



HAL
open science

Synthèse d'halogénures tertiaires aliphatiques

Xavier Bertrand

► **To cite this version:**

Xavier Bertrand. Synthèse d'halogénures tertiaires aliphatiques. Chimie organique. Université de Bordeaux; Université Laval (Québec, Canada), 2024. Français. NNT : 2024BORD0033 . tel-04547854

HAL Id: tel-04547854

<https://theses.hal.science/tel-04547854>

Submitted on 16 Apr 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.



THÈSE EN COTUTELLE PRÉSENTÉE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
ET DE L'UNIVERSITÉ LAVAL

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES CHIMIQUES

FACULTÉ DES ÉTUDES SUPÉRIEURES ET POSTDOCTORALES

SPÉCIALITÉ CHIMIE ORGANIQUE

Par Xavier BERTRAND

SYNTHÈSE D'HALOGÉNURES TERTIAIRES ALIPHATIQUES

Sous la direction de Jean-François PAQUIN
et de Laurent CHABAUD

Soutenue le : 11/03/2024

Membres du jury :

M. PAQUIN, Jean-François
M. CHABAUD, Laurent

Professeur, Université Laval
Chargé de Recherches CNRS,
Université de Bordeaux

Directeur
Co-directeur

M. THIBAudeau, Sébastien
M. COLLINS, Shawn
M. GIGUÈRE, Denis
M. REVOL, Guillaume

Professeur, Université de Poitiers
Professeur, Université de Montréal
Professeur, Université Laval
Docteur, OmegaChem

Président de Jury
Rapporteur
Examineur
Examineur

SYNTHÈSE D'HALOGÉNURES TERTIAIRES ALIPHATIQUES

Les halogènes présentent des propriétés très intéressantes en chimie organique. L'incorporation de ceux-ci sur des molécules organiques permet de modifier leurs propriétés et les rend indispensables dans plusieurs domaines tels que la chimie pharmaceutique, l'agrochimie et la science des matériaux. En plus de cela, ils sont de très bons intermédiaires de synthèse pour l'obtention de produits hautement fonctionnalisés. Cette thèse portera donc sur le développement de nouvelles méthodes pour l'incorporation d'halogènes à partir de produits de départ simples.

Dans le premier projet, une réaction d'hydrofluoration a été développée. Cela permet d'incorporer un atome de fluor sur diverses molécules, à partir d'alcènes qui sont facilement accessibles. Les conditions réactionnelles sont une combinaison entre un acide fort, l'acide méthanesulfonique et une source de fluorure, $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$. Les conditions ont pu être appliquées à des alcènes comportant une vaste gamme de groupements fonctionnels. La réaction n'est toutefois compatible qu'avec les alcènes 1,1-disubstitués et trisubstitués. Les rendements obtenus sont généralement bons et comparables à ceux obtenus avec les autres méthodes de la littérature. Dans le deuxième projet, une modification des conditions réactionnelles du premier projet a été réalisée pour permettre l'hydrochloration, l'hydrobromation et l'hydroiodation d'alcènes. Les composés halogénés sont obtenus dans d'excellents rendements, généralement sans purification. Des études mécanistiques ont été effectuées et montre que la réaction est favorisée par la formation d'un intermédiaire acétate, qui provient de la réaction entre le substrat et le solvant, l'acide acétique. Enfin, un exemple de deutérochloration a également été montré. Pour ce qui est du troisième projet, nous nous sommes intéressés à la déoxyfluoration d'alcools. L'objectif était de compléter les méthodes présentes dans la littérature qui permettent la transformation sur des alcools primaires et secondaires, mais qui sont souvent problématiques pour les alcools tertiaires. En modifiant les conditions réactionnelles du premier projet, nous avons été en mesure de développer une réaction de déoxyfluoration d'alcools tertiaires qui donne d'excellents rendements. La réaction est compatible avec une vaste gamme de groupements fonctionnels, et les produits fluorés correspondants sont obtenus généralement sans purification. Une extension de la méthode pour d'autres types de liaison C–O a aussi été effectuée. Enfin, des études mécanistiques ont été réalisées et ont permis de déterminer que la réaction se déroule via une séquence d'élimination puis d'hydrofluoration. Une modification des conditions réactionnelles de déoxyfluoration a également été effectuée pour les rendre compatibles avec les méthodes de radiofluoration.

Mots clés : Hydrofluoration, Hydrohalogénéation, Déoxyfluoration, Composés organofluorés, Composés halogénés

SYNTHESIS OF TERTIARY ALKYL HALIDES

Halides have very interesting properties in organic chemistry. Organic molecules that bear halides have modified properties which make them interesting in many fields of chemistry such as pharmaceuticals, agrochemicals, and material science. Moreover, they are useful intermediate for the synthesis of a vast array of highly functionalized molecules. This thesis will therefore report on the development of new reaction for the incorporation of halides starting from abundant molecules such as alkenes and alcohols.

The first project focused on the development of an hydrofluorination reaction. This allowed for the easy incorporation of a fluorine atom on various molecules starting from easily available alkenes. The reaction uses a combination of a strong acid, methanesulfonic acid, and a fluoride source, triethylamine trihydrofluoride. These conditions were compatible with a wide range of functional groups. However, the reaction was limited to 1,1-disubstituted and trisubstituted alkenes. The yields are generally good and similar to those of other reported methods. For the second project, a modification of the reaction conditions from the first project was performed to allow for the hydrochlorination, hydrobromination and hydroiodination of alkenes. The corresponding halides are obtained in excellent yields, usually without purification. Mechanistic studies have shown that the solvent, acetic acid, plays a role in the stabilization of the carbocation. Finally, an example of deuteriochlorination has been reported using deuterated acetic acid. In the third project, we focused on the transformation of alcohols into fluorides. The main objective of this project was to complement the existing methods of deoxyfluorination which work generally well on primary and secondary alcohols, but not so much on tertiary alcohols. By modifying the conditions from the first project, we were able to develop a deoxyfluorination reaction that gives tertiary fluorides in excellent yields. The reaction is compatible with a vast array of functional groups and the products are usually obtained without purification. The reaction has been extended for the fluorination of other C–O bonds such as ethers and esters. Mechanistic studies have been performed and show that the reaction proceeds in two steps via an elimination/hydrofluorination pathway. Finally, a modification of these conditions has been done to allow for an adaptation of this reaction in radiofluorination of alcohols.

Keywords: Hydrofluorination, Hydrohalogenation, Deoxyfluorination, Organofluorine compounds, Organohalides

Unité de recherche

Institut des Sciences Moléculaires, Unité Mixte de Recherche CNRS UMR n°5255,
Université de Bordeaux.

Adresse Postale : Bâtiment A12, 351 Cours de la Libération 33405 Talence

Table des matières

Table des matières	iv
Liste des figures	viii
Liste des tableaux	ix
Liste des schémas	xi
Liste des abréviations, sigles, acronymes.....	xiv
Remerciements	xvii
Introduction	1
Fluor et composés fluorés	1
Propriétés du fluor	1
Propriétés des composés organofluorés	2
Le fluor en chimie médicinale.....	5
Isotopes du fluor.....	7
Réactifs de fluoration	8
Le chlore, le brome et l'iode	10
Réactions sur les composés halogénés	14
Les alcènes	15
Utilisations des alcènes	15
Synthèse d'alcènes	16
Réaction d'addition sur des alcènes	18
Les alcools.....	19
Chimie en flux continu.....	20
Objectifs	22
Chapitre 1 Hydrofluoration d'alcènes.....	24
1.1 État de l'art.....	24
1.1.1 Hydrofluoration nucléophile	24
1.1.2 Hydrofluoration électrophile et radicalaire	28
1.2 Objectifs	32
1.3 Optimisation.....	33
1.3.1 Optimisation de la source de fluorure	33
1.3.2 Optimisation de l'acide	34
1.3.3 Optimisation de l'additif	36
1.3.4 Optimisation du solvant	36
1.3.5 Optimisation du temps et de la température	37
1.3.6 Tests de reproductibilité	38

1.3.7	Réoptimisation du solvant.....	39
1.3.8	Optimisation du nombre d'équivalents	40
1.3.9	Optimisation du réacteur	41
1.4	Synthèse des alcènes	42
1.5	Étendue de la réaction	46
1.6	Adaptation en flux continu.....	50
1.7	Conclusion.....	53
1.8	Partie expérimentale.....	54
1.8.1	General information	54
1.8.2.	Synthesis of starting material	55
1.8.3.	Hydrofluorination reaction.....	65
1.8.4.	Continuous flow reaction	73
Chapitre 2	Hydrohalogénéation d'alcènes	74
2.1	État de l'art.....	74
2.1.1	Hydrochloration d'alcènes	75
2.1.2	Hydrobromation d'alcènes	79
2.1.3	Hydroiodation d'alcènes	81
2.2	Objectif.....	82
2.3	Optimisation.....	83
2.3.1	Optimisation de la source de chlorure.....	83
2.3.2	Optimisation du temps de réaction.....	85
2.3.3	Optimisation du solvant	86
2.3.4	Optimisation du temps	87
2.3.5	Réoptimisation de la source de chlorure	87
2.3.6	Optimisation du nombre d'équivalents	88
2.3.7	Optimisation de la concentration.....	89
2.4	Synthèse des alcènes	91
2.5	Étendue de la réaction	92
2.6	Études mécanistiques	96
2.7	Hydrobromation et hydroiodation d'alcènes.....	98
2.7.1	Optimisation de la source de bromure.....	98
2.7.2	Optimisation de la source d'iodure	99
2.7.3	Étendue de la réaction	100
2.8	Réaction secondaire.....	102
2.9	Hydrofluorination d'alcènes.....	104
2.10	Conclusion.....	105

2.11	Partie expérimentale.....	106
2.11.1	General information.	106
2.11.2	Synthesis of starting material	107
2.11.3	Hydrochlorination reaction.....	108
2.11.4	Hydrobromination reaction	113
2.11.5	Hydroiodination reaction.....	116
Chapitre 3	Déoxyfluoruration d'alcools.....	119
3.1	État de l'art.....	119
3.1.1	Réactifs de déoxyfluoruration S-F	119
3.1.2	Réactifs de déoxyfluoruration N-C-F.....	121
3.1.3	Autres réactifs	121
3.1.4	Déoxyfluoruration d'alcools tertiaires	124
3.2	Objectif.....	128
3.3	Optimisation	128
3.3.1	Optimisation de la source d'acide et de fluorure.....	129
3.3.2	Optimisation du solvant	131
3.3.3	Optimisation de la température	132
3.3.4	Optimisation du temps de la réaction	132
3.3.5	Optimisation de la concentration.....	133
3.3.6	Combinaison des différents paramètres	134
3.3.7	Deuxième optimisation du temps de la réaction.....	135
3.3.8	Deuxième optimisation de la température	136
3.3.9	Optimisation du nombre d'équivalents	137
3.3.10	Étude de reproductibilité	138
3.4	Synthèse des alcools.....	139
3.5	Étendue de la réaction	146
3.6	Application	152
3.7	Études mécanistiques	154
3.8	Extension de la réaction	158
3.8.1	Fluoruration d'autres groupements fonctionnels	158
3.8.2	Hydrofluoruration d'alcènes.....	160
3.9	Radiofluoruration.....	161
3.10	Conclusion.....	165
3.11	Partie expérimentale.....	166
3.11.1	General information.	166
3.11.2	Synthesis of starting material.	167

3.11.3	Deoxyfluorination reaction of alcohol	184
3.11.4	Mechanistic studies	190
Conclusion.....		194
Retour sur les objectifs.....		194
Perspectives.....		195
Radiofluoration.....		195
Déoxyhalogénéation.....		195
Induction de chiralité.....		196
Extension à d'autres nucléophiles		197
Ouverture de cycles.....		198
Bibliographie.....		199

Liste des figures

Introduction

Figure i.1. Stabilisation de la forme gauche du 1,2-difluoroéthane	3
Figure i.2. Étude de la relation structure activité de l'Indinavir.....	3
Figure i.3. Impact du fluor sur le pK_a et pK_b (H_2O) de quelques molécules.....	4
Figure i.4. Structure de médicaments fluorés.....	6
Figure i.5. Structure du (^{18}F) 2-fluorodésoxyglucose.....	7
Figure i.6. Exemples de réactifs de fluoration.....	9
Figure i.7. Proportions des médicaments halogénés entre 1988 et 2006.....	12
Figure i.8. Quelques réactions sur des composés halogénés	15
Figure i.9. Utilisations des alcènes.....	16
Figure i.10. Principales méthodes de synthèse d'alcènes.....	17

Chapitre 2

Figure 2.1. Structure des impuretés formées lors de l'hydrobromation et l'hydroiodation	103
---	-----

Chapitre 3

Figure 3.1. Réactifs communs de déoxyfluoration.....	120
--	-----

Liste des tableaux

Introduction

Tableau i.1. Propriétés physico-chimiques de divers éléments.....	2
Tableau i.2. Propriétés des halogènes	10
Tableau i.3. Vitesse relative pour le déplacement d'halogénure par le méthanolate	11
Tableau i.4. Abondances des halogènes.....	12
Tableau i.5. Potentiels d'oxydoréduction des halogènes	13

Chapitre 1

Tableau 1.1. Compositions des différents complexes utilisés par Olah et Yoneda.....	25
Tableau 1.2. Optimisation de la source de fluorure pour l'hydrofluoration d'alcènes.....	34
Tableau 1.3. Optimisation de la source d'acide pour l'hydrofluoration d'alcènes.....	35
Tableau 1.4. Optimisation des agents de transfert pour l'hydrofluoration d'alcènes.....	36
Tableau 1.5. Optimisation du solvant pour l'hydrofluoration d'alcènes.....	37
Tableau 1.6. Optimisation du temps et de la température pour l'hydrofluoration d'alcènes	38
Tableau 1.7. Étude de la reproductibilité	39
Tableau 1.8. Optimisation du solvant et de la concentration	40
Tableau 1.9. Optimisation du nombre d'équivalents	41
Tableau 1.10. Influence de la nature du réacteur sur la réactivité.....	42
Tableau 1.11. Paramètres étudiés lors de l'optimisation préliminaire	51
Tableau 1.12. Optimisation pour l'hydrofluoration d'alcènes en flux continu	53

Chapitre 2

Tableau 2.1. Optimisation de la source de chlorure	84
Tableau 2.2. Étude la forme du chlorure de calcium.....	85
Tableau 2.3. Effet du temps de réaction.....	85
Tableau 2.4. Effet du solvant sur l'hydrochloration d'alcènes.....	86
Tableau 2.5. Effet du temps sur la réaction dans l'acide acétique	87
Tableau 2.6. Optimisation de la source de chlorure dans l'acide acétique.....	88
Tableau 2.7. Optimisation du nombre d'équivalents	89
Tableau 2.8. Étude de la concentration	90
Tableau 2.9. Optimisation de l'hydrochloration de l'alcène 1,1-disubstitué sans acide mésoylique	91
Tableau 2.10. Optimisation de la source de bromure.....	99
Tableau 2.11. Optimisation de la source d'iodure.....	100
Tableau 2.12. Hydrofluoration d'alcènes dans l'acide acétique.....	105

Chapitre 3

Tableau 3.1. Optimisation de la source de fluorure et de l'acide	130
Tableau 3.2. Optimisation du solvant.....	131
Tableau 3.3. Effet de la température sur la réaction de déoxyfluoration	132
Tableau 3.4. Effet du temps sur la réaction de déoxyfluoration.....	133
Tableau 3.5. Effet de la concentration sur la réaction de déoxyfluoration.....	134
Tableau 3.6. Combinaison des différents paramètres pour la déoxyfluoration	135
Tableau 3.7. Optimisation du temps de la réaction de déoxyfluoration.....	136
Tableau 3.8. Optimisation de la température de la réaction de déoxyfluoration.....	137
Tableau 3.9. Optimisation du nombre d'équivalents	138
Tableau 3.10. Reproductibilité de la déoxyfluoration d'alcool dans les conditions optimisées	139
Tableau 3.11. Étude de la stabilité du fluorure tertiaire en présence d'acide.....	157
Tableau 3.12. Fluoration de dérivés d'alcools	160

Tableau 3.13. Optimisation de la source d'acide pour la déoxyfluoration en présence de fluorure de potassium..... 162

Tableau 3.14. Optimisation du solvant pour la déoxyfluoration avec le fluorure de potassium 163

Liste des schémas

Introduction

Schéma i.1. Métabolisation de l'ibutilide et du trecetilide.....	7
Schéma i.2. Conditions classiques pour la réaction de Finkelstein.....	14
Schéma i.3. Conditions classiques de la réaction d'Appel.....	14
Schéma i.4. Hydrofonctionnalisation d'alcènes.....	18
Schéma i.5. Régioisomères d'une hydrofonctionnalisation.....	18
Schéma i.6. Principales voies de synthèse d'alcools.....	19
Schéma i.7. Synthèse d'alcools par la réaction de Grignard.....	20

Chapitre 1

Schéma 1.1. Hydrofluoration de l'éthylène en présence de HF gazeux.....	24
Schéma 1.2. Utilisation de pyridine·HF par Olah pour l'hydrofluoration d'alcènes.....	25
Schéma 1.3. Utilisations de complexes de triéthylamine nHF pour l'hydrofluoration d'alcènes.....	26
Schéma 1.4. Conditions développées par le groupe de Sekiya.....	26
Schéma 1.5. Hydrofluoration d'amines allyliques par le superacide HSbF ₆	27
Schéma 1.6. Complexe de HF développé par Hammond.....	27
Schéma 1.7. Complexe de HF sur support solide développé par Hammond.....	28
Schéma 1.8. Hydrofluoration d'énone par organocatalyse.....	29
Schéma 1.9. Hydrofluoration d'énones par catalyse au NHC.....	30
Schéma 1.10. Hydrofluoration de styrènes par catalyse au palladium.....	31
Schéma 1.11. Hydrofluoration énantiosélective de styrènes catalysée au palladium.....	31
Schéma 1.12. Hydrofluoration d'alcènes par fluoruration radicalaire.....	32
Schéma 1.13. Conditions optimisées pour l'hydrofluoration d'alcènes.....	42
Schéma 1.14. Synthèse du diol 1.5	43
Schéma 1.15. Benzoylation des différents alcènes et alcynes.....	43
Schéma 1.16. Synthèse d'alcènes par couplage au CDI et à l'EDC.....	44
Schéma 1.17. Synthèse d'alcènes par diverses méthodes.....	45
Schéma 1.18. Synthèse d'alcènes par réaction de Wittig.....	45
Schéma 1.19. Effet de la substitution de l'alcène et de l'alcyne.....	46
Schéma 1.20. Effet de la substitution de l'alcène et de l'alcyne en présence d'acide triflique... ..	47
Schéma 1.21. Étendue de la réaction d'hydrofluoration d'alcènes.....	48
Schéma 1.22. Substrats non compatibles pour l'hydrofluoration.....	50
Schéma 1.23. Système préliminaire pour l'hydrofluoration d'alcène.....	51
Schéma 1.24. Réaction développée pour l'hydrofluoration d'alcènes.....	54

Chapitre 2

Schéma 2.1. Hydrohalogénéation par génération <i>in situ</i> de HCl, HBr et HI.....	75
Schéma 2.2. Hydrochloration d'alcènes par formation <i>in situ</i> de HCl par solvolysé.....	76
Schéma 2.3. Hydrochloration radicalaire catalysée au cobalt.....	77
Schéma 2.4. Chlorophosphonium développé par Snyder pour l'hydrochloration d'alcènes.....	77
Schéma 2.5. Complexe de HCl et de DMPU pour l'hydrochloration d'alcènes.....	78
Schéma 2.6. Hydrochloration d'alcènes par transfert.....	79
Schéma 2.7. Mécanismes menant à l'hydrobromation d'alcènes Markovnikov et anti-Markovnikov.....	79
Schéma 2.8. Complexe de HBr et de DMPU pour l'hydrobromation d'alcènes.....	80
Schéma 2.9. Hydrobromation radicalaire d'alcènes catalysée au cobalt.....	80
Schéma 2.10. Bromophosphonium pour l'hydrobromation d'alcènes.....	81
Schéma 2.11. Méthodes d'hydroiodation d'alcènes par génération d'HI <i>in situ</i>	81

Schéma 2.12. Hydroiodation d'alcènes par le tétraiodure de titane	82
Schéma 2.13. Hydroiodation radicalaire d'alcènes catalysée au cobalt	82
Schéma 2.14. Conditions optimisées pour l'hydrochloration d'alcènes	91
Schéma 2.15. Synthèse d'alcènes pour l'hydrochloration	92
Schéma 2.16. Impact du degré de substitution sur la réaction d'hydrochloration.....	92
Schéma 2.17. Étendue de la réaction d'hydrochloration d'alcènes.....	93
Schéma 2.18. Hydrochloration d'un alcène exocyclique	94
Schéma 2.19. Hydrochloration de l'alcène 1.32	94
Schéma 2.20. Hydrochloration et acétylation du citronellol	94
Schéma 2.21. Hydrochloration et acétylation d'un composé silylé	95
Schéma 2.22. Hydrochloration d'un dérivé styrénique	95
Schéma 2.23. Substrats incompatibles avec les conditions d'hydrochloration	95
Schéma 2.24. Études mécanistiques de l'hydrochloration d'alcènes	97
Schéma 2.25. Équilibres entre l'acide acétique et l'acide mésylque.....	97
Schéma 2.26. Mécanisme proposé pour l'hydrochloration d'alcènes.....	98
Schéma 2.27. Conditions optimisées pour l'hydrobromation et l'hydroiodation d'alcènes	100
Schéma 2.28. Étendue de la réaction d'hydrobromation d'alcènes.....	101
Schéma 2.29. Étendue de la réaction d'hydroiodation d'alcènes	102
Schéma 2.30. Hydrobromation et hydroiodation d'alcools libres	102
Schéma 2.31. Formation de l'impureté lors de l'hydrobromation	103
Schéma 2.32. Absence de formation du produit difluoré.....	104
Schéma 2.33. Réaction développée pour l'hydrohalogénéation d'alcènes	106
Chapitre 3	
Schéma 3.1. Intermédiaires impliqués dans la déoxyfluoruration d'alcools par les réactifs de type S-F	120
Schéma 3.2. Intermédiaires impliqués dans la déoxyfluoruration d'alcools par les réactifs de type N-C-F	121
Schéma 3.3. Conditions de déoxyfluoruration d'alcools avec le PyFluor	122
Schéma 3.4. Déoxyfluoruration d'alcools avec le fluorure de sulfuryle	122
Schéma 3.5. Conditions de déoxyfluoruration développées par Xie.....	123
Schéma 3.6. Déoxyfluoruration en présence de triflate de trifluorométhyle.....	123
Schéma 3.7. Intermédiaires impliqués dans les réactions de déoxyfluoruration via la formation de sulfonates.....	124
Schéma 3.8. Déoxyfluoruration d'alcools via décarboxylation d'oxalates photocatalysé à l'iridium	125
Schéma 3.9. Déoxyfluoruration radicalaire par décarboxylation d'oxalates catalysé à l'argent..	126
Schéma 3.10. Déoxyfluoruration par décarboxylation d'oxalates sans métal de transition	126
Schéma 3.11. Déoxyfluoruration par décarboxylation électrochimique d'oxalates	127
Schéma 3.12. Déoxyfluoruration radicalaire d'alcools tertiaires sans dérivatisation.....	127
Schéma 3.13. Mécanisme de déoxyfluoruration (bleu) et réaction secondaire d'élimination (rouge)	128
Schéma 3.14. Comparaison entre la déoxyfluoruration d'alcools et l'hydrofluoruration d'alcènes	129
Schéma 3.15. Conditions préliminaires pour la déoxyfluoruration d'alcools	129
Schéma 3.16. Synthèse de l'alcool primaire et tertiaire	139
Schéma 3.17. Synthèse de l'alcool secondaire.....	140
Schéma 3.18. Synthèse d'alcools allyliques.....	140
Schéma 3.19. Synthèse du diol 3.14	141
Schéma 3.20. Synthèse d'alcools tertiaires comportant divers groupements protecteurs	141

Schéma 3.21. Synthèse du diol 3.21	141
Schéma 3.22. Protection du diol 3.21	142
Schéma 3.23. Synthèse d'alcools tertiaires par couplage avec divers acides carboxyliques	142
Schéma 3.24. Fonctionnalisation du diol 3.14 et du bromure 3.31	143
Schéma 3.25. Synthèse d'alcools tertiaires à partir d'acides gras.....	144
Schéma 3.26. Synthèse de l'alcool tertiaire diéthylié 3.38	144
Schéma 3.27. Synthèse du cyclopropanol 3.39	144
Schéma 3.28. Synthèse d'alcools tertiaires à partir du Sclaréolide.....	145
Schéma 3.29. Synthèse d'alcools cycliques.....	146
Schéma 3.30. Étude de la substitution des alcools sur la réaction de déoxyfluoruration.....	147
Schéma 3.31. Étendue de la réaction de déoxyfluoruration.....	148
Schéma 3.32. Réaction secondaire des alcools dibenzyles.....	150
Schéma 3.33. Réaction secondaire lors de la réaction de déoxyfluoruration du cédrol.....	150
Schéma 3.34. Réactions secondaires lors de la déoxyfluoruration des dérivés du sclaréolide.....	151
Schéma 3.35. Déoxyfluoruration d'un alcool cyclique.....	151
Schéma 3.36. Réaction secondaire observée lors de la déoxyfluoruration de cyclopropanol.....	152
Schéma 3.37. Tentative de déoxyfluoruration de dérivé de cyclopropylméthanol.....	152
Schéma 3.38. Synthèse du précurseur de trecetilide.....	153
Schéma 3.39. Étude de la diastéréosélectivité lors de la réaction de déoxyfluoruration.....	154
Schéma 3.40. Synthèse d'un alcool enrichi en deutérium.....	155
Schéma 3.41. Synthèse de deux isomères d'alcènes.....	155
Schéma 3.42. Étude de la fluoruration de l'alcool deutéré.....	155
Schéma 3.43. Hydrofluoruration d'alcènes avec les conditions de déoxyfluoruration.....	156
Schéma 3.44. Étude de la régiosélectivité de la réaction.....	156
Schéma 3.45. Étude de la stabilité des fluorures tertiaires.....	156
Schéma 3.46. Mécanisme proposé pour la réaction de déoxyfluoruration.....	158
Schéma 3.47. Synthèse de dérivés d'alcools tertiaires.....	159
Schéma 3.48. Comparaison entre les conditions d'hydrofluoruration et de déoxyfluoruration.....	160
Schéma 3.49. Effet du temps de réaction sur la conversion.....	164
Schéma 3.50. Étendue de la réaction de déoxyfluoruration employant du fluorure de potassium.....	165
Schéma 3.51. Réaction développée pour la déoxyfluoruration.....	166

Liste des abréviations, sigles, acronymes

Ac	Acétyle
Acac	Acétaylacétonate
Ar	Aryle
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
BTMG	2- <i>tert</i> -Butyl-1,1,3,3-tétraméthylguanidine
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
<i>c</i> Hex	Cyclohexyle
Cat.	Catalyseur
Cbz	Carboxybenzyle
CCM (TLC)	Chromatographie sur couche mince
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazole
CFC	Chlorofluorocarbone
Coll	2,4,6-triméthylpyridine (collidine)
COVID	<i>Coronavirus disease 2019</i> Maladie à coronavirus 2019
CSA	Acide camphorsulfonique
DAST	<i>N,N</i> -diéthyl-1,1,1-trifluoro- λ^4 -sulfanamine
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
Deoxo-Fluor	<i>N,N</i> -bis(2-méthoxyéthyl)-1,1,1-trifluoro- λ^4 -sulfanamine
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DHB	Dihydrobenzène
DIAD	Diisopropyle azodicarboxylate
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	<i>N,N</i> -Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMPU	<i>N,N</i> -Diméthylpropylène urée
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPPE	1,2-Bis(diéthylphosphino)éthane
EDC	1-Éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
ee	Excès énantiomérique
Et	Éthyle
FDG	Fluorodésoxyribose
Fmoc	Fluorénylméthoxycarbonyle
GC	Chromatographie en phase gazeuse
Hex	Hexyle
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol
HRMS	Spectrométrie de masse à haute résolution
<i>i</i> Pr	Isopropyle
Imid	Imidazole
IPr	1,3-Bis(2,6-isopropylphényl)-imidazol-2-ylidène
IR	Infrarouge
LC	Chromatographie en phase liquide
LDA	Diisopropylamidure de lithium
Me	Méthyle
Mes	1,3,5-triméthylphényle (Mésytile)
Ms	Méthanesulfonyle (Mésyle)
MTBD	7-Méthyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzènesulfonimide
NHC	Carbène <i>N</i> -hétérocyclique

NMM	<i>N</i> -Méthylmorpholine
NMP	<i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidone
Nu	Nucléophile
Ox	Oxalate
Ph	Phényle
Phe	Phénylalanine
PhtN	Phtalimide
Piv	Pivaloyle
PMHS	Polyméthylhydrosiloxane
PPTS	<i>p</i> -Toluènesulfonate de pyridinium
Pr	Propyle
PS	Polystyrène
Pyr.	Pyridine
Quant	Quantitatif
RAS	Relation structure-activité
r.d.	Rapport diastéréoisomérique
RMN	Résonance magnétique nucléaire
S _N	Substitution nucléophile
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyle
TBA	Tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBAT	Difluorotriphénylsilicate de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
TBHP	Hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TCAE	Trichloroacétate d'éthyle
TEA	Tétraéthylammonium
Tf	Trifluorométhanesulfonyle (triflyle)
TFA	Acide trifluoroacétique
TFFH	Hexafluorophosphate de fluoro- <i>N,N,N',N'</i> -tétraméthylformamidinium
THF	Tétrahydrofurane
THP	Tétrahydropyrane
TMA	Tétraméthylammonium
TMS	Triméthylsilyle
Ts	<i>p</i> -Toluènesulfonyle (Tosyle)
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

*Si j'ai vu plus loin,
c'est en me tenant sur les épaules de géants.*
Isaac Newton

Remerciements

C'est en écrivant sa thèse qu'on se rend compte à quel point on rencontre de nombreuses personnes au cours de toutes ces années. J'aimerais donc commencer cette thèse par remercier quelques personnes sans qui tout ce travail n'aurait pu être accompli.

Mes premiers remerciements vont à Jean-François. Merci de m'avoir permis de me joindre à ton labo en tant que stagiaire à l'été 2016. Je ne le savais pas à l'époque, mais ce fut le début d'une grande aventure. J'ai vraiment apprécié travailler avec toi au cours de ces huit dernières années. Tu es toujours à l'écoute pour discuter de nos projets, nous aider à trouver des solutions et proposer de nouvelles idées. J'aimerais également te remercier pour toutes les opportunités que tu m'as offertes au cours de mes études graduées comme les congrès internationaux, l'enseignement d'un cours et de m'avoir fait confiance pour prendre en charge la partie « Flow » du laboratoire lors de mon arrivée à la maîtrise. Enfin, je dois également te remercier pour m'avoir offert l'opportunité de faire cette thèse en cotutelle, ce fut vraiment une expérience très enrichissante.

J'aimerais par la suite remercier mon deuxième directeur de thèse, Laurent. Merci pour l'accueil dans le groupe et pour ton aide tout au long de cette thèse, non seulement en chimie, mais également pour tous les soucis administratifs que tu m'as aidé à résoudre, cela a grandement facilité mon passage à Bordeaux. Merci aussi à Mathieu Pucheault et Sandra Pinet pour leur aide sur les projets grâce à des suggestions toujours très intéressantes. Un merci tout spécial à Magali pour toute la gestion du laboratoire. Merci aussi à tous pour les discussions très enrichissantes lors des pauses déjeuner qui abordaient une foule de sujets et qui m'ont tout de suite fait sentir intégré au groupe.

Pour cette thèse, j'ai eu la chance de faire partie de deux groupes de recherche, et j'aimerais remercier les membres que j'ai côtoyés au fil des années. Merci tout d'abord aux membres du groupe de Bordeaux : Nicolas, Mélanie, Axelle, Ζωη et Marion, pour m'avoir accueilli dans le groupe à mon arrivée et pour toute l'année passée à vos côtés. Mention spéciale à mon partenaire d'échange Rémy, nous n'avons pas eu la chance de se côtoyer beaucoup, mais les quelques mois passés ensemble à Bordeaux et à Québec ont été très agréables. Il serait trop long de nommer l'ensemble des personnes que j'ai côtoyé au cours de mes années passées dans le groupe de Québec. Je garde un bon souvenir de tous ces moments passés avec vous. Certaines personnes ont toutefois occupé une place plus importante au cours de mon parcours. Mélissa, j'ai adoré les moments passés ensemble à mon arrivée dans le groupe. Ta joie de vivre et ta bonne humeur ont fait de ces premières années d'études graduées de très bons moments. Laurianne et Marie-Rose, j'ai adoré nos moments passés au bureau à discuter de sujets très variés au cours de

la dernière année. Raph, j'ai vraiment apprécié les six dernières années passées à travailler ensemble. Autant les discussions sur la chimie et sur des idées de projets ou de réaction, que tous nos projets d'entretien et de réparation des appareils, surtout ceux que nous commençons à 18 heures les vendredis soir.

J'aimerais également remercier les deux superviseurs qui m'ont encadré lors de stages d'été durant mon baccalauréat : Marie-Claude Gagnon et Jean-François Parent. Chacun à votre façon, vous m'avez initié au monde de la recherche. Merci d'avoir fait de ces stages des expériences positives qui m'ont donné envie de poursuivre aux études graduées. J'aimerais également reconnaître la participation de plusieurs stagiaires qui ont contribué à ces projets au cours des années. Pascal, tu es arrivé au labo à l'été 2020 durant la covid. Les conditions n'étaient pas toujours optimales en raison des restrictions qui nous étaient imposées, mais tu as toujours su faire preuve de rigueur et d'autonomie. J'ai eu la chance de te voir poursuivre à la maîtrise et maintenant au doctorat et j'ai la certitude que tu feras un excellent chimiste. Doria et Océane, j'ai eu la chance d'encadrer vos stages de recherche à temps partiel durant la dernière année. Il n'est pas évident de s'initier au monde de la recherche à raison d'une journée par semaine, et pourtant vous avez relevé ce défi avec brio. Doria, j'admire la ténacité et le positivisme dont tu as fait preuve au cours de ce stage. Océane, tu as une rapidité d'apprentissage impressionnante et une très bonne autonomie. Bonne chance à vous deux pour la suite de vos études.

Enfin, cette thèse n'aurait pas été possible sans le soutien de mes amis et de ma famille. Merci pour votre soutien tout au long de ces dernières années. Merci tout particulièrement à mes parents qui m'ont toujours encouragé à poursuivre mes études et à tenter de nouvelles expériences, dont partir vivre un an de l'autre côté de l'océan. Merci pour tout.

Introduction

Les halogènes sont une famille d'éléments avec des propriétés et des applications intéressantes. Le groupe des halogènes est composé des éléments contenus dans l'avant-dernière colonne du tableau périodique. Dans cette thèse, nous ne nous intéresserons qu'aux quatre premiers halogènes. L'astate ne possède aucun élément stable et se retrouve en trop petite quantité pour pouvoir l'utiliser en synthèse.^{1,2} De même, le tennesse est un élément synthétique qui n'a aucune application pratique en synthèse.³ Ainsi, pour les fins de cette thèse, le terme halogène désignera la famille des quatre halogènes ayant des propriétés bien connues et relativement similaires : le fluor, le chlore, le brome et l'iode.

Fluor et composés fluorés

Le fluor est un atome bien particulier qui montre des propriétés très intéressantes. Tout d'abord utilisé pour la production de CFC, la chimie du fluor s'est développée au courant du dernier siècle et on le retrouve à présent dans une multitude de domaines de recherche et d'applications industrielles.^{4,5} Le fluor fut le premier halogène à être découvert par Scheele en 1771, dans la fluorite (CaF₂).⁶ Les difficultés liées à son isolation ont toutefois fait en sorte qu'il ne fut isolé qu'après le chlore, le brome et l'iode.⁷ Il faudra attendre en 1886 pour qu'Henri Moissan isole le fluor moléculaire par électrolyse d'un mélange de KF et de HF.⁸ Cette réalisation (ainsi que l'invention du four à arc électrique) lui vaudra d'ailleurs le prix Nobel de chimie en 1906.

Propriétés du fluor

L'intérêt pour l'atome de fluor vient de ses propriétés exceptionnelles, autant sur le plan stérique qu'électronique (Tableau i.1). Tout d'abord, il s'agit d'un très petit atome, avec un rayon de van der Waals de 147 pm. Cela se rapproche de celui de l'hydrogène qui est de 120 pm, et nettement plus petit que les autres halogènes. Il se rapproche également de celui de l'atome

¹ Corson, D. R.; MacKenzie, K. R.; Segrè, E. *Phys. Rev.* **1940**, *58*, 672–678.

² Wilbur, D. S. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 246.

³ Oganessian, Y. T.; Abdullin, F. S.; Alexander, C.; Binder, J.; Boll, R. A.; Dmitriev, S. N.; Ezold, J.; Felker, K.; Gostic, J. M.; Grzywacz, R. K.; Hamilton, J. H.; Henderson, R. A.; Itkis, M. G.; Miernik, K.; Miller, D.; Moody, K. J.; Polyakov, A. N.; Ramayya, A. V.; Roberto, J. B.; Ryabinin, M. A.; Rykaczewski, K. P.; Sagaidak, R. N.; Shaughnessy, D. A.; Shirokovsky, I. V.; Shumeiko, M. V.; Stoyer, M. A.; Stoyer, N. J.; Subbotin, V. G.; Sukhov, A. M.; Tsyganov, Y. S.; Utyonkov, V. K.; Voinov, A. A.; Vostokin, G. K. *Phys. Rev. C*, **2013**, *87*, 054621.

⁴ Kirsch, P. Introduction. Dans *Modern Fluoroorganic Chemistry*, 2^e éd.; Wiley-VCH : Weinheim, Allemagne, 2013, 1–24.

⁵ Uneyama, K. Fundamentals in Organic Fluorine Chemistry. Dans *Organofluorine Chemistry*; Blackwell Publishing Ltd. : Oxford, Grande-Bretagne, 2006, 1–100.

⁶ Scheele, C. W. *Kungliga Svenska Vetenskapsakademins Handlingar (Proceedings of the Royal Swedish Academy of Science)*, **1771**, *32*, 129–138.

⁷ Weeks, M. E. *J. Chem. Educ.* **1932**, *9*, 1915–1939.

⁸ Tressaud, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6792–6796.

d'oxygène qui est à 152 pm.⁹ La longueur de la liaison carbone–fluor est de 138 pm, soit entre celle carbone–hydrogène (109 pm) et carbone–oxygène (143 pm).¹⁰ D'un point de vue stérique, l'atome de fluor peut donc remplacer un atome d'hydrogène ou d'oxygène sur une molécule sans induire une très grande perturbation. Par contre, l'atome de fluor possède des propriétés électroniques qualifiées d'extrêmes. Il s'agit de l'atome le plus électronégatif sur l'échelle de Pauling avec une valeur de 3,98.¹¹ Cette très grande électronégativité polarise fortement la liaison carbone–fluor qui montre un moment dipolaire de 1,4 D. Malgré cette grande polarité, la liaison C–F est très peu polarisable.⁴ Ainsi, la substitution d'un hydrogène par un fluor aura un impact important sur le caractère électronique de la molécule. La substitution d'une fonction alcool par un atome de fluor n'induirait cependant peu de perturbations électroniques et stériques.

Tableau i.1. Propriétés physico-chimiques de divers éléments

Propriétés	H	F	O
Rayon de van der Waals (pm)	120	147	152
Longueur liaison C–X (pm)	109	135	143
Électronégativité	2,20	3,98	3,44

Propriétés des composés organofluorés

L'ajout d'atomes de fluor sur une molécule aura pour effet de modifier les propriétés de cette dernière. Ces propriétés seront impactées en fonction du nombre de fluor ajouté, mais également en fonction de leur position sur la molécule. Les principales propriétés affectées par la présence d'un atome de fluor sont la conformation, la lipophilie, la stabilité chimique et métabolique, les interactions de la molécule, ainsi que le pK_a des groupements avoisinants.

De par ses propriétés électroniques extrêmes, l'atome de fluor peut modifier la conformation d'une molécule. Comme la liaison C–F est fortement polarisée, un moment dipolaire important sera présent sur la molécule. Lorsqu'un fluor se trouve en alpha d'un carbonyle, on observera majoritairement la conformation où la liaison C–F est antipériplanaire au carbonyle pour minimiser le dipôle total de la molécule.¹⁰ Un autre effet bien connu sur les molécules fluorées est l'effet gauche. On observe cet effet sur les molécules comportant des fluors vicinaux. Sur une molécule comme le 1,2-difluoroéthane, la conformation préférentielle sera celle

⁹ Hunter, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, 38.

¹⁰ O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308–319.

¹¹ Nagle, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4741–4747.

où les deux fluors seront en position gauche (Figure i.1). Cette conformation peut être expliquée par l'hyperconjugaison entre les liaisons C–H et l'orbitale antiliante de la liaison C–F.¹²

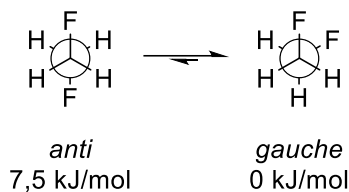


Figure i.1. Stabilisation de la forme gauche du 1,2-difluoroéthane

Cet effet peut être utilisé pour favoriser des conformations dans des composés bioactifs. Un exemple est l'étude de la relation structure activité (RAS) de l'indinavir, un inhibiteur de la protéase du VIH. Pour déterminer la conformation optimale, un fluor a été ajouté sur la chaîne centrale, ce qui permet de favoriser les conformations *anti* ou *gauche* entre les chaînes R et R'. En étudiant l'activité biologique de ces deux analogues, on peut en conclure que la conformation *anti* est la forme qui est active dans le site actif (Figure i.2).⁹

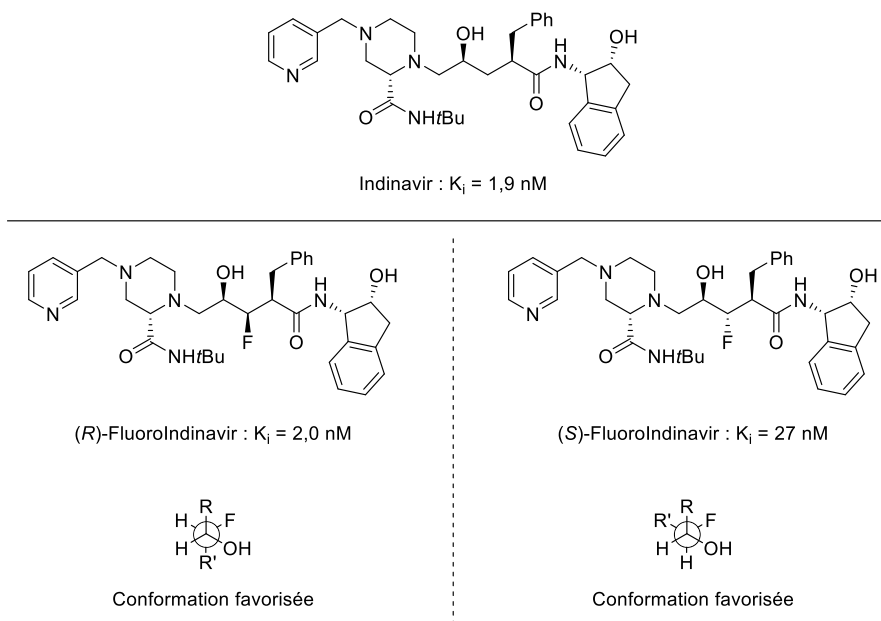


Figure i.2. Étude de la relation structure activité de l'Indinavir

Étant donné son caractère très électro attracteur, le fluor peut facilement stabiliser une charge négative sur un groupement à proximité. En conséquence, un fluor ou un groupement fluoré à proximité d'un proton acide aura pour effet d'abaisser son pK_a (Figure i.3). On peut facilement observer cet effet avec les analogues de l'acide acétique. Dans l'eau, l'acide acétique a un pK_a de 4,76, l'acide fluoroacétique un pK_a de 2,59, tandis que l'acide trifluoroacétique a un pK_a de 0,52. Cet effet s'observe également sur les composés peu acides comme les alcools.

¹² Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320–330.

L'isopropanol a un pK_a de 16,1, tandis que l'hexafluoroisopropanol (HFIP) a un pK_a de 9,3, soit environ 10 millions de fois plus acide. Cet effet s'observe également à l'inverse, c'est-à-dire que des groupements fluorés peuvent diminuer la basicité d'une base. Par exemple, l'aniline a un pK_b de 9,4, alors que la pentafluoroaniline montre un pK_b de 14,4.⁴

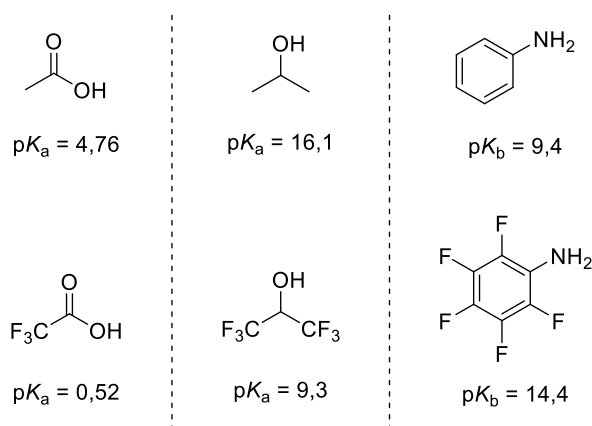


Figure i.3. Impact du fluor sur le pK_a et pK_b (H_2O) de quelques molécules

Un autre paramètre influencé par la présence de fluor est la lipophilie de la molécule. Cette modification est dépendante de plusieurs facteurs tels que le nombre de fluor ajouté, l'atome remplacé, ainsi que la position du fluor. Généralement, l'ajout d'un fluor sur un cycle aromatique aura comme conséquence l'augmentation de lipophilie. Pour les composés aliphatiques, la tendance est nettement plus variable en fonction des autres groupements sur la molécule. Cela peut être observé par les valeurs de Hansch (π), qui servent à évaluer empiriquement l'effet d'un groupement sur la lipophilie, qui sont de 0,14 pour les aromatiques et -0,17 pour les aliphatiques.^{13,14,15}

L'ajout d'atome de fluor peut également modifier la stabilité de la molécule. En effet, la liaison carbone-fluor est une liaison très forte. La force de cette liaison augmente en fonction du nombre de fluor ajouté sur un même carbone, allant de 447 kJ/mol pour le CH_3F à 485 kJ/mol pour le CF_4 .¹⁰ Cette force de liaison explique notamment pourquoi le fluor, à l'inverse des autres halogènes, est un faible groupement partant. Outre cette stabilité chimique, la présence de fluor amène également généralement une stabilité métabolique. Lors de l'administration d'un médicament, le corps tend à l'éliminer le plus rapidement possible. Pour faciliter l'excrétion du composé, le corps humain possède des enzymes, les cytochromes P450 sont les plus connus, pour oxyder les molécules et les rendre hydrophiles.¹² La présence d'un atome de fluor peut diminuer la métabolisation des molécules par deux principales voies. Il est tout d'abord possible d'ajouter

¹³ Jeffries, B.; Wang, Z.; Felstead, H. R.; Le Questel, J.-Y.; Scott, J. S.; Chiarparin, E.; Graton, J.; Linclau, B. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 1002–1031.

¹⁴ Smart, B. E. *J. Fluor. Chem.* **2001**, *109*, 3–11.

¹⁵ Swallow, S. *Prog. Med. Chem.* **2015**, *54*, 65–133.

un fluor sur un site prompt à l'oxydation pour bloquer cette position et ainsi ralentir l'oxydation. Cette stratégie est très utilisée en chimie médicinale par l'ajout d'un fluor en position *para* d'un cycle aromatique, qui est une position ciblée par les cytochromes P450. Cela explique pourquoi le motif *para*-fluoroaromatique est le motif fluoré le plus présent, et de loin, dans les médicaments.¹⁶ La deuxième voie consiste en l'utilisation de fluor ou de groupements fluorés pour moduler la densité électronique de la molécule et ainsi diminuer la vitesse de métabolisation d'un médicament. Un exemple est présenté dans la section « Le fluor en chimie médicinale ».

Enfin, le fluor est impliqué dans des interactions moléculaires. Chez les molécules perfluorées, on observe généralement une diminution du point d'ébullition en raison de la faible polarisabilité du lien C–F qui minimise les interactions intermoléculaires.⁴ Cependant, la polarité de la liaison permet également de faire des interactions électrostatiques avec des groupements comme des carbonyles.¹⁷ L'atome de fluor peut aussi agir comme accepteur de liaison hydrogène, mais avec une énergie plus faible que des accepteurs plus communs tels que l'oxygène ou l'azote.¹⁸ Sans être directement impliqué, l'atome de fluor peut également modifier la densité électronique de groupement à proximité pour moduler leurs interactions électrostatiques. Par exemple, le groupement –CF₂H agit comme donneur de liaisons hydrogène grâce à la polarisation induite par les deux fluors.¹⁹

Le fluor en chimie médicinale

Toutes ces propriétés font en sorte que le fluor est très présent en chimie médicinale. De nos jours, environ 25 % des médicaments commercialisés possèdent au moins un fluor sur leur structure.¹⁶ Quelques exemples de ces molécules sont présentés dans la Figure i.4. Notamment, le groupement CF₃ de l'efavirenz, un médicament utilisé pour le traitement du VIH, permet d'augmenter l'acidité de l'hydrogène du carbamate cyclique et favorise l'interaction avec la cible via une liaison hydrogène. Cela a donc pour effet d'augmenter son activité biologique.²⁰ On retrouve également un fluor sur la dexaméthasone.²¹ Cet anti-inflammatoire développé dans les années 50 a récemment montré une activité importante pour le traitement des symptômes du COVID-19. Une diminution de 35 % des cas de mortalités chez les patients gravement atteints a été observée grâce à ce médicament.²² Ici, le fluor permet de ralentir la métabolisation du composé

¹⁶ Inoue, M.; Sumii, Y.; Shibata, N. *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633–10640.

¹⁷ Olsen, J. A.; Banner, D. W.; Seiler, P.; Wagner, B.; Tschopp, T.; Obst-Sander, U.; Kansy, M.; Müller, K.; Diederich, F. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 666–675.

¹⁸ Champagne, P.-A.; Desroches, J.; Paquin, J.-F. *Synthesis* **2015**, *47*, 306–322.

¹⁹ Zafrani, Y.; Yeffet, D.; Sod-Moriah, G.; Berliner, A.; Amir, D.; Marciano, D.; Gershonov, E.; Saphier, S. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 797–804.

²⁰ Rabel, S. R.; Sun, S.; Maurin, M. B.; Patel, M. *AAPS J.* **2001**, *3*, 26–29.

²¹ Arth, G. E.; Fried, J.; Johnston, D. B. R.; Hoff, D. R.; Sarett, L. H.; Silber, R. H.; Stoerk, H. C.; Winter, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3161–3163.

²² Horby, P.; Lim, W. S.; Emberson, J. R.; Mafham, M.; Bell, J. L.; Linsell, L.; Staplin, N.; Brightling, C.; Ustianowski, A.; Elmahi, E.; Prudon, B.; Green, C.; Felton, T.; Chadwick, D.; Rege, K.; Fegan, C.;

en prévenant l'oxydation de l'alcool en C₁₁.²³ L'odanacatib est un composé développé par Merck pour le traitement de l'ostéoporose.²⁴ Ce composé contient deux groupements fluorés. La présence du CF₃ permet d'améliorer la liaison hydrogène entre l'amine et le site actif en polarisant la liaison N–H.²⁵ On retrouve également un fluor sur l'isopropyle de la leucine. Ce fluor tertiaire aliphatique permet quant à lui de prévenir l'oxydation de cette position par les cytochromes P450.²⁴

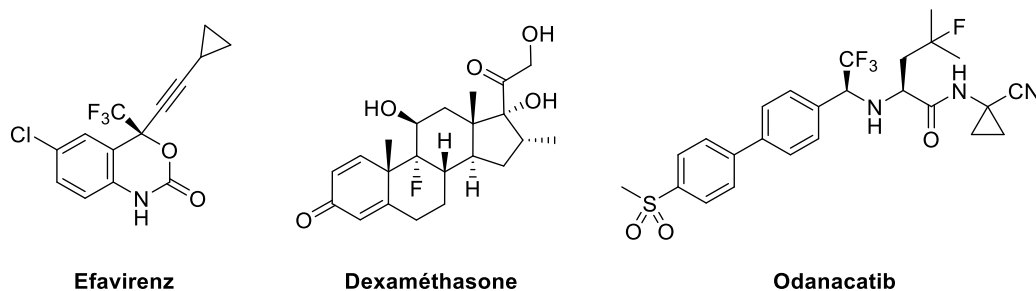


Figure i.4. Structure de médicaments fluorés

Le trecetilide est un autre composé sur lequel on retrouve un fluor tertiaire aliphatique. Développé pour le traitement de l'arythmie cardiaque,²⁶ ce composé s'inspire de l'ibutilide, un médicament déjà commercialisé pour traiter ce trouble.^{27,28} L'ibutilide ne peut cependant être administré que par injection intraveineuse puisqu'il est métabolisé trop rapidement par le foie lorsque pris par voie orale. L'oxydation du carbone terminal en alcool, puis en acide carboxylique, par les cytochromes P450 est observée en tant que métabolite principal (Schéma i.1a).²⁷ La présence du fluor sur le trecetilide permet de diminuer de manière drastique la métabolisation de ce composé en réduisant la densité électronique sur le carbone terminal. La stabilité métabolique du trecetilide est 20 fois supérieure à celle de l'ibutilide (Schéma i.1b). La nature des métabolites n'est toutefois pas rapportée.²⁹

Chappell, L. C.; Faust, S. N.; Jaki, T.; Jeffrey, K.; Montgomery, A.; Rowan, K.; Juszczak, E.; Baillie, J. K.; Haynes, R.; Landray, M. J. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 693–704.

²³ Park, B. K.; Kitteringham, N. R. *Drug Metab. Rev.* **1994**, *26*, 605–643.

²⁴ Gauthier, J. Y.; Chauret, N.; Cromlish, W.; Desmarais, S.; Duong, L. T.; Falguyret, J. P.; Kimmel, D. B.; Lamontagne, S.; Léger, S.; LeRiche, T.; Li, C. S.; Massé, F.; McKay, D. J.; Nicoll-Griffith, D. A.; Oballa, R. M.; Palmer, J. T.; Percival, M. D.; Riendeau, D.; Robichaud, J.; Rodan, G. A.; Rodan, S. B.; Seto, C.; Thérien, M.; Truong, V. L.; Venuti, M. C.; Wesolowski, G.; Young, R. N.; Zamboni, R.; Black, W. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 923–928.

²⁵ Black, W. C.; Bayly, C. I.; Davis, D. E.; Desmarais, S.; Falguyret, J. P.; Léger, S.; Chun, S. L.; Massé, F.; McKay, D. J.; Palmer, J. T.; Percival, M. D.; Robichaud, J.; Tsou, N.; Zamboni, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4741–4744.

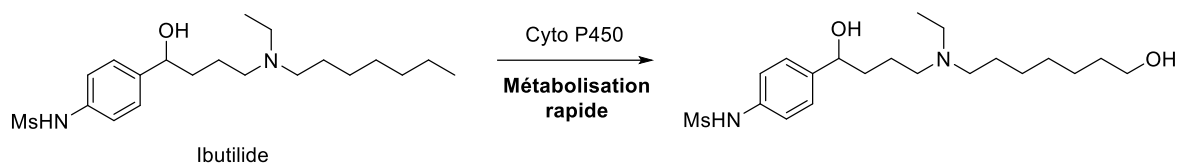
²⁶ Mackey, S. S.; Matison, M. E.; Wu, H.; Herrinton, P. M.; Goble, M. P.; McMillan, M. W.; Kalthod, V. G. Compounds and Methods for Preparing Methanesulfonamides WO2002098845A1 PCT Int. Appl. (2002), 23 pp.

²⁷ Wood, M. A.; Clemo, H. S.; Ellenbogen, K. A. *Expert Opin. Investig. Drugs* **1996**, *5*, 1511–1522.

²⁸ Foster, R. H.; Wilde, M. I.; Markham, A. *Drugs* **1997**, *54*, 312–330.

²⁹ Hester, J. B.; Gibson, J. K.; Buchanan, L. V.; Cimini, M. G.; Clark, M. A.; Emmert, D. E.; Glavanovich, M. A.; Imbordino, R. J.; LeMay, R. J.; McMillan, M. W.; Perricone, S. C.; Squires, D. M.; Walters, R. R. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1099–1115.

a) Métabolisation de l'ibutilide



b) Métabolisation du trecetilide

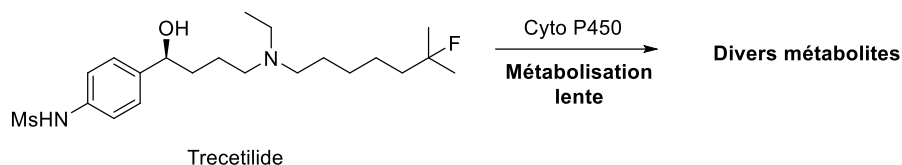


Schéma i.1. Métabolisation de l'ibutilide et du trecetilide

Isotopes du fluor

L'entièrement du fluor naturel se présente sous la forme de l'isotope ^{19}F . Il s'agit du seul isotope stable du fluor. Cet isotope possède un spin de $\frac{1}{2}$, un rapport gyromagnétique élevé ainsi qu'une grande abondance naturelle, ce qui en fait un noyau très utilisé en résonance magnétique nucléaire (RMN).³⁰ L'isotope ^{18}F est également utilisé en chimie pharmaceutique. Il s'agit d'un isotope instable ayant un temps de demi-vie de 109,7 minutes, qui se dégrade majoritairement (97 %) par une dégradation β^+ , soit l'émission d'un positon.³¹ Le ^{18}F est utilisé dans la tomographie par émission de positons, qui permet de suivre la distribution d'un composé radiomarqué.³² Un des composés les plus utilisés est le ^{18}F -FDG, un dérivé du glucose qui contient un ^{18}F en position 2, qui permet notamment d'imager la présence de cellules cancéreuses dans l'organisme (Figure i.5).³³

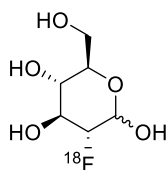


Figure i.5. Structure du (^{18}F) 2-fluorodésoxyglucose

³⁰ Dolbier, W. R. General Introduction. Dans *Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists*, 2^e Éd. : Wiley, Hoboken, NJ, **2016**, p. 1–8.

³¹ Preshlock, S.; Tredwell, M.; Gouverneur, V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 719–766.

³² Chakravarty, R.; Hong, H.; Cai, W. *Mol. Pharm.* **2014**, *11*, 3777–3797.

³³ Ametamey, S. M.; Honer, M.; Schubiger, P. A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1501–1516.

Comme il s'agit d'un isotope non naturel, le fluor 18 doit être produit synthétiquement. Pour ce faire, deux stratégies sont principalement employées.³⁴ La première consiste à bombarder l'oxygène gazeux $^{18}\text{O}_2$ avec des protons de hautes énergies dans un cyclotron pour produire du $^{18}\text{F}_2$. La deuxième méthode, beaucoup plus utilisée, consiste à bombarder de l'eau enrichie en oxygène 18 (H_2^{18}O) pour produire du fluor 18 sous forme de fluorures aqueux. Celui-ci peut être utilisé tel quel ou séché et utilisé sous forme de sels, généralement de potassium (K^{18}F) ou d'ammonium (TBA^{18}F).

Réactifs de fluoration

Bien que le fluor soit l'halogène le plus présent dans la croûte terrestre, très peu de composés organiques ont été identifiés dans la nature.³⁵ La synthèse de composés fluorés doit donc généralement s'effectuer en créant la liaison carbone fluor. Pour ce faire, plusieurs réactifs ont été créés au cours des 100 dernières années.

La majorité du fluor inorganique se trouve sous forme de CaF_2 , qui peut être converti en HF en utilisant de l'acide sulfurique.³⁶ Théoriquement, le réactif le plus simple pour l'incorporation d'un atome de fluor est sans aucun doute le fluorure d'hydrogène. Le HF pur se présente sous la forme d'un gaz à température ambiante, avec un point d'ébullition de $19,5\text{ }^\circ\text{C}$.⁴ De par la très grande polarité de sa liaison, le HF se présente sous une forme d'oligomère à l'état liquide en raison de la formation de liaison hydrogène intermoléculaire entre le fluor et l'hydrogène.³⁷ Il s'agit d'un composé extrêmement acide, corrosif et toxique. Le fluorure d'hydrogène possède une valeur de fonction d'acidité d'Hammett (H_0) de $-15,1$, soit plus acide que l'acide sulfurique et l'acide triflique avec des valeurs respectives de H_0 de -12 et $-14,1$. La solution aqueuse de HF est toutefois considérée comme un acide faible avec un $\text{p}K_a$ de $3,2$.

La grande toxicité du HF est provoquée par deux principaux facteurs. Tout d'abord, sa grande acidité provoque des brûlures chimiques, qui sont dépendantes de la concentration de la solution de HF. L'autre facteur est la cytotoxicité de l'ion fluorure. La molécule de HF pénètre facilement la peau pour rejoindre les tissus internes et causer de graves dégâts. Une fois dans le corps humain, l'ion fluorure complexe les cations calcium et magnésium ce qui entraîne la mort des cellules.³⁸

³⁴ Roberts, A. D.; Barnhart, T. E.; Nickles, R. J. Isotope Production for Medical Applications. Dans *Electrostatic Accelerators*, Springer, Berlin, Allemagne, 395–412.

³⁵ Harper, D. B.; O'Hagan, O. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123–133.

³⁶ Harsanyi, A.; Sandford, G. *Green Chem.* **2015**, *17*, 2081–2086.

³⁷ McLain, S. E.; Benmore, C. J.; Siewenie, J. E.; Urquidí, J.; Turner, J. F. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1952–1955.

³⁸ Bajraktarova-Valjakova, E.; Korunoska-Stevkovska, V.; Georgieva, S.; Ivanovski, K.; Bajraktarova-Misevska, C.; Mijoska, A.; Grozdanov, A. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* **2018**, *6*, 2257–2269.

Pour diminuer ces risques, plusieurs autres sources de fluor sont utilisées. Il est possible de les diviser en trois catégories : les complexes de HF, les sels et les molécules fluorées. Des exemples de ces réactifs sont présentés dans la Figure i.6.^{39,40,41}

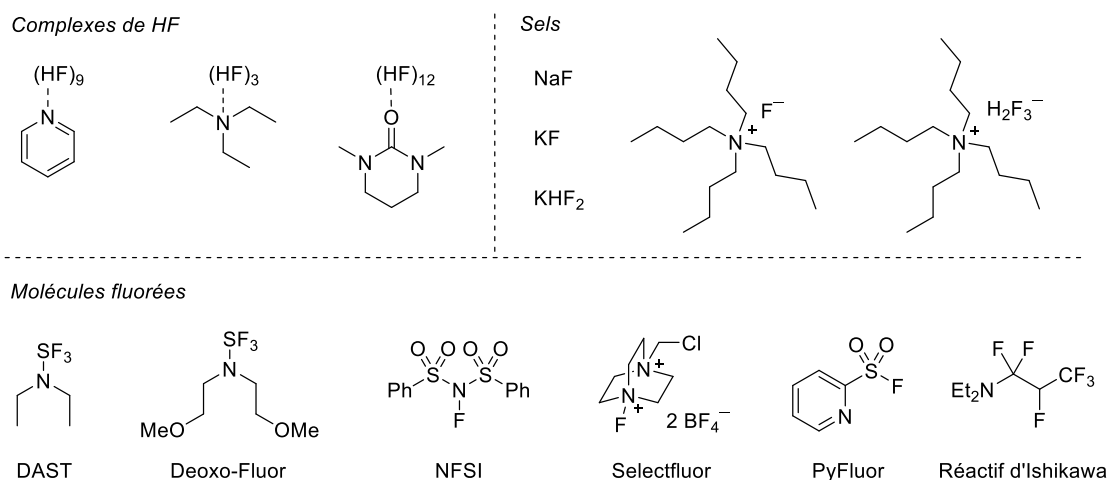


Figure i.6. Exemples de réactifs de fluoration

La transformation du CaF_2 en HF est à la base de presque tous les réactifs de fluoration utilisés.³⁶ Le HF obtenu peut être complexé à différentes molécules pour obtenir les complexes de HF communément utilisés en chimie comme la pyridine HF ou la triéthylamine HF. La nature de la base a un impact sur le point d'ébullition, la pression de vapeur, l'acidité et la quantité de HF qu'il est possible de complexer. Ces complexes sont donc généralement des liquides faiblement acides (HF aqueux, pyridine·HF) ou neutre ($\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$).⁴² Il est également possible d'échanger le proton du HF par un autre cation pour former des sels, inorganique ou organique. On retrouve communément le NaF, le KF et le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF). On observe aussi régulièrement l'utilisation de sels de l'ion bifluorure, sous forme de KHF_2 , ainsi que de l'ion H_2F_3^- . Le HF peut aussi être utilisé pour la synthèse de réactifs plus complexes tels que le DAST⁴³ ou le Deoxo-Fluor⁴⁴ via la formation de SF_4 .⁴⁵ Enfin, en oxydant le HF pour former

³⁹ Champagne, P. A.; Desroches, J.; Hamel, J. D.; Vandamme, M.; Paquin, J.-F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9073–9174.

⁴⁰ Umemoto, T.; Yang, Y.; Hammond, G. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 1752–1813.

⁴¹ Ni, C.; Hu, M.; Hu, J. *Chem. Rev.* **2014**, *115*, 765–825.

⁴² Liang, S.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 17850–17861.

⁴³ Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574–578.

⁴⁴ Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonc, F. M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048–7054.

⁴⁵ Smith, W. C.; Tullock, C. W.; Muetterties, E. L.; Hasek, W. R.; Fawcett, F. S.; Engelhardt, V. A.; Coffman, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3165–3166.

du F₂, il est possible d'avoir accès à une gamme de réactifs permettant la fluoration électrophile,⁴⁶ comme le Selectfluor⁴⁷ et le NFSI.⁴⁸

Récemment, le groupe de Gouverneur a rapporté une méthode pour la fabrication d'un réactif de fluoration fabriqué directement à partir du CaF₂, sans avoir à produire HF. Le réactif, appelé Fluoromix, est synthétisé à l'aide de sels de phosphate, pour donner un mélange de sels fluorés permettant la fluoration nucléophile.⁴⁹

Le chlore, le brome et l'iode

Outre le fluor, les autres halogènes montrent également des propriétés et des applications intéressantes. Faisant tous partie de la même famille, les halogènes ont des propriétés qui suivent des tendances bien définies (Tableau i.2). Au niveau des paramètres stériques, on observe une augmentation du rayon de van der Waals en descendant d'une période à l'autre, avec l'iode qui possède le plus grand de la famille à 198 pm. Selon la même tendance, l'iode montre également la plus grande longueur de liaison avec le carbone à 213 pm, soit près du double d'une liaison C–H. D'un point de vue électronique, on observe une diminution de l'électronégativité en descendant dans la famille, de 3,98 pour le fluor à 2,66 pour l'iode.⁴ La force de liaison suit la même tendance. Si l'on compare les forces de liaison de l'halogénure de méthyle, on voit que la liaison C–F du fluorure de méthyle est la plus forte à 481 kJ/mol, ce qui est plus élevé qu'une liaison C–H. Les trois autres halogènes ont des énergies de liaisons plus faibles, soit de 351 kJ/mol pour C–Cl, 301 kJ/mol pour C–Br et 242 kJ/mol pour la liaison C–I.⁵⁰ Enfin, pour la série halogène, on observe que plus l'atome est volumineux, plus il est polarisable.¹¹

Tableau i.2. Propriétés des halogènes

Propriétés	H	F	Cl	Br	I
Rayon de van der Waals (pm)	120	147	175	185	198
Longueur liaison C–X (pm)	109	138	177	194	213
Électronégativité	2,20	3,98	3,16	2,96	2,66
Force de liaison H ₃ C–X (kJ/mol)	439	481	351	301	242
Polarisabilité (Å ³)	0,67	0,56	2,18	3,05	4,7

⁴⁶ Lal, G. S.; Pez, G. P.; Syvret, R. G. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1737–1755.

⁴⁷ Banks, R. E.; Mohialdin-Khaffaf, S. N.; Lal, G. S.; Sharif, I.; Syvret, R. G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, *8*, 595–596.

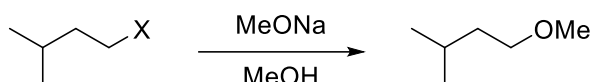
⁴⁸ Dufferding, E.; Ofner, H. *Synlett* **1991**, 187–189.

⁴⁹ Patel, C.; André-Joyaux, E.; Leitch, J. A.; de Irujo-Labalde, X. M.; Ibba, F.; Struijs, J.; Ellwanger, M. A.; Paton, R.; Browne, D. L.; Pupo, G.; Aldridge, S.; Hayward, M. A.; Gouverneur, V. *Science* **2023**, *381*, 302–306.

⁵⁰ Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255–263.

La différence de propriétés entre les halogènes modifie leur réactivité. Par exemple, puisque la liaison C–F est la plus forte, il est très difficile de le déplacer par une réaction de substitution nucléophile. Ainsi, on observera une tendance marquée sur le caractère nucléofuge des halogènes (Tableau i.3). En observant les vitesses relatives de déplacement des halogènes, on peut noter que l’iode est le meilleur groupement sortant, suivi de près par le brome. Le chlore, avec une vitesse beaucoup plus faible que les deux autres, est un groupement sortant moyen. Enfin, le fluor est le plus mauvais groupement sortant parmi les halogènes.¹⁰

Tableau i.3. Vitesse relative pour le déplacement d’halogénure par le méthanolate



Atome (X)	Vitesse relative
F	1
Cl	71
Br	3500
I	4500

Cette faible stabilité des liaisons C–Br et C–I explique, en partie, pourquoi peu de composés bromés et iodés sont utilisés en chimie pharmaceutique. En effet, entre 1988 et 2006, parmi les médicaments halogénés,⁵¹ on retrouve 57 % de molécules fluorés et 38 % de molécules chlorés,^{52,53} pour seulement 4 % de bromés et 1 % d’iodés (Figure i.7).⁵⁴

⁵¹ Tiz, D. B.; Bagnoli, L.; Rosati, O.; Marini, F.; Sancineto, L.; Santi, C. *Molecules* **2022**, *27*, 1643–1665.

⁵² Fang, W. Y.; Ravindar, L.; Rakesh, K. P.; Manukumar, H. M.; Shantharam, C. S.; Alharbi, N. S.; Qin, H. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *173*, 117–153.

