸ En présence de $\text{HCF}_2^{18}\text{F}$ généré *in situ* et à partir de substrats soufrés, un panel de douze exemples de dérivés $\text{SCF}_2^{18}\text{F}$ aromatiques a été synthétisé, avec des rendements moyens à bons. Cette méthodologie a également permis la toute première synthèse d'un dérivé $\text{SeCF}_2^{18}\text{F}$ aromatique à partir d'un substrat sélénié. Les conditions de réaction employées sont douces et la procédure peut être réalisée en vingt-cinq minutes. Par ailleurs, la robustesse et l'efficacité de la méthodologie développée sont à souligner puisque le $\text{HCF}_2^{18}\text{F}$ a été formé avec un rendement moyen de 60% sur trente-trois expériences. Enfin, il est à noter que l'activité spécifique déterminée est comparable à celles des deux méthodes précédemment décrites,^{142,143} et qu'elle permet de former des produits radiomarqués utilisables en tant qu'outil *in vivo* dans le domaine de la recherche pharmaceutique.

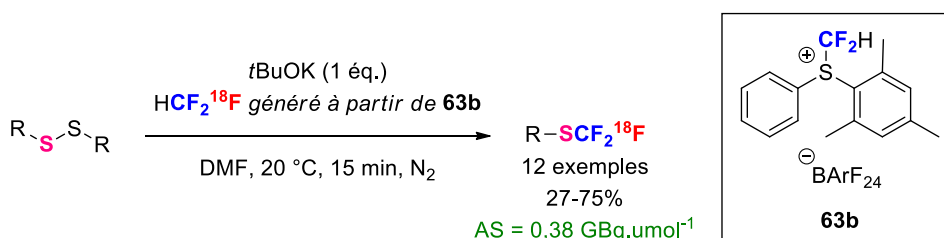


Schéma 118 : Synthèse de molécules aromatiques $\text{SCF}_2^{18}\text{F}$ en présence de $\text{HCF}_2^{18}\text{F}$ généré *in situ*.

II. Perspectives

Suite aux différents travaux présentés, plusieurs perspectives peuvent être envisagées.

1. Synthèse d'un ylure CF_2Me électrodéficient

Malgré les différentes tentatives, aucun ylure CF_2Me substitué en position *para* par un groupement électroattracteur sur le cycle aromatique n'a pu être synthétisé. Pourtant, la présence d'un groupement électroattracteur pourrait augmenter le caractère électrophile du motif $\text{S}^+-\text{CF}_2\text{Me}$ et par conséquent rendre possible l' α,α -difluoroéthylation de nucléophiles variés.

Une autre voie de synthèse, basée sur les travaux du groupe de O'Hagan¹⁵⁹ pourrait permettre d'accéder facilement à l'ylure de sulfonium désiré **177f** (Schéma 119). En effet, en présence de TBD **272**, de TMS-EBX **273** et de TBAF, le thiophénol **161f** a été converti en alcyne **274f**, lui-même transformé en sulfane clé **178f** en présence de $\text{HF}\cdot\text{pyridine}$. L'ylure de sulfonium désiré **177f** pourrait être obtenu par une catalyse au rhodium en présence d'un

¹⁵⁹ Tomita, R.; Al-Maharik, N.; Rodil, A.; Bühl, M.; O'Hagan, D. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *18*, 1113-1117.

diazomalonate. Ainsi, en seulement trois étapes, il serait possible de synthétiser le réactif électroappauvri **177f**.

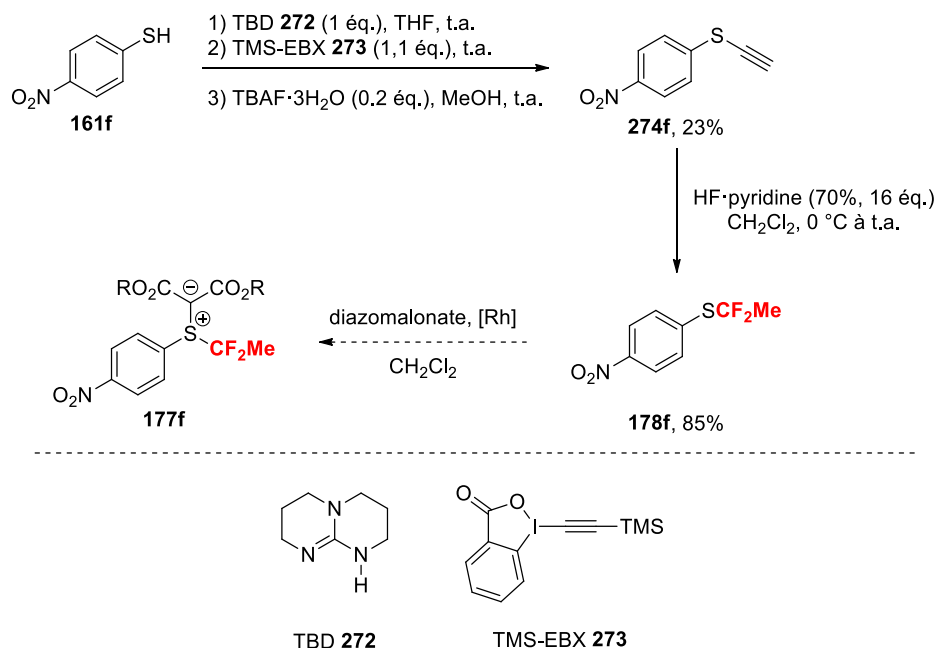


Schéma 119 : Nouvelle stratégie pour la synthèse de l'ylure **177f**.

Le potentiel d' α,α -difluoroéthylation de cet ylure **177f** pourrait ensuite être étudié par fonctionnalisation de divers nucléophiles, tels que des β -céto esters, des malonates ou encore des nucléophiles oxygénés.

2. Synthèse de molécules CF¹⁸FMe

Dans le but d'étendre les travaux de recherche du groupe concernant le motif CF₂Me mais également concernant la synthèse de molécules fluorées radiomarquées, la synthèse de molécules CF¹⁸FMe pourrait être étudiée. À partir du sel de sulfonium CHFMe **199b** et en présence de [¹⁸F]F⁻, il pourrait être possible de générer *in situ* du HCF¹⁸FMe (Schéma 120). Ce gaz pourrait être à son tour utilisé en tant que précurseur de l'anion CF¹⁸FMe qui viendrait s'additionner sur différents électrophiles pour former les molécules cibles CF¹⁸FMe.

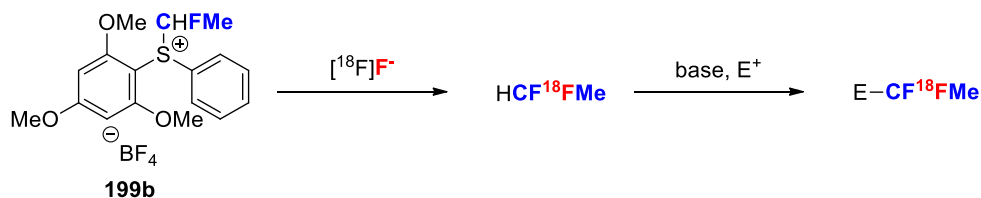
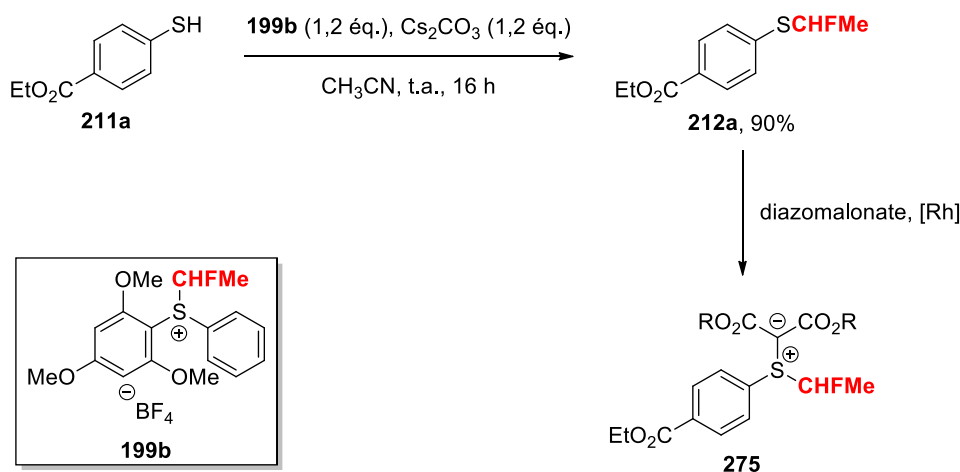


Schéma 120 : Stratégie pour la synthèse de molécules CF¹⁸FMe.

Des premiers tests concluants ont été menés au laboratoire en présence de KF et du sel **199b** pour valider la formation du HCF₂Me.

3. Synthèse d'un ylure CHFMe

Au regard de la littérature concernant les ylures de sulfonium et leur réactivité,^{57,58,59} un ylure de sulfonium CHFMe pourrait être synthétisé. Basé sur les travaux développés pour la synthèse du sel de sulfonium CHFMe **199b** et en particulier pour la synthèse de molécules SCHFMe,⁹⁸ l'ylure de sulfonium désiré **275** pourrait être obtenu en seulement trois étapes (Schéma 121). Le sulfane CHFMe **212a**, synthétisé selon les conditions décrites par notre groupe, pourrait être converti en ylure **275** en présence d'une catalyse au rhodium et d'un diazomalonate.



Par ailleurs, il serait possible de synthétiser un panel d'ylure en faisant varier la substitution aromatique du thiophénol de départ. Grâce à ces ylures, un panel de nucléophiles pourrait être fonctionnalisé et ainsi étendre les possibilités de fonctionnalisation du sel de sulfonium **199b** synthétisé par notre groupe, notamment pour la création de liaison C–CHFMe.

4. Synthèse de molécules CH¹⁸FMe

Dans la continuité des travaux de recherche portant sur le motif CHFMe et sur les molécules fluorées radiomarquées, un réactif CH¹⁸FMe de type Umemoto pourrait être synthétisé. Le thiophénol **276**, en présence d'une base et de 1,1-dibromoéthane,¹⁶⁰ un réactif disponible commercialement, pourrait être converti en sulfane CHBrMe **277**, lui-même transformé en sulfane CH¹⁸FMe **278** selon les conditions reportées par le groupe de Gouverneur (Schéma 122).¹⁴² Une dernière étape de cyclisation en présence d'oxone et de Tf₂O,¹⁴⁹ pourrait fournir le réactif CH¹⁸FMe désiré **279**.

¹⁶⁰ Le 1,1-dibromoéthane (CAS n° 557-91-5) est disponible commercialement chez TCI au prix de 21,6 euros/g.

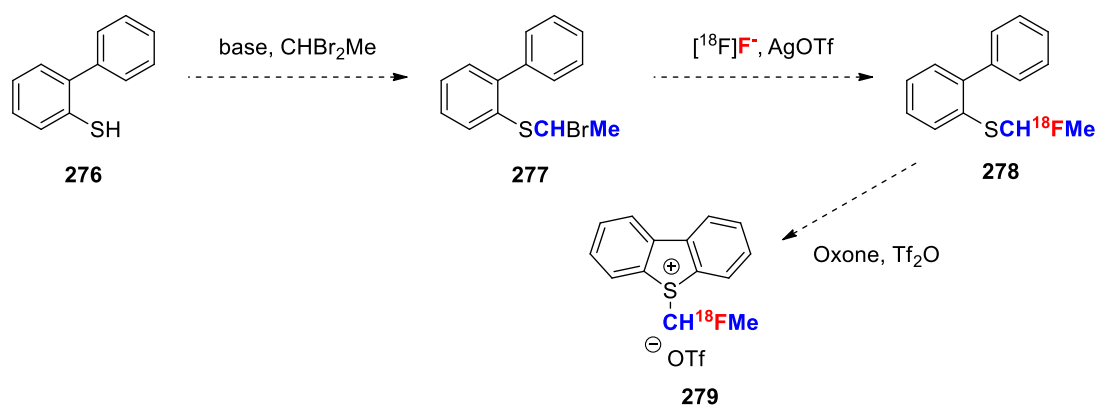


Schéma 122 : Stratégie pour la synthèse d'un sel de sulfonium CH^{18}FMe .

Le sel de sulfonium **279** ainsi obtenu pourrait permettre la synthèse de molécules comportant le motif $\text{OCH}^{18}\text{FMe}$, en accord avec nos travaux pour la synthèse de molécules OCHFMe .⁹⁸

5. Synthèse de molécules $\text{SCF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$ aliphatiques

Afin d'approfondir les études relatives à la synthèse de molécules $\text{SCF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$ aliphatiques **236**, d'autres substrats de départ **234** pourraient être envisagés (Schéma 123). Ces différents substrats pourraient notamment permettre d'élargir l'étendue de la réaction.

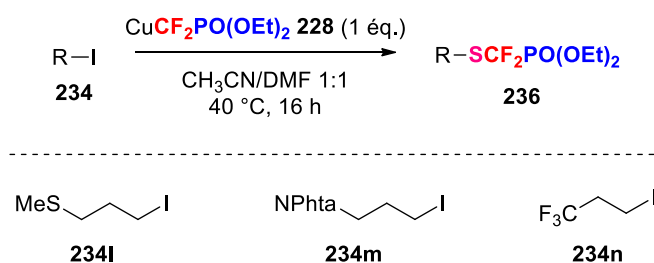


Schéma 123 : Substrats envisagés pour la synthèse de molécules $\text{SCF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$ aliphatiques.

Des études mécanistiques pourront également être réalisées afin de confirmer les hypothèses décrites au cours du chapitre 2.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

CHAPTER 1

SYNTHESIS OF FLUORINE-CONTAINING ELECTROPHILE REAGENTS AND ITS APPLICATION

Section A: Synthesis of CF₂Me-containing molecules

1. General information

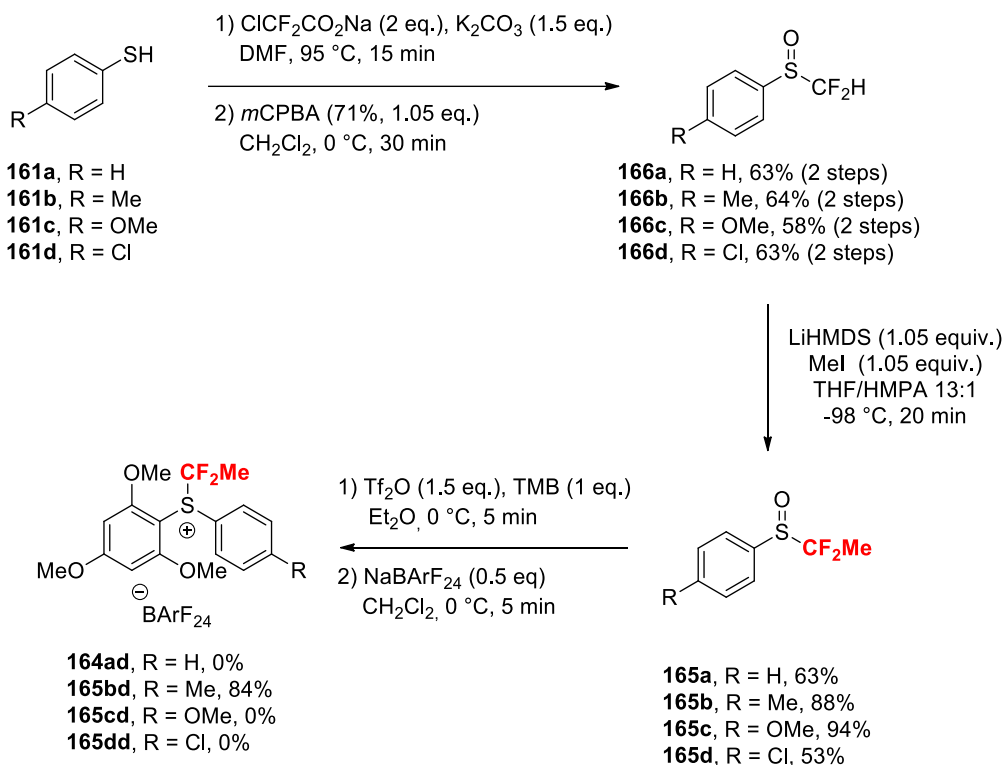
All reactions were carried out using oven dried glassware and magnetic stirring under an atmosphere of argon unless otherwise stated. Flash chromatography was performed with silica gel (0.040-0.063 mm). Reverse phase chromatography was performed on a puriFlash® 215 using a puriFlash® C18HP column. Analytical 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 KMnO₄ solution. ¹H NMR spectra were recorded on a Bruker DXP 300 at 300.1 MHz, ¹³C NMR spectra at 75.5 MHz and ¹⁹F NMR spectra at 282.4 MHz. Chemical shifts (δ) are quoted in parts per million (ppm) relative to the residual solvent peak for CDCl₃ (δ H = 7.26 ppm; δ C = 77.0 ppm or relative to external CFC1₃: δ = 0 ppm), CH₃CN (δ H = 1.94 ppm; δ C = 118.26 ppm, 1.32 ppm or relative to external CFC1₃: δ = 0 ppm). The following abbreviations have been used: δ (chemical shift), *J* (coupling constant), s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), dd (doublet of doublet), dq (doublet of quadruplet). High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on Waters LCT Premier. IR spectra were recorded on a PerkinElmer Spectrum 100, the wave numbers (ν) of recorded IR-signals (ATR) are quoted in cm⁻¹. Melting points were recorded on a Heizbank system Kofler WME and were uncorrected.

2. Materials

CH₂Cl₂ and HMPA were distilled over CaH₂ prior to use. THF was distilled over Na/benzophenone prior to use. CH₃CN (sealed bottle over molecular sieves) and sodium chlorodifluoroacetate (96%) was purchased from Acros Organics. LiHMDS solution (1 mol.L⁻¹ in THF), *m*CPBA (71%), methyl iodide (99%), Rh₂(esp)₂, Rh₂(OAc)₄, trifluoromethanesulfonic anhydride (99%) and trimethoxybenzene (> 99%) were purchased from Sigma Aldrich. DMF (99%) and potassium iodide were purchased from Fisher Scientific. 4-Chlorothiophenol, 4-mercaptobenzoic acid, 4-methoxythiophenol, 4-methylthiophenol, 4-nitrothiophenol and thiophenol were purchased from Acros Organics, Sigma Aldrich and Fisher Scientific. NaBARF₂₄ was synthesized according to a procedure reported by Bergman and co-workers.¹ Ethyldiazomalonnate and methyldiazomalonnate were synthesized according to a procedure reported by Hussaini and co-workers.²

3. Synthesis of the sulfonium salts

3.1. General procedures



Procedure A for the synthesis of **166a-d**

Synthesized following the slightly modified procedure reported by Akita and co-workers.³ Sodium chlorodifluoroacetate (2 eq.) and K_2CO_3 (1.5 eq.) were added in a two necked flask and dried under high vacuum for 1 h. DMF (99%, $C = 0.3 \text{ mol.L}^{-1}$) was added at RT, followed by the addition of the thiophenol derivative **161** dropwise (1 eq.). The reaction mixture was stirred at 95 °C for 15 min (exothermic reaction) and then cooled to RT. Water and pentane were added. The layers were separated and the organic layer was washed 4 times with water, dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum to furnish the difluoromethyl phenyl sulfide derivative **162** which was directly used without further purification. Then, compounds **166** was synthesized following the slightly modified procedure reported Olah and co-workers.⁴ *m*CPBA (71%, 1.05 eq.) was added at 0 °C to a stirred solution of difluoromethylphenyl sulfide derivative **162** (1 eq.) in CH_2Cl_2 ($C = 0.4 \text{ mol.L}^{-1}$). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes, and then filtered. An aqueous 1 mol.L^{-1} NaOH solution was added until a pH of 14 was reached and then CH_2Cl_2 was added. The aqueous layer was extracted 3 times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude reaction mixture was purified by flash chromatography on silica gel to furnish the expected difluoromethyl phenyl sulfoxide derivatives **166**.

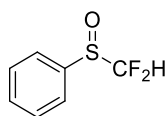
Procedure B for the synthesis of 165

Difluoromethyl phenyl sulfoxide derivative **166** (1 eq.) and methyl iodide (1.05 eq.) were dissolved into a mixture of THF/HMPA (13:1). The resulting solution was cooled down to -98 °C (Et₂O/dry ice bath) and LiHMDS (C = 1 mol.L⁻¹ in THF, 1.05 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -98 °C for 20 min and then saturated aqueous NH₄Cl solution and water were added. The mixture was warmed to RT and Et₂O was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted 3 times with Et₂O. The combined organic layers were washed 1 time with water, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel to furnish the expected difluoroethylphenyl sulfoxide derivatives **165**.

Procedure C for the synthesis of 164bd-BArF₂₄

Technical grade solvents were used to perform the reaction. Triflic anhydride (1 eq.) was added dropwise at 0 °C to a stirred solution of the difluoroethylphenyl sulfoxide derivative **165b** (1 eq.) and TMB (1 eq.) in Et₂O (C = 0.1 mol.L⁻¹). After stirring for 10 min, the solvent was removed using a syringe. The residual purple oil was washed with cold Et₂O at 0 °C and the solvent was removed again. This operation was repeated twice. Then, solid NaBArF₂₄ (0.5 eq.) was added followed by CH₂Cl₂ (C = 0.13 mol.L⁻¹). After stirring for 2 min at 0 °C, the mixture was diluted with cold toluene (C = 0.05 mol.L⁻¹) and filtered over cotton (the filtered was not washed). The filtrate was diluted with petroleum ether to obtain a cloudy solution. The mixture was kept for 1 day at room temperature under air. The solvents were removed, the residual purple oil was dissolved in CH₂Cl₂ and concentrated under vacuum to furnish the sulfonium salt **164bd-BArF₂₄** as a semi-solid purple oil which was used without further purification.

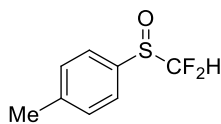
3.2. Purification and characterization of substrates



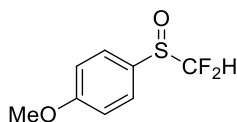
166a

Difluoromethylphenyl sulfoxide 166a. The product was synthesized according to the procedure A from thiophenol **161a** (4.59 mL, 45 mmol). **166a** was purified by flash chromatography on silica gel (width 4 cm, height 15 cm, petroleum ether/diethyl ether = 70:30) to yield a colorless oil (5 g, 63%). *R_f* (petroleum ether/diethyl ether = 70:30): 0.30. ¹H

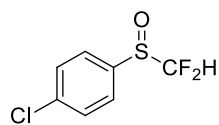
NMR (CDCl₃, 300.1 MHz) δ 7.75-7.69 (m, 2H), 7.65-7.55 (m, 3H), 6.04 (t, J = 55.5 Hz, 1H). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 136.7 (t, J = 3.2 Hz), 133.0, 129.7, 125.6, 121.0 (t, J = 289.2 Hz). **¹⁹F NMR** (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -119.3 (dd, J = 283.8, 55.4 Hz, 1F), -120.3 (dd, J = 283.8, 55.4 Hz, 1F). **IR** (cm⁻¹): 3063, 2976, 1479, 1446, 1280, 1088, 1047, 1023, 743, 686. **HRMS** (EI) calcd for C₇H₆F₂OS m/z 176.0107 [M]⁺, found 176.0110 (1.7 ppm).

**166b**

4-Methyldifluoromethylphenyl sulfoxide 166b. The product was synthesized according to the procedure A from 4-methylthiophenol **161b** (4.96 g, 40 mmol). **166b** was purified by flash chromatography on silica gel (width 4 cm, height 14 cm, petroleum ether/diethyl ether, gradient: 90:10 to 70:30) to yield a white solid (4.9 g, 64%). **R_f** (petroleum ether/diethyl ether 80:20): 0.11. **mp**: 68-69 °C. **¹H NMR** (CDCl₃, 300.1 MHz): δ 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.00 (t, J = 52.0, 1H), 2.37 (s, 3H). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): δ 143.5, 133.2 (t, J = 3.0 Hz), 130.1, 125.3, 120.7 (t, J = 288.4 Hz), 21.2. **¹⁹F NMR** (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -119.2 (dd, J = 259.8, 53.7 Hz, 1F), -120.3 (dd, J = 259.8, 53.7 Hz, 1F). **IR** (cm⁻¹) ν : 3040, 2925, 1495, 1292, 1105, 1034, 807, 694, 519. **HRMS** (EI) calcd for C₈H₈F₂OS m/z 190.0264 [M]⁺, found 190.0272 (4.2 ppm).

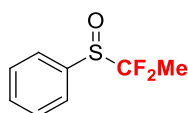
**166c**

4-Methoxydifluoromethylphenyl sulfoxide 166c. The product was synthesized according to the procedure A from 4-methoxythiophenol **161c** (1.75 mL, 14.2 mmol). **166c** was purified by flash chromatography on silica gel (width 6 cm, height 14 cm, petroleum ether/diethyl ether, gradient: 100:0 to 60/40) to yield a yellow solid (1.7 g, 58%). **R_f** (petroleum ether/diethyl ether 60:40): 0.19. **mp**: 79-80 °C. **¹H NMR** (CDCl₃, 300.1 MHz): δ 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.00 (t, J = 55.5, 1H), 3.78 (s, 3H). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): δ 163.2, 127.3, 126.9 (t, J = 3.8 Hz), 120.6 (t, J = 289.2 Hz), 114.9, 55.3. **¹⁹F NMR** (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -119.0 (dd, J = 259.8, 53.7 Hz, 1F), -120.0 (dd, J = 259.8, 53.7 Hz, 1F). **IR** (cm⁻¹) ν : 2959, 2845, 1590, 1494, 1253, 1081, 1023, 840, 522, 468. **HRMS** (EI) calcd for C₈H₈F₂O₂S m/z 206.0213 [M]⁺, found 206.0213 (0 ppm).



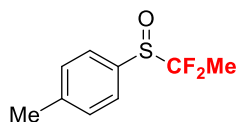
166d

4-Chlorodifluoromethylphenyl sulfoxide 166d. The product was synthesized according to the procedure A from 4-chlorothiophenol **161d** (1.85 g, 12.8 mmol). **166d** was purified by flash chromatography on silica gel (width 6 cm, height 15 cm, petroleum ether/diethyl ether, gradient: 100:0 to 80:20) to yield a yellow solid (1.7 g, 63%). R_f (petroleum ether/diethyl ether 80:20): 0.20. **mp**: 80-81 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.07 (t, $J = 55.2$, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 139.3, 134.8 (t, $J = 3.8$ Hz), 129.9, 129.8, 120.5 (t, $J = 289.2$ Hz). $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ -118.6 (dd, $J = 262.6, 56.5$ Hz, 1F), -119.7 (dd, $J = 262.6, 53.7$ Hz, 1F). **IR** (cm^{-1}) v: 3093, 2923, 1577, 1475, 1393, 1292, 1108, 1076, 1036, 1012, 819, 692, 509. **HRMS** (ESI^+) calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClF}_2\text{NOS}$ m/z 252.0061 [$\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$] $^+$, found 252.0060 (-0.4 ppm).



165a

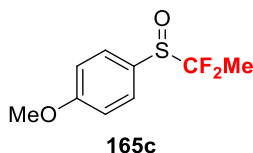
Difluoroethylphenyl sulfoxide 165a. The product was synthesized according to the procedure B from difluoromethylphenyl sulfoxide **166a** (1.2 g, 6.81 mmol). **165a** was purified by reverse phase chromatography (column 55 g, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, gradient: 5:95 to 100:0) to yield a colorless oil (0.82 g, 63%). R_f (petroleum ether/diethyl ether 60:40): 0.54. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.79-7.50 (m, 5H), 1.72 (t, $J = 18.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 137.3 (d, $J = 1.5$ Hz), 137.3 (d, $J = 1.5$ Hz), 132.3, 130.2 (d, $J = 281.6$ Hz), 129.1, 126.4 (d, $J = 281.6$ Hz), 16.3 (t, $J = 22.7$ Hz). $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ -91.4 (dq, $J = 225.9, 19.8$ Hz, 1F), -96.7 (dq, $J = 225.9, 19.8$ Hz, 1F). **IR** (cm^{-1}) v: 3066, 2972, 1446, 1380, 1341, 1160, 1331, 1085, 1056, 945, 882, 748, 688. **HRMS** (ESI^+) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NF}_2\text{OS}$ m/z 232.0608 [$\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$] $^+$, found 232.0606 (-0.9 ppm).