⁵³ Chiodi, D.; Ishihara, Y. *J. Med. Chem.* **2023**, *66*, 5305–5331.

⁵⁴ Kaiho, T. Pharmaceuticals. dans *Iodine Chemistry and Applications*, Wiley, Hoboken, NJ, **2015**, 433–437.

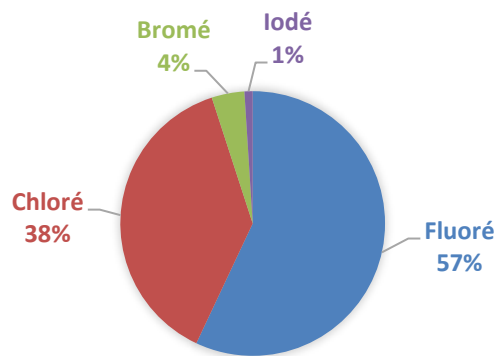


Figure i.7. Proportions des médicaments halogénés entre 1988 et 2006

Par contre, dans les produits naturels, une tout autre tendance est observée. Plus de 5000 produits naturels halogénés ont été identifiés à ce jour, dont environ 2000 produits chlorés et/ou bromés,⁵⁵ mais seulement une centaine de produits iodés et une vingtaine de produits fluorés.^{35,56,57} Plusieurs raisons peuvent expliquer la prépondérance du chlore et du brome dans les produits naturels. Tout d'abord, la grande majorité des produits naturels halogénés provient d'organismes marins. Bien que le fluor soit l'halogène le plus abondant de la croûte terrestre, on ne le retrouve qu'en très faible quantité dans les océans (Tableau i.4).⁵⁷ Ce sont plutôt le chlore que l'on retrouve en très grande quantité, et dans une moindre mesure le brome. Cette grande abondance explique donc en partie pourquoi le chlore et le brome sont si présents dans les molécules.

Tableau i.4. Abondances des halogènes

Abondances	F	Cl	Br	I
Croûte terrestre (ppm)	270 – 740	10 – 320	1,6 – 3	0,3
Océans (ppm)	1,4	19 000	65	0,05

Un autre facteur à considérer est la biosynthèse de ces composés.⁵⁸ Les halogènes sont généralement incorporés via des mécanismes d'oxydoréduction en présence d'haloperoxydases et de peroxyde d'hydrogène. Ainsi, les faibles potentiels d'oxydoréduction pour le chlorure, le bromure et l'iodure font qu'il est facile de les oxyder pour former les espèces réactives tels que X_2 ou XOH (Tableau i.5). L'oxydation plus facile du brome permet d'expliquer sa présence dans les produits naturels malgré son abondance plus faible. Le fluor possédant un potentiel

⁵⁵ Gribble, G. W. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 335–346.

⁵⁶ Gribble, G. W. *Chemosphere* **2003**, 52, 289–297.

⁵⁷ Gribble, G. W. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* Springer, Allemagne, **2010**, 1–546.

⁵⁸ Wagner, C.; Omari, M. El; König, G. M. *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 540–553.

d'oxydoréduction élevé, il n'est pas en mesure de s'oxyder pour être incorporé via les haloperoxydases.⁵⁵ Les quelques produits naturels fluorés sont quant à eux biosynthétisés grâce à des enzymes spécifiques : les fluorinases.⁵⁹

Tableau i.5. Potentiels d'oxydoréduction des halogènes

Atome	Potentiel d'oxydoréduction E⁰ (V)^[a]
F	-3,06
Cl	-1,36
Br	-1,07
I	-0,54

[a] Pour la réaction : $2X^- \rightarrow X_2 + 2 e^-$

Plusieurs méthodes existent pour l'incorporation d'halogène sur des molécules. Les réactifs de fluoration ayant été abordés plus haut dans la section « Réactifs de fluoration », nous nous intéresserons ici à l'incorporation de chlore, de brome et d'iode. Tout d'abord, il est possible d'utiliser les halogènes en tant que nucléophiles. Dans cette situation, la nucléophilie des halogénures sera impactée par le solvant. En présence d'un solvant protique, l'iodure est le meilleur nucléophile selon la tendance $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$. Cependant, en présence d'un solvant aprotique, la tendance inverse est observée, soit le fluorure agissant comme meilleur nucléophile : $F^- > Cl^- > Br^- > I^-$. Cette tendance s'explique par la solvation des halogénures dans un solvant protique, plus forte pour les atomes les moins polarisables, qui stabilise les anions et donc les rend moins réactifs.⁶⁰

L'iode étant l'halogène possédant la liaison la plus faible avec le carbone,⁵⁰ son incorporation par substitution nucléophile est problématique. En effet, le composé iodé formé lors de la substitution est un meilleur électrophile que le produit chloré ou bromé de départ, ce qui ne favorise pas l'équilibre. La réaction de Finkelstein a été développée pour remédier à ce problème, en déplaçant l'équilibre vers la formation du produit iodé (Schéma i.2). Pour ce faire, l'iodure de sodium est utilisé dans l'acétone, solvant dans lequel il est soluble. Cependant, le chlorure et bromure de sodium ont une très faible solubilité dans ce solvant. Ainsi, la précipitation de ces sels permet de favoriser l'équilibre vers la formation du produit iodé. Il est ainsi possible de convertir un composé chloré ou bromé en composé iodé.⁶¹

⁵⁹ O'Hagan, D.; Deng, H. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 634–649.

⁶⁰ Parker, A. J. *J. Chem. Soc.* **1961**, 1328–1337.

⁶¹ Finkelstein, H. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1910**, *43*, 1528–1532.

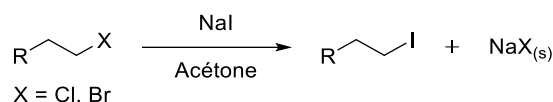


Schéma i.2. Conditions classiques pour la réaction de Finkelstein

Outre la substitution nucléophile, une des réactions les plus connues pour l'incorporation d'un halogène est la réaction d'Appel,⁶² qui permet de transformer un alcool en halogénure (Schéma i.3). L'utilisation d'une phosphine et d'un réactif électrophile de l'halogène est nécessaire pour cette transformation. La réaction fonctionne très bien pour l'incorporation de chlorure et de bromure. Des modifications réactionnelles permettent l'incorporation d'iodure et de fluorure.^{63,64,65}

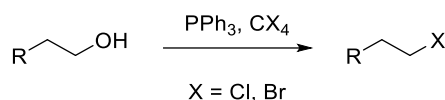


Schéma i.3. Conditions classiques de la réaction d'Appel

Réactions sur les composés halogénés

Les composés halogénés sont des intermédiaires très polyvalents en synthèse organique. À partir de ces composés, il est possible d'obtenir une très vaste gamme de produits. Quelques exemples sont présentés dans la Figure i.8. Parmi les réactions les plus intéressantes, on peut nommer les réactions de substitution, qui permettent d'incorporer de nombreux nucléophiles.^{66,67} Il est également possible d'utiliser les halogénures pour incorporer des groupements silyles⁶⁸ et boryles.⁶⁹ Enfin, il est possible de créer des liaisons C–C par couplage pour l'insertion de groupements alkyles,^{70,71} vinyles⁷² ou aryles.⁷³

⁶² Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801–811.

⁶³ Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *Synthesis* **1979**, 469–470.

⁶⁴ Hanessian, S.; Ponpipom, M. M.; Lavalley, P. *Carbohydr. Res.* **1972**, *24*, 45–56.

⁶⁵ Chen, J.; Lin, J. H.; Xiao, J. C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3061–3064.

⁶⁶ Zhang, X.; Ren, J.; Tan, S. M.; Tan, D.; Lee, R.; Tan, C. H. *Science* **2019**, *363*, 400–404.

⁶⁷ Zhang, X.; Tan, C. H. *Chem* **2021**, *7*, 1451–1486.

⁶⁸ Wang, S.; Sun, M.; Zhang, H.; Zhang, J.; He, Y.; Feng, Z. *CCS Chem.* **2021**, *3*, 2164–2173.

⁶⁹ Dudnik, A. S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10693–10697.

⁷⁰ Iwasaki, T.; Takagawa, H.; Singh, S. P.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9604–9607.

⁷¹ Someya, H.; Ohmiya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 969–971.

⁷² Kurandina, D.; Rivas, M.; Radzhabov, M.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 357–360.

⁷³ Zultanski, S. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 624–627.

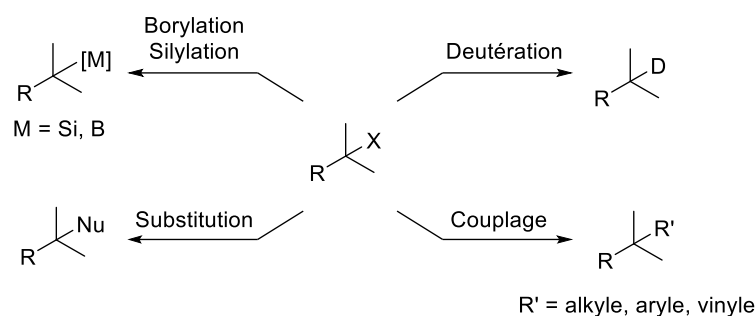


Figure i.8. Quelques réactions sur des composés halogénés

Les composés halogénés ayant un grand intérêt en chimie organique, il est donc pertinent de développer des méthodes pour les incorporer sur des molécules. Deux groupements qui peuvent servir comme produits de départ à la synthèse de molécules halogénées sont les alcènes et les alcools.

Les alcènes

Utilisations des alcènes

Les alcènes sont des produits extrêmement présents dans l'industrie chimique. L'éthylène, l'alcène le plus simple, est le composé organique le plus produit au monde avec une production annuelle de plusieurs milliards de kilogramme par année.⁷⁴ Les alcènes sont des matières premières de choix dans l'industrie chimique pour plusieurs raisons. Tout d'abord, ils sont facilement accessibles par craquage des hydrocarbures contenus dans le pétrole. Il est ainsi possible d'accéder à plusieurs alcènes simples comme l'éthylène, le propylène, l'isobutylène et bien d'autres. Ensuite, les alcènes sont des substrats de départ très polyvalents.⁷⁵ À partir d'alcènes simples, il est possible d'obtenir des alcanes,^{76,77} des alcools, des époxydes,⁷⁸ des cétones, des aldéhydes,⁷⁹ des halogénures,^{80,81} etc. (Figure i.9). Une autre utilité des alcènes est la formation de polymère. Plus de la moitié de l'éthylène produit industriellement sert à la production de polyéthylène.⁸² On retrouve également des alcènes dans une grande quantité de produits biologiques, principalement dérivés de terpènes.⁸³

⁷⁴ Gao, Y.; Neal, L.; Ding, D.; Wu, W.; Baroi, C.; Gaffney, A. M.; Li, F. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 8592–8621.

⁷⁵ Solomons, G. T. W.; Fryhle, C. B. *Alkenes and Alkynes II Addition Reactions*. Dans *Organic Chemistry*, 10^e éd.; Wiley; Hoboken, NJ, **2009**, 369–422.

⁷⁶ Kattamuri, P. V.; West, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 19316–19326.

⁷⁷ Behera, P.; Ramakrishna, D. S.; Chandrasekhar, M. M.; Kothakapu, S. R. *Chirality* **2023**, *35*, 477–497.

⁷⁸ Grigoropoulou, G.; Clark, J. H.; Elings, J. A. *Green Chem.* **2003**, *5*, 1–7.

⁷⁹ Fisher, T. J.; Dussault, P. H. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4233–4258.

⁸⁰ Bertrand, X.; Chabaud, L.; Paquin, J.-F. *Chem. Asian J.* **2021**, *16*, 563–574.

⁸¹ Bock, J.; Guria, S.; Wedek, V.; Hennecke, U. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 4517–4530.

⁸² Zimmermann, H.; Walzl, R. *Ullmann's Encycl. Ind. Chem.* **2009**, *13*, 465–529.

⁸³ Gershenzon, J.; Dudareva, N. *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 408–414.

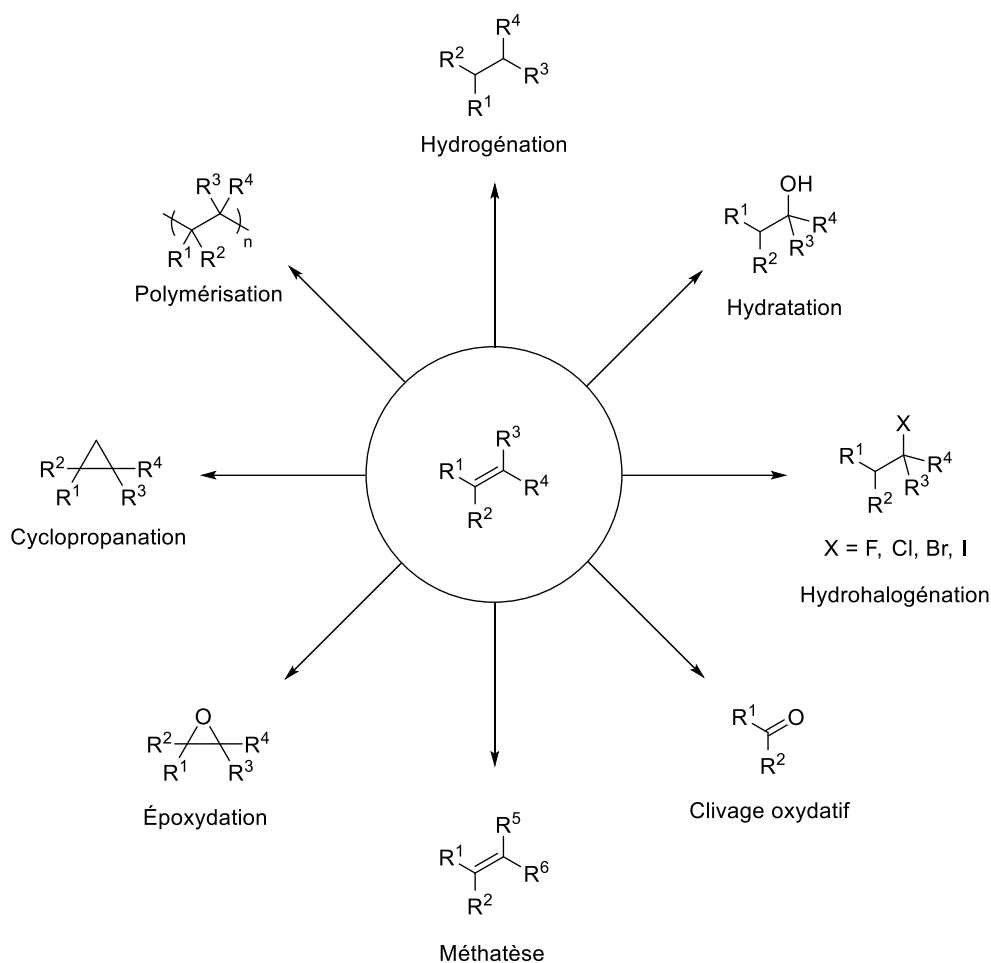


Figure i.9. Utilisations des alcènes

Synthèse d'alcènes

Il est possible de réaliser la synthèse d'alcènes (Figure i.10) par une méthode plus simple qui consiste à réaliser l'élimination d'un groupement partant sur un alcane. Cela peut cependant conduire à un mélange d'isomères en fonction des règles de Zaitsev.^{84,85} Deux mécanismes principaux existent lors de l'élimination d'un groupement pour la formation de l'alcène. L'élimination peut être concertée (E2) ou en deux étapes via la formation du carbocation (E1). Le mécanisme de la réaction est déterminé par plusieurs facteurs dont la base, la température et le groupement partant. L'un des facteurs l'est plus important est toutefois la nature du substrat. L'élimination E2 est favorisée pour les substrats primaires, tandis que l'élimination E1 s'applique sur les substrats tertiaires. Un troisième mécanisme existe permettant de faire l'élimination de substrats comportant de mauvais groupements partants. Ce mécanisme (E1cB) nécessite toutefois d'avoir un groupement stabilisant une charge négative en β du groupement partant. Lorsque le groupement partant est un alcool, on parle alors de déshydratation. Les alcools n'étant pas de très

⁸⁴ Saytzeff, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1875**, 179, 296–301.

⁸⁵ Braida, B.; Prana, V.; Hiberty, P. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5724–5728.

bons groupements partants, ils sont souvent éliminés par un mécanisme E1cB. Toutefois, il est possible de les activer pour les transformer en meilleurs groupements partants. En milieu acide, l'alcool est protoné ce qui le transforme en un excellent groupement partant. Cela peut par la suite mener à l'élimination par un mécanisme E1 ou E2 selon le substrat.

En raison de l'importance des alcènes en chimie organique, deux méthodes pour leur formation ont été récompensées par des prix Nobel. En 1979, Georg Wittig se voit attribuer le prix Nobel de chimie pour le développement de la réaction qui porte son nom en 1953. Cette réaction fait intervenir un ylure de phosphore pour la transformation d'une cétone ou d'un aldéhyde en alcène.^{86,87} De nombreuses autres réactions ont été développées avec des phosphonates,⁸⁸ des silyles^{89,90} ou encore des sulfones.^{91,92}

Une autre méthode pour la formation d'alcène est la métathèse. Cette réaction, catalysée par divers métaux de transition, permet de combiner deux alcènes pour former un alcène plus complexe.⁹³ Diverses variantes de cette réaction existent, notamment pour la polymérisation ou pour l'ouverture ou la fermeture de cycle.^{94,95} Les principaux catalyseurs sont le catalyseur de Grubbs,⁹⁶ à base de ruthénium, et celui de Schrock, à base de molybdène.⁹⁷ Le prix Nobel de 2005 leur a été attribué pour leurs travaux sur cette réaction, ainsi qu'à Chauvin, pour ses travaux sur l'élucidation du mécanisme.⁹⁸

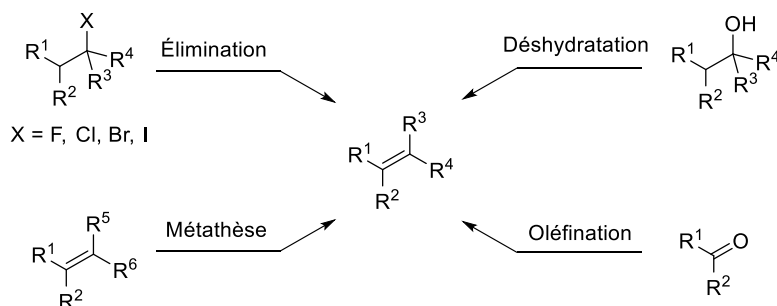


Figure i.10. Principales méthodes de synthèse d'alcènes

⁸⁶ Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330.

⁸⁷ Nicolaou, K. C.; Härter, M. W.; Gunzner, J. L.; Nadin, A. *Liebigs Ann.* **1997**, 1283–1301.

⁸⁸ Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738.

⁸⁹ Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780–784.

⁹⁰ Ager, D. J. *Synthesis* **1984**, 384–398.

⁹¹ Julia, M.; Paris, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833–4836.

⁹² Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Ruston, S.; Kochi, J. K.; Singleton, D.; Andrews, L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, *8*, 829–834.

⁹³ Astruc, D. *New J. Chem.* **2005**, *29*, 42–56.

⁹⁴ Grubbs, R. H.; Tumas, W. *Science*. **1989**, *243*, 907–915.

⁹⁵ Slugovc, C. *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 1283–1297.

⁹⁶ Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039–2041.

⁹⁷ Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 342–348.

⁹⁸ Hérisson, P. J.-L.; Chauvin, Y. *Die Makromol. Chemie* **1971**, *141*, 161–176.

Réaction d'addition sur des alcènes

Une des principales réactions sur les alcènes est la réaction d'addition. Il s'agit de l'addition d'un groupement sur chacun des carbones de l'alcène, pour former un alcane avec deux nouveaux substituants. Cette réaction est très développée, et il est possible d'ajouter une vaste gamme de groupements fonctionnels, en utilisant des électrophiles, des nucléophiles ou des radicaux. Lorsque l'un de ces groupements est un hydrogène, on parle alors d'hydrofonctionnalisation (Schéma i.4). Cette réaction permet l'addition d'un hydrogène et d'un autre groupe X comme des halogènes, des amines, des hydroxyles, des alcoyles, des acyles, des alkyles et bien d'autres.⁷⁵

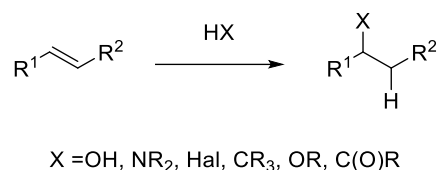


Schéma i.4. Hydrofonctionnalisation d'alcènes

Lors de l'addition de deux groupements différents sur un alcène non symétrique, deux régioisomères peuvent se former (Schéma i.5). Le chimiste russe Vladimir Markovnikov formule en 1870 la règle qui porte son nom pour prédire la régiosélectivité de l'addition.⁹⁹ Il observe que lors de l'addition de HI sur un alcène, l'hydrogène est additionné sur le carbone le moins substitué. Mécanistiquement, cette réaction procède via la réaction entre l'alcène et un électrophile, ici un proton, pour former le carbocation. Celui-ci peut par la suite réagir avec un nucléophile pour former le produit. En additionnant l'hydrogène sur le carbone le moins substitué, il y a formation du carbocation le plus substitué, donc le plus stable, ce qui permet de rationaliser l'observation de Markovnikov. On appellera donc « produit Markovnikov » le produit qui résulte d'une hydrofonctionnalisation où l'hydrogène s'est additionné sur le carbone le moins substitué. Par extension, on appellera « produit anti-Markovnikov » le régioisomère inverse.

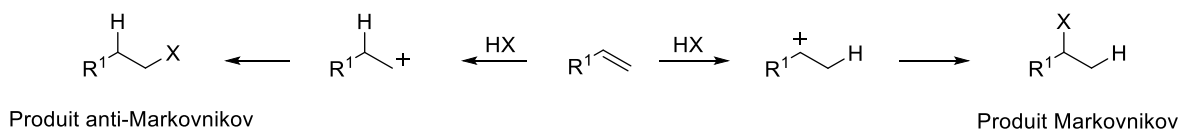


Schéma i.5. Régioisomères d'une hydrofonctionnalisation

Certaines réactions permettent d'obtenir spécifiquement ce produit. L'une des plus connus est l'hydroboration, qui conduit à l'alcane borylé anti-Markovnikov.¹⁰⁰ On observe également la formation du produit anti-Markovnikov lors de l'hydrobromation en présence de

⁹⁹ Markownikoff, W. *Liebigs Ann.* **1870**, 153, 228–259.

¹⁰⁰ Brown, H. C.; Subba Rao, B. C. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1136–1137.

peroxyde.¹⁰¹ On explique cette régiosélectivité par la formation d'un radical Br·, qui réagit sur la position la moins substituée de l'alcène pour former le radical le plus stable, qui vient arracher l'hydrogène du HBr.¹⁰² Enfin, certains alcènes peuvent favoriser la formation du produit anti-Markovnikov grâce à des effets électroniques, qui stabilisent le carbocation le moins substitué.

Les alcools

Les alcools sont une autre classe de composé très intéressante en chimie organique qui peuvent servir à la synthèse de composés halogénés. Les alcools se retrouvent dans une grande quantité de produits naturels. Au laboratoire, ils peuvent être obtenus par plusieurs voies de synthèse (Schéma i.6). Parmi celle-ci, il est possible d'effectuer l'hydratation d'un alcène en présence d'un catalyseur.⁷⁵ L'hydrolyse d'esters¹⁰³ ou la substitution de composés halogénés¹⁰⁴ est une autre voie de synthèse permettant d'obtenir des alcools. Il est également possible d'effectuer la réduction de dérivés carbonyles tels que des aldéhydes, des cétones, des esters ou des acides carboxyliques.¹⁰⁵

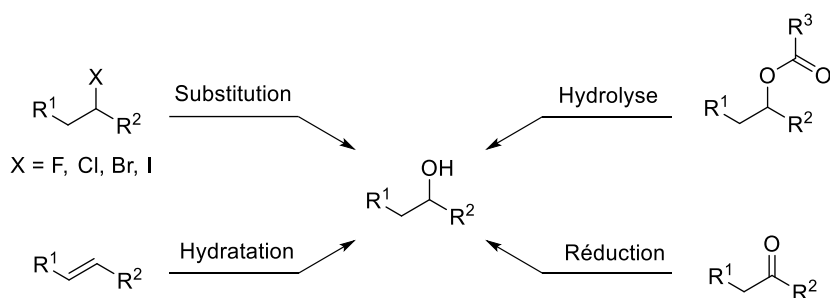


Schéma i.6. Principales voies de synthèse d'alcools

Enfin, une autre réaction permettant d'obtenir des alcools, est la réaction de Grignard. Cette réaction consiste à faire l'addition d'un organomagnésien sur un dérivé carbonyle pour obtenir l'alcool (Schéma i.7).¹⁰⁶ Cela permet d'incorporer différents groupements sur l'alcool. Des alcools secondaires sont obtenus lorsque la réaction est effectuée sur des aldéhydes, alors que des alcools tertiaires sont obtenus au départ de cétone ou d'esters. La découverte de cette réaction et des réactifs organomagnésiens a valu à Victor Grignard de recevoir le prix Nobel de chimie en 1912.

¹⁰¹ Kharasch, M. S.; Hannum, C.; Gladstone, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 244.

¹⁰² Mayo, F. R.; Walling, C. *Chem. Rev.* **1940**, *27*, 351–412.

¹⁰³ Solomons, G. T. W.; Fryhle, C. B. *Carboxylic Acids and Their Derivatives Nucleophilic Addition–Elimination at the Acyl Carbon*. Dans *Organic Chemistry*, 10^e éd.; Wiley; Hoboken, NJ, **2009**, 817–868.

¹⁰⁴ Solomons, G. T. W.; Fryhle, C. B. *Ionic Reactions Nucleophilic Substitution and Elimination Reactions of Alkyl Halides*. Dans *Organic Chemistry*, 10^e éd.; Wiley; Hoboken, NJ, **2009**, 268–322.

¹⁰⁵ Solomons, G. T. W.; Fryhle, C. B. *Alcohols from Carbonyl Compounds Oxidation–Reduction and Organometallic Compounds*. Dans *Organic Chemistry*, 10^e éd.; Wiley; Hoboken, NJ, **2009**, 586–622.

¹⁰⁶ Grignard, V. *Compt. Rend. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1900**, *130*, 1322–1324.

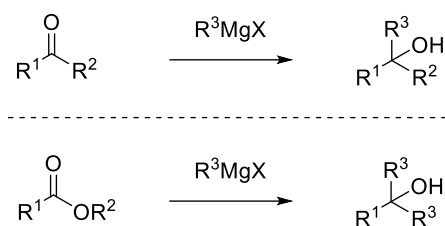


Schéma i.7. Synthèse d'alcools par la réaction de Grignard

Chimie en flux continu

La chimie en flux continu se caractérise par la réaction entre des molécules de manière continue et dans des micro-canaux. Cette technique assez récente utilise des pompes pour injecter en continu des réactifs qui, à la jonction des canaux, seront mélangés et pourront ainsi réagir pour donner le produit désiré. Les réactifs peuvent être soumis à diverses conditions, tel que du chauffage, du refroidissement, de la photochimie ou de l'électrochimie. Il existe de nombreux avantages à cette technique, qui fut d'ailleurs désignée comme l'une des 10 innovations qui vont changer le monde de la chimie selon l'union internationale de chimie pure et appliquée.¹⁰⁷ Ce type de chimie est en plein développement, mais déjà, de nombreuses applications ont vu le jour.¹⁰⁸

Au niveau industriel, cette technique est employée pour sa facilité à l'automatisation, qui permet de produire de grandes quantités de produit sans avoir à lancer plusieurs réactions en parallèle. Elle est également employée pour des questions de sécurité. Effectivement, comme seulement de petites quantités de réactifs réagissent au même moment, il y a beaucoup moins de risque qu'une réaction s'emballe. Enfin, comme la réaction se produit dans des canaux de faible diamètre, la surface de contact est maximisée et le transfert de chaleur est excellent. Cela permet de diminuer les risques des réactions exothermiques qui peuvent être problématiques à grande échelle.

En milieu académique, de plus en plus de groupes de recherche viennent compléter leur savoir-faire avec la chimie en flux continu. L'intérêt demeure la réalisation de réactions qui posent problème en chimie traditionnelle. On voit cependant l'émergence de groupes de recherche dont l'intérêt principal est le développement de cette technique.

La chimie en flux continu montre de nombreux avantages. Tout d'abord, comme mentionné plus haut, elle est facilement automatisable.¹⁰⁹ Cela permet de produire de grandes quantités du produit désiré, mais également de limiter les manipulations. Ainsi, si des réactifs dangereux sont nécessaires pour la réaction, ceux-ci seront injectés dans le réacteur de manière

¹⁰⁷ Gomollón-Bel, F. *Chem. Int.* **2019**, *41*, 12–17.

¹⁰⁸ Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Martin, L. J.; Ley, S. V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6611–6625.

¹⁰⁹ Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796–11893.

automatique, ce qui vient grandement diminuer le risque qui leur est associé. De plus, comme le processus est en continu, cela signifie que seulement de petites quantités de réactifs réagissent au même moment, et que, selon la réaction, peu d'intermédiaires hautement réactifs sont présents au même moment.¹¹⁰

Un autre avantage de la chimie en flux continu est sa tendance à généralement produire des réactions plus propres. Contrairement à la chimie en réacteur traditionnel, le transfert de chaleur est beaucoup plus efficace dû au très grand rapport surface/volume. Cela signifie que la température à laquelle les réactions se déroulent peut être contrôlée beaucoup plus précisément et donc que les réactions secondaires peuvent être diminuées.¹⁰⁹

Aussi, comme le processus est en continu, il est possible d'ajuster le temps de résidence, soit le temps durant lequel les molécules sont exposées aux conditions réactionnelles, pour s'assurer d'une bonne conversion tout en limitant la dégradation des produits finaux. Ainsi, si un produit formé n'est pas stable dans les conditions réactionnelles, il sera retiré du milieu de réaction tout juste après avoir été formé, ce qui empêchera sa dégradation et donc devrait augmenter le rendement. Combiné avec le fait de pouvoir réaliser les réactions à très haute température, cela permet d'avoir des temps de réaction généralement beaucoup plus courts, ce qui permet de produire beaucoup plus de produit en moins de temps.¹¹¹

De plus, les problèmes de mise à l'échelle sont généralement éliminés. Lors d'une augmentation importante de l'échelle d'une réaction en lot, plusieurs problèmes peuvent survenir : agitation moins efficace, chauffage moins uniforme, plus faible pénétration de la lumière ou encore réactions secondaires. Ces problèmes ne sont généralement pas rencontrés en flux continu puisque la seule différence entre une réaction sur 100 mg et sur 100 g est la quantité de réactifs qui sera pompée dans les canaux, mais les conditions réactionnelles demeurent identiques. Il est toutefois possible d'utiliser plusieurs systèmes en parallèle pour diminuer les temps de production.

Enfin, la chimie en flux continu à l'avantage d'être facilement modulable. Il est possible d'ajouter ou de retirer des éléments du montage très facilement selon les besoins de la réaction. On peut par exemple ajouter des modules de photochimie, d'électrochimie ou encore des colonnes de réactifs solides. Il est également possible de combiner le système avec des appareils d'analyse en temps réels comme la spectroscopie infrarouge ou RMN. Enfin, des réacteurs peuvent être créés pour obtenir des propriétés recherchées, incorporés dans un système de flux continu.¹¹²

¹¹⁰ Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6688–6728.

¹¹¹ Gustafsson, T.; Sörensen, H.; Pontén, F. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 925–929.

¹¹² Capaldo, L.; Wen, Z.; Noël, T. *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 4230–4247.

Évidemment, cette technique possède aussi ses désavantages. D'un point de vue purement technique, la chimie en flux continu connaît quelques limitations. Tout d'abord, comme les réactifs sont pompés dans des microcanaux, il est nécessaire pour ceux-ci d'être soit gazeux, liquide ou en solution.¹¹³ En effet, les solides ne peuvent pas être injectés directement dans les réacteurs. Il est toutefois possible de faire circuler des réactifs en solution à travers une colonne dans lequel un solide insoluble se trouve. Cependant, si un solide insoluble se forme en cours de réaction, il sera plus complexe de réaliser cette réaction en flux continu puisque cela obstruera les canaux et empêchera la circulation des composés.

Aussi, la chimie en flux continu est une technique plus complexe que la chimie en ballon. En effet, que ce soit pour le coût des équipements, leur entretien ou encore leur utilisation, cela est complètement différent de la chimie « classique ». Il est évidemment plus simple de mélanger deux produits dans un ballon que d'utiliser un appareil plus complexe qui nécessite une formation particulière. Cela engendre un autre problème qui survient lors de l'optimisation d'une réaction. Plusieurs paramètres peuvent influencer le rendement obtenu. Certains paramètres sont communs aux deux méthodes comme la température, le nombre d'équivalent ou encore le solvant, alors que certains paramètres ne sont présents qu'en chimie en flux continu : débit partiel, débit molaire, débit total, temps de résidence, diamètre des tuyaux et volume de réacteur. De plus, comme ces différents facteurs ont un impact l'un sur l'autre (le débit total influe sur le temps de résidence, qui lui-même dépend du volume du réacteur) il est difficile de bien cerner rapidement l'impact de chacun des paramètres ce qui peut rallonger les optimisations.

Enfin, la chimie en flux continu souffre également de son jeune âge. En effet, elle est utilisée depuis environ 20 ans, ce qui, à l'échelle de la chimie, est tout récent. Cela explique pourquoi relativement peu de réactions ont été développées avec cette technique. Il n'y a donc pas vraiment de réactions modèles pour réaliser des transformations classiques. Bien que les réactions chimiques demeurent les mêmes, il n'est pas toujours possible de transposer directement une réaction en ballon vers la chimie en flux continu sans au moins refaire une optimisation rapide.¹¹⁴

Objectifs

L'objectif de la thèse est donc de développer de nouvelles voies de synthèse pour obtenir des composés d'intérêt, soit des composés fluorés, chlorés, bromés et iodés. Pour ce faire, nous désirons utiliser des produits de départ simple et facile d'accès, soit les alcènes et les alcools.

¹¹³ Mallia, C. J.; Baxendale, I. R. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 327–360.

¹¹⁴ Hone, C. A.; Kappe, C. O. *Chem. Methods* **2021**, *1*, 454–467.

Le premier chapitre portera sur l'utilisation d'alcènes pour la synthèse de produits fluorés. Plusieurs méthodes existent déjà pour faire cette transformation, mais elles présentent plusieurs désavantages qui seront présentés plus en détail dans le chapitre 1. Ainsi, nous voulons réaliser cette transformation en utilisant des produits commerciaux et plus sécuritaires, tout en s'assurant une bonne efficacité de la réaction.

Par la suite, nous désirons utiliser les alcènes pour obtenir des composés comportant les trois autres halogènes (Cl, Br, I). Tout comme pour l'hydrofluoration, des méthodes pour effectuer ces transformations existent, mais nous désirons les améliorer pour diminuer l'utilisation de réactifs gazeux, corrosif ou dispendieux. Ces travaux sont présentés dans le chapitre 2.

Enfin, le dernier objectif de la thèse est d'utiliser des alcools, facilement accessibles, pour obtenir des produits fluorés à plus haute valeur ajoutée. Encore une fois, des méthodes existent déjà pour obtenir ces composés, mais présentent des désavantages. Les réactifs communément utilisés sont instables, et les alcools tertiaires ne sont généralement pas très bien tolérés. Cette deuxième méthode de fluoration nous permettra d'élargir les méthodes disponibles pour obtenir des composés fluorés. Ces travaux sont présentés dans le chapitre 3.

Chapitre 1 Hydrofluoration d'alcènes

1.1 État de l'art

Au cours des cent dernières années, plusieurs méthodes d'hydrofluoration d'alcènes ont été développées.⁸⁰ Cette réaction consiste en l'insertion formelle d'une molécule de fluorure d'hydrogène sur une liaison double, pour former un produit aliphatique monofluoré. Il est possible de classer les méthodes pour effectuer cette transformation en trois grandes familles, en fonction de la source de fluor employée. Ainsi, il existe des hydrofluorations d'alcènes nucléophile, électrophile et radicalaire. Chacune de ces méthodes présente des avantages et des inconvénients qui seront discutés plus en détail dans leur section correspondante. Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons particulièrement aux méthodes nucléophiles, mais quelques méthodes intéressantes électrophiles et radicalaires seront présentées.

1.1.1 Hydrofluoration nucléophile

L'hydrofluoration nucléophile consiste à utiliser des sources de fluorures pour l'incorporation sur des alcènes, alors que l'hydrogène sera généralement incorporé sous forme de proton. Un des réactifs les plus simples permettant cette transformation serait le fluorure d'hydrogène. Cependant, ce réactif présente plusieurs problèmes. Non seulement c'est un gaz extrêmement toxique, mais il présente plusieurs incompatibilités chimiques, notamment avec la verrerie, ce qui rend son utilisation particulièrement complexe. Malgré ceci, son utilisation pour l'hydrofluoration d'alcènes a été décrite par Grosse et Linn en 1938 (Schéma 1.1).¹¹⁵ Le fluorure d'hydrogène est condensé dans un autoclave en présence d'éthylène ou de propylène pour former les composés fluorés correspondants.

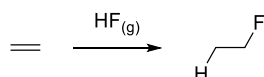


Schéma 1.1. Hydrofluoration de l'éthylène en présence de HF gazeux

Cependant, les dangers associés à cette méthode, notamment l'utilisation de HF sous pression, ont encouragé le développement de nouvelles méthodes plus sécuritaires. La nécessité de travailler sous pression avec HF vient de son faible point d'ébullition (20 °C). Pour remédier à ce problème, la principale stratégie consiste à complexer le HF avec une base de Lewis pour augmenter le point d'ébullition des complexes obtenus, et ainsi obtenir des composés liquides à température ambiante ce qui facilite leur manipulation. En 1973, Olah utilise cette stratégie pour rapporter un nouveau réactif de fluoration : la pyridine·HF (Tableau 1.1, entrée 1). Ce réactif, maintenant connu sous le nom de réactif d'Olah, est utilisé comme une source analogue de HF

¹¹⁵ Grosse, A. V.; Linn, C. B. *J. Org. Chem.* **1938**, 3, 26–32.

liquide et beaucoup moins volatil. Ainsi, plusieurs réactions de fluoration ont été rapportées avec ce réactif, notamment l'hydrofluoration d'alcènes (Schéma 1.2).¹¹⁶

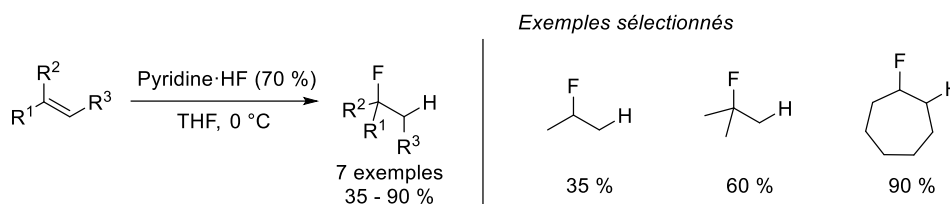


Schéma 1.2. Utilisation de pyridine·HF par Olah pour l'hydrofluoration d'alcènes

Plusieurs autres molécules ont été utilisées pour complexer le fluorure d'hydrogène et ont été étudiées pour cette transformation. Yoneda montre en 1983 que la mélamine amène une plus grande stabilité au complexe (Tableau 1.1, entrée 2).¹¹⁷ En 1990, Olah montre qu'il est possible de complexer le HF sur un polymère de pyridine, ce qui rend le complexe de HF solide et facilite donc sa manipulation (Tableau 1.1, entrée 3).¹¹⁸ En 2002, Olah rapporte également l'utilisation de diméthyle éther pour la formation du complexe (Tableau 1.1, entrée 4).¹¹⁹ Ces différents complexes ont tous été utilisés pour effectuer l'hydrofluoration d'alcènes. Cependant, il s'agit dans tous les cas d'alcènes non fonctionnalisés.

Tableau 1.1. Compositions des différents complexes utilisés par Olah et Yoneda

Entrée	Base	Quantité de HF ^[a]	Rapport molaire (HF:Base)
1	Pyridine	70 %	~9:1
2	Mélamine	86 %	~3:1
3	Poly-4-vinylpyridine	60 %	7:1 ^[b]
4	Éther diméthylque	68 %	5:1
5	Triéthylamine	50 % - 54 %	5:1 / 6:1

[a] en pourcentage massique [b] par unité de 4-vinylpyridine

Les premières conditions d'hydrofluoration d'alcènes tolérant des groupements fonctionnels ont été rapportées par Yoneda en 1996.¹²⁰ En complexant le HF sur la triéthylamine, il a montré qu'il était possible d'hydrofluorer des alcènes comportant des alcools, des cétones et des esters (Schéma 1.3). Cependant, ces réactions ne fonctionnent qu'avec les complexes de 5 ou

¹¹⁶ Olah, G. A.; Nojima, M.; Kerekes, I. *Synthesis* **1973**, 1973, 779–780.

¹¹⁷ Yoneda, N.; Abe, T.; Fukuhara, T.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* **1983**, 12, 1135–1136.

¹¹⁸ Olah, G. A.; Li, X.-Y. *Synlett* **1990**, 1990, 267–269.

¹¹⁹ Bucsi, I.; Török, B.; Marco, A. I.; Rasul, G.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7728–7736.

¹²⁰ Hara, S.; Kameoka, M.; Yoneda, N. *Synlett* **1996**, 1996, 529–530.

6 HF, qui ne sont pas commerciaux (Tableau 1.1, entrée 5), et non avec Et₃N·3HF qui est commercial. Ils doivent donc être préparés à partir de HF gazeux directement au laboratoire, ce qui diminue l'intérêt pour cette méthode.

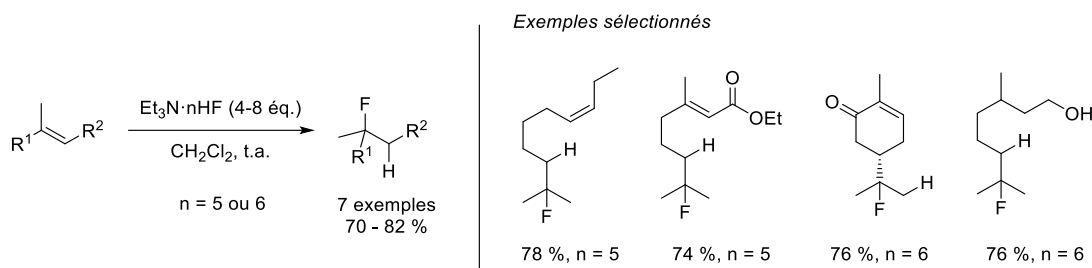


Schéma 1.3. Utilisations de complexes de triéthylamine nHF pour l'hydrofluoration d'alcènes

En 1995, Sekiya rapporte une méthode d'hydrofluoration d'alcènes sans l'utilisation de complexes de HF.¹²¹ Pour ce faire, il utilise une combinaison de bifluorure de potassium et de tétrafluorure de silicium, sans solvant (Schéma 1.4). Bien que cette méthode soit plus verte et plus sécuritaire que les précédentes, seulement trois exemples ont été rapportés, encore une fois sur des alcènes non fonctionnalisés.

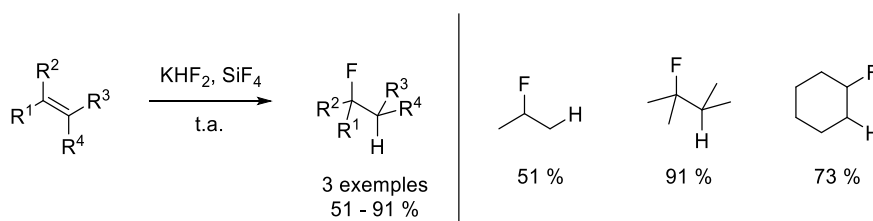


Schéma 1.4. Conditions développées par le groupe de Sekiya

L'utilisation de superacides par le groupe du professeur Thibaudeau en 2007 a permis de réaliser l'hydrofluoration d'amines et de sulfonamides allyliques (Schéma 1.5).¹²² L'acide utilisé pour cette transformation est l'acide fluoroantimoinique dans un rapport HF:SbF₅ de 7:1. La très forte acidité du complexe permet la formation de l'intermédiaire dicationique, qui provient de la protonation de l'amine et de l'alcène. Cet intermédiaire étant hautement électrophile, il peut interagir avec un fluor, très peu nucléophile, sur le complexe de fluorure d'antimoine pour former des amines β-fluorées. Malgré une plus grande compatibilité de groupements fonctionnels, les rendements demeurent modérés et très variables en fonction des substrats. Enfin, une grande quantité du superacide est requise pour la réaction.

¹²¹ Tamura, M.; Shibakami, M.; Kurosawa, S.; Arimura, T.; Sekiya, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 18, 1891–1892.

¹²² Thibaudeau, S.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M. P.; Karam, O.; Zunino, F. *Chem. Commun.* **2007**, 30, 3198–3200.

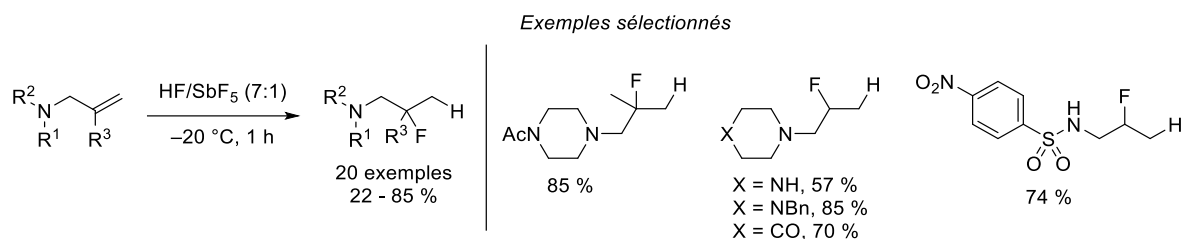


Schéma 1.5. Hydrofluoration d'amines allyliques par le superacide HSBF₆

En 2017, le groupe d'Hammond rapporte la première méthode d'hydrofluoration nucléophile d'alcènes pouvant être appliquée à une large gamme de substrats.¹²³ En plus de tolérer de nombreux groupements fonctionnels, leur méthode donne de bons rendements et emploie les réactifs en quantité stœchiométrique. La réaction est notamment compatible avec des alcools et des amines libres, des acides carboxyliques et des alcynes (Schéma 1.6). Pour effectuer cette réaction, le groupe du professeur Hammond a développé un nouveau réactif. Il s'agit d'un complexe de fluorure d'hydrogène sur le bisulfate de potassium. Contrairement aux complexes sur des amines ou des éthers, celui-ci a la particularité de conserver une bonne acidité. Cela permet donc d'avoir au sein du même réactif, un proton et un fluorure nucléophile qui peuvent effectuer l'hydrofluoration d'alcènes. Cependant, ce réactif n'est pas disponible commercialement et doit donc être préparé au laboratoire en condensant du HF gazeux sur le bisulfate de potassium.

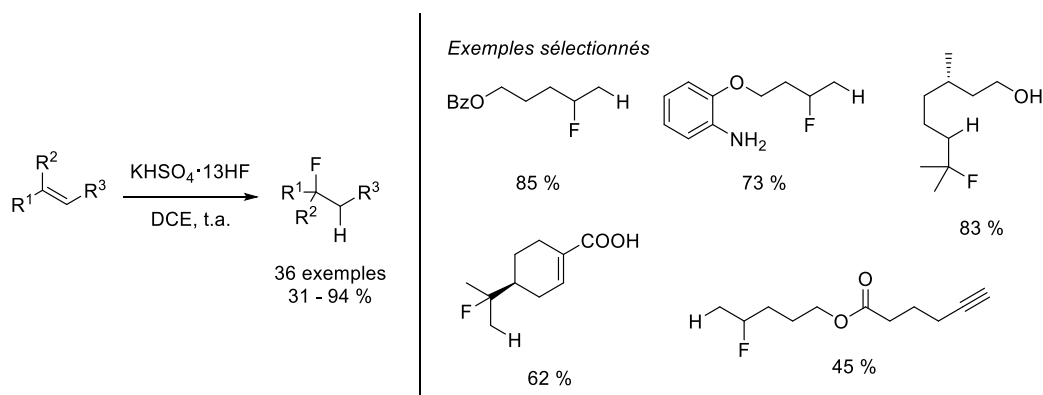


Schéma 1.6. Complexe de HF développé par Hammond

Une version de ce réactif sur une résine insoluble a également été développée ce qui permet de faciliter la manipulation du réactif, ainsi que le traitement des réactions (Schéma 1.7).¹²⁴ Plusieurs résines ont été testées, et celle sélectionnée comporte un ammonium quaternaire, sur lequel un contre-ion bisulfate est présent. Du HF est par la suite ajouté sur la résine pour se complexer sur le bisulfate. Ce réactif solide permet de faire l'hydrofluoration d'alcènes plus sécuritairement, et a également été utilisé pour développer une réaction d'hydrofluoration

¹²³ Lu, Z.; Zeng, X.; Hammond, G. B.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18202–18205.

¹²⁴ Lu, Z.; Bajwa, B. S.; Otome, O. E.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Green Chem.* **2019**, *21*, 2224–2228.

d'alcènes en flux continu. En faisant circuler une solution d'alcène à travers une colonne remplie de la résine, le groupe de Hammond a pu obtenir le produit hydrofluoré dans un excellent rendement. Malheureusement, ce réactif n'est pas commercial.

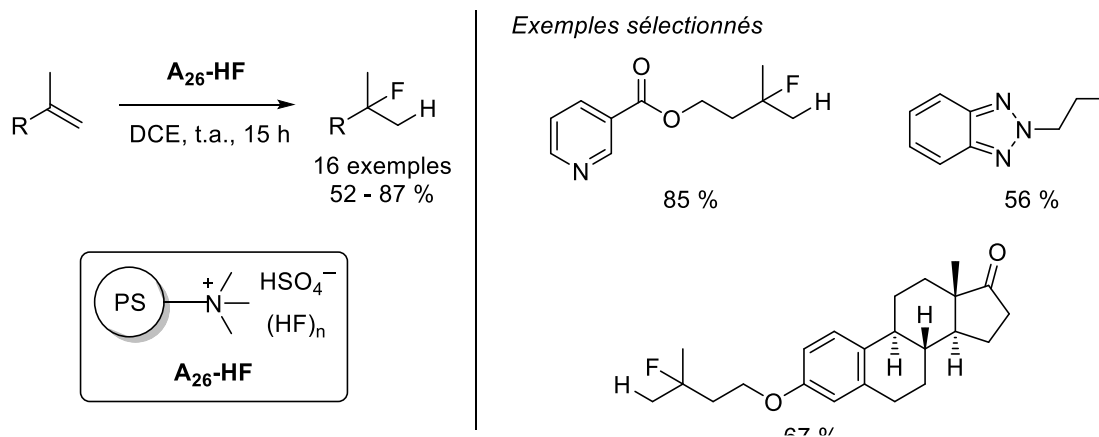


Schéma 1.7. Complexe de HF sur support solide développé par Hammond

1.1.2 Hydrofluoration électrophile et radicalaire

Contrairement à l'hydrofluoration nucléophile qui incorpore le HF sous la forme de fluorure (F^-) et de proton (H^+), les hydrofluorations électrophiles et radicalaires incorporent plutôt le fluor sous forme de « F^+ » et de « F^\cdot » respectivement. Dans ces situations, la source d'hydrogène varie beaucoup et peut se présenter sous forme de proton (H^+), d'hydrure (H^-) ou d'hydrogène (H^\cdot). La majorité de ces méthodes utilisent des métaux de transitions en quantité stœchiométrique ou catalytique.

1.1.2.1 Hydrofluoration électrophile

En 2005, MacMillan rapporte l'utilisation d'imidazolidinone pour la double activation d'aldéhyde α,β -insaturé via une double catalyse iminium/énamine.¹²⁵ Cette double activation permet l'incorporation d'un nucléophile suivie d'un électrophile dans la même réaction. De très nombreux exemples de nucléophiles et d'électrophiles ont été rapportés, dont un couple hydrure et fluor, ce qui conduit à une hydrofluoration formelle de l'alcène. En utilisant l'ester de Hantzsch et le NFSI, l'aldéhyde α -fluoré est obtenu dans un bon rendement, avec un excellent excès énantiomérique (Schéma 1.8). Les auteurs ont également montré que l'utilisation de deux imidazolidinones différentes permet de contrôler la formation de produit *syn* ou *anti*.

¹²⁵ Huang, Y.; Walji, A. M.; Larsen, C. H.; Macmillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051–15053.

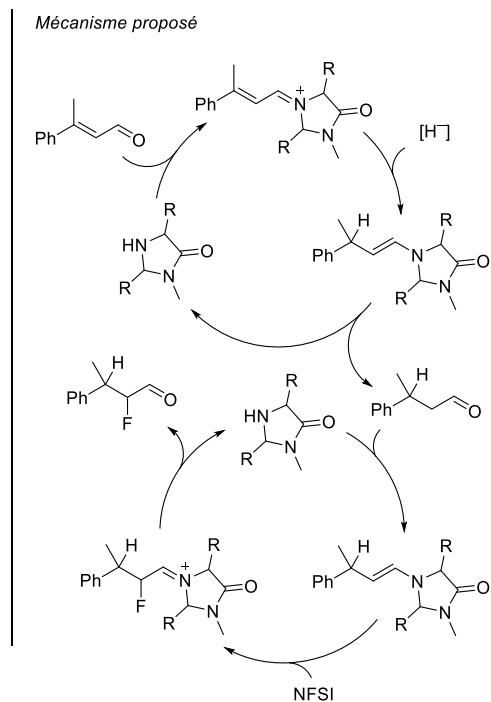
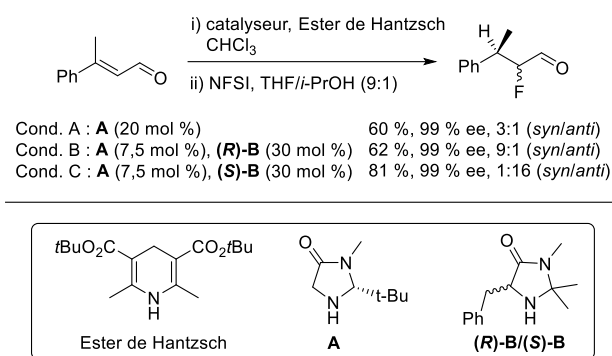
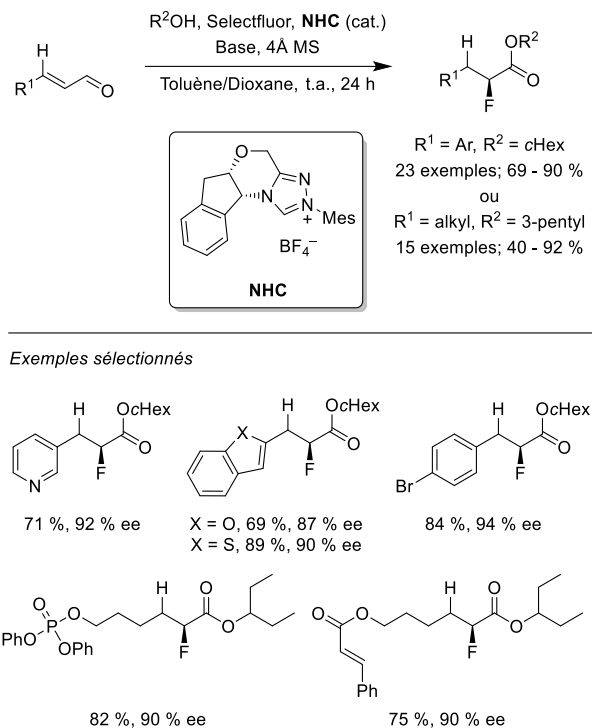


Schéma 1.8. Hydrofluoruration d'énone par organocatalyse

Une version de cette réaction a également été rapportée par le groupe du Huang en 2019, qui utilise des NHC pour hydrofluorer des aldéhydes α,β -insaturés via l'intermédiaire de Breslow (Schéma 1.9).¹²⁶ Toutefois, la réaction implique cette fois-ci un proton (H^+) fourni par un alcool, et un fluor électrophile fourni par le Selectfluor. Une oxydation de l'aldéhyde a également lieu, ce qui produit des esters α -fluorés. Bien que ces réactions donnent de bons rendements et d'excellentes stéréosélectivités, elles ne sont applicables que pour des alcènes conjugués à des aldéhydes.

¹²⁶ Wang, L.; Jiang, X.; Chen, J.; Huang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7410–7414.



Mécanisme proposé

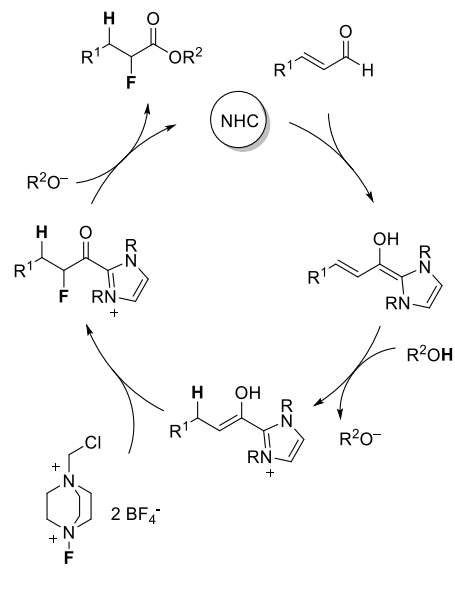


Schéma 1.9. Hydrofluoration d'énones par catalyse au NHC

Le groupe de Gouverneur rapporte en 2014 une hydrofluoration de styrènes grâce à une catalyse au palladium. La réaction utilise une source d'hydruure, le triéthylsilane, pour générer un hydruure de palladium qui peut réagir avec l'alcène via une hydropalladation.¹²⁷ L'organopalladium ainsi formé peut réagir de manière oxydative avec le Selectfluor, qui après une élimination réductrice fournit le fluorure benzylique correspondant (Schéma 1.10).

¹²⁷ Emer, E.; Pfeifer, L.; Brown, J. M.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4181–4185.

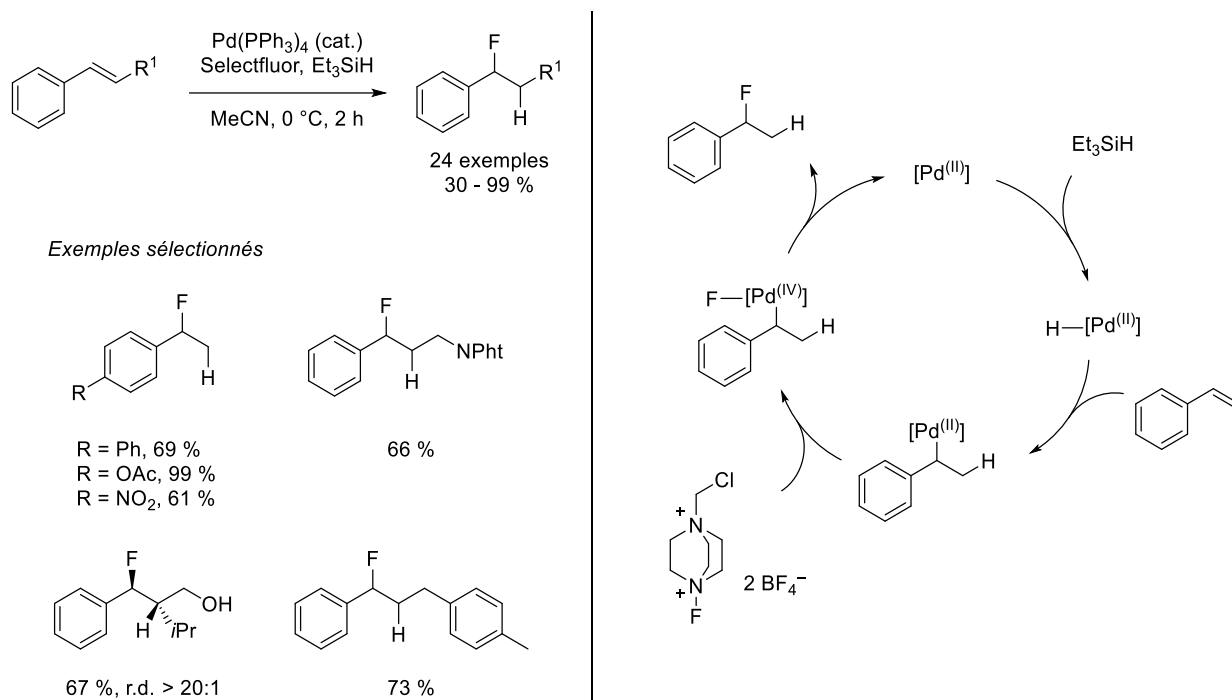


Schéma 1.10. Hydrofluoration de styrènes par catalyse au palladium

En utilisant un ligand chiral, le groupe de Yin a montré qu'il était possible d'effectuer cette transformation de manière énantiosélective (Schéma 1.11).¹²⁸ Malgré les bons rendements ainsi que les excellentes sélectivités, ces méthodes ne sont applicables que pour la formation de fluorure benzylique.

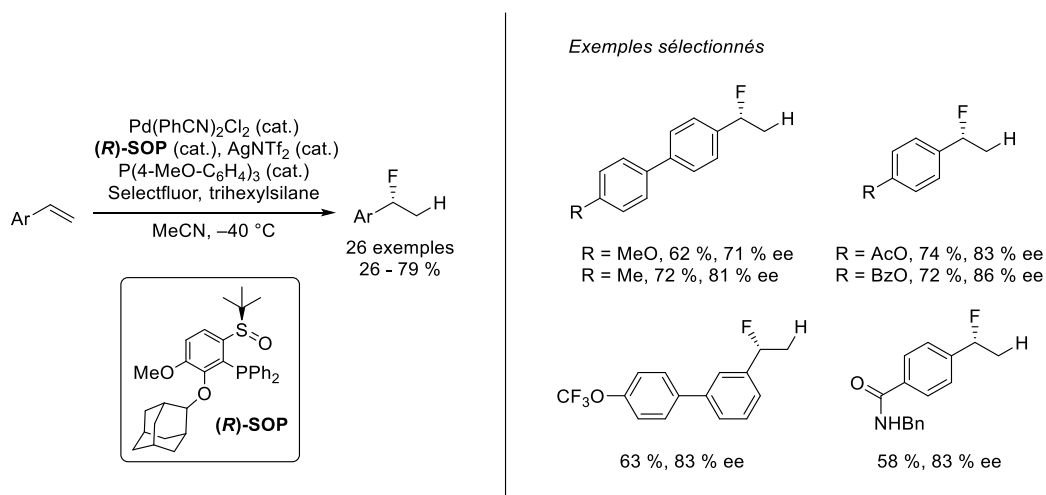


Schéma 1.11. Hydrofluoration énantiosélective de styrènes catalysée au palladium

¹²⁸ Yin, X.; Chen, B.; Qiu, F.; Wang, X.; Liao, Y.; Wang, M.; Lei, X.; Liao, J. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 1954–1960.

1.1.2.2 Hydrofluoration radicalaire

Il a été démontré en 2012 par le groupe de Sammis que les réactifs de fluoration électrophile basés sur la liaison N–F tels que le NFSI ou le Selectfluor pouvaient également être utilisés en tant que source de fluor radicalaire (F[•]).¹²⁹ Seulement six mois après cette découverte, le groupe de Boger a pu rapporter la première méthode d'hydrofluoration d'alcènes radicalaire (Schéma 1.12). Pour ce faire, ils utilisent un complexe de Fe(III) et du borohydrure de sodium pour former le radical alkyle, qui peut réagir avec le Selectfluor pour donner le produit hydrofluoré désiré.¹³⁰ Les rendements obtenus sont plutôt bons, mais la réaction nécessite une quantité stœchiométrique du complexe de fer. Des versions utilisant des complexes de métaux de transitions tels que le cobalt,¹³¹ le fer¹³² et le nickel¹³³ en quantité catalytique ont été développées au cours des années suivantes.

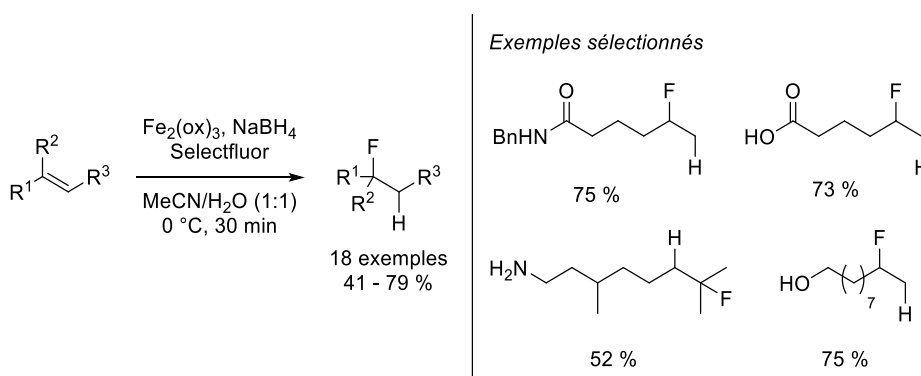


Schéma 1.12. Hydrofluoration d'alcènes par fluoration radicalaire

1.2 Objectifs

En analysant les différentes méthodes présentées dans la section sur l'état de l'art, il apparaît évident que le développement d'une méthode efficace d'hydrofluoration d'alcène est toujours nécessaire. Pour bien compléter la littérature, cette méthode devrait donner de bons rendements, avoir une bonne tolérance aux groupements fonctionnels, pouvoir hydrofluorer une large gamme d'alcènes et utiliser des réactifs commerciaux, sécuritaires, facile à manipuler et abordable. C'est donc avec ces objectifs en tête que nous nous sommes intéressés au développement d'une nouvelle méthode d'hydrofluoration d'alcènes répondant à ces critères.

¹²⁹ Rueda-Becerril, M.; Chatalova Sazepin, C.; Leung, J. C. T.; Okbinoglu, T.; Kennepohl, P.; Paquin, J.-F.; Sammis, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4026–4029.

¹³⁰ Barker, T. J.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13588–13591.

¹³¹ Shigehisa, H.; Nishi, E.; Fujisawa, M.; Hiroya, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5158–5161.

¹³² Xie, Y.; Sun, P.; Li, Y.; Wang, S.; Ye, M.; Li, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7097–7101.

¹³³ Song, P.; Zhu, S. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 13165–13170.

1.3 Optimisation

En analysant la littérature, il apparaît évident que le problème des hydrofluorations nucléophiles d'alcènes est lié à la trop faible acidité des sources de HF utilisées. La méthode rapportée par le groupe de Hammond arrive à régler ce problème, mais nécessite la manipulation de HF gazeux. En nous inspirant de cette méthode, nous avons postulé que l'utilisation d'un acide fort en présence d'une source de fluorure devrait permettre d'effectuer la transformation de manière efficace. En raison de la nature des réactifs, tous les tests d'optimisation ont été effectués dans des tubes coniques en polypropylène, sauf indications contraires.

1.3.1 Optimisation de la source de fluorure

Nous avons tout d'abord commencé notre optimisation en utilisant l'acide méthanesulfonique. Plusieurs facteurs ont fait en sorte que cet acide ait été choisi pour le début de l'optimisation. Tout d'abord, il s'agit d'un acide fort ayant un pK_a de $-1,9$ dans l'eau. Un des avantages de cet acide est qu'il a une pression de vapeur très faible et donc ne libère que très peu de vapeur acide, ce qui en fait un composé plus sécuritaire et plus simple à manipuler et à entreposer. Contrairement à l'acide sulfurique ou l'acide nitrique, l'acide méthylique ne montre pas de caractère oxydant, ce qui le rend compatible avec une plus grande quantité de groupements fonctionnels. De plus, la base conjuguée, l'ion mésylate, est très peu nucléophile ce qui diminue le risque de compétition avec le fluorure pour l'addition. Enfin, l'acide méthylique est disponible à bas prix. Il est de plus en plus utilisé en industrie en raison de ses propriétés intéressantes. Jusqu'à tout récemment, l'acide méthylique était produit industriellement par oxydation du diméthylsulfure. Cependant, en 2015, la compagnie allemande Grillo-Werke AG a breveté une méthode permettant de l'obtenir à partir de méthane et de trioxyde de soufre.¹³⁴ Ce brevet a été racheté par BASF en 2019¹³⁵ qui a augmenté en 2022 sa production à 50 000 tonnes par année,¹³⁶ ce qui montre bien l'intérêt de ce composé.

Nous avons donc testé cet acide en combinaison de différentes sources de fluorure. Cinq équivalents de chacun des réactifs ont été utilisés au début de l'optimisation pour tenter d'avoir de bons rendements. Des sels inorganiques ont tout d'abord été testés (Tableau 1.2). Le fluorure de potassium a donné un rendement très faible de 8 % alors que le bifluorure de potassium fournit le produit désiré dans un rendement de 52 %. Comme ces sels sont insolubles dans les solvants

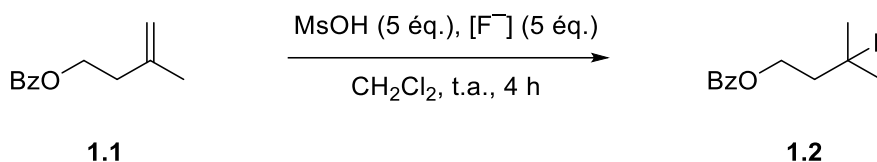
¹³⁴ Díaz-Urrutia, C.; Ott, T. *Science* **2019**, *363*, 1326–1329.

¹³⁵ Fabian F, *BASF invests in capacity expansion for methane sulfonic acid*, BASF, 2020, https://www.basf.com/global/documents/en/news-and-media/news-releases/2020/01/P115e_Capacity_expansion_methane_sulfonic_acid.pdf.assetinline.pdf (visité le 01/01/2024).

¹³⁶ Haile J, *BASF ramps up methane sulfonic acid output*, BASF, 2022, https://www.basf.com/global/documents/en/news-and-media/news-releases/2022/05/P220e_Capacity_expansion_methane_sulfonic_acid.pdf.assetinline.pdf (visité le 01/01/2024).

organiques, un agent de transfert de phase, le bisulfate de tétrabutylammonium, a été ajouté pour tenter d'améliorer les rendements. Celui-ci a été choisi pour son contre-ion relativement inerte. Cela a été particulièrement efficace pour le bifluorure, qui a fourni le produit **1.2** dans un rendement de 78 %. Nous avons par la suite testé des sources de fluorures organiques. Parmi les sources testées, seul le complexe de triéthylamine ($\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$) a donné un rendement intéressant et identique à celui obtenu avec le KHF_2 de 78 %.