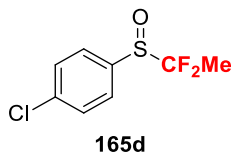
165b

4-Methyldifluoroethylphenyl sulfoxide 165b. The product was synthesized according to the procedure B from 4-methyldifluoromethylphenyl sulfoxide **166b** (4.85 g, 25.5 mmol). **165b** was purified by flash chromatography on silica gel (width 6 cm, height 15 cm, petroleum ether/ethyl acetate, gradient: 95:5 to 90:10) to yield a yellow oil (4.6 g, 88%). R_f (petroleum ether/ethyl acetate, 80:20): 0.36. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.72 (t, $J = 18.6$, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5

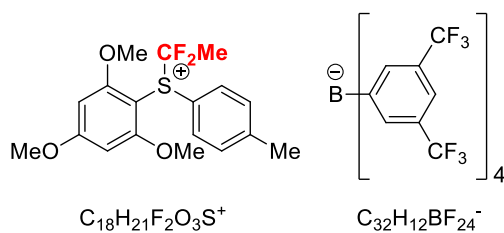
MHz): δ 143.1, 134.0 (d, $J = 1.5$ Hz), 134.0 (d, $J = 1.5$ Hz), 130.2 (d, $J = 281.6$ Hz), 129.9, 126.3 (d, $J = 281.6$ Hz), 125.6, 21.5, 16.3 (t, $J = 21.9$ Hz). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ -93.8 (dq, $J = 225.9$, 19.8 Hz, 1F), -97.1 (dq, $J = 225.9$, 19.8 Hz, 1F). IR (cm^{-1}) ν : 2932, 1598, 1494, 1379, 1198, 1159, 1132, 1085, 1059, 945, 883, 809. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_2\text{OS}$ m/z 204.0420 $[\text{M}]^+$, found 204.0428 (3.9 ppm).



4-Methoxydifluoroethylphenyl sulfoxide 165c. The product was synthesized according to the procedure B from 4-methoxydifluoromethylphenyl sulfoxide **166c** (1.5 g, 7.27 mmol). **165c** was purified by flash chromatography on silica gel (width 6 cm, height 13 cm, petroleum ether/ethyl acetate, gradient: 95:5 to 90:10) to yield a yellow solid (1.5 g, 94%). R_f (petroleum ether/ethyl acetate, 90:10): 0.12. mp: 46-47 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.73 (t, $J = 18.6$, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 163.1, 130.1 (d, $J = 281.6$ Hz), 127.9 (d, $J = 1.5$ Hz), 127.8 (d, $J = 1.5$ Hz), 127.5, 126.3 (d, $J = 281.6$ Hz), 114.7, 55.5, 16.4 (t, $J = 22.7$ Hz). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ -94.2 (dq, $J = 225.9$, 19.8 Hz, 1F), -97.6 (dq, $J = 225.9$, 19.8 Hz, 1F). IR (cm^{-1}) ν : 2966, 2845, 1593, 1496, 1306, 1253, 1162, 1133, 1086, 1053, 1019, 948, 884, 832, 797. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}_2\text{S}$ m/z 220.0370 $[\text{M}]^+$, found 220.0361 (4.1 ppm).



4-Chlorodifluoroethylphenyl sulfoxide 165d. The product was synthesized according to the procedure B from 4-chlorodifluoromethylphenyl sulfoxide **166d** (1.5 g, 7.12 mmol). **165d** was purified by flash chromatography on silica gel (width 6 cm, height 18 cm, petroleum ether/ethyl acetate, gradient: 100:0 to 90:10) to yield a yellow liquid (0.85 g, 53%). R_f (petroleum ether/ethyl acetate, 80:20): 0.46. ^1H NMR (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.55 (t, $J = 18.6$, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 138.9, 135.6 (d, $J = 1.5$ Hz), 135.5 (d, $J = 1.5$ Hz), 129.9 (d, $J = 282.4$ Hz), 129.4, 126.9, 126.1 (d, $J = 282.4$ Hz), 16.4 (t, $J = 21.9$ Hz). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ -93.2 (dq, $J = 225.9$, 19.8 Hz, 1F), -96.8 (dq, $J = 225.9$, 19.8 Hz, 1F). IR (cm^{-1}) ν : 3087, 2966, 1577, 1476, 1380, 1204, 1162, 1132, 1081, 1059, 883, 821, 742. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClF}_2\text{OS}$ m/z 223.9874 $[\text{M}]^+$, found 223.9878 (1.8 ppm).



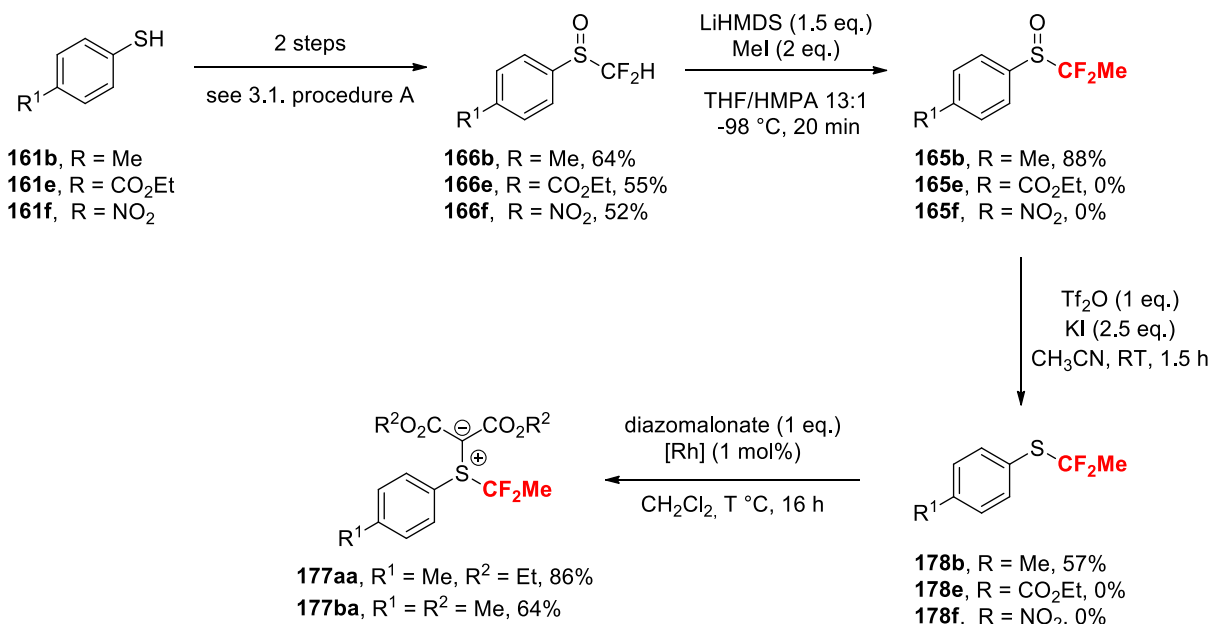
164bd

S-Difluoroethyl-S-trimethoxybenzene-S-4-methylphenylsulfonium tetra(3,5di(trifluoromethyl)phenyl)borate 164bd-BArF₂₄

The product was synthesized according to the procedure C from 4-methyldifluoroethylphenyl sulfoxide **165b** (0.82 g, 4 mmol) to yield **164bd-BArF₂₄** as a purple semi-solid (2.05 g, 84%). **¹H NMR** (CD₃CN, 300.1 MHz): δ 7.73-7.65 (m, 14H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.45 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.17 (t, *J* = 18.0 Hz, 3H). **¹⁹F NMR** (CD₃CN 282.4 MHz) δ -64.4 (dq, *J* = 234.4, 19.8 Hz, 1F), -65.0 (dq, *J* = 234.4, 19.8 Hz, 1F). **IR** (cm⁻¹) ν: 1599, 1578, 1353, 1273, 1162, 1115, 886, 839, 713, 682, 670. **HRMS** (ESI⁺) calcd for C₁₈H₂₁F₂O₃S⁺ *m/z* 355.1179 [M⁺], found 355.1178 (0.3 ppm). **HRMS** (ESI⁻) calcd for C₃₂H₁₂F₂₄B⁻ *m/z* 863.0649 [M⁻], found 863.0631 (-2.1 ppm). Note that the purity of the compound did not permit to obtain a ¹³C spectra with a sufficient quality.

4. Synthesis of the sulfonium ylides

4.1. General procedures



Procedure A for the synthesis of **166b** and **166e-f**

Synthesized following the procedure A described in section 3.1. For compound **166e**, one additional step was required before obtaining **166e** (see in the description of **166e**).

Procedure B for the synthesis of **165b** and **165e-f**

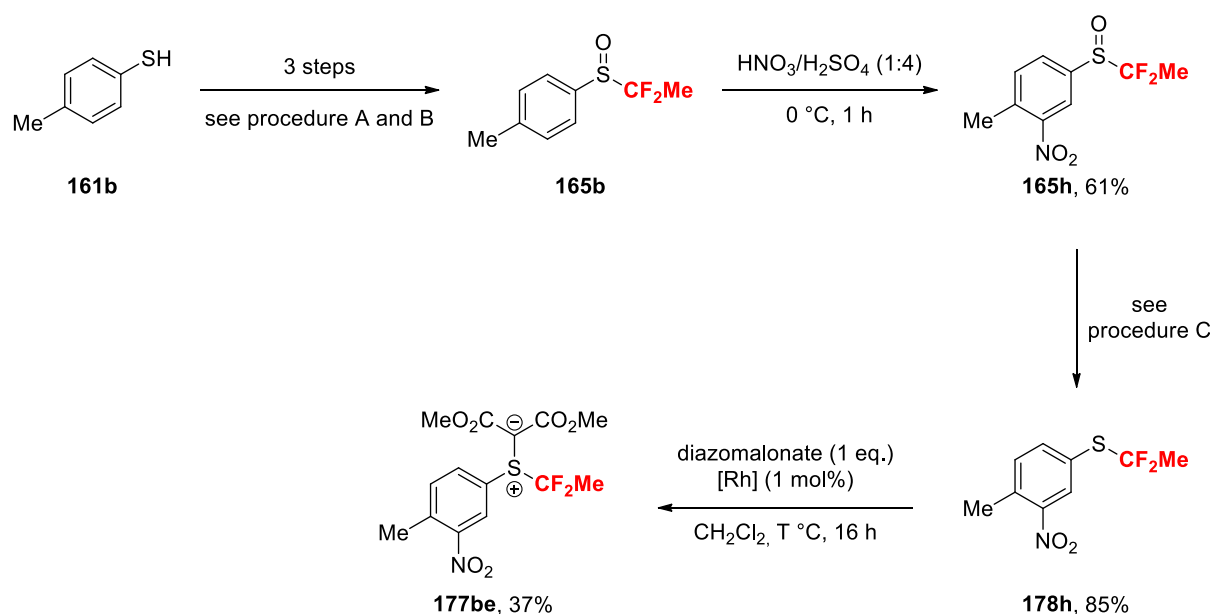
Difluoromethylphenyl sulfoxide derivative **166** (1 eq.) and methyl iodide (1.1 eq.) were dissolved into a mixture of THF/HMPA (13:1). The resulting solution was cooled down to -98 °C (Et₂O/dry ice bath) and LiHMDS (C = 1 mol.L⁻¹ in THF, 1.1 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -98 °C for 20 min and then saturated aqueous NH₄Cl solution and water were added. The mixture was warmed to RT and Et₂O was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted 2 times with Et₂O. The combined organic layers were washed 1 time with water, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel to furnish the expected difluoroethylphenyl sulfoxide derivative **165**.

Procedure C for the synthesis of **178b**

Difluoroethylphenyl sulfoxide derivative **165b** (1 eq.) was dissolved in CH₃CN (C = 0.2 mol.L⁻¹). The resulting solution was cooled down to 0 °C and Tf₂O (1 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was warmed to RT and stirred at this temperature for 1h. Then, saturated aqueous NH₄Cl solution was added followed by pentane. The layers were separated and the aqueous layer was extracted 3 times with pentane. The organic layer were combined, washed 1 time with a saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. When necessary, the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel to furnish the expected (1,1-difluoroethyl)(phenyl)sulfane derivative **178b**.

Procedure D for the synthesis of **177aa** and **177ba**

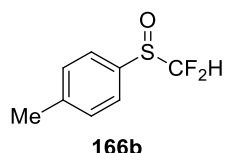
To a solution of (1,1-difluoroethyl)(phenyl)sulfane **178b** (1 eq.) and rhodium catalyst (1 mol%) in CH₂Cl₂ was added the diazomalonate compound dropwise. The tube was sealed and stirred for 24h. Note that the temperature is given in the description of each compound. If necessary, the reaction mixture was cooled down to RT and then filtered over a plug of celite and concentrated under vacuum. The crude product was then purified by flash column chromatography on silica gel to furnish the expected difluoroethyl sulfonium ylide derivatives **177**.



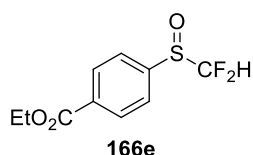
Procedure E for the synthesis of **165h**.

To a solution of 1-((1,1-difluoroethyl)sulfinyl)-4-methylbenzene **165b** (3 g, 13 mmol, 1 eq.) in concentrated H_2SO_4 ($C = 0.81 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) was added glacial HNO_3 ($C = 3.3 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) dropwise at $0 \text{ }^\circ\text{C}$. The resulting solution was stirred for 30 min and then poured onto ice. CH_2Cl_2 was added and the layer were separated. The aqueous layer was extracted 3 times with CH_2Cl_2 . The organic layer were combined, dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product **165h** was used without further purification.

4.2. Purification and characterization of substrates

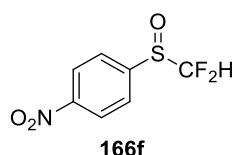


4-Methyldifluoromethylphenyl sulfoxide **166b.** The product was synthesized according to procedure A. For the description, see section 3.2.

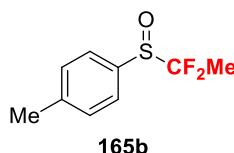


Ethyl 4-((difluoromethyl)sulfinyl)benzoate **166e.** To a solution of 4-mercaptobenzoic acid (4.3 g, 27.7 mmol, 1 eq.) in absolute EtOH (55 mL) was added concentrated H_2SO_4 (2 mL). The resulting solution was stirred at $78 \text{ }^\circ\text{C}$ for 16 h and then concentrated under reduce pressure. AcOEt (50 mL) and water (50 mL) were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 50 mL). The organic layers were combined,

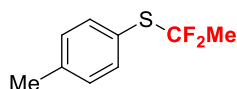
dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum to yield ethyl 4-mercaptobenzoate **161e** (4.2 g, 83%) which was used without further purification. Then, the product was synthesized according to the procedure A from ethyl-4-mercaptobenzoate **161e** (4.2 g, 23.1 mmol). **166e** was purified by flash chromatography on silica gel (width 4 cm, height 14 cm, petroleum ether/ethyl acetate, gradient: 90:10 to 60:40) to yield an orange solid (3.2 g, 55%). R_f (petroleum ether/diethyl ether 60:40): 0.20. **mp**: 70-71 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 8.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.09 (t, $J = 55.2$, 1H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 165.1, 141.2 (t, $J = 3.8$ Hz), 134.6, 130.5, 125.4, 120.6 (t, $J = 291.4$ Hz), 61.7, 14.2. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ -119.20 (d, $J = 53.7$ Hz, 2F). **IR** (cm^{-1}) v: 2979, 1714, 1400, 1367, 1271, 1099, 1047, 1016, 860, 761, 687. **HRMS** (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$ m/z 290.0661 $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$, found 290.0662 (-0.3 ppm).



1-((Difluoromethyl)sulfinyl)-4-nitrobenzene 166f. The product was synthesized according to the procedure A from 4-nitrothiophenol **161f** (0.8 g, 5.15 mmol). **166f** was purified by flash chromatography on silica gel (width 2 cm, height 15 cm, petroleum ether/ethyl acetate, gradient: 100:0 to 70:30) to yield a yellow solid (0.59 g, 52%). R_f (petroleum ether/diethyl ether 60:40): 0.34. **mp**: 84-85 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 8.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.18 (t, $J = 55.2$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 150.7, 143.5 (t, $J = 3.8$ Hz), 126.8, 124.6, 122.2 (d, $J = 289.9$ Hz), 118.3 (d, $J = 289.9$ Hz). $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ -117.9 (dd, $J = 262.6, 53.7$ Hz, 1F), -119.5 (dd, $J = 259.8, 53.7$ Hz, 1F). **IR** (cm^{-1}) v: 3107, 3006, 1605, 1524, 1342, 1313, 1274, 1099, 1075, 1045, 850, 732, 711, 680. **HRMS** (EI) calcd for $\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$ m/z 222.0036 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 222.0049 (5.9 ppm).

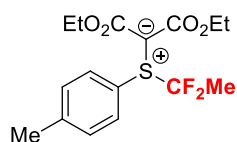


4-Methyldifluoroethylphenyl sulfoxide 165b. The product was synthesized according to the procedure B. For the description, see section 3.1.



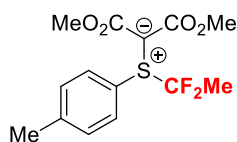
178b

(1,1-Difluoroethyl)(p-tolyl)sulfane 178b. The product was synthesized according to the procedure C from 4-methyldifluoroethylphenyl sulfoxide **165b** (3 g, 14.7 mmol) to yield **178b** as a colorless liquid (1.71 g, 57%) which was used without further purification. R_f (petroleum ether/diethyl ether 60:40): 0.97. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.90 (t, $J = 16.5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 140.1, 136.2, 129.8, 128.3 (t, $J = 274.8$ Hz), 123.8 (t, $J = 2.3$ Hz), 26.0 (t, $J = 26.4$ Hz), 21.3. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ -66.9 (q, $J = 16.9$ Hz, 2F). IR (cm^{-1}) ν : 2926, 1493, 1381, 1180, 1128, 1091, 1019, 923, 891, 877, 809, 664, 547, 501. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_2\text{S}$ m/z 188.0471 [M] $^+$, found 188.0461 (5.3 ppm).



177aa

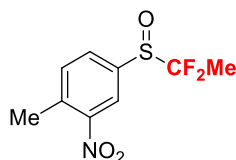
Difluoroethyl-(4-methylphenyl)-bis-(carboethoxy)-methylide sulfonium ylide 177aa. The product was synthesized according to the procedure D from (1,1-difluoroethyl)(p-tolyl)sulfane **178b** (0.12 g, 0.6 mmol), $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ at 40 °C. **177ba** was purified by flash chromatography on silica gel (width 2 cm, height 10 cm, petroleum ether/ethyl acetate, gradient: 100:0 to 33:67) to yield a colorless oil (0.18 g, 86%). R_f (petroleum ether/ethyl acetate 50:50): 0.36. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.11 (q, $J = 6.9$ Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.02 (t, $J = 17.7$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 168.2, 142.7, 132.1 (d, $J = 282.4$ Hz), 130.4, 128.7, 128.0 (d, $J = 282.4$ Hz), 123.2, 60.0, 56.0 (d, $J = 5.3$ Hz), 22.2 (t, $J = 21.1$ Hz), 21.3, 14.4. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ -66.4 (dq, $J = 189.2, 16.9$ Hz, 1F), -68.5 (dq, $J = 189.2, 16.9$ Hz, 1F). Note that due to instability of the compound, IR and HRMS analyses were not performed.



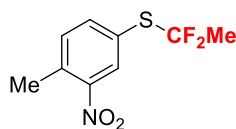
177ba

Difluoroethyl-(4-methylphenyl)-bis-(carbomethoxy)-methylide sulfonium ylide 177ba. The product was synthesized according to the procedure D from (1,1-difluoroethyl)(p-tolyl)sulfane **178b** (0.4 g, 2.1 mmol), $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ at 40 °C. **177aa** was purified by flash chromatography on silica gel (width 2.5 cm, height 15 cm, petroleum ether/ethyl acetate, gradient: 100:0 to 33:67) to yield a colorless oil (0.43 g, 64%). R_f (petroleum ether/ethyl acetate 50:50): 0.25. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 7.5$

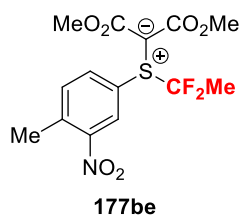
Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.08 (t, $J = 17.4$, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 166.4, 142.8, 131.6 (d, $J = 285.4$ Hz), 130.4, 128.7, 127.7 (d, $J = 285.4$ Hz), 122.8, 55.9 (d, $J = 5.3$ Hz), 51.2, 22.1 (t, $J = 21.2$ Hz), 21.2. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ -66.6 (dq, $J = 186.4$, 16.9 Hz, 1F), -68.0 (dq, $J = 189.2$, 53.7 Hz, 1F). Note that due to instability of the compound, IR and HRMS analyses were not performed.

**165h**

4-Methyl-3-nitrodifluoroethylphenyl sulfoxide 165h. The product was synthesized according to the procedure E from 4-methyldifluoromethylphenyl sulfoxide **165b** (3 g, 13 mmol). **165h** was purified by flash chromatography on silica gel (width 3 cm, height 15 cm, petroleum ether/diethyl ether, gradient: 80:20 to 60:40) to yield a yellow oil (1.95 g, 61%). R_f (petroleum ether/diethyl ether, 70:30): 0.34. ^1H NMR (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 8.30 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.84 (t, $J = 18.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 149.6, 138.1, 137.0 (d, $J = 3.8$ Hz), 136.9 (d, $J = 3.8$ Hz), 133.9, 130.0 (d, $J = 283.1$ Hz), 129.5, 123.1 (d, $J = 283.1$ Hz), 122.3, 20.6, 17.0 (t, $J = 21.9$ Hz). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ -92.7 (dq, $J = 223.1$, 19.8 Hz, 1F), -96.8 (dq, $J = 223.1$, 19.8 Hz, 1F). IR (cm^{-1}) ν : 3080, 1723, 1608, 1527, 1381, 1348, 1207, 1161, 1132, 1070, 948, 882. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}_2\text{S}$ m/z 234.0400 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 234.0401 (0.5 ppm).

**178h**

(1,1-Difluoroethyl)(4-methyl-3-nitrophenyl)sulfane 178h. The product was synthesized according to the procedure C from 4-methyl-3-nitrodifluoromethylphenyl sulfoxide **165h** (1.4 g, 5.6 mmol). **178h** was purified by flash chromatography on silica gel (width 4 cm, height 10 cm, petroleum ether/diethyl ether 90:10) to yield a yellow oil (1.1 g, 59%). R_f (petroleum ether/diethyl ether, 60:40): 0.86. ^1H NMR (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 8.2 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.97 (t, $J = 16.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 149.2, 140.1, 135.4, 133.3, 131.6, 127.8 (t, $J = 276.3$ Hz), 126.3 (t, $J = 3.8$ Hz), 26.0 (t, $J = 18.9$ Hz), 20.3. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ -66.0 (q, $J = 16.9$ Hz, 2F). IR (cm^{-1}) ν : 2937, 1524, 1383, 1346, 1132, 1102, 927, 877, 827, 798, 758, 663. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_2\text{NO}_2\text{S}$ m/z 234.0271 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 234.0265 (-2.6 ppm).



Difluoroethyl-(3-nitro-4-methylphenyl)-bis-(carbomethoxy)-methylide sulfonium ylide 177be. The product was synthesized according to the procedure D from (1,1-difluoroethyl)(4-methyl-3-nitrophenyl)sulfane **178h** (0.95 g, 4.1 mmol), Rh(esp)₂ and stirred at 40 °C. **178be** was purified by flash chromatography on silica gel (width 2.5 cm, height 15 cm, petroleum ether/ethyl acetate, gradient: 67:32 to 33:66) to yield a yellow oil (0.55 g, 37%). *R_f* (petroleum ether/diethyl ether 80:20): 0.89. ¹H NMR (CDCl₃, 300.1 MHz): δ 8.24 (s, 1H), 7.84-7.16 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 3.69 (s, 6H), 263 (s, 3H), 2.07 (t, *J* = 18.0, 3H). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -64.9 (dq, *J* = 186.4, 16.9 Hz, 1F), -66.6 (dq, *J* = 183.4, 16.9 Hz, 1F). Note that due to instability of the compound, ¹³C NMR, IR and HRMS analyses were not performed.

5. References

- 1: Yakelis, N. A.; Bergman, R. G. *Organometallics* **2005**, *24*, 3579-3581.
- 2: Koduri, N. G.; Scott, H.; Hileman, B.; Cox, J. D.; Coffin, M.; Glicksberg, L.; Hussaini, S. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 440-443.
- 3: Arai, Y.; Ando, G.; Koike, T.; Akita, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1262-1265.
- 4: Prakash, G. K. S.; Weber, C.; Chacko, S.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1863-1866.

Section B: Synthesis of OCHFMe-containing molecules

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 (0.040-0.063 mm). Reverse phase chromatography was performed on a puriFlash® 215 using a puriFlash® C18HP column. 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 KMnO₄ solution. ¹H NMR spectra were recorded on a Bruker DXP 300 at 300.1 MHz, ¹³C NMR spectra at 75.5 MHz and ¹⁹F NMR spectra at 282.4 MHz. Chemical shifts (δ) are quoted in parts per million (ppm) relative to the residual solvent peak for CDCl₃ (δ_H = 7.26 ppm; δ_C = 77.0 ppm or relative to external CFC₃: δ = 0 ppm), CH₃CN (δ_H = 1.94 ppm; δ_C = 118.2 ppm, 1.3 ppm or relative to external CFC₃: δ = 0 ppm). The following

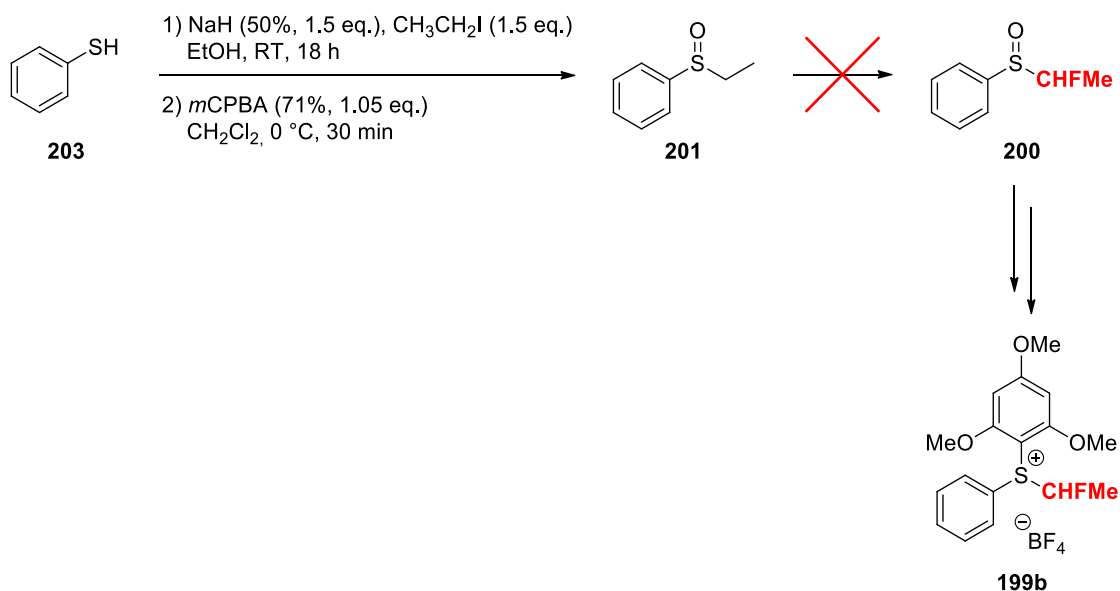
abbreviations have been used: δ (chemical shift), J (coupling constant), br (broad), s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), dd (doublet of doublet), dq (doublet of quadruplet), td (triplet of doublet). High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on Waters LCT Premier. IR spectra were recorded on a PerkinElmer Spectrum 100, the wave numbers (ν) of recorded IR-signals (ATR) are quoted in cm^{-1} .

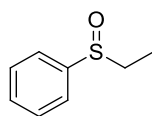
2. Materials

CH_2Cl_2 , HMPA and thiophenol were distilled over CaH_2 prior to use. THF was distilled over Na/benzophenone prior to use. 18-Crown-6 (99%) and Cs_2CO_3 (99.9%) were purchased from Alfa Aesar. CH_3CN (99.9 %, sealed bottle over molecular sieves) and *m*CPBA (71%) were purchased from Acros Organics. Trifluoromethanesulfonic anhydride was purchased from Fluorochem. LiHMDS solution (1 mol.L^{-1} in THF), methyl iodide (99%), paraformaldehyde (99%), potassium fluoride (spray dried) and trimethoxybenzene (> 99%) were purchased from Sigma Aldrich. Phenols, alcohols, thiophenols and thiols were purchased from Acros Organics, Fisher Scientific and Sigma Aldrich.

3. Synthesis of reagent 199b

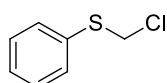
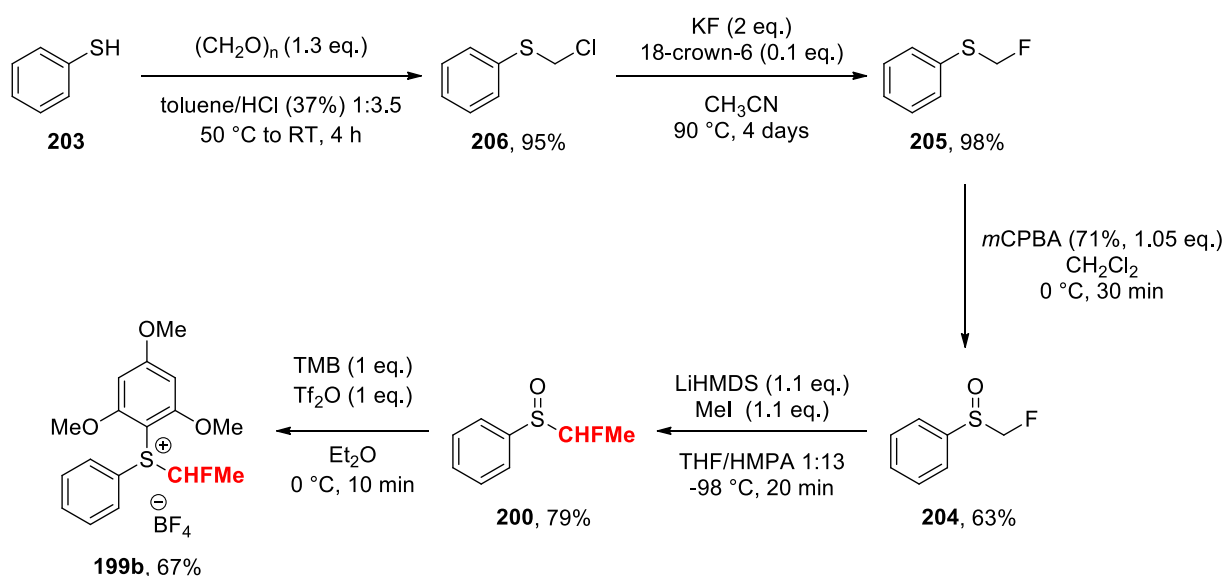
3.1. Procedures for pathway A



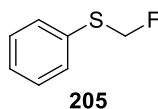
**201**

(Ethylsulfinyl)benzene 201. The product was synthesized according to the procedure reported by Chen and co-workers¹ and Olah and co-workers.² The data were consistent with the literature.³

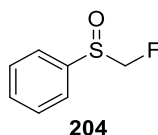
3.2. Procedures for pathway B

**206**

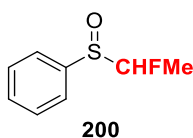
Chloromethyl phenyl sulfide 206 is commercially available (CAS number 7205-91-6) or can be synthesized following the slightly modified procedure reported by Cheng and Roush.⁴ Paraformaldehyde (2.7 g, 91 mmol, 1.3 eq.) was added to a mixture of toluene (20 mL) and HCl (37%, 70 mL). The resulting mixture was stirred at 50 °C for 10 min and then a solution of thiophenol (7.2 mL, 70 mmol, 1 eq.) in toluene (20 mL) was added over 45 min at the same temperature. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 1h and then at RT for 3h. The reaction mixture was flushed with Ar and the layers were separated. The aqueous layer was then extracted with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to furnish a yellow oil (10.5 g, 95%) which was used without further purification. The data were consistent with the literature.⁴



Fluoromethyl phenyl sulfide 205. Synthesized following the slightly modified procedure reported by Montgomery and Rawal.⁵ Potassium fluoride (7.7 g, 132.4 mmol, 2 eq.), 18-crown-6 (1.7 g, 6.6 mmol, 0.1 eq.) and CH₃CN (44 mL) were added into a 250 mL flask followed by chloromethyl phenyl sulfide **206** (10.5 g, 66.2 mmol, 1 eq.). The reaction mixture was heated at 90 °C and stirred at this temperature for 4 days. The reaction mixture was cooled down to RT and flushed with Ar. Then, water (20 mL) and CH₂Cl₂ (50 mL) were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) and then the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to furnish **205** as a yellow oil (9.2 g, 98%) which was used without further purification. The data were consistent with the literature.⁶ Alternatively, fluoromethyl phenyl sulfide **205** can be synthesized from thioanisole in one step with 1-fluoropyridinium triflate (CH₂Cl₂, RT, 8 h).⁷

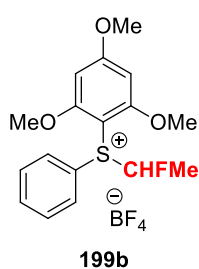


Phenyl fluoromethyl sulfoxide 204. Synthesized following the modified procedure reported by Olah and co-workers.² Fluoromethyl phenyl sulfide **205** (8.0 g, 56.3 mmol, 1 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂ (115 mL). The resulting solution was cooled down to 0 °C and *m*CPBA (71%, 14.4 g, 59.2 mmol, 1.05 eq.) was added portionwise. The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C and 1 mol.L⁻¹ NaOH aqueous solution (50 mL) was slowly added at 0 °C. The layers were then separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (width 4 cm, height 15 cm, petroleum ether/diethyl ether, gradient: 60:40 to 0:100) to yield **204** as a colorless oil (5.6 g, 63%). *R*_f (petroleum ether/diethyl ether = 70:30): 0.11. ¹H NMR (CDCl₃, 300.1 MHz) δ 7.70-7.63 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 3H), 5.08 (d, *J* = 48.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 138.5, 132.0, 129.5, 124.6, 98.1 (d, *J* = 220.5 Hz). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -212.3 (t, *J* = 48.0 Hz). IR (cm⁻¹): 3058, 2929, 1445, 1090, 1054, 1021, 749, 689. HRMS (EI) calcd for C₇H₇FOS *m/z* 158.0202 [M]⁺, found 158.0194 (- 5.1 ppm).



((1-Fluoroethyl)sulfinyl)benzene 200. Phenyl fluoromethylsulfoxide **204** (7.2 g, 45.5 mmol, 1 eq.) and methyl iodide (3.1 mL, 50.05 mmol, 1.1 eq.) were dissolved into a mixture of

THF/HMPA (13:1, 91/6.8 mL). The resulting solution was cooled down to $-98\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Et_2O /dry ice bath) and LiHMDS ($C = 1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ in THF, 50 mL, 50.05 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at $-98\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 min and then saturated aqueous NH_4Cl solution (40 mL) and water (45 mL) were added. The mixture was warmed to RT and Et_2O (150 mL) was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 150 mL). The combined organic layers were washed with water (1 x 200 mL), dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (width 4 cm, height 17 cm, petroleum ether/diethyl ether, gradient: 60:40 to 0:100) to yield **200** as two separated diastereoisomers. Diastereoisomer 1 was obtained as a colorless liquid (2.8 g, 36%). Diastereoisomer 2 was obtained as a colorless liquid with 16% of diastereoisomer 1 (3.4 g, 43%) Diastereoisomer 1: R_f (petroleum ether/diethyl ether = 70:30): 0.36. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz) δ 7.68-7.45 (m, 5H), 5.10 (dq, $J = 48.3, 6.3\text{ Hz}$, 1H), 1.56 (dd, $J = 23.7, 6.3\text{ Hz}$, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 139.6 (d, $J = 5.3\text{ Hz}$), 131.6, 129.2, 124.6 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$), 104.9 (d, $J = 215.9\text{ Hz}$), 12.7 (d, $J = 20.4\text{ Hz}$). $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ -171.8 (dq, $J = 48.0, 22.6, 1\text{F}$). IR (cm^{-1}): 3093, 3026, 1741, 1712, 1262, 1242, 1033, 751, 710, 524. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{FOS}$ m/z 172.0358 $[\text{M}]^+$, found 172.0355 (-1.7 ppm). Diastereoisomer 2: R_f (petroleum ether/diethyl ether = 70:30): 0.18. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz) δ 7.67-7.48 (m, 5H), 5.27 (dq, $J = 48.0, 6.3\text{ Hz}$, 1H), 1.46 (dd, $J = 23.7, 6.0\text{ Hz}$, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 138.3 (d, $J = 3.0\text{ Hz}$), 131.8, 129.1, 125.2 (d, $J = 0.8\text{ Hz}$), 102.1 (d, $J = 222.7\text{ Hz}$), 13.9 (d, $J = 21.1\text{ Hz}$). $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ -178.2 (dd, $J = 48.0, 22.6\text{ Hz}$, 1F). IR (cm^{-1}): 3063, 2932, 1444, 1114, 1082, 1044, 1022, 882, 748, 690, 542. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{FOS}$ m/z 172.0358 $[\text{M}]^+$, found 172.0355 (1.7 ppm).

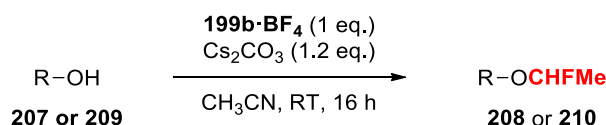


(1-Fluoroethyl)(phenyl)(2,4,6-trimethoxyphenyl)sulfoniumtetrafluoroborate 199b-BF₄.

All the solvents used for this reaction were technical grade solvents. ((1-Fluoroethyl)sulfinyl)benzene **200** (1 g, 5.8 mmol, 1 eq.) and trimethoxybenzene (0.98 g, 5.8 mmol, 1 eq.) were dissolved in Et_2O (58 mL). The resulting solution was cooled down to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and Tf_2O (0.98 mL, 5.8 mmol, 1 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 10 min and then Et_2O was removed with a syringe. Then, Et_2O (25 mL) was added and removed with a syringe. This operation was repeated twice. CH_2Cl_2 (25 mL) was then added and the solution was washed with aqueous $1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaBF_4 solution (3 x 30 mL). The

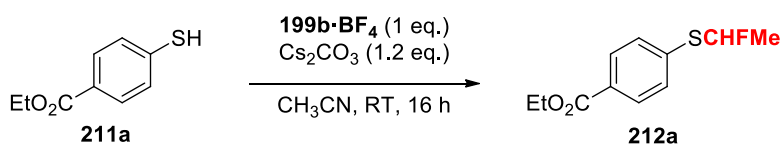
resulting organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum to furnish **199b-BF₄** as a 3:1 mixture of two diastereoisomers as a dark-purple solid (1.6 g, 67 %) which was used without further purification. **mp**: 119-120 °C. **¹H NMR** (CD_3CN , 300.1 MHz) δ 7.90-7.61 (m, 5H, major + minor dia), 7.28-7.02 (m, 1H, major + minor dia), 6.49-6.41 (m, 2H, major + minor dia), 3.98-3.91 (m, 9H, major + minor dia), 1.92-1.77 (m, 3H, major + minor dia). **¹³C NMR** (CD_3CN , 75.5 MHz) δ 170.5 (major dia), 170.1 (minor dia), 164.2 (minor dia), 163.8 (major dia), 135.3 (minor dia), 134.9 (major dia), 132.1 (minor dia), 132.0 (d, $J = 1.5$ Hz, minor dia), 132.0 (major dia), 130.4 (d, $J = 1.5$ Hz, major dia), 105.2 (d, $J = 225.7$, major dia), 101.8 (d, $J = 234.8$ Hz, minor dia), 94.0 (major dia), 93.9 (minor dia), 58.2 (major dia), 58.0 (minor dia), 57.5 (major dia), 57.4 (minor dia), 19.5 (d, $J = 19.6$ Hz, minor dia), 18.9 (d, $J = 18.9$ Hz, major dia). Note that two quaternary carbons are missing. **¹⁹F NMR** (CD_3CN , 282.4 MHz) δ -150.2 (s, BF_4 minor dia), -150.3 (s, BF_4 major dia), -155.4 (dq, $J = 48.0, 25.4$ Hz, major dia, CHFMe), -155.7 (dq, $J = 48.0, 25.4$ Hz, minor dia, CHFMe). **IR** (cm^{-1}): 2947, 1594, 1576, 1476, 1352, 1233, 1212, 1049, 481. **HRMS** (ESI^+) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FO}_3\text{S}^+$ m/z 323.1117 $[\text{M}]^+$, found 323.1117 (0 ppm).

4. General procedure for the synthesis of derivatives 207 and 209



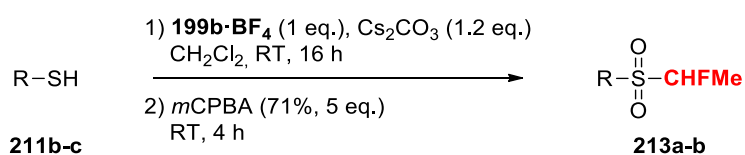
(1-Fluoroethyl)(phenyl)(2,4,6-trimethoxyphenyl)sulfoniumtetrafluoroborate **199b-BF₄** (3:1 mixture of diastereoisomers, 82 mg, 0.2 mmol, 1 eq.) was dissolved in CH_3CN (1 mL). The phenol derivative **207** or the alcohol derivative **209** (0.24 mmol, 1.2 eq.) was added followed by Cs_2CO_3 (85 mg, 0.24 mmol, 1.2 eq.). The resulting heterogeneous solution was stirred at RT for 16 h. The reaction mixture was filtered over cotton and then the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography either on normal or reverse phase to furnish the corresponding O-monofluoroethyl derivative **208** or **210**.

5. General procedure for the synthesis of derivatives 212a



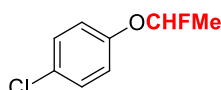
(1-Fluoroethyl)(phenyl)(2,4,6-trimethoxyphenyl)sulfoniumtetrafluoroborate **199b-BF₄** (3:1 mixture of diastereoisomers, 82 mg, 0.2 mmol, 1 eq.) was dissolved in CH₃CN (1 mL). The thiophenol derivative **211a** (0.24 mmol, 1.2 eq.) was added followed by Cs₂CO₃ (85 mg, 0.24 mmol, 1.2 eq.). The resulting heterogeneous solution was stirred at RT for 16 h. The reaction mixture was filtered over cotton and then the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel to furnish the corresponding the [(1-fluoroethyl)thio]benzene **212a**.

6. General procedure for the synthesis of derivative 213a-b



(1-Fluoroethyl)(phenyl)(2,4,6-trimethoxyphenyl)sulfoniumtetrafluoroborate **199b-BF₄** (3:1 mixture of diastereoisomers, 82 mg, 0.2 mmol, 1 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL). The thiophenol derivative or the thiol derivative **211b-c** (0.24 mmol, 1.2 eq.) was added followed by Cs₂CO₃ (85 mg, 0.24 mmol, 1.2 eq.). The resulting heterogeneous solution was stirred at RT for 16 h. Then, *m*CPBA (71%, 243 mg, 1.2 mmol, 5 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at rt for 4h. 5 mL of a 1 mol.L⁻¹ NaOH aqueous solution and 5 mL of CH₂Cl₂ were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The organic layers were combined, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel to furnish the corresponding S-monofluoroethyl derivative **213a-b**.

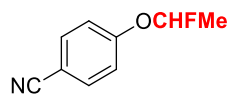
7. Purification and characterization of products 208, 210, 212 and 213



208a

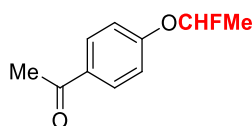
4-Chloro-(1-fluoroethoxy)benzene 208a. The product was purified by flash column chromatography on silica gel (width 1.2 cm, height 12 cm, 100% pentane) to yield **208a** as a yellow oil (29 mg, 83%). *R_f* (pentane): 0.63. ¹H NMR (CDCl₃, 300.1 MHz): δ 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.83 (dq, *J* = 62.7, 5.1 Hz, 1H), 1.58 (dd, *J* = 19.8, 4.8 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ 154.9 (d, *J* = 3.0 Hz), 129.5, 128.3, 118.3 (d, *J* = 1.5 Hz), 107.9 (d, *J* = 217.4 Hz), 21.0 (d, *J* = 24.9 Hz). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282.4 MHz): δ -116.5 (dq, *J* =

62.1, 19.8 Hz, 1F). **IR** (cm^{-1}): 2927, 2856, 1489, 1402, 1229, 1128, 1075, 945, 859, 827, 670. **HRMS** (EI) calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClFO}$ m/z 174.0247 $[\text{M}]^+$, found 174.0256 (5.2 ppm).



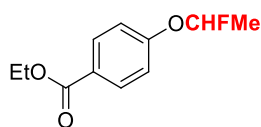
208b

4-Cyano-(1-fluoroethoxy)benzene 208b. The product was purified by flash column chromatography on silica gel (width 1 cm, height 12 cm, 100 % pentane) to yield **208b** a colorless oil (28 mg, 85%). R_f (pentane): 0.48. **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.01 (dq, $J = 61.5$, 4.8 Hz, 1H), 1.69 (dd, $J = 20.1$, 4.8 Hz, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 159.3 (d, $J = 2.3$ Hz), 134.0, 118.7, 117.1 (d, $J = 2.3$ Hz), 106.9 (d, $J = 220.5$ Hz), 106.5, 20.8 (d, $J = 24.2$ Hz). **$^{19}\text{F NMR}$** (CDCl_3 , 282.4 MHz): δ -118.3 (dq, $J = 62.1$, 19.8 Hz, 1F). **IR** (cm^{-1}): 3004, 2946, 2227, 1606, 1506, 1404, 1239, 1121, 1077, 942, 837, 545. **HRMS** (EI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{FNO}$ m/z 165.0589 $[\text{M}]^+$, found 165.0594 (3.0 ppm).



208c

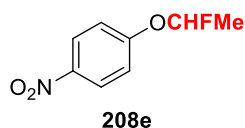
Ethyl 4-acetyl-(1-fluoroethoxy)benzene 208c. The product was purified by flash column chromatography on silica gel (width 1.2 cm, height 12 cm, pentane/acetone, gradient: 100:0 to 92:8) to yield **208c** a colorless oil (31 mg, 85%). R_f (pentane/acetone 90:10): 0.31. **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.04 (dq, $J = 61.8$, 4.8 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.69 (dd, $J = 19.8$, 4.8 Hz, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 196.8, 159.9, 132.2, 130.5, 116.2 (d, $J = 1.5$ Hz), 107.0 (d, $J = 219.0$ Hz), 26.4, 20.9 (d, $J = 24.9$ Hz). **$^{19}\text{F NMR}$** (CDCl_3 , 282.4 MHz): δ -117.7 (dq, $J = 62.1$, 19.8 Hz, 1F). **IR** (cm^{-1}): 3003, 1678, 1602, 1404, 1359, 1235, 1125, 1075, 942, 837, 589. **HRMS** (EI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FO}_2$ m/z 182.0738 $[\text{M}]^+$, found 182.0743 (-2.7 ppm).



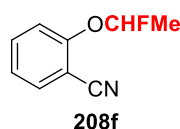
208d

4-Ethoxycarbonyl-(1-fluoroethoxy)benzene 208d. The product was purified by reverse phase chromatography (column 55 g, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, gradient : 5:95 to 100:0) to yield **208d** as a yellow oil (29 mg, 68%). **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 8.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.03 (dq, $J = 62.1$, 4.8 Hz, 1H), 4.35 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.68 (dd, $J = 19.8$, 4.8 Hz, 3H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 166.1, 159.7 (d, $J = 2.3$ Hz), 131.5, 125.2, 116.1 (d, $J = 1.5$ Hz), 107.0 (d, $J = 219.0$ Hz), 60.8, 20.9 (d, $J = 24.9$ Hz), 14.3.

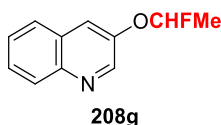
^{19}F NMR (CDCl_3 , 282.4 MHz): δ -117.5 (dq, J = 62.1, 19.8 Hz, 1F). **IR** (cm^{-1}): 2984, 1712, 1608, 1404, 1274, 1234, 1171, 1098, 1110, 1076, 944, 854, 769. **HRMS** (EI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FO}_3$ m/z 212.0848 $[\text{M}]^+$, found 212.0857 (4.2 ppm).



4-Nitro-(1-fluoroethoxy)benzene 208e. The product was purified by flash column chromatography on silica gel (width 1.2 cm, height 12 cm, petroleum ether/ethyl acetate, gradient 90:10 to 80:20) to yield **208e** as a colorless oil (30 mg, 81%). R_f (petroleum ether/diethyl ether 80:20): 0.55. **^1H NMR** (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 8.22 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.06 (dq, J = 61.5, 4.8 Hz, 1H), 1.71 (dd, J = 20.4, 4.8 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 160.9 (d, J = 2.3 Hz), 143.1, 125.8, 116.5, (d, J = 1.5 Hz), 106.9 (d, J = 220.5 Hz), 20.8 (d, J = 24.2 Hz). **^{19}F NMR** (CDCl_3 , 282.4 MHz): δ -118.7 (dq, J = 62.1, 19.8 Hz, 1F). **IR** (cm^{-1}): 2924, 2856, 1594, 1496, 1339, 1242, 1111, 1074, 936, 847, 752, 660. **HRMS** (EI) calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{FNO}_3$ m/z 185.0488 $[\text{M}]^+$, found 185.0493 (2.7 ppm).

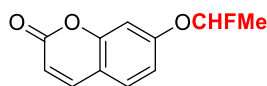


2-Cyano-(1-fluoroethoxy)benzene 208f. The product was purified by flash column chromatography on silica gel (width 1.2 cm, height 12 cm, petroleum ether/ethyl acetate, gradient 90:10 to 80:20) to yield **208f** as a yellow oil (31 mg, 94%). R_f (petroleum ether/diethyl ether 80:20): 0.63. **^1H NMR** (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.57-7.46 (m, 2H), 7.22-7.05 (m, 2H), 5.95 (dq, J = 61.5, 4.8 Hz, 1H), 1.69 (dd, J = 20.1, 4.8 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 157.7 (d, J = 2.3 Hz), 134.4, 133.7, 123.3, 115.9 (d, J = 2.3 Hz), 115.7, 107.8 (d, J = 221.2 Hz), 103.5, 20.8 (d, J = 24.2 Hz). **^{19}F NMR** (CDCl_3 , 282.4 MHz): δ -117.7 (dq, J = 62.1, 19.8 Hz), -117.7 (dq, J = 62.1, 19.8 Hz). **IR** (cm^{-1}): 3005, 2947, 2231, 1600, 1492, 1452, 1404, 1290, 1244, 1126, 1078, 943, 867, 757, 495. **HRMS** (EI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{FNO}$ m/z 165.0589 $[\text{M}]^+$, found 165.0593 (2.4 ppm).



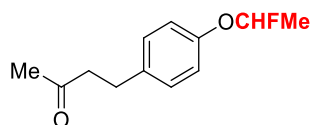
3-(1-Fluoroethoxy)quinoline 208g. The product was purified by reverse phase chromatography (column 55 g, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, gradient: 5:95 to 100:0) to yield **208g** as a yellow oil (33 mg, 86%). **^1H NMR** (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 8.74 (br. s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 7.67-7.50 (m, 2H), 6.08 (dq, J = 62.1, 4.8 Hz, 1H), 1.75 (dd, J = 20.1, 4.8 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 144.7, 144.3, 129.1, 127.9, 127.3, 127.2, 118.3,

118.3, 108.1 (d, $J = 219.0$ Hz), 21.0 (d, $J = 24.2$ Hz). Note that one carbon overlap. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282.4 MHz): δ -117.5 (dq, $J = 62.1, 19.8$ Hz, 1F). IR (cm^{-1}): 3005, 2947, 1603, 1400, 1340, 1209, 1185, 1115, 1074, 989, 939, 854, 782, 750. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FNO}$ m/z 191.0746 $[\text{M}]^+$, found 191.0752 (3.1 ppm).



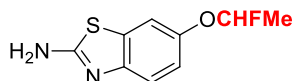
208h

7-(1-Fluoroethoxy)-2H-chromen-2-one 208h. The product was purified by reverse phase chromatography (column 55 g, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, gradient: 5:95 to 100:0) to yield **208h** as a colorless oil (33 mg, 79%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.64 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.04-6.92 (m, 2H), 6.29 (d, $J = 9.6$, 1H), 6.01 (dq, $J = 61.8, 4.8$ Hz, 1H), 1.69 (dd, $J = 20.1, 4.8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 160.7, 158.9 (d, $J = 3.0$ Hz), 155.3, 143.1, 128.9, 114.4, 114.3, 113.6 (d, $J = 1.5$ Hz), 107.1 (d, $J = 219.7$ Hz), 104.3 (d, $J = 1.5$ Hz), 20.8 (d, $J = 24.9$ Hz). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282.4 MHz): δ -118.2 (dq, $J = 59.3, 22.6$ Hz, 1F). IR (cm^{-1}): 3082, 3005, 1725, 1626, 1403, 1237, 1142, 1072, 858, 841, 752, 590. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{FO}_3$ m/z 208.0535 $[\text{M}]^+$, found 208.0538 (-1.4 ppm).



208i

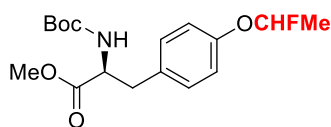
4-(3-Oxobutyl)-(1-fluoroethoxy)benzene 208i. The product was purified by reverse phase chromatography (column 55 g, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, gradient: 5:95 to 100:0) to yield **208i** as a yellow oil (29 mg, 69%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.91 (dq, $J = 62.7, 4.8$ Hz, 1H), 2.90-2.66 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.64 (dd, $J = 19.5, 4.8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 207.9, 154.7 (d, $J = 3.0$ Hz), 135.7, 129.3, 117.0 (d, $J = 1.5$ Hz), 107.9 (d, $J = 215.9$ Hz), 45.2, 30.0, 28.8, 21.1 (d, $J = 25.7$ Hz). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282.4 MHz): δ -115.7 (dq, $J = 62.1, 19.8$ Hz, 1F). IR (cm^{-1}): 3006, 2939, 1713, 1510, 1402, 1224, 1128, 1071, 945, 853, 822. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FO}_2$ m/z 210.1056 $[\text{M}]^+$, found 210.1062 (2.9 ppm).



208j

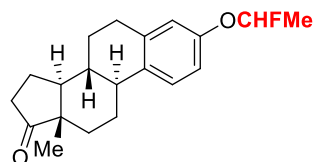
6-(1-Fluoroethoxy)benzo[d]thiazol-2-amine 208j. The product was purified by flash column chromatography on silica gel (width 1.2 cm, height 12 cm, petroleum ether/ethyl acetate, gradient 90:10 to 60:40) to yield **208j** as a beige oil (22 mg, 52%). R_f (petroleum ether/diethyl ether 80:20): 0.05. ^1H NMR (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 2.4$

Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 5.89 (dq, $J = 63.0, 4.8$ Hz, 1H), 5.59 (br. s, 2H), 1.66 (dd, $J = 19.6, 4.8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 165.4, 152.0 (d, $J = 2.3$ Hz), 148.1, 132.3, 119.4, 116.5 (d, $J = 1.5$ Hz), 109.8 (d, $J = 1.5$ Hz), 108.9 (d, $J = 216.7$ Hz), 21.2 (d, $J = 25.7$ Hz). $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz): δ -115.1 (dq, $J = 62.1, 19.8$ Hz, 1F). IR (cm^{-1}): 3398, 3072, 1645, 1538, 1466, 1407, 1262, 1206, 1131, 1074, 954, 855, 816, 433. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{FN}_2\text{OS}$ m/z 212.0419 $[\text{M}]^+$, found 212.0415 (1.9 ppm).