Tableau 1.2. Optimisation de la source de fluorure pour l'hydrofluoruration d'alcènes



Entrée	Source de fluorure	Additif	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	KF	--	26	8
2	KHF_2	--	72	52
3	KF	TBAHSO ₄ (0,3 \acute{e}q.)	70	22
4	KHF_2	TBAHSO ₄ (0,3 \acute{e}q.)	90	78
5	TBAF·3H ₂ O	--	0	0
6	TBAF (1 M dans THF)	--	0	0
7	TBAF·2HF	--	67	13
8	TMAF	--	3	1
9	$\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$	--	88	78
10	$\text{Et}_3\text{N}\cdot 2\text{HF}$	--	2	0

[a] Estimé par RMN ¹H et ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne

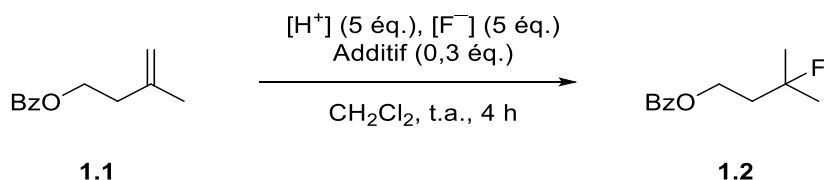
1.3.2 Optimisation de l'acide

Nous avons poursuivi l'optimisation en analysant différents acides. Pour cela, nous avons conservé nos deux meilleures sources de fluorure soit $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ et KHF_2 en présence de l'agent de transfert de phase. Quatre acides ont été testés ayant des $\text{p}K_a$ allant de 1,2 à -2,8 (Tableau 1.3). La tendance observée selon les deux sources de fluorure est la même. L'acide camphorsulfonique (CSA), l'acide trifluoroacétique (TFA) et l'acide tosylique (TsOH) ne permettent pas d'obtenir le produit dans des rendements intéressants. Pour $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$, l'acide triflique, un superacide, a

également été testé et donne un résultat assez similaire à l'acide méthanesulfonique. Considérant certains de nos objectifs, soient de rendre la réaction plus sécuritaire en utilisant des réactifs faciles à manipuler, tout en conservant de bons rendements, nous avons sélectionné l'acide méthanesulfonique puisqu'il est moins corrosif, ne fume pas, et sa plus faible acidité devrait conduire à une plus grande tolérance des groupements fonctionnels. C'est donc l'acide méthanesulfonique qui a été sélectionné pour la suite de l'optimisation.

Grâce à ces deux étapes d'optimisation, nous avons pu établir deux couples potentiels comme source de HF, soit l'acide méthanesulfonique avec $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$; et l'acide méthanesulfonique et le bifluorure de potassium avec l'additif bisulfate de tétrabutylammonium. Ce dernier couple serait le plus intéressant, puisque le bifluorure de potassium est beaucoup moins cher et beaucoup plus sécuritaire que le complexe de triéthylamine. Nous avons donc poursuivi l'optimisation avec cette source de fluorure.

Tableau 1.3. Optimisation de la source d'acide pour l'hydrofluoration d'alcènes



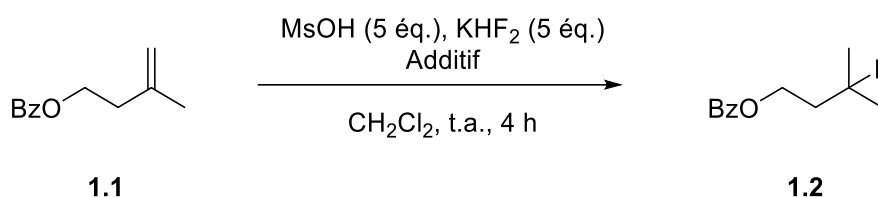
Entrée	Source de fluorure	Additif	Acide $[\text{H}^+]$ ($\text{p}K_a$) ^[a]	Conversion (%) ^[b]	Rendement (%) ^[b]
1	$\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$	--	CSA (1,2)	2	0
2			TFA (0,2)	0	0
3			MsOH (-1,9)	88	78
4			TsOH·H ₂ O (-2,8)	10	5
5			TfOH (-14,7)	97	72
6	KHF_2	TBAHSO ₄	CSA (1,2)	14	0
7			TFA (0,2)	25	4
8			MsOH (-1,9)	90	78
9			TsOH·H ₂ O (-2,8)	14	3

[a] Mesuré dans l'eau. [b] Estimé par RMN ¹H et ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne

1.3.3 Optimisation de l'additif

Dans le but d'améliorer les rendements avec KHF_2 , nous avons testé d'autres agents de transferts de phase, ou en variant leurs quantités. Le rendement de la réaction n'a pas pu être amélioré en faisant varier le rapport entre l'agent de transfert et le KHF_2 (Tableau 1.4). L'utilisation de 0,25 équivalent n'a pas eu d'impact significatif, alors qu'une diminution de la quantité à 0,1 équivalent a eu un petit impact négatif sur le rendement et qu'une augmentation de la quantité d'additif à 0,5 ou 1 équivalent a causé une chute importante du rendement. Les sels de dihydrogénophosphate et de dihydrogénétrifluorure de tétrabutylammonium n'ont également pas permis d'obtenir le produit désiré dans de plus hauts rendements.

Tableau 1.4. Optimisation des agents de transfert pour l'hydrofluoration d'alcènes



Entrée	Additif	Équivalent	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	TBAHSO ₄	0,1	89	61
2	TBAHSO ₄	0,25	96	76
3	TBAHSO ₄	0,3	90	78
4	TBAHSO ₄	0,5	99	43
5	TBAHSO ₄	1	95	12
6	TBAH ₂ PO ₄	0,3	94	61
7	TBAH ₂ F ₃	0,3	99	68

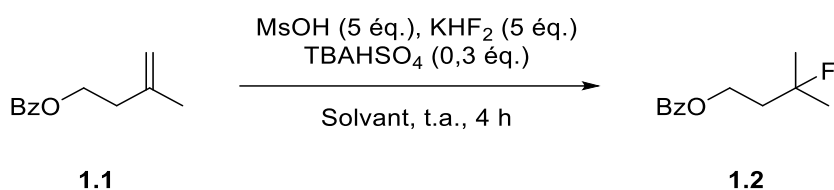
[a] Estimé par RMN ¹H et ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne

1.3.4 Optimisation du solvant

Une fois nos réactifs sélectionnés en fonction des optimisations présentés précédemment, nous nous sommes intéressés au solvant de la réaction. Nous avons testé divers solvants plus ou moins polaires que le dichlorométhane, notre solvant de départ, pour voir si cela pourrait avoir un impact sur la solubilité du KHF_2 et ainsi augmenter le rendement. Malheureusement, aucun des solvants testés n'a permis d'améliorer le rendement déjà obtenu (Tableau 1.5). L'utilisation d'acétonitrile a toutefois conduit à la formation de l'amide sur le carbone quaternaire via un mécanisme de type Ritter. Comme aucun autre solvant n'a permis d'améliorer le rendement, nous

avons étudié l'effet de la concentration de la solution avec le dichlorométhane. En augmentant ou en diminuant la concentration, on observe une chute du rendement. Nous avons donc poursuivi notre optimisation en utilisant le dichlorométhane à 0,2 M.

Tableau 1.5. Optimisation du solvant pour l'hydrofluoration d'alcènes



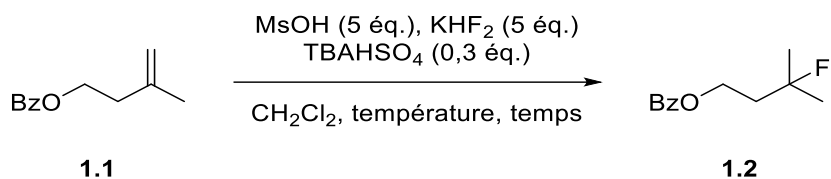
Entrée	Solvant	Concentration (M)	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	CH ₂ Cl ₂	0,2	90	78
2 ^[b]	CH ₃ CN	0,2	90	3
3	1,2-DCE	0,2	100	17
4	Dioxane	0,2	5	0
5	Toluène	0,2	29	22
6	CH ₂ Cl ₂ /HFIP ^[c]	0,2	99	48
7	CH ₂ Cl ₂	0,1	100	41
8	CH ₂ Cl ₂	0,4	98	63

[a] Estimé par RMN ¹H et ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne. [b] Réaction réalisée sans additif. [c] Mélange v/v 9/1.

1.3.5 Optimisation du temps et de la température

Une fois tous les composants de la réaction identifiés, nous avons étudié l'effet du temps et de la température (Tableau 1.6). À 0 °C, le rendement diminue fortement, tout comme à 30 °C. Nous avons également observé une diminution du rendement lorsque le temps de réaction était de 3 heures ou de 5 heures.

Tableau 1.6. Optimisation du temps et de la température pour l'hydrofluoration d'alcènes



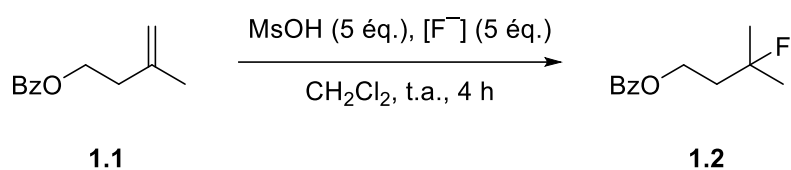
Entr\u00e9e	Temp\u00e9rature (°C)	Temps (h)	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	0	4	91	31
2	20	4	90	78
3	30	4	97	45
4	20	3	96	66
5	20	5	93	64

[a] Estim\u00e9 par RMN ¹H et ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotolu\u00e8ne comme \u00e9talon interne.

1.3.6 Tests de reproductibilit\u00e9

Nous avons trouv\u00e9 \u00e9trange d'observer une diff\u00e9rence de rendement si importante pour une modification du temps de seulement une heure, autant \u00e0 la hausse qu' \u00e0 la baisse. Nous avons donc fait des tests de reproductibilit\u00e9 et avons observ\u00e9 que nos meilleures conditions avec KHF₂ n' \u00e9taient pas reproductibles, 14 % de rendement entre les deux tests (Tableau 1.7, entr\u00e9es 1 et 2). Cependant, les conditions avec Et₃N·3HF sont plus reproductibles, avec 4 % et 5 % de diff\u00e9rence entre les tests, ce qui demeure dans la marge d'erreur de la RMN (Tableau 1.7, entr\u00e9es 3 \u00e0 5). Nous avons donc pris la d\u00e9cision de choisir Et₃N·3HF comme source de fluorure, et une l\u00e9g\u00e8re r\u00e9optimisation avec ce r\u00e9actif a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e.

Tableau 1.7. Étude de la reproductibilité



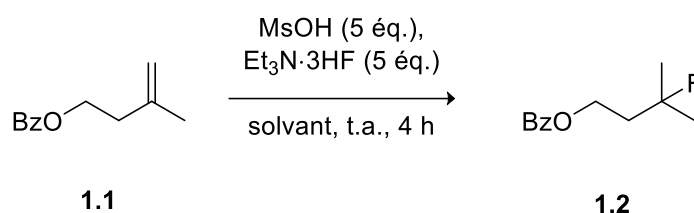
Entr\u00e9e	Source de fluorure	Additif (0,3 \u00e9q.)	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	KHF ₂	TBAHSO ₄	90	78
2			93	64
3	Et ₃ N·3HF	--	88	78
4			93	73
5			98	74

[a] Estim\u00e9 par RMN ¹H et ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotolu\u00e8ne comme \u00e9talon interne.

1.3.7 R\u00e9optimisation du solvant

Consid\u00e9rant que notre nouvelle source de fluorure est liquide, et miscible avec plusieurs solvants organiques, nous avons d\u00e9cid\u00e9 d'analyser \u00e0 nouveau l'effet des solvants (Tableau 1.8, entr\u00e9es 1 \u00e0 4). \u00c9tonnamment, les r\u00e9sultats obtenus sont assez similaires \u00e0 ceux observ\u00e9s pr\u00e9c\u00e9demment avec le KHF₂, ce qui laisse penser que la solubilit\u00e9 de ce dernier ne devait pas \u00eatre un facteur pr\u00e9pond\u00e9rant de la r\u00e9action. L'\u00e9tude des concentrations montre que la r\u00e9action peut \u00eatre concentr\u00e9e jusqu'\u00e0 0,5 M sans impact notable sur le rendement, mais qu'une dilution \u00e0 0,1 M conduit \u00e0 une diminution tr\u00e8s importante du rendement (Tableau 1.8, entr\u00e9es 5 \u00e0 7). Enfin, la r\u00e9action peut \u00eatre effectu\u00e9e sans solvant, mais le rendement s'en trouve affect\u00e9.

Tableau 1.8. Optimisation du solvant et de la concentration



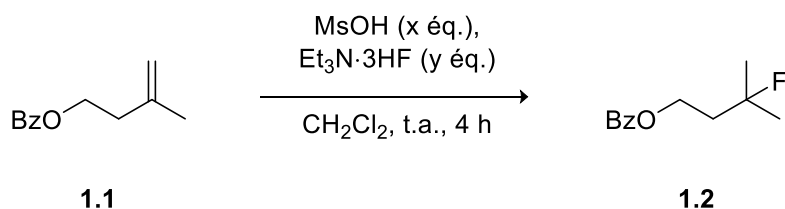
Entr\u00e9e	Solvant	Concentration (M)	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	CH ₂ Cl ₂	0,2	88	78
2	1,2-DCE	0,2	23	16
3	Dioxane	0,2	6	0
4	Tolu\u00e8ne	0,2	13	7
5	CH ₂ Cl ₂	0,1	40	30
6	CH ₂ Cl ₂	0,4	94	77
7	CH ₂ Cl ₂	0,5	100	73
8	Aucun	--	97	52

[a] Estim\u00e9 par RMN ¹H et ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotolu\u00e8ne comme \u00e9talon interne

1.3.8 Optimisation du nombre d'\u00e9quivalents

Enfin, une fois toutes les conditions d\u00e9velopp\u00e9es, nous avons tent\u00e9 de r\u00e9duire le nombre d'\u00e9quivalents de l'acide et du fluorure (Tableau 1.9). Lorsque l'on r\u00e9duit les quantit\u00e9s pour avoir 3 \u00e9quivalents de chacun des r\u00e9actifs, on observe une diminution du rendement de 12 %. Une autre diminution, moins importante, est observ\u00e9e lorsque l'on diminue l'acide et le fluorure \u00e0 1 \u00e9quivalent. Il a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9 que lorsqu'un exc\u00e8s de fluorure vis-\u00e0-vis l'acide est utilis\u00e9, la r\u00e9action est compl\u00e8tement inhib\u00e9e. Un exc\u00e8s d'acide est toutefois tol\u00e9r\u00e9. Enfin, nous avons voulu voir si Et₃N·3HF pouvait fournir 3 fluorures en utilisant seulement 0,33 \u00e9quivalent du complexe. Le rendement de 35 % semble d\u00e9montrer qu'un seul fluorure r\u00e9agit par complexe Et₃N·3HF, mais cela pourrait aussi \u00eatre d\u00fb tout simplement \u00e0 un rendement plus faible provoqu\u00e9 par ce nombre d'\u00e9quivalent.

Tableau 1.9. Optimisation du nombre d'équivalents



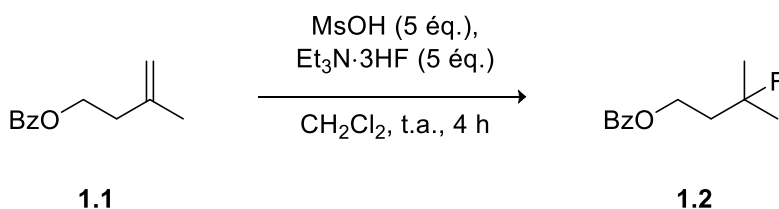
Entrée	Équivalent d'acide (x)	Équivalent de fluorure (y)	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	5	5	88	78
2	3	3	99	66
3	1	1	98	63
4	6	6	99	69
5	1	5	4	0
6	1	3	3	1
7	3	5	24	16
8	6	5	76	60
9	1,33	0,33	98	35

[a] Estimé par RMN ¹H et ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne

1.3.9 Optimisation du réacteur

Avec ces conditions optimisées, nous avons voulu vérifier si l'utilisation de tube de réaction en polypropylène était nécessaire, puisqu'il est connu que Et₃N·3HF peut être utilisée dans des contenants en verre. Cependant, dans nos conditions, le rendement se trouve extrêmement diminué lorsque la réaction est effectuée dans un ballon en verre (Tableau 1.10). Cela est très probablement dû à l'utilisation de la Et₃N·3HF en présence de l'acide fort, qui réagit avec le verre.

Tableau 1.10. Influence de la nature du réacteur sur la réactivité



Entrée	Réacteur	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	Polypropylène	88	78
2	Verre de borosilicate	20	7

[a] Estimé par RMN ¹H et ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne

En conclusion, les conditions optimales que nous avons identifiées et utilisées pour la suite de cette étude sont 5 équivalents d'acide méthanesulfonique et de Et₃N·3HF dans le dichlorométhane à température ambiante.

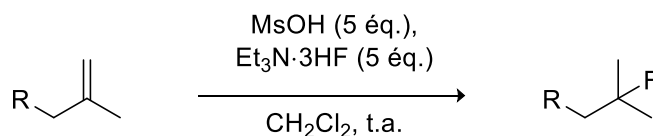


Schéma 1.13. Conditions optimisées pour l'hydrofluoruration d'alcènes

1.4 Synthèse des alcènes

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à la synthèse d'une banque d'alcènes sur lesquels nous pourrions tester nos conditions. Une première étude a été menée sur l'impact du degré de substitution de l'alcène. Ainsi, des alcènes monosubstitués, 1,1-disubstitués, 1,2-disubstitués et trisubstitués ont été synthétisés. Puisque les alcènes sont des motifs très communs et très présents, beaucoup d'entre eux sont commerciaux. Il a donc été assez facile de trouver des alcènes simples comportant ces types de substitution. Les alcènes sélectionnés sont le pent-4-én-1-ol, le 3-méthylbut-2-én-1-ol (isoprénol), et le (*S*)-3,7-diméthyl-oct-6-én-1-ol ((*S*)-citronellol), puisqu'il s'agit d'alcènes simples, possédant un alcool libre pouvant être fonctionnalisé. Pour l'alcène 1,2-disubstitué, nous voulions un alcène symétrique pour éviter d'avoir la formation de deux produits différents lors de l'hydrofluoruration. Le (*E*)-hex-3-èn-1,6-diol (**1.5**) a donc été choisi et synthétisé à partir du diacide **1.3**. Après une estérification de Fischer, le diester **1.4** est réduit en diol grâce au LiAlH₄ (Schéma 1.14).

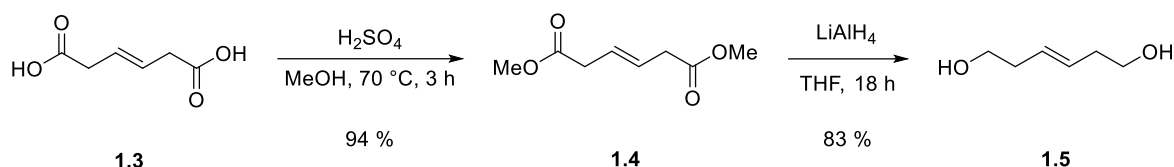


Schéma 1.14. Synthèse du diol **1.5**

Tout comme les autres alcènes, une protection des alcools en benzoate est effectuée pour donner le produit **1.7**. Une protection des alcools par des benzoyles a été effectuée pour empêcher l'alcool libre de réagir, mais également pour alourdir la molécule et faciliter les purifications grâce au groupement UV actif. Ainsi, nous avons pu obtenir les alcènes **1.1**, **1.6**, **1.7** et **1.8** dans de très bons rendements, à l'exception du produit dibenzoylé dont le rendement est plus faible. Nous avons également benzoylé l'hex-3-yn-1-ol (**1.9**) pour tester la réaction sur un alcyne (Schéma 1.15).

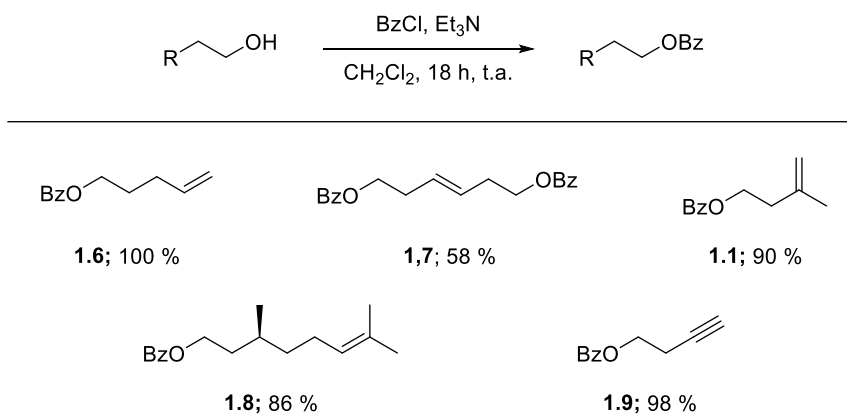


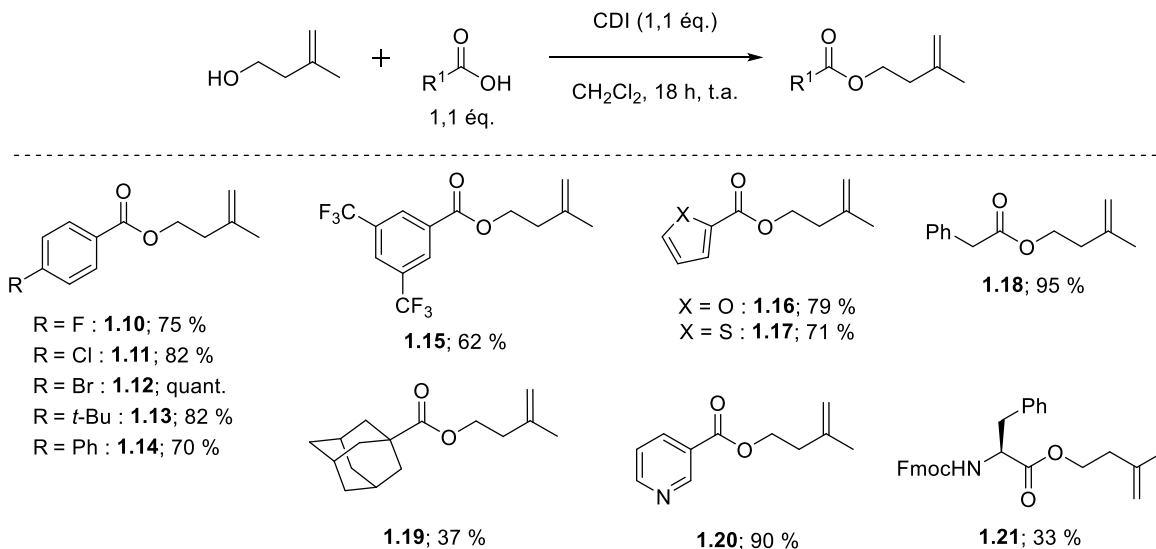
Schéma 1.15. Benzoylation des différents alcènes et alcynes

Nous avons soumis les quatre alcènes et l'alcyne aux conditions optimisées d'hydrofluoration précédemment. Seulement les alcènes **1.1** et **1.8** ont donné le produit fluoré dans des rendements appréciables. Les résultats détaillés des hydrofluorations des alcènes et de l'alcyne sont présentés dans la section suivante (1.5 Étendue de la réaction). Nous avons donc choisi de synthétiser une série d'analogues de l'alcène **1.1** en faisant varier le groupement sur l'alcool pour ainsi analyser la tolérance de divers groupements fonctionnels face à nos conditions.

La méthode principale utilisée pour cette étude consiste à coupler l'isoprénol à une gamme d'acides carboxyliques comportant des groupements fonctionnels à tester. Pour ce faire, des agents de couplage, le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) (Schéma 1.16a) et le 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDC) (Schéma 1.16b) sont utilisés. Les esters sont obtenus généralement dans de bons rendements entre 70 et 90 % à l'exception de quelques substrats dont les rendements sont plus faibles. L'ester **1.19** est obtenu dans un faible rendement de 37 %,

probablement dû à l'encombrement stérique, mais également en raison de problème de purification. L'ester **1.21**, dérivé de la phénylalanine, montre également un plus faible rendement de 33 %.

a) couplage au CDI



b) couplage à l'EDC

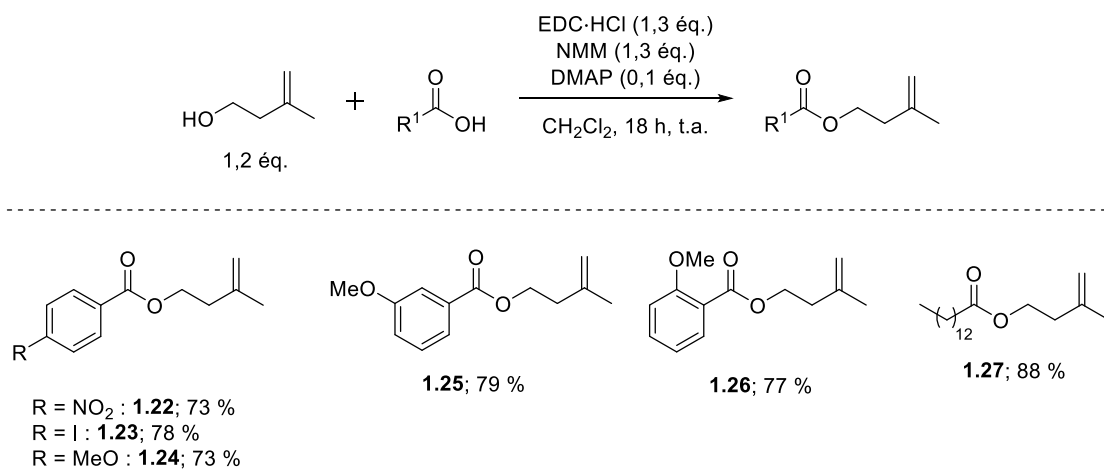


Schéma 1.16. Synthèse d'alcènes par couplage au CDI et à l'EDC

D'autres réactions ont également été utilisées pour la synthèse des alcènes (Schéma 1.17). L'alcène **1.28** est obtenu par benzylation grâce au bromure de benzyle avec un rendement de 83 %. Une réaction de Mitsunobu permet d'incorporer le 4-nitrophénol sur l'isoprénol dans un bon rendement de 82 % pour obtenir l'alcène **1.29**. Le chlorure de tosyle permet d'obtenir l'alcène tosylé **1.30**, et ce dernier peut être substitué par un phthalimide via une réaction de type S_N2 pour former le produit **1.31**. Le produit benzoylé **1.32** est obtenu dans un excellent rendement de 99 %.

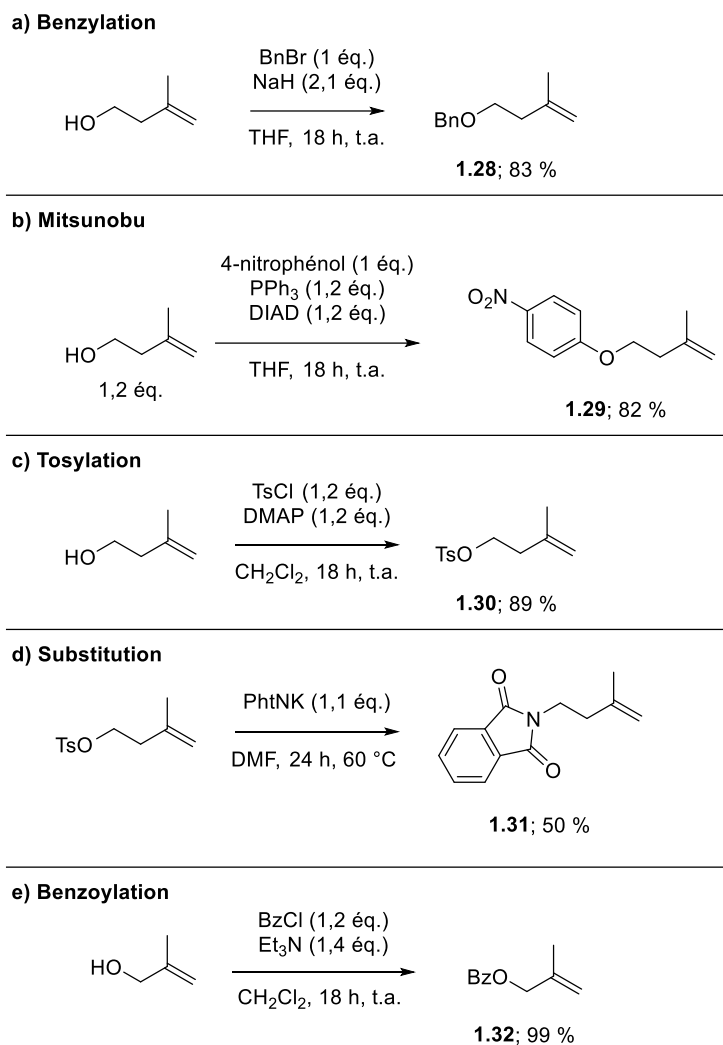


Schéma 1.17. Synthèse d'alcènes par diverses méthodes

Enfin, une série d'alcènes a été synthétisée grâce à la réaction de Wittig (Schéma 1.18). Nous avons ainsi obtenu l'alcène **1.33** conjugué à un biphényle et les alcènes **1.34** et **1.35** qui ne comportent aucun hétéroatome. Nous avons également synthétisé l'alcène **1.36**, qui est un analogue de l'alcène **1.1** avec une chaîne carbonée plus longue entre l'alcène et l'ester.

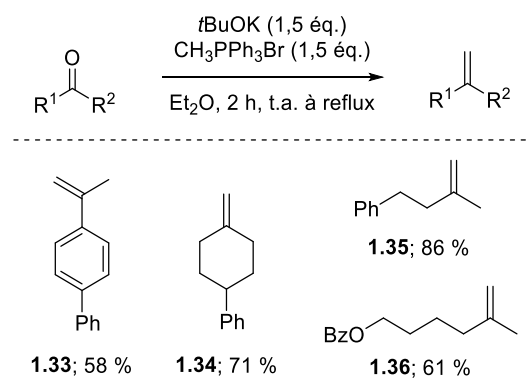


Schéma 1.18. Synthèse d'alcènes par réaction de Wittig

1.5 Étendue de la réaction

Une fois tous nos alcènes synthétisés, nous les avons testés dans nos conditions optimisées. Tout d'abord, nous avons voulu tester l'impact de la substitution des alcènes sur la réaction. L'alcène 1,1-disubstitué, celui sur lequel l'optimisation a eu lieu, a évidemment fonctionné. Le produit fluoré correspondant **1.2** a été obtenu dans un rendement de 78 % estimé par étalonnage interne en RMN ^{19}F . Les tentatives pour isoler le produit n'ont cependant pas été fructueuses. Il s'est avéré que le produit fluoré et l'alcène de départ avaient des polarités très similaires, ce qui n'a pas permis de les séparer par colonne chromatographique sur gel de silice. Étant donné cette situation, nous avons choisi qu'un rendement RMN soit calculé pour chaque substrat pour avoir une meilleure idée de l'efficacité de la réaction. Une tentative d'isolation a tout de même été effectuée pour chaque substrat. Les résultats sont donc généralement présentés avec deux rendements, un estimé par RMN (présenté entre parenthèses) et l'autre isolé, à l'exception des quelques produits dont l'isolation n'a pas été possible.

L'alcène monosubstitué et l'alcène 1,2-disubstitué n'ont pas donné les produits fluorés correspondants **1.37** et **1.38**, et l'entièreté de l'alcène de départ a été récupérée. L'alcène trisubstitué a fourni le produit **1.39** dans un rendement de 58 % par RMN ^{19}F , et celui-ci a pu être isolé dans un rendement de 54 %. L'alcyne n'a donné ni le produit monofluoré **1.40**, ni le produit difluoré **1.41**, aucune conversion n'a été observée (Schéma 1.19).

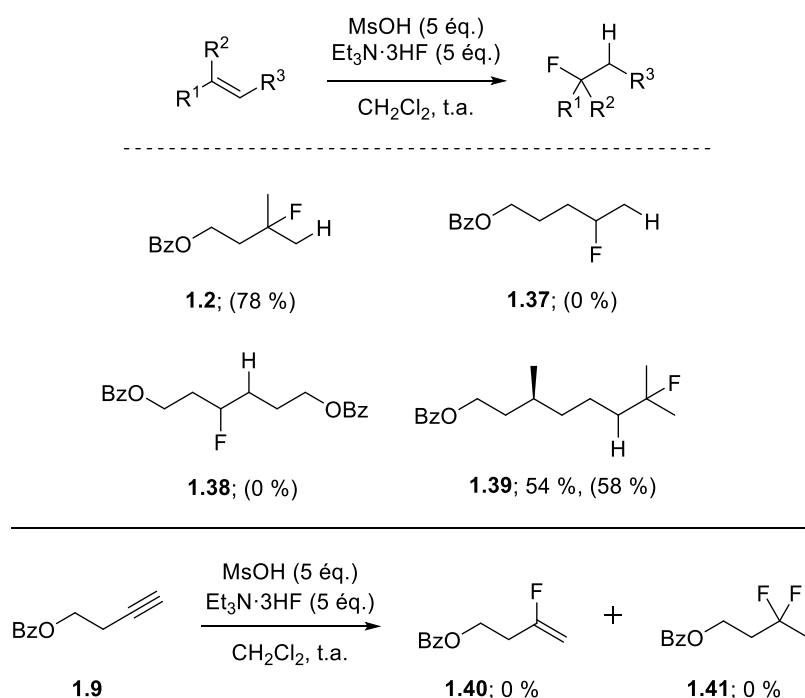


Schéma 1.19. Effet de la substitution de l'alcène et de l'alcyne

Ces résultats nous montrent que la réaction ne fonctionne que sur les alcènes menant à un carbocation tertiaire. Cela laisse donc supposer que notre système n'est pas assez acide pour la protonation des autres alcènes. Ayant observé que l'acide triflique était compatible lors de l'optimisation (1.3.2 Optimisation de l'acide), nous l'avons testé pour l'hydrofluoration des alcènes et de l'alcyne qui n'avaient fonctionné. Malheureusement, nous n'avons toujours pas pu obtenir les produits hydrofluorés avec un rendement significatif (Schéma 1.20). L'alcène monosubstitué **1.6** a donné le produit fluoré **1.37** dans un rendement RMN ^{19}F de 7 %, alors que l'alcène 1,2-disubstitué n'a montré aucune conversion. Pour ce qui est de l'alcyne, des traces de produits fluorés ont été observées sur le spectre RMN ^{19}F du brut réactionnel, mais en trop petite quantité pour en calculer un rendement. Il s'agit probablement de traces des produits monofluorés **1.40** et difluorés **1.41**. Par contre, le triflate vinylique **1.42** a été observé dans un rendement de 7 % par RMN ^{19}F .

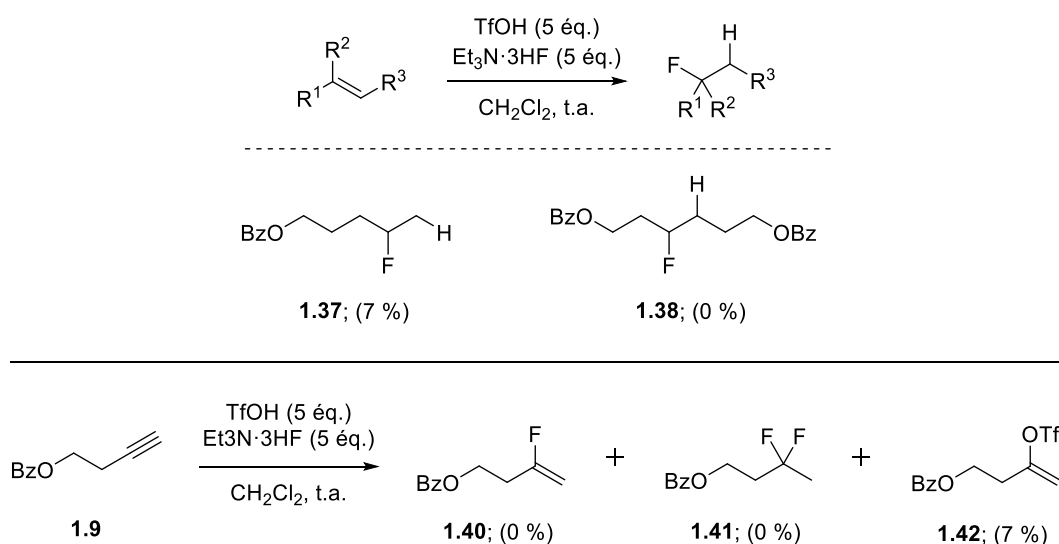


Schéma 1.20. Effet de la substitution de l'alcène et de l'alcyne en présence d'acide triflique

Considérant ces résultats, nous avons poursuivi notre étude en nous concentrant sur des alcènes 1,1-disubstitués puisqu'ils sont relativement simples à obtenir (1.4 Synthèse des alcènes). Au cours de l'étude, nous avons observé qualitativement que la vitesse de réaction était variable pour chaque substrat, sans pouvoir déterminer de tendance. Les réactions étaient donc suivies par CCM jusqu'à la consommation complète du produit de départ, ou jusqu'à ce que la réaction ne progresse plus. Le temps de réaction est identifié dans le Schéma 1.21 pour chaque substrat.

Nous avons tout d'abord pu hydrofluoré une série d'alcènes comportant des esters aromatiques. Plusieurs groupements fonctionnels sont tolérés tels qu'un *tert*-butyle (**1.43**), un aryle (**1.44**), un nitro (**1.45**), des halogénures (**1.46-1.49**), des trifluorométhyles (**1.50**) et des méthoxy (**1.51-1.53**). Les produits sont obtenus dans de bons rendements oscillant entre 50 % et

80 %. La réaction est également compatible avec un furane et un thiophène, deux hétéroaromatiques (**1.54-1.55**). Il est également possible d'utiliser des esters aliphatiques sans impact sur le rendement (**1.56-1.58**). La présence d'un ester n'est pas nécessaire puisque la réaction fonctionne bien sur un substrat sans hétéroatome (**1.59**), sur des éthers (**1.60-1.61**), et sur un tosylo (**1.62**). La présence d'une amine est tolérée, mais celle-ci doit être protégée en phthalimide (**1.63**). Le rendement est toutefois diminué par rapport aux autres substrats. On note également un temps de réaction beaucoup plus long de quatre jours. Enfin, il est également possible d'éloigner l'ester de l'alcène sans impact sur le rendement (**1.64**). On remarque toutefois pour ce substrat une grande différence entre le rendement isolé et le rendement RMN, qui provient de la difficulté à séparer l'alcène du produit hydrofluoré.

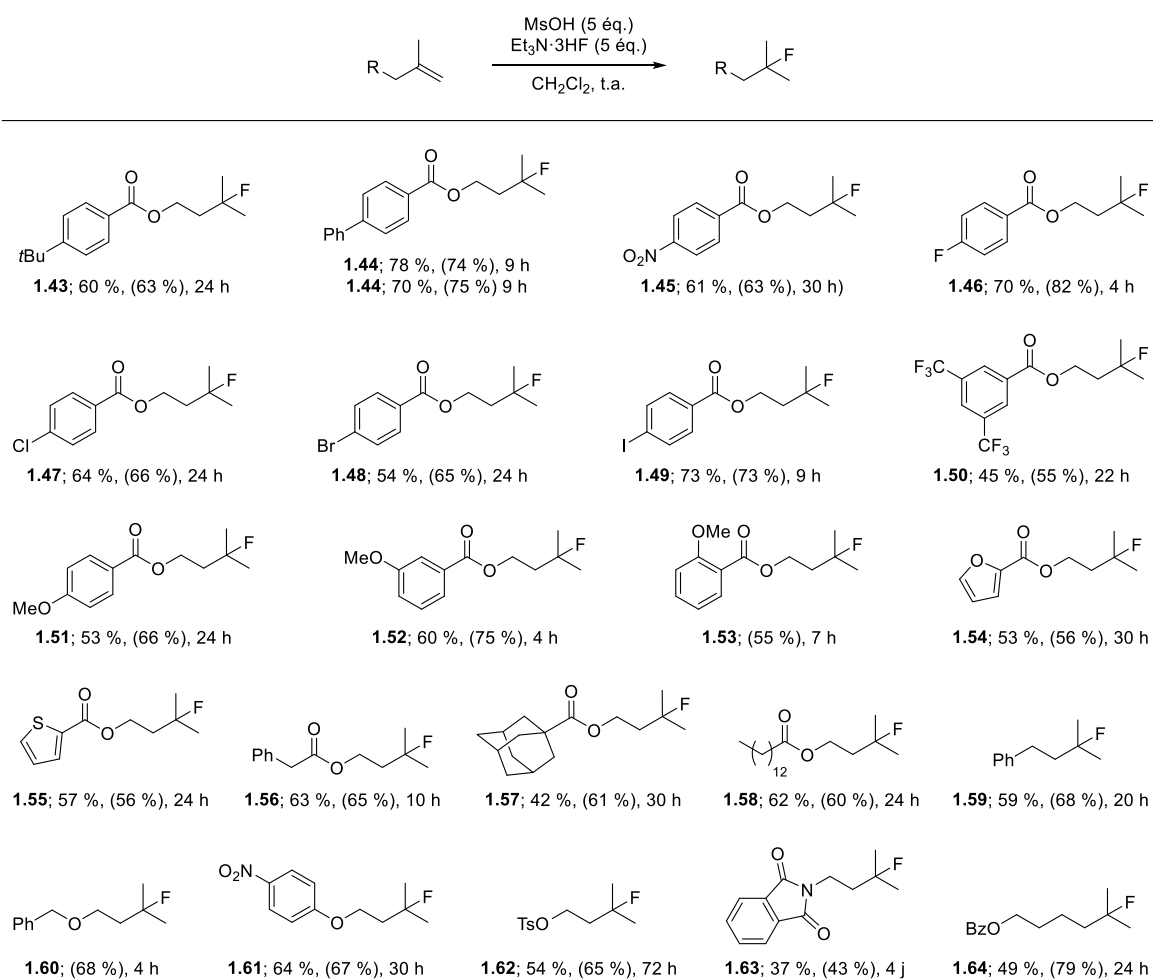
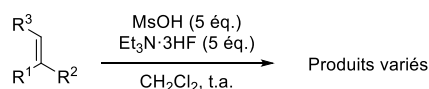


Schéma 1.21. Étendue de la réaction d'hydrofluoration d'alcènes

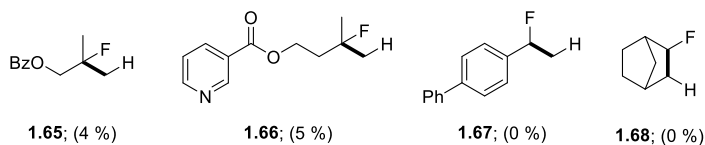
Certains substrats n'ont cependant pas fonctionné dans nos conditions (Schéma 1.22). Lorsque l'ester est plus près de l'alcène, la réaction ne fonctionne plus (**1.65**). Il est probable que le caractère électroattracteur de l'ester rende l'alcène trop peu nucléophile, ce qui nuit à la protonation. Il n'a également pas été possible d'hydrofluoré un substrat comportant une pyridine (**1.66**). La basicité de cette dernière vient probablement empêcher l'acide de protoner

efficacement l'alcène. L'utilisation de six équivalents d'acide pour former le sel de pyridinium n'a tout de même pas permis d'augmenter le rendement. Le substrat **1.21**, dérivé d'un acide aminé n'est pas compatible avec notre méthode. On observe une dégradation du produit, et la présence à l'état de traces de trois produits fluorés qui n'ont pas pu être identifiés, mais dont les constantes de couplage pourraient correspondre au produit désiré (**1.69**). Des alcènes conjugués ont également été testés, sans succès. Malgré un carbocation benzylique plus stable, le 4-phénylstyrène n'a pas réagi, le produit de départ étant récupéré intact après la réaction (**1.67**). Pour l'analogue 1,1-disubstitué (**1.33**), le substrat n'a également pas fonctionné, mais de manière différente. Ici, la conversion de l'alcène est complète, mais on n'observe pas de produits fluorés (**1.70**). Une polymérisation en milieu acide est très probable sur ce substrat. Il est également connu que les fluorures tertiaires benzyliques ne sont pas stables en milieu acide donc si le produit de forme, il devrait se dégrader dans les conditions. Étonnamment, l'alcène exocyclique (**1.34**) n'a également pas fonctionné. Il est difficile ici de trouver une explication sur la raison pour laquelle ce substrat ne fonctionne pas. Il a été déterminé lors de l'étude sur la déoxyfluoration (Chapitre 3) que les fluorures tertiaires cycliques sont moins stables et se dégradent plus facilement, notamment sur silice. Une hydrofluoration de l'alcène a donc peut-être lieu, mais le produit formé se serait dégradé dans le milieu réactionnel. Des traces de produits fluorés sont toutefois observées, avec une multiplicité qui pourrait correspondre au produit désiré (**1.71**). De même, le (*R*)-limonène n'a également pas formé le produit désiré, mais plutôt divers produits de dégradation (**1.74**). Encore une fois, la formation d'un fluorure tertiaire cyclique peut avoir mené à la décomposition du produit, mais les réarrangements possibles de ce composé terpénique après la formation du carbocation sont également une voie envisageable de décomposition. La réaction a également été testée sur des alcènes comportant une fonction alcool non protégée. La réaction sur le citronellol n'a fourni le produit qu'à 28 %, et plusieurs réactions secondaires ont été observées puisque la conversion est complète (**1.72**). De même, la réaction sur le dihydrocarvéol n'a donné le produit que dans un rendement de 36 %, avec également une conversion complète (**1.73**). La réaction a enfin été testée sur le norbornène (**1.68**). Bien qu'il s'agisse d'un alcène 1,2-disubstitué, ce composé est connu pour avoir un carbocation particulièrement stable, encore plus que le cation *tert*-butyle.¹³⁷ Malgré cela, aucune conversion n'a été observée.

¹³⁷ Solomon, J. J.; Field, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1567–1569.



a) Produits peu réactifs



b) Produits instables

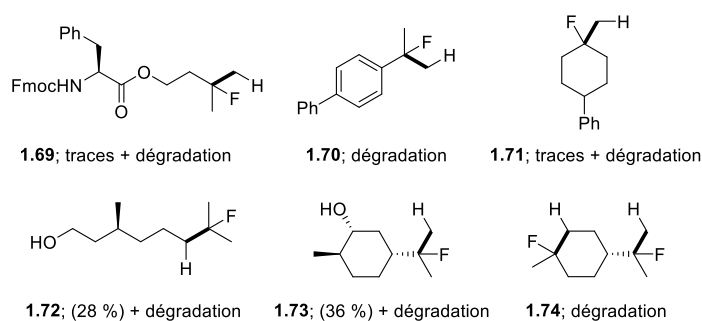


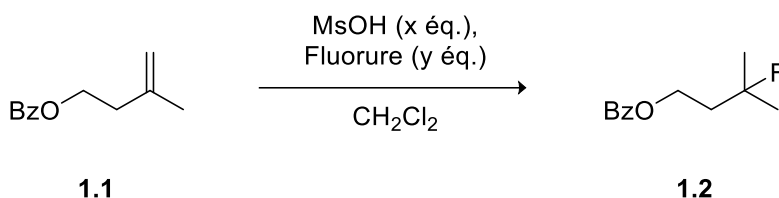
Schéma 1.22. Substrats non compatibles pour l'hydrofluoruration

1.6 Adaptation en flux continu

Dans l'optique de rendre la réaction plus sécuritaire, nous avons tenté d'adapter la réaction en flux continu. Cela permettrait de diminuer les manipulations de réactifs comportant du HF. Également l'utilisation de la chimie en flux continu pourrait permettre d'augmenter les rendements. Comme la réaction se déroule en deux étapes, la protonation puis la fluoruration, nous avons émis l'hypothèse que la cinétique de la réaction pourrait être améliorée en ayant un meilleur contrôle sur l'ordre et la vitesse d'ajout des différents réactifs. Cela est beaucoup plus facile à réaliser en utilisant la chimie en flux continu puisqu'il est possible d'injecter chacun des réactifs de manière indépendante et d'ajuster la vitesse d'injection pour chaque réactif. Une fois l'alcène protoné, plusieurs réactions secondaires peuvent se produire. Il peut y avoir polymérisation ou encore élimination pour reformer l'alcène de départ ou l'alcène isomérisé. Pour éviter cela, il faut que la deuxième étape, la fluoruration, soit plus rapide que la protonation. Ainsi, il a été décidé de prémélanger l'alcène et la source de fluorure et de les injecter ensemble. Cette solution est donc injectée dans un réacteur en même temps qu'une solution de l'acide. L'objectif étant de créer une concentration locale très élevée de fluorure autour de l'alcène pour que lorsque la protonation ait lieu, le carbocation soit piégé immédiatement par un fluorure.

Avant l'optimisation en batch, des tests avaient été déjà réalisés en flux continu pour tenter de développer la réaction. Malgré tous nos tests, nous n'avions jamais réussi à obtenir de rendements satisfaisants. Les différents paramètres testés sont résumés dans le Tableau 1.11.

Tableau 1.11. Paramètres étudiés lors de l'optimisation préliminaire



Paramètres	Valeurs testées
Source de fluorures	TMAF, TBAF, TBAT, TBAH ₂ F ₃
Débits (mL/min)	0,100 à 0,667
Températures (°C)	20 à 100
Temps de résidence (min)	20 à 80
Équivalents	2,5 à 5
Concentrations (M)	0,1 à 0,4

Les meilleures conditions, qui nous ont permis d'obtenir un maigre 8 % de rendement, sont présentées dans le (Schéma 1.23) et sont obtenues avec le MsOH et le TBA H₂F₃, à 80 °C dans un réacteur de 20 mL. Le système réactionnel consiste à prémélanger l'alcène et la source de fluorure dans une première solution, alors que l'acide se trouve dans une deuxième solution. Les deux solutions sont injectées avec un débit de 0,25 millilitre par minute, pour un temps de résidence de 40 minutes.

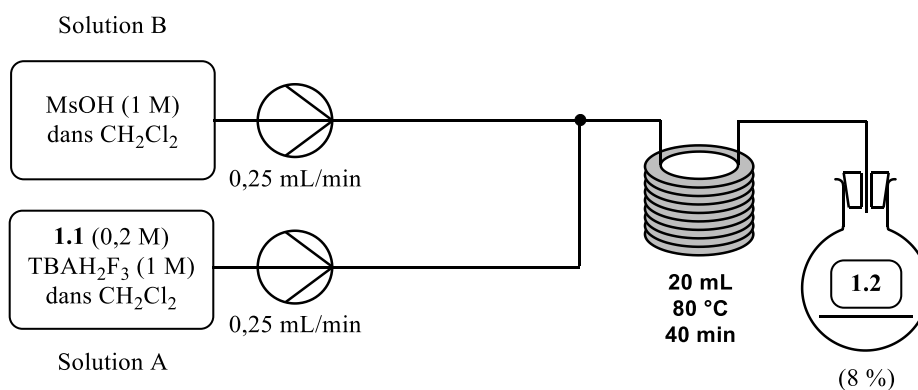
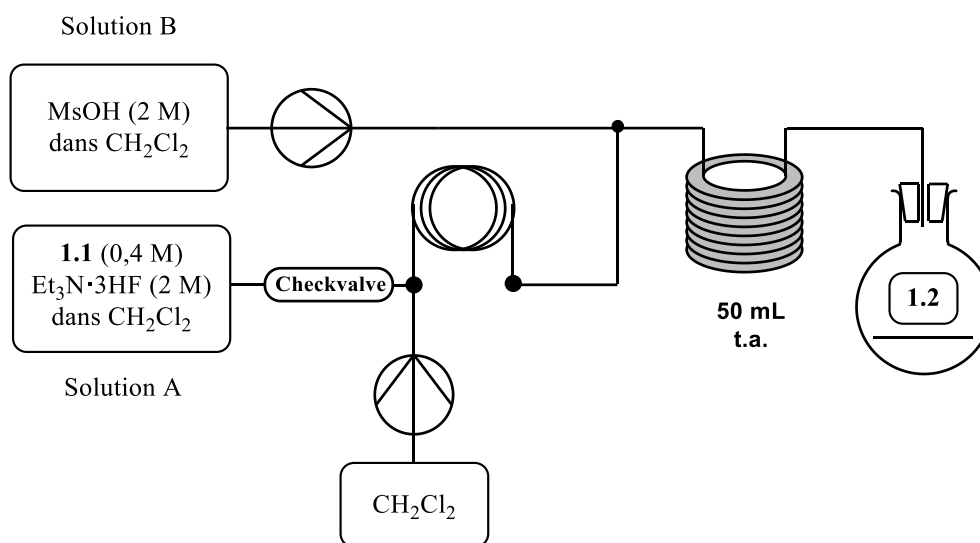


Schéma 1.23. Système préliminaire pour l'hydrofluoration d'alcène

À la suite de l'optimisation en batch, nous avons obtenu plus d'informations sur cette réaction. Nous avons notamment montré que $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ était très efficace pour cette transformation. Nous avons donc effectué quelques tests supplémentaires avec ce réactif. Cependant, l'appareil utilisé, un Vapourtec Easy-Medchem, n'est pas compatible avec la triéthylamine. Plus spécifiquement, il s'agit des pompes intégrées au système qui sont incompatibles. Il a donc été possible de faire des injections manuelles pour contourner les pompes. Cela a toutefois sensiblement compliqué le système, en plus de rendre le système discontinu. Cela signifie donc qu'il n'est plus possible de pomper en continu les réactifs, et qu'ils doivent être injectés à la main, ce qui diminue les avantages sécuritaires de cette méthode. Le réactif est injecté à l'aide d'une seringue dans une boucle d'injection en aval de la pompe. Du solvant est ensuite pompé dans cette boucle pour envoyer le réactif dans le réacteur.

Tout de même, nous avons pu augmenter le rendement en flux continu en modifiant le débit de la réaction. À un débit de 0,5 mL/min, aucune conversion n'est observée. Cela peut être dû à un faible mélange entre les réactifs. Comme il n'y a pas d'agitation en flux continu, les réactions sont contrôlées par diffusion. Un débit trop faible empêche donc les deux solutions de bien se mélanger. En augmentant le débit à 1 mL/min, puis à 1,5 mL/min, le rendement a été augmenté à 24 %, puis 36 %. En augmentant encore le débit à 2 mL/min, le rendement est cette fois-ci diminué à 13 %. Cela peut être expliqué par le plus court temps de résidence. Nous avons donc pu améliorer le rendement à 36 % (Tableau 1.12). D'autres paramètres auraient pu être optimisés pour tenter d'augmenter encore ce rendement. Cependant, en raison de la nécessité de faire la réaction en injection manuelle, ce qui diminue grandement l'avantage du flux continu, nous avons décidé de ne pas poursuivre cette optimisation.

Tableau 1.12. Optimisation pour l'hydrofluoration d'alcènes en flux continu



Entrée	Débit solution A (mL/min)	Débit solution B (mL/min)	Temps de résidence (min)	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	0,5	0,5	50	0	0
2	1	1	25	94	24
3	1,5	1,5	16,7	91	36
4	2	2	12,5	100	13

[a] Estimé par RMN ¹H et ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne

1.7 Conclusion

L'objectif du premier projet était de développer une nouvelle méthode d'hydrofluoration d'alcènes. Cette méthode devait donner de bons rendements, avoir une bonne tolérance aux groupements fonctionnels, pouvoir hydrofluorer une large gamme d'alcènes et utiliser des réactifs commerciaux, sécuritaires, facile à manipuler et abordable.

La plupart de ces objectifs ont été remplis. La méthode développée a été appliquée sur 24 exemples, pour un rendement moyen de 65 %. La plupart des produits hydrofluorés sont obtenus dans des rendements entre 50 % et 80 %, ce qui est comparable aux autres méthodes de la littérature (Schéma 1.24). Malheureusement, notre méthode n'est pas applicable à tous les types d'alcènes, mais est limitée aux alcènes 1,1-disubstitués et trisubstitués. Également, les alcènes benzyliques, endocycliques et exocycliques n'ont pas fonctionné. Malgré cela, nous avons tout de même pu montrer une bonne tolérance aux groupements fonctionnels, avec seulement la présence d'une pyridine et d'alcools libres qui n'ont pas fonctionné parmi les substrats testés.

Enfin, notre méthode utilise des réactifs qui sont commerciaux et abordables, en plus d'être beaucoup plus sécuritaires que les réactifs décrits dans les autres méthodes. Les avantages de notre méthode se situent donc surtout au niveau de la simplicité, de l'abordabilité des réactifs et de la sécurité.¹³⁸

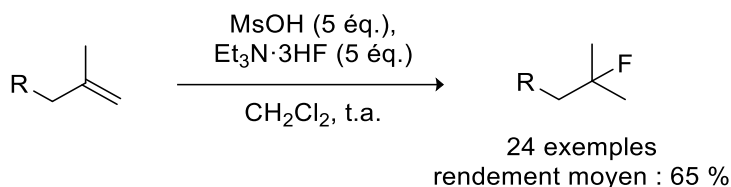


Schéma 1.24. Réaction développée pour l'hydrofluoration d'alcènes

Nous avons également réalisé des tests préliminaires pour adapter cette réaction en flux continu. Malheureusement, les conditions les plus prometteuses utilisent le complexe de triéthylamine, qui est incompatible avec les pompes de notre appareil. Cela nous a donc empêché de développer un vrai système en continu. Il serait donc intéressant de tester ces conditions sur un appareil compatible, pour voir s'il serait possible d'optimiser la réaction pour obtenir des rendements similaires à ceux obtenus en batch. Le développement de cette réaction serait particulièrement intéressant puisqu'elle permettrait de produire beaucoup plus sécuritairement de grandes quantités de produit fluoré. Bien que $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ soit considérée comme plus sécuritaire que les autres complexes de HF communément utilisés, cela demeure un composé toxique et réduire ces manipulations ne peut être que bénéfique.

À la suite de ce projet, nous avons décidé d'utiliser nos conditions développées pour l'hydrofluoration d'alcènes, et de tenter de les appliquer aux autres halogènes pour ainsi obtenir une méthode générale d'hydrohalogénéation d'alcènes. Ces travaux sont présentés dans le chapitre 2. Également, nous avons tenté de résoudre notre problème de purification des composés hydrofluorés en développant une méthode de fluoration à partir de composés plus polaires, soit des alcools. Ces travaux sont présentés dans le chapitre 3.

1.8 Partie expérimentale

1.8.1 General information

The following includes general experimental procedures, specific details for representative reactions, isolation and spectroscopic information for the new compounds prepared. All commercial compounds were used as received. Solvents were used as purchased unless stated as dry. THF and CH_2Cl_2 were purified using a Vacuum Atmospheres Inc. Solvent Purification System. All air and water sensitive reactions were carried out under argon

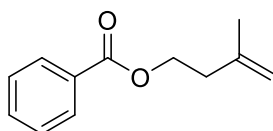
¹³⁸ Bertrand, X.; Paquin, J.-F. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9759–9762.

atmosphere. Reactions were monitored by TLC on pre-coated plates (Silicycle silica gel 60 Å F254 230-240 mesh) and products were visualized under 254 nm UV light followed by staining with KMnO₄ when appropriate. Purification by flash column chromatography was carried out on silica gel (Silicycle silica gel 60 Å F254). Continuous flow reactions were performed on a Vapourtec E-Series. NMR spectra were recorded on an Agilent DD2 500 MHz spectrometer or on a Varian Inova 400 MHz spectrometer in the indicated solvent at 298 K. Chemical shifts for ¹H and ¹³C spectra are reported on the delta scale in ppm and were referenced to residual solvent references or internal TMS reference. Resonances are reported as follows: chemical shift (δ ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, p = quintet, m = multiplet, br. s = broad signal or a combination of the above), coupling constant (Hz), integration. NMR yields were determined by ¹⁹F NMR analysis of the crude mixture after work-up using 2-fluoro-4-nitrotoluene as the internal standard. High-resolution mass (HRMS) spectra were obtained on a LC/MS-TOF Agilent 6210 using electrospray ionization (ESI) or atmospheric pressure photoionization (APPI). Infrared spectra were recorded on an ABB MB3000 FT-IR spectrometer. Optical rotations were measured on a Jasco DIP-360 Polarimeter with a sodium lamp at ambient temperature.

1.8.2. Synthesis of starting material

General procedure A: The corresponding acid (1.1 equiv.) and 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI, 1.1 equiv.) were added to CH₂Cl₂ (0.2 M) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. 3-methyl-3-buten-1-ol (1 equiv.) was then added to the solution and the mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was washed with aq. sat. NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography afforded the final product.

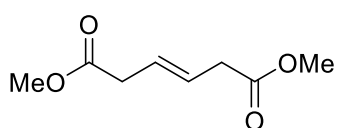
General procedure B: *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDC·HCl, 1.3 equiv.), *N*-methylmorpholine (1.3 equiv.) and *N,N*-dimethylaminopyridine (DMAP, 0.1 equiv.) were added to CH₂Cl₂ (0.25 M) at 0 °C, followed by the corresponding carboxylic acid (1 equiv.). The alcohol (1.2 equiv.) was added, and the reaction was warmed to room temperature and stirred overnight. The organic layer was then washed twice with aq. HCl (10%), once with sat. aq. NaHCO₃ and once with brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography afforded the final product.



3-methylbut-3-en-1-yl benzoate (1.1)

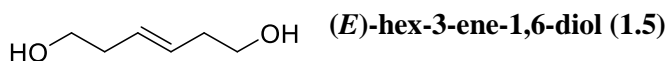
3-methyl-3-buten-1-ol (1.0 mL, 10 mmol, 1 equiv.) and Et₃N (2.8 mL, 20 mmol, 2.1 equiv.) were added to CH₂Cl₂ (17 mL, 0.6 M). The

mixture was cooled down to 0 °C and benzoyl chloride (1.2 mL, 10 mmol, 1 equiv.) was added. The mixture was stirred overnight at room temperature. 10% aq. HCl was then added, and the organic layer was washed with 10% aq. HCl (2x), sat. aq. NaHCO₃ and brine. The organic layer was then dried with Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (10% EtOAc/hexanes) afforded the desired product (1.72 g, 90%) as a colorless oil. Spectroscopic data agreed with the literature.¹³² ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 – 8.01 (m, 2H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 4.86 – 4.84 (m, 1H), 4.83 – 4.81 (m, 1H), 4.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.82 (dd, *J* = 1.5, 0.9 Hz, 3H).



Dimethyl (*E*)-hex-3-enedioate (1.4)

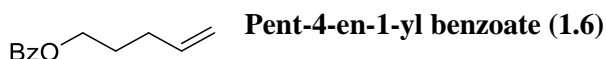
Four drops of sulfuric acid were added to a solution (*E*)-hex-3-enedioic acid (**1.3**, 576 mg, 4 mmol) in methanol (10 mL, 0.4 M). The reaction was stirred at reflux in an oil bath for 18 hours. Methanol was removed under reduced pressure and the resulting mixture was dissolved in ethyl acetate. The reaction was then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound as a colorless oil without further purification (648 mg, 3.76 mmol, 94%). Spectroscopic data are in accordance with literature.¹³⁹ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.76 – 5.63 (m, 2H), 3.74 – 3.64 (s, 6H), 3.15 – 3.05 (m, 4H).



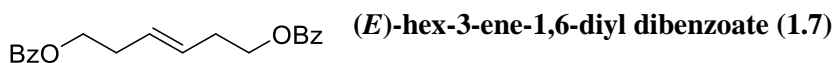
(*E*)-hex-3-ene-1,6-diol (1.5)

A solution of Dimethyl (*E*)-hex-3-enedioate (**1.4**, 172 mg, 1 mmol, 1 equiv.) in THF (3 mL) was added over a solution of lithium aluminium hydride (1 M in THF, 1.3 mL, 1.3 mmol, 1.3 equiv.) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. An aqueous solution of potassium sodium tartrate was added and the reaction was stirred for 1 hour, and then the mixture was extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound as a colorless oil without further purification (96 mg, 0.83 mmol, 83%). Spectroscopic data are in accordance with literature.¹³⁹ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.53 (td, *J* = 3.9, 2.0 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H), 2.36 – 2.23 (m, 4H), 1.75 (s, 2H).

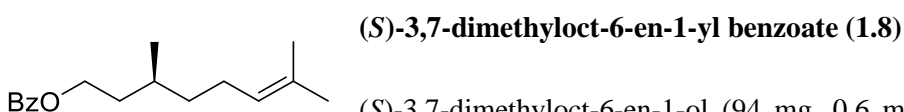
¹³⁹ Triantafyllakis, M.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Kouridaki, A.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3150–3153.



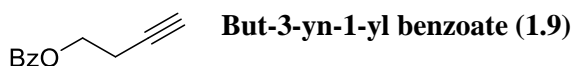
The titled compound was synthesized according to a known procedure.¹⁴⁰ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 – 8.02 (m, 2H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 5.93 – 5.78 (m, 1H), 5.13 – 4.98 (m, 2H), 4.34 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.28 – 2.18 (m, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 2H).



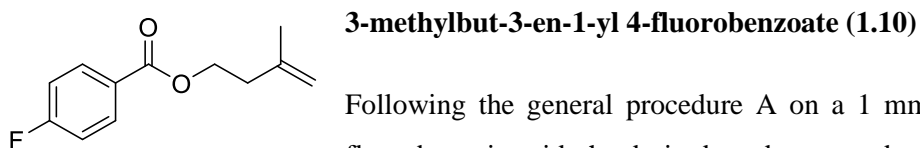
The titled compound was synthesized according to a known procedure.¹⁴¹ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.08 – 7.96 (m, 4H), 7.58 – 7.49 (m, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 4H), 5.69 – 5.57 (m, 2H), 4.33 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H), 2.56 – 2.43 (m, 4H).



(*S*)-3,7-dimethyloct-6-en-1-ol (94 mg, 0.6 mmol, 1 equiv.) and Et₃N (120 μL, 0.84 mmol, 1.4 equiv.) were added to CH₂Cl₂ (3 mL, 0.2 M). The mixture was cooled down to 0 °C and benzoyl chloride (84 μL, 0.72 mmol, 1.2 equiv.) was added. The mixture was stirred overnight at room temperature. 10% aq. HCl was then added, and the organic layer was washed with water. The organic layer was then dried with Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (5% EtOAc/hexanes) afforded the desired product (135 mg, 0.52 mmol, 86%) as a colorless oil. Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁴² ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.07 – 8.01 (m, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 5.14 – 5.06 (m, 1H), 4.43 – 4.30 (m, 2H), 2.09 – 1.93 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 1H), 1.70 – 1.54 (m, 8H), 1.46 – 1.35 (m, 1H), 1.30 – 1.18 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).



The titled compound was synthesized according to a known procedure.¹⁴³ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.09–8.04 (m, 2H), 7.61–7.54 (m, 1H), 7.49–7.41 (m, 2H), 4.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (td, *J* = 6.8, 2.7 Hz, 2H), 2.03 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H).



Following the general procedure A on a 1 mmol scale using 4-fluorobenzoic acid, the desired product was obtained as a colorless oil (157 mg, 0.75 mmol, 75%) after purification by flash chromatography (10% EtOAc/hexanes).

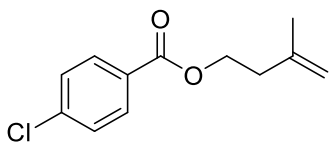
¹⁴⁰ Wang, F.; Xu, P.; Cong, F.; Tang, P. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 8836–8841.

¹⁴¹ Nagasawa, S.; Sasano, Y.; Iwabuchi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13189–13194.

¹⁴² Wommack, A. J.; Kingsbury, J. S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10573–10587.

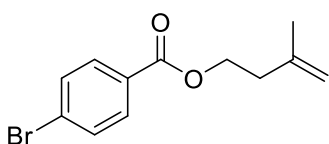
¹⁴³ Gauthier, R.; Tzouras, N. V.; Zhang, Z.; Bédard, S.; Saab, M.; Falivene, L.; Van Hecke, K.; Cavallo, L.; Nolan, S. P.; Paquin, J.-F. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202103886.

Spectroscopic data agreed with the literature.¹³² ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (dd, *J* = 8.7, 5.6 Hz, 2H), 7.10 (t app., *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.43 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.48 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.81 (s, 3H).



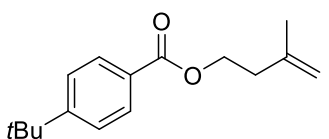
3-methylbut-3-en-1-yl 4-chlorobenzoate (1.11)

Following the general procedure A on a 1 mmol scale using 4-chlorobenzoic acid, the desired product was obtained as a colorless oil (184 mg, 0.82 mmol, 82%) after purification by flash chromatography (5% EtOAc/hexanes). Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁴⁴ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.98 – 7.95 (m, 2H), 7.43 – 7.39 (m, 2H), 4.85 – 4.83 (m, 1H), 4.81 – 4.79 (m, 1H), 4.43 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.48 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.81 (dd, *J* = 1.5, 0.9 Hz, 3H).



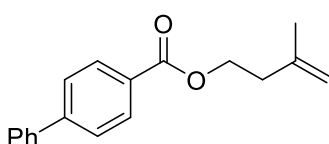
3-methylbut-3-en-1-yl 4-bromobenzoate (1.12)

Following the general procedure A on a 1 mmol scale using 4-bromobenzoic acid, the desired product was obtained as a colorless oil (264 mg, 1 mmol, quant.) after purification by flash chromatography (5% EtOAc/hexanes). Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁴⁵ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.91 – 7.87 (m, 2H), 7.59 – 7.55 (m, 2H), 4.86 – 4.83 (m, 1H), 4.81 – 4.79 (m, 1H), 4.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.81 (dd, *J* = 1.5, 0.9 Hz, 3H).



3-methylbut-3-en-1-yl 4-(*tert*-butyl)benzoate (1.13)

Following the general procedure A on a 1 mmol scale and using 4-(*tert*-butyl)benzoic acid, the desired product was obtained as a colorless oil (202 mg, 0.82 mmol, 82%) after purification by flash chromatography (10% EtOAc/hexanes). Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁴⁵ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 – 7.92 (m, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 4.85 – 4.82 (m, 1H), 4.82 – 4.80 (m, 1H), 2.47 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).



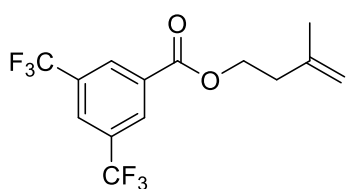
3-methylbut-3-en-1-yl [1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (1.14)

Following the general procedure A on a 1 mmol scale using 4-biphenylcarboxylic acid, the desired product was obtained as a colorless oil (187 mg, 0.7 mmol, 70%) after purification by flash chromatography (10%

¹⁴⁴Fang, J.; Wang, Z.-K.; Wu, S.-W.; Shen, W.-G.; Ao, G.-Z.; Liu, F. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 7638–7641.