208k

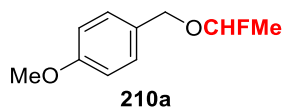
***N*-(*Tert*-butoxycarbonyl)-4-fluoroethoxy-*L*-tyrosine methyl ester derivative 208k.** The product was purified by flash column chromatography on silica gel (width 1.2 cm, height 12 cm, petroleum ether/ethyl acetate, gradient 90:10 to 60:40) and then by reverse phase chromatography (column 55 g, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, gradient: 5:95 to 100:0) to yield **208k** as a 1:1.4 mixture of two diastereoisomers as a yellow oil (21 mg, 31%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.10-7.03 (m, 2H, major + minor dia), 7.01-6.95 (m, 2H, major + minor dia), 5.92 (dq, $J = 63.0, 4.8$ Hz, 1H, major + minor dia), 5.03-4.91 (m, 1H, major + minor dia), 4.60-4.49 (m, 1H, major + minor dia), 3.71 (s, 3H, major + minor dia), 3.14-2.97 (m, 2H, major + minor dia), 1.65 (dd, $J = 19.6, 4.8$ Hz, 3H, major + minor dia), 1.41 (s, 9H, major + minor dia). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 172.3 (major + minor dia), 155.5 (major + minor dia), 130.7 (major + minor dia), 130.4 (major + minor dia), 117.0 (major + minor dia), 115.4 (major + minor dia), 107.8 (d, $J = 216.7$ Hz, major + minor dia), 80.1 (major + minor dia), 54.4 (major + minor dia), 52.2 (major + minor dia), 37.5 (major + minor dia), 28.3 (major + minor dia), 21.1 (d, $J = 24.9$ Hz, major + minor dia). $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz): δ -116.0 (dq, $J = 65.0, 19.8$ Hz, major dia), -116.0 (dq, $J = 62.1, 19.8$ Hz, minor dia). IR (cm^{-1}): 3365, 2932, 1711, 1510, 1366, 1226, 1163, 1129, 1071, 1017, 947, 858, 731. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{FNO}_5$ m/z 341.1638 $[\text{M}]^+$, found 341.1628 (-2.9 ppm).



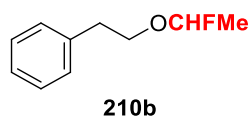
208I

(8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-3-(1-Fluoroethoxy)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,15,16-octahydro-6*H*-cyclopenta[α]phenanthren-17(14*H*)-one 208I. The product was purified by reverse phase chromatography (column 55 g, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, gradient: 5:95 to 100:0) to yield **208I** as a 1:1 mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (44 mg, 70%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.28-7.21 (m, 1H, major + minor dia), 6.90-6.79 (m, 2H, major + minor dia), 5.93 (dq,

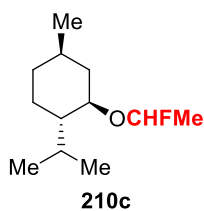
$J = 63.0, 4.8$ Hz, 1H, major + minor dia), 2.96-2.86 (m, 2H, major + minor dia), 2.58-2.45 (m, 1H, major + minor dia), 2.46-1.21 (m, 15H, major + minor dia), 0.89 (s, 3H, major + minor dia). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 220.8, 154.4 (d, $J = 2.3$ Hz, major + minor dia), 138.0 (d, $J = 1.5$ Hz, major + minor dia), 134.6 (major + minor dia), 126.4 (major dia), 126.4 (minor dia), 117.1 (d, $J = 1.5$ Hz, major dia), 117.0 (d, $J = 1.5$ Hz, minor dia), 114.4 (major + minor dia), 107.9 (d, $J = 216.7$ Hz, major dia), 107.9 (d, $J = 216.7$ Hz, minor dia), 50.3 (major + minor dia), 47.9 (major + minor dia), 44.0 (major dia), 43.9 (minor dia), 38.1 (major dia), 38.1 (minor dia), 35.8 (major + minor dia), 31.5 (major + minor dia), 29.5 (major dia), 29.5 (minor dia), 26.4 (major + minor dia), 25.8 (major + minor dia), 21.5 (major + minor dia), 21.1 (d, $J = 24.9$ Hz, major + minor dia), 13.8 (major + minor dia). $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz): δ -115.4 (dq, $J = 62.1, 19.8$ Hz, major dia), -115.4 (dq, $J = 62.1, 19.8$ Hz, minor dia). **IR** (cm^{-1}): 2929, 2863, 1729, 1498, 1402, 1241, 1127, 1072, 959, 852, 732. **HRMS** (EI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FO}_2$ m/z 316.1838 $[\text{M}]^+$, found 316.1851 (-4.1 ppm).



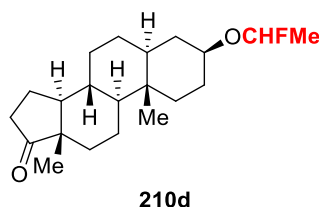
1-((1-Fluoroethoxy)methyl)-4-methoxybenzene 210a. The product was purified by flash column chromatography on silica gel (width 1.2 cm, height 15 cm, pentane/diethyl ether, gradient 100:0 to 70:30) to yield **210a** as a yellow oil (11 mg, 30%). R_f (pentane/diethyl ether 90:10): 0.44. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.35 (dq, $J = 56.4, 5.1$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.55 (dd, $J = 20.7, 5.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 160.1, 130.4, 126.6, 114.0, 104.3 (d, $J = 223.5$ Hz), 70.2, 55.3, 19.6 (d, $J = 24.2$ Hz). $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz): δ -121.6 (dq, $J = 56.5, 19.8$ Hz, 1F). **IR** (cm^{-1}): 2925, 2858, 1761, 1251, 1092, 1065, 905, 699.



(2-(1-Fluoroethoxy)ethyl)benzene 210b. The product was purified by flash column chromatography on silica gel (width 1.2 cm, height 12 cm, pentane/acetone, gradient: 98:2 to 90:10) to yield **210b** as a yellow oil (20 mg, 59%). R_f (pentane/acetone 90:10): 0.53. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.31-7.11 (m, 5H), 6.26 (dq, $J = 56.4, 5.1$ Hz, 1H), 4.32 (td, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.49 (dd, $J = 20.7, 5.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 136.9, 128.9, 128.7, 126.9, 104.3 (d, $J = 223.5$ Hz), 69.0, 35.0, 19.7 (d, $J = 23.4$ Hz). $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz): δ -121.7 (dq, $J = 56.5, 19.8$ Hz, 1F). **IR** (cm^{-1}): 2923, 2854, 1762, 1255, 1094, 1066, 906, 699.

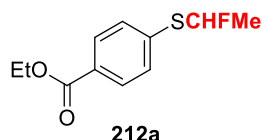


(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(1-Fluoroethoxy)-1-isopropyl-4-methylcyclohexane 210c. The product was purified by flash column chromatography on silica gel (width 1.2 cm, height 18 cm, pentane/acetone, gradient: 100 to 96:4) to yield **210c** as a 1:1 mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (19 mg, 47%). R_f (pentane/acetone 90:10): 0.79. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 6.35 (dq, $J = 56.7, 5.1$ Hz, 0.5H, major dia), 6.34 (dq, $J = 56.7, 5.1$ Hz, 0.5H, minor dia), 4.58 (td, $J = 10.8, 4.5$ Hz, 0.5 H, major dia), 4.58 (td, $J = 10.8, 4.5$ Hz, 0.5 H, minor dia), 2.21-1.86 (m, 2H, major + minor dia), 1.77-0.73 (m, 18H, major + minor dia). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 104.0 (d, $J = 222.7$ Hz, major dia), 104.0 (d, $J = 222.7$ Hz, minor dia), 79.5 (d, $J = 2.3$ Hz, major + minor dia), 46.9 (major dia), 46.9 (minor dia), 40.5 (major dia), 40.5 (minor dia), 34.0 (major + minor dia), 31.4 (major dia), 31.4 (minor dia), 26.0 (major dia), 26.0 (minor dia), 23.2 (major dia), 23.2 (minor dia), 21.9 (major dia), 21.9 (minor dia), 20.7 (major dia), 20.7 (minor dia), 19.7 (d, $J = 24.2$ Hz, major dia), 19.6 (d, $J = 23.4$ Hz, minor dia). $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz): δ - 121.2-121.6 (m, 1F). IR (cm^{-1}): 2956, 2927, 2872, 1759, 1257, 1132, 1094, 954, 906, 789. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}$ m/z 138.1408 [$\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{FO}$] $^+$, found 138.1403 (-3.6 ppm).

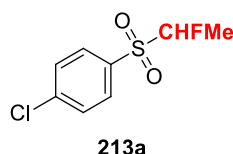


(3*S*,5*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-3-(1-Fluoroethoxy)-10,13-dimethyltetradecahydro-1*H*-cyclopenta[α]phenanthren-17(2*H*)-one 210d. The product was purified by flash column chromatography on silica gel (width 1.2 cm, height 12 cm, pentane/acetone, gradient: 98:2 to 70:30) to yield **210d** as a 1:1 mixture of diastereoisomers as a colorless oil (22 mg, 33%). R_f (pentane/acetone 90:10): 0.33. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 6.33 (dq, $J = 56.7, 5.1$ Hz, 1H, major + minor dia), 4.70-4.65 (m, 1H, major + minor dia), 2.51-2.37 (m, 1H, major + minor dia), 2.20-0.61 (m, 30H, major + minor dia). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 152.6 (major + minor dia), 104.0 (d, $J = 222.7$ Hz, major + minor dia), 78.4 (major + minor dia), 54.2 (major + minor dia), 51.3 (major + minor dia), 47.7 (major + minor dia), 44.6 (major + minor dia), 36.5 (major + minor dia), 35.8 (major + minor dia), 35.5 (major + minor dia), 35.0 (major + minor dia), 33.6 (major + minor dia), 31.5 (major + minor dia), 30.7 (major + minor dia), 28.2 (major dia), 28.2 (minor dia), 27.1 (major dia), 27.1 (minor dia), 21.7 (major + minor dia),

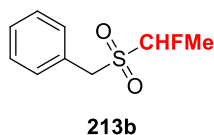
20.4 (major + minor dia), 19.6 (d, $J = 24.2$ Hz, major + minor dia), 13.8 (major + minor dia), 12.1 (major + minor dia). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282.4 MHz): δ -121.5 (dq, $J = 56.5$, 19.8 Hz, major dia), -121.5 (dq, $J = 56.5$, 19.8 Hz, minor dia). IR (cm^{-1}): 2934, 2856, 1759, 1737, 1265, 1251, 1096, 910, 730. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{FO}_2$ m/z 336.2464 $[\text{M}]^+$, found 336.2132 (-9.9 ppm).



5-(Ethoxycarbonyl)-1-((1-fluoroethyl)thio)benzene 212a. The product was purified by flash column chromatography on silica gel (width 1.2 cm, height 13 cm, pentane/acetone, gradient: 98:2 to 96:4) to yield **212a** as a yellow oil (41 mg, 90%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.07 (dq, $J = 55.8$, 6.6 Hz, 1H), 4.36 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.73 (dd, $J = 20.1$, 6.3 Hz, 3H), 1.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 166.0, 139.6 (d, $J = 2.3$ Hz), 130.0, 130.0 (d, $J = 2.3$ Hz), 129.2, 96.8 (d, $J = 215.9$ Hz), 61.0, 21.5 (d, $J = 24.2$ Hz), 14.3. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282.4 MHz): δ -140.7 (dq, $J = 56.5$, 19.8 Hz, 1F). IR (cm^{-1}): 2963, 1714, 1596, 1261, 1104, 1068, 1017, 852, 786, 760, 734, 688. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FO}_2\text{S}$ m/z 228.0620 $[\text{M}]^+$, found 228.0623 (1.3 ppm).



1-Chloro-4-((1-fluoroethyl)sulfonyl)benzene 213a. The product was purified by flash column chromatography on silica gel (width 1.2 cm, height 13 cm, petroleum ether/ethyl acetate, gradient: 90:10 to 60:40) to yield **213a** as a yellow oil (41 mg, 92%). R_f (petroleum ether/diethyl ether 70:30): 0.31. ^1H NMR (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.27 (dq, $J = 48.0$, 6.3 Hz, 1H), 1.70 (dd, $J = 23.4$, 6.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 141.6, 133.2, 131.1 (d, $J = 0.8$ Hz), 129.7, 99.8 (d, $J = 216.7$ Hz), 13.6 (d, $J = 20.4$ Hz). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282.4 MHz): δ -172.6 (dq, $J = 48.0$, 22.6 Hz, 1F). IR (cm^{-1}): 3094, 2942, 1326, 1153, 1080, 1013, 763, 719, 613, 585. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClFO}_2\text{S}$ m/z 221.9917 $[\text{M}]^+$, found 221.9922 (2.3 ppm).



(((1-Fluoroethyl)sulfonyl)methyl)benzene 213b. The product was purified by flash column chromatography on silica gel (width 1.2 cm, height 13 cm, petroleum ether/diethyl ether, gradient: 90:10 to 60:40) to yield **213b** as a colorless oil (29 mg, 72%). R_f (petroleum

ether/diethyl ether 70:30): 0.38. **¹H NMR** (CDCl₃, 300.1 MHz): δ 7.42 (s, 5H), 5.16 (dq, *J* = 49.2, 6.6 Hz, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 4.32-4.20 (m, 1H), 1.66 (dd, *J* = 24.0, 6.3 Hz, 3H). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): δ 130.8, 129.2, 129.1, 126.6, 95.5 (d, *J* = 215.2 Hz), 55.8, 11.5 (d, *J* = 20.4 Hz). **¹⁹F NMR** (CDCl₃, 282.4 MHz): δ -169.6 (m, 1F). **IR** (cm⁻¹): 3621, 3008, 2947, 2294, 2254, 1630, 1143, 1376, 1039, 919, 750. **HRMS** (EI) calcd for C₉H₁₁FO₂S *m/z* 202.0463 [M]⁺, found 202.0466 (1.5 ppm).

8. References

- 1: Bhanuchandra, M.; Baralle, A.; Otsuka, S.; Nogi, K.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2966-2969.
- 2: Prakash, G. K. S.; Weber, C.; Chacko, S.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1863-1866.
- 3: Kotani, M.; Yamaguchi, K.; Hikichi, S.; Mizuno, N. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 639-648.
- 4: Cheng, J.; Roush, W. R. *Org. Synth.* **2002**, *78*, 169.
- 5: Montgomery, T. D.; Rawal, V. H. *Org. Synth.* **2013**, *90*, 130.
- 6: Zhang, W.; Zhu, L.; Hu, J. *Tet. Lett.* **2007**, *63*, 10569-10575.
- 7: Umemoto, T.; Tomizawa, G. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 3625-3629.

CHAPTER 2

SYNTHESIS OF C(sp³)-CF₂PO(OEt)₂ BOUND

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 (0.040-0.063 mm). 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. ^1H NMR spectra were recorded on a Bruker DXP 300 at 300.1 MHz, ^{13}C NMR spectra at 75.5 MHz and ^{19}F NMR spectra at 282.4 MHz and ^{31}P NMR at 121.5 MHz. Chemical shifts (δ) are quoted in parts per million (ppm) relative to the residual solvent peak for CDCl_3 ($\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm; $\delta_{\text{C}} = 77.0$ ppm or relative to external CFCl_3 : $\delta = 0$ ppm). The following abbreviations have been used: δ (chemical shift), J (coupling constant), s (singlet), d (doublet), t (triplet), m (multiplet), td (triplet of doublet). High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on Waters LCT Premier. IR spectra were recorded on a PerkinElmer Spectrum 100, the wave numbers (ν) of recorded IR-signals (ATR) are quoted in cm^{-1} .

2. Materials

CH_2Cl_2 and CH_3CN were distilled over CaH_2 prior to use. THF was distilled over Na/benzophenone prior to use. DMF (sealed bottle over molecular sieves) was purchased from Acros Organics. CuSCN was purchased from Sigma-Aldrich. CsF was purchased from Apollo Scientific. TMSCl was purchased from Sigma-Aldrich and freshly distilled over CaH_2 . Diethyl (bromodifluoromethyl)phosphonate was purchased from Apollo Scientific and Fluorochem and was used as received. Alcohols were purchased from Acros Organics, Sigma-Aldrich and Fisher Scientific. Diethyl [(trimethylsilyl)difluoromethyl]phosphonate was prepared according to the procedure reported by O'Hagan.¹ 1-Chloro-4-iodobutane and 1-iodopentane were purchased from Sigma Aldrich and used as received.

3. Procedures for the synthesis of substrates 234

Procedure A for the synthesis of 234a-b, 234e-g and 234i-k

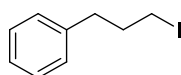
To a solution of PPh_3 (1.1 eq.) in CH_2Cl_2 ($C = 0.15 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) was added I_2 (1.5 eq.) portionwise at RT and the resulting solution was further stirred for 10 min. Then, imidazole (1.2 eq.) was added portionwise at RT and the resulting solution was further stirred for 10 min. The alcohol derivative was slowly added and the reaction mixture was stirred at RT for 16 h. Saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ solution was added and the mixture was stirred until disappearance of the

brown color. The layers were then separated and the aqueous layer was extracted 2 times with CH_2Cl_2 . The organic layers were combined, dried over $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel to furnish the corresponding the iodo-derivatives **234**.

Procedure B for the synthesis of **234h**

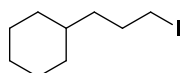
To a solution of 8-chloro-1-octanol (1 eq.) in CH_3CN ($C = 6.2 \text{ mol.L}^{-1}$) was added TBAI (0.003 eq.) and NaCN (1 eq.) at RT. The resulting solution was stirred for 24 h at $82 \text{ }^\circ\text{C}$. The reaction mixture was cooled down to RT and saturated aqueous NaHCO_3 solution was added followed by CH_2Cl_2 . The layers were then separated and the aqueous layer was extracted 2 times with CH_2Cl_2 . The organic layers were combined, dried over $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ and concentrated under vacuum. The crude product, 9-hydroxynonanenitrile, was used without further purification. To a solution of PPh_3 (1.1 eq.) in CH_2Cl_2 ($C = 0.15 \text{ mol.L}^{-1}$) was added I_2 (1.5 eq.) portionwise at RT and the resulting solution was further stirred for 10 min. Then, imidazole (1.2 eq.) was added portionwise at RT and the resulting solution was further stirred for 10 min. 9-Hydroxynonanenitrile (1 eq.) was slowly added and the reaction mixture was stirred at RT for 16 h. Saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ solution was added and the mixture was stirred until disappearance of the brown color. The layers were then separated and the aqueous layer was extracted 2 times with CH_2Cl_2 . The organic layers were combined, dried over $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel to furnish the corresponding the iodo-derivative **234h**.

4. Purification and characterization of substrates **234**



234a

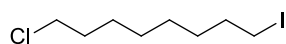
1-Iodo-3-phenylpropane 234a. The product was synthesized according to the procedure A from 3-phenyl-1-propanol (1.1 mL, 8.2 mmol). **234a** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (width 4 cm, height 12 cm, petroleum ether/ethyl acetate 95:5) as a colorless oil (1.2 g, 60%). The data were consistent with the literature.²



234b

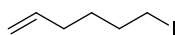
3-Cyclohexyl-1-iodopropane 234b. The product was synthesized according to the procedure A from 3-cyclohexyl-1-propanol (0.31 mL, 2 mmol). **234b** was isolated by purification by flash chromatography (width 3 cm, height 10 cm, petroleum ether) as a yellow

oil (0.49 g, 97%). R_f (petroleum ether): 0.98. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 3.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.76-1.58 (m, 5H), 1.36-1.06 (m, 6H), 1.00-0.80 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 38.3, 36.9, 33.2, 31.21, 26.6, 26.3, 7.6. IR (cm^{-1}): 2919, 2848, 1447, 1214, 1192, 1169, 612. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{I}$ m/z 252.0375 $[\text{M}]^+$, found 252.0363 (-4.6 ppm).



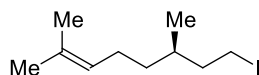
234e

1-Chloro-8-iodooctane 234e. The product was synthesized according to the procedure A from 8-chloro-1-octanol (0.34 mL, 2 mmol). **234e** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (width 3 cm, height 12 cm, petroleum ether/ethyl, gradient: acetate 70:30 to 50:50) as a yellow oil (0.47 g, 51%). The data were consistent with the literature.⁵



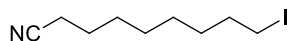
234f

6-Iodo-hex-1-ene 234f. The product was synthesized according to the procedure A from 5-hexen-1-ol (0.25 mL, 2 mmol). **xx** was isolated by purification by flash chromatography (width 3 cm, height 10 cm, petroleum ether) as a colorless oil (0.25 g, 59%). The data were consistent with the literature.¹²



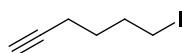
234g

(R)-8-Iodo-2,6-dimethyloct-2-ene 234g. The product was synthesized according to the procedure A from citronellol (0.37 mL, 2 mmol). **234g** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (width 3 cm, height 12 cm, petroleum ether/ethyl acetate, gradient: 80:20 to 70:30) as a yellow oil (0.53 g, 99%). The data were consistent with the literature.³



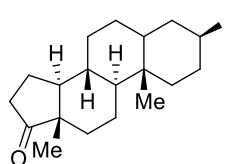
234h

1-Cyano-8-iodooctane 234h. The product was synthesized according to the procedure B from 8-chloro-1-octanol (1.7 mL, 9.7 mmol). **234h** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (width 4 cm, height 14 cm, petroleum ether/ethyl, gradient: acetate 100:0 to 80:20) as a yellow oil (0.25 g, 10%). The data were consistent with the literature.⁶



234i

6-Iodo-hex-1-yne 234i. The product was synthesized according to the procedure A from 5-hexyn-1-ol (0.23 mL, 2 mmol). **xx** was isolated by purification by flash chromatography (width 3 cm, height 12 cm, petroleum ether) as a colorless oil (0.28 g, 67%). The data were consistent with the literature.⁸



234k

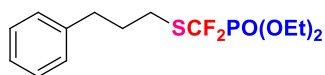
(3S,8R,9S,10S,13S,14S)-3-iodo-10,13-dimethyltetradecahydro-1H-

cyclopenta[α]phenanthren-17(2H)-one 234k. The product was synthesized according to the procedure A from *trans*-androsterone (0.59 g, 2 mmol). **234k** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (width 3 cm, height 12 cm, petroleum ether/ethyl, gradient: acetate 95:5 to 70:30) as a white solid (0.58 g, 71%). R_f (petroleum ether/ethyl acetate 90:10): 0.94. **mp**: 126 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 4.96-4.90 (m, 1H), 2.50-2.36 (m, 1H), 2.14-0.99 (m, 21H), 0.85 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 221.2, 53.9, 51.4, 47.8, 42.0, 38.7, 37.6, 36.7, 35.8, 35.0, 34.3, 32.6, 31.5, 30.6, 27.4, 21.7, 20.0, 13.8, 13.3. **IR** (cm^{-1}): 2920, 2857, 1733, 1442, 1247, 1237, 1186, 1052, 1011, 678, 474. **HRMS** (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{INO}^+$ m/z 442.1601 [$\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$] $^+$, found 442.1737 (31 ppm).

5. General procedure for the synthesis of derivatives 236

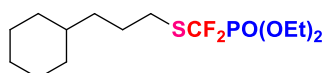
In a glovebox, a tube was loaded with CuSCN (0.25 mmol, 1 eq.) and CsF (0.75 mmol, 3 eq.). The tube was sealed with a rubber septum and CH_3CN (0.5 mL) was added followed by diethyl [(trimethylsilyl)difluoromethyl]phosphonate (0.625 mmol, 2.5 eq.) at 0 °C. The resulting solution was stirred at 40 °C for 1h and at 0 °C for 1h. Then, the iodo derivative **234** (0.25 mmol, 1 eq.) in solution in DMF (0.5 mL) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 16h at 40 °C and then cooled down to RT. Et_2O (10 mL) was added and the organic layer was washed with water (3 x 10 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel to furnish **236**.

6. Purification and characterization of derivatives 236



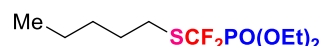
236a

Diethyl (difluoro((3-phenylpropyl)thio)methyl)phosphonate 236a. The product was synthesized according to the general procedure for the synthesis of derivatives **236** from 1-iodo-3-phenylpropane **234a** (41 μ L, 0.25 mmol). **236a** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (width 2 cm, height 12 cm, petroleum ether/diethyl ether, gradient: 100:0 to 50:50) as a yellow oil (61 mg, 72%). R_f (petroleum ether/diethyl ether 50:50): 0.43. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.33-7.25 (m, 2H), 7.24-7.13 (m, 3H), 4.38-4.24 (m, 4H), 2.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 140.8, 125.9 (td, $J = 297.5$, 221.2 Hz), 128.4, 128.4, 126.1, 65.3 (d, $J = 6.8$ Hz), 34.5, 31.4, 27.6 (m), 16.3 (d, $J = 6.0$ Hz). $^{19}\text{F NMR}$ $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz): -85.8 (d, $J = 101.7$ Hz, 2F). $^{31}\text{P NMR}$ $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 121.5 MHz): δ 3.6 (t, $J = 103.3$ Hz). **IR** (cm^{-1}): 2985, 2933, 1273, 1110, 1016, 924, 743, 700, 536. **HRMS** (ESI $^+$) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{F}_2\text{PS}$ m/z 356.1261 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, found 356.1259 (-0.6 ppm).



236b

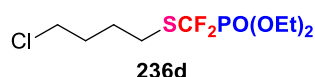
Diethyl (((3-cyclohexylpropyl)thio)difluoromethyl)phosphonate 236b. The product was synthesized according to the general procedure for the synthesis of derivatives **236** from 3-cyclohexyl-1-iodopropane **234b** (36 mg, 0.25 mmol). **236b** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (width 2 cm, height 12 cm, petroleum ether/diethyl ether, gradient: 100:0 to 50:50) as a yellow oil (72 mg, 84%). R_f (petroleum ether/diethyl ether 50:50): 0.43. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 4.39-4.21 (m, 4H), 2.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.75-1.08 (m, 21H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 126.0 (td, $J = 296.7$, 221.2 Hz), 65.3 (d, $J = 6.8$ Hz), 37.2, 36.4, 33.2, 28.5 (m), 27.2, 26.6, 26.3, 16.3 (d, $J = 5.3$ Hz). $^{19}\text{F NMR}$ $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz): -86.0 (d, $J = 104.5$ Hz, 2F). $^{31}\text{P NMR}$ $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 121.5 MHz): δ 3.7 (t, $J = 103.3$ Hz). **IR** (cm^{-1}): 2922, 2852, 1448, 1274, 1111, 1018, 980, 926, 746, 636, 536. **HRMS** (ESI $^+$) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{F}_2\text{PS}$ m/z 362.1730 $[\text{M}]^+$, found 362.1742 (3.3 ppm).



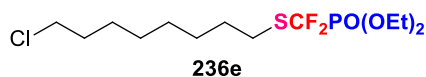
236c

Diethyl (difluoro(pentylthio)methyl)phosphonate 236c The product was synthesized according to the general procedure for the synthesis of derivatives **236** from 1-iodopentane **234c** (33 μ L, 0.25 mmol). **236c** was isolated by purification by flash chromatography on silica

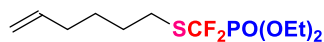
gel (width 2 cm, height 12 cm, petroleum ether/diethyl ether, gradient: 100:0 to 50:50) as a yellow oil (42 mg, 58%). R_f (petroleum ether/diethyl ether 50:50): 0.46. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 4.39-4.20 (m, 4H), 2.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.43-1.25 (m, 10H), 0.92-0.81 (m, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 125.9 (td, $J = 296.7$, 221.2 Hz), 65.2 (d, $J = 6.8$ Hz), 30.8, 29.4, 28.1 (m), 22.0, 16.3 (d, $J = 5.3$ Hz), 13.8. $^{19}\text{F NMR}$ $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz): -86.0 (d, $J = 104.5$ Hz, 2F). $^{31}\text{P NMR}$ $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 121.5 MHz): δ 3.7 (t, $J = 104.5$ Hz). IR (cm^{-1}): 2960, 2933, 1274, 1016, 925, 745, 637, 536. HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{F}_2\text{PS}$ m/z 308.1261 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, found 308.1249 (-3.9 ppm).



Diethyl (((4-chlorobutyl)thio)difluoromethyl)phosphonate 236d. The product was synthesized according to the general procedure for the synthesis of derivatives **236** from 1-chloro-4-iodobutane **234d** (32 μL , 0.25 mmol). **236d** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (width 2 cm, height 12 cm, petroleum ether/diethyl ether, gradient: 95:5 to 50:50) as a colorless oil (39 mg, 50%). R_f (petroleum ether/diethyl ether 60:40): 0.31. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 4.36-4.22 (m, 1H), 3.53 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H), 2.96 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.97-1.77 (m, 4H), 1.37 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 125.7 (td, $J = 297.5$, 221.2 Hz), 65.3 (d, $J = 6.8$ Hz), 44.1, 31.2, 27.5 (m), 27.1, 19.0, 16.3 (d, $J = 6.0$ Hz). $^{19}\text{F NMR}$ $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz): -86.1 (d, $J = 104.5$ Hz, 2F). $^{31}\text{P NMR}$ $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 121.5 MHz): δ 3.4 (t, $J = 107.6$ Hz). IR (cm^{-1}): 2940, 2873, 1731, 1374, 1180, 1156, 1060, 1031, 450. HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{F}_2\text{PSCI}$ m/z 328.0715 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, found 328.0721 (1.8 ppm).

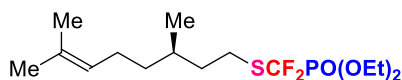


Diethyl (((8-chlorooctyl)thio)difluoromethyl)phosphonate 236e. The product was synthesized according to the general procedure for the synthesis of derivatives **236** from 1-chloro-8-iodooctane **234e** (69 mg, 0.25 mmol). **236e** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (width 2 cm, height 12 cm, petroleum ether/diethyl ether, gradient: 95:5 to 50:50) as a white solid (39 mg, 37%). R_f (petroleum ether/diethyl ether 50:50): 0.78. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 4.38-4.21 (m, 4H), 3.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.82-1.20 (m, 18H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 126.0 (td, $J = 296.7$, 221.2 Hz), 65.3 (d, $J = 6.0$ Hz), 45.1, 29.7, 28.8, 28.6, 28.5, 28.1 (m), 26.7, 19.0, 16.3 (d, $J = 6.0$ Hz). $^{19}\text{F NMR}$ $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz): -86.0 (d, $J = 104.5$ Hz, 2F). $^{31}\text{P NMR}$ $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 121.5 MHz): δ 3.7 (t, $J = 106.9$ Hz). IR (cm^{-1}): 2933, 2858, 1273, 1112, 1018, 981, 926, 536. HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{F}_2\text{PSCI}$ m/z 384.1341 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, found 384.1345 (1.0 ppm).



236f

Diethyl ((3,6-difluorohept-5-en-1-ylthio)methyl)phosphonate 236f. The product was synthesized according to the general procedure for the synthesis of derivatives **236** from 6-iodo-hex-1-ene **234f** (53 mg, 0.25 mmol). **236f** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (width 2 cm, height 12 cm, petroleum ether/diethyl ether, gradient: 100:0 to 50:50) as a yellow oil (47 mg, 69%). R_f (petroleum ether/diethyl ether 50:50): 0.43. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 5.86-5.67 (m, 1H), 5.08-4.90 (m, 2H), 4.40-4.22 (m, 4H), 2.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.14-1.99 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.56-1.44 (m, 2H), 1.39 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 138.1, 125.9 (td, $J = 297.5$, 221.2 Hz), 114.9, 65.2 (d, $J = 6.8$ Hz), 33.1, 29.2, 28.0 (m), 27.8, 16.3 (d, $J = 5.3$ Hz). $^{19}\text{F NMR}$ $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz): -86.0 (d, $J = 104.5$ Hz, 2F). $^{31}\text{P NMR}$ $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 121.5 MHz): δ 3.7 (t, $J = 104.5$ Hz). IR (cm^{-1}): 2933, 2934, 1274, 1114, 1017, 924, 744, 636, 535. HRMS (ESI $^+$) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{F}_2\text{PS}$ m/z 320.1261 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, found 308.1264 (0.9 ppm).



236g

(R)-Diethyl (((3,6-dimethylhept-5-en-1-yl)thio)difluoromethyl)phosphonate 236g. The product was synthesized according to the general procedure for the synthesis of derivatives **236** from (*R*)-8-iodo-2,6-dimethyloct-2-ene **234g** (86 mg, 0.25 mmol). **236g** was isolated by purification by flash chromatography on silica gel (width 2 cm, height 12 cm, petroleum ether/diethyl ether, gradient: 100:0 to 70:30) as a yellow oil (39 mg, 62%). R_f (petroleum ether/diethyl ether 50:50): 0.33. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 5.13-5.02 (m, 1H), 4.39-4.23 (m, 4H), 3.06-2.83 (m, 2H), 1.75-1.09 (m, 17H), 0.9 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 131.4, 126.0 (td, $J = 297.5$, 221.2 Hz), 124.5, 65.3 (d, $J = 6.8$ Hz), 36.7, 36.6, 31.8, 26.1 (m), 25.7, 25.4, 19.0, 16.4 (d, $J = 6.0$ Hz). $^{19}\text{F NMR}$ $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz): -86.0 (d, $J = 104.5$ Hz, 2F). $^{31}\text{P NMR}$ $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 121.5 MHz): δ 3.7 (t, $J = 103.4$ Hz). IR (cm^{-1}): 2965, 2915, 1274, 1114, 1019, 980, 927, 746, 537. HRMS (ESI $^+$) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{F}_2\text{PS}$ m/z 376.1887 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, found 376.1895 (2.1 ppm).

7. References

- 1: Nieschalk, J.; Batsanov, A. S.; O'Hagan, D.; Howard, J. A. K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 165-176.
- 2: Zhu, J.; Pérez, M.; Caputo, C. B.; Stephan, D. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1417-1421.
- 3: Mizukami, Y.; Song, Z.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5942-5945.

4: Ellwood, A. R.; Porter, M. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7982-7985.

5: Basar, N. B.; Liu, H.; Negi, D.; Sirat, H. M.; Morris, G. A.; Thomas, E. J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1743-1745.

6: Dohle, W.; Lindsay, D. M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2871-2873.

7: Trost, B. M.; Breder, A.; Kai, B. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1708-1711.

CHAPTER 3

SYNTHESIS OF SCF₂¹⁸F ARENES

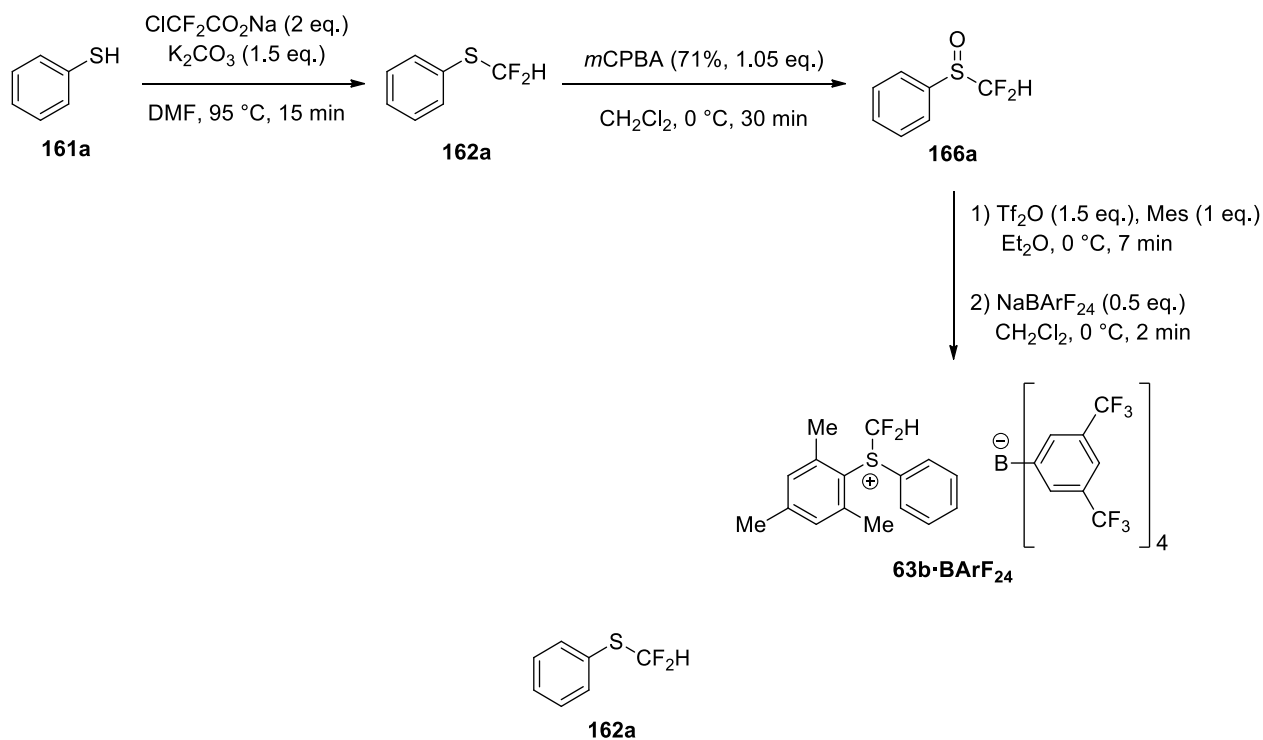
Section A: Non radioactive chemistry

1. General information

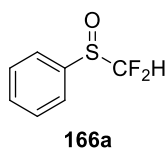
All reactions were carried out using oven dried glassware and magnetic stirring under an atmosphere of argon unless otherwise stated. Flash chromatography was performed with silica gel (0.040-0.063 mm). Analytical thin layer chromatography was performed on silica gel aluminum plates with F-254 indicator and visualized by UV light (254 nm) and/or chemical staining with a KMnO_4 solution or a phosphomolybdic acid solution. ^1H NMR spectra were recorded on a Bruker DXP 300 at 300.1 MHz, ^{13}C NMR spectra at 75.5 MHz and ^{19}F NMR spectra at 282.4 MHz. Chemical shifts (δ) are quoted in parts per million (ppm) relative to the residual solvent peak for CDCl_3 ($\delta\text{H} = 7.26$ ppm; $\delta\text{C} = 77.0$ ppm or relative to external CFCl_3 : $\delta = 0$ ppm), CH_3CN ($\delta\text{H} = 1.94$ ppm; $\delta\text{C} = 118.26$ ppm, 1.32 ppm or relative to external CFCl_3 : $\delta = 0$ ppm). The following abbreviations have been used: δ (chemical shift), J (coupling constant), br (broad), s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), dd (doublet of doublet), dt (doublet of triplet), qq (quadruplet of quadruplet). High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on Waters LCT Premier. IR spectra were recorded on a PerkinElmer Spectrum 100 and the wave numbers (ν) of recorded IR-signals (ATR) are quoted in cm^{-1} . Melting points were recorded on a Heizbank system Kofler WME and were uncorrected.

2. Materials

CH_2Cl_2 and thiophenol were distilled over CaH_2 prior to use. Mesitylene and THF were distilled over Na/benzophenone prior to use. CH_3CN , DMF and MeOH (sealed bottle over molecular sieves) and sodium chlorodifluoroacetate (96%) were purchased from Acros Organics. Iodine, *m*CPBA (71%), *t*BuOK ($\geq 98\%$) and trifluoromethanesulfonic anhydride (99%) were purchased from Sigma Aldrich. HCF_3 (98%) was purchased from Apollo Scientific. 4-Bromothiophenol, 4-chlorothiophenol, 4-cyanobenzenesulfonyl chloride, 1-dodecanethiol, 4-fluorothiophenol, 4-methoxyaniline, 2-methoxythiophenol, 3-methoxythiophenol, 4-mercaptobenzoic acid, 7-mercapto-4-methylcoumarin, 2-mercaptopyridine, 2-naphthalenethiol, phthalimid, 4-*tert*-butylthiophenol, thiophenol, 2,4,6-trimethylaniline, 2-aminophenyl disulfide, 1,2-di(pyridin-2-yl)disulfane, 1,2-bis(4-chlorophenyl)disulfane, 1,2-bis(4-methoxyphenyl)disulfane, 1,2-diphenyldisulfane, 1,2-diphenyldisulfane, *S*-phenyl benzene-sulfonothioate were purchased from Acros Organics, Alfa Aesar, Maybridge, Sigma Aldrich and TCI. NaBArF_{24} was synthesized according to a procedure reported by Bergman and co-workers.¹

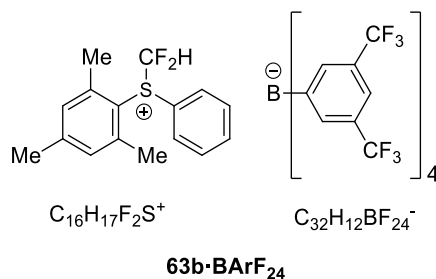
3. Synthesis of reagent **63b·BArF₂₄**

Difluoromethylphenyl sulfide 162. Synthesized following the slightly modified procedure reported by Akita and co-workers.² Sodium chlorodifluoroacetate (13.72 g, 90 mmol, 2 eq.) and K₂CO₃ (9.34 g, 67.5 mmol, 1.5 eq.) were added in a 500 mL two necked flask and dried under high vacuum for 1 h. DMF (99%, 150 mL) was added at RT, followed by the addition of the thiophenol **161a** dropwise (4.59 mL, 45 mmol, 1 eq.). The reaction mixture was stirred at 95 °C for 15 min (exothermic reaction) and then cooled to RT. Water (130 mL) and pentane (130 mL) were added. The layers were separated and the organic layer was washed with water (4 x 130 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to furnish **162a** as a colorless oil (6.3 g, 88%) which was directly used without further purification. **R_f** (pentane): 0.56. **¹H NMR** (CDCl₃, 300.1 MHz): δ 7.52-7.44 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 3H), 6.72 (t, *J* = 57.0, 1H). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): δ 135.3, 129.7, 129.3, 126.1 (t, *J* = 3.0 Hz), 121.0 (t, *J* = 275.6 Hz). **¹⁹F NMR** (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -91.3 (d, *J* = 56.8 Hz, 2F). **IR** (cm⁻¹) v: 3062, 2926, 1579, 1476, 1440, 1297, 1321, 1065, 1024, 797, 736, 688. **HRMS** (EI) calcd for C₇H₆F₂S *m/z* 160.0158 [M]⁺, found 160.0144 (-8.7 ppm). The data were consistent with the literature.²



Difluoromethylphenyl sulfoxide 166a. Synthesized following the slightly modified procedure reported by Olah and co-workers.³ *m*CPBA (71%, 1.79 g, 7.36 mmol, 1.05 eq.) was added at 0 °C to a stirred solution of difluoromethylphenyl sulfide **162a** (1.04 g, 7 mmol,

1 eq.) in CH_2Cl_2 (18 mL). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes and then filtered. An aqueous 1 mol.L⁻¹ NaOH solution (5 mL) was added until a pH of 14 was reached and then CH_2Cl_2 (20 mL) was added. The layers were separated and then the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude reaction mixture was purified by flash chromatography on silica gel (width 4 cm, height 15 cm, petroleum ether/diethyl ether = 70:30) to yield **166a** as a colorless oil (0.88 g, 72%). R_f (petroleum ether/diethyl ether = 70:30): 0.30. **¹H NMR** (CDCl_3 , 300.1 MHz) δ 7.75-7.69 (m, 2H), 7.65-7.55 (m, 3H), 6.04 (t, J = 55.5 Hz, 1H). **¹³C NMR** (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 136.7 (t, J = 3.2 Hz), 133.0, 129.7, 125.6, 121.0 (t, J = 289.2 Hz). **¹⁹F NMR** (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ -119.3 (dd, J = 283.8, 55.4 Hz, 1F), -120.3 (dd, J = 283.8, 55.4 Hz, 1F). **IR** (cm^{-1}): 3063, 2976, 1479, 1446, 1280, 1088, 1047, 1023, 743, 686. **HRMS** (EI) calcd for $\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_2\text{OS}$ m/z 176.0107 $[\text{M}]^+$, found 176.0110 (1.7 ppm). The data were consistent with the literature.³



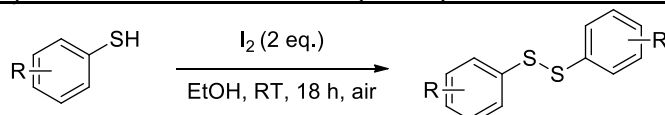
**S-Difluoromethyl-S-mesityl-S-phenylsulfonium tetra
(3,5di(trifluoromethyl)phenyl)borate-CH₂Cl₂ 63b·BArF₂₄**

Synthesized following our previously described procedure.⁴ Technical grade solvents were used to perform the reaction. Triflic anhydride (0.34 mL, 2.40 mmol, 1.5 eq.) was added dropwise at 0 °C to a stirred solution of difluoromethylphenylsulfoxide **166a** (0.28 g, 1.60 mmol, 1 eq.) and mesitylene (0.27 mL, 1.60 mmol, 1 eq.) in Et_2O (16 mL). After stirring for 7 min, the solvent was removed using a syringe. The residual red oil was washed with cold Et_2O (10 mL) at 0°C and the solvent was removed again. Solid NaBArF_{24} (0.8 mmol, 0.71 g, 0.5 eq.) was added followed by CH_2Cl_2 (8 mL). After stirring for 2 min at 0 °C, the mixture was diluted with cold toluene (20 mL) and filtered over cotton (the filtered was not washed). The filtrate was diluted with petroleum ether (400 mL) to obtain a cloudy solution. CH_2Cl_2 (50 mL) was added and the mixture was kept for 1 day at room temperature under air. The salt was filtered off to give the pure compound **63b·BArF₂₄** as colorless crystals (0.45 g, 46%). **¹H NMR** (CD_3CN , 300.1 MHz) δ 7.98 (t, J = 52.5 Hz, 1H), 7.84-7.58 (m, 17H), 7.34 (s, 2H), 5.42 (CH_2Cl_2), 2.45 (s, 6H), 2.38 (s, 3H). **¹³C NMR** (CD_3CN , 75.5 MHz) δ 162.8 (q, J = 49.8 Hz + septet, J = 16.6 Hz), 150.2, 146.6, 135.8, 135.3, 134.1, 132.7, 130.1 (qq, J = 31.0, 2.3 Hz), 129.5, 125.6 (q, J = 271.8 Hz), 120.6 (dt, J = 298.2, 3.8 Hz), 118.3, 111.3, 22.1 (br s), 21.6 (br d, J = 3.0 Hz). **¹⁹F NMR** (CD_3CN , 282.4 MHz) δ -63.2 (s, 24F), -94.2 (dd, J = 225.6, 52.5

Hz, 1F), -95.3 (dd, $J = 225.6, 52.5$ Hz, 1F). **HRMS** (ESI⁺) calcd for C₁₆H₁₇F₂S m/z 279.1019 [M⁺], found 279.1021 (0.7 ppm). **HRMS** (ESI⁻) calcd for C₃₂H₁₂F₂₄B m/z 863.0649 [M⁻], found 863.0662 (1.5 ppm). The data were consistent with the literature.⁴

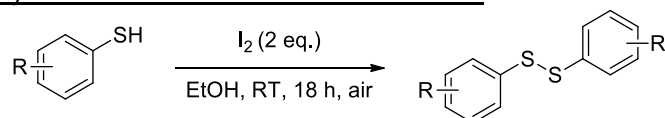
4. Procedures for the synthesis of disulfides

Procedure A for the synthesis of disulfides **267b**, **267e**, **267h-i** and **267o**⁵



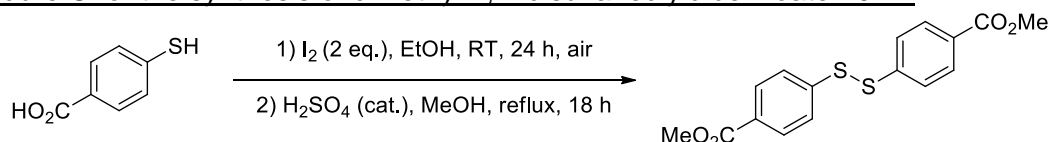
I₂ (2 eq.) was added to a stirred solution of the thiophenol derivative (1 eq.) in absolute ethanol ($C = 1 \text{ mol.L}^{-1}$). The reaction mixture was stirred for 18 h under an air atmosphere at RT. The product was obtained by filtration over a sintered-glass filter. If required, the product was purified by flash chromatography on silica gel.

Procedure B for the synthesis of disulfides **267f** and **267f**⁵



I₂ (2 eq.) was added to a stirred solution of the thiophenol derivative (1 eq.) in absolute ethanol ($C = 1 \text{ mol.L}^{-1}$). The reaction mixture was stirred for 18 h under an air atmosphere at RT. The reaction mixture was quenched by addition of water (10 mL) and by addition of solid Na₂S₂O₃ until complete disappearance of the brown color. Then, ethanol was removed under vacuum and EtOAc was added (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 25 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. If required, the product was purified by flash chromatography on silica gel.

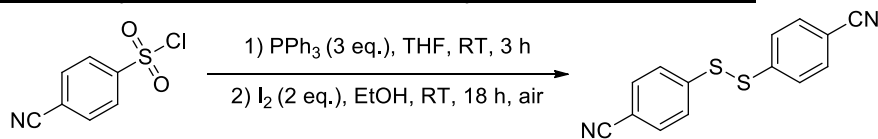
Procedure C for the synthesis of dimethyl 4,4'-disulfanediyldibenzoate **267k**⁵



I₂ (9.9 g, 39 mmol, 2 eq.) was added to a stirred solution of the 4-mercaptobenzoic acid (3 g, 19.5 mmol, 1 eq) in absolute ethanol (24 mL). The reaction mixture was stirred for 24 h under an air atmosphere at RT. 4,4'-Disulfanediyldibenzoic acid was obtained by filtration over a sintered-glass filter and was directly engaged without further purification. Then 4,4'-disulfanediyldibenzoic acid (2.5 g, 8.16 mmol, 1 eq) was dissolved in MeOH (30 mL) and conc. H₂SO₄ (4 mL) was added. The resulting mixture was refluxed (65 °C) for 18 h and

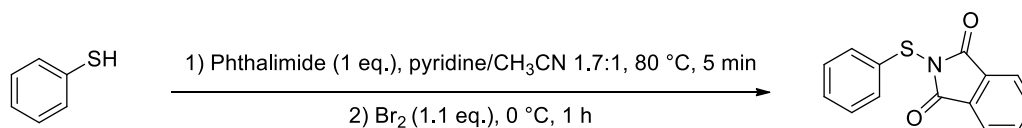
filtered off over a sintered-glass filter. The crude solid was purified by flash chromatography on silica gel to yield the desired product **267k**.

Procedure D for the synthesis of 4,4'-disulfaneyldibenzonitrile **267f**^{5,6}



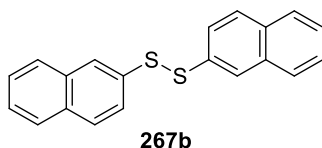
PPh₃ (9.8 g, 37.2 mmol, 3 eq.) was added to a solution of 4-cyanobenzenesulfonyl chloride (2.5 g, 12.4 mmol, 1 eq.) in THF (50 mL). The resulting mixture was stirred for 3h at RT and then concentrated under vacuum. The residue was dissolved in EtOAc (50 mL) and petroleum ether (300 mL) was slowly added. The white precipitate (Ph₃PO) was filtered off and the filtrate was concentrated under vacuum to give a mixture of the 4,4'-disulfaneyldibenzonitrile and the corresponding thiol. The reaction mixture was dissolved in absolute ethanol (13 mL) and I₂ (6.1 g, 24 mmol, 2 eq.) was added. The reaction mixture was stirred for 18 h under an air atmosphere at RT. The desired product **267f** was obtained by filtration over a sintered-glass and used without further purification.

5. Procedure for the synthesis of 2-(phenylthio)isoindoline-1,3-dione **268b⁷**

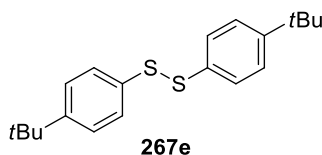


A mixture of phthalimide (0.8 g, 5.87 mmol, 1 eq.) and thiophenol (0.63 mL, 6.16 mmol, 1.05 eq.) in CH₃CN (2.6 mL) and pyridine (4.5 mL) was stirred for 5 min at 80 °C and then cooled down to 0 °C. A solution of Br₂ (0.33 mL, 6.46 mmol, 1.1 eq.) in CH₃CN (2.9 mL) was added dropwise for 10 min at 0 °C and the resulting mixture was further stirred at 0 °C for 1h. Then, water (12 mL) was added dropwise at 0 °C and the resulting heterogeneous solution was filtered off. The crude product was recrystallized in MeOH (10 mL) to give the desired compound **268b**.

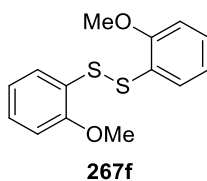
7. Purification and characterization of substrates



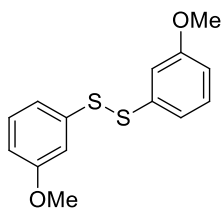
1,2-Di(naphthalen-2-yl)disulfane 267b. The product was synthesized according to the procedure A from 2-naphtalenethiol (0.99 g, 6.20 mmol). **267b** was obtained by filtration of the reaction mixture followed by purification by flash chromatography on silica gel (width 3 cm, height 15 cm, petroleum ether) to yield a yellow solid (0.98 g, 99%). R_f (petroleum ether): 0.42. **mp**: 145-146 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 8.02-7.98 (m, 2H), 7.83-7.71 (m, 6H), 7.64 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 2H), 7.51-7.42 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 134.2 (2C), 133.4 (2C), 132.5 (2C), 129.0 (2C), 127.7 (2C), 127.4 (2C), 126.7 (2C), 126.5 (2C), 126.2 (2C), 125.6 (2C). **IR** (cm^{-1}) ν : 3052, 1581, 1498, 1337, 1268, 1132, 864, 813, 738, 478. **HRMS** (EI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{S}_2$ m/z 318.0537 $[\text{M}]^+$, found 318.0543 (1.9 ppm).



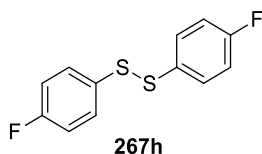
1,2-Bis(4-(tert-butyl)phenyl)disulfane 267e. The product was synthesized according to the procedure A from 4-*tert*-butylthiophenol (2.07 mL, 12 mmol, 1 eq.). **267e** was obtained by filtration of the reaction mixture to yield a yellow solid (1.20 g, 61%). R_f (petroleum ether): 0.61. **mp**: 95-96 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.52-7.44 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 4H), 1.33 (s, 18H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 150.4 (2C), 134.0 (2C), 127.7 (2C), 126.1 (2C), 34.5 (2C), 31.2 (2C). **IR** (cm^{-1}) ν : 2956, 2927, 2861, 1484, 1395, 1361, 1265, 1113, 1009, 822, 547. **HRMS** (EI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{S}_2$ m/z 330.1476 $[\text{M}]^+$, found 330.1468 (-2.4 ppm).



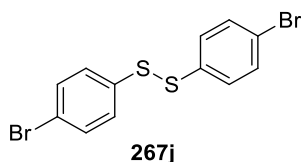
1,2-Bis(2-methoxyphenyl)disulfane 267f. The product was synthesized according to the procedure A from 2-methoxythiophenol (0.85 mL, 7.18 mmol). **267f** was obtained by filtration of the reaction mixture to yield a beige solid (0.87 g, 87%). R_f (petroleum ether/diethyl ether 80:20): 0.50. **mp**: 127-128 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.56-7.50 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.95-7.83 (m, 4H), 3.90 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 156.6 (2C), 127.7 (2C), 127.5 (2C), 124.5 (2C), 121.3 (2C), 110.4 (2C), 55.9 (2C). **IR** (cm^{-1}) ν : 2838, 1578, 1472, 1270, 1235, 1056, 1020, 739. **HRMS** (EI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}_2$ m/z 278.0435 $[\text{M}]^+$, found 278.0435 (0 ppm).

**267g**

1,2-Bis(3-methoxyphenyl)disulfane 267g. The product was synthesized according to the procedure B from 3-methoxythiophenol (0.891 g, 7.18 mmol). **267g** was purified by flash chromatography on silica gel (width 3 cm, height 13 cm, petroleum ether/diethyl ether, gradient: 100:0 to 30:70) to yield a yellow oil (0.82 g, 82%). R_f (petroleum ether/diethyl ether 80:20): 0.59. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.30-7.22 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 4H), 6.85-6.78 (m, 2H), 3.78 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 159.9 (2C), 138.1 (2C), 129.7 (2C), 119.3 (2C), 112.8 (2C), 112.4 (2C), 55.0 (2C). IR (cm^{-1}) ν : 2935, 2833, 1587, 1574, 1474, 1422, 1281, 1244, 1228, 1035, 854, 840, 766, 681. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}_2$ m/z 278.0435 $[\text{M}]^+$, found 278.0426 (-3.2 ppm).