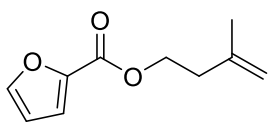
¹⁴⁵Liu, Y.; Lin, Q.; Xiao, Z.; Zheng, C.-G.; Guo, Y.; Chen, Q.-Y.; Liu, C. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 1824–1828.

EtOAc/hexanes). Spectroscopic data agreed with the literature.¹³² ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 – 8.06 (m, 2H), 7.70 – 7.60 (m, 4H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.46 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.83 (s, 3H).



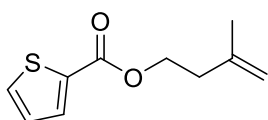
3-methylbut-3-en-1-yl 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoate (1.15)

Following the general procedure A on a 1 mmol scale using 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoic acid, the desired product was obtained as a colorless oil (203 mg, 0.62 mmol, 62%) after purification by flash chromatography (5% EtOAc/hexanes). IR (ATR, diamond), ν = 2972, 1732, 1624, 1371, 1277, 1244, 1175, 1130, 912, 770 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 4.89 – 4.84 (m, 1H), 4.84 – 4.79 (m, 1H), 4.53 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.83 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 163.9, 141.2, 132.6, 132.2 (q, *J* = 33.9 Hz), 129.8 (q, *J* = 3.8 Hz), 126.4 (hept, *J* = 3.7 Hz), 123.0 (q, *J* = 272.8 Hz), 112.9, 64.2, 36.8, 22.5; ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -63.0 (s, 6F); HRMS-APPI calcd for C₁₄H₁₃F₆O₂ [M+H]⁺ 327.0814, found 327.0826.



3-methylbut-3-en-1-yl furan-2-carboxylate (1.16)

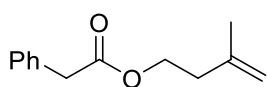
Following the general procedure A on a 1 mmol scale using furan-2-carboxylic acid, the desired product was obtained as a colorless oil (142 mg, 0.79 mmol, 79%) after purification by flash chromatography (5% EtOAc/hexanes). IR (ATR, diamond), ν = 2970, 1717, 1582, 1474, 1398, 1294, 1178, 1115, 1013, 885, 758 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (dd, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 3.4, 0.9 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 3.4, 1.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.46 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.7, 146.3, 144.7, 141.5, 117.8, 112.5, 111.8, 63.2, 36.8, 22.6; HRMS-ESI calcd for C₁₀H₁₃O₃ [M+H]⁺ 181.0859, found 181.0857.



3-methylbut-3-en-1-yl thiophene-2-carboxylate (1.17)

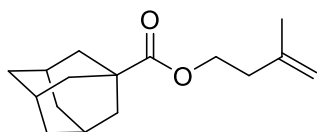
Following the general procedure A on a 1 mmol scale using thiophene-2-carboxylic acid, the desired product was obtained as a colorless oil (139 mg, 0.71 mmol, 71%) after purification by flash chromatography (5% EtOAc/hexanes). Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁴⁶ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (dd, *J* = 3.7, 1.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 4.86 – 4.82 (m, 1H), 4.82 – 4.78 (m, 1H), 4.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.46 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.81 – 1.80 (m, 3H).

¹⁴⁶ Schevenels, F. T.; Shen, M.; Snyder, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6329–6337.



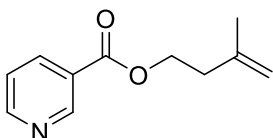
3-methylbut-3-en-1-yl 2-phenylacetate (1.18)

Following the general procedure A on a 1 mmol scale using 2-phenylacetic acid, the desired product was obtained as a colorless oil (194 mg, 0.95 mmol, 95%) after purification by flash chromatography (10% EtOAc/hexanes). IR (ATR, diamond), $\nu = 3065, 2968, 1732, 1497, 1454, 1242, 1151, 1030, 891, 723\text{cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.18 (m, 5H), 4.77 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.20 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.71 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171.5, 141.5, 134.1, 129.3, 128.5, 127.0, 112.3, 63.0, 41.4, 36.7, 22.4; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 205.1223, found 205.1225.



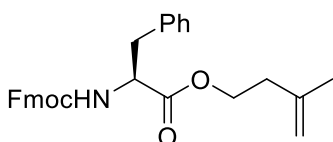
3-methylbut-3-en-1-yl (3*r*,5*r*,7*r*)-adamantane-1-carboxylate (1.19)

Following the general procedure A on a 1 mmol scale using (3*r*,5*r*,7*r*)-adamantane-1-carboxylic acid, the desired product was obtained as a colorless oil (92 mg, 0.37 mmol, 37%) after purification by flash chromatography (10% EtOAc/hexanes). IR (ATR, diamond), $\nu = 2905, 2851, 1726, 1452, 1325, 1229, 1070, 889\text{cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.81 – 4.79 (m, 1H), 4.73 (dq, $J = 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.03 – 1.98 (m, 3H), 1.89 – 1.86 (m, 6H), 1.77 – 1.75 (m, 3H), 1.73 – 1.69 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 177.7, 141.9, 112.2, 62.2, 40.7, 38.8, 36.8, 36.5, 28.0, 22.5; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 249.1849, found 249.1850.



3-methylbut-3-en-1-yl nicotinate (1.20)

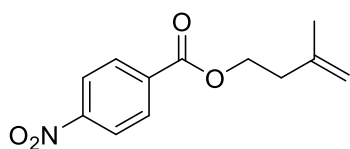
Following the general procedure A on a 0.654 mmol scale and using nicotinic acid, the desired product (112 mg, 0.59 mmol, 90%) was obtained as a colorless oil after purification by flash chromatography (40% EtOAc/hexanes). Spectroscopic data agreed with the literature.¹²³ $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 8.39 (m, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.48 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.82 (s, 3H).



3-methylbut-3-en-1-yl (((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-L-phenylalaninate (1.21)

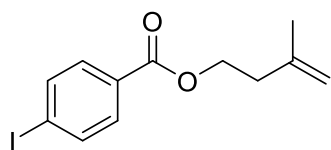
Following the general procedure A on a 1 mmol scale using Fmoc-phe-OH, the desired product was obtained as a white solid (153 mg, 0.33 mmol, 33%) after purification by flash chromatography (30% EtOAc/hexanes). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 5H), 7.14 – 7.09 (m, 2H), 5.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.67 (dt, $J = 8.1, 5.9$ Hz, 1H), 4.43

(dd, $J = 10.6, 7.2$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 10.6, 7.0$ Hz, 1H), 4.29 – 4.17 (m, 3H), 3.15 (dd, $J = 13.9, 5.8$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 13.9, 6.0$ Hz, 1H), 2.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.75 (s, 3H).; ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 155.7, 144.0, 143.9, 141.5, 141.3, 135.9, 129.5, 128.7, 127.9, 127.3, 127.2, 125.3, 125.2, 120.1, 112.8, 67.1, 63.8, 54.9, 47.3, 38.4, 36.6, 22.6.; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456.2169, found 456.2145.



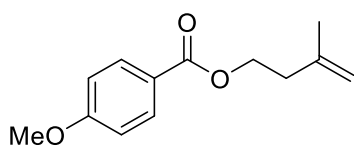
3-methylbut-3-en-1-yl 4-nitrobenzoate (1.22)

Following the general procedure B on a 0.6 mmol scale using 4-nitrobenzoic acid, the desired product was obtained as a yellowish oil (103 mg, 0.44 mmol, 73%) after purification by flash chromatography (10% EtOAc/hexanes). IR (ATR, diamond), $\nu = 3080, 2970, 1720, 1609, 1526, 1352, 1266, 1104, 1014, 874$ cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.31 – 8.26 (m, 2H), 8.23 – 8.18 (2H, m), 4.86 (1H, s), 4.82 (1H, s), 4.50 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.52 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.83 (3H, s); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 164.7, 150.6, 141.4, 135.8, 130.7, 123.6, 112.8, 64.0, 36.8, 25.5; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 258.0730, found 258.0737.



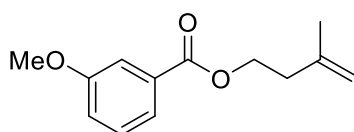
3-methylbut-en-1-yl 4-iodobenzoate (1.23)

Following the general procedure B on a 1 mmol scale using 4-iodobenzoic acid, the desired product was obtained as a colorless oil (248 mg, 0.78 mmol, 78%) after purification by flash chromatography (10% EtOAc/hexanes). Spectroscopic data agreed with the literature.¹³² ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 – 7.77 (m, 2H), 7.77 – 7.70 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.43 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.80 (s, 3H).



3-methylbut-3-en-1-yl 4-methoxybenzoate (1.24)

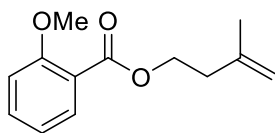
Following the general procedure B on a 0.6 mmol scale using 4-anisidic acid, the desired product was obtained as a colorless oil (97 mg, 0.44 mmol, 73%) after purification by flash chromatography (10% EtOAc/hexanes). Spectroscopic data agreed with the literature.¹³² ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03-7.95 (m, 2H), 6.95-6.87 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.40 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.47 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.81 (s, 3H).



3-methylbut-3-en-1-yl 3-methoxybenzoate (1.25)

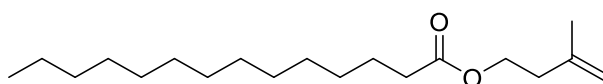
Following the general procedure B on a 0.6 mmol scale using 3-methoxybenzoic acid, the desired product was obtained as a colorless oil (104 mg, 0.47 mmol, 79%) after purification by flash chromatography (10%

EtOAc/hexanes). Spectroscopic data agreed with the literature.¹³² ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (ddd, *J* = 7.7, 1.5, 1.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.10 (ddd, *J* = 8.3, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.81 (s, 3H).



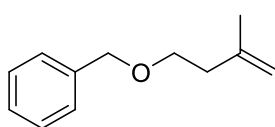
3-methylbut-3-en-1-yl 2-methoxybenzoate (1.26)

Following the general procedure B on a 0.6 mmol scale using 2-methoxybenzoic acid, the desired product was obtained as a colorless oil (102 mg, 0.46 mmol, 77%) after purification by flash chromatography (15% EtOAc/hexanes). Spectroscopic data agreed with the literature.¹³² ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.82 – 7.76 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 2H), 4.86 – 4.83 (m, 1H), 4.82 – 4.80 (m, 1H), 4.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.47 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.81 (s, 3H).



3-methylbut-3-en-1-yl tetradecanoate (1.27)

Following the general procedure B on a 0.6 mmol scale using myristic acid, the desired product was obtained as a colorless oil (156 mg, 0.53 mmol, 88%) after purification by flash chromatography (10% EtOAc/hexanes). IR (ATR, diamond), ν = 2955, 2854, 1736, 1653, 1464, 1374, 1244, 1167, 1034, 891 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.80 (1H, s), 4.73 (1H, s), 4.19 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 2.34 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 2.29 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.76 (3H, s), 1.64-1.56 (2H, m), 1.34-1.21 (20H, m), 0.88 (3H, t, *J* = 6.9 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 174.0, 141.9, 112.3, 62.5, 36.9, 34.5, 32.1, 29.8 (4C), 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 25.1, 22.8, 22.6, 14.3; HRMS-ESI calcd for C₁₉H₃₇O₂ [M+H]⁺ 297.2788, found 297.2785.

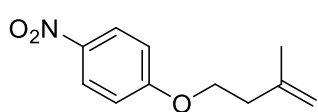


(((3-methylbut-3-en-1-yl)oxy)methyl)benzene (1.28)

To a stirred suspension of sodium hydride (60% suspension in oil, 800 mg, 20 mmol, 2.1 equiv.) in THF (40 mL, 0.25 M) at 0 °C was added 3-methyl-3-buten-1-ol (1.0 mL, 9.9 mmol, 1 equiv.) dropwise. Benzyl bromide (1.17 mL, 9.9 mmol, 1 equiv.) was added and the mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl, extracted with EtOAc (2x). The organic layer was then dried with Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (5% EtOAc/hexanes) afforded the desired product (1.45 g, 83%) as a colorless oil. Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁴⁷ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37

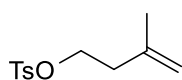
¹⁴⁷ Cleary, P. A.; Woerpel, K. A. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 5531–5533.

– 7.32 (m, 4H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 4.82 – 4.76 (m, 1H), 4.77 – 4.72 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.59 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.35 (t, 2H), 1.77 – 1.73 (m, 3H).



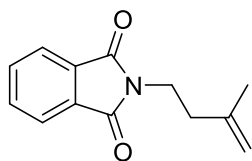
1-((3-methylbut-3-en-1-yl)oxy)-4-nitrobenzene (**1.29**)

A solution of 4-nitrophenol (139 mg, 1 mmol, 1 equiv.), 3-methyl-3-buten-1-ol (0.12 mL, 1.2 mmol, 1.2 equiv.), triphenylphosphine (315 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv.), diisopropyl azodicarboxylate (DIAD, 0.24 mL, 1.2 mmol, 1.2 equiv.) in THF (9 mL, 0.11 M) was heated for 1.5 hours at reflux, then the crude mixture was concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (10% EtOAc/hexanes) afforded the desired product (170 mg, 0.82 mmol, 82%) as a colorless oil. Spectroscopic data agreed with the literature.¹²⁴ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.24 – 8.17 (m, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 1H), 4.90 – 4.85 (m, 1H), 4.83 – 4.79 (m, 1H), 4.17 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.54 (t, $J = 6.9$ Hz, 0H), 1.84 – 1.80 (m, 4H).



3-methylbut-3-en-1-yl 4-methylbenzenesulfonate (**1.30**)

3-methyl-3-buten-1-ol (61 μ L, 0.6 mmol, 1 equiv.) was added to CH₂Cl₂ (2 mL, 0.3 M) at 0 °C, followed by DMAP (88 mg, 0.72 mmol, 1.2 equiv.) and TsCl (137 mg, 1.2 equiv.). The reaction was warmed to room temperature and stirred overnight. Aq. HCl (1 M) was added to the mixture, which was extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layers were combined, washed with aq. sat. NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (10% EtOAc/hexanes) afforded the desired product (128 mg, 89%) as a colorless oil. Spectroscopic data agreed with the literature.¹³² ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 – 7.76 (m, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.13 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 – 2.31 (m, 2H), 1.66 (s, 3H).

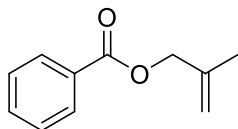


2-(3-methylbut-3-en-1-yl)isoindoline-1,3-dione (**1.31**)

Following Siu's procedure¹⁴⁸ using 3-methylbut-3-en-1-yl 4-methylbenzenesulfonate (**1.30**, 144 mg, 0.6 mmol), the desired product was obtained as a colorless oil (65 mg, 0.3 mmol, 50%) after purification by flash chromatography (100% CH₂Cl₂). Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁴⁶ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 – 7.78 (m, 2H), 7.77 – 7.66 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.71 – 4.64 (m, 1H), 3.83 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.81 (s, 3H).

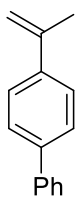
¹⁴⁸ Siu, J. C.; Parry, J. B.; Lin, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2825–2831.

2-methylallyl benzoate (1.32)



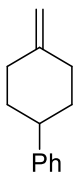
2-methylprop-2-en-1-ol (85 μ L, 1 mmol, 1 equiv.) and Et₃N (140 μ L, 1.2 mmol, 1.2 equiv.) were added to CH₂Cl₂ (5 mL, 0.2 M). The mixture was cooled down to 0 °C and benzoyl chloride (200 μ L, 1.4 mmol, 1.4 equiv.) was added. The mixture was stirred overnight at room temperature. 10% aq. HCl was then added, and the organic layer was washed with water. The organic layer was then dried with Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (5% EtOAc/hexanes) afforded the desired product (176 mg, 1 mmol, quant.) as a colorless oil. Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁴⁹ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.12 – 8.06 (m, 2H), 7.62 – 7.54 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 5.12 – 5.07 (m, 1H), 5.03 – 4.98 (m, 1H), 4.77 (s, 3H), 1.86 – 1.85 (m, 3H).

4-(prop-1-en-2-yl)-1,1'-biphenyl (1.33)



n-Butyllithium (2.5 M, 0.37 mL, 0.92 mmol, 1.2 equiv.) and methyltriphenylphosphonium bromide (328.6 mg, 0.92 mmol, 1.2 equiv.) were added to THF (2 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for two hours. 1-([1,1'-biphenyl]-4-yl)ethan-1-one (150 mg, 0.76 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 1 mL of THF, added to the mixture and stirred for 24 hours at room temperature. Water was added to quench the reaction and the organic layer was washed with water. The organic layer was then dried with Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (100% hexanes) afforded the desired product (86 mg, 0.44 mmol, 58 %) as a white solid. Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁵⁰ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.71 – 7.65 (m, 2H), 7.68 – 7.59 (m, 4H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.20 (p, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.29 – 2.25 (m, 3H).

(4-methylenecyclohexyl)benzene (1.34)

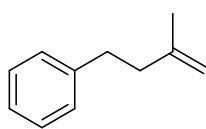


Potassium *tert*-butoxide (252 mg, 2.25 mmol, 1.5 equiv.) and methyltriphenylphosphonium bromide (803.7 mg, 2.25 mmol, 1.5 equiv.) were added to Et₂O (2 mL). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. 4-phenylcyclohexan-1-one (261 mg, 1.5 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 1 mL of Et₂O, added to the mixture and stirred for 1.5 hours at 40 °C. Water was added to quench the reaction and the organic layer was washed with water. The organic layer was then dried with Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (100% hexanes)

¹⁴⁹ Mamone, P.; Grünberg, M. F.; Fromm, A.; Khan, B. A.; Gooßen, L. J. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3716–3719.

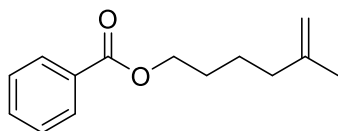
¹⁵⁰ Garcia-Dominguez, A.; West, T. H.; Primožic, J. J.; Grant, K. M.; Johnston, C. P.; Cumming, G. G.; Leach, A. G.; Lloyd-Jones, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 14649–14663.

afforded the desired product (183 mg, 1.06 mmol, 71%) as a colorless oil. Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁵¹ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 3H), 4.68 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H), 2.67 (tt, *J* = 12.1, 3.5 Hz, H), 2.47 – 2.37 (m, 2H), 2.25 – 2.12 (m, 2H), 2.04 – 1.93 (m, 2H), 1.55 (qd, *J* = 12.7, 3.9 Hz, 2H).



(3-methylbut-3-en-1-yl)benzene (1.35)

Potassium *tert*-butoxide (168 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) and methyltriphenylphosphonium bromide (535.8 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) were added to Et₂O (2 mL). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. 4-phenylbutan-2-one (148 mg, 1 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 1 mL of Et₂O, added to the mixture and stirred for 1.5 hours at 40 °C. Water was added to quench the reaction and the organic layer was washed with water. The organic layer was then dried with Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (100% hexanes) afforded the desired product (126 mg, 0.86 mmol, 86%) as a colorless oil. Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁵² ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 3H), 4.75 – 4.73 (m, 1H), 4.72 – 4.70 (m, 1H), 2.78 – 2.73 (m, 2H), 2.35 – 2.29 (m, 2H), 1.78 – 1.77 (m, 3H).



5-methylhex-5-en-1-yl benzoate (1.36)

Potassium *tert*-butoxide (101 mg, 0.9 mmol, 1.5 equiv.) and methyltriphenylphosphonium bromide (322 mg, 0.9 mmol, 1.5 equiv.) were added to Et₂O (1 mL). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. 5-oxohexyl benzoate (132 mg, 0.6 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 0.5 mL of Et₂O, added to the mixture and stirred for 1.5 hours at 40 °C. Water was added to quench the reaction and the organic layer was washed with water. The organic layer was then dried with Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (5% EtOAc/hexanes) afforded the desired product (80 mg, 0.37 mmol, 61%) as a colorless oil. Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁵³ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 – 8.00 (m, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 4.77 – 4.70 (m, 1H), 4.73 – 4.67 (m, 1H), 4.34 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 2H), 1.76 – 1.70 (m, 3H), 1.66 – 1.56 (m, 2H).

1.8.3. Hydrofluorination reaction

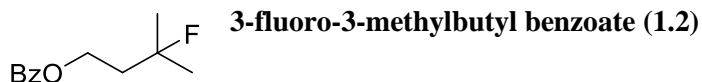
General procedure C: The alkene (1 equiv.) was added to CH₂Cl₂ (0.2 M) in a polypropylene tube. Triethylamine trihydrofluoride (5.0 equiv.) and methanesulfonic acid (5.0

¹⁵¹ Villa, G.; Povie, G.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5913–5920.

¹⁵² Lebel, H.; Guay, D.; Paquet, V.; Huard, K. *Org. Lett.* **2004**, *18*, 3047–3050.

¹⁵³ Murakami, M.; Amii, H.; Shigeto, K.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8285–8290.

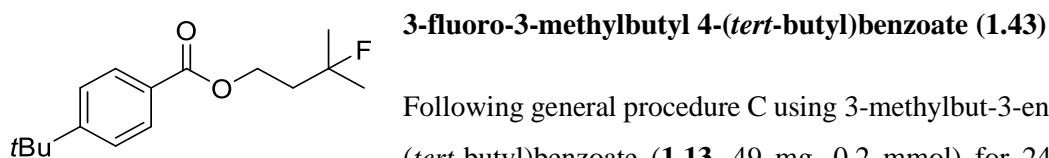
equiv.) were added and the mixture was stirred at room temperature. Upon reaction completion, the mixture was washed with aq. sat. NaHCO₃, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. A known amount of 2-fluoro-4-nitrotoluene was added and a NMR yield was determined by ¹⁹F NMR. If applicable, purification by flash chromatography afforded the final product.



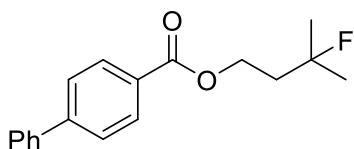
Following general procedure C using 3-methylbut-3-en-1-yl benzoate (**1.1**, 38 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained after 4 hours (78% NMR yield; estimated by ¹⁹F NMR analysis of the crude mixture after workup using 2-fluoro-4-nitrotoluene as the internal standard). ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -138.2 (m, 1F).¹²³



Following general procedure C using (*S*)-3,7-dimethyloct-6-en-1-yl benzoate (**1.8**, 52 mg, 0.2 mmol) for 30 hours, analysis of the crude mixture indicated a 58% NMR yield. The desired product was obtained as a colorless oil. (30 mg, 54%) after purification by flash chromatography (50% toluene/hexanes). $[\alpha]_D^{20} = -2.0$ (c 1.0, CHCl₃); IR (ATR, diamond), $\nu = 2943, 2874, 1718, 1452, 1385, 1315, 1273, 1113, 1026, 712 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.07 – 8.02 (m, 2H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 4.41 – 4.32 (m, 2H), 1.86 – 1.79 (m, 1H), 1.70 – 1.64 (m, 1H), 1.62 – 1.55 (m, 3H), 1.49 – 1.37 (m, 3H), 1.33 (d, *J* = 21.2 Hz, 6H), 1.25 – 1.20 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.7, 132.8, 130.5, 129.5, 128.3, 95.7 (d, *J* = 164.5 Hz), 63.5, 41.6 (d, *J* = 22.7 Hz), 37.2, 35.5, 29.9, 26.7 (d, *J* = 24.9 Hz), 26.6 (d, *J* = 24.9 Hz), 21.3 (d, *J* = 5.2 Hz), 19.5; ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -137.5 (m, 1F). HRMS-ESI calcd for C₁₇H₂₉FNO₂ [M+NH₄]⁺ 298.2177, found 298.2175.

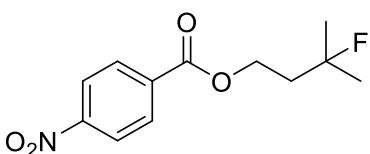


Following general procedure C using 3-methylbut-3-en-1-yl 4-(*tert*-butyl)benzoate (**1.13**, 49 mg, 0.2 mmol) for 24 hours, analysis of the crude mixture indicated a 63% NMR yield. The desired product was obtained as a colorless oil. (32 mg, 0.12 mmol, 60%) after purification by flash chromatography (50% toluene/hexanes). IR (ATR, diamond), $\nu = 2964, 1720, 1610, 1462, 1275, 1188, 1117, 1016, 854, 775 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.98 – 7.94 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 4.46 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.12 (dt, *J* = 19.3, 6.8 Hz, 2H), 1.45 (d, *J* = 21.5 Hz, 6H), 1.34 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 156.6, 129.4, 127.4, 125.4, 94.3 (d, *J* = 165.9 Hz), 60.7 (d, *J* = 6.2 Hz), 39.9 (d, *J* = 23.3 Hz), 35.1, 31.1, 27.1 (d, *J* = 24.7 Hz); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -137.9 (m, 1F); HRMS-ESI calcd for C₁₆H₂₄FO₂ [M+H]⁺ 267.1755, found 267.1754.



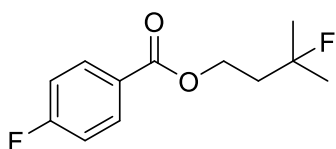
3-fluoro-3-methylbutyl [1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (1.44)

Following general procedure C using 3-methylbut-3-en-1-yl [1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (**1.14**, 53 mg, 0.2 mmol) for 9 hours, analysis of the crude mixture indicated a 74% NMR yield. The desired product was obtained as a colorless oil (45 mg, 0.156 mmol, 78%) after purification by flash chromatography (toluene). On a 1 mmol scale: 199 mg, 0.7 mmol, 75% NMR yield, 70% isolated. Spectroscopic data agreed with the literature.¹³² ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.14 (dt, *J* = 19.4, 6.8 Hz, 2H), 1.46 (d, *J* = 21.4 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -138.1 (m, 1F).



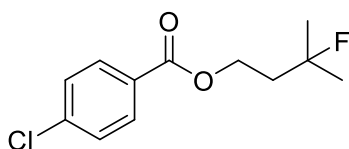
3-fluoro-3-methylbutyl 4-nitrobenzoate (1.45)

Following general procedure C using 3-methylbut-3-en-1-yl 4-nitrobenzoate (**1.22**, 47 mg, 0.2 mmol) for 30 hours, analysis of the crude mixture indicated a 63% NMR yield. The desired product was obtained as a colorless oil. (31 mg, 0.12 mmol, 61%) after purification by flash chromatography (100% toluene). Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁵⁴ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.32 – 8.27 (m, 2H), 8.23 – 8.19 (m, 2H), 4.55 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.15 (dt, *J* = 19.9, 6.8 Hz, 2H), 1.46 (d, *J* = 21.4 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -139.0 (m, 1F).



3-fluoro-3-methylbutyl 4-fluorobenzoate (1.46)

Following general procedure C using 3-methylbut-3-en-1-yl 4-fluorobenzoate (**1.10**, 42 mg, 0.2 mmol) for 4 hours, analysis of the crude mixture indicated a 82% NMR yield. The desired product was obtained as a colorless oil (32 mg, 0.14 mmol, 70%) after purification by flash chromatography (50% toluene/hexane). Spectroscopic data agreed with the literature.¹³² ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 – 8.02 (m, 2H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 4.47 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.12 (dt, *J* = 19.6, 6.8 Hz, 2H), 1.45 (d, *J* = 21.4 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -105.7 (tt, *J* = 9.1, 5.6 Hz, 1F), -138.4 (m, 1F).

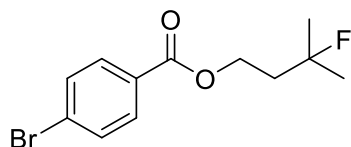


3-fluoro-3-methylbutyl 4-chlorobenzoate (1.47)

Following general procedure C using 3-methylbut-3-en-1-yl 4-chlorobenzoate (**1.11**, 45 mg, 0.2 mmol) for 24 hours, analysis of the crude mixture indicated a 66% NMR yield. The desired product was obtained as a colorless

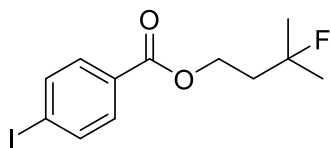
¹⁵⁴ Chen, H.; Liu, Z.; Lv, Y.; Tan, X.; Shen, H.; Yu, H.-Z.; Li, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15411–15415.

oil. (32 mg, 0,13 mmol, 64%) after purification by flash chromatography (50% toluene/hexanes). Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁵⁴ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.00 – 7.94 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 4.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.12 (dt, *J* = 19.6, 6.8 Hz, 2H), 1.45 (d, *J* = 21.4 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -138.5 (m, 1F).



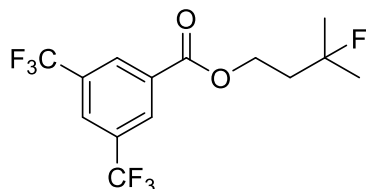
3-fluoro-3-methylbutyl 4-bromobenzoate (1.48)

Following general procedure C using 3-methylbut-3-en-1-yl 4-bromobenzoate (**1.12**, 54 mg, 0.2 mmol) for 24 hours, analysis of the crude mixture indicated a 65% NMR yield. The desired product was obtained as a colorless oil. (31 mg, 0.11 mmol, 54%) after purification by flash chromatography (50% toluene/hexanes). IR (ATR, diamond), ν = 2982, 2930, 1717, 1591, 1398, 1269, 1173, 1103, 1013, 754 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.92 – 7.85 (m, 2H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 4.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.12 (dt, *J* = 19.6, 6.8 Hz, 2H), 1.45 (d, *J* = 21.4 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.8, 131.7, 131.1, 129.1, 128.1, 94.2 (d, *J* = 166.3 Hz), 61.2 (d, *J* = 5.9 Hz), 39.7 (d, *J* = 23.1 Hz), 27.1 (d, *J* = 24.6 Hz); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -138.5 (m, 1F). HRMS-ESI calcd for C₁₂H₁₈BrFNO₂ [M+NH₄]⁺ 306.0499, found 306.0475.



3-fluoro-3-methylbutyl 4-iodobenzoate (1.49)

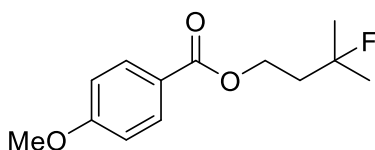
Following general procedure C using 3-methylbut-3-en-1-yl 4-iodobenzoate (**1.23**, 63 mg, 0.2 mmol) for 9 hours, analysis of the crude mixture indicated a 73% NMR yield. The desired product was obtained as a colorless oil (49 mg, 0,15 mmol, 73%) after purification by flash chromatography (toluene). Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁴⁴ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.82 – 7.79 (m, 2H), 7.75 – 7.72 (m, 2H), 4.47 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.11 (dt, *J* = 19.6, 6.8 Hz, 3H), 1.44 (d, *J* = 21.4 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -138.4 (m, 1F).



3-fluoro-3-methylbutyl 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoate (1.50)

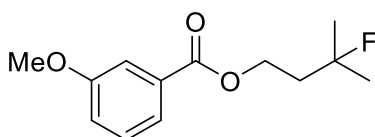
Following general procedure C using 3-methylbut-3-en-1-yl 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoate (**1.15**, 65 mg, 0.2 mmol) for 22 hours, analysis of the crude mixture indicated a 55% NMR yield. The desired product was obtained as a colorless oil. (31 mg, 0.09 mmol, 45%) after purification by flash chromatography (2.5% Et₂O/hexanes). IR (ATR, diamond), ν = 2988, 1732, 1460, 1377, 1279, 1256, 1176, 1136, 912, 770 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.51 – 8.45 (m, 2H), 8.09 – 8.05 (m, 1H), 4.57 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.16 (dt, *J* = 19.9, 7.0 Hz, 2H), 1.46 (d, *J* = 21.3 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.8, 132.3, 132.2 (q, *J* = 34.1 Hz), 130.5 – 129.0 (m), 126.5 – 126.2 (m), 122.8 (q, *J*

= 272.8 Hz), 94.0 (d, $J = 166.7$ Hz), 62.1 (d, $J = 5.7$ Hz), 39.6 (d, $J = 22.9$ Hz), 27.0 (d, $J = 24.5$ Hz); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -63.0 (s, 6F), -139.5 (m, 1F). HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_7\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 364.1142, found 364.1135.



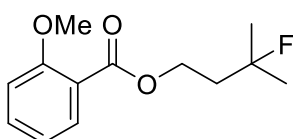
3-fluoro-3-methylbutyl 4-methoxybenzoate (1.51)

Following general procedure C using 3-methylbut-3-en-1-yl 4-methoxybenzoate (**1.24**, 44 mg, 0.2 mmol) for 24 hours, analysis of the crude mixture indicated a 66% NMR yield. The desired product was obtained as a colorless oil (26 mg, 0.11 mmol, 53%) after purification by flash chromatography (40% toluene/hexanes to 80% toluene/hexanes). Spectroscopic data agreed with the literature.¹³² ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.02 – 7.96 (m, 2H), 6.96 – 6.88 (m, 2H), 4.45 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.11 (dt, $J = 19.4, 6.8$ Hz, 2H), 1.45 (d, $J = 21.5$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -137.9 (m, 1F).



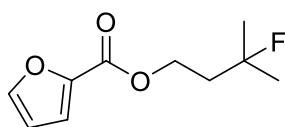
3-fluoro-3-methylbutyl 3-methoxybenzoate (1.52)

Following general procedure C using 3-methylbut-3-en-1-yl 3-methoxybenzoate (**1.25**, 44 mg, 0.2 mmol) for 4 hours, analysis of the crude mixture indicated a 75% NMR yield. The desired product was obtained as a colorless oil (29 mg, 0.12 mmol, 60%) after purification by flash chromatography (80% toluene/hexanes). Spectroscopic data agreed with the literature.¹³² ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (dt, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 2.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.8, 2.1$ Hz, 1H), 4.48 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.12 (dt, $J = 19.4, 6.8$ Hz, 2H), 1.45 (d, $J = 21.5$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -138.2 (m, 1F).



3-fluoro-3-methylbutyl 2-methoxybenzoate (1.53)

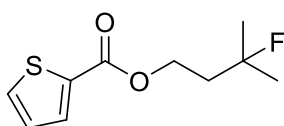
Following general procedure C using 3-methylbut-3-en-1-yl 2-methoxybenzoate (**1.26**, 44 mg, 0.2 mmol) the desired product was obtained after 7 hours (55% NMR Yield; estimated by ^{19}F NMR analysis of the crude mixture after workup using 2-fluoro-4-nitrotoluene as the internal standard). ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -137.7 (m, 1F)¹³²



3-fluoro-3-methylbutyl furan-2-carboxylate (1.54)

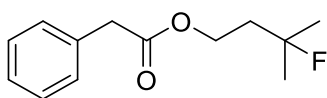
Following general procedure C using 3-methylbut-3-en-1-yl furan-2-carboxylate (**1.16**, 36 mg, 0.2 mmol) for 30 hours, analysis of the crude mixture indicated a 56% NMR yield. The desired product was obtained as a colorless oil. (21 mg, 0.11 mmol, 53%) after purification by flash chromatography (50% toluene/hexanes). IR (ATR,

diamond), $\nu = 2984, 2924, 1728, 1582, 1474, 1375, 1296, 1180, 1119, 1014, 762 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.51 (dd, $J = 3.5, 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.46 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H), 2.10 (dt, $J = 19.4, 6.9 \text{ Hz}$, 2H), 1.43 (d, $J = 21.4 \text{ Hz}$, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 158.6, 146.4, 144.6, 117.9, 111.8, 94.2 (d, $J = 166.1 \text{ Hz}$), 60.9 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 39.8 (d, $J = 23.3 \text{ Hz}$), 27.0 (d, $J = 24.4 \text{ Hz}$); $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ -138.4 (m, 1F); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{FO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 201.0921 found 201.0907.



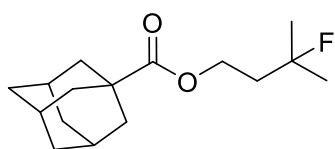
3-fluoro-3-methylbutyl thiophene-2-carboxylate (1.55)

Following general procedure C using 3-methylbut-3-en-1-yl thiophene-2-carboxylate (**1.17**, 39 mg, 0.2 mmol) for 24 hours, analysis of the crude mixture indicated a 56% NMR yield. The desired product was obtained as a colorless oil. (25 mg, 0.12 mmol, 57%) after purification by flash chromatography (50% toluene/hexanes). Spectroscopic data agreed with the literature.¹²⁴ $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (dd, $J = 3.7, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.56 (dd, $J = 5.0, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J = 5.0, 3.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.45 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.10 (dt, $J = 19.3, 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 1.45 (d, $J = 21.5 \text{ Hz}$, 6H); $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ -138.2 (m, 1F).



3-fluoro-3-methylbutyl 2-phenylacetate (1.56)

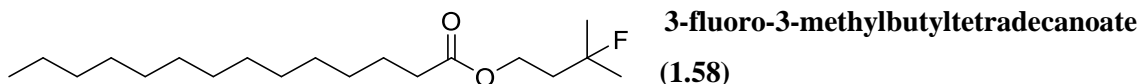
Following general procedure C using 3-methylbut-3-en-1-yl 2-phenylacetate (**1.18**, 41 mg, 0.2 mmol) for 10 hours, analysis of the crude mixture indicated a 65% NMR yield. The desired product was obtained as a colorless oil. (28 mg, 0.13 mmol, 63%) after purification by flash chromatography (50% toluene/hexanes). IR (ATR, diamond), $\nu = 2982, 2928, 1734, 1497, 1454, 1387, 1248, 1148, 1009, 860 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.23 (m, 5H), 4.24 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.61 (s, 0H), 1.95 (dt, $J = 19.4, 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 1.33 (d, $J = 21.5 \text{ Hz}$, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171.5, 133.9, 129.3, 128.6, 127.1, 94.2 (d, $J = 165.8 \text{ Hz}$), 60.8 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 41.5, 39.6 (d, $J = 23.1 \text{ Hz}$), 26.9 (d, $J = 24.6 \text{ Hz}$); $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ -138.3 (m, 1F). HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{FNO}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 242.1545, found 242.1551.



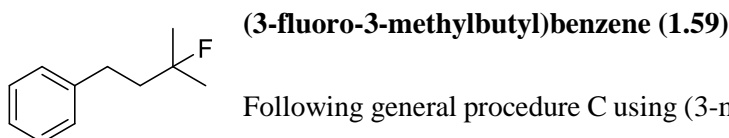
3-fluoro-3-methylbutyl (3r,5r,7r)-adamantane-1-carboxylate (1.57)

Following general procedure C using 3-methylbut-3-en-1-yl (3r,5r,7r)-adamantane-1-carboxylate (**1.19**, 50 mg, 0.2 mmol) for 30 hours, analysis of the crude mixture indicated a 61% NMR yield. The desired product was obtained as a colorless oil. (23 mg, 0.08 mmol, 42%) after purification by flash chromatography (50% toluene/hexanes). IR (ATR, diamond), $\nu = 2907, 2853, 1726, 1454, 1373, 1267, 1227, 1103, 1078, 862 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (500

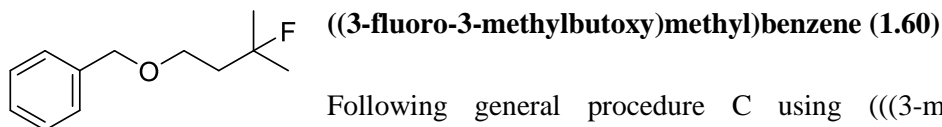
MHz, CDCl₃) δ 4.20 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 5H), 1.88 (d, *J* = 2.8 Hz, 6H), 1.75 – 1.67 (m, 6H), 1.40 (d, *J* = 21.5 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 177.6, 94.3 (d, *J* = 165.7 Hz), 60.1 (d, *J* = 6.3 Hz), 40.6, 39.8 (d, *J* = 23.3 Hz), 38.8, 36.5, 27.9, 27.1 (d, *J* = 24.6 Hz); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -137.8 (m, 1F). HRMS-ESI calcd for C₁₆H₂₉FNO₂ [M+NH₄]⁺ 286.2177, found 286.2183.



Following general procedure C using 3-methylbut-3-en-1-yl tetradecanoate (**1.27**, 59 mg, 0.2 mmol) for 24 hours, analysis of the crude mixture indicated a 60% NMR yield. The desired product was obtained as a colorless oil. (39 mg, 0.12 mmol, 62%) after purification by flash chromatography (25% toluene/hexanes to 100% toluene). IR (ATR, diamond), ν = 2957, 2926, 2854, 1738, 1466, 1375, 1271, 1171, 908, 735 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.98 (dt, *J* = 19.5, 6.9 Hz, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.39 (d, *J* = 21.5 Hz, 6H), 1.26 (m, 20H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.8, 94.2 (d, *J* = 165.9 Hz), 60.2 (d, *J* = 6.5 Hz), 39.8 (d, *J* = 23.3 Hz), 34.4, 31.9, 29.7, 29.64 (2C), 29.59, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 27.0 (d, *J* = 24.5 Hz), 24.9, 22.7, 14.12; ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -138.2 (m, 1F); HRMS-ESI calcd for C₁₉H₄₁FNO₂ [M+NH₄]⁺ 334.3116, found 334.3105.

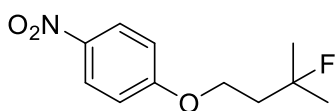


Following general procedure C using (3-methylbut-3-en-1-yl)benzene (**1.35**, 29 mg, 0.2 mmol) for 20 hours, analysis of the crude mixture indicated a 68% NMR yield. The desired product was obtained as a colorless oil (20 mg, 0.12 mmol, 59%) after purification by flash chromatography (2% Et₂O/Hexanes). Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁵⁵ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 3H), 2.77 – 2.68 (m, 2H), 1.99 – 1.85 (m, 2H), 1.41 (d, *J* = 21.4 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -138.9 (m, 1F).



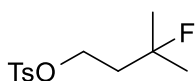
Following general procedure C using (((3-methylbut-3-en-1-yl)oxy)methyl)benzene (**1.28**, 44 mg, 0.2 mmol) the desired product was obtained after 4 hours (68% NMR Yield; estimated by ¹⁹F NMR analysis of the crude mixture after workup using 2-fluoro-4-nitrotoluene as the internal standard). ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -136.5 (m, 1F)

¹⁵⁵ Dryzhakov, M.; Moran, J. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3670–3673.



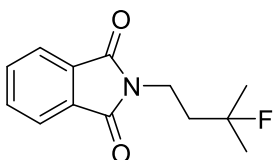
1-(3-fluoro-3-methylbutoxy)-4-nitrobenzene (1.61)

Following general procedure C using 1-((3-methylbut-3-en-1-yl)oxy)-4-nitrobenzene (**1.29**, 42 mg, 0.2 mmol) for 30 hours, analysis of the crude mixture indicated a 67% NMR yield. The desired product was obtained as a colorless oil (29 mg, 0.13 mmol, 64%) after purification by flash chromatography (75% toluene/hexanes). Spectroscopic data agreed with the literature.¹²⁴ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.23 – 8.19 (m, 2H), 6.98 – 6.95 (m, 2H), 4.24 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.18 (dt, *J* = 19.9, 6.7 Hz, 2H), 1.46 (d, *J* = 21.5 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -138.9 (m, 1F).



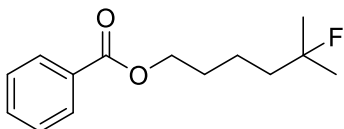
3-fluoro-3-methylbutyl 4-methylbenzenesulfonate (1.62)

Following general procedure C using 3-methylbut-3-en-1-yl 4-methylbenzenesulfonate (**1.30**, 48 mg, 0.2 mmol) for 72 hours, analysis of the crude mixture indicated a 65% NMR yield. The desired product was obtained as a colorless oil. (28 mg, 0.11 mmol, 54%) after purification by flash chromatography (100% toluene). Spectroscopic data agreed with the literature.¹³² ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.01 (dt, *J* = 19.6, 6.8 Hz, 2H), 1.34 (d, *J* = 21.4 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -139.1 (m, 1F).



2-(3-fluoro-3-methylbutyl)isoindoline-1,3-dione (1.63)

Following general procedure C using 2-(3-methylbut-3-en-1-yl)isoindoline-1,3-dione (**1.31**, 48 mg, 0.2 mmol) for 96 hours, analysis of the crude mixture indicated a 43% NMR yield. The desired product was obtained as a colorless oil. (19 mg, 0.07 mmol, 37%) after purification by flash chromatography (100% toluene). Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁵⁴ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.81 (m, 2H), 7.75 – 7.68 (m, 2H), 3.89 – 3.81 (m, 2H), 2.02 (dt, *J* = 19.9, 7.8 Hz, 2H), 1.44 (d, *J* = 21.4 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -141.1 (m, 1F).

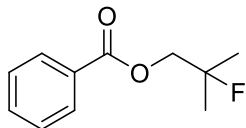


5-fluoro-5-methylhexyl benzoate (1.64)

Following general procedure C using 5-methylhex-5-en-1-yl benzoate (**1.36**, 44 mg, 0.2 mmol) for 24 hours, analysis of the crude mixture indicated a 74% NMR yield. The desired product was obtained as a colorless oil (23 mg, 0.1 mmol, 49%) after purification by flash chromatography (100% toluene). IR (ATR, diamond), ν = 2980, 2949, 1717, 1585, 1452, 1373, 1313, 1271, 1113, 1070 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 – 7.99 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.34 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.80 (p, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.73 – 1.63 (m, 2H), 1.61 – 1.53 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 21.4 Hz,

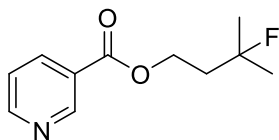
6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 132.9, 130.4, 129.5, 128.3, 95.5 (d, $J = 164.9$ Hz), 64.8, 41.0 (d, $J = 22.9$ Hz), 29, 26.6 (d, $J = 24.8$ Hz), 20.5 (d, $J = 5.2$ Hz); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -138.2 (m, 1F); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{FNO}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 256.1707, found 256.1698

2-fluoro-2-methylpropyl benzoate (1.65)



Following general procedure C using (((3-methylbut-3-en-1-yl)oxy)methyl)benzene (**1.32**, 35 mg, 0.2 mmol) the desired product was obtained after 4 days (4% NMR Yield; estimated by ^{19}F NMR analysis of the crude mixture after workup using 2-fluoro-4-nitrotoluene as the internal standard). ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -145.8 (m, 1F)¹⁵⁶

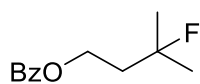
3-methylbut-3-en-1-yl nicotinate (1.66)



Following general procedure C using 3-methylbut-3-en-1-yl nicotinate (**1.20**, 38 mg, 0.2 mmol) the desired product was obtained after 4 hours (5% NMR Yield; estimated by ^{19}F NMR analysis of the crude mixture after workup using 2-fluoro-4-nitrotoluene as the internal standard). ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -138.8 (m, 1F)¹²³

1.8.4. Continuous flow reaction

3-fluoro-3-methylbutyl benzoate (1.2)



A solution of 3-methylbut-3-en-1-yl benzoate (**1.1**, 38 mg, 0.2 mmol) and triethylamine trihydrofluoride (163 μL , 1 mmol, 5.0 equiv.) in 0.5 mL of CH_2Cl_2 and a solution of methanesulfonic acid (65 μL , 1 mmol, 5.0 equiv.) in 0.5 mL of CH_2Cl_2 were injected through a PTFE reactor (5 x 10 mL) at a 1.5 mL/min each for a flow rate of 3 mL/min and a residence time of 16.67 minutes. The reaction mixture was collected in a round bottom flask containing a saturated aqueous solution of NaHCO_3 . The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3x), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. (36% NMR Yield; estimated by ^{19}F NMR analysis of the crude mixture after workup using 2-fluoro-4-nitrotoluene as the internal standard). ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -138.2 (m, 1F)

¹⁵⁶ Zhang, X.; Guo, S.; Tang, P. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 806–810.

Chapitre 2 Hydrohalogénéation d'alcènes

2.1 État de l'art

L'hydrohalogénéation d'alcènes consiste en l'addition d'un halogénure d'hydrogène (HF, déjà abordé dans le chapitre 1, et HCl, HBr ou HI) sur une double liaison pour donner l'halogénure d'alkyle correspondant. Cette réaction est l'une des plus anciennes connues, et compte parmi les premières enseignées dans les programmes de chimie. Malgré cela, cette réaction ne fonctionne que dans des conditions très limitées ou avec des alcènes activés. Dans une publication de 1991, Delaude et Laszlo écrivent :

« [The hydrochlorination of olefins] illustrates one of these standard cases in which teaching is too remote from reality. We teach our undergraduate students the ease of addition of hydric acids to olefins. We fail to warn them that the reaction takes place, in actual practice, only with special, activated olefins such as norbornene. »¹⁵⁷

Cela montre bien que malgré le fait que cette réaction soit bien connue en théorie, peu de méthodes sont facilement accessibles en pratique. Un des problèmes de cette réaction est la nature des réactifs. Les halogénures d'hydrogène sont des gaz à température ambiante, ce qui complique leur utilisation. Il faut donc effectuer les réactions en phase gazeuse, où les réactions sont lentes ou en phase liquide, ce qui implique de travailler à très basse température.^{158,159}

Une des solutions pour améliorer la vitesse de ces réactions est l'utilisation d'additif. Le groupe de Kropp a montré que l'utilisation de catalyseurs solides comme de la silice ou de l'alumine permet de produire les halogénures d'alkyle dans de meilleurs rendements.^{160,161} Ils ont réalisé une étude sur l'hydrohalogénéation de l'octène pour tester différents catalyseurs, en plus de différentes sources d'halogénure d'hydrogène. En effet, ils ont montré qu'il était possible de produire *in situ* du HCl, du HBr et du HI qui peut s'ajouter sur l'octène (Schéma 2.1). L'étendue de la réaction n'a toutefois pas été évaluée. Les rendements sont également très variables en fonction de la nature et de la source du catalyseur solide. Pour cette réaction, il n'est pas nécessaire d'ajouter de l'eau pour l'hydrolyse des réactifs. Les auteurs proposent que l'eau présente dans la silice ou l'alumine permet de réaliser l'hydrolyse et la production de HCl, HBr et HI.

¹⁵⁷ Delaude, L.; Laszlo, P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3705–3708.

¹⁵⁸ Becker, K. B.; Grob, C. A.; *Synthesis* **1973**, 789–790.

¹⁵⁹ Frøyen, P.; Skramstad, J. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1871–1877.

¹⁶⁰ Kropp, P. J.; Daus, K. A.; Crawford, S. D.; Tubergen, M. W.; Kepler, K. D.; Craig, S. L.; Wilson, V. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7433–7434.

¹⁶¹ Kropp, P. J.; Daus, K. A.; Tubergen, M. W.; Kepler, K. D.; Wilson, V. P.; Craig, S. L.; Baillargeon, M. M.; Breton, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3071–3079.

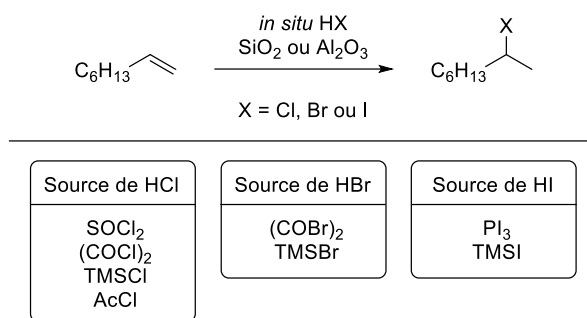


Schéma 2.1. Hydrohalogénération par génération *in situ* de HCl, HBr et HI

Le groupe de Tanemura a montré en 2018 qu'il était possible d'utiliser des solutions aqueuses de HCl, HBr et HI en présence de silice pour effectuer la réaction d'hydrohalogénération.¹⁶² Par contre, pour ces conditions, l'alumine ne donne aucune conversion. La méthode donne de très bons rendements, mais n'est appliquée que pour des alcènes non fonctionnalisés. De plus, les iodures tertiaires n'ont pas pu être formés avec cette méthode.

Des méthodes ont été développées au cours des dernières années pour permettre de réaliser ces transformations plus efficacement, plus sécuritairement et en augmentant la compatibilité avec les groupements fonctionnels. Des conditions spécifiques seront présentées dans les sections correspondantes.

2.1.1 Hydrochloration d'alcènes

Différentes méthodes ont été développées pour éviter l'utilisation de chlorure d'hydrogène. La génération de HCl *in situ* dans le milieu réactionnel a été utilisée par plusieurs groupes. Ces méthodes consistent à utiliser des réactifs chlorés, qui en présence de nucléophiles se dégradent pour libérer du HCl. Outre les conditions étudiées par Kropp, on retrouve des hydrochlorations grâce au chlorure de triméthylsilyle,¹⁶³ et au chlorure d'acétyle.¹⁶⁴ Les rendements obtenus avec ces méthodes sont généralement très élevés, mais peu de groupements fonctionnels ont été testés (Schéma 2.2).

¹⁶² Tanemura, K. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 4293–4298.

¹⁶³ Boudjouk, P.; Kim, B. K.; Han, B. H. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 3479–3484.

¹⁶⁴ Yadav, V. K.; Ganesh Babu, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 452–456.

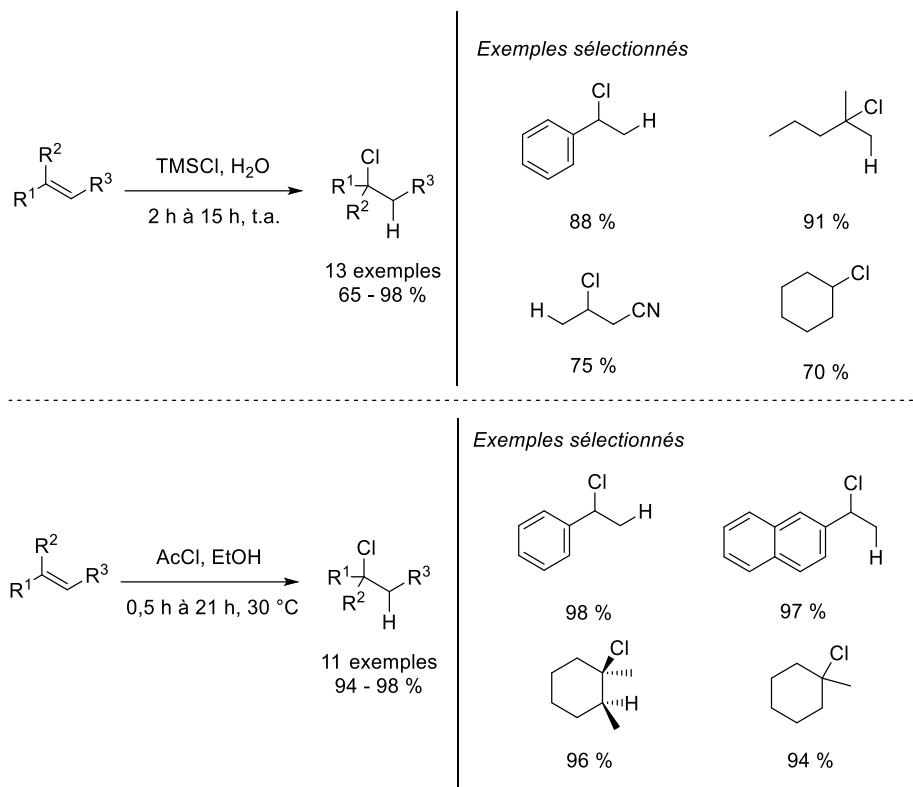


Schéma 2.2. Hydrochloration d'alcènes par formation *in situ* de HCl par solvolyse

Le groupe de Carreira rapporte en 2008 une méthode d'hydrochloration radicalaire d'alcènes, catalysée par un complexe de cobalt.¹⁶⁵ En présence de phénylsilane, un hydrure de cobalt est formé qui peut effectuer une hydrocobaltation sur un alcène. Cet intermédiaire peut ensuite réagir avec le chlorure de tosylé pour former le chlorure d'alkyle correspondant selon les règles de Markovnikov. Cette réaction donne de très bons rendements, et est compatible avec plusieurs groupements fonctionnels, dont des groupements silylés, qui sont sensibles aux acides (Schéma 2.3). Un exemple de deutérochloration a également été rapporté en utilisant un silane deutéré avec un rendement de 54 %, mais une excellente incorporation de deutérium (> 98 %).

¹⁶⁵ Gaspar, B.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5758–5760.

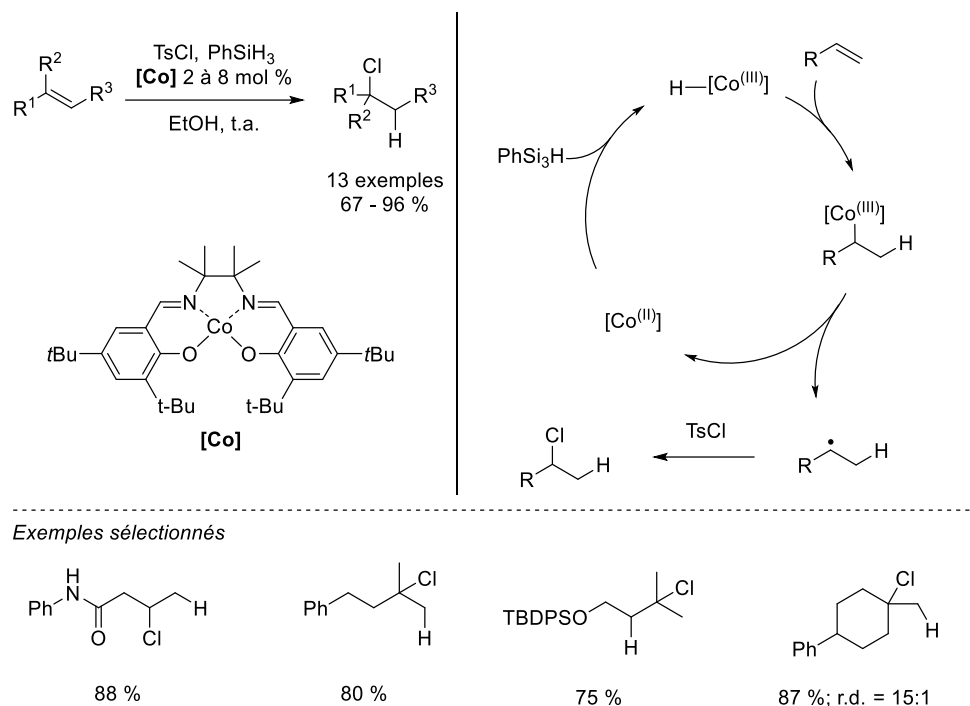


Schéma 2.3. Hydrochloration radicalaire catalysée au cobalt

Toujours dans l'objectif de minimiser les manipulations de HCl, le groupe de Snyder développe en 2017 un réactif pour faire l'hydrochloration d'alcènes.¹⁴⁶ Le réactif est un chlorure de phosphonium, synthétisé grâce à du chlore gazeux, qui peut être isolé et utilisé pour hydrochlorer divers alcènes. Ces conditions tolèrent une grande quantité de groupements fonctionnels, mais sont limitées à des alcènes 1,1-disubstitués et trisubstitués (Schéma 2.4). La réaction fonctionne via l'hydrolyse du réactif grâce à l'eau contenue dans le solvant, ce qui produit du HCl *in situ* qui, complexé à l'oxyde de phosphine, permet de réaliser la réaction dans de hauts rendements. En saturant le nitrométhane avec du D₂O, il est possible d'effectuer la deutérochloration d'alcènes avec une excellente incorporation en deutérium supérieure à 95 %.

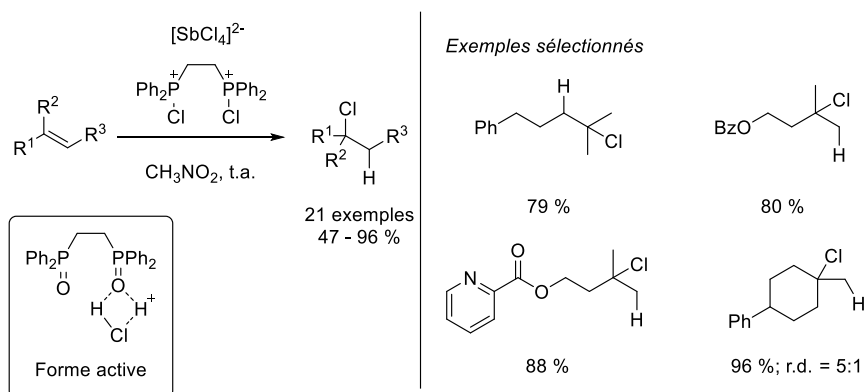


Schéma 2.4. Chlorophosphonium développé par Snyder pour l'hydrochloration d'alcènes

Le groupe de Hammond a utilisé un complexe de HCl sur la DMPU pour l'hydrochloration d'alcènes.¹⁶⁶ Ce réactif avait déjà été employé pour d'autres réactions de chloration. Cependant, le complexe seul n'est pas assez réactif pour donner le produit chloré correspondant. Plusieurs catalyseurs métalliques ont été testés pour augmenter les rendements, mais aucun n'a permis d'obtenir un rendement significatif. Des acides forts en quantité catalytique ont également été testés, mais encore une fois, les rendements n'ont pas pu être augmentés. Finalement, l'utilisation d'acides plus faibles comme solvant a été envisagée et il a été observé que faire la réaction dans l'acide acétique permet d'obtenir de très bons rendements. Leur condition permet d'effectuer l'hydrochloration de dérivés styryliques dans d'excellents rendements et des alcènes aliphatiques monosubstitués et disubstitués avec de très bons rendements, mais la réaction doit être chauffée à 100 °C dans ces derniers cas (Schéma 2.5). Les auteurs proposent que l'interaction entre le HCl et l'acide acétique permet d'augmenter l'acidité, et améliore la vitesse de protonation de l'alcène qui est l'étape limitante de cette transformation.

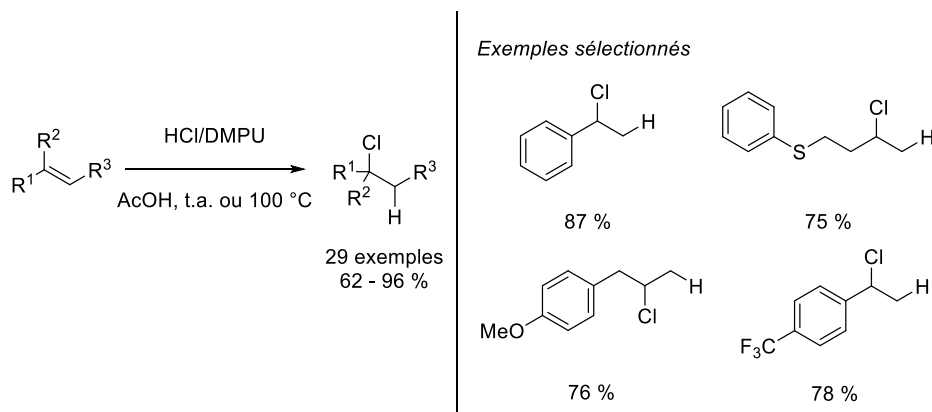


Schéma 2.5. Complexe de HCl et de DMPU pour l'hydrochloration d'alcènes

Enfin, le groupe d'Oestreich montre en 2022, après la publication de nos travaux, qu'il est possible de faire l'hydrochloration par transfert grâce à une fragmentation de Grob.¹⁶⁷ Le réactif est un chlorure d'acyle aromatique, qui peut se fragmenter via une décarbonylation et une réaromatisation en libérant du HCl. Cette fragmentation est catalysée par le tris(pentafluorophényl)borane qui permet de transférer un équivalent de HCl sur une grande gamme d'alcènes avec de très bons rendements (Schéma 2.6). Les alcènes monosubstitués nécessitent toutefois une plus grande quantité de réactif et de catalyseur pour obtenir de bons rendements. Le réactif doit cependant être préparé au laboratoire puisqu'il n'est pas commercial.

¹⁶⁶ Liang, S.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Green Chem.* **2018**, *20*, 680–684.

¹⁶⁷ Xie, K.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202203692.

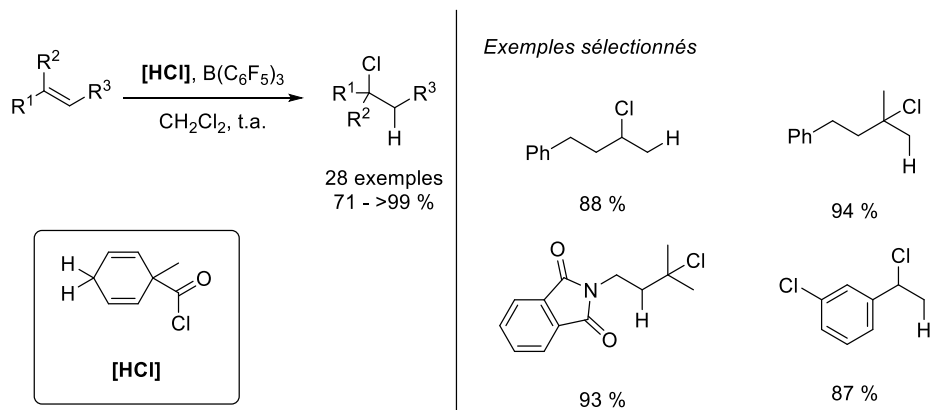


Schéma 2.6. Hydrochloration d'alcènes par transfert

2.1.2 Hydrobromation d'alcènes

L'hydrobromation d'alcènes est connue pour être particulièrement peu régiosélective. Les produits Markovnikov et anti-Markovnikov sont généralement obtenus en mélange dans la plupart des conditions employant directement le bromure d'hydrogène. Cela est dû à la facilité de la formation de brome radicalaire en présence de peroxydes, d'air ou de lumière.^{168,169} Il est connu que l'addition par mécanisme ionique formera préférentiellement le produit Markovnikov tandis qu'un mécanisme radicalaire produira majoritairement le produit anti-Markovnikov (Schéma 2.7).¹⁰¹ Le solvant de la réaction peut également influencer le mécanisme de la réaction.¹⁷⁰

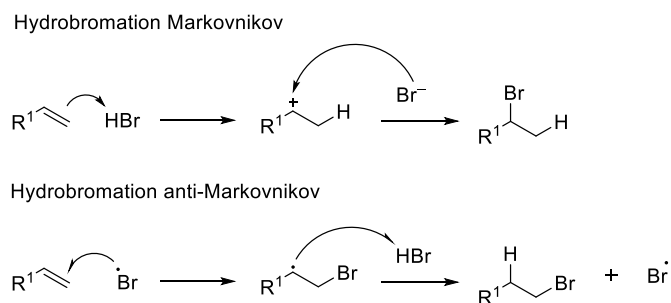


Schéma 2.7. Mécanismes menant à l'hydrobromation d'alcènes Markovnikov et anti-Markovnikov

Le groupe d'Hammond rapporte l'analogie bromé de leur précédent complexe pour effectuer des réactions de bromation.¹⁷¹ Le complexe HBr/DMPU permet de réaliser l'hydrobromation d'alcènes dans de très bons rendements, mais n'est appliqué qu'à des alcènes monosubstitués ou 1,2-disubstitués, ce qui ne conduit qu'à la formation de bromure secondaire. Un seul exemple est rapporté pour un bromure tertiaire, mais le rendement est beaucoup plus

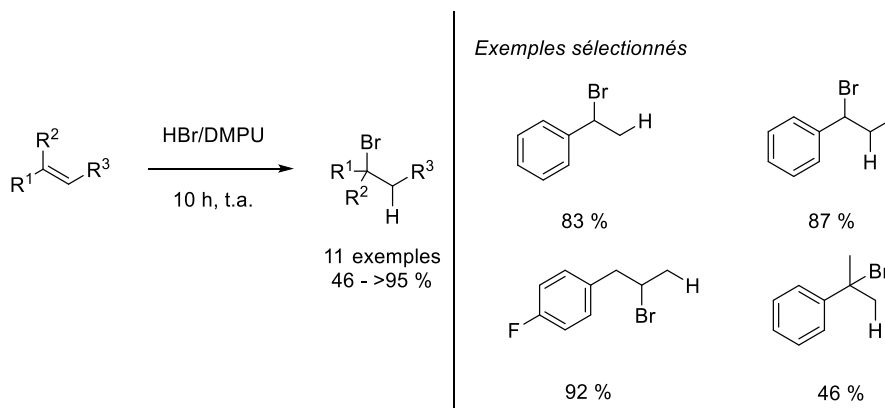
¹⁶⁸ Galli, M.; Fletcher, C. J.; Del Pozo, M.; Goldup, S. M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5622–5626.

¹⁶⁹ Nishio, Y.; Mifune, R.; Sato, T.; Ishikawa, S.-I.; Matsubara, H. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1190–1193.

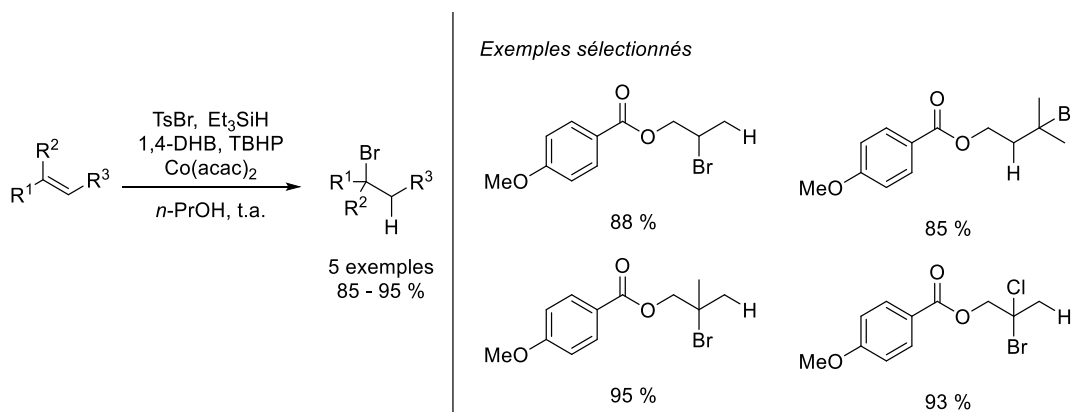
¹⁷⁰ Olah, G. A.; Hockswender, T. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3478–3481.

¹⁷¹ Li, Z.; Ebule, R.; Kostyo, J.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 12739–12743.

faible (Schéma 2.8). Contrairement au complexe de HCl, aucun solvant n'est nécessaire pour cette réaction.



Inspiré par les travaux de Carreira présentés plus haut, le groupe d'Herzon rapporte une méthode d'hydrobromation d'alcènes catalysée au cobalt.¹⁷² La réaction donne d'excellents rendements, mais seulement cinq exemples très similaires ont été rapportés, ce qui ne permet pas de bien évaluer la compatibilité de la réaction avec divers groupements fonctionnels (Schéma 2.9). Il est toutefois possible de voir que les différents types de substitution sont bien supportés. La réaction peut même être effectuée sur un chlorure de vinyle pour produire des produits dihalogénés géminaux.