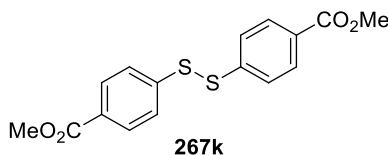
**267h**

1,2-Bis(4-fluorophenyl)disulfane 267h. The product was synthesized according to the procedure B from 4-fluorothiophenol (0.84 mL, 7.90 mmol). **267h** was purified by flash chromatography on silica gel (width 6 cm, height 17 cm, petroleum ether) to yield a yellow oil (1 g, 99%). R_f (petroleum ether/diethyl ether 80:20): 0.45. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.54-7.36 (m, 4H), 7.00 (dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 162.5 (d, $J = 248.4$ Hz, 2C), 132.1 (d, $J = 3.8$ Hz, 2C), 131.2 (d, $J = 8.3$ Hz, 2C), 116.2 (d, $J = 22.7$ Hz, 2C). $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz): δ -114.0 to -113.9 (m, 2F). IR (cm^{-1}) ν : 3066, 1587, 1485, 1396, 1223, 1154, 1077, 1012, 820, 620, 499. HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_2\text{S}_2$ m/z 254.0036 $[\text{M}]^+$, found 254.0045 (3.5 ppm).

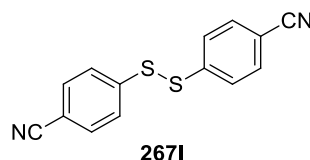
**267j**

1,2-Bis(4-bromophenyl)disulfane 267j. The product was synthesized according to the procedure A from 4-bromothiophenol (1.32 g, 7.0 mmol). **267j** was obtained by filtration of the reaction mixture to yield a yellow solid (1.24 g, 95%). R_f (petroleum ether): 0.69. mp : 99-100 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): δ 7.46-7.39 (m, 4H), 7.37-7.30 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 135.7 (2C), 132.2 (2C), 129.3 (2C), 121.5 (2C). IR (cm^{-1}) ν : 3069, 1466,

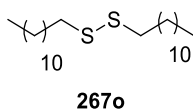
1383, 1079, 1066, 1005, 811, 495, 475. **HRMS** (EI) calcd for $C_{12}H_8Br_2S_2$ m/z 373.8434 $[M]^+$, found 373.8446 (3.2 ppm).



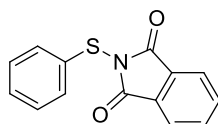
Dimethyl 4,4'-disulfanediyldibenzoate 267k. The product was obtained according to the procedure C from 4-mercaptobenzoic acid (3 g, 19.5 mmol, 1 eq). **267k** was isolated by purification by flash chromatography (width 4 cm, height 14 cm, petroleum ether/diethyl ether 60:40) as a white solid (1.3 g, 40%). R_f (petroleum ether/diethyl ether 60:40): 0.53. **mp**: 130-131 °C. **1H NMR** ($CDCl_3$, 300.1 MHz): δ 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 3.89 (s, 6H). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 75.5 MHz): δ 166.3 (2C), 142.1 (2C), 130.2 (2C), 128.8 (2C), 125.9 (2C), 52.2 (2C). **IR** (cm^{-1}) ν : 2949, 1713, 1589, 1434, 1274, 1108, 752, 686. **HRMS** (ESI) calcd for $C_{16}H_{18}NO_4S_2$ m/z 352.0677 $[M+NH_4]^+$, found 352.0678 (0.3 ppm).



4,4'-Disulfanediyldibenzonitrile 267l. The product was obtained according to the procedure D from 4-cyanobenzenesulfonyl chloride (2.50 g, 12.4 mmol). **267l** was obtained by filtration of the reaction mixture to yield a white solid (1.06 g, 64%). R_f (petroleum ether/diethyl ether = 80:20): 0.20. **mp**: 188-189 °C. **1H NMR** ($CDCl_3$, 300.1 MHz): δ 7.64-7.51 (m, 8H). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 75.5 MHz): δ 142.0 (2C), 132.7 (2C), 126.4 (2C), 118.1 (2C), 110.8 (2C). **IR** (cm^{-1}) ν : 2924, 2224, 1588, 1483, 1398, 1179, 1071, 1015, 817, 539. **HRMS** (EI) calcd for $C_{14}H_8N_2S_2$ m/z 268.0129 $[M]^+$, found 268.0141 (4.5 ppm).



Didodecyl disulfide 267o. The product was obtained according to the procedure A from 1-dodecanethiol (1.4 mL, 5.9 mmol). **267o** was isolated by purification by flash chromatography (width 4 cm, height 15 cm, petroleum ether/diethyl ether, gradient: 100:0 to 50:50) a colorless oil (1.1 g, 92%). R_f (petroleum ether/diethyl ether 60:40): 0.98. **1H NMR** ($CDCl_3$, 300.1 MHz): δ 2.71-2.63 (m, 4H), 1.73-1.60 (m, 4H), 1.46-1.18 (m, 36H), 0.93-0.83 (m, 6H). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 75.5 MHz): δ 39.2 (2C), 31.9 (2C), 29.7 (2C), 29.6 (2C), 29.6 (2C), 29.5 (2C), 29.4 (2C), 29.3 (2C), 29.2 (2C), 28.5 (2C), 22.7 (2C), 14.1 (2C). **IR** (cm^{-1}) ν : 2917, 2849, 1469, 1371, 1243, 718. **HRMS** (EI) calcd for $C_{24}H_{50}S_2$ m/z 402.3354 $[M]^+$, found 402.3348 (-1.5 ppm).

**268b**

2-(Phenylthio)isoindoline-1,3-dione 268b. The product was synthesized according to the procedure for the synthesis of 2-(phenylthio)isoindoline-1,3-dione from phthalimide (0.80 g, 5.87 mmol, 1.05 eq.). **268b** was obtained by filtration to yield a white solid (0.60 g, 42%). **R_f** (petroleum ether/diethyl ether 80:20): 0.24. **mp**: 162-163 °C. **¹H NMR** (CDCl₃, 300.1 MHz): δ 7.97-7.89 (m, 2H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 3H). **¹³C NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): δ 167.7, 135.0, 134.7, 131.9, 130.9, 129.3, 124.0. Note that one carbon overlap. **IR** (cm⁻¹) v: 3052, 1714, 1471, 1374, 1216, 1083, 886, 765, 715. **HRMS** (ESI) calcd for C₁₄H₁₃N₂O₂S *m/z* 273.0698 [M+NH₄]⁺, found 273.0704 (2.2 ppm).

8. References

- 1: Yakelis, N. A.; Bergman, R. G. *Organometallics* **2005**, *24*, 3579-3581.
- 2: Arai, Y.; Ando, G.; Koike, T.; Akita, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1262-1265.
- 3: Prakash, G. K. S.; Weber, C.; Chacko, S.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1863-1866.
- 4: Ivashkin, P.; Lemonnier, G.; Cousin, J.; Grégoire, V.; Labar, D.; Jubault, P.; Pannecoucke, X.; *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9514-9518.
- 5: Sengar, R. S.; Nemykin, V. N.; Basu, P. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1115-1123.
- 6: Kabalka, G. W.; Reddy, M. S.; Yao, M.-L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7340-7342.
- 7: Denmark, S. E.; Hartmann, E.; Kornflit, D. J. P.; Wang, H. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 1056-1064.

Section B: Radioactive chemistry

1. General information

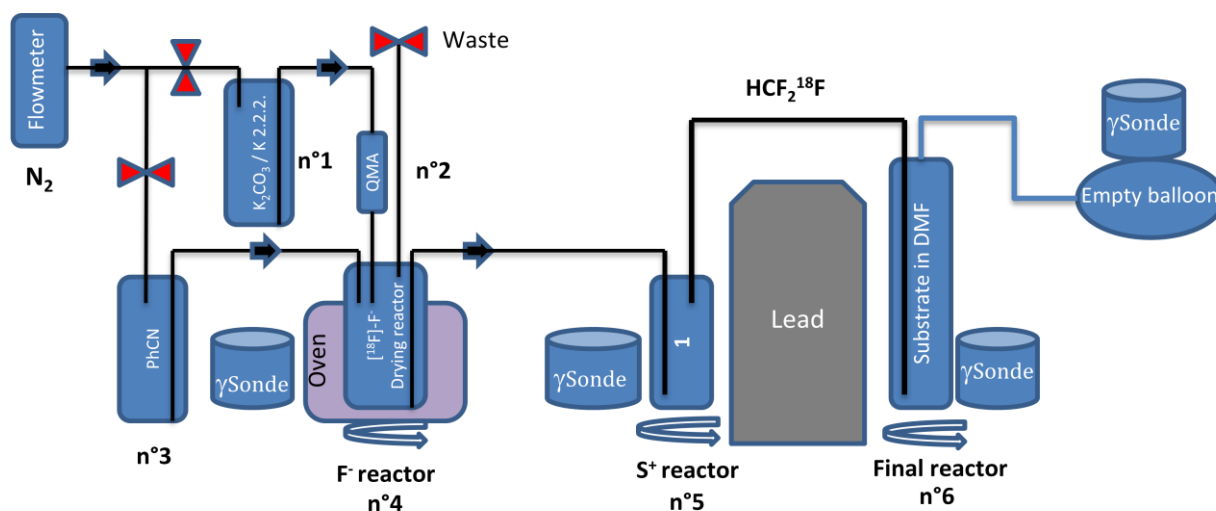
[¹⁸F]Fluoride preparation was performed on a home-made remote controlled module dedicated to the nucleophilic fluorination and piloted by the software Labview (National Instruments) (Scheme 1). The different solutions were transferred from vials to vials under nitrogen pressure through 2-way or 3-way valves. Radioactivity was measured by a CAPINTEC Radioisotope Calibrator CRC-120R. HPLC analysis were performed on Gilson equipment (302 and 305 pumps) equipped with UV/VIS-151 and γ-ray 1x1" NaI detectors connected in series and monitored by a GABI Star interface module (Raytest). HPLC

analysis were performed using an Interchim YP5C18-15QS Ypersphere C18 (150 x 4.6 mm) column, with a flowrate of 1.0 mL/min or 0.7 mL/min. A solution of **63b**-BArF₂₄ (0.09 g, 0.07 mmol, 1 eq.) in 300 μ L of CHCl₃ was evaporated under vacuum (5 mBar) at RT for at least 30 minutes prior to use in order to obtain **63b**-BArF₂₄ free of CH₂Cl₂. Note that the radiochemical purity was determined on the crude product.

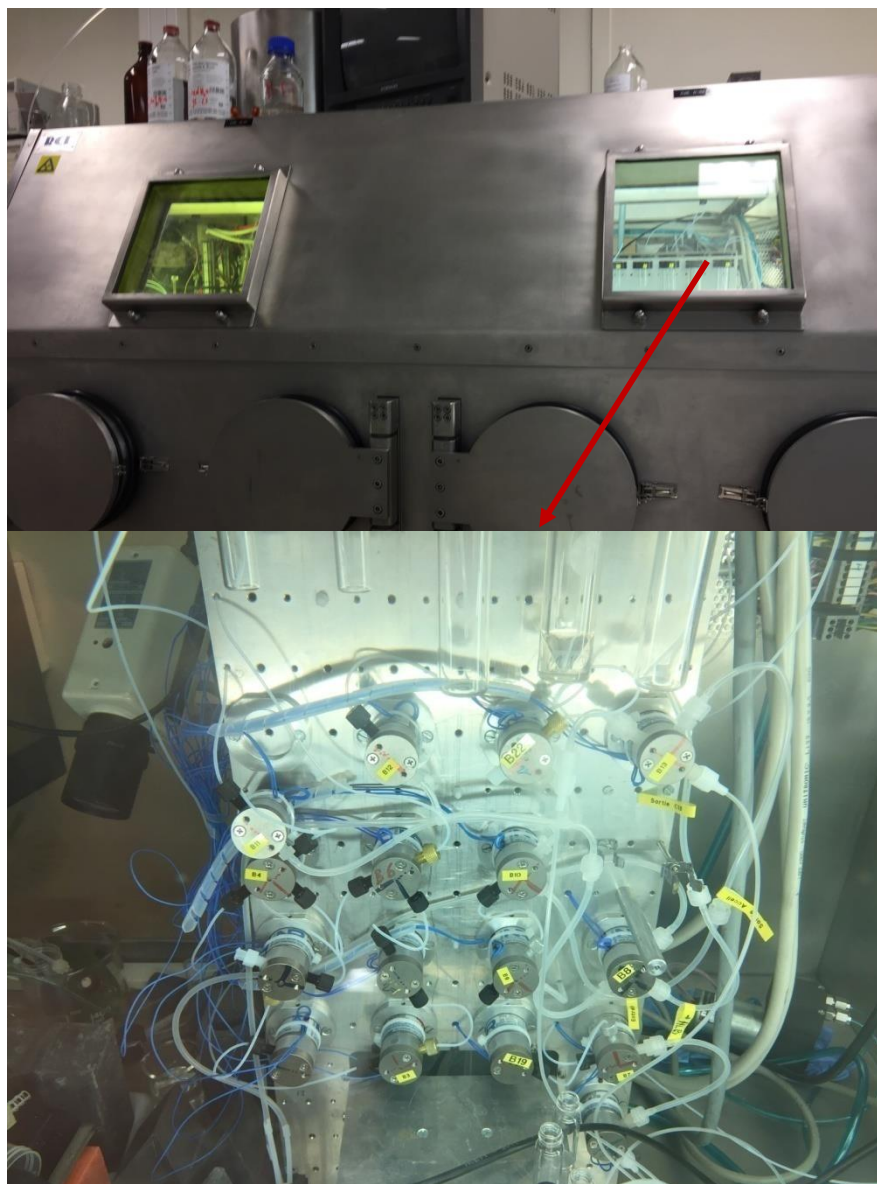
2. Material

The no-carrier-added [¹⁸F]fluoride ($t_{1/2}$ = 110 min) was obtained from [¹⁸O]enriched water via proton bombardment on an 18/9 IBA cyclotron, trapped on a QMA (Quaternary Methyl Ammonium) carbonate exchange cartridge (Sep-Pak light Waters 46 mg) and released from the QMA thanks to a basic solution (1 mL of an CH₃CN/H₂O (9:1) solution containing 3.5 mg of K₂CO₃ and 15 mg of K₂₂₂). PhCN was dried over MgSO₄ and distilled under reduced pressure prior to use. N₂ (Praxair 99.996 %), anhydrous CH₃CN (Aldrich, 99.8%, sealed bottle), CH₃CN for HPLC (VWR, HPLC quality), CHCl₃ (Fluka, 99.8 %), DMF (Acros, 99.8% extra-dry, sealed bottle over molecular sieves), Kryptofix 222 (K₂₂₂) (Merck), K₂CO₃ (Aldrich), tBuOK (Aldrich, \geq 98%) were used as received.

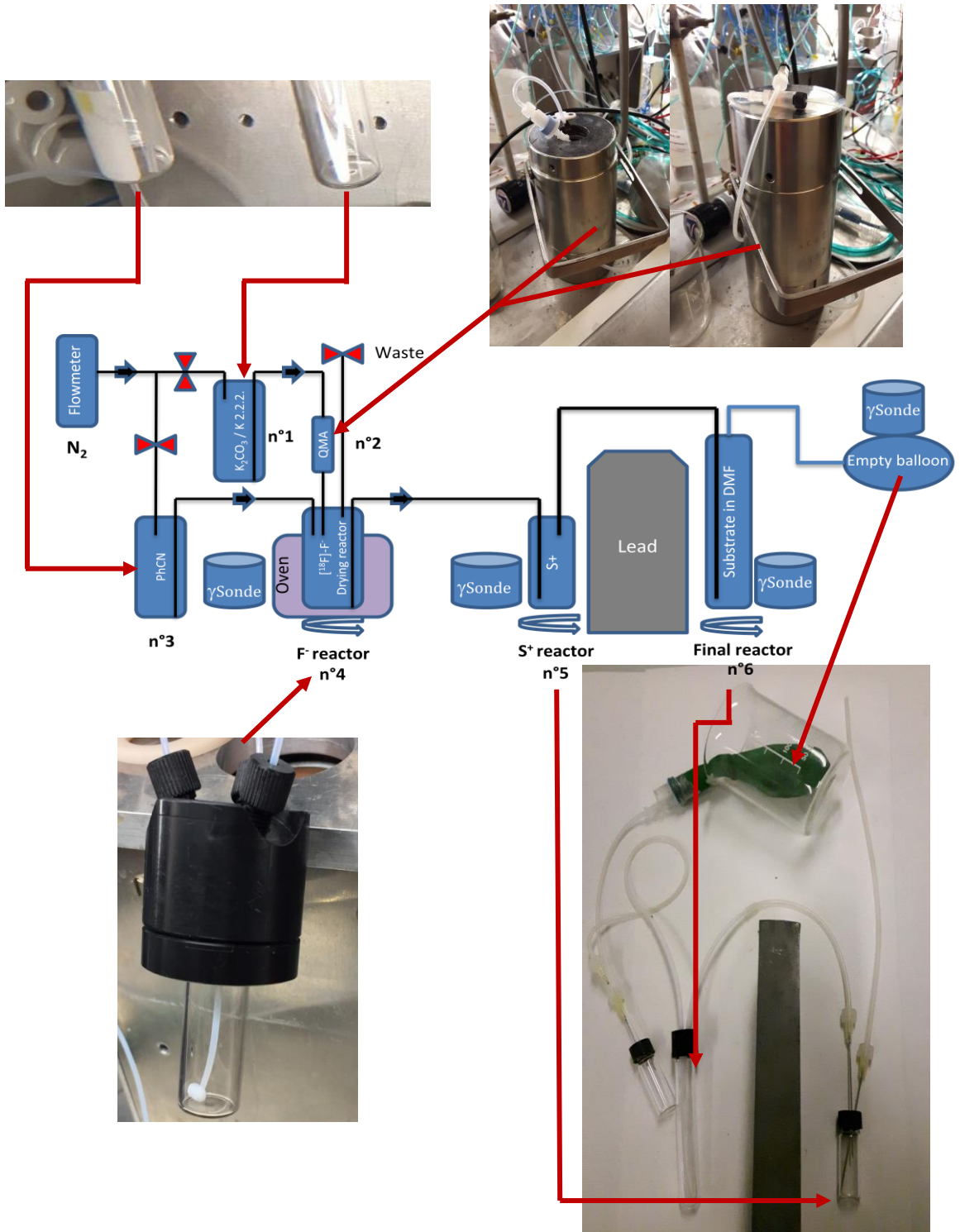
3. Home-made remote controlled module



Scheme 1: home-made remote controlled module.

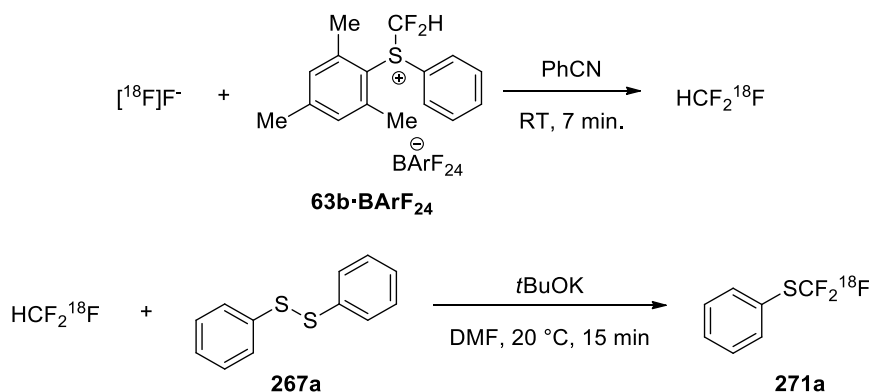


A 5 mL vial was used for the basic solution (n°1), a 5 mL vial was used for PhCN (n°3), a 5 mL tube equipped with a septum and a stirring bar was used as the F⁻ reactor (n°4) and a 5-mL tube equipped with a septum and a stirring bar was used as the S⁺ reactor (n°5). A 8 mL tube equipped with a septum and a stirring bar was used as the final reactor n°6. The whole apparatus was washed (first with water then acetone) and dried under nitrogen. The S⁺ reactor and the F⁻ one were dried in an oven at 130 °C for 30 minutes and cooled down to RT under a nitrogen atmosphere. Note: for compound **267b**, a 20-mL tube was used as the final reactor n°6.



4. Typical procedure for the [^{18}F]-trifluoromethylation reaction

The typical procedure was depicted for **267a** and the similar procedure was used for all other substrates. Note: for compound **267b**, the quantities of DMF, Et₂O and water were increased by two.



The S⁺ reactor n°5 charged with **63b**·BArF₂₄ and the final reactor n°6 charged under air with *t*BuOK (0.12 g, 1.04 mmol, 13.2 eq.) and **267a** (0.23 g, 1.04 mmol, 13.2 eq.) were quickly connected to the remote controlled module and isolated from the F⁻ reactor n°4 thanks to a 2-way valve. Nitrogen was passed through for 5 min. The flask n°3 containing PhCN (1 mL), the one containing the basic mixture for the elution of the cartridge n°1 and the [^{18}F]fluoride cartridge n°2 were connected to the remote controlled module.

[^{18}F]Fluoride was released from QMA to the F⁻ reactor n°4 using the basic solution from the flask n°1. The activity was measured (reactor n°4). [^{18}F]Fluoride was then dried at 95 °C under a stream of nitrogen and magnetic stirring. After 7 minutes, 0.5 mL of CH₃CN was added at 95°C and the [^{18}F]fluoride was dried at 95°C. The same operation was repeated twice with two additional portions of CH₃CN (0.5 mL each) in the interval of 3 min. [^{18}F]Fluoride was diluted with 1 mL of PhCN at 95 °C and then cooled down to 20 °C. DMF (2 mL) was added in the final reactor n°6 under stirring at 20 °C and an empty balloon was connected to the final reactor n°6. The solution of [^{18}F]fluoride in PhCN of the F⁻ reactor n°4 was then transferred to the S⁺ reactor n°5 at 20 °C onto neat **63b**·BArF₂₄ (formation and distillation of the HCF₂¹⁸F).

When the activity distillation was finished (when the signal of transferred radioactivity showed the beginning of a plateau, after about 5 minutes), the submerged tube from the S⁺ reactor n°5 in the final reactor n°6 was lifted. The flow of nitrogen was stopped, the final reactor n°6 was isolated and the reaction mixture was stirred at 20 °C for 15 min. Et₂O (2 mL) and water (1 mL) were then added. The final reactor n°6 was reconnected to the radiochemical

apparatus and the residual $\text{HCF}_2^{18}\text{F}$ was eliminated by a nitrogen flow. Activities in the different reactors (reactor n°4, 5 and 6) were measured. Then, 5 μL of the aqueous layer and 5 μL of the organic layer were separately analyzed by HPLC. The HPLC analysis (70:30 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{water}$) of the organic and aqueous layers showed the product of ^{18}F trifluoromethylthiolation **271a** and its radiochemical purity (retention time ca. 4.83 min, >99% purity). The product **271a** was obtained in 73 % radiochemical yield ($n = 3$).

Determination of the radiochemical yield (RCY) for **271a**

	$F^- t_0$	$F^- t_1$	S^+	$S^+ t_1$	Final reactor	Final reactor t_1
	reactor n°4	reactor n°4	reactor n°5	reactor n°5	reactor n°6	reactor n°6
$\Delta t = t-t_0$ (min)	0	57 ^a	/	54 ^a	/	58 ^a
A_{t_1} (mCi)	/	21.4	/	28.2	/	37.2
A_0 (mCi)	134.0	30.7	103.3	39.6	63.7	53.6
RCY (%)					53.6/63.7 = 84	

t_0 : correspond to the time when the procedure was started.

t_1 : correspond to the time when the reaction was quenched in the final reactor n°6 and when the different activities were measured.

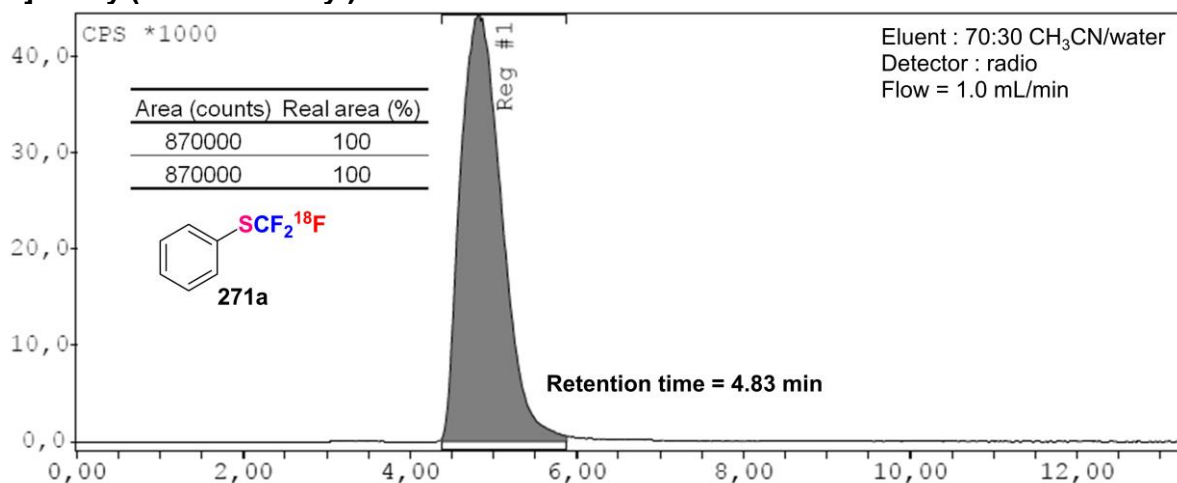
$A_0(F^- t_0)$, $A_{t_1}(F^- t_1)$, $A_{t_1}(S^+ t_1)$, $A_{t_1}(\text{Final reactor } t_1)$ were measured.

A_0 activities were obtained by calculation according to the decay-corrected activities ($A_0 = A_t / \exp(-0.693 \times (\Delta t/t_{1/2}))$).

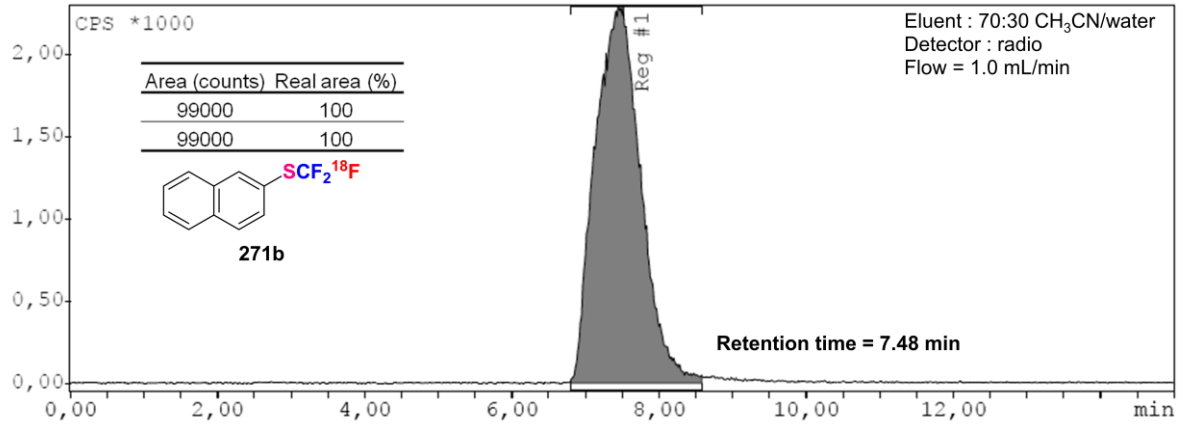
a : For practical reasons, the three activities were not measured simultaneously.