Enfin, le groupe de Snyder a également développé une version de son réactif pour effectuer de l'hydrobromation d'alcènes.¹⁴⁶ Le contre-ion utilisé pour ce réactif est le bromure de titane ou d'hafnium. L'utilisation de ce dernier permet d'hydrobromer régiosélectivement un diène (Schéma 2.10). Tout comme pour la version chlorée, il est possible d'utiliser du

¹⁷² Ma, X.; Herzon, S. B. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6250–6255.

nitrométhane saturé en D₂O pour faire de la deutérobromation avec une excellente incorporation en deutérium.

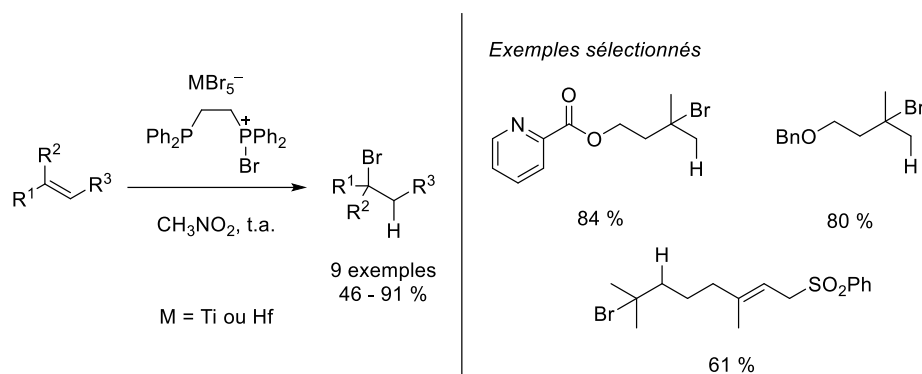


Schéma 2.10. Bromophosphonium pour l'hydrobromation d'alcènes

2.1.3 Hydroiodation d'alcènes

Enfin, des méthodes ont été spécifiquement développées pour l'incorporation d'iode sur des molécules via une hydroiodation d'alcènes. Tout comme pour les autres halogènes, des méthodes d'hydroiodation ont été rapportées via la formation *in situ* de HI dans le mélange réactionnel. Différentes méthodes sont présentées dans le Schéma 2.11. Il est notamment possible d'utiliser le chlorure de triméthylsilyle en présence d'iodure de sodium et d'eau.¹⁷³ Le groupe de Periasamy a montré qu'un complexe de triiodure de bore peut être mis en présence d'acide acétique pour libérer du HI et faire l'hydroiodation d'alcènes.¹⁷⁴ D'autres méthodes utilisent plutôt de l'iode moléculaire comme source d'iode. En présence de réducteur comme le polyméthylhydrosiloxane (PMHS),¹⁷⁵ le dihydrogène,¹⁷⁶ l'acide phosphoreux¹⁷⁷ ou le triéthylsilane,¹⁷⁸ du HI est formé et l'hydroiodation peut avoir lieu.

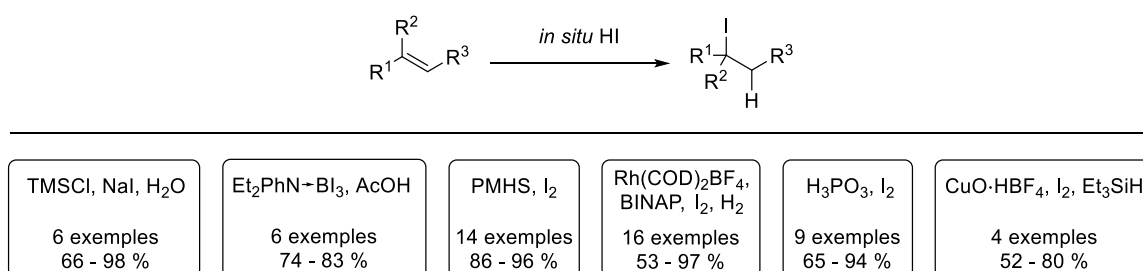


Schéma 2.11. Méthodes d'hydroiodation d'alcènes par génération d'HI *in situ*

¹⁷³ Irifune, S.; Kibayashi, T.; Ishii, Y.; Ogawa, M. *Synthesis* **1988**, 366–369.

¹⁷⁴ Kishan Reddy, C.; Periasamy, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1919–1920.

¹⁷⁵ Das, B.; Srinivas, Y.; Holla, H.; Narender, R. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 800–801.

¹⁷⁶ Zeng, C.; Shen, G.; Yang, F.; Chen, J.; Zhang, X.; Gu, C.; Zhou, Y.; Fan, B. *Org. Lett.* **2018**, 20, 6859–6862.

¹⁷⁷ Xiao, J.; Han, L. B. *Tetrahedron* **2019**, 75, 3510–3515.

¹⁷⁸ Campos, P. J.; García, B.; Rodríguez, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6111–6112.

Le groupe de Shimizu rapporte en 2005 que l'iodure de titane peut être utilisé pour l'hydroiodation d'alcènes.¹⁷⁹ Ces conditions ne sont cependant pas applicables pour des alcènes fonctionnalisés, et les rendements sont très variables : 91 % pour le cyclododécène contre seulement des traces de produit pour le cyclohexène (Schéma 2.12).

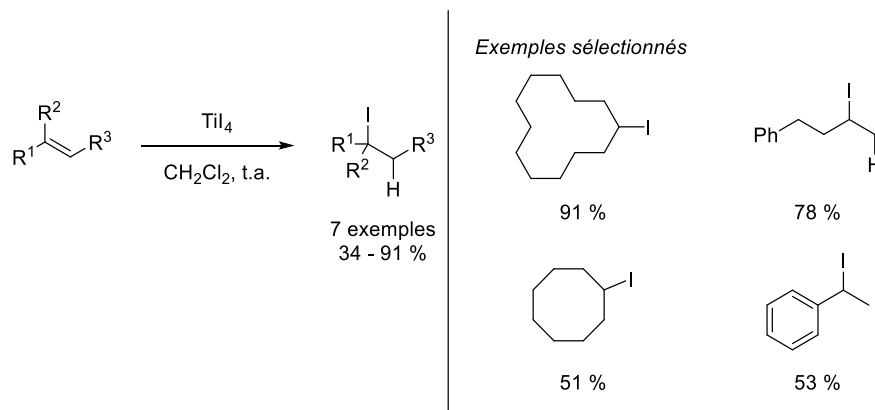


Schéma 2.12. Hydroiodation d'alcènes par le tétraiodure de titane

Enfin, la méthode de Herzon, peut également être utilisée pour effectuer de l'hydroiodation.¹⁷² Les conditions réactionnelles demeurent similaires, mais le bromure de tosylate est remplacé par du diiodométhane qui agit comme source d'iode radicalaire. Encore une fois, seulement trois substrats très similaires ont été testés, et les rendements sont très variables (Schéma 2.13).

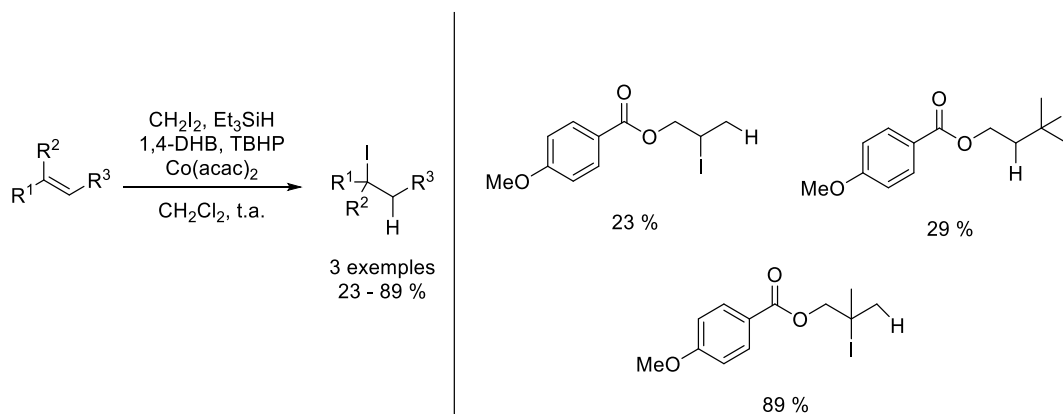


Schéma 2.13. Hydroiodation radicalaire d'alcènes catalysée au cobalt

2.2 Objectif

L'objectif de ce deuxième projet est donc de développer une réaction générale qui permettrait d'effectuer l'hydrohalogénération d'alcènes. Nous désirons développer une réaction polyvalente, qui pourrait être appliquée aux trois autres principaux halogènes (Cl, Br, I), tout en

¹⁷⁹ Shimizu, M.; Toyoda, T.; Baba, T. *Synlett* **2005**, 2516–2518.

utilisant des réactifs plus sécuritaires, stables et commerciaux. Les conditions présentement utilisées pour la formation *in situ* des halogénures d'hydrogène sont généralement instable à l'hydrolyse, ce qui pose problème pour l'entreposage et la manipulation de ces réactifs. En s'inspirant de nos travaux sur l'hydrofluoration d'alcènes présentés dans le chapitre 1, nous désirons utiliser le même système réactionnel, soit l'utilisation d'un acide fort et d'une source de chlorure, de bromure ou d'iodure, qui serait stable et facilement accessible.

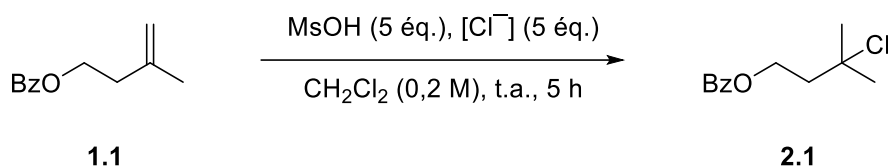
2.3 Optimisation

Selon les résultats obtenus pour l'hydrofluoration et présentés dans le chapitre 1, la réaction d'hydrohalogénéation pourrait employer les mêmes conditions réactionnelles, mais en changeant la $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ par des sources de Cl^- , Br^- et I^- .

2.3.1 Optimisation de la source de chlorure

Nous avons donc commencé notre optimisation en testant diverses sources de chlorure sur le même substrat **1.1**. Les résultats sont présentés dans le Tableau 2.1. Aucune des sources testées n'a initialement permis d'obtenir le produit désiré **2.1** dans un rendement intéressant. Le chlorure de calcium et le chlorure d'ammonium ont donné les meilleurs résultats pour les sels inorganiques avec des rendements de 21 % (Tableau 2.1, entrées 4 et 5), alors que les sels d'ammonium testés ont tous fourni le produit dans un rendement similaire d'environ 10 % (Tableau 2.1, entrées 6 à 8). Il est intéressant de noter que la conversion est complète en présence d'une source inorganique, alors qu'elle est beaucoup plus faible pour les sels organiques.

Tableau 2.1. Optimisation de la source de chlorure

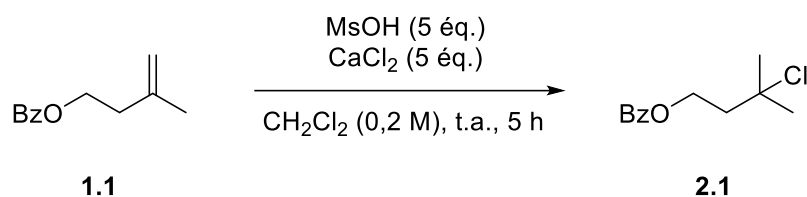


Entr\u00e9e	Source de chlorure	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	LiCl	99	1
2	NaCl	100	5
3	KCl	99	2
4	NH ₄ Cl	100	21
5	CaCl ₂	100	21
6	TEACl	39	8
7	TBACl	21	9
8	TBACl·H ₂ O	17	10

[a] Estim\u00e9 par RMN ¹H avec le 1,4-dim\u00e9thoxybenz\u00e8ne comme \u00e9talon interne.

Comme la r\u00e9action est h\u00e9t\u00e9rog\u00e8ne avec les sels inorganiques, nous avons tent\u00e9 d'augmenter la surface de contact du chlorure de calcium en le broyant (Tableau 2.2). Le chlorure de calcium utilis\u00e9 dans le premier test se pr\u00e9sentait sous la forme de billes. En le broyant pour obtenir une poudre, nous avons pu augmenter le rendement \u00e0 46 %. Enfin, nous avons pu augmenter le rendement \u00e0 61 % en modifiant l'ordre d'addition, soit en ajoutant une solution de l'alc\u00e8ne sur le chlorure de calcium puis en additionnant l'acide. Les premiers tests \u00e9taient effectu\u00e9s en ajoutant le chlorure de calcium dans une solution de l'alc\u00e8ne. Tous les tests suivants ont donc \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9s avec le chlorure de calcium broy\u00e9 et le nouvel ordre d'addition. Le chlorure de calcium en poudre est un solide tr\u00e8s statique qui a tendance \u00e0 coller aux parois du ballon ou du tube de r\u00e9action. Lorsque celui-ci est ajout\u00e9 dans le tube apr\u00e8s l'alc\u00e8ne, une partie du chlorure colle sur les parois et ne se rend pas dans le m\u00e9lange r\u00e9actionnel. En pesant le chlorure de calcium en premier, il est possible de le d\u00e9poser directement au fond du vial et ainsi de s'assurer que la totalit\u00e9 du chlorure de calcium ajout\u00e9 dans la r\u00e9action se retrouve dans le m\u00e9lange r\u00e9actionnel. Le rendement s'en trouve ainsi augment\u00e9 de mani\u00e8re significative.

Tableau 2.2. Étude la forme du chlorure de calcium



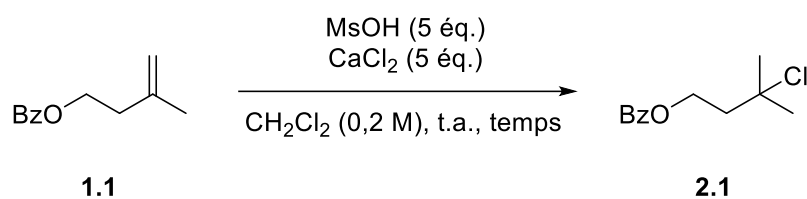
Entr\u00e9e	Forme du chlorure de calcium	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	Bille	100	21
2	Broy\u00e9	94	46
3^[b]	Broy\u00e9	100	61

[a] Estim\u00e9 par RMN ¹H avec le 1,4-dim\u00e9thoxybenz\u00e8ne comme \u00e9talon interne. [b] CaCl₂ ajout\u00e9 en premier

2.3.2 Optimisation du temps de r\u00e9action

Nous avons par la suite voulu savoir si le temps pouvait avoir un impact sur le rendement (Tableau 2.3). Nous avons observ\u00e9 une augmentation du rendement d'environ 10 % lorsque le temps de r\u00e9action est augment\u00e9 \u00e0 16 heures. \u00c0 l'inverse, nous avons aussi observ\u00e9 une diminution d'environ 10 % lorsque la r\u00e9action n'\u00e9tait laiss\u00e9e qu'une seule heure.

Tableau 2.3. Effet du temps de r\u00e9action



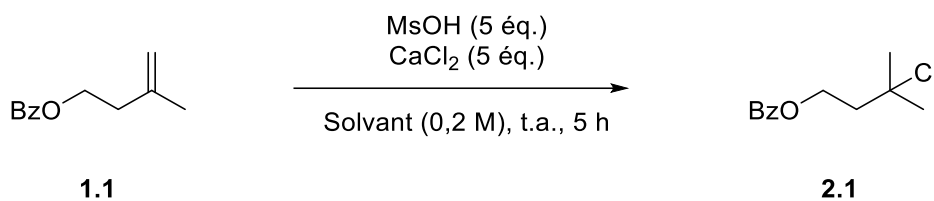
Entr\u00e9e	Temps (h)	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	1	99	52
2	5	100	61
3	16	100	69

[a] Estim\u00e9 par RMN ¹H avec le 1,4-dim\u00e9thoxybenz\u00e8ne comme \u00e9talon interne.

2.3.3 Optimisation du solvant

Nous avons également testé l'effet du solvant sur la réaction d'hydrochloration d'alcènes. Les solvants chlorés, le dichlorométhane et le 1,2-dichloroéthane, ont permis d'obtenir le produit dans de bons rendements. Les autres solvants aprotiques, polaires ou apolaires, n'ont pas permis d'améliorer le rendement. Finalement, un solvant protique polaire, l'acide acétique, a été testé. Dans ce solvant, un excellent rendement de 90 % est obtenu (Tableau 2.4).

Tableau 2.4. Effet du solvant sur l'hydrochloration d'alcènes

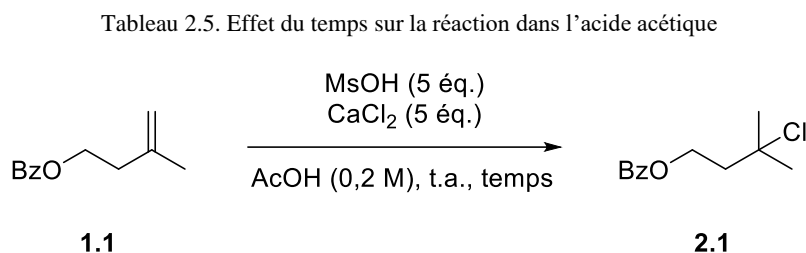


Entrée	Solvant	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	CH ₂ Cl ₂	100	61
2	1,2-DCE	100	64
3	Toluène	100	13
4	Dioxane	15	11
5	THF	9	5
6	MeCN	68	38
7	Et ₂ O	15	5
8	DMF	22	6
9	DMSO	17	1
10	EtOAc	45	21
11	AcOH	100	90

[a] Estimé par RMN ¹H avec le 1,4-diméthoxybenzène comme étalon interne.

2.3.4 Optimisation du temps

Dans ce nouveau solvant, le temps de réaction impact peu le rendement. Les rendements sont d'environ 90 % que la réaction dure 1 heure, 5 heures ou 18 heures (Tableau 2.5). Cependant, la conversion n'est pas complète après 1 heure. Nous avons donc choisi un temps de 5 heures pour la suite du projet.



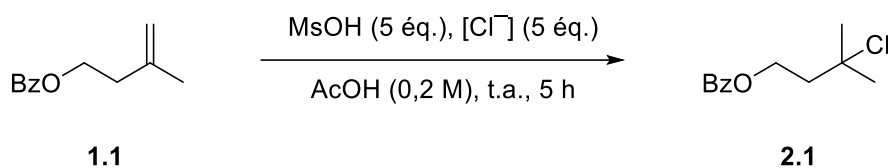
Entr\u00e9e	Temps (h)	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	1	95	87
2	5	100	90
3	18	100	89

[a] Estim\u00e9 par RMN ¹H avec le 1,4-dim\u00e9thoxybenz\u00e8ne comme \u00e9talon interne.

2.3.5 R\u00e9optimisation de la source de chlorure

Comme le choix de l'acide ac\u00e9tique change significativement le syst\u00e8me, nous avons retest\u00e9 quelques sources de chlorure pour voir l'effet d'un solvant protique avec celles-ci. Les rendements ont significativement augment\u00e9 pour tous les sels de chlorure test\u00e9s, autant inorganique qu'organique. Cependant, aucun n'a \u00e9t\u00e9 meilleur que le chlorure de calcium (Tableau 2.6).

Tableau 2.6. Optimisation de la source de chlorure dans l'acide acétique



Entr\u00e9e	Source de chlorure	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	CaCl ₂	100	90
2	NaCl	95	66
3	NH ₄ Cl	96	72
4	TBACl	89	75

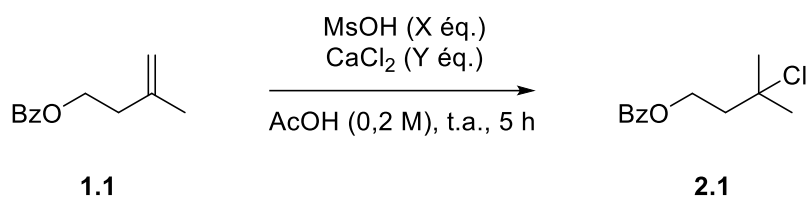
[a] Estim\u00e9 par RMN ¹H avec le 1,4-dim\u00e9thoxybenz\u00e8ne comme \u00e9talon interne.

2.3.6 Optimisation du nombre d'\u00e9quivalents

Comme nous nous \u00e9tions bas\u00e9s sur nos conditions d'hydrofluoration d'alc\u00e8nes au d\u00e9part de notre optimisation, cinq \u00e9quivalents de l'acide et du chlorure ont \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9s jusqu'ici dans l'optimisation. Nous avons donc d\u00e9cid\u00e9 \u00e0 ce point-ci de tenter de diminuer ce nombre d'\u00e9quivalents. Malheureusement, cette diminution s'est accompagn\u00e9e d'une diminution du rendement. Celle-ci est l\u00e9g\u00e8re pour quatre et trois \u00e9quivalents, mais commence \u00e0 \u00eatre significative pour 2 \u00e9quivalents et tr\u00e8s importante lorsqu'un seul \u00e9quivalent d'acide et de chlorure est employ\u00e9. Cependant, lorsque l'on augmente les quantit\u00e9s de r\u00e9actifs pour en avoir dix \u00e9quivalents, le rendement n'est pas augment\u00e9, et s'en trouve m\u00eame l\u00e9g\u00e8rement r\u00e9duit (Tableau 2.7, entr\u00e9es 1 \u00e0 6).

Contrairement \u00e0 la r\u00e9action d'hydrofluoration o\u00f9 un rapport \u00e9quimolaire entre l'acide et le fluorure \u00e9tait n\u00e9cessaire, la r\u00e9action d'hydrochloration tol\u00e8re une plus grande variabilit\u00e9 au niveau des \u00e9quivalents. En utilisant un seul \u00e9quivalent d'acide, il est possible d'obtenir des rendements acceptables, 53 % en utilisant deux \u00e9quivalents de chlorure, 82 % avec cinq \u00e9quivalents et 66 % avec dix (Tableau 2.7, entr\u00e9es 7 \u00e0 9). Encore une fois, la r\u00e9action avec un grand exc\u00e8s de chlorure donne un rendement plus faible. Cela pourrait \u00eatre expliqu\u00e9 par le fait qu'avec dix \u00e9quivalents de chlorure, le m\u00e9lange r\u00e9actionnel contient une grande quantit\u00e9 de solide insoluble qui emp\u00eache la r\u00e9action de bien agiter. Enfin, la r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 tent\u00e9e sans acide m\u00e9silylique pour voir si l'acide ac\u00e9tique pouvait agir comme agent protonant pour la r\u00e9action. Un maigre rendement de 9 % a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9, ce qui prouve que l'acide m\u00e9silylique est n\u00e9cessaire pour cette r\u00e9action (Tableau 2.7, entr\u00e9e 11).

Tableau 2.7. Optimisation du nombre d'équivalents



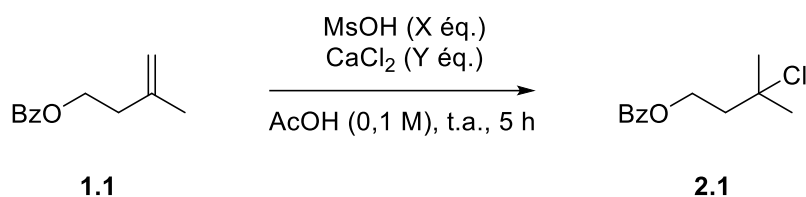
Entrée	Équivalent d'acide (X)	Équivalent de chlorure (Y)	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	1	1	72	40
2	2	2	90	73
3	3	3	96	82
4	4	4	99	82
5	5	5	100	90
6	10	10	100	85
7	1	2	65	53
8	1	5	97	82
9	1	10	69	66
10	5	10	100	84
11	0	5	13	9

[a] Estimé par RMN ¹H avec le 1,4-diméthoxybenzène comme étalon interne.

2.3.7 Optimisation de la concentration

Comme il a été supposé que l'utilisation d'une trop grande quantité de chlorure de calcium pouvait nuire à l'agitation de la réaction, nous avons tenté de diminuer la concentration pour observer les effets. Diminuer la concentration de 0,2 M à 0,1 M a permis d'augmenter de plus de 20 % le rendement pour la réaction comportant un seul équivalent d'acides et dix de chlorure (Tableau 2.8). Cela semble bien indiquer que notre hypothèse était la bonne. Étonnamment, la diminution de la concentration sur les réactions comportant une plus petite quantité de chlorure (cinq et deux équivalents) a mené à une diminution de leur rendement.

Tableau 2.8. Étude de la concentration

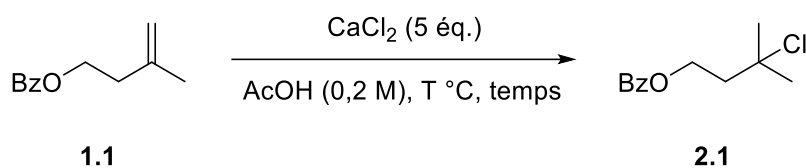


Entrée	Équivalent d'acides (X)	Équivalent de chlorure (Y)	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	1	10	93	88
2	2	2	83	68
3	5	5	96	82

[a] Estimé par RMN ¹H avec le 1,4-diméthoxybenzène comme étalon interne.

Ayant observé que la réaction pouvait se produire sans acide métylique, quoique dans un très faible rendement, nous avons tenté de modifier les conditions pour voir si le rendement pourrait être augmenté (Tableau 2.9). Nous avons tout d'abord laissé la réaction plus longtemps, mais cela n'a pas permis d'augmenter significativement le rendement. Nous avons ensuite effectué la réaction à plus haute température. À 60 °C, un rendement de 33 % a été obtenu, ce qui était plutôt encourageant. En chauffant encore plus, soit au reflux de l'acide acétique, le produit s'est malheureusement décomposé. Enfin, nous avons repris notre réaction à 60 °C, mais en la laissant plus longtemps. Cela a permis d'augmenter encore une fois le rendement, sans toutefois atteindre les valeurs obtenues avec l'acide métylique.

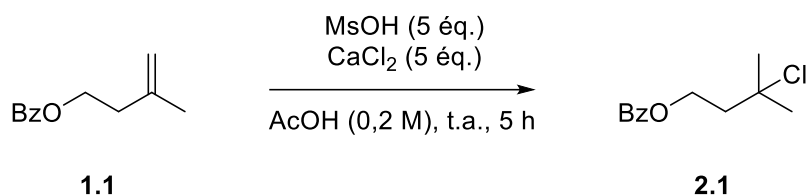
Tableau 2.9. Optimisation de l'hydrochloration de l'alcène 1,1-disubstitué sans acide mésylique



Entr\u00e9e	Temps (h)	Temp\u00e9rature ($^\circ\text{C}$)	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	5	20	13	9
2	24	20	29	12
3	5	60	35	33
4	5	118	100	1
5	18	60	60	40

[a] Estim\u00e9 par RMN ^1H avec le 1,4-dim\u00e9thoxybenz\u00e8ne comme \u00e9talon interne.

\u00c0 la lumi\u00e8re des tests d'optimisation effectu\u00e9s, nous avons choisi les conditions optimis\u00e9es pr\u00e9sent\u00e9es dans le Sch\u00e9ma 2.14 : cinq \u00e9quivalents d'acide m\u00e9silylique et cinq \u00e9quivalents de chlorure de calcium dans l'acide ac\u00e9tique \u00e0 temp\u00e9rature ambiante pour cinq heures.



Sch\u00e9ma 2.14. Conditions optimis\u00e9es pour l'hydrochloration d'alc\u00e8nes

2.4 Synth\u00e8se des alc\u00e8nes

La plupart des alc\u00e8nes utilis\u00e9s dans ce projet ont \u00e9t\u00e9 synth\u00e9tis\u00e9s par les m\u00e9thodes pr\u00e9sent\u00e9es dans le chapitre 1. De nouveaux alc\u00e8nes ont toutefois \u00e9t\u00e9 synth\u00e9tis\u00e9s. Ceux-ci sont pr\u00e9sent\u00e9s dans le Sch\u00e9ma 2.15. Nous avons synth\u00e9tis\u00e9 un alc\u00e8ne comportant un alcool prot\u00e9g\u00e9 par un \u00e9ther de silyle **2.2**, un alc\u00e8ne fluor\u00e9 **2.3**, obtenu par hydrofluoration d'un alcyne, et un alc\u00e8ne exocyclique comportant une amine tertiaire **2.4**.

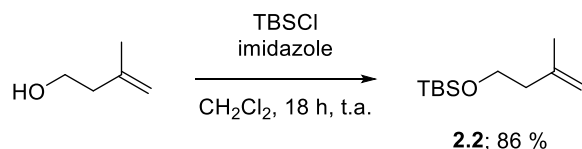
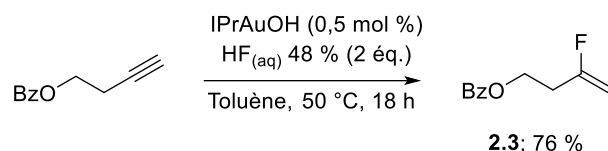
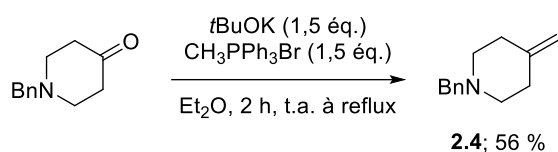
a) Silylation**b) Hydrofluoration d'alcynes****c) Oléfination de Wittig**

Schéma 2.15. Synthèse d'alcènes pour l'hydrochloration

2.5 Étendue de la réaction

Nous avons commencé l'étude d'hydrochloration en testant les différents degrés de substitution de l'alcène (Schéma 2.16). Tout comme pour l'hydrofluoration, les alcènes monosubstitués et 1,2-disubstitués n'ont pas été hydrochlorés, et l'entièreté du produit de départ a été récupérée intacte. Évidemment, l'alcène 1,1-disubstitué a permis d'obtenir le produit **2.1** dans un très bon rendement de 89 %. Un alcène trisubstitué, dérivé du citronellol a également été hydrochloré pour former le produit **2.7** dans un excellent rendement de 96 %.

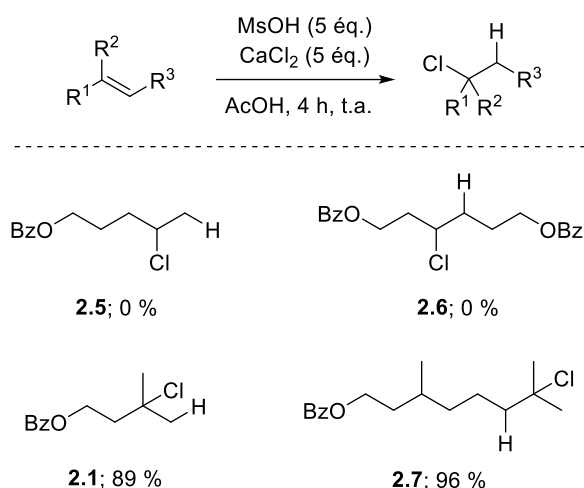


Schéma 2.16. Impact du degré de substitution sur la réaction d'hydrochloration

Nous avons donc sélectionné une série d'alcènes 1,1-disubstitués que nous avons en stock grâce au premier projet pour tester la compatibilité de nos conditions avec divers

groupements fonctionnels. Contrairement à l'hydrofluoration, les produits chlorés sont obtenus dans des rendements très élevés. Dans plusieurs cas, le produit est obtenu pur après une simple extraction liquide-liquide. Dans les autres cas, une purification sur gel de silice a été effectuée, avec une séparation plus simple que lors de la réaction d'hydrofluoration. Pour ces raisons, tous les rendements obtenus pour ce projet sont des rendements isolés, à moins d'indications contraires.

Les résultats de l'étendue de la réaction sont présentés dans le Schéma 2.17. Des esters aromatiques comportant un groupement *tert*-butyle et aryles ont été testés et permettent d'obtenir les produits chlorés correspondants **2.8** et **2.9** dans d'excellents rendements. Des halogènes (**2.10** et **2.11**) peuvent également être présents, de même que des groupements très électroattracteurs comme un nitro (**2.12**) ou des groupements trifluorométhyles (**2.13**). Tout comme pour l'hydrofluoration, des hétéroaromatiques peuvent être employés comme le furane (**2.14**) et le thiophène (**2.15**). Cependant, contrairement à la réaction précédente, une pyridine peut être présente sur la molécule sans impact sur le rendement (**2.16**). Un ester aliphatique a également pu être utilisé dans la réaction (**2.17**). De plus, les groupements tosyle (**2.18**) et benzyle (**2.19**) sont également compatibles dans nos conditions. Enfin, un composé sans hétéroatome a pu être converti dans le composé chloré correspondant (**2.20**).

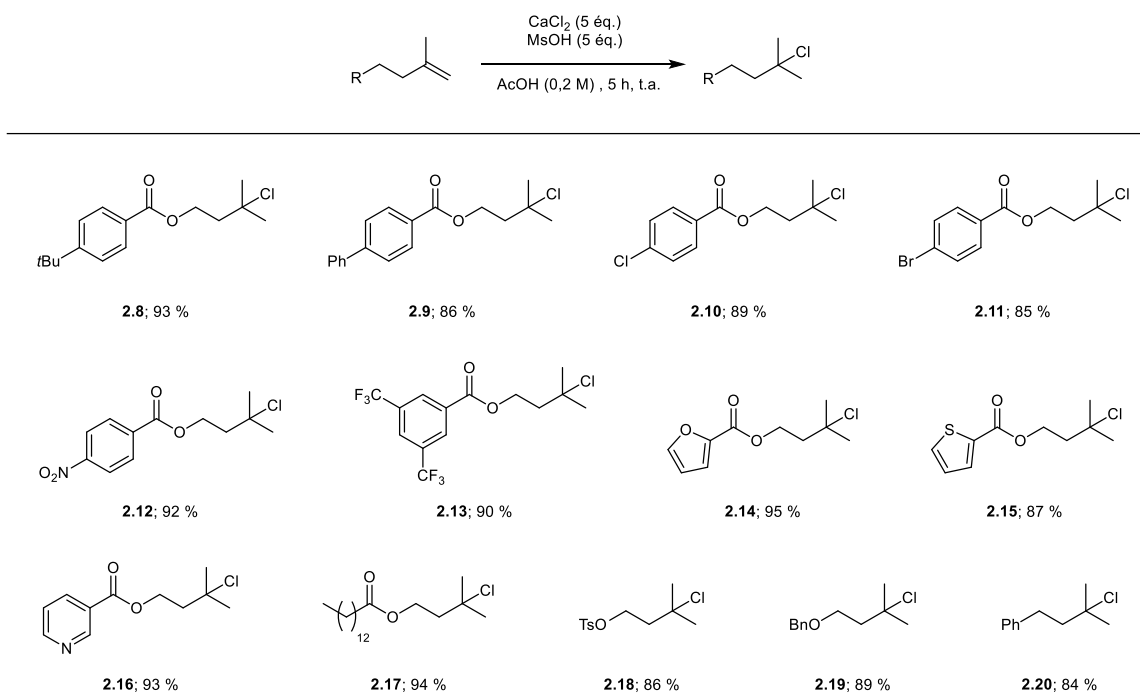


Schéma 2.17. Étendue de la réaction d'hydrochloration d'alcènes

Lors du projet d'hydrofluoration, nous avons déterminé que les alcènes exocycliques n'étaient pas compatibles, probablement en raison de la dégradation du produit final. Nous avons donc voulu tester ce produit avec nos conditions d'hydrochloration. Nous avons pu obtenir le

produit **2.21** dans un excellent rendement de 94 % et un rapport diastéréoisomérique de 6:1 mesuré par RMN ^1H (Schéma 2.18).

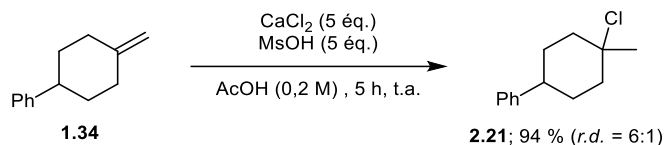


Schéma 2.18. Hydrochloration d'un alcène exocyclique

Un autre substrat problématique lors de l'hydrofluoration d'alcènes comportait un ester près de l'alcène. Nous avons donc tenté le substrat **1.32** pour l'hydrochloration (Schéma 2.19). La conversion est beaucoup plus élevée à 67 %, et 47 % de rendement isolé du produit chloré **2.24**. On observe aussi 16 % du produit d'hydratation **2.25**. Ce dernier produit peut avoir été formé par des traces d'eau présentes dans le sel, dans l'acide mésoylique ou encore dans l'acide acétique. On observe un quatrième produit dans un rendement de 4 % qui serait potentiellement l'acétate tertiaire, provenant de l'addition de l'acide acétique, mais ce produit n'a pas été identifié avec certitude.

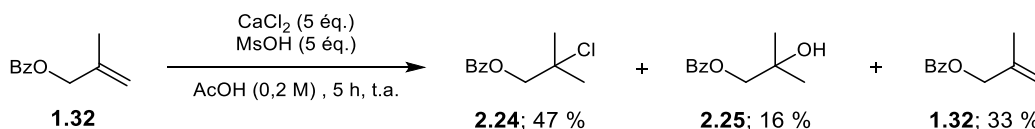


Schéma 2.19. Hydrochloration de l'alcène **1.32**

Nous avons également réalisé la réaction sur un alcène comportant un alcool libre. Lorsque le citronellol a été soumis aux conditions réactionnelles, le produit chloré **2.22** a été obtenu dans un excellent rendement de 96 %, mais l'alcool s'est acétylé au cours de la réaction (Schéma 2.20). C'est donc l'acétate correspondant qui a été isolé à la suite de la réaction.

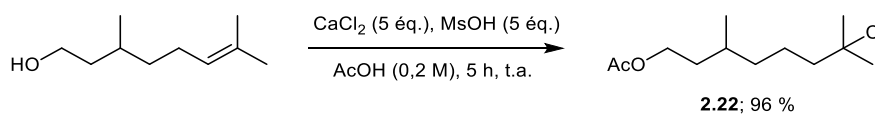
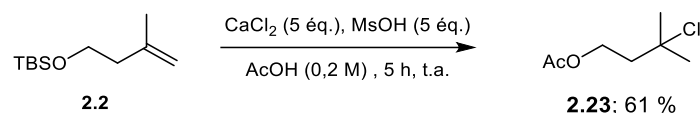


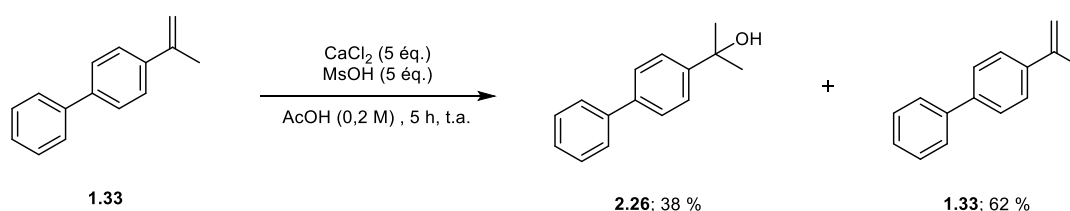
Schéma 2.20. Hydrochloration et acétylation du citronellol

Nous avons par la suite testé un substrat comportant un groupement protecteur silylé (Schéma 2.21). Le produit récupéré à la fin de la réaction est le produit acétylé et chloré (**2.23**). On peut donc supposer que l'éther de silyle a été déprotégé dans le milieu réactionnel, puis l'alcool libre a été acétylé comme vu dans la réaction précédente sur le citronellol.



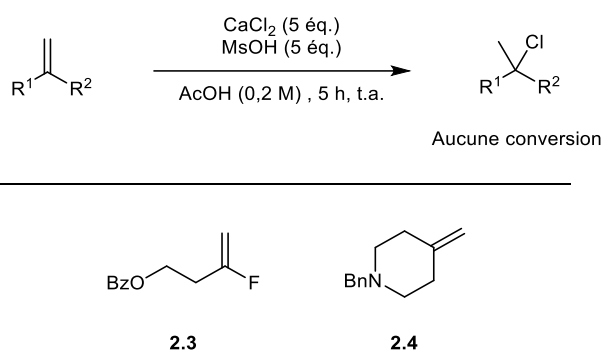
Sch\u00e9ma 2.21. Hydrochloration et ac\u00e9tylation d'un compos\u00e9 silyl\u00e9

Lorsque les conditions ont \u00e9t\u00e9 appliqu\u00e9es \u00e0 l'alc\u00e8ne benzylique **1.33**, qui s'\u00e9tait compl\u00e8tement d\u00e9grad\u00e9 lors de l'hydrofluoration, un m\u00e9lange de deux produits a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9 (Sch\u00e9ma 2.22). Il s'agit d'un m\u00e9lange de l'alcool tertiaire **2.26** \u00e0 38 % et de l'alc\u00e8ne de d\u00e9part **1.33** \u00e0 62 %. Encore une fois, l'eau peut provenir d'un des trois r\u00e9actifs employ\u00e9s dans cette r\u00e9action. Ces produits n'ont toutefois pas \u00e9t\u00e9 isol\u00e9s et les rendements n'ont \u00e9t\u00e9 calcul\u00e9s que par RMN ¹H.



Sch\u00e9ma 2.22. Hydrochloration d'un d\u00e9riv\u00e9 styr\u00e9nique

Enfin, deux autres alc\u00e8nes ont \u00e9t\u00e9 test\u00e9s, mais n'ont montr\u00e9 aucune conversion (Sch\u00e9ma 2.23). Il s'agit d'un alc\u00e8ne activ\u00e9 comportant un fluor vinylique **2.3**, et un alc\u00e8ne exocyclique **2.4** comportant une amine tertiaire. Dans les deux cas, l'alc\u00e8ne a \u00e9t\u00e9 r\u00e9cup\u00e9r\u00e9 inchang\u00e9 \u00e0 la suite de la r\u00e9action. On peut supposer que les alc\u00e8nes ne r\u00e9agissent pas en raison de facteurs \u00e9lectroniques. Bien que la pr\u00e9sence d'un atome de fluor puisse aider \u00e0 la stabilisation du carbocation, il semblerait que dans ce cas, cette stabilisation ne soit pas suffisante pour que la r\u00e9action ait lieu. Pour ce qui est de l'alc\u00e8ne comportant une amine tertiaire, celle-ci doit se trouver sous sa forme proton\u00e9e dans le milieu r\u00e9actionnel. Nos conditions de r\u00e9action ne sont probablement pas assez acides pour arriver \u00e0 g\u00e9n\u00e9rer l'esp\u00e8ce dicationique n\u00e9cessaire \u00e0 la formation du produit chlor\u00e9.



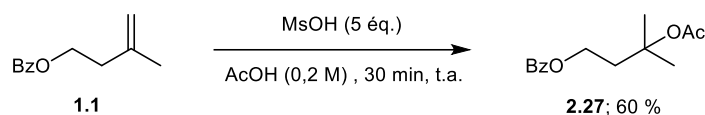
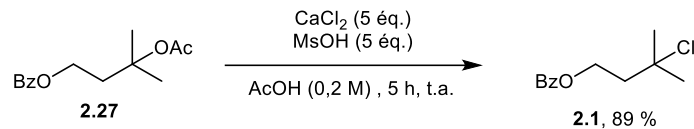
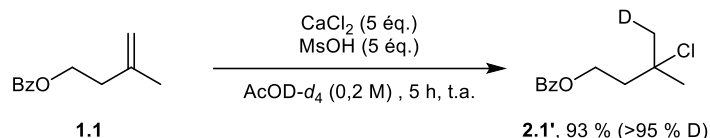
Sch\u00e9ma 2.23. Substrats incompatibles avec les conditions d'hydrochloration

2.6 Études mécanistiques

Nous nous sommes par la suite intéressés au mécanisme de cette réaction. Pour ce faire, nous avons effectué plusieurs réactions pour comprendre le rôle des différents réactifs et les espèces intermédiaires formées au cours de la réaction. Nous nous sommes surtout intéressés au rôle de l'acide acétique. Nous savons déjà que l'acide acétique peut réagir dans le milieu puisque les alcools libres présents dans la réaction sont acétylés.

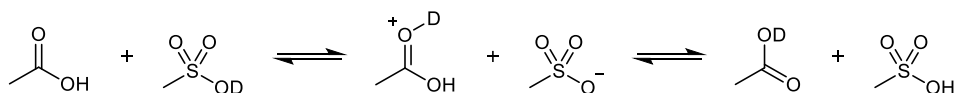
Nous avons ensuite voulu savoir si le solvant pouvait s'additionner sur le carbocation pour conduire à l'acétate tertiaire. Lors de la réaction sur l'alcène **1.32**, nous avons observé un produit qui pourrait être le résultat de cette addition, mais en trop petite quantité pour être certain de son identité (Schéma 2.19). Pour tester si l'acide acétique pouvait s'additionner, nous avons effectué la réaction sans chlorure de calcium. Malheureusement, nous avons observé beaucoup de dégradation, mais le produit majoritaire formé est bien le produit d'addition de l'acide acétique, mais à seulement 5 %. Nous avons relancé la réaction, mais pour seulement 30 minutes pour voir s'il était possible d'observer l'intermédiaire acétate avant sa décomposition. Effectivement, lorsque la réaction est laissée pour ce court temps, l'acétate **2.27** est formé dans un rendement de 60 % (Schéma 2.24 A).

Nous avons par la suite voulu savoir si l'acétate était un produit secondaire, ou un intermédiaire de la réaction. Nous avons donc soumis l'acétate tertiaire **2.27** aux conditions réactionnelles. Le produit chloré **2.1** a été obtenu dans un rendement de 89 %, soit exactement le même rendement que la réaction effectuée directement sur l'alcène (Schéma 2.24 B). Cela semble donc suggérer que l'acétate peut être un intermédiaire dans ce mécanisme réactionnel. Il est toutefois intéressant de noter que cet intermédiaire n'est pas nécessaire à la réaction, puisque le chlorure peut s'additionner directement sur le carbocation de l'alcène. Cela est montré par le rendement de 61 % obtenu lorsque la réaction se produit dans le dichlorométhane, en absence d'acide acétique (Tableau 2.4). La formation de l'acétate permet toutefois d'augmenter significativement le rendement.

A) Formation de l'intermédiaire acétate**B) Reactivit\u00e9 de l'interm\u00e9diaire ac\u00e9tate****C) Deut\u00e9ration avec AcOD-*d*₄**

Sch\u00e9ma 2.24. \u00c9tudes m\u00e9canistiques de l'hydrochloration d'alc\u00e8nes

Nous avons ensuite tent\u00e9 d'effectuer la deut\u00e9rochloration d'alc\u00e8nes, pour mieux comprendre l'\u00e9tape de protonation. Nous avons d\u00e9j\u00e0 d\u00e9montr\u00e9 lors de l'optimisation que l'agent protonant est l'acide m\u00e9silyque et non pas l'acide ac\u00e9tique (Tableau 2.7). Th\u00e9oriquement, il suffirait donc d'utiliser de l'acide m\u00e9silyque deut\u00e9r\u00e9 pour que la premi\u00e8re \u00e9tape soit une deut\u00e9ration plut\u00f4t qu'une protonation. Le carbocation form\u00e9 pourra par la suite \u00eatre chlor\u00e9, via la formation de l'ac\u00e9tate. Cependant, deux probl\u00e8mes principaux se posent qui rendent cette option moins int\u00e9ressante. Tout d'abord un \u00e9change de proton et de deut\u00e9rium peut avoir lieu entre l'acide m\u00e9silyque et l'acide ac\u00e9tique dans la r\u00e9action. Ainsi, m\u00eame si de l'acide m\u00e9silyque deut\u00e9r\u00e9 \u00e9tait utilis\u00e9, le deut\u00e9rium pourrait s'\u00e9changer vers l'acide ac\u00e9tique, et nous aurions la formation d'acide m\u00e9silyque sans deut\u00e9rium, et de l'acide ac\u00e9tique deut\u00e9r\u00e9 (Sch\u00e9ma 2.25). Comme l'acide ac\u00e9tique est en tr\u00e8s large exc\u00e8s, on devrait perdre presque l'enti\u00e8ret\u00e9 du deut\u00e9rium. Le deuxi\u00e8me point qui fait en sorte que l'acide m\u00e9silyque deut\u00e9r\u00e9 n'est pas un choix id\u00e9al est sa disponibilit\u00e9 limit\u00e9e. En effet, il n'est pas disponible chez les grands distributeurs, tandis que les quelques compagnies qui l'affiche le vende \u00e0 des prix prohibitifs.



Sch\u00e9ma 2.25. \u00c9quilibres entre l'acide ac\u00e9tique et l'acide m\u00e9silyque

Nous avons donc envisag\u00e9 que l'utilisation d'acide ac\u00e9tique deut\u00e9r\u00e9 pourrait permettre la deut\u00e9ration de nos compos\u00e9s. Ainsi, l'\u00e9quilibre serait dirig\u00e9 vers la formation d'acide m\u00e9silyque deut\u00e9r\u00e9. Nous avons donc effectu\u00e9 la r\u00e9action dans l'acide ac\u00e9tique-*d*₄. Nous avons \u00e9t\u00e9 tr\u00e8s heureux de constater que notre strat\u00e9gie fonctionnait, puisque le produit de deut\u00e9rochloration **2.1'** est obtenu dans un excellent rendement de 93 % avec une incorporation sup\u00e9rieure \u00e0 95 % en

deutérium (Schéma 2.24 C). Plus intéressant encore, nous n'avons observé de l'incorporation en deutérium que sur le carbone portant la double liaison. Cela signifie donc qu'il n'y a pas d'isomérisation de l'alcène au cours de la réaction. En effet, l'isomérisation du produit pour former l'alcène trisubstitué conduirait à l'incorporation de deutérium sur le méthylène allylique du produit de départ. Cette absence d'incorporation montre que la formation du carbocation n'est pas en l'équilibre avec l'alcène, probablement en raison de la stabilisation de celui-ci par l'acétate.

Ces études nous ont donc amenées à proposer le mécanisme présenté dans le Schéma 2.26. L'alcène est tout d'abord protoné par l'acide mésoylique pour former le carbocation tertiaire. Celui-ci peut réagir directement avec un ion chlorure pour former le produit chloré désiré. En parallèle, le carbocation peut plutôt réagir avec l'acide acétique pour former l'acétate tertiaire. Cette stabilisation du carbocation permet d'expliquer pourquoi il n'est pas en équilibre avec l'alcène. Par la suite, par un mécanisme de type S_N2 , l'acétate peut être converti en produit chloré via le carbocation tertiaire. Il est important de noter que bien qu'il ait été déterminé que l'acide acétique seul n'est pas l'espèce qui permet la protonation, et que l'acide mésoylique soit l'espèce qui protone dans les autres solvants, il est possible que dans ces conditions, l'acide acétique protoné ($\text{CH}_3\text{COOH}_2^+$) soit l'espèce active.

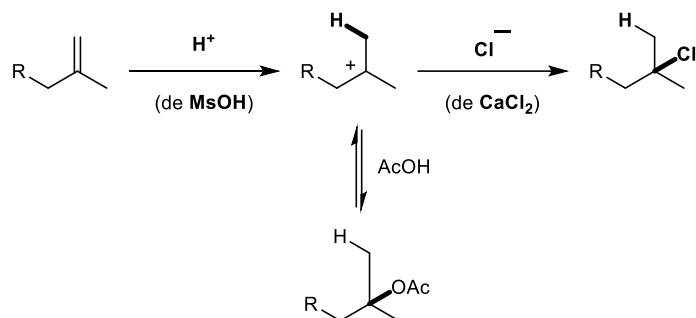


Schéma 2.26. Mécanisme proposé pour l'hydrochloration d'alcènes

2.7 Hydrobromation et hydroiodation d'alcènes

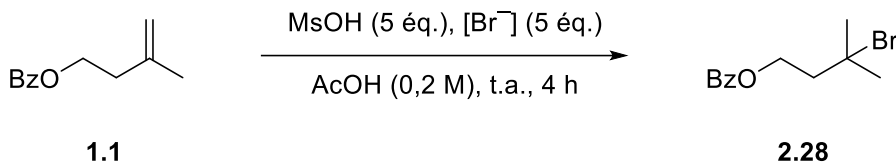
La réaction d'hydrochloration ayant été bien étudiée, nous avons poursuivi ce projet en développant les réactions d'hydrobromation et d'hydroiodation d'alcènes.

2.7.1 Optimisation de la source de bromure

Nous avons utilisé les conditions optimisées pour la réaction d'hydrochloration comme nouveau point de départ pour l'hydrobromation (Tableau 2.10). Pour cette réaction, la plupart des sels de bromure testés ont permis d'obtenir le produit **2.28** dans un bon rendement, qu'ils soient inorganiques ou organiques. Considérant le prix du bromure de calcium, extrêmement plus élevé

que celui du chlorure de calcium, nous avons choisi le bromure de lithium pour effectuer la réaction d'hydrobromation.

Tableau 2.10. Optimisation de la source de bromure



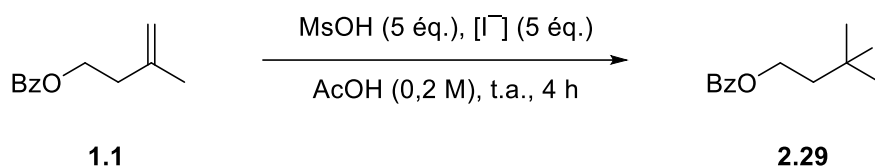
Entr\u00e9e	Source de bromure	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	CaBr ₂	100	69
2	CaBr ₂ ·H ₂ O	99	74
3	LiBr	99	89
4	NaBr	99	56
5	KBr	99	68
6	CsBr	98	64
7	MgBr ₂	99	74
8	TMABr	98	67
9	TEABr	99	68

[a] Estim\u00e9 par RMN ¹H avec le 1,4-dim\u00e9thoxybenz\u00e8ne comme \u00e9talon interne.

2.7.2 Optimisation de la source d'iode

La tendance pour les sels d'iode est plus marqu\u00e9e (Tableau 2.11). Tout d'abord, l'iode de calcium ne donne pas d'aussi bons rendements que pour le chlorure ou le bromure. Pour ce qui est des alcalins, les rendements diminuent lorsque l'on descend dans la famille. L'iode de lithium donne donc le meilleur rendement \u00e0 76 %, alors que le sel de c\u00e9sium ne donne que 41 % du produit d\u00e9sir\u00e9. Enfin, les sels organiques donnent \u00e9galement de faibles rendements.

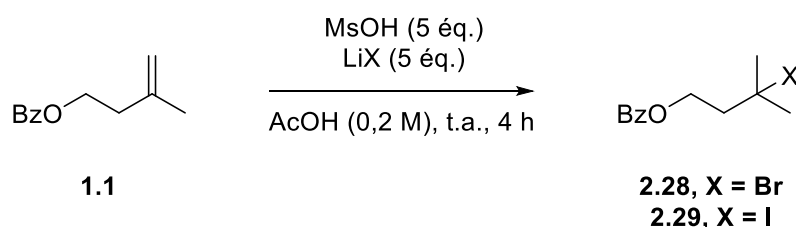
Tableau 2.11. Optimisation de la source d'iodure



Entr\u00e9e	Source d'iodure	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	CaI ₂	99	51
2	LiI	99	76
3	LiI·H ₂ O	99	67
4	NaI	100	67
5	KI	99	54
6	CsI	98	41
7	TMAI	82	23
8	TEAI	99	42
9	TBAI	82	19

[a] Estim\u00e9 par RMN ¹H avec le 1,4-dim\u00e9thoxybenz\u00e8ne comme \u00e9talon interne.

Les conditions optimis\u00e9es pour l'hydrobromation et l'hydroiodation sont pr\u00e9sent\u00e9es dans le Sch\u00e9ma 2.27. Les conditions sont les m\u00eames que pour l'hydrochloration, mais les sels de lithium sont employ\u00e9s.



Sch\u00e9ma 2.27. Conditions optimis\u00e9es pour l'hydrobromation et l'hydroiodation d'alc\u00e8nes

2.7.3 \u00c9tendue de la r\u00e9action

Les conditions d'hydrobromation ont pu \u00eatre appliqu\u00e9es \u00e0 plusieurs alc\u00e8nes (Sch\u00e9ma 2.28). Des esters aromatiques (**2.28**) et h\u00e9t\u00e9roaromatiques (**2.30** et **2.31**) ont pu \u00eatre employ\u00e9s

avec de bons rendements. Un tosylate est également toléré dans la réaction, et le produit bromé **2.32** est obtenu dans un rendement de 83 %. Pour ces quatre premiers substrats, une purification a été nécessaire puisqu'une impureté était présente dans le brut réactionnel à la fin de la réaction. L'identification et la formation de cette impureté seront discutées plus en détail dans la section « 2.8 Réaction secondaire ». Un alcène non fonctionnalisé a permis d'obtenir un excellent rendement de 92 % du produit **2.33**, de même qu'un alcène exocyclique qui a pu produire le composé bromé **2.34** dans un excellent rendement de 92 % avec un rapport diastéréoisomérique de 8:1. Enfin, un alcène trisubstitué, dérivé du citronellol, a pu être converti en son analogue bromé **2.35** dans un rendement de 93 %.

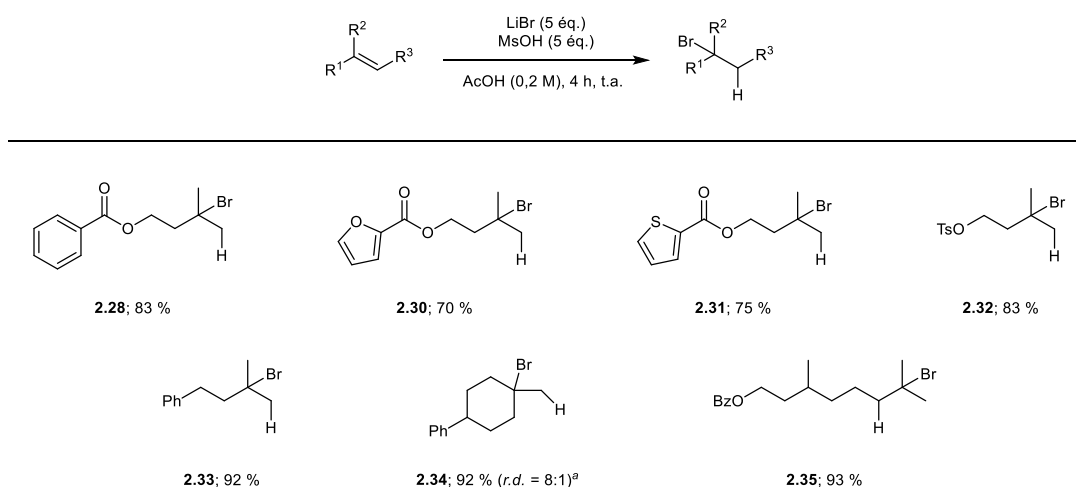


Schéma 2.28. Étendue de la réaction d'hydrobromation d'alcènes

Nous avons également testé ces alcènes avec les conditions d'hydroiodation (Schéma 2.29). La tendance est assez similaire, mais avec des rendements légèrement plus faibles. Les esters aromatiques (**2.29**) et hétéroaromatiques (**2.36** et **2.37**), de même que le tosylate **2.38**, ont dû être purifiés en raison de la présence d'une impureté à la fin de la réaction. Pour ce qui est des produits provenant des alcènes non fonctionnalisés (**2.39**), exocycliques (**2.40**) et trisubstitués (**2.41**), ils sont obtenus dans d'excellents rendements, sans purification. Pour tous les iodures tertiaires, nous avons toutefois dû adapter notre protocole de traitement de la réaction. La méthode classique pour l'hydrochloration et l'hydrobromation consiste à neutraliser les acides avec du bicarbonate de sodium et du carbonate de sodium, puis faire une extraction au dichlorométhane. Étant donné l'instabilité d'un iodure tertiaire, nous avons observé que l'ajout de bicarbonate de sodium au milieu réactionnel causait l'élimination de l'iode. Nous avons donc modifié le traitement pour faire une simple extraction à l'hexane.

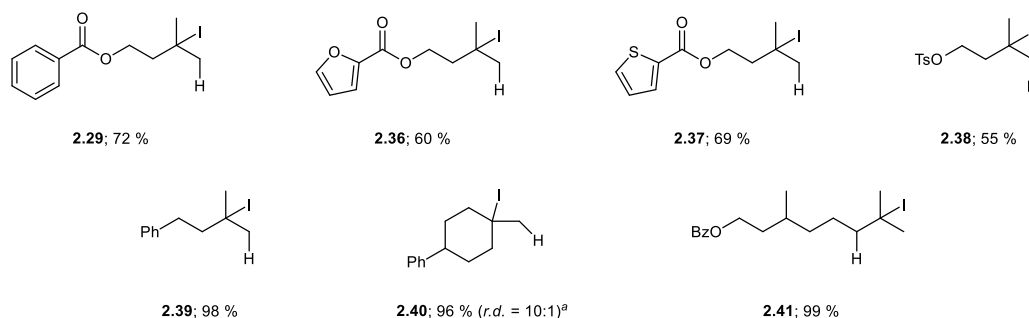
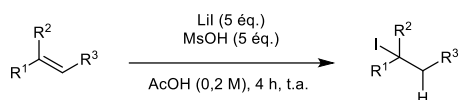
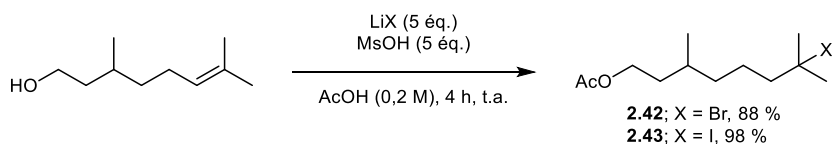


Schéma 2.29. Étendue de la réaction d'hydroiodation d'alcènes

Tout comme l'hydrochloration, nous avons observé que les alcools libres sont acétylés au cours de la réaction. Les produits **2.42** et **2.43** sont toutefois obtenus dans d'excellents rendements à la fois pour l'hydrobromation et l'hydroiodation (Schéma 2.30a). Lorsque la réaction a été faite sur le géraniol, qui comporte deux liaisons doubles non conjuguées ainsi qu'un alcool allylique, la formation des produits trihalogénés **2.44** et **2.45** a été observée dans d'excellents rendements (Schéma 2.30b). L'halogénéation de l'alcool allylique sera discutée plus en détail dans la prochaine section.

A) Hydrohalogénéation du citronnelol



B) Hydrohalogénéation du géraniol

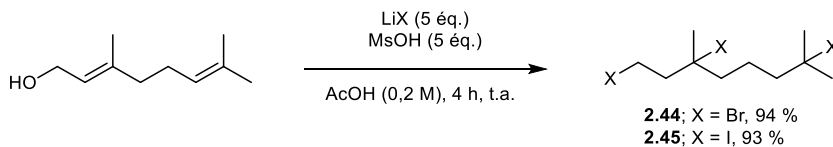


Schéma 2.30. Hydrobromation et hydroiodation d'alcools libres

2.8 Réaction secondaire

Lors des réactions d'hydrobromation et d'hydroiodation pour certains substrats, nous avons observé la présence d'une impureté. Cela était plutôt surprenant puisque pour tous les substrats compatibles avec les conditions d'hydrochloration, nous n'observions jamais de réactions secondaires outre l'hydratation. L'impureté observée dans ces cas spécifiques n'était

Pour ce qui est de la formation du cycle, deux voies peuvent être envisagées. Tout d'abord, il est possible qu'à la suite de la protonation de l'alcène, et la formation du carbocation, ce dernier soit directement attaqué par l'ester. Une autre voie de formation du cycle est à partir du produit final **2.28**. La réaction d'hydrobromation peut se dérouler normalement, et le produit **2.28** ainsi formé peut cycliser par l'ester en perdant le bromure tertiaire via un mécanisme de type S_N1 . Ces deux voies de cyclisation ne sont pas mutuellement exclusives et peuvent se dérouler en parallèle. Ce mécanisme peut également s'appliquer pour l'hydroiodation et la formation du produit diiodé. Cela explique donc pourquoi pour certains alcènes, une impureté est formée et pourquoi les rendements sont plus faibles. Cela se produit lorsque le produit peut former un cycle. On peut donc supposer que la formation des produits tribromés **2.44** et triiodés **2.45** lors de la réaction sur le géraniol se produit via le même mécanisme. Dans cette situation, l'alcool libre est tout d'abord acétylé, ce qui mène à l'ester qui pourra cycliser par la suite.

Il est important de noter que ces produits ne sont observés que pour l'hydrobromation et l'hydroiodation, et non pour l'hydrofluoruration et l'hydrochloration. Deux hypothèses peuvent expliquer cette distinction. Tout d'abord, le fluor et le chlore forment des liaisons plus fortes avec le carbone que le brome et l'iode. Ainsi, la cyclisation de l'ester sur le produit halogéné serait plus difficile puisque le carbocation serait plus difficilement formé. Une autre explication possible est due à la taille du fluor et du chlore. Si le cycle se forme, nous avons vu que deux voies pouvaient se produire. L'attaque de l'halogénure sur le carbone tertiaire et le carbone primaire. Le fluor et le chlore étant plus petits, il est possible qu'ils aient plus de facilité à attaquer sur le carbone tertiaire et ainsi former le produit désiré (Schéma 2.32).

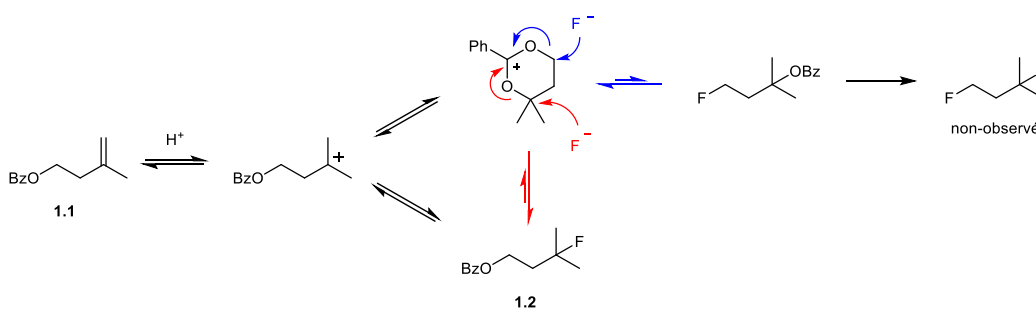


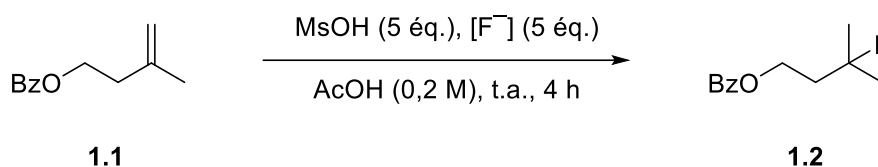
Schéma 2.32. Absence de formation du produit difluoré

2.9 Hydrofluoruration d'alcènes

Considérant l'effet de l'acide acétique sur le rendement de la réaction, nous avons tenté ce solvant pour la réaction d'hydrofluoruration d'alcènes, pour voir si les rendements s'en trouveraient augmentés. Malheureusement, nos essais n'ont pas été fructueux. Lorsque la réaction a été testée dans l'acide acétique en présence de KHF_2 ou d' $Et_3N \cdot 3HF$, aucune conversion n'a été observée (Tableau 2.12). L'acide acétique nuit donc à la réaction. Cela pourrait s'expliquer par la

solvatation des ions fluorures en milieu protique, ce qui les rend peu nucléophiles. Puisque le chlorure de calcium était la meilleure source de chlorure, nous avons voulu vérifier si le fluorure de calcium était compatible. Cela aurait été un avantage considérable, puisqu'il s'agit de la source primaire de fluorure, qui est à la base de tous les autres réactifs de fluoration. Malheureusement, aucune conversion n'a été observée.

Tableau 2.12. Hydrofluoration d'alcènes dans l'acide acétique



Entr\u00e9e	Source de fluorure	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	KHF ₂	0	0
2	Et ₃ N·3HF	0	0
3	CaF ₂	0	0

[a] Estim\u00e9 par RMN ¹H et ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotolu\u00e8ne comme \u00e9talon interne.

2.10 Conclusion

L'objectif du deuxi\u00e8me projet \u00e9tait de d\u00e9velopper une r\u00e9action efficace d'hydrohalog\u00e9nation, avec des r\u00e9actifs s\u00e9curitaires et plus abordables. Pour ce faire, nous avons utilis\u00e9 notre r\u00e9action d'hydrofluoration d'alc\u00e8nes comme point de d\u00e9part. Nous avons optimis\u00e9 plusieurs param\u00e8tres et identifi\u00e9 des sources s\u00e9curitaires, peu dispendieuses et efficaces d'halog\u00e9nures : le chlorure de calcium, le bromure de lithium et l'iodure de lithium. Nous avons \u00e9galement d\u00e9termin\u00e9 que l'acide ac\u00e9tique \u00e9tait un meilleur solvant pour ces r\u00e9actions. Ces r\u00e9actions permettent d'obtenir des halog\u00e9nures tertiaires dans d'excellents rendements, avec des purifications tr\u00e8s simples (Sch\u00e9ma 2.33).¹⁸⁰

¹⁸⁰ Bertrand, X.; Paquin, P.; Chabaud, L.; Paquin, J.-F. *Synthesis* **2022**, 54, 1413–1421.

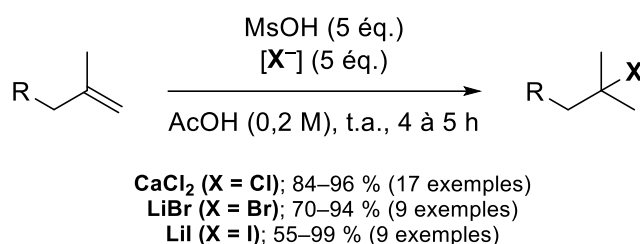


Schéma 2.33. Réaction développée pour l'hydrohalogénéation d'alcènes

Pour l'hydrochloration, nous avons montré 17 exemples compatibles avec des rendements allant de 84 % à 96 %. La méthode montre une bonne tolérance aux groupements fonctionnels. Notamment la présence d'une pyridine n'impact aucunement le rendement, contrairement à la méthode d'hydrofluoration. Nous avons également pu montrer la compatibilité avec des alcools libres, qui se retrouvent acétylés à la fin de la réaction. Non seulement cette réaction fonctionne sur les alcènes, mais nous avons montré que nous pouvons utiliser des acétates tertiaires comme produits de départ. Enfin, nous avons également rapporté une méthode de deutérochloration, ce qui est une méthode simple pour l'incorporation d'un deutérium sur une molécule.