6. HPLC chromatograms of $\text{SCF}_2^{18}\text{F}$ -containing products

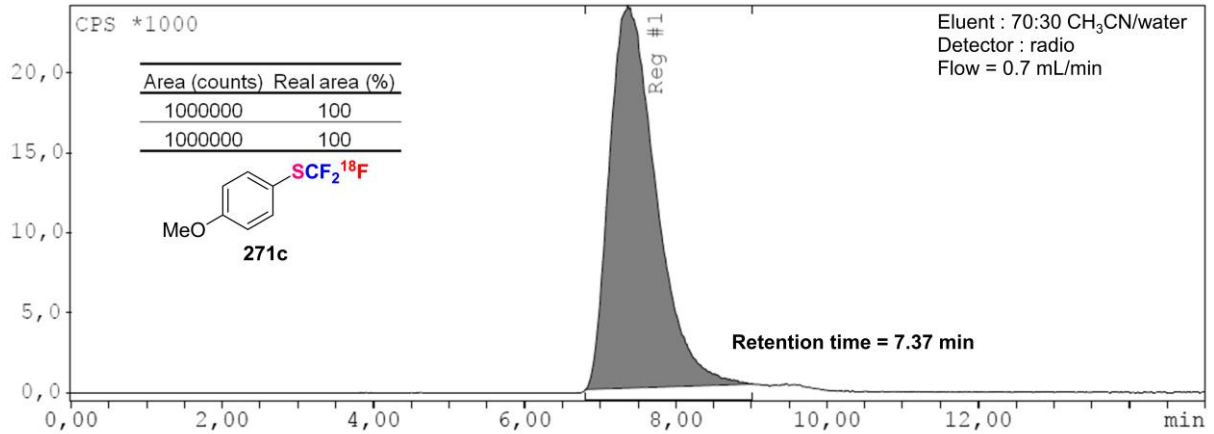
^{18}F Phenyl(trifluoromethyl)sulfane **271a**



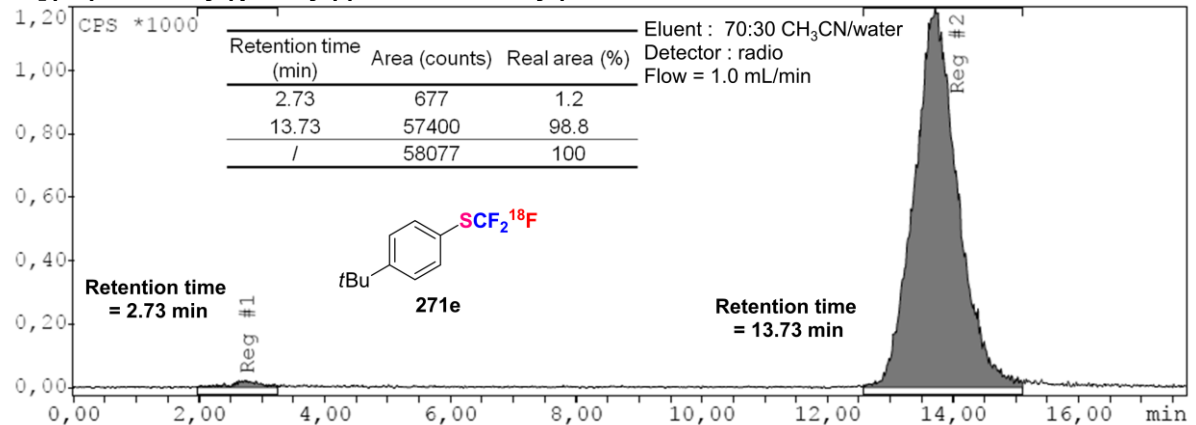
[¹⁸F]Naphthalen-2-yl(trifluoromethyl)sulfane 271b

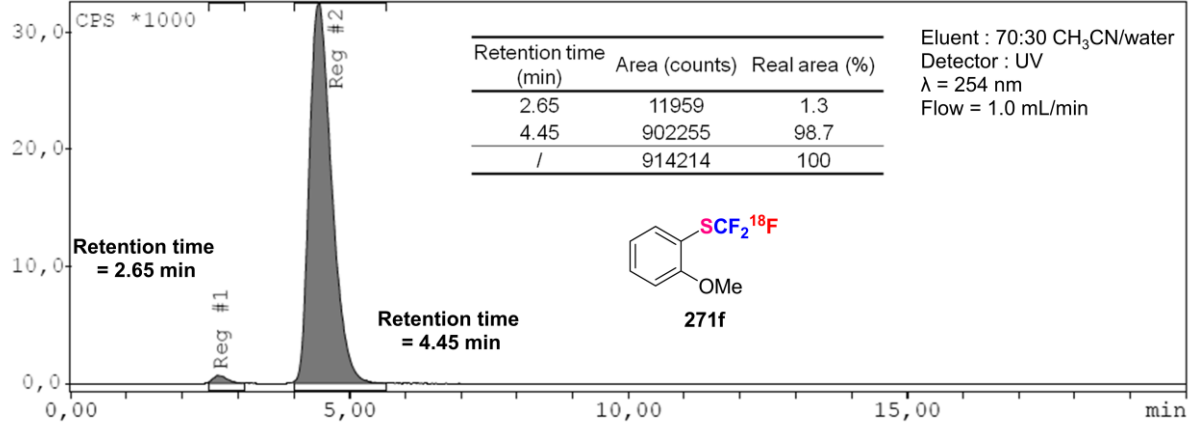
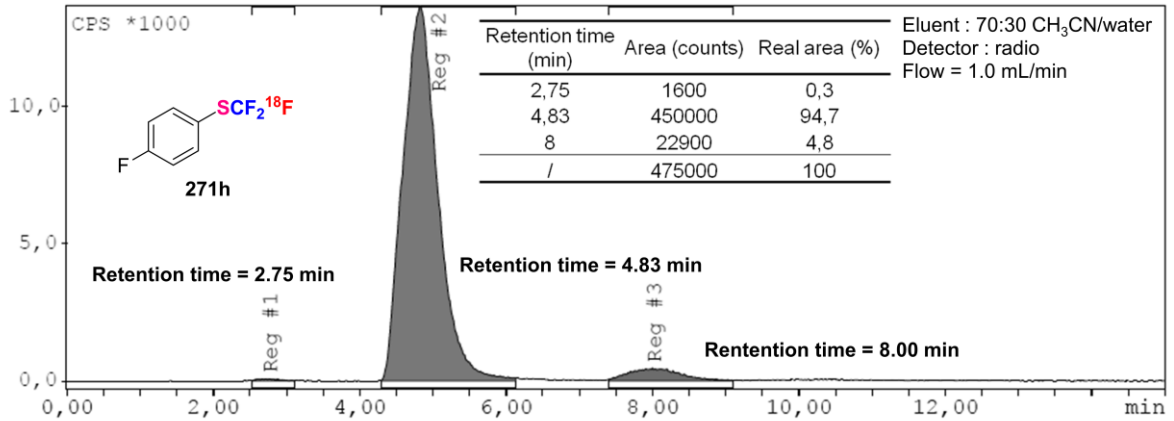
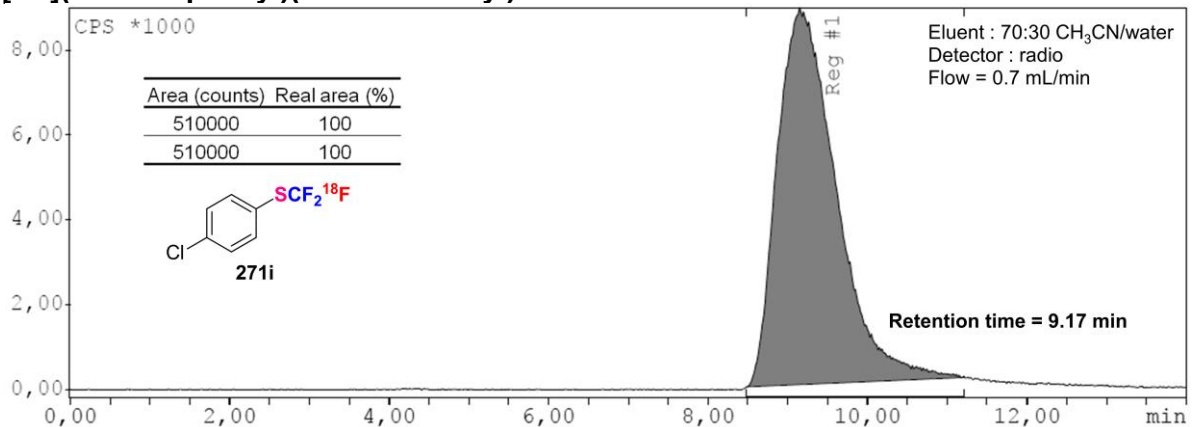


[¹⁸F](4-Methoxyphenyl)(trifluoromethyl)sulfane 271c

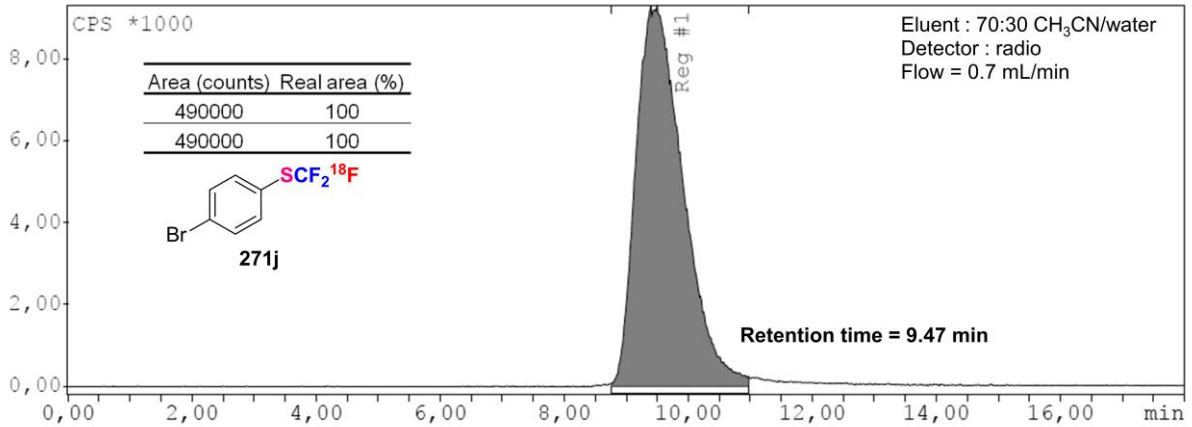


[¹⁸F](4-(*Tert*-butyl)phenyl)(trifluoromethyl)sulfane 271e

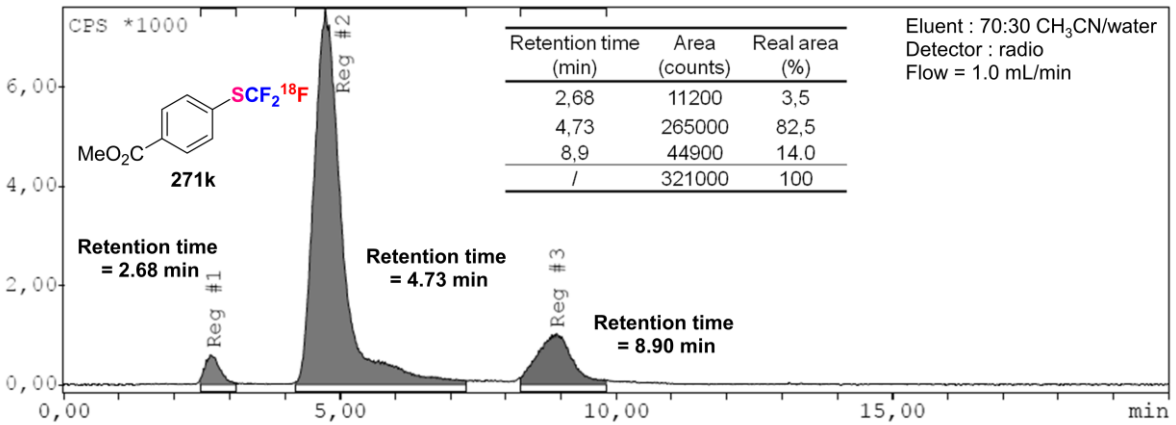


[¹⁸F](2-Methoxyphenyl)(trifluoromethyl)sulfane 271f**[¹⁸F](4-Fluorophenyl)(trifluoromethyl)sulfane 271h****[¹⁸F](4-chlorophenyl)(trifluoromethyl)sulfane 271i**

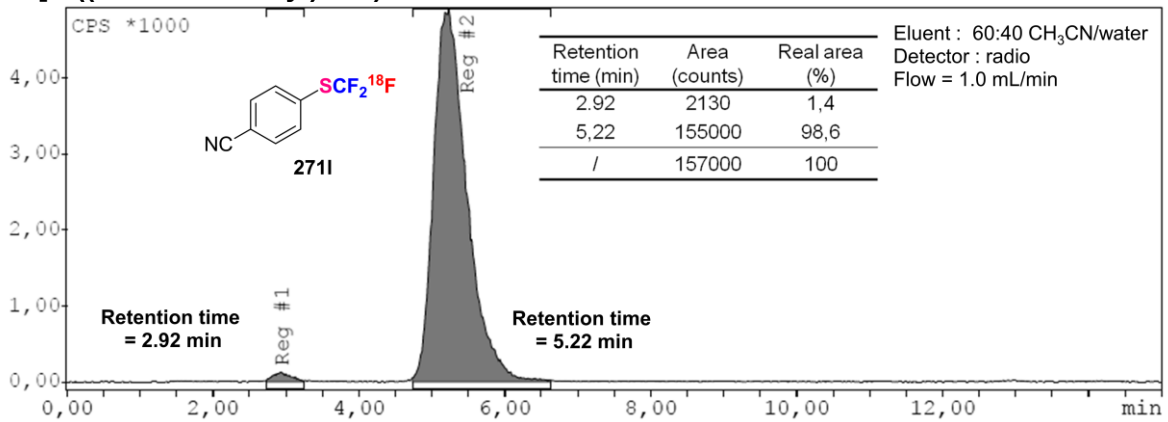
[¹⁸F](4-Bromophenyl)(trifluoromethyl)sulfane 271j

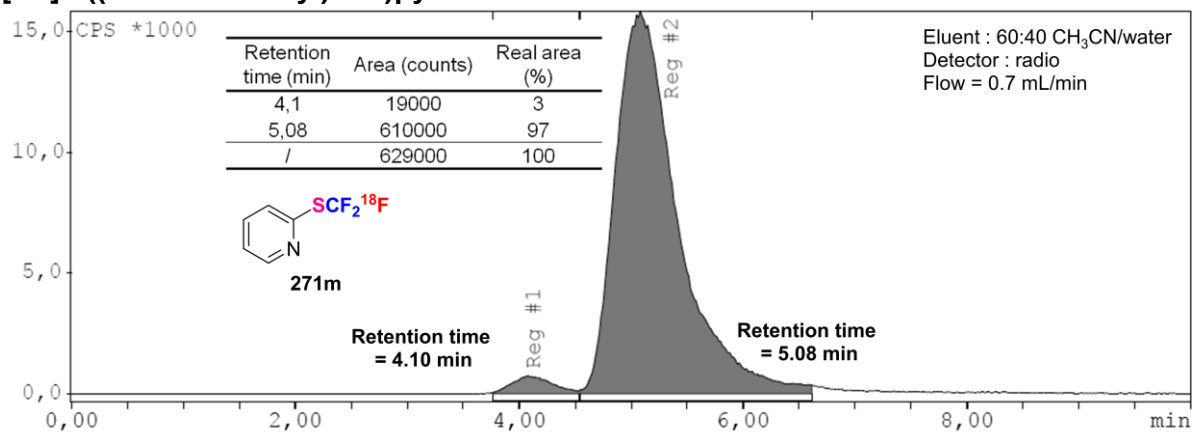
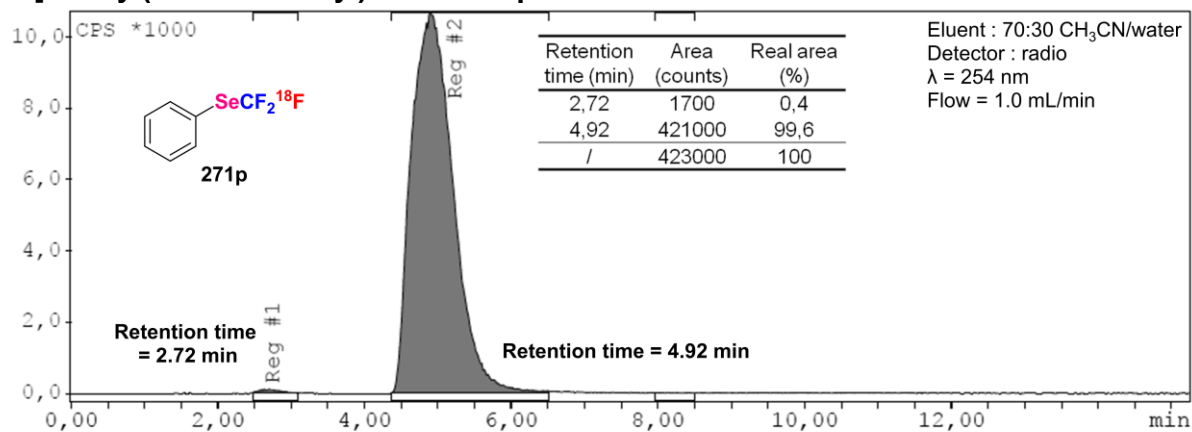


[¹⁸F]Methyl 4-((trifluoromethyl)thio)benzoate 271k



[¹⁸F]4-((Trifluoromethyl)thio)benzonnitrile 271l



[¹⁸F]2-((Trifluoromethyl)thio)pyridine 271m**[¹⁸F]Phenyl(trifluoromethyl)selenane 271p**

RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. Moissan, H. C. *R. Acad. Sci.*, séance du 28 juin **1886**, *102*, 1543-1544.
2. Champagne, P. A.; Desroches, J.; Hamel, J.-D.; Vandamme, M.; Paquin, J.-F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9073-9174 et références citées.
3. a) Harper, D. B.; O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123-133. b) O'Hagan, D.; Harper, B. D. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127-133.
4. a) Marais, J. S. C. *Onderstepoort J. Vet. Sci. Anim. Ind.* **1943**, *18*, 203-206. b) Marais, J. S. C. *Onderstepoort J. Vet. Sci. Anim. Ind.* **1944**, *20*, 67-73.
5. a) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308-319. b) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, John Wiley & sons, Inc., Hoboken, **2007**, chapitre 1 et références citées.
6. Go, H.; Watanabe, T.; Yamaguchi, K.; Miyagi, T.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15420-15421.
7. Ni, C.; Hu, J. *Synthesis* **2014**, *46*, 842-863.
8. Zafrani, Y.; Yeffet, D.; Sod-Moriah, G.; Berliner, A.; Amir, D.; Marciano, D.; Gershonov, E.; Saphier, S. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 797-804.
9. a) Howard, J. A. K.; Hoy, V. J.; O'Hagan, D.; Smith, G. T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12613-12622. b) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine* John Wiley & sons, Inc., Hoboken, **2007**, chapitre 3.
10. a) Smart, B. E. Characteristics of C-F Systems dans *Organofluorine Chemistry: Principals and Commercial Applications* Ed. Banks, R. E. Plenum Press, New York, **1994**. b) Dixon, D. A.; Smart, B. E. *Selective Fluorination in Organic and Bioorganic Chemistry*, ACS Symposium Series 456 (Welch, J. T. Ed), Washington D.C., **1991**. c) Dixon, D. A.; Smart, B. E. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 1602-1606. d) Warshel, A.; Papazyan, A.; Kollman, P. A. *Science*, **1995**, *269*, 102-106. e) Fersht, A. *Enzyme Structure and Mechanism*, W. H. Freeman and Co, New York, 2nd Ed, **1984**, p298.
11. Dolbier, W. R. *Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists* John Wiley & sons, Inc., **2009**.
12. Bölm, H. J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637-643.

13. Lee, K.; Jung, W.-H.; Hwang, S. Y.; Lee, S.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2483-2486.
14. Van Niel, M. B.; Collins, I.; Beer, M. S.; Broughton, H. B.; Cheng, S. K. F.; Goodacre, S. C.; Heald, A.; Locker, K. L.; MacLeod, A. M.; Morrison, M.; Moyes, C. R.; O'Connor, D.; Pike, A.; Rowley, M.; Russell, M. G. N.; Sohal, B.; Stanton, J. A.; Thomas, S.; Verrier, H.; Watt, A. P.; Castro, J. L. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2087-2104.
15. Binger, J. C.; Kim, H. W.; DiMagno, S. G. *ChemBioChem.* **2004**, *5*, 622-627.
16. a) Hansch, L.; Leo, A.; *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology* Wiley, Hoboken, NJ, **1979**. b) Gallo, R. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1983**, *14*, 115-163.
17. Muller, N. *J. Pharm. Sci.* **1986**, *75*, 987-991.
18. a) Van Heek, M.; France, C. F.; Compton, D. S.; McLeod, R. L.; Yumibe, N. P.; Alton, K. B.; Sybertz, E. J.; Davis, H. R. Jr. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **1997**, *283*, 157-163. b) Clader, J. W. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1-9.
19. a) Chang, C. S.; Negishi, M.; Nakano, T.; Morizawa, Y.; Matsumura, Y.; Ichikawa, A. *Prostaglandins* **1997**, *53*, 83-90. b) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Benayoud, F.; Tidwell, T. T.; Cox, R. A.; Allen, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1995**, *125*, 399-402.
20. a) Isanbor, C.; O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303-319. b) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 992-1012. c) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881-1886. d) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422-518.
21. O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1071-1081.
22. a) Jeschke, P. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570-589. b) Jeschke, P. *Pest Manage. Sci.* **2010**, *66*, 10-27.
23. Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432-2506.
24. Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214-8264.
25. Landelle, G.; Panossian, A.; Pazenok, S.; Vors, J.-P.; Leroux, F. R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2476-2536.
26. Egami, H.; Sodeoka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8294-8308.
27. Preshlock, S.; Tredwell, M.; Gouverneur, V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 719-766.

28. Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827-856.
29. Leroux, F. R.; Manteau, B.; Vors, J.-P.; Pazenok, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 1-15.
30. Besset, T.; Jubault, P.; Pannecoucke, X.; Poisson T. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1004-1010.
31. Toulgoat, F.; Alazet, S.; Billard, T.; *Chem. Eur. J.* **2014**, *12*, 2415-2428.
32. Xu, X-H.; Matsuzaki, K.; Shibata, N. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731-764.
33. Barata-Vallejo, S.; Bonesi, S.; Postigo, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7150-7182.
34. Yagupolskii, L. M.; Kondratenko, N. V.; Timofeeva, G. N. *J. Org. Chem. USSR* **1984**, *20*, 103-106.
35. Umemoto, T. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757-1777.
36. Hu, J.; Zhang, W.; Wang, F. *Chem. Commun.* **2009**, 7465-7468.
37. Shibata, N.; Matsnev, A.; Cahard, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 65-83.
38. Macé, Y.; Magnier, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2479-2494.
39. Ni, C.; Hu, M.; Hu, J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 765-825.
40. Umemoto, T.; Ishihara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156-2164.
41. Yang, J.-J.; Kirchmeier, R. I.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2656-2660.
42. Magnier, E.; Blazejewski, J.-C.; Tordeux, M.; Wakselman, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1279-1282.
43. Macé, Y.; Raymondeau, B.; Pradet, C.; Blazejewski, J.-C.; Magnier, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1390-1397.
44. Yagupolskii, L. M.; Matsnev, A. V.; Orlova, R. K.; Deryabkin, B. G.; Yagupolskii, Y. L. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 131-136.
45. Umemoto, T.; Ishihara, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3579-3582.
46. Umemoto, T.; Ishihara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156-2164.
47. Umemoto, T.; Ishihara, S.; Adachi, K. *J. Fluorine Chem.* **1995**, *74*, 77-82.
48. Umemoto, T.; Ishihara, S. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *98*, 75-81.

49. Okazaki, T.; Laali, K. K.; Reddy, A. S. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *165*, 91-95
50. Umemoto, T.; Zang, B.; Zhu, T.; Zhou, X.; Zhang, P.; Hu, S.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7708-7719.
51. Matsnev, A.; Noritake, S.; Nomura, Y.; Tokunaga, E.; Nakamura, S.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 572-576.
52. Li, Y.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5882-5886.
53. Prakash, G. K. S.; Weber, C.; Chacko, S.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1863-1866.
54. Ivashkin, P.; Lemonnier, G.; Cousin, J.; Grégoire, V.; Labar, D.; Jubault, P.; Pannecoucke, X. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9514-9518
55. Prakash, G. K. S.; Ledneczki, I.; Chacko, S.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 557-560.
56. Liu, Y.; Shao, X.; Zhang, P.; Lu, L.; Shen, Q. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2752-2755.
57. Zhu, J.; Liu, Y.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9050-9054
58. Liu, Y.; Lu, L.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9930-9934.
59. Zhang, C.-P.; Wang, Z.-L.; Chen, Q.-Y.; Zhang, C.-T.; Gu, Y.-C.; Xiao, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1896-1900.
60. Zhou, Q.; Ruffoni, A.; Gianatassio, R.; Fujiwara, Y.; Sella, E.; Shabat, D.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3949-3952.
61. Anderson, M. O.; Zhang, J.; Liu, Y.; Yao, C.; Phuan, P.-W.; Verkman, A. S. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 5942-5950.
62. a) Hara, S.; Kameoka, M.; Yoneda, N. *Synlett* **1996**, 529-530. b) Olah, G. A.; Nojima, N.; Kerekes, I. *Synthesis* **1973**, 779-780. c) Yamauchi, Y.; Fukuhara, T.; Hara, S.; Senkoku, H. *Synlett* **2008**, 438-442. d) Okoromoba, O. E.; Han, J.; Hammond, G. B.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14381-14384. e) Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, J.; Prozonic, F. M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048-7054. f) Umemoto, T.; Singh, R. P. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *140*, 17-27. g) Reddy, V. P.; Alleti, R.; Perambuduru, M. K.; Welz-Biermann, U.; Buchholz, H.; Prakash, G. K. S. *Chem. Commun.* **2005**, 654-656. h) Roy, O.; Marquet, B.; Alric, J.-P.; Jourdan, A.; Morel, B.; Langlois, B. R.; Billard, T. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 74-78. i) Xia, J.-B.; Zhu, C.; Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17494-17500. j) Xu, P.; Guo, S.; Wang, L.; Tang, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5955-5958. k) Ma, J.-J.; Yi, W.-B.; Lu, G.-P.; Cai, C. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2890-2894.

63. Mogi, R.; Morisaki, K.; Hu, J.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1098-1103.
64. Deng, Z.; Liu, C.; Zeng, X.-L.; Lin, J.-H.; Xiao, J.-C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12084-12090.
65. Li, X.; Zhao, J.; Rong, J.; Hu, M.; Chen, D.; Xiao, P.; Ni, C.; Wang, L.; Hu, J. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 1789-1792.
66. Ohtsuka, Y.; Yamakawa, T. *J. Fluorine Chem.* **2016**, *185*, 96-102.
67. Prakash, G. K. S.; Ni, C.; Wang, F.; Hu, J.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2559-2563.
68. Ryzhakov, D.; Jarret, M.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6336-6339.
69. Zhang, Z.; Tang, X.; Dolbier, W. R. Jr. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4401-4403.
70. Rong, J.; Deng, L.; Tan, P.; Ni, C.; Gu, Y.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2743-2747.
71. Arai, Y.; Ando, G.; Koike, T.; Akita, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1262-1265.
72. Katsuhara, Y.; DesMarteau, D. D. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2441-2446.
73. Shen, Q.; Liu, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6679-6687.
74. Koike, T.; Akita, M. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 30-36.
75. Xu, J.; Liu, X.; Fu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 585-594.
76. Zhang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6580-6589.
77. Li, G.-B.; Zhang, C.; Song, C.; Ma, Y.-D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 155-181.
78. a) Zanardi, A.; Novikov, M. A.; Martin, E.; Benet-Buchholz, J.; Grushin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20901-20913. b) Novák, P.; Lishchynskyi, A. Grushin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7767-7770.
79. Karimi, B.; Zareyee, D. *Synthesis* **2003**, *12*, 1875-1877.
80. Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Karimi, A. *Synthesis* **2008**, *16*, 2543-2546.
81. Sousa, S. C. A.; Fernandes, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6872-6876.