Pour l'hydrobromation et l'hydroiodation, nous avons montré 9 exemples avec des rendements allant respectivement de 70 % à 94 % et de 55 % à 99 %. Nous avons observé que certains substrats menaient à la formation d'un produit secondaire. Celui-ci a pu être identifié, et un mécanisme de sa formation a pu être proposé.

Combinées avec la réaction d'hydrofluoration, ces réactions permettent ainsi d'établir un protocole général qui permet l'hydrohalogénéation d'alcènes pour former des composés fluorés, chlorés, bromés ou iodés. À notre connaissance, il s'agit de la première méthode pouvant être appliquée aux quatre halogènes n'impliquant pas l'utilisation des halogénures d'hydrogène gazeux.

2.11 Partie expérimentale

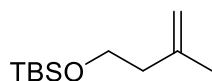
2.11.1 General information.

The following includes general experimental procedures, specific details for representative reactions, isolation and spectroscopic information for the new compounds prepared. All commercial compounds were used as received. Solvents were used as purchased unless stated as dry. THF and CH₂Cl₂ were purified using a Vacuum Atmospheres Inc. Solvent Purification System. All air and water sensitive reactions were carried out under argon atmosphere. Reactions were monitored by TLC on pre-coated plates (Silicycle silica gel 60 Å F254 230-240 mesh) and products were visualized under 254 nm UV light followed by staining

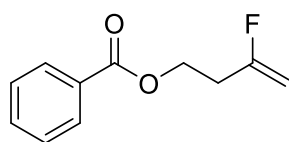
with KMnO_4 when appropriate. Purification by flash column chromatography was carried out on silica gel (Silicycle silica gel 60 Å F254). NMR spectra were recorded on an Agilent DD2 500 MHz spectrometer or on a Varian Inova 400 MHz spectrometer in the indicated solvent at 298 K. Chemical shifts for ^1H and ^{13}C spectra are reported on the delta scale in ppm and were referenced to residual solvent references or internal TMS reference. For ^{19}F spectra, calibration was performed using a unified scale.¹⁸¹ Resonances are reported as follows: chemical shift (δ ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, p = quintet, m = multiplet, br. s = broad signal or a combination of the above), coupling constant (Hz), integration. NMR yields were determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture after work-up using 1,4-dimethoxybenzene as the internal standard. High-resolution mass (HRMS) spectra were obtained on a LC/MS-TOF Agilent 6210 using electrospray ionization (ESI) or atmospheric pressure photoionization (APPI). Low resolution mass spectra (GC-MS) were obtained on a GC-MS Thermo ITQ 900 Trace GC Ultra using chemical ionisation (CI). Infrared spectra were recorded on an ABB MB3000 FT-IR spectrometer.

2.11.2 Synthesis of starting material

tert-butyldimethyl((3-methylbut-3-en-1-yl)oxy)silane (2.2)



Imidazole (102 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (180 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv.) were added on a solution of 3-methylbut-3-en-1-ol (86.1 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL, 0.1 M) at 0 °C. After 18 hours, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl , extracted with CH_2Cl_2 (3x). The organic layers were combined, dried with Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The titled compound was obtained after purification by silica gel chromatography (2% EtOAc/Hexanes) as a colorless oil (173 mg, 0.86 mmol, 86%). Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁸² ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.79 – 4.71 (m, 1H), 4.73 – 4.65 (m, 1H), 3.71 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.74 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

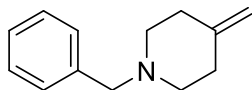


3-Fluorobut-3-en-1-yl benzoate (2.3)

The titled compound was synthesized according to a known procedure.¹⁴³ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08–8.00 (m, 2H), 7.61–7.52 (m, 1H), 7.49–7.40 (m, 2H), 4.66 (dd, $J = 17.3, 3.0$ Hz, 1H), 4.48 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.39 (ddt, $J = 49.7, 3.0, 0.8$ Hz, 1H), 2.68 (dtd, $J = 16.2, 6.5, 0.8$ Hz, 2H).

¹⁸¹ Harris, R. K.; Becker, E. D.; Cabral de Menezes, S. M.; Goodfellow, R.; Granger, P. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 1795–1818.

¹⁸² Suga, T.; Takahashi, Y.; Miki, C.; Ukaji, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202112533.

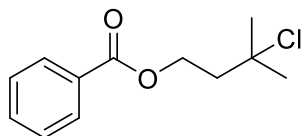


1-benzyl-4-methylenepiperidine (2.4)

Potassium *tert*-butoxide (168 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) and methyltriphenylphosphonium bromide (535.8 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) were added to Et₂O (2 mL). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. 1-benzylpiperidin-4-one (189 mg, 1 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 1 mL of Et₂O, added to the mixture and stirred for 1.5 hours at 40 °C. Water was added to quench the reaction and the organic layer was washed with water. The organic layer was then dried with Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography (30% EtOAc/Hexanes) afforded the desired product (104 mg, 0.56 mmol, 56%) as a colorless oil. Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁵² ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.20 (m, 5H), 4.65 (t, *J* = 1.1 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.49 – 2.42 (m, 4H), 2.29 – 2.21 (m, 4H).

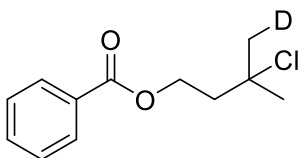
2.11.3 Hydrochlorination reaction

General procedure D: A solution of the alkene (0.2 mmol, 1 equiv.) in acetic acid (1 mL, 0.2 M) was added on calcium chloride (111.0 mg, 5 equiv.). Methanesulfonic acid (65 μL, 5 equiv.) was added and the reaction was stirred at room temperature. After 5 hours, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layers were combined and then washed with a saturated aqueous solution of Na₂CO₃, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The desired product was obtained without further purification unless otherwise noted.



3-Chloro-3-methylbutyl benzoate (2.1)

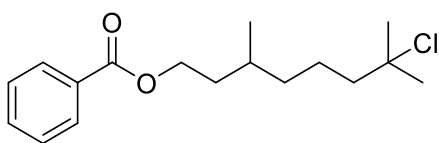
Following general procedure D using 3-methylbut-3-en-1-yl benzoate (**1.1**, 38 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a colorless oil (40 mg, 0.18 mmol, 89%). Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁶⁵ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 – 8.00 (m, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 4.57 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.26 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.68 (s, 6H).



3-Chloro-3-methylbutyl-4-d benzoate (2.1')

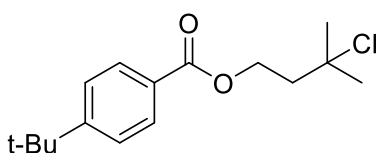
Following general procedure D using 3-methylbut-3-en-1-yl benzoate (**1.1**, 38 mg, 0.2 mmol) and deuterated acetic acid (AcOD-*d*₄, 1 mL, 0.2 M), the desired product was obtained as a colorless oil (43 mg, 0.19 mmol, 93%). IR (ATR, diamond), ν = 2970, 2928, 1717, 1603, 1452, 1269, 1176, 1111, 1026, 708 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05 – 8.02 (m, 2H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 4.57 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.26 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.69 – 1.65 (m, 5H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 133.0, 130.2, 129.6, 128.4, 68.4 (t, *J* = 7.7 Hz), 62.1, 44.1 (t, *J*

= 2.9 Hz), 32.9 (d, $J = 3.3$ Hz), 32.7 (t, $J = 19.6$ Hz); HRMS-ESI calcd for $C_{12}H_{15}DClO_2$ $[M+H]^+$ 228.0896, found 228.0895.



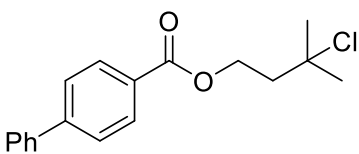
7-Chloro-3,7-dimethyloctyl benzoate (2.7)

Following general procedure D using 3,7-dimethyloct-6-en-1-yl benzoate (52 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a colorless oil (57 mg, 0.19 mmol, 96%). IR (ATR, diamond), $\nu = 2943, 1717, 1452, 1313, 1271, 1176, 1111, 1026, 710$ cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 – 8.01 (m, 2H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 4.40 – 4.33 (m, 2H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.64 – 1.46 (m, 3H), 1.44 – 1.34 (m, 1H), 1.29 – 1.20 (m, 1H), 0.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 166.7, 132.8, 130.5, 129.5, 128.3, 71.2, 63.4, 46.2, 36.9, 35.5, 32.5, 32.4, 29.9, 22.5, 19.5; HRMS-ESI calcd for $C_{17}H_{29}ClNO_2$ $[M+NH_4]^+$ 314.1881, found 314.1855.



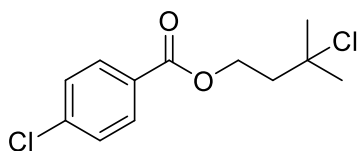
3-Chloro-3-methylbutyl 4-(tert-butyl)benzoate (2.8)

Following general procedure D using 3-methylbut-3-en-1-yl 4-(tert-butyl)benzoate (**1.13**, 49 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a colorless oil (53 mg, 0.19 mmol, 93%). IR (ATR, diamond), $\nu = 2966, 2907, 1717, 1610, 1464, 1273, 1188, 1115, 1016, 773, 708$ cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 – 7.92 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 4.55 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.25 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.34 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 166.5, 156.7, 129.4, 127.4, 125.4, 68.6, 61.9, 44.1, 35.1, 32.9, 31.1; HRMS-ESI calcd for $C_{16}H_{24}ClO_2$ $[M+H]^+$ 283.1459, found 283.1460.



3-Chloro-3-methylbutyl [1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (2.9)

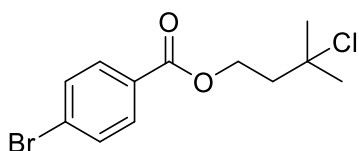
Following general procedure D using 3-methylbut-3-en-1-yl [1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (**1.14**, 53 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a white solid (52 mg, 0.17 mmol, 86%). M.p. = 70.3 – 73.3 °C; IR (ATR, diamond), $\nu = 2976, 1709, 1610, 1485, 1448, 1271, 1117, 1009, 852, 744, 696$ cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 – 8.07 (m, 2H), 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 4.59 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.27 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.69 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 166.3, 145.7, 139.9, 130.1, 128.9, 128.6, 128.2, 127.3, 127.1, 68.5, 62.1, 44.1, 32.9; HRMS-ESI calcd for $C_{18}H_{20}ClO_2$ $[M+H]^+$ 303.1146, found 303.1140.



3-Chloro-3-methylbutyl 4-chlorobenzoate (2.10)

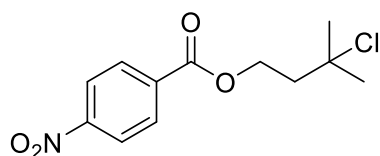
Following general procedure D using 3-methylbut-3-en-1-yl 4-chlorobenzoate (**1.11**, 45 mg, 0.2 mmol), the desired product

was obtained as a colorless oil (46 mg, 0.18 mmol, 89%). Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁸³ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 – 7.94 (m, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 4.56 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.67 (s, 6H).



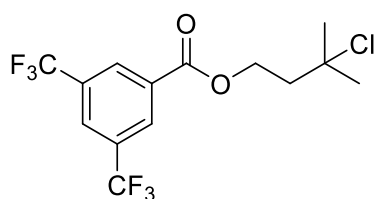
3-Chloro-3-methylbutyl 4-bromobenzoate (2.11)

Following general procedure D using 3-methylbut-3-en-1-yl 4-bromobenzoate (**1.12**, 54 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a colorless oil (52 mg, 0.17 mmol, 85%). IR (ATR, diamond), ν = 2970, 2926, 1720, 1591, 1483, 1398, 1269, 1101, 1013, 754 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 – 7.87 (m, 2H), 7.61 – 7.56 (m, 2H), 4.56 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.67 (s, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.8, 131.8, 131.1, 129.0, 128.2, 68.3, 62.3, 44.0, 32.9; HRMS-ESI calcd for C₁₂H₁₅BrClO₂ [M+H]⁺ 304.9938, found 304.9920.



3-Chloro-3-methylbutyl 4-nitrobenzoate (2.12)

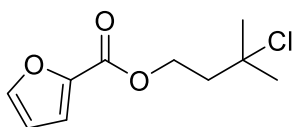
Following general procedure D using 3-methylbut-3-en-1-yl 4-nitrobenzoate (**1.22**, 47 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a yellowish oil (50 mg, 0.18 mmol, 92%). IR (ATR, diamond), ν = 2976, 1724, 1609, 1526, 1348, 1271, 1117, 1101, 1014, 874, 717 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 – 8.26 (m, 2H), 8.24 – 8.18 (m, 2H), 4.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.28 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.6, 150.6, 135.5, 130.7, 123.6, 68.0, 63.0, 43.9, 32.9; GCMS-Cl M = 271.06, found 272.47 ([M+H]⁺). All tentative of HRMS (ESI, APPI) only found C₁₂H₁₄NO₄ [M-Cl]⁺: calculated 236.0917, found 236.0906.



3-Chloro-3-methylbutyl 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoate (2.13)

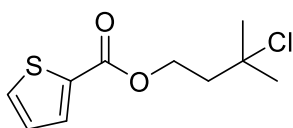
Following general procedure D using 3-methylbut-3-en-1-yl 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoate (**1.15**, 65 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a colorless oil (65 mg, 0.18 mmol, 90%). IR (ATR, diamond), ν = 2978, 2928, 1732, 1277, 1248, 1176, 1128, 1126, 912, 770, 700 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 4.65 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 163.8, 132.3, 132.3 (q, *J* = 34.2 Hz), 129.7 (q, *J* = 3.9 Hz), 126.4 (hept, *J* = 3.7 Hz), 122.9 (q, *J* = 272.9 Hz), 67.9, 63.3, 43.8, 32.9; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -63.02 (s, 6F); HRMS-ESI calcd for C₁₄H₁₇ClF₆NO₂ [M+NH₄]⁺ 380.0847, found 380.0835.

¹⁸³ Lin, Z.; Lan, Y.; Wang, C. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8316–8322.



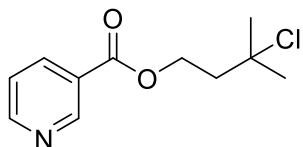
3-Chloro-3-methylbutyl furan-2-carboxylate (2.14)

Following general procedure D using 3-methylbut-3-en-1-yl furan-2-carboxylate (**1.16**, 36 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a colorless oil (41 mg, 0.19 mmol, 95%). Spectroscopic data agreed with the literature. ^{183}H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (dd, $J = 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 3.5, 0.9$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1H), 4.55 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.23 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.66 (s, 6H).



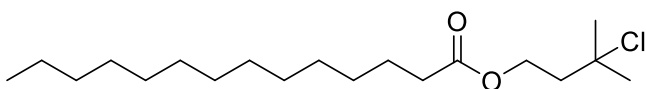
3-Chloro-3-methylbutyl thiophene-2-carboxylate (2.15)

Following general procedure D using 3-methylbut-3-en-1-yl thiophene-2-carboxylate (**1.17**, 39 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a colorless oil (41 mg, 0.17 mmol, 87%). Spectroscopic data agreed with the literature. ^{146}H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (dd, $J = 3.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 5.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 5.0, 3.8$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.23 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.67 (s, 6H).



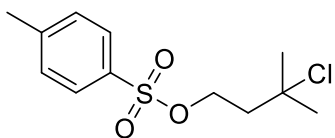
3-Chloro-3-methylbutyl nicotinate (2.16)

Following general procedure D using 3-methylbut-3-en-1-yl nicotinate (**1.20**, 38 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a yellowish oil (42 mg, 0.19 mmol, 93%). IR (ATR, diamond), $\nu = 2974, 2928, 1720, 1591, 1420, 1277, 1111, 1024, 739, 702\text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.22 (dd, $J = 2.2, 0.9$ Hz, 1H), 8.79 (dd, $J = 4.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.30 (dt, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J = 8.0, 4.8, 0.9$ Hz, 1H), 4.61 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.27 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.69 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 165.2, 153.5, 150.9, 137.0, 126.0, 123.3, 68.2, 62.5, 43.9, 32.9; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 228.0786, found 228.0768.



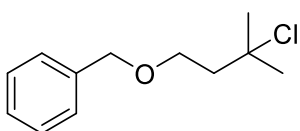
3-Chloro-3-methylbutyl tetradecanoate (2.17)

Following general procedure D using 3-methylbut-3-en-1-yl tetradecanoate (**1.27**, 59 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a colorless oil (62 mg, 0.19 mmol, 94%). IR (ATR, diamond), $\nu = 2955, 2922, 2853, 1740, 1466, 1456, 1369, 1167, 1119, 721\text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.30 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.10 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.65 – 1.57 (m, 8H), 1.32 – 1.23 (m, 20H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 173.8, 68.4, 61.3, 44.0, 34.4, 32.8, 31.9, 29.68, 29.65 (2C), 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 24.9, 22.7, 14.1; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{ClO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 333.2555, found 333.2536.



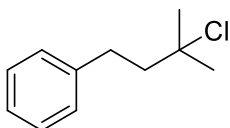
3-Chloro-3-methylbutyl 4-methylbenzenesulfonate (2.18)

Following general procedure D using 3-methylbut-3-en-1-yl 4-methylbenzenesulfonate (**1.30**, 48 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a colorless oil (48 mg, 0.17 mmol, 86%). Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁸⁴ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 4.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.13 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.57 (s, 6H).



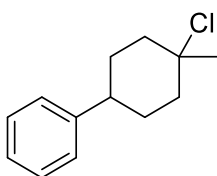
((3-Chloro-3-methylbutoxy)methyl)benzene (2.19)

Following general procedure D using (((3-methylbut-3-en-1-yl)oxy)methyl)benzene (**1.28**, 35 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a colorless oil (38 mg, 0.18 mmol, 89%). Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁴⁶ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.24 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.72 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.12 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.62 (s, 6H).



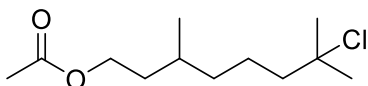
(3-Chloro-3-methylbutyl)benzene (2.20)

Following general procedure D using (3-methylbut-3-en-1-yl)benzene (**1.35**, 29 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a colorless oil (31 mg, 0.17 mmol, 84%). Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁶⁵ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.13 (m, 5H), 2.85 – 2.80 (m, 2H), 2.07 – 2.02 (m, 2H), 1.64 (s, 6H).



(4-Chloro-4-methylcyclohexyl)benzene (2.21)

Following general procedure D using (4-methylenecyclohexyl)benzene (**1.34**, 34 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a colorless oil (39 mg, 0.19 mmol, 94%, 1:6 d.r.). Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁶⁵ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.18 (m, 5H), 2.62 (tt, *J* = 11.8, 3.7 Hz, 0.14H), 2.47 (tt, *J* = 12.3, 3.6 Hz, 0.86H), 2.13 – 1.96 (m, 4H), 1.79 – 1.63 (m, 7H).



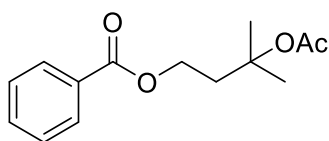
7-Chloro-3,7-dimethyloctyl acetate (2.22)

Following general procedure D using 3,7-dimethyloct-6-en-1-ol (citronellol) (31.3 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a colorless oil (45.2 mg, 0.193 mmol, 96%). Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁸⁵ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

¹⁸⁴ Canestrari, D.; Lancianesi, S.; Badiola, E.; Strinna, C.; Ibrahim, H.; Adamo, M. F. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 918–921.

¹⁸⁵ Nishimoto, Y.; Yasuda, M.; Baba, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4931–4934.

δ 4.18 – 4.03 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.76 – 1.63 (m, 3H), 1.57 (s, 7H), 1.55 – 1.40 (m, 3H), 1.40 – 1.26 (m, 1H), 1.24 – 1.13 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).



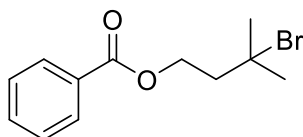
3-Acetoxy-3-methylbutyl benzoate (2.27)

Procedure from alcohol: To a solution of 3-hydroxy-3-methylbutyl benzoate (104.2 mg, 0.5 mmol) in pyridine (1 mL, 0.5 M) was added acetic anhydride (95 μ L, 1 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (6 mg, 0.05 mmol). The reaction was stirred overnight and then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 (3x). The organic layers were combined, dried with Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. After purification by silica gel chromatography (10% EtOAc/Hexane), the product was obtained as a colorless oil (95.4 mg, 0.38 mmol, 76%). IR (ATR, diamond), $\nu = 2978, 1717, 1603, 1452, 1367, 1273, 1252, 1111, 710$ cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.06 – 8.01 (m, 2H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 4.43 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.28 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.54 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 166.6, 133.0, 130.2, 129.5, 128.4, 80.8, 61.2, 39.1, 26.5, 22.4; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$ 268.1549, found 268.1553.

Procedure from alkene: Methanesulfonic (65 μ L, 5 eq.) was added on a solution of 3-methylbut-3-en-1-yl benzoate (**1.1**, 38 mg, 0.2 mmol) in acetic acid (1 mL, 0.2 M). After 30 minutes, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 (3x). The organic layers were combined and then washed with a saturated aqueous solution of Na_2CO_3 , dried with Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude mixture with an internal standard indicated a 60% NMR yield. Spectral data agreed with the previously described procedure.

2.11.4 Hydrobromination reaction

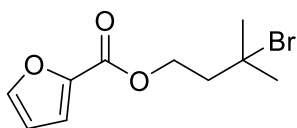
General procedure E: To a solution of the alkene (0.2 mmol, 1 equiv.) in acetic acid (1 mL, 0.2 M) was added lithium bromide (86.9 mg, 5 equiv.). Methanesulfonic acid (65 μ L, 5 equiv.) was added and the reaction was stirred at room temperature. After 4 hours, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 (3x). The organic layers were combined and then washed with a saturated aqueous solution of Na_2CO_3 , dried with Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The desired product was obtained without further purification unless otherwise noted.



3-Bromo-3-methylbutyl benzoate (2.28)

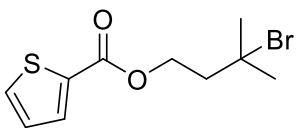
Following general procedure E using 3-methylbut-3-en-1-yl benzoate (**1.1**, 38 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained

as a colorless oil (45.1 mg, 0.166 mmol, 83%) after purification by silica gel chromatography (10% EtOAc/Hexane). Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁸⁶ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 – 8.01 (m, 2H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 4.59 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.32 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.86 (s, 6H).



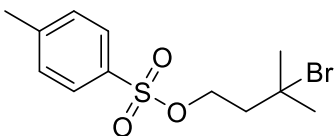
3-Bromo-3-methylbutyl furan-2-carboxylate (2.30)

Following general procedure E using 3-methylbut-3-en-1-yl furan-2-carboxylate (**1.16**, 36.0 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a colorless oil (36.6 mg, 0.140 mmol, 70%) after purification by silica gel chromatography (10% EtOAc/Hexane). Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁸⁷ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (dd, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 3.4, 1.7 Hz, 1H), 4.57 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.85 (s, 6H).



3-Bromo-3-methylbutyl thiophene-2-carboxylate (2.31)

Following general procedure E using 3-methylbut-3-en-1-yl thiophene-2-carboxylate (**1.17**, 39.2 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a yellowish oil (41.5 mg, 0.150 mmol, 75%) after purification by silica gel chromatography (10% EtOAc/Hexane). IR (ATR, diamond), ν = 2966, 2918, 1705, 1526, 1418, 1360, 1259, 1094, 910, 860, 717 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (dd, *J* = 3.8, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.85 (s, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 162.1, 133.6, 133.5, 132.5, 127.8, 64.3, 63.3, 45.4, 34.7; HRMS-ESI calcd for C₁₀H₁₄BrO₂S [M+H]⁺ 276.9892, found 276.9898.



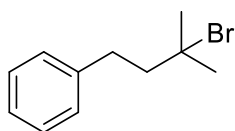
3-Bromo-3-methylbutyl 4-methylbenzenesulfonate (2.32)

Following general procedure E using 3-methylbut-3-en-1-yl 4-methylbenzenesulfonate (**1.30**, 48 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a colorless oil after purification by silica gel chromatography (15% EtOAc/Hexane) (53.7 mg, 0.167 mmol, 83%). Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁸⁸ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 4.29 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.18 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.75 (s, 6H).

¹⁸⁶ Wang, X.; Wang, S.; Xue, W.; Gong, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11562–11565.

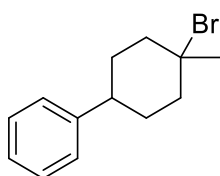
¹⁸⁷ Chen, H.; Jia, X.; Yu, Y.; Qian, Q.; Gong, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13103–13106.

¹⁸⁸ Lu, X.; Wang, Y.; Zhang, B.; Pi, J.-J.; Wang, X.-X.; Gong, T.-J.; Xiao, B.; Fu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12632–12637.



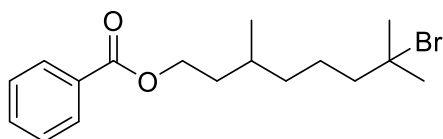
(3-Bromo-3-methylbutyl)benzene (2.33)

Following general procedure E using (3-methylbut-3-en-1-yl)benzene (**1.35**, 29.3 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a colorless oil (41.8 mg, 0.184 mmol, 92%). Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁸⁹ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.14 (m, 5H), 2.88 – 2.83 (m, 2H), 2.11 – 2.06 (m, 2H), 1.82 (s, 6H).



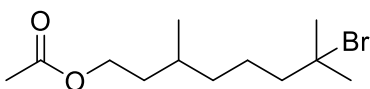
(4-Bromo-4-methylcyclohexyl)benzene (2.34)

Following general procedure E using (4-methylenecyclohexyl)benzene (**1.34**, 34.5 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a white solid (46.7 mg, 0.184 mmol, 92%). Spectroscopic data agreed with the literature.⁶⁹ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.23 (m, 4H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 2.69 – 2.60 (m, 0.09H), 2.48 (tt, *J* = 12.4, 3.7 Hz, 0.91H), 2.21 (d, *J* = 14.6 Hz, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.60 – 1.51 (m, 2H).



7-Bromo-3,7-dimethyloctyl benzoate (2.35)

Following general procedure E using 3,7-dimethyloct-6-en-1-yl benzoate (52.1 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a yellowish oil (63.7 mg, 0.187 mmol, 93%). IR (ATR, diamond), ν = 2961, 2928, 1717, 1603, 1452, 1271, 1111, 1026, 710 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10 – 7.97 (m, 2H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.40 – 4.34 (m, 2H), 1.85 – 1.73 (m, 3H), 1.75 (s, 6H), 1.67 – 1.49 (m, 4H), 1.44 – 1.37 (m, 1H), 1.27 – 1.21 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.7, 132.8, 130.5, 129.5, 128.3, 68.5, 63.4, 47.7, 36.8, 35.5, 34.27, 34.26, 29.9, 23.7, 19.6; HRMS-ESI calcd for C₁₇H₂₆BrO₂ [M+H]⁺ 343.1077, found 343.1092.

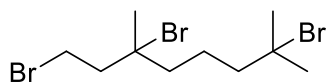


7-Bromo-3,7-dimethyloctyl acetate (2.42)

Following general procedure E using 3,7-dimethyloct-6-en-1-ol (citronellol) (31.3 mg, 0.20 mmol), the desired product was obtained as a brownish oil (49.4 mg, 0.177 mmol, 88%). IR (ATR, diamond), ν = 2962, 1740, 1460, 1369, 1232, 1138, 1049, 737 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.15 – 4.06 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.80 – 1.70 (m, 8H), 1.70 – 1.64 (m, 1H), 1.58 – 1.43 (m, 4H), 1.37 – 1.30 (m, 1H), 1.22 – 1.16 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.24, 68.48, 62.95, 47.68, 36.75, 35.46, 34.27, 29.74, 23.63, 21.07, 19.43; HRMS-ESI calcd for C₁₂H₂₄BrO₂ [M+H]⁺ 279.0954, found 279.0933.

¹⁸⁹ Ajvazi, N.; Stavber, S. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 2430–2433.

1,3,7-tribromo-3,7-dimethyloctane (2.44)

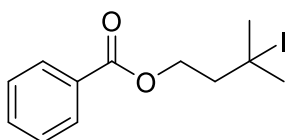


Following general procedure E using (*E*)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-ol (geraniol, 30.9 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a brownish oil (71.1 mg, 0.188 mmol, 94%, 85% of purity as estimated by NMR analysis). The product is highly unstable and completely degrades within a day. IR (ATR, diamond), $\nu = 2978, 2964, 2918, 2870, 1740, 1456, 1381, 1230, 1134, 1107, 739 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.63 – 3.51 (m, 2H), 2.46 (ddd, $J = 14.5, 11.1, 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.32 (ddd, $J = 14.5, 11.0, 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 1.82 – 1.76 (m, 10H), 1.76 – 1.73 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 70.1, 67.5, 48.3, 47.1, 45.5, 34.3, 34.2, 31.1, 28.5, 22.6. No HRMS or GC-MS could be obtained due to the instability of the compound.

2.11.5 Hydroiodination reaction

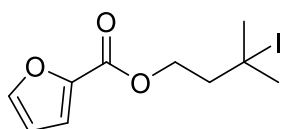
General procedure F: To a solution of the alkene (0.2 mmol, 1 equiv.) in acetic acid (1 mL, 0.2M) was added on lithium iodide (133.9 mg, 5 equiv.). Methanesulfonic acid (65 μL , 5 equiv.) was added, and the reaction was stirred at room temperature. After 4 hours, the reaction was extracted with hexane (3x). The organic layers were combined, dried with Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The desired product was obtained without further purification unless otherwise noted.

3-Iodo-3-methylbutyl benzoate (2.29)



Following general procedure F using 3-methylbut-3-en-1-yl benzoate (**1.1**, 38 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a colorless oil (46 mg, 0.144 mmol, 72%) after purification by silica gel chromatography (10% EtOAc/Hexane). Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁹⁰ $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.12 – 7.94 (m, 2H), 7.63 – 7.51 (m, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 4.57 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.18 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.03 (s, 6H).

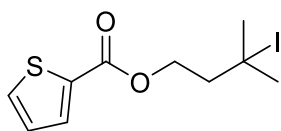
3-Iodo-3-methylbutyl furan-2-carboxylate (2.36)



Following general procedure F using 3-methylbut-3-en-1-yl furan-2-carboxylate (**1.16**, 36.0 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a yellowish oil (36.9 mg, 0.120 mmol, 60%) after purification by silica gel chromatography (10% EtOAc/Hexane). IR (ATR, diamond), $\nu = 3142, 2962, 2856, 1724, 1474, 1400, 1294, 1180, 1115, 1014, 762 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (dd, $J = 1.8, 0.9 \text{ Hz}$,

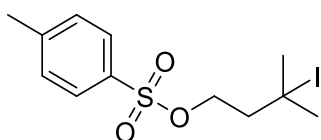
¹⁹⁰ Kiyokawa, K.; Takemoto, K.; Minakata, S. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 13082–13085.

1H), 7.18 (dd, $J = 3.5, 0.9$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 3.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.15 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.02 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.5, 146.4, 144.6, 118.1, 111.9, 65.1, 48.0, 45.9, 38.5; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{IO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308.9982, found 308.9966.



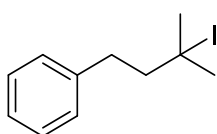
3-Iodo-3-methylbutyl thiophene-2-carboxylate (2.37)

Following general procedure F using 3-methylbut-3-en-1-yl thiophene-2-carboxylate (**1.17**, 39.2 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a yellowish oil (44.5 mg, 0.137 mmol, 69%) after purification by silica gel chromatography (10% EtOAc/Hexane). IR (ATR, diamond), $\nu = 2959, 2910, 1705, 1526, 1418, 1358, 1277, 1257, 1225, 1092, 746, 717$ cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (dd, $J = 3.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 5.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 5.0, 3.7$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.16 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.03 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 162.0, 133.59, 133.55, 132.5, 127.8, 65.2, 48.1, 46.2, 38.5; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{IO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324.9754, found 324.9742.



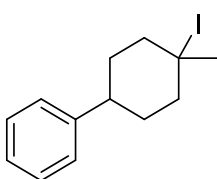
3-Iodo-3-methylbutyl 4-methylbenzenesulfonate (2.38)

Following general procedure F using 3-methylbut-3-en-1-yl 4-methylbenzenesulfonate (**1.30**, 48 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a yellowish oil (40.3 mg, 0.109 mmol, 55%) after purification by silica gel chromatography (10% EtOAc/Hexane). IR (ATR, diamond), $\nu = 2980, 2920, 1599, 1452, 1360, 1175, 1119, 964, 758, 662$ cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.27 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.91 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 145.0, 132.9, 129.9, 127.9, 70.6, 48.0, 45.0, 38.4, 21.7; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{INO}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 344.1081, found 344.1087.



(3-Iodo-3-methylbutyl)benzene (2.39)

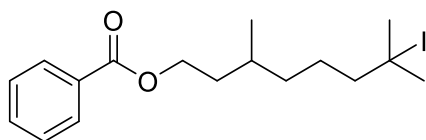
Following general procedure F using (3-methylbut-3-en-1-yl)benzene (**1.35**, 29 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a yellowish oil (53.7 mg, 0.196 mmol, 98%). Spectroscopic data agreed with the literature.⁶⁹ ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 3H), 2.87 – 2.82 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.93 – 1.88 (m, 2H).



(4-Iodo-4-methylcyclohexyl)benzene (2.40)

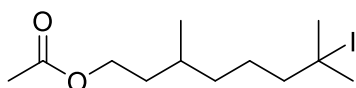
Following general procedure F using (4-methylenecyclohexyl)benzene (**1.34**, 34.5 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a white solid

(57.9 mg, 0.193 mmol, 96%). Spectroscopic data agreed with the literature.¹⁹¹ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.24 (m, 4H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 2.50 (tt, *J* = 12.3, 3.8 Hz, 1H), 2.27 – 2.20 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.08 – 1.96 (m, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 2H), 1.11 – 1.01 (m, 2H).



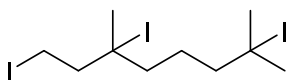
7-Iodo-3,7-dimethyloctyl benzoate (2.41)

Following general procedure F using 3,7-dimethyloct-6-en-1-yl benzoate (52.1 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a brownish oil (77.3 mg, 0.199 mmol, 99%). IR (ATR, diamond), ν = 2957, 2868, 1717, 1450, 1269, 1109, 1026, 708 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.07 – 8.02 (m, 2H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 4.42 – 4.33 (m, 2H), 1.97 – 1.80 (m, 7H), 1.73 – 1.66 (m, 1H), 1.64 – 1.49 (m, 5H), 1.46 – 1.39 (m, 1H), 1.29 – 1.25 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.7, 132.8, 130.5, 129.6, 128.3, 63.4, 52.7, 50.6, 38.1, 36.6, 35.6, 29.9, 25.9, 19.6; HRMS-ESI calcd for C₁₇H₂₆IO₂ [M+H]⁺ 389.0972, found 389.0973.



7-Iodo-3,7-dimethyloctyl acetate (2.43)

Following general procedure F using 3,7-dimethyloct-6-en-1-ol (citronellol) (31 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a brownish oil (64.2 mg, 0.197 mmol, 98%) IR (ATR, diamond), ν = 2957, 2958, 1740, 1460, 1456, 1367, 1132, 1051, 1032 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.15–4.06 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.97–1.87 (m, 7H), 1.71–1.64 (m, 1H), 1.61–1.53 (m, 4H), 1.53–1.43 (m, 2H), 1.40–1.32 (m, 1H), 1.25–1.18 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 62.9, 52.7, 50.6, 38.07, 38.06, 36.5, 35.5, 29.7, 25.9, 21.1, 19.4; HRMS-ESI calcd for C₁₂H₂₇INO₂ [M+NH₄]⁺ 344.1081, found 344.1087.



1,3,7-Triiodo-3,7-dimethyloctane (2.45)

Following general procedure F using (*E*)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-ol (geraniol, 30.9 mg, 0.2 mmol), the desired product was obtained as a brownish oil (96.3 mg, 0.185 mmol, 93%). IR (ATR, diamond), ν = 2978, 2951, 2860, 1740, 1452, 1153, 1101, 739 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.38 – 3.28 (m, 2H), 2.40 (ddd, *J* = 14.6, 11.9, 5.1 Hz, 1H), 2.17 (ddd, *J* = 14.5, 12.1, 4.9 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.87 – 1.82 (m, 1H), 1.76 – 1.70 (m, 2H), 1.68 – 1.62 (m, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 57.3, 52.5, 51.3, 49.9, 47.5, 38.1, 38.0, 34.3, 26.9, 1.6. No HRMS or GC-MS could be obtained due to the instability of the compound.

¹⁹¹ Chierchia, M.; Xu, P.; Lovinger, G. J.; Morken, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 14245–14249.

Chapitre 3 Déoxyfluoration d'alcools

3.1 État de l'art

Les alcools sont utilisés comme précurseurs de produits fluorés depuis des dizaines d'années.¹⁹² Cette transformation est très étudiée puisque les alcools sont des produits de départ très intéressants en raison de leur grande disponibilité, tandis que les produits fluorés ont des applications dans de nombreux domaines. Les réactifs développés pour cette transformation peuvent être divisés en deux grandes catégories en fonction de leur structure.^{193,194} La majorité des réactifs de déoxyfluoration sont basés sur la liaison S–F.⁴¹ Il existe également des réactifs basés sur les liaisons N–C–F (Figure 3.1).

3.1.1 Réactifs de déoxyfluoration S–F

Dès 1959, des chimistes travaillant pour DuPont publient une méthode de fluoration utilisant le tétrafluorure de soufre.⁴⁵ Ces méthodes permettent la fluoration de plusieurs groupements oxygénés tels que des acides carboxyliques, des halogénures d'acyles, des cétones, des aldéhydes et des alcools.¹⁹⁵ Ces derniers ont cependant une réactivité limitée, qui est grandement reliée à leur acidité.¹⁹⁶

Au cours des années suivantes, plusieurs réactifs ont été développés pour améliorer les rendements de fluoration pour les alcools, tout en permettant d'éviter l'utilisation de SF₄, un gaz toxique et corrosif. En 1975, Middleton, pour DuPont, rapporte que la substitution d'un fluor par un groupement dialkylamine sur le SF₄ permet de fluorer des alcools plus efficacement, tout en permettant de travailler avec un réactif liquide.⁴³ Le principal réactif étudié est le dérivé diéthyle, communément appelé DAST. Bien que ce réactif soit plus simple à manipuler que le SF₄, il est connu pour être explosif, en produisant du HF lors de sa décomposition.¹⁹⁷

En 1999, Lal développe un analogue réputé plus stable que le DAST. En ajoutant des groupements méthoxy sur les chaînes éthyles, il montre que le réactif, appelé Deoxo-Fluor, se décompose à une température plus élevée, tout en étant aussi efficace.⁴⁴ Malgré cette stabilité augmentée, il demeure un réactif explosif qui libère du HF.

¹⁹² Al-Maharik, N.; O'Hagan, D. *Aldrichimica Acta* **2011**, *44*, 65–75.

¹⁹³ Hu, W. L.; Hu, X. G.; Hunter, L. *Synthesis* **2017**, *49*, 4917–4930.

¹⁹⁴ Aggarwal, T.; Sushmita; Verma, A. K. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 6452–6468.

¹⁹⁵ Hasek, W. R.; Smith, W. C.; Engelhardt, V. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 543–551.

¹⁹⁶ William, D. R.; Smith, C. *Angew. Chemie Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 467–475.

¹⁹⁷ Messina, P. A.; Mange, K. C.; Middleton, W. J. *J. Fluorine Chem.* **1989**, *42*, 137–143.

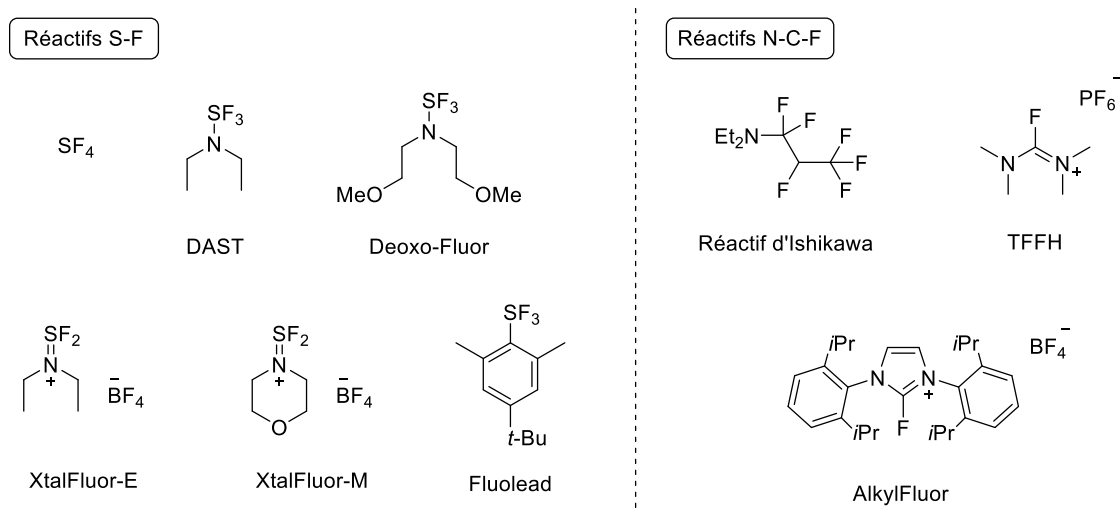


Figure 3.1. Réactifs communs de déoxyfluoration

Toujours dans l'optique de rendre ces réactifs plus sécuritaire, OmegaChem rapporte en 2010 deux nouveaux réactifs, toujours basés sur la liaison S–F.¹⁹⁸¹⁹⁹ Ces deux réactifs, le XtalFluor-M et XtalFluor-E, sont des sels de BF₄ ce qui permet de les rendre beaucoup plus simples à manipuler et sécuritaire. Toutefois, comme ces sels sont moins réactifs, une source de fluorure externe doit également être ajoutée, généralement Et₃N·3HF. La même année, le groupe d'Umemoto rapporte un autre réactif, le Fluolead, permettant d'effectuer une réaction de déoxyfluoration.²⁰⁰ Le réactif comporte toujours un groupement SF₃, mais plutôt qu'une amine, on retrouve un groupement aryle. Cela amène une plus grande stabilité au composé, qui est résistant à l'hydrolyse. Tous ces réactifs réagissent avec des mécanismes similaires (Schéma 3.1). L'alcool est activé par la formation d'une liaison S–O, puis le groupement est déplacé par un fluorure pour former le produit désiré. Cette réaction fonctionne généralement bien pour les alcools primaires et secondaires, mais tend à produire un mélange de produit fluoré et d'alcènes dans le cas des alcools tertiaires.

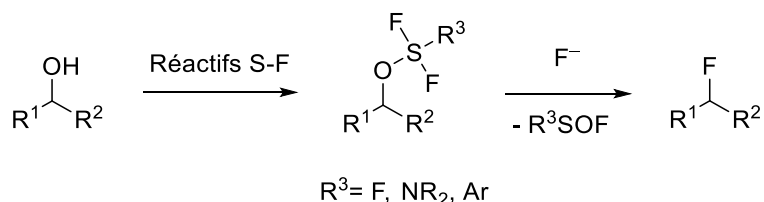


Schéma 3.1. Intermédiaire impliqués dans la déoxyfluoration d'alcools par les réactifs de type S–F

¹⁹⁸ L'heureux, A.; Beaulieu, F.; Bennett, C.; Bill, D. R.; Clayton, S.; Laflamme, F.; Mirmehrabi, M.; Tadayon, S.; Tovell, D.; Couturier, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3401–3411.

¹⁹⁹ Beaulieu, F.; Beaugard, L. P.; Courchesne, G.; Couturier, M.; Laflamme, F.; L'Heureux, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5050–5053.

²⁰⁰ Umemoto, T.; Singh, R. P.; Xu, Y.; Saito, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18199–18205.

3.1.2 Réactifs de déoxyfluoration N–C–F

Le deuxième type de réactifs fréquemment employé pour la déoxyfluoration est basé sur des liaisons N–C–F (Figure 3.1). Le premier réactif de ce type est le réactif d’Ishikawa, développé en 1979.²⁰¹ Ce réactif peut facilement être obtenu par la réaction entre la diéthylamine et le perfluoropropène. Un deuxième réactif de ce type a été développé en 2011 par Dubé. Ils ont montré que le TFFH permettait de transformer des alcools en fluorure, mais cette réaction nécessite l’ajout d’une base et d’une source de fluorure externe.²⁰² Enfin, Ritter rapporte en 2016 un nouveau composé, nommé Alkylfluor, permettant de réaliser cette transformation.²⁰³ Tout comme pour le TFFH, une source de fluorure externe doit être ajoutée. La source employée pour ces conditions est le fluorure de potassium. Ces trois réactifs permettent la déoxyfluoration via un mécanisme réactionnel très similaire (Schéma 3.2). L’alcool peut réagir avec l’iminium déjà présent sur le réactif dans le cas du TFFH et de l’Alkylfluor, ou formé via la perte d’un fluorure pour le réactif d’Ishikawa. Une fois l’alcool activé, un fluorure peut déplacer ce groupement pour mener à la formation du fluorure, ainsi que l’amide du réactif correspondant. Cependant, ces conditions sont peu applicables pour des alcools tertiaires. En effet, le réactif d’Ishikawa et le TFFH donnent un mélange de produit de fluoration et d’élimination, tandis que l’Alkylfluor n’a pas été décrit sur des alcools tertiaires, mais seulement sur des alcools primaires et secondaires.

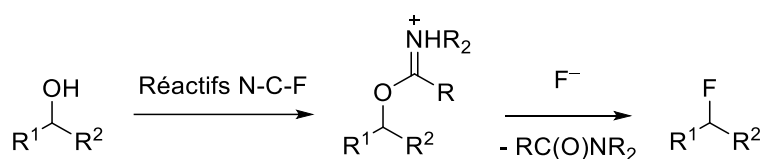


Schéma 3.2. Intermédiaires impliqués dans la déoxyfluoration d’alcools par les réactifs de type N–C–F

3.1.3 Autres réactifs

D’autres réactions ont également été développées au cours des dernières années, généralement dans un objectif de rendre la réaction plus sécuritaire. En 2015, le groupe de Doyle rapporte un nouveau réactif, nommé PyFluor, qui permet la transformation d’alcools primaires et secondaires en fluorures (Schéma 3.3).²⁰⁴ Le réactif est un fluorure de sulfonyle, qui peut facilement être synthétisé à partir de la 2-thiopyridine. Ce réactif est un solide stable jusqu’à de très hautes températures. Les rendements obtenus sont généralement très bons pour les alcools primaires et secondaires, mais les alcools tertiaires ne réagissent pas avec ce composé. Il est donc possible de déoxyfluorer des alcools secondaires en présence d’alcools tertiaires non-protégés.

²⁰¹ Takaoka, A.; Iwakiri, H.; Ishikawa, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 3377–3380.

²⁰² Bellavance, G.; Dubé, P.; Nguyen, B. *Synlett* **2012**, 569–572.

²⁰³ Goldberg, N. W.; Shen, X.; Li, J.; Ritter, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6102–6104.

²⁰⁴ Nielsen, M. K.; Ugaz, C. R.; Li, W.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9571–9574.

Une des propriétés intéressantes de ce composé est qu'il peut être synthétisé avec l'isotope 18 du fluor pour permettre l'incorporation de ^{18}F sur des molécules.

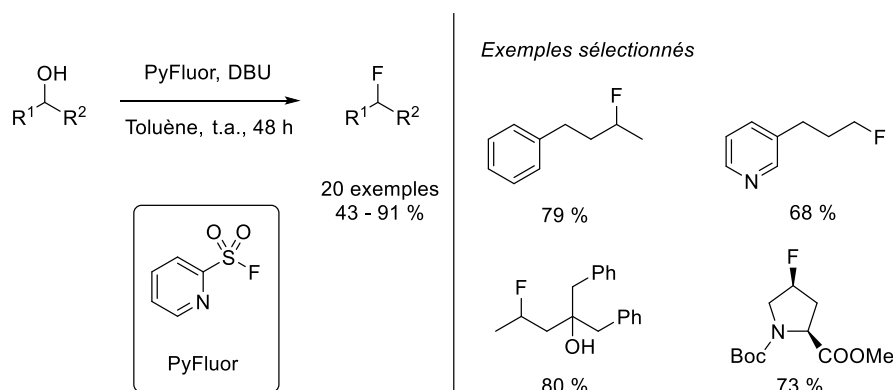


Schéma 3.3. Conditions de déoxyfluoruration d'alcools avec le PyFluor

En 2021, le groupe de Sammis montre qu'il est possible d'utiliser le fluorure de sulfuryle pour réaliser la transformation (Schéma 3.4).²⁰⁵ La réaction nécessite toutefois une base et une source de fluorure externe. Ces conditions donnent des rendements assez variés en fonction des substrats. Cette méthode n'a toutefois pas été rapportée sur des alcools tertiaires.

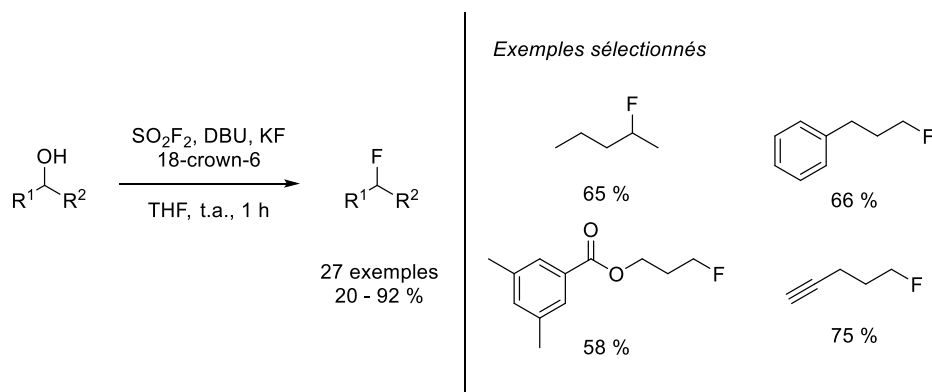


Schéma 3.4. Déoxyfluoruration d'alcools avec le fluorure de sulfuryle

En 2022, le groupe de Xie rapporte une autre méthode pour faire cette transformation. Cette méthode consiste en la génération *in situ* de fluorure de triflyle à partir de *N*-phényl-bistrifluorométhanésulfonimide (PhNTf_2) et de fluorure de potassium.²⁰⁶ De nombreux exemples ont été décrits sur des alcools primaires et secondaires, et les produits fluorés sont généralement obtenus dans de bons rendements (Schéma 3.5). La réaction est compatible avec plusieurs groupements fonctionnels, notamment une pyridine et un thiazole. Cependant, cette réaction ne fonctionne pas avec les alcools tertiaires.

²⁰⁵ Lee, C.; Lai, J.; Epifanov, M.; Wang, C. X.; Sammis, G. M. *J. Fluorine Chem.* **2021**, *251*, 109888.

²⁰⁶ Xu, J.; Peng, C.; Yao, B.; Xu, H. J.; Xie, Q. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 6471–6478.

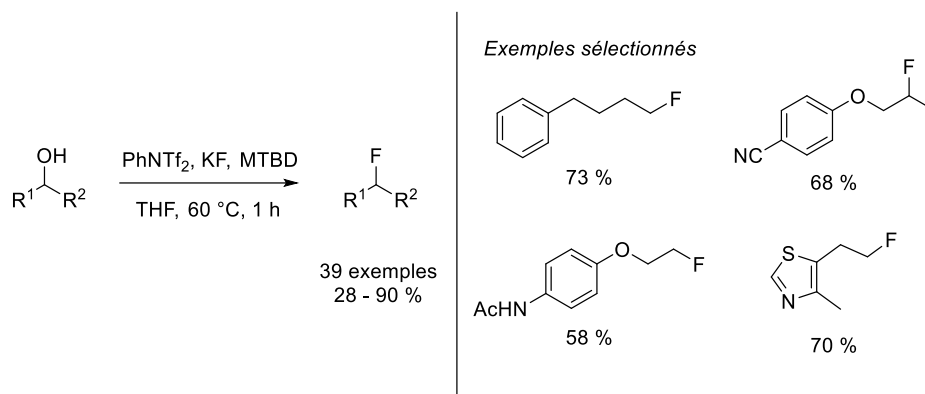


Schéma 3.5. Conditions de déoxyfluoruration développées par Xie

Enfin, une autre méthode a été publiée récemment par le groupe de Zhang. Ils rapportent que le triflate de trifluorométhyle (CF_3OTf), en présence d'une base, la 2-(*tert*-butyl)-1,1,3,3-tétraméthylguanidine (BTMG), permet la déoxyfluoruration de divers alcools.²⁰⁷ Les rendements obtenus sont assez variables, et encore une fois les alcools tertiaires ne réagissent pas (Schéma 3.6).

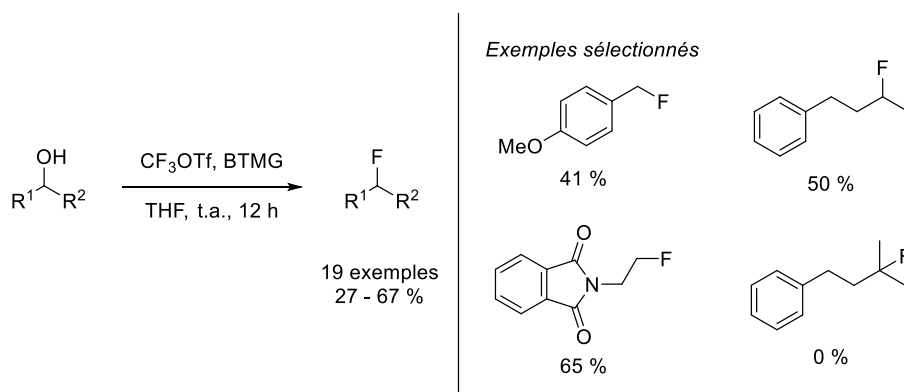


Schéma 3.6. Déoxyfluoruration en présence de triflate de trifluorométhyle

Ces quatre dernières méthodes, la méthode de Doyle avec le PyFluor, la méthode de Sammis avec le fluorure de sulfuryle, la méthode de Xie avec le PhNTf_2 et la méthode de Zhang avec le CF_3OTf font intervenir des mécanismes assez similaires (Schéma 3.7). Les alcools sont activés sous forme de sulfonate, ce qui les transforme en bons groupements sortants. Un fluorure peut par la suite déplacer ce sulfonate pour former le produit désiré. Ces quatre réactions ne sont également pas en mesure de former des fluorures tertiaires, ce qui est un problème récurrent avec cette transformation.

²⁰⁷ Ran, L. Y.; Ding, X.; Yan, X. P.; Zhang, C. P. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 1235–1241.

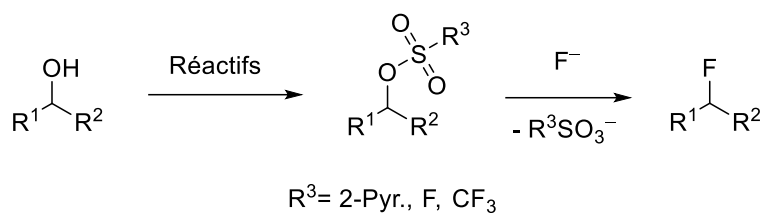


Schéma 3.7. Intermédiaires impliqués dans les réactions de déoxyfluoration via la formation de sulfonates

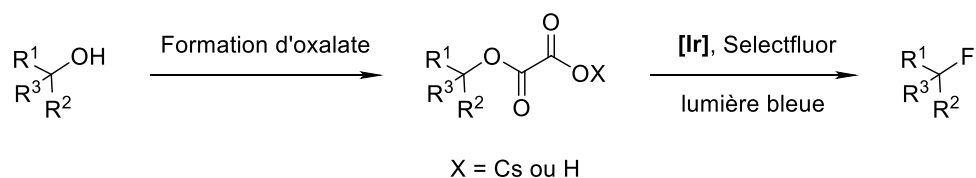
3.1.4 Déoxyfluoration d'alcools tertiaires

Étant donné la difficulté d'accéder à des fluorures tertiaires à partir d'alcools tertiaires, plusieurs groupes de recherche se sont focalisés sur cette transformation au cours des dernières années. Tout d'abord, en 2018, le groupe de Reisman développe une méthode pour la déoxychloration radicalaire d'alcools.²⁰⁸ La réaction nécessite toutefois de transformer au préalable l'alcool en sel d'oxalate. Ce sel d'oxalate peut par la suite être converti en chlorure grâce à une double décarboxylation catalysée photochimiquement à l'iridium en présence de lumière bleue. L'utilisation de trichloroacétate d'éthyle (TCAE) permet ensuite de former le chlorure correspondant. En extension de cette étude, ils ont également montré que l'utilisation de Selectfluor plutôt que le TCAE menait à la formation de produits fluorés dans des rendements moyens (Schéma 3.8a). Pratiquement au même moment, Brioché rapporte des conditions similaires permettant la déoxyfluoration d'alcools tertiaires via la formation d'oxalates (Schéma 3.8b).²⁰⁹ Moins d'un an après ces travaux, le groupe de MacMillan publie également des conditions de double décarboxylation photocatalytique d'oxalates en présence d'iridium (Schéma 3.8c).²¹⁰

²⁰⁸ Su, J. Y.; Grünenfelder, D. C.; Takeuchi, K.; Reisman, S. E. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4912–4916.

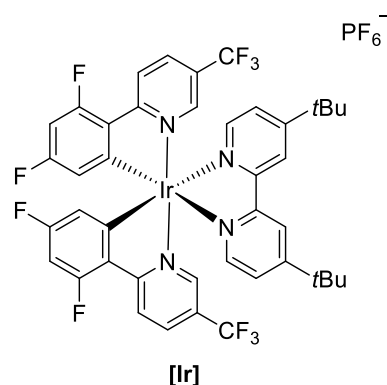
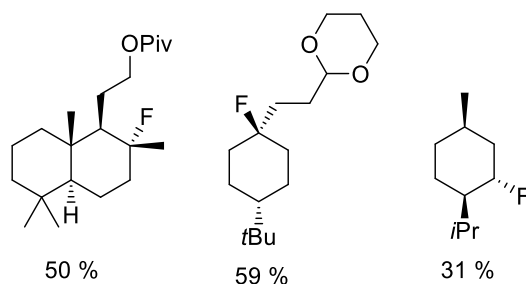
²⁰⁹ Brioché, J. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4387–4391.

²¹⁰ Gonzalez-Esguevillas, M.; Miró, J.; Jeffrey, J. L.; Macmillan, D. W. C. *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 4222–4227.



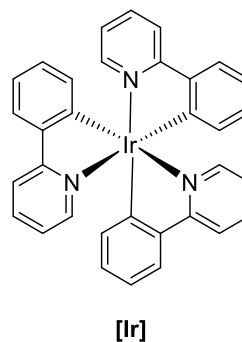
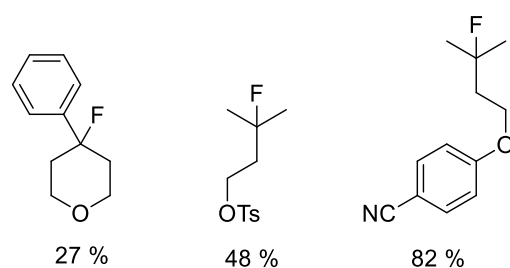
a) Reisman, 2018; 4 exemples, 31 - 59 %

Exemples sélectionnés



b) Briche, 2018; 7 exemples, 22 - 82 %

Exemples sélectionnés



c) MacMillan, 2019; 8 exemples, 46 - 84 %

Exemples sélectionnés

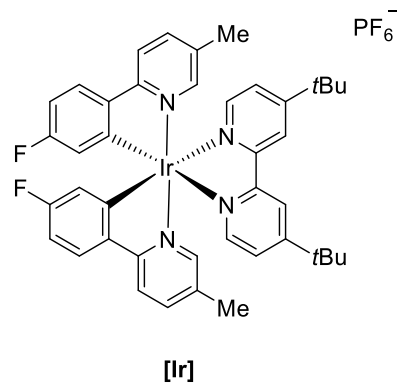
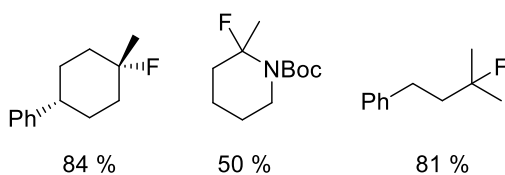
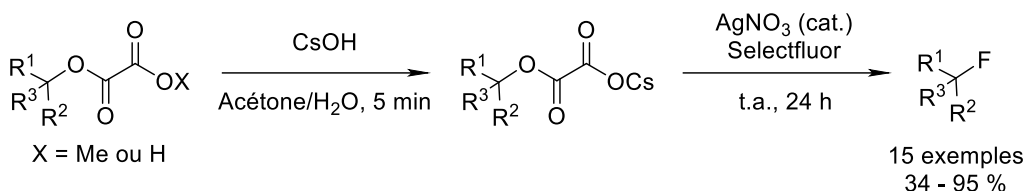


Schéma 3.8. Déoxyfluoruration d'alcools via décarboxylation d'oxalates photocatalysé à l'iridium

Dans une étude subséquente, Briche développe de nouvelles conditions permettant de réaliser cette transformation sans iridium (Schéma 3.9).²¹¹ Au départ de l'oxalate de méthyle ou

²¹¹ Vincent, É.; Briche, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021, 2421–2430.

du monoacide oxalique, une hydrolyse *in situ* a lieu pour former le sel de césium d'oxalate. Cet intermédiaire peut subir une double décarboxylation en présence catalytique d'argent. Le radical ainsi formé peut réagir avec le Selectfluor pour fournir des composés comportant des fluorures tertiaires. Des alcools secondaires et primaires peuvent également être fluorés, mais les rendements sont beaucoup plus faibles.



Exemples sélectionnés

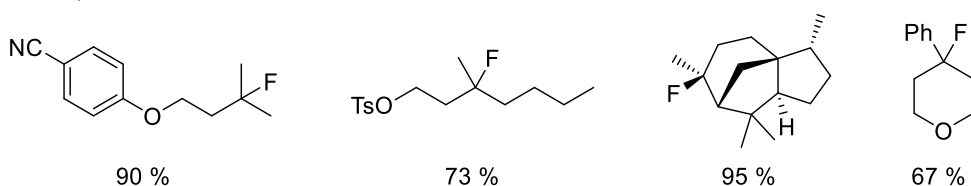


Schéma 3.9. Déoxyfluoruration radicalaire par décarboxylation d'oxalates catalysé à l'argent

Enfin, le groupe de Gómez-Suárez publie en 2019 des conditions permettant la fluoruration d'alcools, toujours via la formation d'oxalate, sans métal de transition.²¹² Le Selectfluor est utilisé à la fois comme agent de fluoruration, et comme oxydant pour la double décarboxylation radicalaire. Ces conditions peuvent être appliquées à des alcools tertiaires aliphatiques, benzyliques et propargyliques (Schéma 3.10). Les alcools secondaires sont compatibles, mais avec des rendements beaucoup plus faibles. Les alcools primaires ne sont pas compatibles.

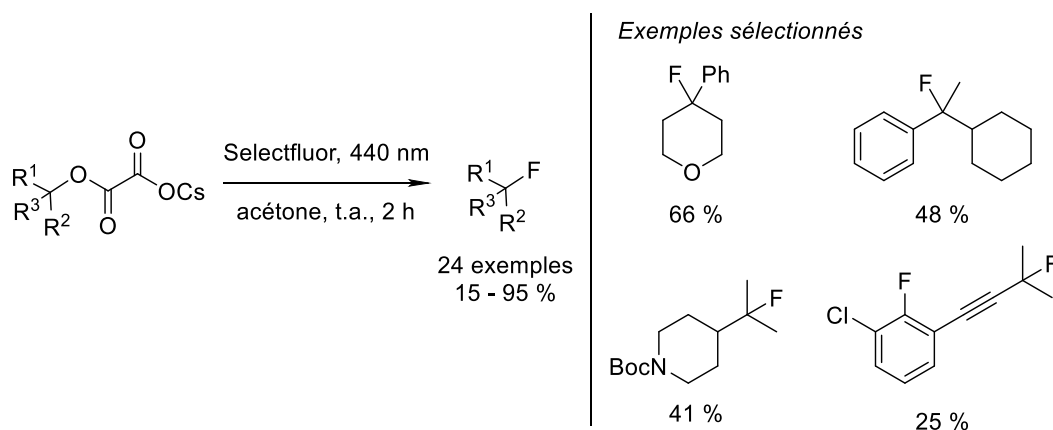


Schéma 3.10. Déoxyfluoruration par décarboxylation d'oxalates sans métal de transition

²¹² Aguilar Troyano, F. J.; Ballaschk, F.; Jaschinski, M.; Özkaya, Y.; Gómez-Suárez, A. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 14054–14058.

Une méthode électrochimique a finalement été publiée par le groupe de Lam en 2023.²¹³ Cette méthode permet encore une fois la décarboxylation de l'oxalate pour former le radical carboné, mais une oxydation supplémentaire a lieu qui mène au carbocation. Celui-ci peut être fluoré par une source de fluore nucléophile, ici le tétrafluoroborate de collidinium (Coll·HBF₄). Les produits désirés sont obtenus dans des rendements moyens (Schéma 3.11).

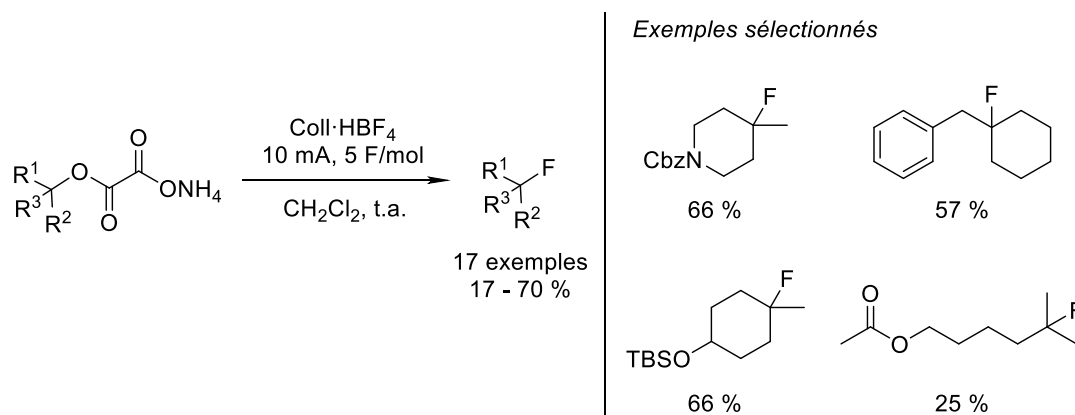


Schéma 3.11. Déoxyfluoruration par décarboxylation électrochimique d'oxalates

Finalement, le groupe de Xiao rapporte en 2020 une méthode de déoxyfluoruration d'alcools tertiaires sans préfonctionnalisation nécessaire.²¹⁴ La stratégie développée consiste à utiliser une diphosphine en présence de diiodoéthane et de bromure de zinc. Cela permet de générer *in situ* le bromure ou l'iodure tertiaire; le mécanisme n'a pas été déterminé avec précision. Une fois l'halogénure tertiaire formé dans les conditions réactionnelles, il peut réagir de façon radicalaire avec le Selectfluor pour former le fluorure tertiaire. Ces conditions permettent d'obtenir les composés fluorés dans d'excellents rendements, avec une très grande tolérance au niveau des groupements fonctionnels (Schéma 3.12).

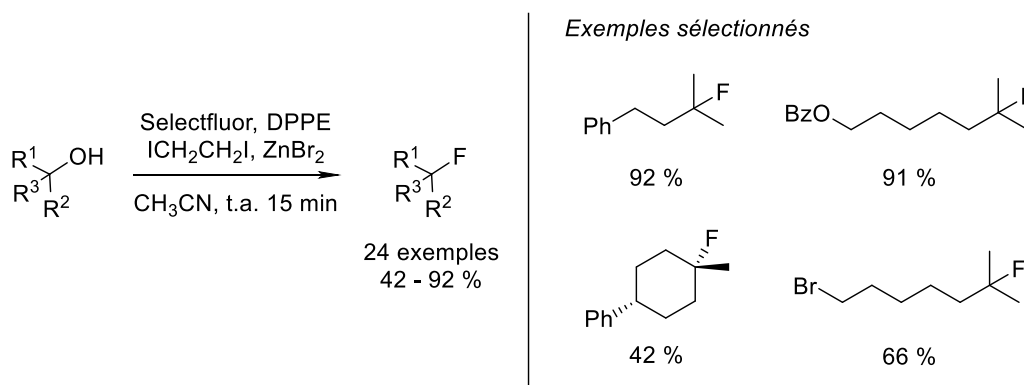


Schéma 3.12. Déoxyfluoruration radicalaire d'alcools tertiaires sans dérivation

²¹³ Kiaku, C.; Martinage, D.; Sicim, Y.; Leech, M. C.; Walsh, J. M.; Poole, D. L.; Mason, J.; Goodall, I. C. A.; Devo, P.; Lam, K. *Org. Lett.* **2023**, ASAP, DOI: 10.1021/acs.orglett.3c00976.

²¹⁴ Zhang, W.; Gu, Y.-C.; Lin, J.-H.; Xiao, J.-C. *Org. Lett.* **2020**, 22, 6642–6646.

L'un des principaux problèmes de la déoxyfluoruration d'alcools tertiaires est la formation de l'alcène via une réaction secondaire d'élimination. Cette réaction se produit généralement lorsque la fluoruration se produit de façon nucléophile. C'est pourquoi la plupart des méthodes qui s'intéressent à la déoxyfluoruration d'alcools tertiaires s'effectuent par voie radicalaire. Les réactions de fluoruration nucléophile ont généralement une étape d'activation de l'alcool pour le transformer en bon groupement sortant. Celui-ci peut être déplacé par un fluorure pour former le produit fluoré désiré (Schéma 3.13, voie bleue). Par contre, une réaction secondaire peut avoir lieu qui mène à l'élimination du groupement activé et ainsi à la formation de l'alcène (Schéma 3.13, voie rouge).

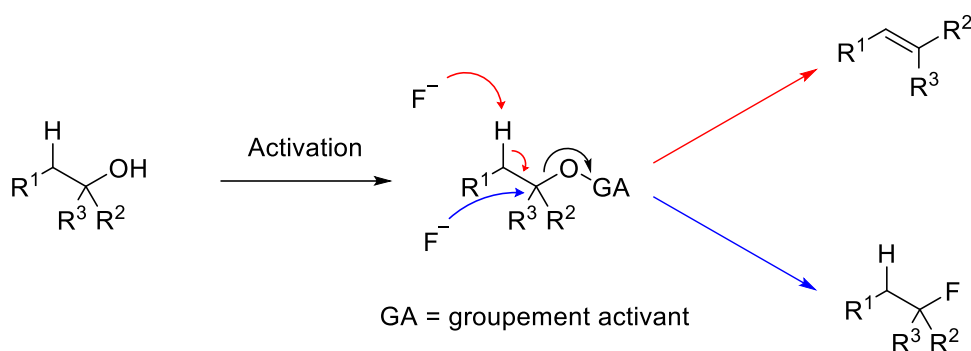


Schéma 3.13. Mécanisme de déoxyfluoruration (bleu) et réaction secondaire d'élimination (rouge)

3.2 Objectif

Les méthodes pour effectuer la déoxyfluoruration d'alcools primaires et secondaires sont bien connues, mais il demeure difficile d'effectuer efficacement cette réaction sur des alcools tertiaires. Les méthodes développées nécessitent souvent la fonctionnalisation au préalable de l'alcool. De plus, celles applicables aux alcools tertiaires font toutes intervenir un mécanisme radicalaire. L'objectif pour ce projet est donc de développer une réaction pour convertir les alcools tertiaires en fluorures tertiaires via une fluoruration nucléophile, sans avoir à fonctionnaliser les alcools. Tout comme pour les précédents projets, cette réaction devrait employer des réactifs peu coûteux et sécuritaires tout en permettant d'obtenir de bons rendements. Comme l'un des problèmes principaux de cette transformation est la réaction secondaire d'élimination, nous voulons également tenter de développer une réaction sélective qui minimisera la formation d'alcène.

3.3 Optimisation

Pour effectuer la déoxyfluoruration, nous avons émis l'hypothèse que les conditions que nous avons développées pourraient s'appliquer également aux alcools. En milieu acide, la protonation de l'alcool pourrait mener à la perte d'une molécule d'eau pour former le carbocation

tertiaire, qui pourrait être fluoré grâce à la source de fluorure présente dans le milieu (Schéma 3.14).

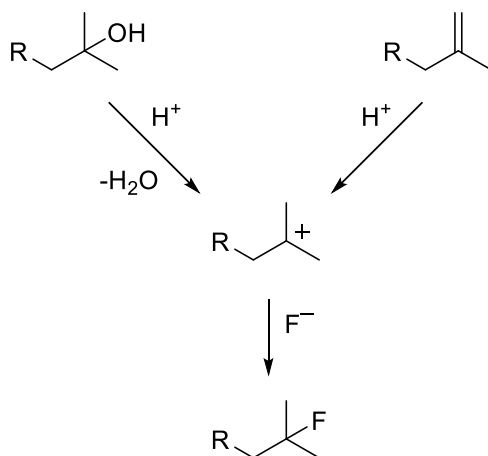


Schéma 3.14. Comparaison entre la déoxyfluoruration d'alcools et l'hydrofluoruration d'alcènes

Pour vérifier cela, nous avons donc soumis l'alcool tertiaire **3.1** aux conditions d'hydrofluoruration d'alcènes. Le produit fluoré correspondant **3.2** a été obtenu dans un rendement très prometteur de 64 % (Schéma 3.15). La conversion de la réaction a été estimée à 86 % par RMN ^1H . Nous avons pu identifier certains des produits secondaires comme étant les alcènes 1,1-disubstitué et trisubstitué provenant de l'élimination de l'alcool. Ce rendement permet donc de confirmer que la déoxyfluoruration peut se produire par un mécanisme similaire à celui de l'hydrofluoruration d'alcènes. Nous avons donc entrepris d'optimiser les différents paramètres pour tenter d'augmenter le rendement et diminuer la formation de produits secondaires.

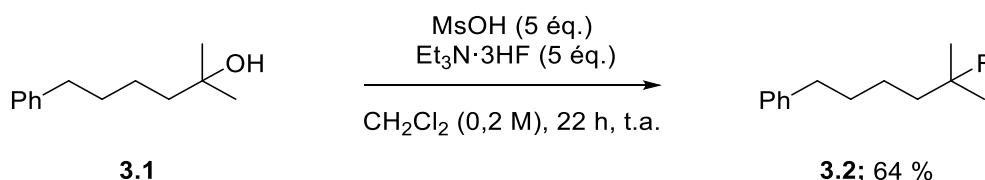


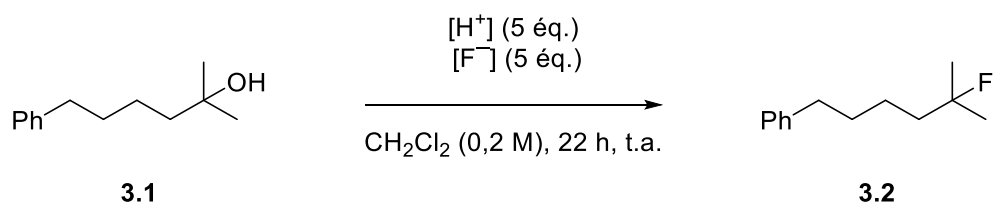
Schéma 3.15. Conditions préliminaires pour la déoxyfluoruration d'alcools

3.3.1 Optimisation de la source d'acide et de fluorure

Nous avons débuté notre optimisation en tentant de trouver le meilleur couple fluorure/acide. Pour ce faire, nous avons commencé par étudier l'acide mésoylique en présence de plusieurs sources de fluorure organiques et inorganiques (Tableau 3.1, entrées 1 à 4). Nous avons ainsi pu identifier qu'en présence d'acide mésoylique, le KF et le KHF₂ sont des sources de fluorures compatibles, qui donnent le produit dans de bons rendements. Les sels de fluorure organiques ne permettent cependant pas d'effectuer la déoxyfluoruration. En parallèle, nous avons testé plusieurs acides en présence de Et₃N·3HF (Tableau 3.1, entrées 5 à 7). L'acide sulfurique a été identifié comme un acide compatible pour la réaction, tandis que les deux autres acides testés,

l'acide tosylique et l'acide trifluoroacétique, n'ont pas permis d'obtenir le produit dans un rendement significatif. Ayant identifié deux nouvelles sources de fluorure et un nouvel acide, nous avons tenté de les combiner pour analyser l'effet sur l'efficacité de la réaction (Tableau 3.1, entrée 8 à 9). L'acide sulfurique en présence de KF a permis d'obtenir le produit avec un bon rendement de 63 %. Par contre, la combinaison avec le KHF_2 a donné un rendement beaucoup plus faible de 24 %. Les deux meilleurs résultats sont donc obtenus avec une combinaison MsOH/KHF_2 et $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$. Pour une question de coût et de sécurité, nous avons choisi de poursuivre avec la première combinaison, soit l'acide mésoylique et le bifluorure de potassium. En effet, le KHF_2 est beaucoup moins cher que la $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$, en plus d'être plus sécuritaire. Des tests préliminaires nous ont confirmé que les résultats obtenus avec le KHF_2 étaient reproductibles, contrairement à ce que nous observions lors du premier projet.

Tableau 3.1. Optimisation de la source de fluorure et de l'acide



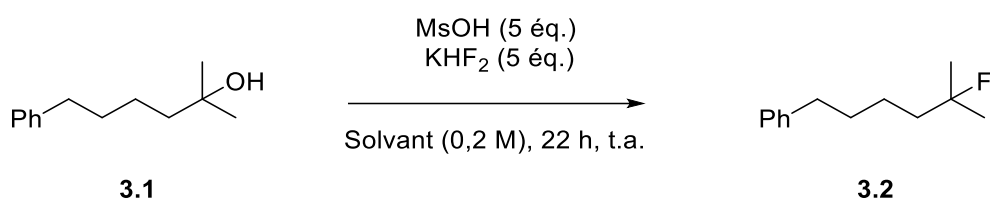
Entrée	Acide	Source de fluorure	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	MsOH	KF	91	57
2		KHF_2	97	70
3		$\text{TBAF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	0	0
4		TBAF (1 M dans THF)	0	0
5	H_2SO_4	$\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$	96	72
6	$\text{TsOH}\cdot \text{H}_2\text{O}$		-- ^[b]	7
7	TFA		0	0
8	H_2SO_4	KF	97	63
9		KHF_2	-- ^[b]	24

[a] Estimé par RMN ^1H et ^{19}F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne. [b] Conversion non mesurée

3.3.2 Optimisation du solvant

Nous avons ensuite étudié l'impact du solvant sur la réactivité (Tableau 3.2). Les deux solvants chlorés testés, le dichlorométhane et le 1,2-dichloroéthane, ont permis d'obtenir le produit dans de bons rendements. Le toluène a aussi permis d'obtenir le produit fluoré, mais dans un rendement plus faible. Tous les autres solvants testés n'ont pas permis d'obtenir le produit désiré dans un rendement appréciable. Étant donné la faible différence entre les rendements obtenus avec le dichlorométhane et le dichloroéthane nous avons choisi de poursuivre l'optimisation avec le premier. Le dichlorométhane est plus accessible et est disponible directement sous forme anhydre au laboratoire, tandis que le dichloroéthane doit être séché avant chaque utilisation.

Tableau 3.2. Optimisation du solvant



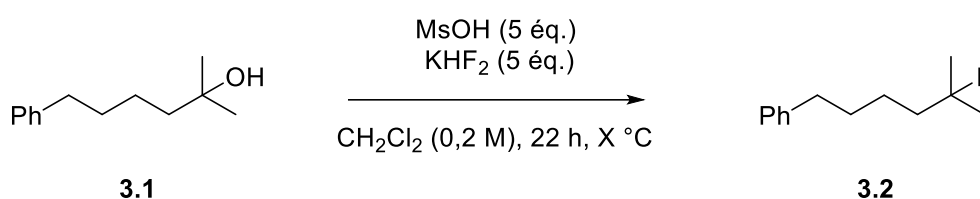
Entrée	Solvant	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	CH ₂ Cl ₂	97	70
2	1,2-DCE	98	76
3	Toluène	-- ^[b]	38
4	Dioxane	52	Traces
5	THF	8	0
6	MeCN	96	8
7	Et ₂ O	84	3
8	DMF	0	0
9	DMSO	0	0
10	EtOAc	90	13

[a] Estimé par RMN ¹H et ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne. [b] Conversion non mesurée

3.3.3 Optimisation de la température

Trois paramètres ont par la suite été testés en parallèle. Nous avons étudié l'effet de la température, du temps, et de la concentration. Pour la température, nous avons observé une tendance très marquée (Tableau 3.3). Dans tous les cas, la conversion était pratiquement complète, mais les rendements sont grandement diminués lorsque la réaction est chauffée à 40 °C. À l'inverse, lorsque la réaction se déroule à 0 °C, le rendement est augmenté à 81 %. Cette tendance s'explique par la propension de l'alcool et du produit désiré fluoré à s'éliminer à haute température dans les conditions de réactions.

Tableau 3.3. Effet de la température sur la réaction de déoxyfluoruration



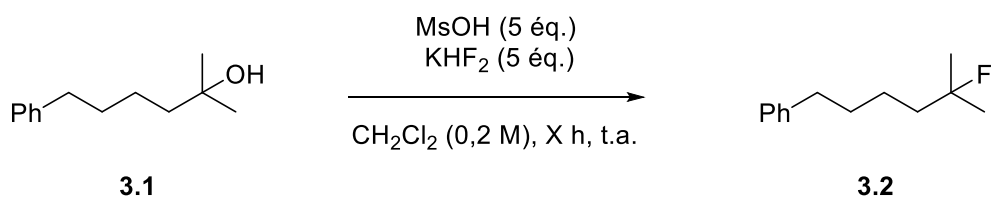
Entrée	Température (°C)	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	40	98	40
2	20	97	70
3	0	97	81

[a] Estimé par RMN ¹H et ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

3.3.4 Optimisation du temps de la réaction

Pour ce qui est de l'effet du temps, nous observons encore une fois une tendance très nette. Plus la réaction se déroule longtemps, plus le rendement diminue (Tableau 3.4). Cela laisse donc supposer que le produit final n'est pas stable dans les conditions de réaction et qu'un produit secondaire est formé. Encore une fois, la conversion est complète pour tous les essais. En 22 heures, on observe donc un peu moins de 30 % de produits secondaires, alors que l'on observe environ 10 % de produits secondaires lorsque la réaction se déroule sur une heure. Les produits secondaires majoritaires ont pu être identifiés comme étant les alcènes venant de l'élimination de l'alcool ou du fluorure.

Tableau 3.4. Effet du temps sur la réaction de déoxyfluoration



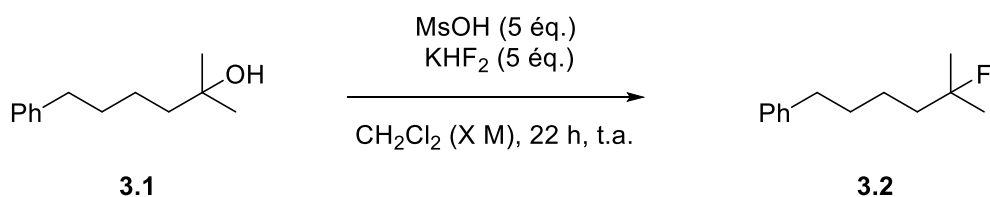
Entrée	Temps (h)	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	22	97	70
2	18	97	75
3	8	98	80
4	4	98	80
5	2	97	83
6	1	97	86
7	0,5	98	84

[a] Estimé par RMN ¹H et ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

3.3.5 Optimisation de la concentration

Le dernier paramètre analysé dans cette série est la concentration. Comme cette réaction est hétérogène, puisque le bifluorure de potassium est peu soluble dans le dichlorométhane, on peut s'attendre à avoir un impact important de la concentration. En effet, on observe une variation de près de 30 % de rendement entre les différentes concentrations testées (Tableau 3.5). On peut facilement voir que la réaction fonctionne mieux à plus faible concentration (0,025 M), avec un excellent rendement de 88 %.

Tableau 3.5. Effet de la concentration sur la réaction de déoxyfluoration



Entrée	Concentration (M)	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	0,33	98	61
2	0,2	97	70
3	0,1	98	83
4	0,05	98	87
5	0,025	98	88

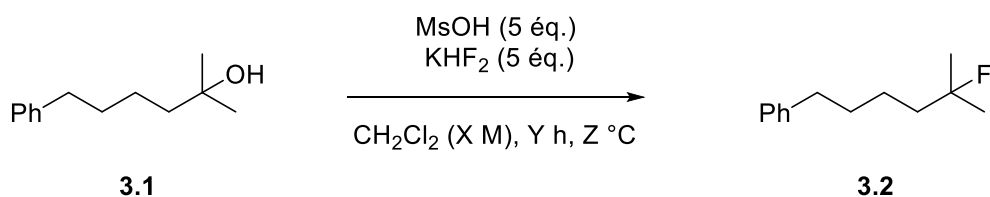
[a] Estimé par RMN ¹H et ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

3.3.6 Combinaison des différents paramètres

Ayant analysé trois paramètres en parallèle qui ont tous montré un effet important et ont permis d'améliorer les rendements, nous avons tenté de combiner ces différents facteurs. Étonnamment, ce n'est pas en combinant les trois meilleures valeurs pour chacun des paramètres que nous avons obtenu le meilleur rendement. En effet, lorsque la réaction est effectuée à basse température, à haute dilution pour un temps court, un rendement de 88 % est observé. Le meilleur rendement a été obtenu lorsque la réaction a été effectuée à froid et pour un court temps, mais en gardant notre concentration initiale de 0,2 M. Ces combinaisons de paramètres permettent toutefois de mieux comprendre notre réaction (Tableau 3.6).

En effet, en comparant les réactions concentrées, soit l'entrée 1 avec l'entrée 3 de même que les entrées 2 et 7, on remarque qu'environ 15 % de rendement est perdu lorsque la réaction est laissée trop longtemps, probablement dû à de la dégradation, que la réaction soit à 0 °C ou à température ambiante. Cette dégradation n'est toutefois pas observée pour les réactions diluées (entrées 4 et 5, entrées 6 et 8). Enfin, on remarque que les réactions à 0 °C ont un rendement très proche de la conversion, ce qui indique l'absence de réaction secondaire. La seule exception vient de l'entrée 2, qui montre une différence de 16 %, mais cela a déjà été attribué à la dégradation du produit final en raison d'un long temps de réaction. On peut donc en conclure que lorsque la réaction se produit à 0 °C, aucune réaction secondaire n'a lieu sur l'alcool de départ.

Tableau 3.6. Combinaison des différents paramètres pour la déoxyfluoruration



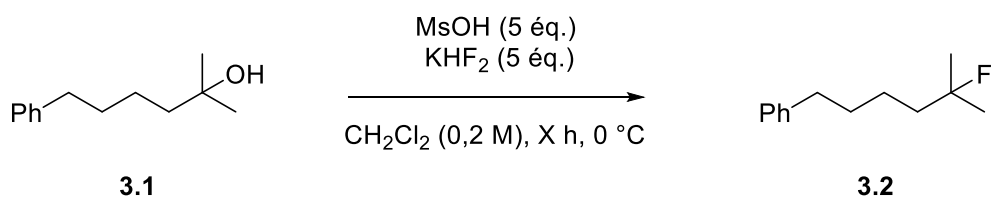
Entrée	Concentration (M)	Temps (h)	Température (°C)	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	0,2	22	20	97	70
2	0,2	22	0	97	81
3	0,2	1	20	97	86
4	0,025	22	20	98	88
5	0,025	1	20	98	90
6	0,025	22	0	89	89
7	0,2	1	0	98	96
8	0,025	1	0	92	88

[a] Estimé par RMN ¹H et ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

3.3.7 Deuxième optimisation du temps de la réaction

Le rendement obtenu en effectuant la réaction à 0 °C pour une heure étant excellent à 96 %, nous avons voulu voir si nous pouvions améliorer les conditions tout en gardant cet excellent rendement. Tout d'abord, nous avons effectué de nouveaux tests par rapport au temps de la réaction (Tableau 3.7). Comme nous savions qu'un temps court était nécessaire, nous avons voulu voir jusqu'à quel point nous pouvions diminuer le temps de réaction. Le temps peut être diminué à seulement cinq minutes, et le rendement ne s'en trouve pas significativement impacté. Lorsque la réaction est laissée pour seulement une minute, un rendement de 60 % est tout de même obtenu ce qui montre la rapidité de cette réaction. Malgré cela, des tests préliminaires sur d'autres substrats ont montré que la présence d'hétéroatome ailleurs sur la molécule ralentit la réaction. Un temps d'une heure a donc été conservé pour cette réaction.

Tableau 3.7. Optimisation du temps de la réaction de déoxyfluoruration



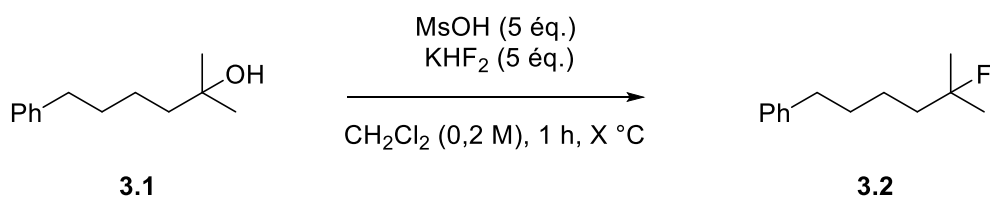
Entrée	Temps (min)	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	22 heures	97	81
2	90	96	94
3	60	98	96
4	30	97	93
5	15	96	94
6	5	93	90
7	1	66	60

[a] Estimé par RMN ¹H et ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

3.3.8 Deuxième optimisation de la température

De manière analogue, nous savions que faire la réaction à 0 °C empêchait la dégradation du produit. Nous avons donc voulu observer ce qu'il se produit avec des températures intermédiaires (Tableau 3.8). À 10 °C, le rendement est le même qu'à température ambiante, ce qui veut dire que le mélange réactionnel n'est pas assez froid pour empêcher la dégradation. À l'inverse, des températures plus basses ont fourni des rendements et des conversions beaucoup plus faibles. Nous avons donc choisi d'effectuer la réaction à 0 °C, qui se trouve être une température très simple à mettre en place.

Tableau 3.8. Optimisation de la température de la réaction de déoxyfluoration



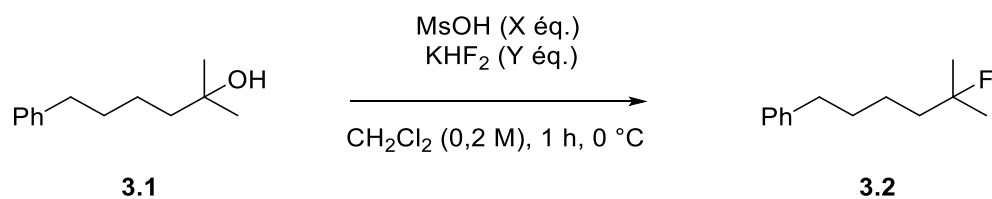
Entrée	Température (°C)	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	20	97	86
2	10	99	86
3	0	98	96
4	-20	60	50
5	-40	0	Traces

[a] Estimé par RMN ¹H et ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne.

3.3.9 Optimisation du nombre d'équivalents

Enfin, nous avons voulu tenter de diminuer le nombre d'équivalents de réactifs (Tableau 3.9). Nous avons commencé par utiliser trois équivalents de chacun des réactifs, et nous avons obtenu un excellent rendement de 97 %. Cependant, quand nous avons essayé de reproduire ce résultat, nous avons observé une très grande variabilité au niveau des rendements (Tableau 3.9, entrées 2 à 4). La diminution du nombre d'équivalents à deux et un a fourni le produit fluoré dans des rendements très faibles. Il est toutefois intéressant de noter que dans presque tous les cas, la conversion et le rendement sont presque similaires, ce qui indique qu'aucune dégradation ne se produit. Nous avons donc voulu voir si effectuer la réaction avec moins d'équivalents, mais à plus haute température pourrait améliorer la conversion et le rendement (Tableau 3.9, entrées 7 à 9). Dans tous les cas, nous avons pu améliorer notre rendement, mais avons observé des conversions plus élevées, ce qui indique la formation de produits secondaires. Il faut toutefois garder en tête que les résultats avec 3 équivalents n'étaient pas reproductibles donc l'analyse de ces résultats n'a que peu de valeur. La reproductibilité des conditions avec un et deux équivalents n'a pas été évaluée puisque les rendements étaient très faibles.

Tableau 3.9. Optimisation du nombre d'équivalents



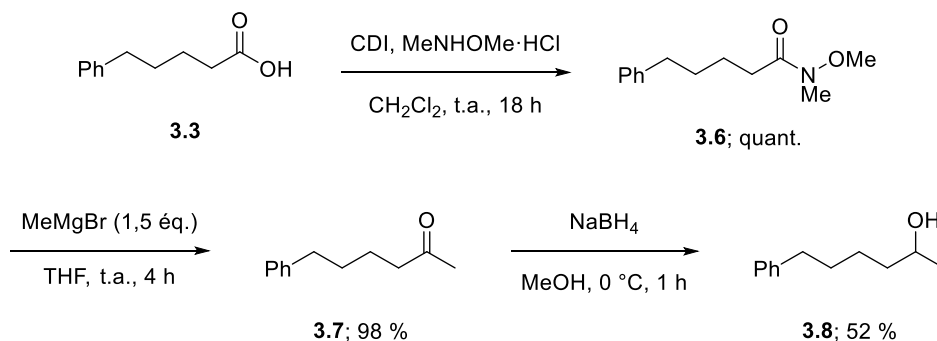
Entrée	Équivalent d'acides (X)	Équivalent de fluorure (Y)	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	5	5	98	96
2	3	3	90	97
3	3	3	66	67
4	3	3	47	48
5	2	2	34	34
6	1	1	15	6
7^[b]	3	3	94	77
8^[b]	2	2	87	68
9^[b]	1	1	35	22

[a] Estimé par RMN ¹H et ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne. [b] Réaction à température ambiante

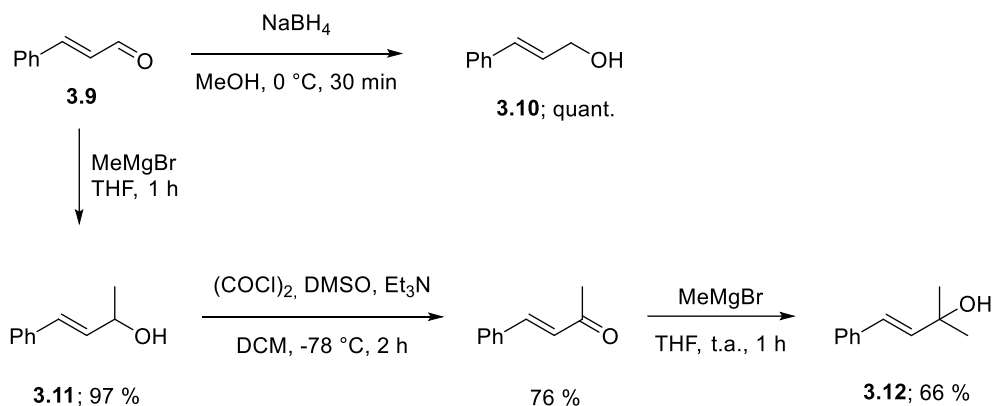
3.3.10 Étude de reproductibilité

Ayant eu des problèmes de reproductibilités lors du premier projet avec le KHF₂, nous avons voulu nous assurer que cela n'était pas le cas avec nos conditions de déoxyfluoration. À notre grand soulagement, nous avons pu montrer que la réaction était reproductible dans les conditions optimisées (Tableau 3.10).

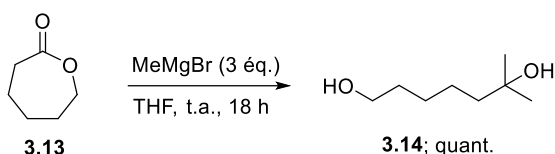
Pour obtenir l'alcool secondaire, on utilise le même acide de départ, mais cette fois-ci l'amide de Weinreb **3.6** est synthétisé. Grâce à cet amide, il est possible d'obtenir la cétone **3.7** avec un réactif de Grignard. Cette cétone peut être réduite grâce à du NaBH_4 pour obtenir l'alcool secondaire **3.8** (Schéma 3.17).



Nous avons également voulu tester la réaction sur des alcools allyliques. Nous avons donc utilisé le cinnamaldéhyde (**3.9**) pour obtenir les alcools primaires, secondaires et tertiaires dérivés de ce produit (Schéma 3.18). Une réduction au NaBH_4 permet d'obtenir l'alcool primaire allylique **3.10** dans un rendement quantitatif. Pour obtenir l'alcool secondaire **3.11**, il suffit d'ajouter un groupement méthyle par réaction de Grignard. Ce même alcool sert également d'intermédiaire pour la formation de l'alcool tertiaire **3.12**. Une oxydation de Swern, suivie d'une addition de Grignard permet d'obtenir le produit désiré.

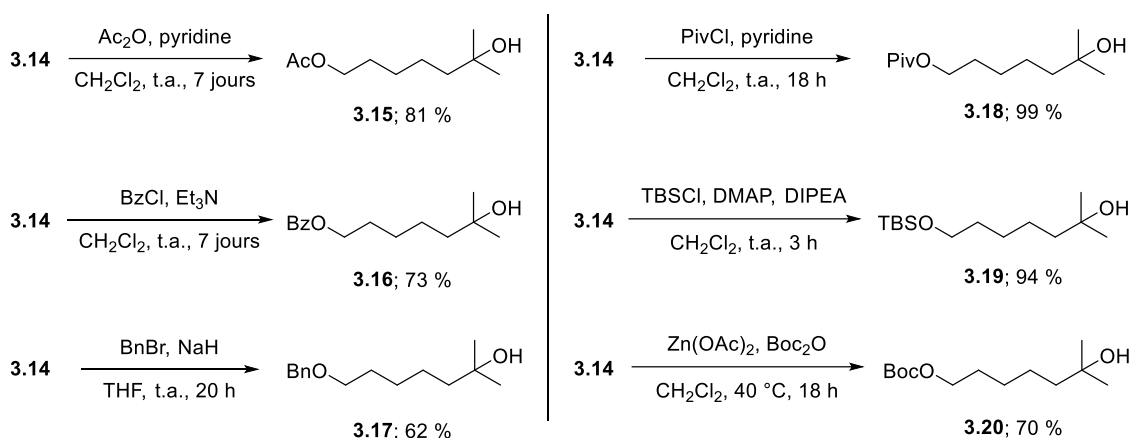


Selon les résultats obtenus lors de l'hydrofluoration d'alcènes, nous pouvons supposer que seuls les alcools tertiaires seront compatibles. Nous avons donc effectué la synthèse d'une banque d'alcools tertiaires. Pour pouvoir tester la compatibilité de différents groupements fonctionnels, nous avons utilisé le diol **3.14**, obtenu par réaction de Grignard sur la lactone **3.13** (Schéma 3.19).



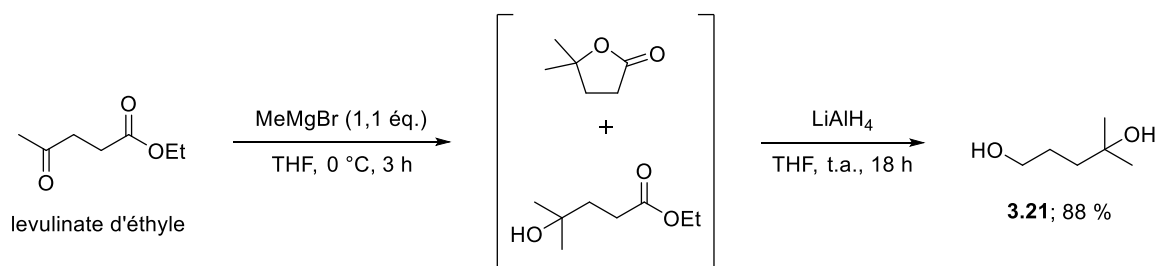
Sch\u00e9ma 3.19. Synth\u00e8se du diol **3.14**

Ce diol nous permet ainsi d'incorporer plusieurs groupements sur l'alcool primaire (Sch\u00e9ma 3.20). Nous avons tout d'abord ajout\u00e9 des groupements protecteurs communs en chimie organique tels que l'ac\u00e9tate (**3.15**), le benzoate (**3.16**), le benzyle (**3.17**), le pivaloate (**3.18**), le *tert*-butyldiph\u00e9nylsilyle (TBS) (**3.19**) et le *tert*-butoxycarbonyle (Boc) (**3.20**). La diff\u00e9rence d'encombrement entre l'alcool primaire et l'alcool tertiaire permet d'obtenir une excellente s\u00e9lectivit\u00e9.



Sch\u00e9ma 3.20. Synth\u00e8se d'alcools tertiaires comportant divers groupements protecteurs

Nous avons \u00e9galement voulu tester certains de ces substrats en diminuant la longueur de la cha\u00eene entre l'alcool tertiaire et l'alcool prot\u00e9g\u00e9. Pour ce faire, nous avons utilis\u00e9 le levulinate d'\u00e9thyle comme produit de d\u00e9part. En additionnant le bromure de m\u00e9thylmagn\u00e9sium sur la c\u00e9tone, il est possible de former l'alcool tertiaire, qui est en \u00e9quilibre avec la lactone. Il est possible d'effectuer une r\u00e9duction avec du LiAlH₄ directement sur ce m\u00e9lange pour obtenir le diol **3.21** comportant un alcool primaire et un alcool tertiaire dans un excellent rendement de 88 % sur deux \u00e9tapes (Sch\u00e9ma 3.21).



Sch\u00e9ma 3.21. Synth\u00e8se du diol **3.21**

Pour pouvoir mieux étudier l'effet de la chaîne, nous avons protégé l'alcool primaire du substrat **3.21** avec des groupements utilisés pour le diol **3.14**. Nous avons donc synthétisé le dérivé benzoate **3.22** et le dérivé benzyle **3.23** à partir du diol **3.21** (Schéma 3.22).

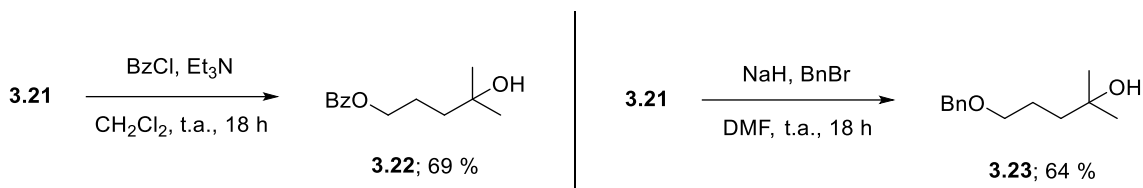
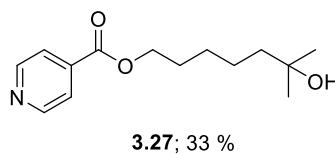
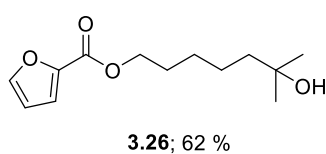
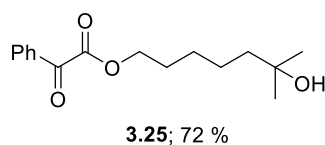
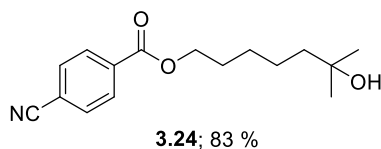
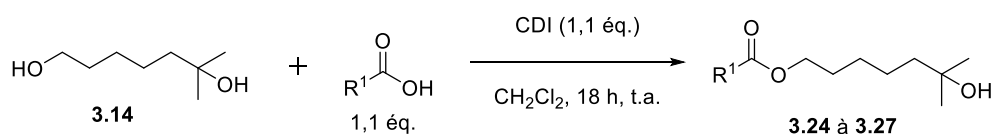


Schéma 3.22. Protection du diol **3.21**

Divers groupements fonctionnels ont pu être ajoutés en couplant divers acides carboxyliques sur le diol **3.14**. Nous avons ainsi pu incorporer un groupement benzonitrile (**3.24**), un groupement glyoxylique (**3.25**) et deux cycles hétéroaromatiques, le furane (**3.26**) et la pyridine (**3.27**) grâce à des couplages au CDI (Schéma 3.23a). Un couplage avec de l'EDC a permis d'obtenir un composé comportant un groupement méthoxyphényle (**3.28**) (Schéma 3.23b).

a) couplage au CDI



b) couplage à l'EDC

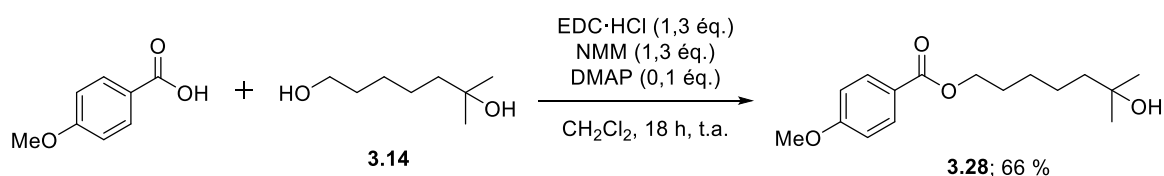


Schéma 3.23. Synthèse d'alcools tertiaires par couplage avec divers acides carboxyliques

À partir du diol **3.14** trois autres produits ont pu être synthétisés, comportant un tosylate (**3.29**), un α -chloroester (**3.30**) et un bromure (**3.31**), connus pour être des groupements sortants

(Schéma 3.24). Ces composés nous permettront de voir si nos conditions sont assez douces pour ne pas déplacer ces groupements.

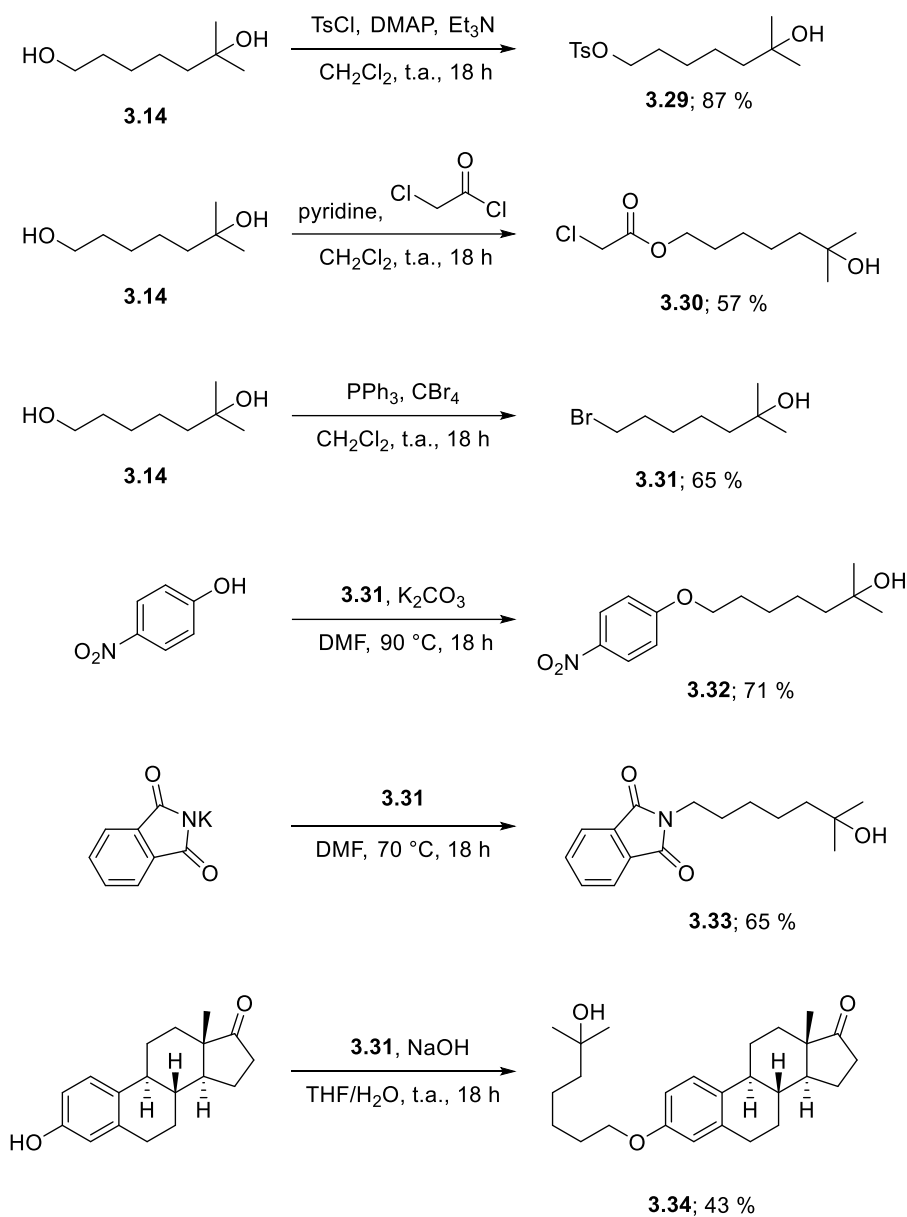
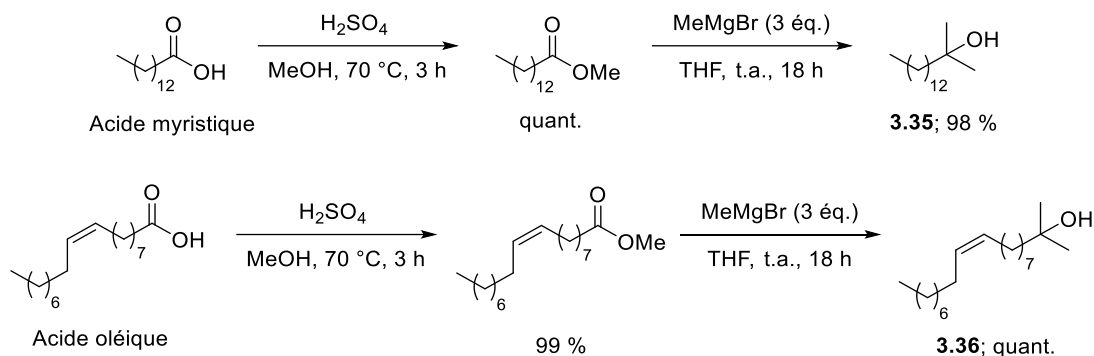


Schéma 3.24. Fonctionnalisation du diol **3.14** et du bromure **3.31**

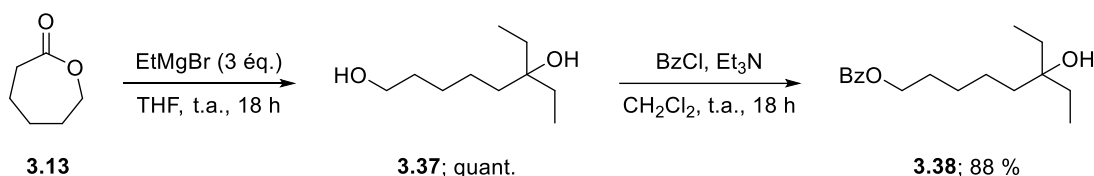
Le bromure **3.31** peut également servir à la synthèse d'autres composés (Schéma 3.24). Nous avons ainsi pu faire l'incorporation du 4-nitrophénol pour obtenir le composé **3.32**. Il a également été possible de déplacer le bromure par un phthalimide pour générer le produit **3.33**. Enfin, nous avons pu alkyler l'estrone pour obtenir l'alcool lié à un produit naturel (**3.34**).

Finalement, nous avons effectué la synthèse d'alcools tertiaires à partir de deux acides gras, soit l'acide myristique, pour obtenir l'alcool **3.35** et l'acide oléique, pour obtenir l'alcool **3.36** qui comporte une liaison double sur la chaîne (Schéma 3.25).



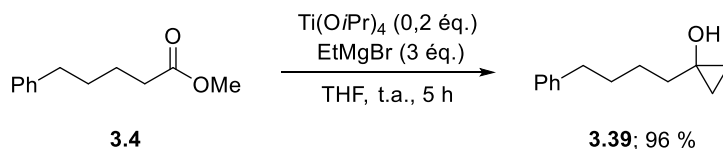
Sch\u00e9ma 3.25. Synth\u00e8se d'alcools tertiaires \u00e0 partir d'acides gras

Nous avons ensuite voulu faire varier les cha\u00eenes aliphatiques. Par un chemin synth\u00e9tique similaire \u00e0 la synth\u00e8se de l'alcool **3.16**, nous avons pu obtenir le compos\u00e9 **3.38** en ajoutant un groupement benzoyle sur le diol **3.37**, qui lui a \u00e9t\u00e9 obtenu \u00e0 partir de la m\u00eame lactone (**3.13**), mais avec le bromure d'\u00e9thylmagn\u00e9sium (Sch\u00e9ma 3.26). Cela nous a donc permis d'obtenir un compos\u00e9 avec deux cha\u00eenes \u00e9thyles.



Sch\u00e9ma 3.26. Synth\u00e8se de l'alcool tertiaire di\u00e9thyl\u00e9 **3.38**

Par une r\u00e9action de Kulinkovich,²¹⁵ le cyclopropanol **3.39** a pu \u00eatre obtenu dans un excellent rendement (Sch\u00e9ma 3.27).



Sch\u00e9ma 3.27. Synth\u00e8se du cyclopropanol **3.39**

Le sclar\u00e9olide (**3.40**) est un produit naturel disponible commercialement. Il peut servir de produit de d\u00e9part int\u00e9ressant pour la synth\u00e8se de divers alcools (Sch\u00e9ma 3.28). Tout d'abord, par une r\u00e9action de Grignard, il est possible d'ouvrir la lactone pour former deux alcools tertiaires (**3.41**). On obtient un alcool tertiaire comportant deux m\u00e9thyles qui se trouve sur une cha\u00eene alkyle

²¹⁵ Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A. *Synthesis* **1991**, 3, 234.

à l'extérieur de la décaline. L'autre alcool est également tertiaire, mais se trouve directement sur la décaline.

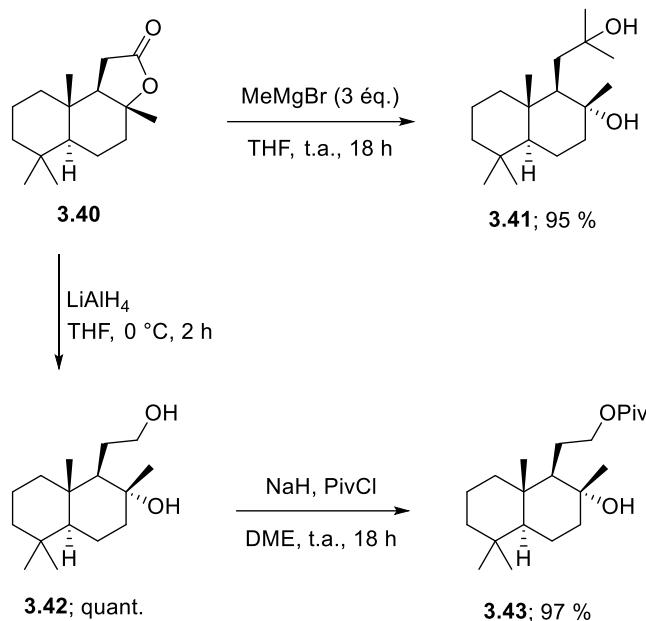


Schéma 3.28. Synthèse d'alcools tertiaires à partir du Sclaréolide

Pour étudier seulement la réactivité de cet alcool, il est possible de réduire la lactone du sclaréolide avec du LiAlH_4 . On obtient ainsi un alcool primaire et un alcool tertiaire (**3.42**). L'alcool primaire peut être protégé par un groupement pivaloate (**3.43**). Ce groupement a été choisi puisque le composé fluoré correspondant est connu dans la littérature, ce qui permet de faciliter l'analyse.

Enfin, des alcools cycliques ont été synthétisés à partir de cyclohexanones substituées (Schéma 3.29). Pour la 4-phénylcyclohexanone, les deux diastéréoisomères correspondant ont pu être isolés séparément, avec un bon rendement global (**3.44**). Pour la 4-*tert*butylcyclohexanone, seul le diastéréoisomère *trans* a pu être isolé, dans un faible rendement (**3.45**). Bien que les deux isomères aient été observés dans le brut réactionnel, l'isomère *cis* n'a pas pu être récupéré après colonne. Cela peut être expliqué par plusieurs raisons. Tout d'abord, les deux diastéréoisomères ont des polarités similaires, ce qui les rend difficilement séparables par colonne chromatographique. De plus, les alcools formés révèlent peu aux révélateurs à CCM utilisés (UV, KMnO_4 , CAM, etc.). Ces deux facteurs combinés expliquent pourquoi l'alcool *cis* n'a pas pu être obtenu pur et pourquoi le rendement de l'alcool *trans* est faible.

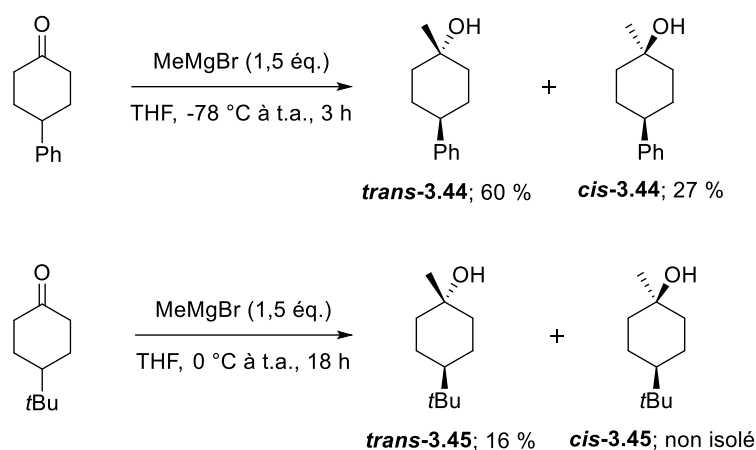
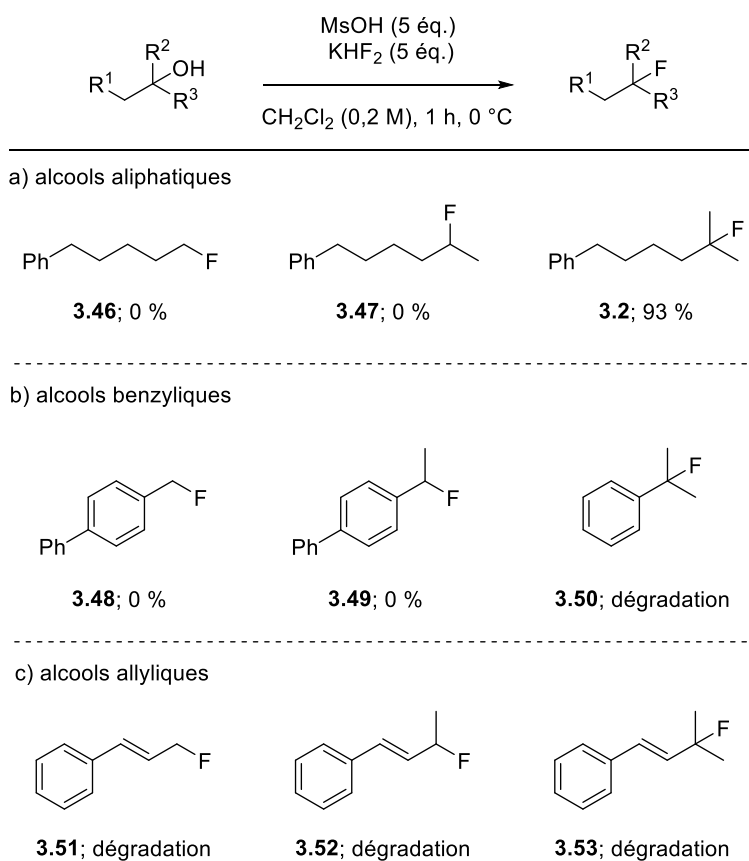


Schéma 3.29. Synthèse d'alcools cycliques

3.5 Étendue de la réaction

Pour commencer ce projet, nous avons voulu évaluer l'impact de la substitution des alcools. Lorsque les alcools primaire **3.5**, secondaire **3.8** et tertiaire **3.1** ont été soumis aux conditions optimisées, seul l'alcool tertiaire a fourni le produit fluoré correspondant **3.2**, dans un excellent rendement de 93 %. Les alcools primaires et secondaires n'ont montré aucune conversion (Schéma 3.30a). Nous avons ensuite testé des alcools benzyliques (Schéma 3.30b). Pour les alcools primaires et secondaires, aucune conversion n'a été observée. Pour ce qui est de l'alcool benzylique tertiaire, une dégradation complète a été observée. Il est toutefois connu que les fluorures benzyliques tertiaires ne sont pas stables en milieu acide. Il est donc possible que le produit se soit formé, mais qu'il se soit par la suite dégradé dans le milieu réactionnel. Enfin, les trois alcools allyliques testés ont tous mené à la dégradation complète des alcools (Schéma 3.30c).



Sch\u00e9ma 3.30. \u00c9tude de la substitution des alcools sur la r\u00e9action de d\u00e9oxyfluoration

Comme les alcools tertiaires aliphatiques semblent les seuls substrats compatibles, nous en avons test\u00e9 une s\u00e9rie dans nos conditions optimis\u00e9es. Dans la tr\u00e8s grande majorit\u00e9 des cas, les produits sont obtenus dans d'excellents rendements, souvent sans purification. Pour quelques substrats, il restait de l'alcool de d\u00e9part \u00e0 la fin de la r\u00e9action, qui a pu ais\u00e9ment \u00eatre s\u00e9par\u00e9 du produit par une filtration sur silice. Les rendements pr\u00e9sent\u00e9s dans le Sch\u00e9ma 3.31 sont donc tous des rendements isol\u00e9s.

Divers groupements fonctionnels ont par la suite été testés. Nous avons ainsi pu observer que des groupements nitriles (**3.60**), glyoxyles (**3.61**) et méthoxy (**3.62**) sont compatibles avec nos conditions, bien que ce dernier montre un rendement légèrement plus faible. La réaction tolère également la présence d'un furane (**3.63**). Deux molécules comportant de bons groupements sortants, un tosylate et un chlorure, ont par la suite été testées. Les produits fluorés **3.64** et **3.65** sont obtenus dans d'excellents rendements, et aucune substitution des groupements, ou d'élimination pour le tosylate, n'ont été observées. Des composés azotés sont aussi compatibles. Le dérivé du nitrophénol **3.66** a pu être fluoré dans un excellent rendement, de même que l'amine protégée par un phtalimide (**3.67**). La présence d'éthyle plutôt que de méthyle n'a eu aucun impact sur le rendement de la réaction. Le dérivé de l'estrone **3.69** a été fluoré dans un rendement de 71 %. Ce rendement un peu plus bas que les autres est dû à une conversion incomplète, et à des problèmes de solubilité lors de la purification. Enfin, les alcools provenant de l'acide myristique et de l'acide oléique ont été fluorés dans d'excellents rendements (**3.70-3.71**). La double liaison du dérivé oléique n'a pas réagi dans les conditions, ce qui concorde avec ce qui avait été observé dans le projet d'hydrofluoration d'alcènes, où seules les doubles liaisons 1,1-disubstituées et trisubstituées réagissent.

Certains substrats n'ont toutefois pas fourni le produit fluoré désiré. Le substrat comportant une pyridine (**3.72**) n'a montré aucune conversion, tout comme son analogue du chapitre 1 où l'alcène qui comportait une pyridine avait également montré une incompatibilité avec les conditions. Pour ce qui est des substrats comportant un groupement protecteur Boc et TBS (**3.73-3.74**), nous nous attendions à ce que ces substrats soient problématiques puisque ce sont des groupements qui se déprotègent en milieu acide, et aussi en présence de fluorure pour le TBS. Étant donné que nos conditions sont à basse température pour un temps relativement court, nous avons tout de même voulu les tester. Lorsque la réaction a été effectuée dans les conditions standards, nous avons observé de la dégradation complète pour les deux substrats, sans aucun produit fluoré. Comme nous savions que la réaction pouvait se produire en seulement 5 minutes, nous avons relancé la réaction avec ce très court temps de réaction. Malheureusement, même dans ces conditions, nous avons observé la déprotection complète des alcools. Par contre, très peu de dégradation a été observée, et les diols ont pu être récupérés pratiquement purs après la réaction, sans aucune trace du produit fluoré.

Dans nos premiers tests, nous avons pu déterminer que les alcools benzyliques n'étaient pas compatibles. Les substrats benzyliques tertiaires se dégradent, tandis que les primaires et secondaires sont inertes. Cependant, nous n'avons testé que des alcools comportant un seul substituant aromatique. Nous avons donc testé l'effet de deux groupements aromatiques. Lorsque

le diphénylméthanol a été soumis aux conditions de réaction, seul le dimère a été obtenu (Schéma 3.32).

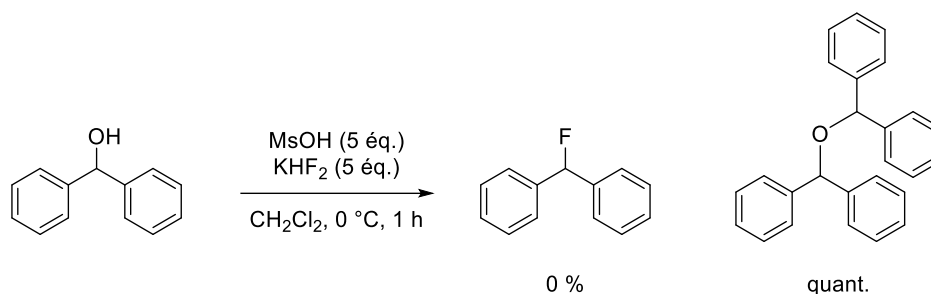


Schéma 3.32. Réaction secondaire des alcools dibenzyliques

Nous nous sommes ensuite intéressés aux alcools cycliques. Nous avons tout d'abord utilisé un produit naturel, le cédrol, qui contient un alcool tertiaire sur un cycle à sept membres. Malheureusement, nous n'avons pas observé de fluoration lors de la réaction, mais la formation de l' α -cedrène, qui provient de l'élimination de l'alcool (Schéma 3.33).

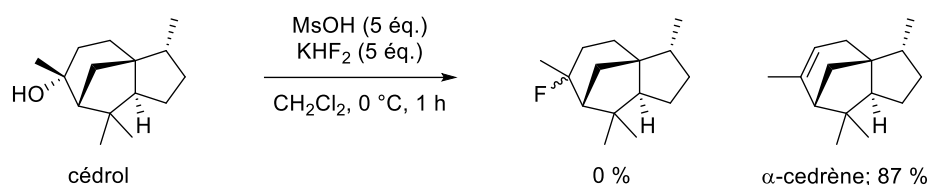


Schéma 3.33. Réaction secondaire lors de la réaction de déoxyfluoration du cédrol

Tout comme le cédrol, les dérivés du sclaréolide n'ont pas réagi de la façon attendue (Schéma 3.34). Pour le produit comportant deux alcools tertiaires, aucun produit fluoré n'a été obtenu à la suite de la réaction. Le produit majoritairement formé est l'éther cyclique **3.76**. Ce produit est d'une pureté supérieure à 90 % en RMN ¹H. Nous ne l'avons toutefois pas isolé. Le produit a été identifié grâce à la comparaison des spectres avec la littérature.²¹⁶ Pour ce qui est du substrat comportant l'alcool primaire protégé et l'alcool tertiaire libre (**3.43**), la fluoration a légèrement fonctionné, mais seulement dans un rendement de 10 % (**3.77**). Bien que le rendement soit faible, il a été possible de déterminer un rapport diastéréoisomérique de 85:15 en faveur du fluor axial en comparant les spectres RMN ¹⁹F avec ceux de la littérature.²⁰⁸ Le reste de l'alcool a été converti en alcène tétrasubstitué (**3.78**). Les produits n'ont toutefois pas été isolés et les rendements ont été déterminés par RMN ¹H seulement.

²¹⁶ Lu, Z.; Ju, M.; Wang, Y.; Meinhardt, J. M.; Martinez Alvarado, J. I.; Villemure, E.; Terrett, J. A.; Lin, S. *Nature*, **2023**, 619, 514–520.

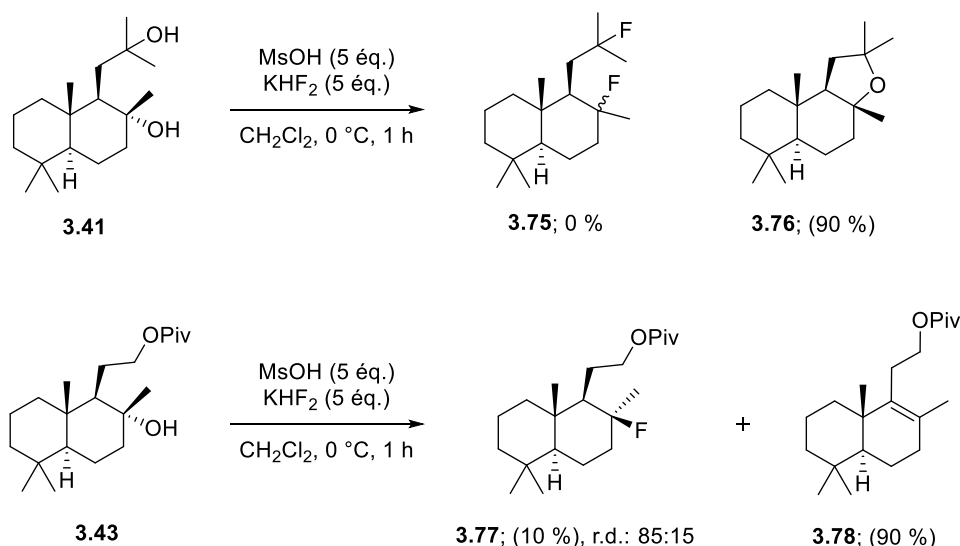


Schéma 3.34. Réactions secondaires lors de la déoxyfluoruration des dérivés du sclaréolide

La réaction sur un alcool cyclique plus simple, le dérivé du *tert*-butylcyclohexanone, a permis d'obtenir le composé **3.79** dans un rendement de 85 %, calculé par RMN ^{19}F . Le rapport diastéréoisomérique a été calculé à 82:18 en faveur du composé *trans*, soit la présence du fluor en position axiale (Schéma 3.35). Malheureusement, le produit s'est complètement dégradé lors de la purification sur gel de silice. D'autres alcools cycliques ont également été testés et la très grande majorité a montré de la dégradation dans les conditions de réaction ou lors de la purification. Un seul fluorure cyclique a pu être isolé, présenté dans la section « 3.7 Études mécanistiques ».

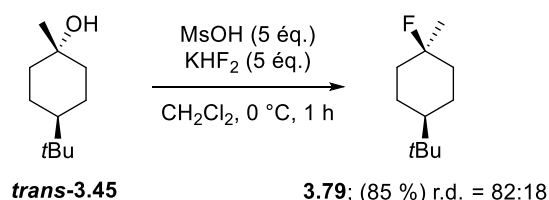


Schéma 3.35. Déoxyfluoruration d'un alcool cyclique

Pour ce qui est du cyclopropanol **3.39**, aucun produit fluoré n'a été formé. Nous avons plutôt observé l'ouverture du cyclopropane pour former la cétone **3.80**, probablement formée par la protonation du cyclopropane plutôt que de l'alcool (Schéma 3.36). Cela n'est pas si surprenant puisque les cyclopropanols sont connus pour réagir comme des homoénolates.²¹⁷

²¹⁷ Kulinkovich, O. G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2597–2632.

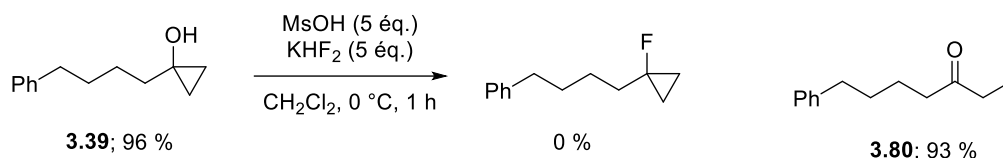


Schéma 3.36. Réaction secondaire observée lors de la déoxyfluoruration de cyclopropanol

L'ouverture du cyclopropyle sur la réaction précédente nous a donné l'idée de tester des ouvertures de cyclopropane par réarrangement 1,2 de Wagner-Meerwein (Schéma 3.37). En utilisant le substrat **3.81**, nous avons envisagé que le carbocation formé pourrait réarranger pour former l'intermédiaire cyclobutane qui pourrait se fluorurer et former le produit **3.83**. Malheureusement, nous avons observé uniquement la formation du mésylate homoallylique **3.84** qui provient de l'attaque du mésylate sur le cyclopropane et de l'expulsion d'une molécule d'eau. Ce type de réarrangement est connu avec de l'eau pour former des alcools homoallyliques.²¹⁸ Comme cela a été observé pour le tosylate, le mésylate ainsi formé n'a pas été substitué ou éliminé par un fluorure.

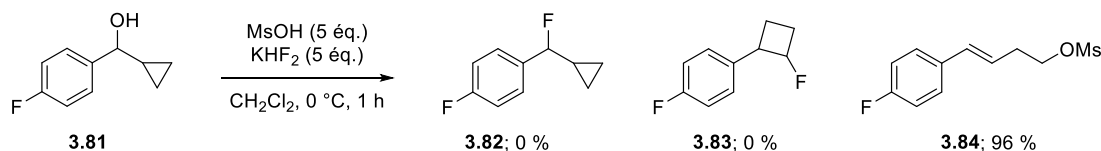


Schéma 3.37. Tentative de déoxyfluoruration de dérivé de cyclopropylméthanol

3.6 Application

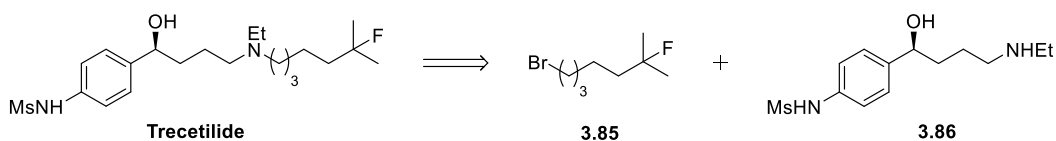
Nous nous sommes par la suite intéressés à l'utilisation de nos conditions pour la synthèse d'une molécule bioactive. Comme mentionné dans la section « Le fluor en chimie médicinale », le trecetilide est une molécule développée pour le traitement de l'arythmie cardiaque. Ce médicament contient une chaîne carbonée se terminant par un fluorure tertiaire, qui permet de ralentir sa métabolisation (Schéma i.1). Une synthèse rapportée par Pfizer permet d'obtenir le trecetilide en alkylant l'amine **3.86** par le composé bromé **3.85**. La synthèse étant convergente, l'amine et le bromure sont synthétisés en parallèle (Schéma 3.38). Évidemment, nous nous sommes intéressés à la partie fluorée de la molécule.

La synthèse rapportée par Pfizer débute avec le 5-chloropentanol. Celui-ci est tout d'abord protégé en THP (**3.87**), puis du magnésium est ajouté pour générer l'organomagnésien, qui peut réagir avec l'acétone pour former l'alcool tertiaire **3.88** dans un rendement de 56 %. Cet alcool est par la suite soumis à des conditions de déoxyfluoruration grâce au DAST. Le produit **3.89** est obtenu dans un très bon rendement, mais la réaction doit se dérouler à -78 °C. Une purification

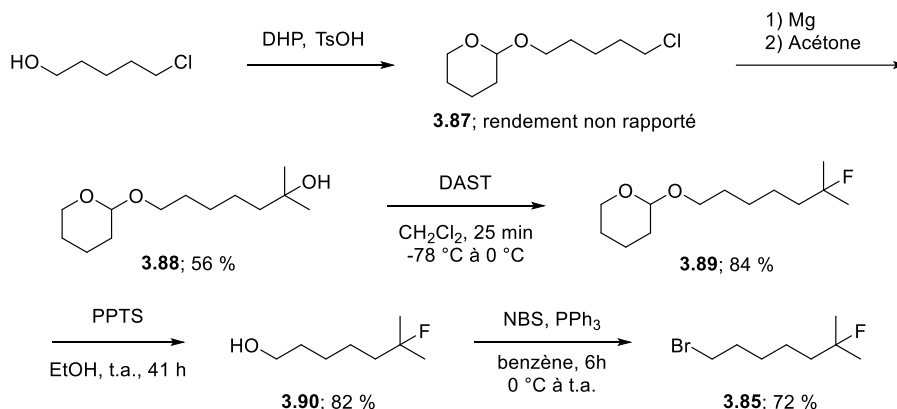
²¹⁸ Li, P. F.; Yi, C. B.; Qu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5012–5021.

sur gel de silice doit par la suite avoir lieu. La synthèse se poursuit avec la déprotection du THP, puis une bromation de l'alcool primaire pour obtenir le produit **3.85** en 5 étapes pour un rendement global de 28 % (Schéma 3.38a).²⁹ Un des problèmes de cette synthèse est la nécessité de faire l'étape de fluoration sur le substrat protégé, en raison de la grande réactivité du DAST. Cela rajoute donc deux étapes à la synthèse.

Nous nous sommes donc demandé si nos conditions pourraient être utilisées pour réaliser la synthèse du composé **3.85** sans utiliser de groupements protecteurs, et en minimisant le besoin de purification sur gel de silice. Nous avons donc synthétisé le bromoalcool **3.31** en deux étapes à partir de la ϵ -caprolactone. Lorsque le composé **3.31** a été soumis aux conditions réactionnelles, nous avons obtenu le composé fluoré dans un excellent rendement de 99 %, sans purification sur gel de silice. Nous pouvons donc obtenir le bromure **3.85** en trois étapes, à partir de la ϵ -caprolactone, dans un rendement global de 64 %, sans groupements protecteurs (Schéma 3.38b). À noter que la réaction de bromation n'a pas été optimisée, et qu'il s'agit de la seule étape nécessitant une purification. Cela nous permet donc de voir que nos conditions sont assez douces pour supporter la présence d'un bon groupement sortant comme le brome.



a) méthode publiée Pfizer



b) notre méthode

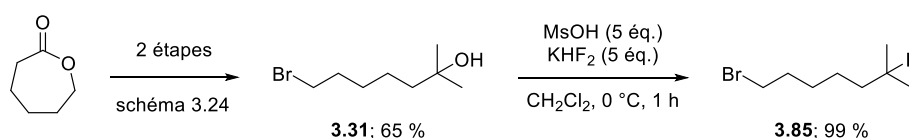


Schéma 3.38. Synthèse du précurseur de trecetilide

3.7 Études mécanistiques

Nous avons poursuivi le projet en effectuant des études mécanistiques pour mieux comprendre la réaction. Le premier test a été d'effectuer la réaction sur les deux diastéréoisomères du cyclohexanol **3.44** (Schéma 3.39). Dans les deux cas, le rendement obtenu est plus faible que les autres substrats. Les substrats cycliques avaient déjà été déterminés comme étant problématiques, mais nous avons toutefois pu isoler les substrats. Ce qui nous a surtout intéressé ici était le rapport diastéréoisomérique obtenu lors des fluorations de chacun des isomères. Dans les deux cas, nous avons obtenu le même rapport pour le produit fluoré **3.93**, soit 86 % du fluor en position axiale (composé *cis*) et 14 % du composé *trans* où le fluor est en position équatoriale. Cela suggère donc que la réaction se produit via un intermédiaire commun, ce qui conforte l'hypothèse que la réaction se produit par un mécanisme S_N1 . On observe également que le fluor semble préférer la position axiale, puisqu'il s'agit du produit formé majoritairement dans tous les cas où nous avons pu analyser les rapports diastéréoisomériques pour les fluorures cycliques.

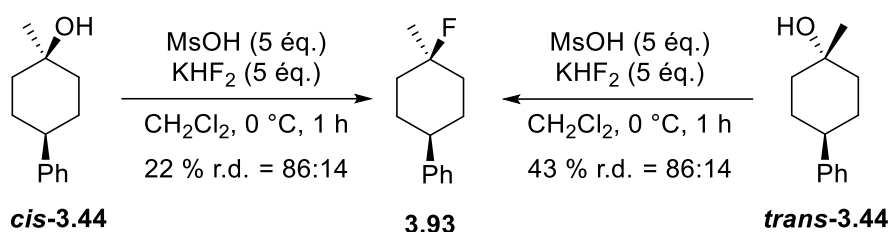


Schéma 3.39. Étude de la diastéréosélectivité lors de la réaction de déoxyfluoruration

Lors de l'optimisation, nous observions la formation de l'alcène comme produit secondaire, mais seulement dans les réactions effectuées à température ambiante. Dans nos conditions optimisées, à 0 °C, l'alcène n'a pas été observé, à l'exception de quelques substrats où la fluoration n'avait pas fonctionné (Schéma 3.33). Nous avons émis l'hypothèse que la réaction pourrait procéder par une élimination de l'alcool pour former l'alcène, puis que ce dernier pourrait être hydrofluoré.