- 82.** Ding, F.; Jiang, Y.; Gan, S.; Bao, R. L.-Y.; Lin, K.; Shi, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3427-3430.
- 83.** Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4457-4463.
- 84.** Zafrani, Y.; Yeffet, D.; Sod-Moriah, G.; Berliner, A.; Amir, D.; Marciano, D.; Gershonov, E.; Saphier, S. *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 797-804. b) Sessler, C.D.; Rahm, M.; Becker, S.; Goldberg, J. M.; Wang, F.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 9325-9332. c) Belhomme, M.-C.; Poisson, T.; Pannecoucke, X. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7205-7211.
- 85.** a) Toulgoat, F.; Alazet, S.; Billard, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2415-2428. b) Xu, X.-H.; Matsuzaki, K.; Shibata, N. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 731-764. c) Barata-Vallejo, S.; Bonesi, S.; Postigo, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 7150-7182.
- 86.** a) Besset, T.; Jubault, P.; Pannecoucke, X.; Poisson, T. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 1004-1010. b) Tlili, A.; Toulgoat, F.; Billard, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 11726-11735.
- 87.** Buzard, D. J.; Kim, S. H.; Lehmann, J.; Han, S.; Calderon, I.; Wong, A.; Kawasaki, A.; Narayanan, S.; Bhat, R.; Gharbaoui, T.; Lopez, L.; Yue, D.; Whelan, K.; Al-Shamma, H.; Unett, D. J.; Shu, H.-H.; Tung, S.-F.; Chang, S.; Chuang, C.-F.; Morgan, M.; Sadeque, A.; Chu, Z.-L.; Leonard, J. N.; Jones, R. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 4332-4335.
- 88.** Limat, D.; Guggisberg, G.; Schlosser, M. *Liebigs Ann.* **1995**, 849-853.
- 89.** Quan, H.-D.; Quan, Tamura, M.; Murata, J.; Gao, R.-X.; Sekiya, A. *J. Fluorine Chem.* **2000**, 106, 121-125.
- 90.** Hasegawa, M.; Ishii, H.; Cao, Y.; and Fuchigami, T. *J. Electrochem.Soc.* **2006**, 153, D162.
- 91.** Huang, X.; Liu, W.; Hooker, J. M. Groves, J. T. *Angew.Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 5241-5245.
- 92.** Matthews, D. P.; Waid, P. P.; Sabol, S.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5177-5180.
- 93.** Cheng, J.; Roush, W. R. *Org. Synth.* **2002**, 78, 169-172.
- 94.** Le (chlorométhyl)(phényl)sulfane est disponible commercialement ([7205-91-6], 6,9 euros/g chez Fisher Scientific).
- 95.** Montgomery, T. D.; Rawal, V. H. *Org. Synth.* **2013**, 90, 130-144.

- 96.** Alternativement, le sulfane **219** peut être synthétisé en seulement 8h et en une étape, à partir du thioanisole et en présence du 1-fluoropyridinium triflate, un réactif cependant onéreux (69.4 euros/g chez Fisher Scientific) ; voir : Umemoto, T.; Tomizawa, G. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 3625-3629.
- 97.** Carbonnel, E.; Pannecoucke, X.; Besset, T.; Jubault, P.; Poisson, T. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 2491-2493.
- 98.** Ilardi, E. A.; Vitaku, E.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2832-2842.
- 99.** Toulgoat, F.; Alazet, S.; Billard, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2415-2428.
- 100.** Xu, X.-H.; Matsuzaki, K.; Shibata, N. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731-764.
- 101.** Barata-Vallejo, S.; Bonesi, S.; Postigo, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7150-7182.
- 102.** Xiong, H.-Y.; Pannecoucke, X.; Besset, T. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16734-16749.
- 103.** Pickersgill, I. F.; Marchington, A. P.; Rayner, C. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2597-2598.
- 104.** Nomura, Y.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1885-1889 et références citées.
- 105.** Yang, Y.-D.; Lu, X.; Liu, G.; Tokunaga, E.; Tsuzuki, S.; Shibata, N. *ChemistryOpen* **2012**, *1*, 221-226 et références citées.
- 106.** Schweizer, E.; Hoffmann-Röder, A.; Schärer, K.; Olsen, J. A.; Fäh, C.; Seiler, P.; Obst-Sander, U.; Wagner, B. R.; Kansy, M.; Diederich, F. O. *ChemMedChem* **2006**, *1*, 611-621.
- 107.** Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529-2591.
- 108.** Blackburn, G. M.; Kent, D. E.; Kolkman, F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1188-1190.
- 109.** Thatcher, G.; Campbell, A. S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2272-2281.
- 110.** Burke, T. R.; Smyth, M. S.; Otake, A.; Nomizu, M.; Roller, P. R.; Wolf, G.; Case, R.; Soelson, S. E. *Biochemistry* **1994**, *33*, 6490-6494.
- 111.** Bialy, L.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3814-3839.
- 112.** Combs, A. P. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2333-2344.
- 113.** Exemples sélectionnés : a) Yokomatsu, T.; Suemune, K.; Murano, T.; Shibuya, S.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7207-7211. b) Yokomatsu, T.; Murano, T.; Suemune, K.; Shibuya, S.

Tetrahedron **1997**, *53*, 815-822. c) Feng, Z.; Chen, F.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1938-1941. d) Jiang, X.; Chu, L.; Qing, F.-L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2870-2873. e) Feng, Z.; Min, Q.-Q.; Xiao, Y.-L.; Zhang, B.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1669-1673. f) Bayle, A.; Cocard, C.; Nicolas, C.; Martin, O. R.; Poisson, T.; Pannecoucke, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3787-3792. g) Ivanova, M. V.; Bayle, A.; Besset, T.; Poisson, T.; Pannecoucke, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13406-13410. h) Feng, F.; Xiao, Y.-L.; Zhang, X. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 466-469. i) Ivanova, M. V.; Bayle, A.; Besset, T.; Pannecoucke, X.; Poisson, T. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 10284-10293. j) Ivanova, M. V.; Bayle, A.; Besset, T.; Pannecoucke, X.; Poisson, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *23*, 17318-17338. k) Ivanova, M. V.; Bayle, A.; Besset, T.; Pannecoucke, X.; Poisson, T. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 17318-17338. l) Ivanova, M. V.; Besset, T.; Pannecoucke, X.; Poisson, T. *Synthesis* **2018**, *50*, 778-784.

114. Ivanova, M. V.; Bayle, A.; Besset, T.; Pannecoucke, X.; Poisson, T. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 10284-10293.

115. Exemples sélectionnés : a) Burton, D. J.; Flynn, R. M. *J. Fluorine Chem.* **1977**, *10*, 329-332. b) Bigge, C. F.; Drummond, J. T.; Johnson, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7013-7016.

116. Exemples sélectionnés : a) Berkowitz, D. B.; Eggen, M.; Shen, Q.; Sloss, D. G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6174-6176. b) Waschbüch, R.; Samadi, M.; Savignac, P. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *529*, 267-278. c) Ozouf, P.; Binot, G.; Pommelet, J.-C.; Lequeux, T. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3747-3750. d) Kosobokov, M. D.; Dilman, A. A.; Struchkova, M. I.; Belyakov, P. A.; Hu, J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2080-2086. e) Chen, Q.; Zhou, J.; Wang, Y.; Wang, C.; Liu, X.; Xu, Z.; Lin, Li.; Wang, R. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4212-4215. f) Ye, Z.; Gettys, K. E.; Shen, X.; Dai, M.; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6074-6077. g) Ivanova, M. V.; Bayle, A.; Besset, T.; Pannecoucke, X.; Poisson, T. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 17318-17338.

117. Exemples sélectionnés: a) Blackburn, M. G.; England, D. A.; Kolkman, F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, *0*, 930-932. b) Difgerding, E.; Duthaler, R. O.; Krieger, A.; Rüegg, G. M.; Schmidt, C. *Synlett.* **1991**, 395-396. c) Szewczyk, M. Z.; Rapp, M.; Virieux, D.; Pirat, J.-L.; Koroniak, H. *New. J. Chem.* **2017**, *41*, 6322-6333.

118. Exemples sélectionnés : a) Yang, Z.-Y.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5125-5132. b) Lequeux, T.; Lebouc, F.; Lopin, C.; Yang, H.; Gouhier, G.; Piettre, S. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 185-188. c) De Schutter, C.; Pfund, E.; Lequeux, T. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5920-5926. d) Huang, W.; Chen, J.; Hong, D.; Chen, W.; Cheng, X.; Tian, Y.; Li, G. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 578-587.

119. Résultats non publiés.

120. Pour une revue voir : Rosen, B. M.; Quasdorf, K. W.; Wilson, D. A.; Zhang, N.; Resmerita, A.-M.; Garg, N. K.; Percec, V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1346-1416. Exemples récents sélectionnés : a) Biswas, S.; Weix, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16192-16197. b) Liang, Y.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5520-5524. c) Liang, Y.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9047-9051. d) Shi, H.; Dai, W.; Wang, B.; Cao, S. *Organometallics*, **2018**, *37*, 459-463.

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

122. a) Lequeux, T.; Lebouc, F.; Lopin, C.; Yang, H.; Gouhier, G.; Piettre, S. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 185-188. b) Henry-dit-Quesnel, A.; Toupet, L.; Pommelet, J.-C.; Lequeux, T. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2486-2491. c) De Schutter, C.; Pfund, E.; Lequeux, T. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5920-5926.

123. Xiong, H.-Y.; Bayle, A.; Pannecoucke, X.; Besset, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13490-13494.

124. Ivanova, M. V.; Bayle, A.; Besset, T.; Pannecoucke, X.; Poisson, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2475-2480.

125. Tredwell, M.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11426-11437.

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

127. a) Wood, K. A.; Hoskin, P. J.; Saunders, M. I. *Clin. Oncol.* **2007**, *19*, 237-255. b) Weber, W. A. *J. Clin. Oncol.* **2006**, *24*, 3282-3292. c) Oriuchi, N.; Higuchi, T.; Ishikita, T.; Miyakubo, M.; Hanaoka, H.; Iida, Y.; Endo, K. *Cancer Sci.* **2006**, *97*, 1291-1297.

128. a) Schwaiger, M.; Ziegler, S.; Nekolla, S. G. *J. Nucl. Med.* **2005**, *46*, 1664-1678. b) Di Carli, M. F.; Dorbala, S.; Meserve, J.; El Fakhri, G.; Sitek, A.; Moore, S. C. *J. Nucl. Med.* **2007**, *48*, 783-793. c) deKemp, R. A.; Yoshinaga, K.; Beanlands, S. B. *J. Nucl. Cardiol.* **2007**, *14*, 380-397.

129. a) Herholz, K.; Heiss, W. D. *Mol. Imaging Biol.* **2004**, *6*, 239-269. b) Wu, C.; Pike, V. W.; Wang, Y. *Curr. Top. Dev. Biol.* **2005**, *70*, 171-213. c) Cai, L.; Innis, R. B.; Pike, V. W. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 19-52. d) Nordberg, A. *Lancet Neurol.* **2004**, *3*, 519-527.

130. a) Wang, J. L.; Maurer, L. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1053-1075. b) Aboagye, E. O.; Price, P. M.; Jones, T. *Drug Discovery Today* **2001**, *6*, 293-302. c) Gee, D. *Br. Med. Bull.*

2003, 65, 169-177. d) Lever, J. R. *Curr. Pharm. Des.* **2007**, 13, 33-49. e) Matthews, P. M.; Rabiner, E. A.; Passchier, J.; Gunn, R. N. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2012**, 73, 175-186.

131. a) Pacák, J.; Točík, Z.; Černý, M. *J. Chem. Soc. D.* 1969, 77. b) Ido, T.; Wan, C.-N.; Casella, V.; Fowler, J. S.; Wolf, A. P. *J. Label. Compd. Radiopharm.* 1978, 14, 175-183.

132. a) Savir-Baruch, B.; Zanoni, L.; Schuster, D. M. *PET Clin.* **2017**, 12, 145-157. b) Parent, E. E.; Schuster, M. *J. Nucl. Med.* **2018**, 59, 733-739. c) Zanoni, L.; Bossert, I.; Matti, A.; Schiavina, R.; Pultrone, C.; Fanti, S.; Nanni, C. *Future Oncol.* **2018**, 14, 1101-1115.

133. a) Rapp, M.; Heinzl, A.; Galldicks, N.; Stoffels, G.; Felsberg, J.; Ewelt, C.; Sabel, M.; Steiger, H. J.; Reifenberger, G.; Beez, T.; Coenen, H. H.; Floeth, F. W.; Langen, K.-J. *J. Nucl. Med.* **2013**, 54, 229-235. b) Galldicks, N.; Stoffels, G.; Filss, C.; Rapp, M.; Blau, T.; Tscherpel, C.; Ceccon, G.; Dunkl, V.; Weinzierl, M.; Stoffel, M.; Sabel, M.; Fink, G. R.; Shah, N. J.; Langen, K.-J. *Neuro Oncol.* **2015**, 17, 1293-1300.

134. a) Joshi, A. D.; Pntecorvo, M. J.; Clark, C. M.; Carpenter, A. P.; Jennings, D. L.; Sadowsky, C. H.; Adler, L. P.; Kovnat, K. D.; Seibyl, J. P.; Arora, A.; Saha, K.; Burns, J. D.; Lowrey, M. J.; Mintun, M. A.; Skovronsky, D. M.; the Flortetapir F 18 Study Investigators *J. Nucl. Med.* **2012**, 53, 378-384. b) Yang, L.; Rieves, D.; Ganley, C. *N. Engl. J. Med.* **2012**, 367, 885-887.

135. a) Zeng, F.; Goodman, M. M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2013**, 13, 909-919. b) Snellman, A.; Rokka, J.; López-Picón, F. R.; Eskola, O.; Salmona, M.; Forloni, G.; Scheinin, M.; Solin, O.; Rinne, J. O.; Haaparanta-Solin, M. *EJNMMI Res.* **2014**, 4, 37. c) Thal, D. R.; Beach, T. G.; Zanette, M.; Heurling, K.; Charkrabarty, A.; Ismail, A.; Smith, A. P. L.; Buckley, C. *Alzheimers Dement.* **2015**, 11, 975-985.

136. a) Ferrieri, R. *A Handbook of Radiopharmaceuticals, Radiochemistry and Applications* Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, 229-282. b) Roberts, A. D.; Barnhart, T. E.; Nickles, R. J. *Isotope Production for Medical Applications* Springer: Heidelberg, **2005**.

137. Gerstenberger, M. R. C.; Haas, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, 20, 647- 667.

138. Füchtner, F.; Preusche, S.; Mading, P.; Zessin, J.; Steinbach, J. *Nuklearmedizin* **2008**, 47, 116-119.

139. Exemples récents sélectionnés : a) Shi, H.; Braun, A.; Wang, Lu.; Liang, S. H.; Vasdev, N.; Ritter, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 55, 10786-10790. b) Beyzavi, H. M.; Mandal, D.; Strebl, M. G.; Neumann, C. N.; D'Amato, E. M.; Chen, J.; Hooker, J. M.; Ritter, T. *ACS Cent. Sci.* **2017**, 3, 944-948. c) Strebl, M. G.; Campbell, A. J.; Zhao, W.-N.; Schroeder, F. A.; Riley, M. M.; Chindavong, P. S.; Morin, T. M.; Haggarty, S. J.; Wagner, F. F.; Ritter, T.; Hooker, J.

- M. *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 1006-1014. d) Taylor, N. J.; Emer, E.; Preshlock, S.; Schedler, M.; Tredwell, M.; Verhoog, S.; Mercier, J.; Genicot, C.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8267-8276. e) Khotavivattana, T.; Calderwood, S.; Verhoog, S.; Pfeifer, L.; Preshlock, S.; Vasdev, N.; Collier, T. L.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 568-571.
- 140.** Brooks, F. A.; Topczewski, J. J.; Ichiishi, N.; Sandford, M. S.; Scott, P. J. H. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4545-4543.
- 141.** Khotavivattana, T.; Verhoog, S.; Tredwell, M.; Pfeifer, L.; Calderwood, S.; Wheelhouse, K.; Lee Collier, T.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9991-9995.
- 142.** Zheng, J.; Wang, L.; Lin, J.-H.; Xiao, J.-C.; Liang, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13236-13240.
- 143.** a) Boiko, V. N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 880-921. b) Landelle, G.; Panossian, A.; Pazenok, S.; Vors, J.-P.; Leroux, F. R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2476-2536. c) Toulgoat, F.; Alazet, S.; Billard, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2415-2428. d) Xu, X.-H.; Matsuzaki, K.; Shibata, N. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731-764. e) Shao, X.; Xu, C.; Lu, L.; Shen, Q. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1227-1236. f) Xiong H.-Y.; Besset, T.; Cahard, D.; Pannecoucke, X. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4204-4212. g) Barata-Vallejo, S.; Bonesi, S.; Postigo, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7150-7182. h) Zheng, H.; Huang, Y.; Weng, Z. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1397-1409. i) Gelat, F.; Poisson, T.; Biju, A. T.; Pannecoucke, X.; Besset, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3693-3696.
- 144.** Leo, A.; Hansch, C.; Elkins, D. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 525-616. b) Hansch, C.; Leo, A.; Unger, S. H.; Kim, K. H.; Nikaitani, D.; Lien, E. J. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207-1216. c) Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195.
- 145.** a) André, J. N.; Dring, L. G.; Gillet, G.; Mas-Chamberlin, C. *Br. J. Pharmacol.* **1979**, *66*, 506P. b) Silverstone, T.; Fincham, J.; Plumley, J. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1979**, *7*, 353-356.
- 146.** a) Laczay, P.; Vörös, G.; Semjén, G. *Int. J. Parasitol.* **1995**, *25*, 753-756. b) Pommier, P.; Keïta, A.; Wessel-Robert, S.; Dellac, B.; Mundt, H. C. *Rev. Med. Vet.* **2003**, *154*, 41-46.
- 147.** Jimonet, P.; Audiau, F.; Barreau, M.; Blanchard, J. C.; Boireau, A.; Bour, Y.; Coléno, M. A.; Doble, A.; Doerflinger, G.; Hu, C. D.; Donat, M. H.; Duchesne, J. M.; Ganil, P.; Guérémy, C.; Honoré, E.; Just, B.; Kerphirique, R.; Gontier, S.; Hubert, P.; Laduron, P. M.; Le Blevec, J.; Meunier, M.; Miquet, J. M.; Nemecek, C.; Pasquet, M.; Piot, O.; Pratt, J.; Rataud, J.; Reibaud, M.; Stutzmann, J. M.; Mignani, S. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2828-2843.

- 148.** Verhoog, S.; Wee Kee, C.; Wang, Y.; Khotavivattana, T.; Wilson, T. C.; Kersemans, V.; Smart, S.; Tredwell, M.; Davis, B. G.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1572-1575.
- 149.** Schwarzenboeck, S. M.; Rauscher, I.; Bluemel, C.; Fendler, W. P.; Rowe, S. P.; Pomper, M. G.; Asfhar-Oromieh, A.; Herrmann, K.; Eiber, M. *J. Nucl. Med.* **2017**, *58*, 1545-1552.
- 150.** Huiban, M.; Tredwell, M.; Mizuta, S.; Wan, Z.; Zhang, X.; Lee Collier, T.; Gouverneur, V.; Passchier, J. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 941-944.
- 151.** Rühl, T.; Rafique, W.; Lien, V. T.; Riss, P. J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6056-6059.
- 152.** Van der Born, D.; Sewing, C.; Herscheid, J. D. M.; Windhorst, A. D.; Orru, R. V. A.; Vugts, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11046-11050.
- 153.** Verhoog, S.; Pfeifer, L.; Khotavivattana, T.; Calderwood, S.; Lee Collier, T.; Wheelhouse, K.; Tredwell, M.; Gouverneur, V. *Synlett* **2016**, *27*, 25-28.
- 154.** a) Zanardi, A.; Novikov, M. A.; Martin, E.; Benet-Buchholz, J.; Grushin V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20901. b) Novak, P.; Lishchynskyi, A.; Grushin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7767.
- 155.** Russel, J.; Roques, N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13771.
- 156.** La solution basique utilisée pour éluer le $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ est constituée d'1 mL d'un mélange $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 9:1 contenant 3,5 mg de K_2CO_3 et 15 mg de K_{222} .
- 157.** Carbonnel, E.; Besset, T.; Poisson, T.; Labar, D.; Pannecoucke, X.; Jubault, P. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5706-5709.
- 158.** Tomita, R.; Al-Maharik, N.; Rodil, A.; Bühl, M.; O'Hagan, D. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *18*, 1113-1117.
- 159.** Le 1,1-dibromoéthane (CAS n° 557-91-5) est commercialement disponible chez TCI au prix de 21,6 euros/g.

ANNEXES

Élodie CARBONNEL – 25 ans
1 rue Tesnière 76130 Mont-Saint-Aignan France
06 66 32 35 39
elodie.carbonnel@insa-rouen.fr

EXPÉRIENCES PROFESSIONNELLES

- Sept. 2018 - Actuel **Sanofi (Sisteron, France)**
Cadre Ingénieur de Recherche
- 2015-présent **Doctorat de Chimie Organique à l'UMR 6014-COBRA, CNRS, INSA et Université de Rouen (France) en collaboration avec le Dr D. Labar, pôle IREC-MIRO (Belgique)**
« Mise au point de réactifs électrophiles & leur application, synthèse de molécules contenant le groupement SCF₃ radiomarqué » - Pr. X. Pannecoucke, Pr. P. Jubault, Dr. T. Poisson, Dr. T. Besset
Synthèse multi-étapes – méthodologie – chimie du fluor – radiochimie – purification – analyses
- Fév.-Juil. 2015 **Actelion Pharmaceuticals (Allschwill, Suisse)**
« Synthèse de nouveaux composés adressés au système nerveux central » - Dr. R. Siegrist
Études de RSA – synthèse multi-étapes – purification – analyses
- Mai-Août 2014 **VFP Therapies (Rouen, France)**
« Synthèse d'inhibiteurs des récepteurs sérotoninergiques 5-HT » - Dr. V. Gembus
Synthèse multi-étapes – purification – analyses
- Juin-Sept. 2013 **Laboratoires Servier Industrie (Gidy, France)**
« Validation de nettoyage, détermination de la limite de détection d'un principe actif » - M. O. Blancheton
HPLC – conductimétrie – rédaction de procédures – rédaction de rapports

FORMATION

- 2015-présent **Doctorat de Chimie Organique**
UMR 6014-COBRA, CNRS, INSA et Université de Rouen (France)
- 2012-2015 **Diplôme d'ingénieur mention Chimie et Procédés**
INSA de Rouen (France)
- 2014-2015 **Master 2 Recherche Chimie Organique**
Université de Rouen (France), mention bien
- 2010-2012 **Diplôme Universitaire et Technologique de Chimie**
Institut Universitaire de Technologie de Rouen

COMPÉTENCES TECHNIQUES ET LANGUES

▪ Scientifiques
RMN (¹H, ¹³C, ¹⁹F), **IR**, **GC-MS**, **LC-MS**, **HPLC**, **HPLC-prep**, **boîte à gants**

▪ Informatiques
Office, ChemDraw, SciFinder, MestReNova, LabView

▪ Langues
Français (langue maternelle)
Anglais (TOEIC, 2014, 830/900)

THÉMATIQUES DE RECHERCHE

Chimie organique du fluor

Méthodologie

Synthèse multi-étapes

Radiochimie

Publications

1. An electrophilic reagent for the synthesis of OCHFMe-containing molecules.
Chem Commun. **2018**, *54*, 2491.
E. Carbonnel, X. Pannecoucke, T. Besset, P. Jubault, T. Poisson.
2. ¹⁸F-Fluoroform: a ¹⁸F-trifluoromethylating agent for the synthesis of SCF₂¹⁸F-aromatic derivatives.
Chem Commun. **2017**, *53*, 5706.
E. Carbonnel, T. Besset, T. Poisson, D. Labar, X. Pannecoucke, P. Jubault.
3. A Borrowing Hydrogen Approach to the Synthesis of RS-67,333.
Synthesis **2017**, *49*, 2057.
E. Carbonnel, F. Alix, V. Gembus.

Communications orales

- 2017
2 au 5 Avril ¹⁸F-Fluoroform: a ¹⁸F-trifluoromethylating agent for the synthesis of SCF₂¹⁸F-aromatic derivatives.
École de catalyse, [CHARM3AT 2017](#) (Cabourg France).
- 2017
15 au 18 Mai ¹⁸F-Fluoroform: a ¹⁸F-trifluoromethylating agent for the synthesis of SCF₂¹⁸F-aromatic derivatives.
[CFCF 2017](#) (Murol, France).

Communications par poster

- 2016
18 Novembre HCF₂¹⁸F, a convenient reagent for the metal-free synthesis of aryl-SCF₂¹⁸F.
[MedChem 2016, PET & Imaging](#) (Mont-Saint-Guibert, Belgique)
E. Carbonnel, V. Grégoire, D. Labar, T. Besset, T. Poisson, P. Jubault, X. Pannecoucke.
- 2017
19 Juin HCF₂¹⁸F, a convenient reagent for the metal-free synthesis of aryl-SCF₂¹⁸F.
[JEDNC 2017](#), (Mont-Saint-Aignan, France).
E. Carbonnel, V. Grégoire, D. Labar, T. Besset, T. Poisson, P. Jubault, X. Pannecoucke.

ENSEIGNEMENTS ET SUPERVISION D'ÉTUDIANTS

- 2017-2018 **Travaux pratiques** de chimie inorganique (première année de cycle ingénieur - INSA Rouen)
- 2016-2017 **Supervision** d'une étudiante (deuxième année de cycle ingénieur - INSA Rouen), **travaux dirigés et travaux pratiques** de chimie générale (première année de classe préparatoire - INSA Rouen)
- 2015-2016 **Supervision au laboratoire** de deux étudiantes (deuxième année de cycle d'ingénieur - INSA Rouen et Licence 2 - Université de Rouen)

BOURSES ET RÉCOMPENSES

- 2017 & 2018 **Bourse GIS « bourse de voyage »** accordée par le Réseau Français du Fluor

INTERVENTIONS

- 15/12 2015 « Les Sciences de l'Ingénieur au Féminin » - **Intervenante** - Lycée Blaise Pascal Rouen (76)
- 22/02 2018 « Ingénieur(e), pourquoi pas toi ? » - **Intervenante** – UniLaSalle Mont-Saint-Aignan (76)

RÉFÉRENCES

Dr. Vincent GEMBUS – Directeur Scientifique
vgembus@vfp-therapies.com
VFP Therapies (Rouen, France)

Pr. Philippe Jubault
philippe.jubault@insa-rouen.fr
UMR 6014, COBRA, IRCOF

Dr. Romain Siegrist – Chef de laboratoire
Actelion Pharmaceuticals (Allschwill, Switzerland)
romain.siegrist@actelion.com

Résumé

L'atome de fluor est omniprésent dans plusieurs domaines grâce à sa capacité à moduler les propriétés biologiques et physicochimiques d'une molécule. De ce fait, la demande en molécules originales ne cesse de croître. Dans ce contexte, la synthèse de nouveaux réactifs fluorés et le développement de nouvelles méthodologies de synthèse pour introduire ces motifs fluorés suscite un fort intérêt. La première partie de cette thèse a été consacrée à l'élaboration d'un réactif inédit, source de CHFMe, et l'étude de sa réactivité. Cela a permis d'accéder à des composés substitués par un groupement OCHFMe, une classe de dérivés sous-explorée et pourtant prometteuse en chimie médicinale (Chapitre 2). Le chapitre 3 a été dédié au groupement $\text{CF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$, un motif d'intérêt grâce à son bioisostérisme avec le groupement phosphate. L'étude d'une voie d'accès directe aux molécules aliphatiques comportant le groupement $\text{CF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$ a été étudiée. Enfin, en collaboration avec l'Université Catholique de Louvain, l'étude de nouveaux groupements fluorés radiomarqués a été réalisée. En effet, le chapitre 4 a porté sur le développement d'une méthodologie permettant de synthétiser des molécules comportant un motif $\text{SCF}_2^{18}\text{F}$, combinant ainsi les propriétés du motif émergent SCF_3 à celles du fluor 18.

Abstract

The fluorine atom is ubiquitous in several fields thanks to its unique feature to modulate the chemical, biological and physical properties of a molecule. Thus, the demand for original fluorinated molecules is steadily increasing. In this context, a special attention has been paid to the synthesis of new fluorinated reagents as well as the development of new methodologies to introduce fluorinated motifs. The first part of this PhD thesis focused on the design of an unprecedented CHFMe-containing reagent and the study of its reactivity. A new access to OCHFMe-containing molecules was possible, an underexplored class of compounds despite their potential in medicinal chemistry (Chapter 2). The chapter 3 was dedicated to the $\text{CF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$ moiety, which is of high importance due to its bioisosterism with the phosphonate group. A direct pathway toward the synthesis of aliphatic $\text{CF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$ -containing molecules was investigated. Finally, in collaboration with the Université Catholique de Louvain, the design of new radiolabeled fluorinated groups was studied. Indeed, the chapter 4 was devoted to the development of a methodology to access $\text{SCF}_2^{18}\text{F}$ -containing molecules, combining hence the properties of the emerging moiety SCF_3 with the ones of the ^{18}F atom.