Pour cela, nous avons synthétisé quelques produits qui permettront d'identifier différents intermédiaires de la réaction. Tout d'abord, nous avons synthétisé l'alcool **3.1** marqué au deutérium (Schéma 3.40). Pour ce faire, nous avons effectué la déprotonation de l'ester **3.4** puis l'ajout de D₂O a permis d'obtenir l'ester *d*-**3.4** avec une incorporation en deutérium de 80 %. La suite de la synthèse est la même que pour la version non deutérée, soit l'ajout du réactif de Grignard pour obtenir l'alcool tertiaire *d*-**3.1** dans un rendement de 88 %, toujours avec un marquage isotopique de 80 %.

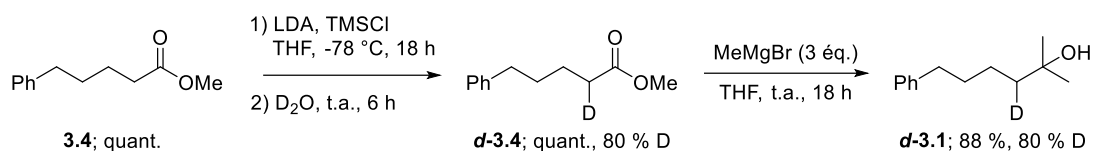


Schéma 3.40. Synthèse d'un alcool enrichi en deutérium

Nous avons également synthétisé des alcènes dérivés de notre alcool modèle (Schéma 3.41). Par une élimination acide, il a été possible d'obtenir l'alcène trisubstitué **3.91** dans un rendement de 74 %. Le produit contient toutefois 10 % de l'alcène disubstitué **3.92** qu'il n'a pas été possible de séparer. Pour obtenir l'alcène 1,1-disubstitué **3.92**, nous avons effectué une réaction de Wittig à partir de la cétone **3.7**.

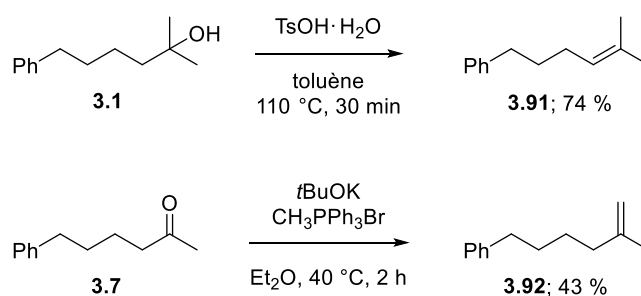


Schéma 3.41. Synthèse de deux isomères d'alcènes

Pour déterminer si l'alcène se forme au cours de la réaction, nous avons utilisé l'alcool **d-3.1** enrichi en deutérium. Lorsque celui-ci a été soumis aux conditions de fluoruration, nous avons obtenu le produit fluoré **d-3.2** dans un très bon rendement de 86 % (Schéma 3.42). Toutefois, nous avons observé une perte importante de la teneur en deutérium, puisque seulement 35 % du produit fluoré est deutéré à la fin de la réaction. Bien que nous n'ayons pas observé d'alcènes à la fin de la réaction, cette importante diminution en deutérium permet de supposer que l'alcool est éliminé pour former l'alcène. L'élimination peut avoir lieu par l'hydrogène, pour former l'alcène deutéré **d-3.91**, ou par le deutérium pour former l'alcène non deutéré **3.91**. Par la suite, une hydrofluoration a lieu pour incorporer un hydrogène et un fluor. Lorsque l'hydrofluoration a lieu sur l'alcène non deutéré, le produit fluoré obtenu à la fin de la réaction sera donc non deutéré.

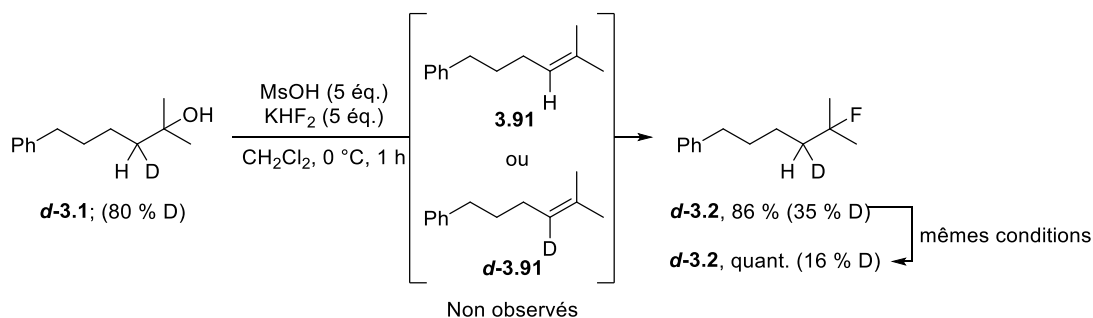


Schéma 3.42. Étude de la fluoruration de l'alcool deutéré

Étonnamment, si le produit fluoré **d-3.2** marqué au deutérium à 35 % est resoumis aux conditions de la réaction, le produit fluoré est récupéré en entier, mais seulement 16 % du produit est maintenant marqué en deutérium. Cela montre donc que dans les conditions réactionnelles, l'alcène et le fluorure sont en équilibre.

Pour confirmer que l'alcène est bien un intermédiaire possible, nous avons testé la réaction directement sur les deux régioisomères possibles lors de l'élimination de l'alcool (**3.91** et **3.92**) (Schéma 3.43). Dans les deux cas, le produit fluoré **3.2** a été obtenu dans un excellent rendement de 94 %. Cela prouve donc que l'alcène peut être un intermédiaire de la réaction.

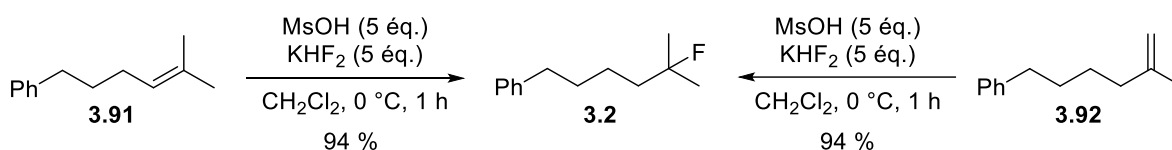


Schéma 3.43. Hydrofluoration d'alcènes avec les conditions de déoxyfluoration

Par la suite, nous nous sommes intéressés à la sélectivité de notre réaction. Nous savons que les alcools primaires et secondaires ne réagissent pas dans nos conditions, mais nous avons voulu savoir si nous pouvions fluorer un alcool tertiaire en présence d'un alcool primaire. Pour ce faire, nous avons utilisé le diol **3.14** (Schéma 3.44). Malheureusement, nous n'avons observé que des traces du produit fluoré à la fin de la réaction, ainsi que des produits d'oligomérisation non fluorés. Cela vient probablement de l'attaque de l'alcool primaire sur le carbocation formé. Toutefois, en diluant la réaction à une concentration de 0,05 molaire, nous avons été en mesure d'obtenir le produit monofluoré **3.90** dans un rendement de 58 %. Aucune fluoration n'a été observée sur l'alcool primaire.

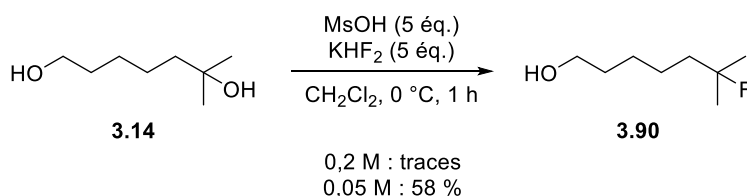


Schéma 3.44. Étude de la régiosélectivité de la réaction

Enfin, nous avons voulu évaluer la stabilité du produit fluoré. En resoumettant le produit **3.2** dans les conditions de réaction, 97 % du produit fluoré est récupéré (Schéma 3.45).

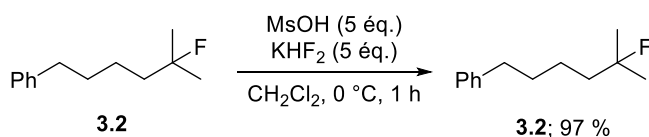


Schéma 3.45. Étude de la stabilité des fluorures tertiaires

Cependant, si la source de fluorure est omise, et que le composé fluoré tertiaire est mis en présence de l'acide seulement, une dégradation complète est observée. Cela suggère donc que la liaison C–F peut être activée par l'acide. En présence de fluorure, cela permet de régénérer le produit, mais en absence de celui-ci, le produit se dégrade. Des analyses en spectrométrie de masse ont permis de déterminer que de l'oligomérisation avait lieu. Pour étudier la stabilité du produit, nous avons testé une série d'acide pour voir leur effet sur le produit **3.2** (Tableau 3.11). L'acide sulfurique a montré les mêmes effets que l'acide mésoylique, c'est-à-dire la dégradation complète du produit via l'oligomérisation. Un acide plus faible comme l'acide acétique n'a eu aucun effet, et le produit fluoré a été récupéré intact. Enfin, l'acide trifluoroacétique a plutôt produit de la substitution. En effet, le trifluoroacétate tertiaire **3.94** a été observé dans un rapport 2,3:1 avec le fluorure tertiaire **3.2**

Tableau 3.11. Étude de la stabilité du fluorure tertiaire en présence d'acide



Entrée	Acide	Produit
1	MsOH	Oligomérisation
2	H ₂ SO ₄	Oligomérisation
3	AcOH	3.2 intact
4	CF ₃ COOH	Substitution ^[a]

[a] Formation du trifluoroacétate tertiaire **3.94** dans un rapport 2,3:1 avec le fluorure **3.2**

Ces différents tests nous ont permis de proposer un mécanisme (Schéma 3.46). Tout d'abord, l'alcool est protoné et une molécule d'eau est perdue pour former le carbocation tertiaire. À ce stade, un fluorure peut attaquer pour former le produit désiré par un mécanisme de type S_N1. En parallèle, un proton peut s'éliminer pour former l'alcène par un mécanisme de type E1. L'alcène ainsi formé peut tout de même reformer le carbocation en milieu acide, qui peut éventuellement former le produit fluoré. Également, nous avons démontré que le produit fluoré peut également interagir avec l'acide pour reformer le carbocation. Bref, un équilibre existe entre l'alcène et le composé fluoré. Toutefois, dans nos conditions optimisées, l'équilibre est déplacé vers le fluorure puisque l'alcène n'est pas observé sur la grande majorité des substrats testés. De plus, dans certains cas, la conversion des produits n'était pas complète et de l'alcool était observé

dans le mélange réactionnel à la fin de la réaction. Cela suggère donc que la réaction d'hydrofluoration est plus rapide que la réaction d'élimination.

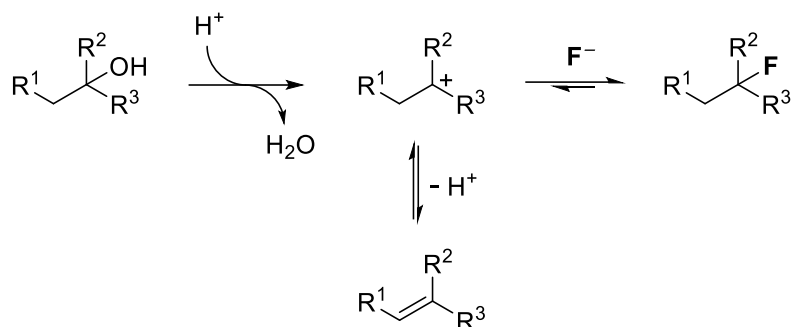


Schéma 3.46. Mécanisme proposé pour la réaction de déoxyfluoration

3.8 Extension de la réaction

3.8.1 Fluoration d'autres groupements fonctionnels

Considérant le mécanisme que nous proposons, nous pouvons émettre l'hypothèse que d'autres groupements pourraient être fluorés. En effet, si nous utilisons des groupements qui peuvent former le carbocation en milieu acide, nous devrions être en mesure d'obtenir le produit fluoré dans les mêmes conditions réactionnelles. Nous avons donc synthétisé quelques molécules que nous estimions compatibles avec ce mécanisme (Schéma 3.47). À partir de l'alcool **3.1**, nous avons synthétisé l'éther silylé **3.95**, l'acétate tertiaire **3.96** et l'éther méthylique **3.97**. Nous avons également utilisé nos conditions d'hydrochloration développées dans le deuxième projet pour effectuer la synthèse du chlorure tertiaire **3.98**.

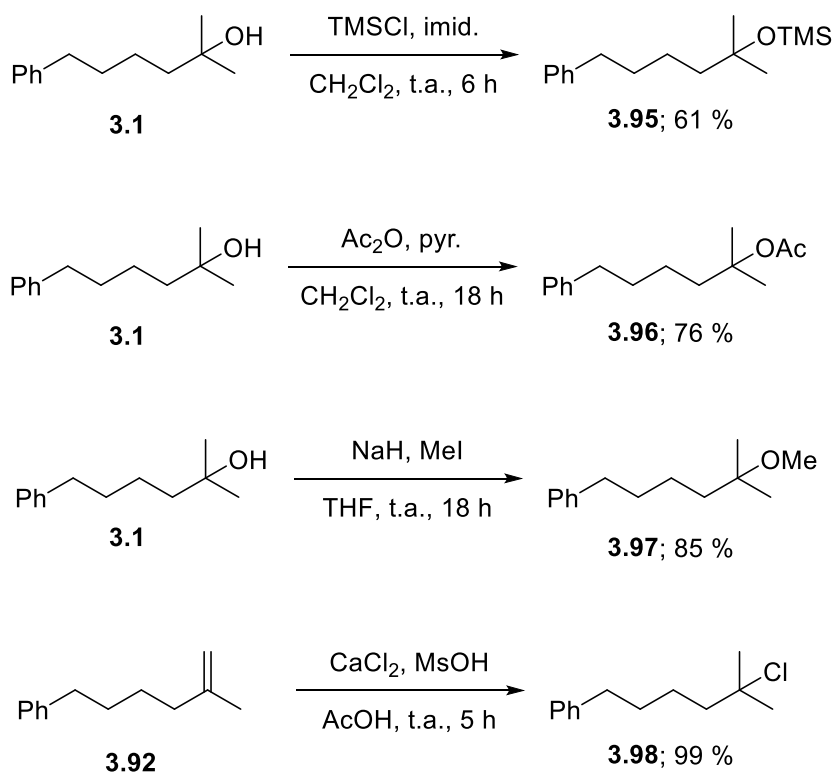
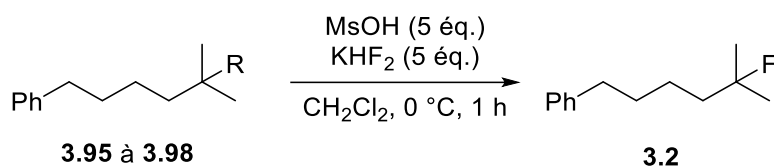


Schéma 3.47. Synthèse de dérivés d'alcools tertiaires

Une fois ces composés synthétisés, nous les avons soumis aux mêmes conditions réactionnelles que pour les alcools (Tableau 3.12). L'éther silylé a été converti en fluorure dans un excellent rendement de 97 %. Pour cette réaction, le mécanisme le plus probable est une déprotection *in situ* du groupement silylé pour donner l'alcool, qui peut par la suite être déoxyfluoré. L'acétate tertiaire a également fourni le produit fluoré dans un excellent rendement, via la perte d'une molécule d'acide acétique. Le méthoxy a pu être converti en produit fluoré, mais cette fois-ci avec un rendement de 65 %. À noter que les conditions n'ont pas été réoptimisées pour ces produits de départ. Ce rendement pourrait donc potentiellement être amélioré en réalisant une optimisation. Enfin, le chlorure tertiaire est resté inerte face aux conditions de fluoration. Cela semble donc montré que contrairement au fluorure tertiaire, qui réagit avec l'acide via la rupture de la liaison C–F, la liaison C–Cl n'est pas impactée par la présence de l'acide. La transformation d'un chlorure tertiaire en fluorure est très peu développée, une seule méthode efficace, publiée en novembre 2023, est connue pour faire cette transformation.²¹⁹

²¹⁹ Wang, Z.-Y.; Freas, D. J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 25093–25097.

Tableau 3.12. Fluoration de dérivés d'alcools



Entrée	Groupe ment R	Rendement (%)
1	OTMS	97
2	OAc	91
3	OMe	65
4	Cl	0

3.8.2 Hydrofluoration d'alcènes

Finale ment, comme cette méthode fait intervenir l'hydrofluoration d'alcènes, nous avons voulu la comparer avec notre méthode développée au cours du premier projet. Lors de l'hydrofluoration de l'alcène **1.36** avec les conditions du premier projet, nous avons obtenu le produit **1.64** dans un rendement RMN de 79 %, mais seulement 49 % de produit avait pu être isolé en raison de problème de purification. Avec les conditions développées pour la déoxyfluoration, le produit **1.64** est obtenu dans un rendement quantitatif, sans besoin de purification. Ces conditions semblent donc être plus performantes pour l'hydrofluoration que nos premières conditions (Schéma 3.48).

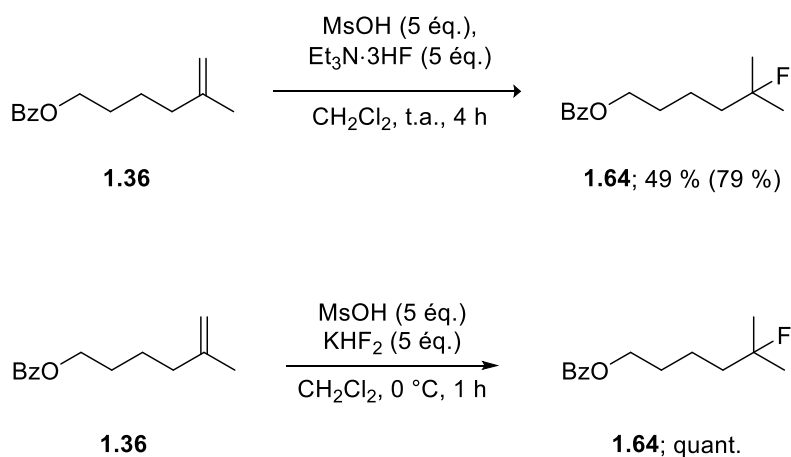


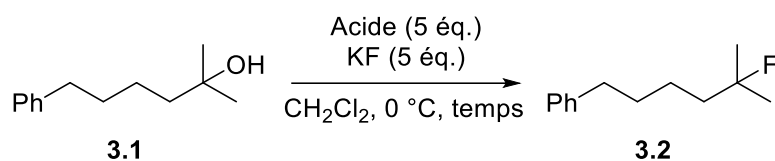
Schéma 3.48. Comparaison entre les conditions d'hydrofluoration et de déoxyfluoration

3.9 Radiofluoration

À la suite de la présentation de ce projet à une conférence, nous avons entamé une collaboration avec le professeur Thierry Billard de l'Université de Lyon. Une des spécialités de son groupe de recherche est le radiomarquage de molécules organiques. Nous avons établi que la réaction de déoxyfluoration serait intéressante pour le développement d'une réaction de radiofluoration. Tout d'abord, le temps de notre réaction est très court, une heure, ce qui est nécessaire pour le marquage au fluor 18, étant donné le temps de demi-vie de 109 minutes. De plus, notre réaction est simple à mettre en place, et les purifications, des extractions liquides-liquides suivies, si nécessaire, d'une filtration sur silice, sont très rapides. Enfin, les alcools de départ sont facilement accessibles.

Malgré cela, quelques paramètres doivent tout de même être modifiés. Notamment, la source de fluorure que nous employons, le KHF_2 , n'est pas facilement disponible en version ^{18}F . La source communément employée est plutôt le KF . Nous avons donc procédé à quelques tests pour obtenir des conditions qui permettraient d'obtenir de très bons rendements dans des conditions similaires (Tableau 3.13). En substituant simplement le KHF_2 par du KF , nous observons une diminution considérable du rendement. Nous avons émis l'hypothèse que puisque le fluorure de potassium est beaucoup plus basique que le bifluorure de potassium, une réaction acide-base se produit entre l'acide métylique et le KF pour former le sel de métylate, ainsi que du KHF_2 . Il y a donc consommation de l'acide qui empêche la protonation de l'alcool. Pour contourner ce problème, nous avons envisagé que l'utilisation d'un acide diprotique pourrait permettre la formation *in situ* de KHF_2 , tout en conservant un acide fort dans le milieu. Ainsi, l'utilisation d'acide sulfurique devrait former du bisulfate de potassium et du bifluorure de potassium, qui pourraient effectuer la réaction de déoxyfluoration. Comme prévu, l'acide sulfurique a permis d'obtenir le produit fluoré **3.2** dans un excellent rendement de 95 %. Nous avons également pu diminuer le temps de réaction à 5 minutes tout en conservant un excellent rendement.

Tableau 3.13. Optimisation de la source d'acide pour la déoxyfluoruration en présence de fluorure de potassium



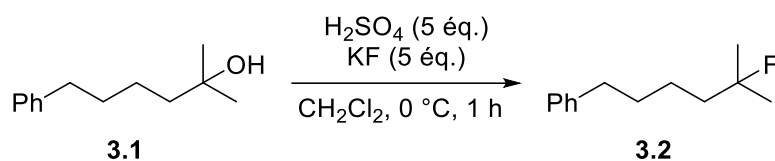
Entrée	Acide	Temps (min)	Rendement (%) ^[a]
1	MsOH	60	45
2	H ₂ SO ₄ ^[b]	60	95
3	H ₂ SO ₄	5	94
4 ^[c]	KHSO ₄	60	0

[a] Estimé par RMN ¹H et ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotoluène comme étalon interne. [b] Acide sulfurique concentré 97 % [c] KHF₂ est utilisé comme source de fluorure

Pour tester notre hypothèse de formation de KHSO₄, nous avons effectué la réaction avec du KHSO₄ et du KHF₂. Malheureusement, aucune conversion n'a été observée à la suite de cette réaction. Cela semble donc suggérer que ce ne sont pas les espèces actives de cette réaction. Malgré cela, les conditions avec l'acide sulfurique fournissent le produit dans un excellent rendement.

Nous avons donc fourni ces conditions au professeur Billard pour qu'il puisse tenter de les appliquer en version ¹⁸F. Cependant, il a observé que les appareils utilisés pour la radiofluoruration ne sont pas compatibles avec le dichlorométhane. Nous avons donc dû refaire une étape d'optimisation pour tenter de modifier le solvant (Tableau 3.14). Outre le dichlorométhane, le 1,2-dichloroéthane et le chloroforme ont permis d'obtenir le produit fluoré, mais dans des rendements un peu plus faibles. Le toluène a aussi permis d'obtenir le produit, mais dans un rendement faible. D'autres solvants comme l'acétate d'éthyle, le nitrométhane ou le *N*-méthylpyrrolidone n'ont pas permis d'obtenir le produit. Considérant que l'acide acétique a permis d'obtenir de bons rendements dans le deuxième projet, nous l'avons testé pour cette réaction. Par contre, la réaction a dû être effectuée à température ambiante puisque le point de fusion de ce solvant est de 17 °C. Nous avons également testé l'anhydride acétique et l'acide propionique, mais sans succès.

Tableau 3.14. Optimisation du solvant pour la déoxyfluoration avec le fluorure de potassium



Entr\u00e9e	Solvant	Conversion (%) ^[a]	Rendement (%) ^[a]
1	CH ₂ Cl ₂	100	94
2	1,2-DCE	100	74
3	CHCl ₃	99	67
4	Tolu\u00e8ne	55	21
5	EtOAc	15	1
6	MeNO ₂	99	0
7	NMP	-- ^[b]	0
8 ^[c]	AcOH	40	5
9	Ac ₂ O	-- ^[b]	0
10	EtCOOH	0	0

[a] Estim\u00e9 par RMN ¹H et ¹⁹F avec le 2-fluoro-4-nitrotolu\u00e8ne comme \u00e9talon interne. [b] Conversion non mesur\u00e9e [c] R\u00e9action \u00e0 t.a. en 5 minutes.

\u00c9tant donn\u00e9 que seul des solvants chlor\u00e9s sont compatibles avec cette r\u00e9action, et que ceux-ci ne sont pas compatibles avec les kits d'automatisation de radiofluoration, le professeur Billard poursuit ses essais en effectuant des tests manuellement.

En parall\u00e8le, nous avons test\u00e9 ces conditions sur divers substrats pour tester bri\u00e8vement l'\u00e9tendue de la r\u00e9action. Nous avons observ\u00e9 que pour certains substrats, le temps de 5 minutes n'\u00e9tait pas suffisant pour obtenir une bonne conversion (Sch\u00e9ma 3.49). Il semble que ce soient les substrats comportant des h\u00e9t\u00e9roatomes qui n\u00e9cessitent un plus long temps de r\u00e9action.

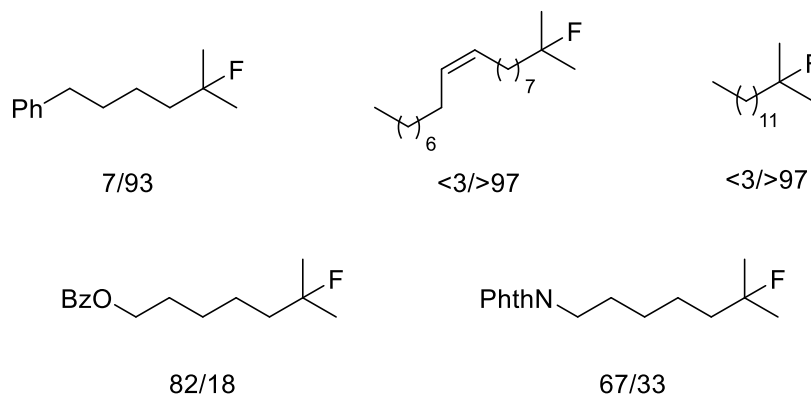
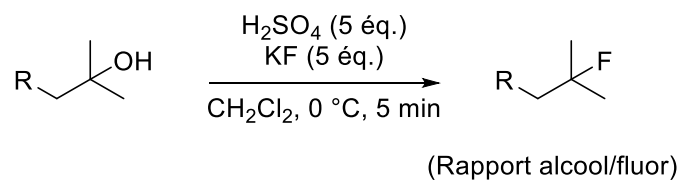


Schéma 3.49. Effet du temps de réaction sur la conversion

Nous avons donc utilisé un temps d'une heure pour ces substrats (Schéma 3.50). Les rendements obtenus sont généralement plus faibles que ceux obtenus avec la méthode MsOH/KHF₂. Toutefois, avec cette méthode, la pyridine peut être fluorée, mais dans un rendement faible (**3.72**). Les conditions peuvent également être appliquées sur un alcène (**3.99**) et un acétate (**3.96**), comme avec les conditions MsOH/KHF₂.

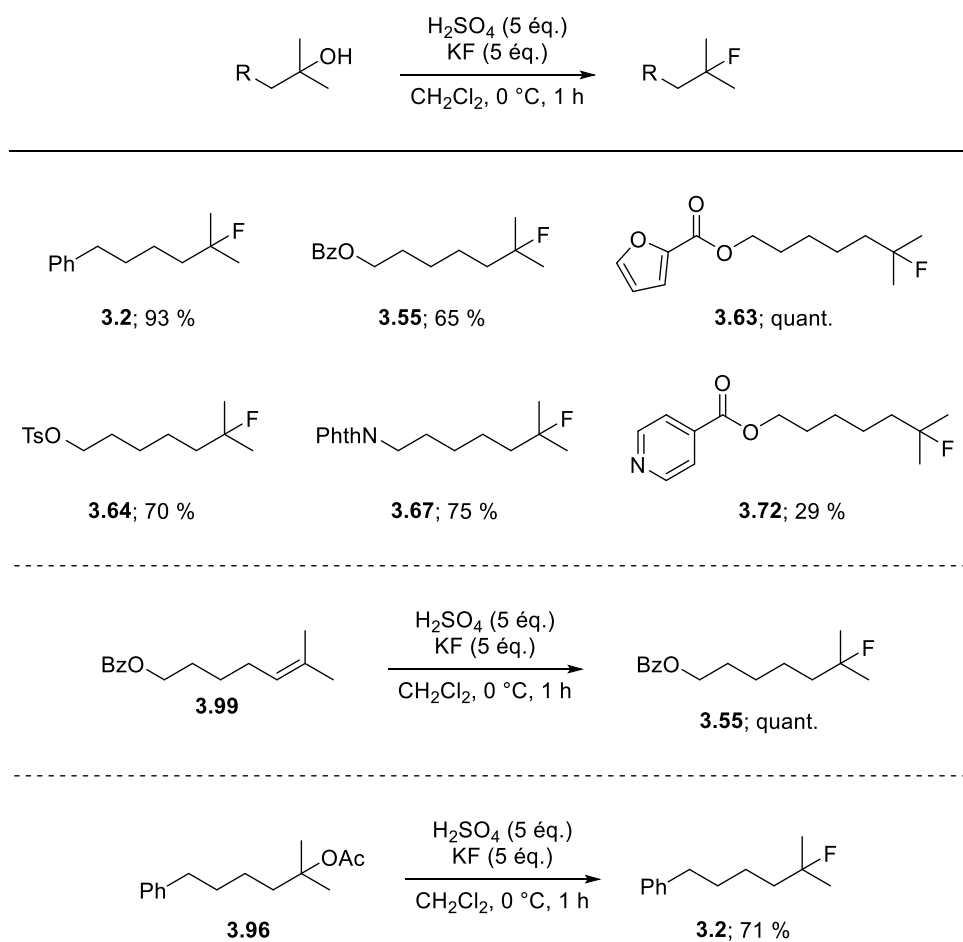


Schéma 3.50. Étendue de la réaction de déoxyfluoruration employant du fluorure de potassium

3.10 Conclusion

L'objectif de ce troisième projet était de développer une réaction permettant l'incorporation d'atome de fluor à partir de produits facilement accessibles : des alcools. Pour ce faire, nous avons utilisé les conditions précédemment développées pour l'hydrofluoruration d'alcènes, que nous avons optimisées pour cette nouvelle réaction. Nous avons ainsi pu développer des conditions de déoxyfluoruration qui emploient des réactifs beaucoup plus sécuritaires et peu coûteux.²²⁰

Ces conditions ont pu être appliquées avec succès sur 23 alcools, pour fournir les produits fluorés dans un rendement moyen de 85 % (Schéma 3.51). Nous avons pu montrer une bonne compatibilité avec plusieurs groupements fonctionnels. Nous avons pu utiliser notre méthode pour la synthèse d'un précurseur du trecetilide, un composé étudié par Pfizer pour le traitement de l'arythmie cardiaque.

²²⁰ Bertrand, X.; Pucheault, M.; Chabaud, L.; Paquin, J.-F. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 14527–14539.

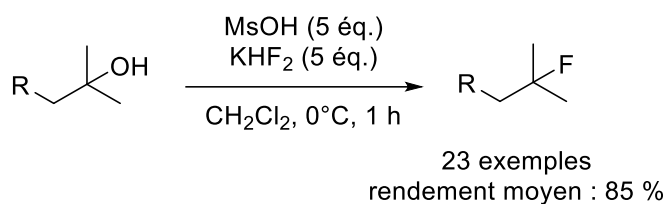


Schéma 3.51. Réaction développée pour la déoxyfluoration

Notre méthode n'est applicable qu'aux alcools tertiaires, ce qui en fait une méthode complémentaire aux autres méthodes communément utilisées qui fonctionnent généralement très bien pour les alcools primaires et secondaires. Dans les conditions optimisées, nous n'observons pas la formation de l'alcène qui est le produit secondaire formé avec les autres méthodes sur les alcools tertiaires.

Des études mécanistiques ont été effectuées, ce qui nous a permis de mieux comprendre la réaction. Nous avons ainsi pu comprendre que la réaction se déroule via un tandem élimination/hydrofluoration. Cela veut donc dire que plutôt que d'éviter la formation de l'alcène, qui est le problème des autres méthodes, nous favorisons sa formation, mais nos conditions sont en mesure de convertir l'alcène en produit fluoré ce qui règle le problème de la réaction secondaire.

Les études mécanistiques ont également permis d'étendre cette réaction à d'autres substrats. Nous avons ainsi pu fluorer des éthers silylés, des esters et des éthers. Par contre, la transhalogénéation du chlorure vers le fluorure n'a pas été possible. Ces conditions ont également permis de faire l'hydrofluoration d'alcènes, avec des rendements plus élevés que ceux obtenus avec les conditions développées lors du premier projet.

Enfin, nous avons également tenté d'adapter notre méthode pour les rendre compatibles avec des conditions de radiofluoration. Nous avons donc changé notre source de fluorure pour du KF, qui est disponible en version ^{18}F , ainsi que notre source d'acide, l'acide sulfurique, pour conserver de bons rendements. Malheureusement, les solvants utilisés pour la réaction ne sont pas compatibles avec les appareils de radiofluoration. Des tests manuels sont toujours en cours par notre collaborateur, le professeur Thierry Billard, à l'université de Lyon.

3.11 Partie expérimentale

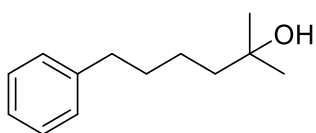
3.11.1 General information.

The following includes general experimental procedures, specific details for representative reactions, isolation and spectroscopic information for the new compounds prepared. All

commercial compounds were used as received. Solvents were used as purchased unless stated as dry. THF and CH₂Cl₂ were purified using a Vacuum Atmospheres Inc. Solvent Purification System. All air and water sensitive reactions were carried out under argon atmosphere. Reactions were monitored by TLC on pre-coated plates (Silicycle silica gel 60 Å F254 230-240 mesh) and products were visualized under 254 nm UV light followed by staining with KMnO₄, PMA or vanillin when appropriate. Purification by flash column chromatography was carried out on silica gel (Silicycle silica gel 60 Å F254). NMR spectra were recorded on an Agilent DD2 500 MHz spectrometer, on a Varian Inova 400 MHz spectrometer or on a Bruker Ultrashield 300 MHz in the indicated solvent at 298 K. Chemical shifts for ¹H and ¹³C spectra are reported on the delta scale in ppm and were referenced to residual solvent references or internal TMS reference. For ¹⁹F spectra, calibration was performed using a unified scale.¹⁸¹ Resonances are reported as follows: chemical shift (δ ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, p = quintet, nonet = nonaplet, m = multiplet, br. s = broad signal, app. = apparent or a combination of the above), coupling constant (Hz), integration. NMR yields were determined by ¹⁹F NMR analysis of the crude mixture after work-up using 2-fluoro-4-nitrotoluene as the internal standard. High-resolution mass (HRMS) spectra were obtained on a LC/MS-TOF Agilent 6210 using electrospray ionization (ESI) or atmospheric pressure photoionization (APPI). Infrared spectra were recorded on an ABB MB3000 FT-IR spectrometer. Mass spectra were performed by the CESAMO (Bordeaux, France) on a Qexactive mass spectrometer (Thermo). The instrument is equipped with an ESI source and spectra were recorded in the positive mode. The spray voltage was maintained at 3200 V and capillary temperature set at 320 °C. Samples were introduced by injection through a 20 μL sample loop into a 300 μL/min flow of methanol from the LC pump. Field desorption (FD) spectra were performed by the CESAMO (Bordeaux, France). The measurements were carried out on a TOF mass spectrometer AccuTOF GCv using an FD emitter with an emitter voltage of 10 kV. One to two microliters solution of the compound is deposited on a 13 mm emitter wire.

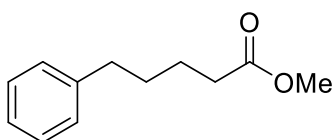
3.11.2 Synthesis of starting material.

General procedure G: Alcohol coupling. 1,1'-Carbonyldiimidazole (CDI, 1.1 equiv.) was added to a solution of the corresponding acid (1.1 equiv.) in CH₂Cl₂ (0.2 M) at 0 °C. The reaction was stirred at room temperature for one hour, then a solution of **3.14** (1 equiv.) in CH₂Cl₂ was added and stirred for 18 hours. The reaction was then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the corresponding compounds.



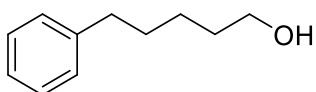
2-Methyl-6-phenylhexan-2-ol (3.1)

A solution of methylmagnesium bromide (3 M in Et₂O, 4.67 mL, 3 equiv.) was added dropwise at 0 °C on a solution of methyl 5-phenylpentanoate (**3.4**, 895 mg, 4.65 mmol) in THF (9 mL, 0.5 M) under argon. The reaction was allowed to warm back to 20 °C and stirred for 18 h. The reaction was then brought back to 0 °C and a saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (820 mg, 4.26 mmol, 92%) as a colorless oil without further purification. IR (ATR, diamond), $\nu = 3365, 2968, 2933, 1496, 1465, 1455, 1377, 1076, 1052, 740, 697 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 3H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 1.65 (p, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 1.58 – 1.35 (m, 4H), 1.21 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.8, 128.5, 128.4, 125.8, 71.1, 43.9, 36.1, 32.2, 29.4, 24.2; HRMS-FI calcd for C₁₃H₁₈ [M–H₂O]⁺ 174.1409 found 174.1415.



Methyl 5-phenylpentanoate (3.4)

Four drops of sulfuric acid were added to a solution 5-phenylpentanoic acid (891.2 mg, 5.0 mmol, 1 equiv.) in methanol (5 mL, 1 M). The reaction was stirred at reflux in an oil bath for 3 hours. Methanol was removed under reduced pressure and the resulting mixture was dissolved in ethyl acetate. The reaction was then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound as a colorless oil quantitatively without further purification (961 mg, 5.0 mmol, quant.). Spectroscopic data are in accordance with literature.²²¹ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.23 – 7.14 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.71 – 2.56 (m, 2H), 2.40 – 2.28 (m, 2H), 1.76 – 1.59 (m, 4H).

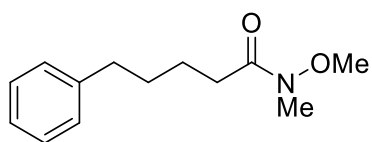


5-Phenylpentan-1-ol (3.5)

A solution of methyl 5-phenylpentanoate (**3.4**, 384 mg, 2.0 mmol, 1 equiv.) in THF (3 mL) was added over a solution of lithium aluminium hydride (190 mg, 5.0 mmol, 2.5 equiv.) in THF (5 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 6 hours at room temperature, then cooled to 0 °C and Et₂O was added. 0.2 mL of water was added, followed by 0.2 mL of an aqueous 15% NaOH solution and 0.6 mL of water. The mixture brought back to room temperature, stirred for 15 minutes then Na₂SO₄ was added and the mixture was stirred for another 15 minutes. The solution was filtered and concentrated under reduced pressure to afford

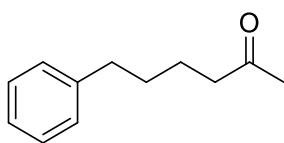
²²¹ Shukla, P.; Hsu, Y. C.; Cheng, C. H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 655–658.

the titled compound as a colorless oil (303 mg, 1.85 mmol, 92%) without further purification. Spectroscopic data are in accordance with literature.²²² ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.22 (m, 2H), 7.20 – 7.09 (m, 3H), 3.64 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.75 – 1.55 (m, 4H), 1.49 – 1.32 (m, 3H).



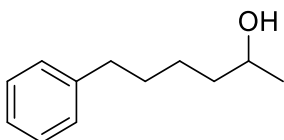
N-methoxy-N-methyl-5-phenylpentanamide (3.6)

1,1'-Carbonyldiimidazole (CDI, 892 mg, 5.5 mmol, 1.1 equiv.) was added to a solution of 5-phenylpentanoic acid (980 mg, 5.5 mmol, 1.1 equiv.) in CH₂Cl₂ (25 mL, 0.2 M) at 0 °C. The reaction was stirred at room temperature for one hour, then *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (488 mg, 5 mmol, 1 equiv.) was added and stirred for 18 hours. The reaction was then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the the titled compound without further purification (1.10 g, 5 mmol, quant.). Spectroscopic data are in accordance with literature.²²³ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.19 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.77 – 2.66 (m, 2H), 2.57 – 2.45 (m, 2H), 1.85 – 1.67 (m, 4H).



6-phenylhexan-2-one (3.7)

A solution of methylmagnesium bromide (3 M in Et₂O, 1.5 mL, 4.5 mmol, 3 equiv.) was added dropwise at 0 °C on a solution of *N*-methoxy-*N*-methyl-5-phenylpentanamide (**3.6**, 664 mg, 3 mmol) in THF (15 mL, 0.2 M) under argon. The reaction was allowed to warm back to 20 °C and stirred for 4 h. The reaction was then brought back to 0 °C and a saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (518 mg, 2.94 mmol, 98%) as a colorless oil without further purification. Spectroscopic data are in accordance with literature.²²⁴ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.26 (m, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 2.78 – 2.58 (m, 2H), 2.55 – 2.40 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.77 – 1.58 (m, 4H).



6-Phenylhexan-2-ol (3.8)

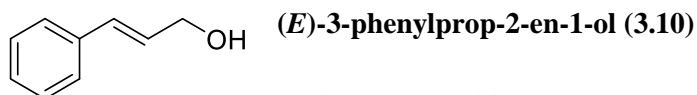
Sodium borohydride (91 mg, 2.4 mmol, 1.2 equiv.) was added to a solution of 6-phenylhexan-2-one (**3.7**, 353 mg, 2.0 mmol, 1 equiv.) in MeOH (3 mL, 0.66 M) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hour, then quenched

²²² Shing, K.-P.; Liu, Y.; Cao, B.; Chang, X.-Y.; You, T.; Che, C.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 11947–11951.

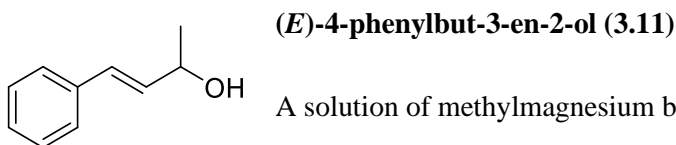
²²³ Kokotos, C. G.; Baskakis, C.; Kokotos, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8623–8626.

²²⁴ Donkor, I. O.; Li, H.; Queener, S. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 605–611.

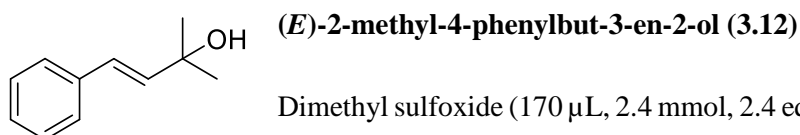
with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted with CH_2Cl_2 (3x). The organic layers were combined, dried with Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The titled compound was obtained as yellowish oil (186 mg, 1.04 mmol, 52%) without further purification. Spectroscopic data are in accordance with literature.²²⁵ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.23 – 7.12 (m, 3H), 3.91 – 3.67 (m, 1H), 2.63 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.56 – 1.30 (m, 5H), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).



Sodium borohydride (45 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv.) was added to a solution of cinnamaldehyde (132 mg, 1 mmol, 1 equiv.) in MeOH (3 mL, 0.33 M) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hour, then quenched with water and extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined, dried with Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The titled compound was obtained as a white solid (134 mg, 1 mmol, quant.) without further purification. Spectroscopic data are in accordance with literature.²²⁶ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 – 7.22 (m, 5H), 6.66 (dt, $J = 15.9, 1.6$ Hz, 1H), 6.41 (dt, $J = 15.9, 5.7$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 5.7, 1.5$ Hz, 2H).



A solution of methylmagnesium bromide (3 M in Et_2O , 1 mL, 1.5 equiv.) was added dropwise at 0 °C on a solution of (*E*)-cinnamaldehyde (264 mg, 2 mmol) in THF (4 mL, 0.5M) under argon. The reaction was allowed to warm back to room temperature and stirred for 1 h. The reaction was then brought back to 0°C and a saturated aqueous solution of NH_4Cl was added and extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined, dried with Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (287 mg, 1.94 mmol, 97%) as a yellowish oil without further purification. Spectroscopic data are in accordance with literature.²²⁷ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.22 (m, 3H), 6.61 (dd, $J = 15.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.30 (dd, $J = 15.9, 6.4$ Hz, 1H), 4.53 (pd, $J = 6.4, 1.2$ Hz, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).



Dimethyl sulfoxide (170 μL , 2.4 mmol, 2.4 equiv.) was added to a solution of oxalyl chloride (100 μL , 1.2 mmol, 1.2 equiv.) in dichloromethane (4 mL, 0.25 M) at -78°C. After 10 minutes, (*E*)-4-Phenyl-3-buten-2-ol (**3.11**, 148 mg, 1 mmol) was

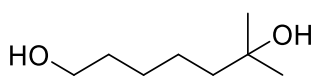
²²⁵ Munnuri, S.; Adebessin, A. M.; Paudyal, M. P.; Yousufuddin, M.; Dalipe, A.; Falck, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18288–18294.

²²⁶ Shaikh N. S.; Junge, K.; Beller, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5429–5432.

²²⁷ Onaran, M. B.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8136–8141.

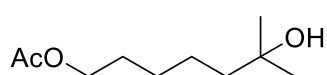
added as a solution in dichloromethane (1 mL, 1 M). The reaction was stirred for 30 minutes, and then triethylamine (840 μ L, 6 mmol, 6 eq.) was added. The reaction was allowed to warm back to room temperature and stirred for another 30 minutes. The reaction was quenched with a 10% aqueous HCl solution and extracted with CH_2Cl_2 (3x). The organic layers were combined, dried with Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. (*E*)-4-Phenyl-3-buten-2-one was obtained as a colorless oil (111 mg, 0.76 mmol, 76%) after purification by flash chromatography (10% EtOAc/Hexanes). Spectroscopic data are in accordance with literature.²²⁸

A solution of methylmagnesium bromide (3M in Et_2O , 0.4 mL, 1.5 eq.) was added dropwise at 0°C on a solution of (*E*)-4-Phenyl-3-buten-2-one (111 mg, 0.76 mmol) in THF (1.5 mL, 0.5M) under argon. The reaction was allowed to warm back to room temperature and stirred for 1 h. The reaction was then brought back to 0°C and a saturated aqueous solution of NH_4Cl was added and extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined, dried with Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (81 mg, 0.50 mmol, 66%) as a colorless oil after purification by flash chromatography (15% EtOAc/Hexanes). Spectroscopic data are in accordance with literature.²²⁹ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45 – 7.23 (m, 5H), 6.63 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.47 (s, 6H).



6-Methylheptane-1,6-diol (3.14)

A solution of methylmagnesium bromide (3 M in Et_2O , 20 mL, 3 equiv.) was added dropwise at 0 °C on a solution of ϵ -caprolactone (**3.13**, 2.28 g, 20 mmol) in THF (70 mL, 0.3 M) under argon. The reaction was allowed to warm back to 20 °C and stirred for 18 h. The reaction was then brought back to 0 °C and a saturated aqueous solution of NH_4Cl was added and extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined, dried with Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (2.92 g, 20 mmol, quant.) as a colorless oil without further purification. Spectroscopic data are in accordance with literature.²³⁰ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.65 (td, J = 6.6, 1.4 Hz, 2H), 1.70 – 1.55 (m, 4 H), 1.52 – 1.41 (m, 2H), 1.42 – 1.34 (m, 4H), 1.21 (s, 6H).



6-Hydroxy-6-methylheptyl acetate (3.15)

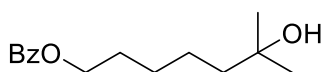
Acetic anhydride (160 μ L, 1.7 mmol, 1.7 equiv.) and pyridine (322 μ L, 4 mmol, 4 equiv.) were added on a solution of 6-methylheptane-1,6-diol (**3.14**, 146 mg, 1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL, 0.66 M) at 0 °C. The reaction was allowed to warm back to 20 °C and

²²⁸ Gottumukkala, A. L.; Teichert, J. F.; Heijnen, D.; Eisink, N.; Van Dijk, S.; Ferrer, C.; Van den Hoogenband, A.; Minnaard, A. J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3498–3501.

²²⁹ Pace, V.; Castoldi, L.; Hoyos, P.; Sinisterra, J. V.; Pregnotato, M.; Sánchez-Montero, M. J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2670–2675.

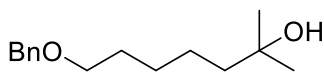
²³⁰ Friese, F. W.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9561–9564.

stirred for 7 days. Aqueous HCl (1 M) was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (153 mg, 0.81 mmol, 81%) as a colorless oil after purification by silica gel chromatography (30% EtOAc/cyclohexane). Spectroscopic data are in accordance with literature.²³¹ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.06 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.70 – 1.60 (m, 2H), 1.52 – 1.34 (m, 6H), 1.21 (s, 7H).



6-Hydroxy-6-methylheptyl benzoate (3.16)

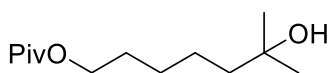
Benzoyl chloride (130 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) and triethylamine (300 μL, 2.1 mmol, 2.1 equiv.) were added on a solution of 6-methylheptane-1,6-diol (**3.14**, 146 mg, 1.0 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL, 0.5 M) at 0 °C. The reaction was allowed to warm back to 20 °C and stirred for 7 days. Aqueous HCl (1 M) was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (183 mg, 0.73 mmol, 73%) as a colorless oil after purification by silica gel chromatography (30% EtOAc/cyclohexane). Spectroscopic data are in accordance with literature.²¹⁴ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 – 8.00 (m, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 4.32 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.85 – 1.74 (m, 2H), 1.55 – 1.41 (m, 6H), 1.30 (s, 1H), 1.21 (s, 6H).



7-(Benzyloxy)-2-methylheptan-2-ol (3.17)

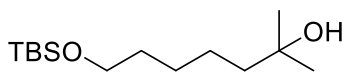
Benzyl bromide (178 μL, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) and sodium hydride (60% in mineral oil, 36 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) were added on a solution of 6-methylheptane-1,6-diol (**3.14**, 146 mg, 1.0 mmol) in THF (1.25 mL, 0.8 M) at 0 °C. The reaction was allowed to warm back to 20 °C and stirred for 20 hours. Water was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (145 mg, 0.62 mmol, 62%) as a colorless oil after purification by silica gel chromatography (30% EtOAc/cyclohexane). Spectroscopic data are in accordance with literature.²¹⁴ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.27 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.47 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.67 – 1.59 (m, 3H), 1.50 – 1.34 (m, 6H), 1.20 (s, 6H).

²³¹ Han, J. H.; Kwon, Y. E.; Sohn, J.-H.; Ryu, D. H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1673–1677.



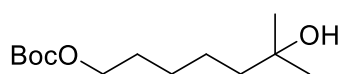
6-Hydroxy-6-methylheptyl pivalate (3.18)

Pivaloyl chloride (208 μL , 1.7 mmol, 1.7 equiv.) and pyridine (322 μL , 4 mmol, 4 equiv.) were added on a solution of 6-methylheptane-1,6-diol (**3.14**, 146 mg, 1 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL, 0.66 M) at 0 $^\circ\text{C}$. The reaction was allowed to warm back to 20 $^\circ\text{C}$ and stirred for 18 hours. Aqueous HCl (1 M) was added and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x). The organic layers were combined, dried with Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (229 mg, 0.99 mmol, 99%) as a colorless oil without further purification. IR (ATR, diamond), $\nu = 2967, 2936, 2865, 1716, 1579, 1473, 1400, 1296, 1181, 1120, 1076, 764 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.05 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.77 (br. s, 1H), 1.69 – 1.60 (m, 2H), 1.50 – 1.33 (m, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.19 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178.8, 71.1, 64.5, 44.0, 38.9, 29.4, 28.8, 27.3, 26.6, 24.1; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 253.1774 found 253.1771.



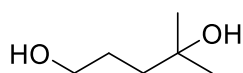
7-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylheptan-2-ol (3.19)

tert-Butyldimethylsilyl chloride (181 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.), 4-dimethylaminopyridine (DMAP, 12 mg, 0.1 mmol, 0.1 eq.) and DIPEA (255 μL , 1.5 mmol, 1.5 eq.) were added on a solution of 6-methylheptane-1,6-diol (**3.14**, 146 mg, 1 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml, 1 M). The reaction was stirred at room temperature for 4 hours, the quenched with water and extracted with CH_2Cl_2 (3x). The organic layers were combined, dried with Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in cyclohexane and filtered to obtain the title compound as a colorless oil (245 mg, 0.94 mmol, 94%). Spectroscopic data are in accordance with literature.¹⁸² ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.60 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.62 – 1.41 (m, 5H), 1.42 – 1.29 (m, 4H), 1.21 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 71.2, 63.3, 44.1, 33.0, 29.4, 26.5, 26.1, 24.3, 18.5, -5.1.



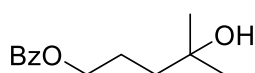
tert-butyl (6-hydroxy-6-methylheptyl) carbonate (3.20)

Zinc acetate (18 mg, 0.1 mmol, 0.1 eq) and Boc_2O (240 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq) were added on a solution of 6-methylheptane-1,6-diol (**3.14**, 146 mg, 1 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml, 1 M). The solution was heated at reflux in an oil bath and stirred for 18 hours. Water was added and the reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x). The organic layers were combined, dried with Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (173 mg, 0.7 mmol, 70%) as a colorless oil after purification by silica gel chromatography (30% EtOAc/cyclohexane). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.06 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.52 – 1.33 (m, 15H), 1.20 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.8, 71.1, 67.2, 43.9, 29.4, 28.8, 27.9, 26.5, 24.1.



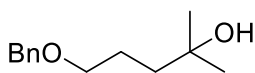
4-Methylpentan-1,4-diol (3.21)

A solution of methylmagnesium bromide (3M in Et₂O, 16.5 mL, 1.1 equiv.) was added dropwise at 0 °C on a solution of ethyl levulinate (2.16 g, 15 mmol, 1 equiv.) in THF (25 mL, 0.6 M) under argon. After 3 h, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residual colorless oil was dissolved in THF (15 mL) and added over a solution of lithium aluminium hydride (1.7 g, 45 mmol) in THF (30 mL) at 0 °C. The solution was allowed to warm to 20 °C and stirred for 18 hours. The reaction was cooled to 0 °C and Et₂O was added. 1.7 mL of water was added, followed by 1.7 mL of an aqueous 15% NaOH solution and 5 mL of water. The mixture brought back to room temperature and stirred for 15 minutes then Na₂SO₄ was added and the mixture was stirred for another 15 minutes. The solution was filtered and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (1.54 g, 13 mmol, 88%) as a colorless oil without further purification. Spectroscopic data are in accordance with literature.²³² ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.64 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 2H), 1.60 – 1.52 (m, 2H), 1.23 (s, 6H).



4-Hydroxy-4-methylpentyl benzoate (3.22)

Benzoyl chloride (130 μL, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) and triethylamine (300 μL, 2.1 mmol, 2.1 equiv.) were added on a solution of 4-methylpentan-1,4-diol (**3.21**, 118.2 mg, 1 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (2 mL, 0.5 M). The reaction was stirred for 18 hours, then quenched with 10% aq. HCl and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The titled compound was obtained after purification by silica gel chromatography (30% EtOAc/Hexanes) as a colorless oil (153 mg, 0.69 mmol, 69%). Spectroscopic data are in accordance with literature.²³³ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 – 8.01 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 4.35 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.26 (s, 6H).



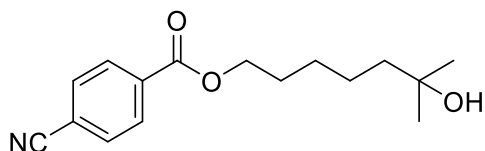
5-(Benzyloxy)-2-methylpentan-2-ol (3.23)

Sodium hydride (60% in mineral oil, 31 mg, 1.3 mmol, 1.3 equiv.) was added on a solution of 4-methylpentan-1,4-diol (**3.21**, 146 mg, 1 mmol) in DMF (3 mL, 0.33 M) at 0 °C. The reaction was stirred for 30 minutes then benzyl bromide (178 μL, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) was added. The reaction was allowed to warm back to 20 °C and stirred for 18 hours. Water was added and the mixture was extracted with EtOAc (3x). The organic layers were

²³² Xie, H.; Guo, J.; Wang, Y.-Q.; Wang, K.; Guo, P.; Su, P.-F.; Wang, X.; Shu, X.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 16787–16794.

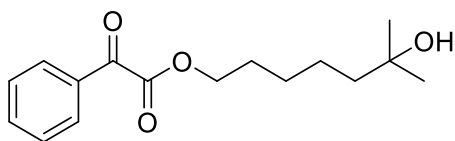
²³³ Doiuchi, D.; Nakamura, T.; Hayashi, H.; Uchida, T. *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 762–765.

combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (134 mg, 0.64 mmol, 64%) as a colorless oil. IR (ATR, diamond), $\nu = 2967, 2861, 2023, 1455, 1362, 1216, 1099, 1027, 734, 697 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.27 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.13 – 1.94 (m, 1H), 1.78 – 1.66 (m, 2H), 1.64 – 1.53 (m, 2H), 1.22 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.4, 128.5, 127.8, 127.7, 73.2, 71.1, 70.6, 40.9, 29.5, 24.9; HRMS-ESI calcd for C₁₃H₂₀O₂Na [M+Na]⁺ 231.1356 found 231.1349.



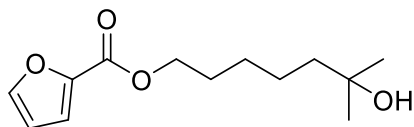
6-Hydroxy-6-methylheptyl 4-cyanobenzoate (3.24)

Following general procedure G on 1.0 mmol of 4-cyanobenzoic acid, the titled compound was obtained as a colorless oil (229 mg, 0.83 mmol, 83%) without further purification. IR (ATR, diamond), $\nu = 2968, 2936, 2862, 2233, 2022, 1722, 1394, 1275, 1108, 862, 768 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17 – 8.08 (m, 2H), 7.78 – 7.67 (m, 2H), 4.35 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.62 (br. s, 1H), 1.53 – 1.40 (m, 6H), 1.21 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.1, 134.4, 132.3, 130.2, 118.1, 116.5, 71.0, 66.0, 43.9, 29.5, 28.8, 26.7, 24.1; HRMS-ESI calcd for C₁₆H₂₁NO₃ [M+Na]⁺ 298.1414, found 298.1417.



6-Hydroxy-6-methylheptyl 2-oxo-2-phenylacetate (3.25)

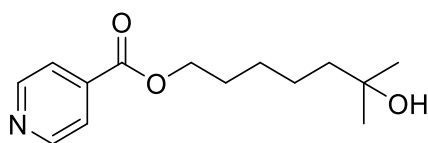
Following general procedure G on 1.0 mmol of phenylglyoxylic acid, the titled compound was obtained as a colorless oil (201 mg, 0.72 mmol, 72%) without further purification. IR (ATR, diamond), $\nu = 2968, 2938, 1728, 1691, 1247, 1199, 712 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 – 7.95 (m, 2H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 4.39 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.88 – 1.62 (m, 3H), 1.54 – 1.36 (m, 6H), 1.21 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 186.6, 164.1, 135.1, 132.6, 130.2, 129.0, 71.1, 66.4, 43.8, 29.4, 28.6, 26.5, 24.0; HRMS-ESI calcd for C₁₆H₂₂O₄Na [M+Na]⁺ 301.1410 found 301.1402.



6-Hydroxy-6-methylheptyl furan-2-carboxylate (3.26)

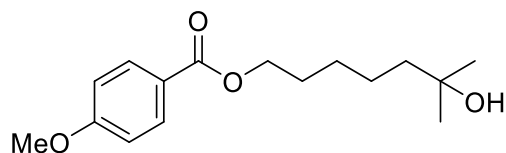
Following general procedure G on 1.0 mmol of 2-furoic acid, the titled compound was obtained as a colorless oil (150 mg, 0.62 mmol, 62%) after purification by silica gel chromatography (30% EtOAc/cyclohexane). IR (ATR, diamond), $\nu = 2968, 2935, 2867, 1715, 1473, 1400, 1377, 1296, 1181, 1120, 1076, 763 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (dd, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 3.5, 0.9 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.77 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.52 – 1.39 (m, 6H), 1.21 (s, 7H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.0, 146.3, 145.0,

117.9, 111.9, 71.1, 65.1, 43.9, 29.4, 28.8, 26.6, 24.1; HRMS-ESI calcd for C₁₃H₂₀O₄Na [M+Na]⁺ 263.1254 found 263.1241.



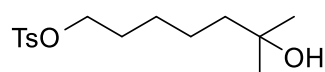
6-Hydroxy-6-methylheptyl isonicotinate (3.27)

Following general procedure G on 1.0 mmol of isonicotinic acid, the title compound was obtained as a yellowish oil (82 mg, 0.33 mmol, 33%) without further purification. IR (ATR, diamond), $\nu = 3323, 2944, 2832, 1650, 1449, 1412, 1113, 1020 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 2H), 7.83 (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H), 4.33 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 2H), 1.53 – 1.36 (m, 6H), 1.20 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.2, 150.5, 137.9, 123.1, 71.0, 66.0, 43.9, 29.4, 28.7, 26.7, 24.1; HRMS-ESI calcd for C₁₄H₂₂O₃N [M+H]⁺ 252.1594 found 252.1587.



6-hydroxy-6-methylheptyl 4-methoxybenzoate (3.28)

N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (EDC·HCl, 249 mg, 1.3 mmol, 1.3 equiv.), N-methylmorpholine (132 mg, 1.3 mmol, 1.3 equiv.) and N,N-dimethylaminopyridine (DMAP, 12 mg, 0.1 mmol, 0.1 equiv.) were added to CH₂Cl₂ (4 mL, 0.25 M) at 0 °C, followed by 4-methoxybenzoic acid (152 mg, 1 mmol, 1 equiv.). 6-methylheptane-1,6-diol (**3.14**, 175 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv.) was added, and the reaction was warmed to room temperature and stirred overnight. The organic layer was then washed twice with aq. HCl (10%), once with sat. aq. NaHCO₃ and once with brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (30% EtOAc/Hexanes) afforded the final product (186 mg, 0.66 mmol, 66%). IR (ATR, diamond), $\nu = 3464, 2964, 2935, 1709, 1605, 1512, 1275, 1254, 1167, 1101, 1028, 770 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.01 – 7.97 (m, 2H), 6.93 – 6.89 (m, 2H), 4.29 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.81 – 1.74 (m, 2H), 1.52 – 1.41 (m, 6H), 1.21 (s, 6H); ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.6, 163.4, 131.7, 123.1, 113.7, 71.1, 64.9, 55.6, 44.0, 29.4, 28.9, 26.8, 24.2; HRMS-ESI calcd for C₁₆H₂₈NO₄ [M+NH₄]⁺ 298.2013 found 298.2010

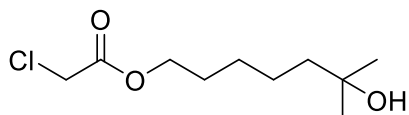


6-Hydroxy-6-methylheptyl 4-methylbenzenesulfonate (3.29)

Tosyl chloride (200 mg, 1.05 mmol, 1.05 equiv.), DMAP (12 mg, 0.1 mmol, 0.1 equiv.) and triethylamine (167 μ L, 2.1 mmol, 1.2 equiv.) were added on a solution of 6-methylheptane-1,6-diol (**3.14**, 146 mg, 1.0 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL, 0.5 M) at 0 °C. The reaction was allowed to warm back to 20 °C and stirred for 18 hours. Aqueous HCl (1 M) was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layers were combined, dried

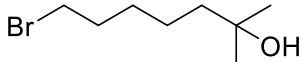
with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (260 mg, 0.87 mmol, 87%) as a colorless oil after purification by silica gel chromatography (35% EtOAc/cyclohexane). IR (ATR, diamond), $\nu = 2969, 2938, 2868, 1359, 1188, 1176, 814, 664 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 – 7.73 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 4.02 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.65 (p, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H), 1.46 – 1.22 (m, 7H), 1.17 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.8, 133.2, 130.0, 128.0, 71.0, 70.7, 43.7, 29.4, 28.9, 26.0, 23.8, 21.8; HRMS-ESI calcd for C₁₅H₂₄O₄SNa [M+Na]⁺ 323.1288 found 323.1278.

6-Hydroxy-6-methylheptyl 2-chloroacetate (3.30)



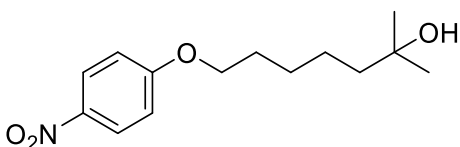
Chloroacetyl chloride (120 μL , 1.5 mmol, 1.5 equiv.) and pyridine (322 μL , 4.0 mmol, 4 equiv.) were added on a solution of 6-methylheptane-1,6-diol (**3.14**, 146 mg, 1.0 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL, 0.5 M) at 0 °C. The reaction was allowed to warm back to 20 °C and stirred for 18 hours. Aqueous HCl (1 M) was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (126 mg, 0.57 mmol, 57%) as a colorless oil after purification by silica gel chromatography (25% EtOAc/cyclohexane). IR (ATR, diamond), $\nu = 3346, 2969, 2938, 1744, 1644, 1378, 1311, 1190, 1054 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 4.05 (s, 2H), 1.79 (br. s, 1H), 1.69 (p, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.52 – 1.43 (m, 2H), 1.42 – 1.32 (m, 4H), 1.21 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.5, 71.0, 66.4, 43.8, 41.1, 29.4, 28.6, 26.5, 24.0; HRMS-ESI calcd for C₁₀H₁₉O₃ClNa [M+Na]⁺ 245.0915 found 245.0903.

7-Bromo-2-methylheptan-2-ol (3.31)



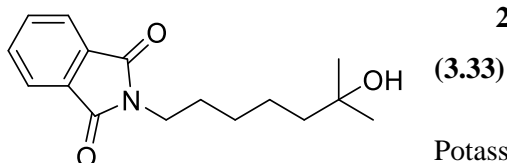
Following Xiao's procedure,²¹⁴ carbon tetrabromide (497 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) and triphenylphosphine (446 mg, 1.7 mmol, 1.7 equiv.) were added on a solution of 6-methylheptane-1,6-diol (**3.14**, 146 mg, 1 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL, 0.33 M) at 0 °C. The reaction was allowed to warm back to 20 °C and stirred for 18 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (136 mg, 0.65 mmol, 65%) as a yellowish oil after purification by silica gel chromatography (10% to 20% EtOAc/cyclohexane). Spectroscopic data are in accordance with literature.²¹⁴ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.41 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 1.88 (p, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 1.53 – 1.37 (m, 7H), 1.21 (s, 6H).

2-Methyl-7-(4-nitrophenoxy)heptan-2-ol (3.32)

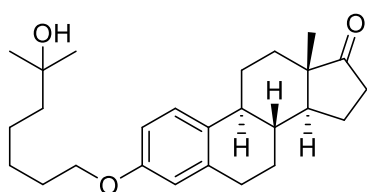


4-Nitrophenol (556 mg, 4.0 mmol, 4 equiv.) and potassium carbonate (553 mg, 4.0 mmol, 4 equiv.) were added on a solution of 7-bromo-2-methylheptan-2-ol (**3.31**, 209 mg, 1.0 mmol) in DMF (3 mL,

0.33 M). The reaction was heated to 90 °C in an oil bath and stirred for 18 hours. Water was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (190 mg, 0.71 mmol, 71%) as a yellowish oil after purification by silica gel chromatography (10% Et₂O/toluene). IR (ATR, diamond), ν = 2968, 2938, 1606, 1592, 1510, 1498, 1340, 1263, 1111 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28 – 8.13 (m, 2H), 7.01 – 6.88 (m, 2H), 4.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.95 – 1.77 (m, 2H), 1.53 – 1.39 (m, 6H), 1.38 – 1.31 (m, 1H), 1.23 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.3, 141.4, 126.1, 114.5, 71.1, 68.9, 43.9, 29.5, 29.1, 26.6, 24.2; HRMS-ESI calcd for C₁₄H₂₁NO₄Na [M+Na]⁺ 290.1363 found 290.1350.

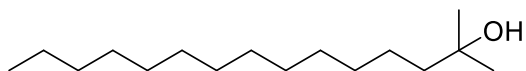


Potassium phthalimide (370 mg, 2.0 mmol, 2 equiv.) was added on a solution of 7-bromo-2-methylheptan-2-ol (**3.31**, 209 mg, 1.0 mmol) in DMF (4 mL, 0.25 M). The reaction was heated to 70 °C in an oil bath and stirred for 18 hours. Et₂O was added and the organic layer was washed with water (3x), dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (136 mg, 0.65 mmol, 65%) as a colorless oil without further purification. IR (ATR, diamond), ν = 3336, 2945, 2833, 1707, 1645, 1448, 1399, 1017, 720 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H), 7.70 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 3.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.68 (p, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.49 – 1.33 (m, 6H), 1.19 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.6, 134.0, 132.3, 123.3, 71.1, 43.9, 38.1, 29.4, 28.7, 27.5, 24.0; HRMS-ESI calcd for C₁₆H₂₁NO₃Na [M+Na]⁺ 298.1414 found 298.1399.



Following Xiao's procedure,²¹⁴ the titled compound was obtained as a white solid (215 mg, 0.54 mmol, 43%). Spectroscopic data are in accordance with literature.²¹⁴ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.95 – 2.84 (m, 2H), 2.57 – 2.45 (m, 1H), 2.42 – 2.32 (m, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.16 – 1.92 (m, 4H), 1.79 (p, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.62 – 1.42 (m, 12H), 1.25 – 1.18 (m, 7H), 0.91 (s, 3H).

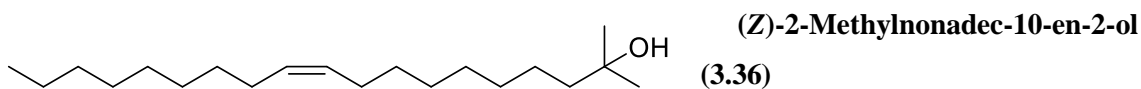
2-Methylpentadecan-2-ol (3.35)



Four drops of sulfuric acid were added to a solution myristic acid (456 mg, 2 mmol) in methanol (2 mL, 1 M). The reaction was stirred at

reflux in an oil bath for 3 hours. Methanol was removed under reduced pressure and the resulting mixture was dissolved in ethyl acetate. The reaction was then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford methyl myristate as a colorless oil quantitatively without further purification (485 mg, 2 mmol, quant.). Spectroscopic data are in accordance with literature.²³⁴ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.66 (s, 3H), 2.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.61 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.30 – 1.24 (m, 20H), 0.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H).

A solution of methylmagnesium bromide (3 M in Et₂O, 1.85 mL, 3 equiv.) was added dropwise at 0 °C on a solution of methyl myristate (448 mg, 1.85 mmol) in THF (3.7 mL, 0.5 M) under argon. The reaction was allowed to warm back to 20 °C and stirred for 18 h. The reaction was then brought back to 0 °C and a saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (439 mg, 1.81 mmol, 98%) as a colorless oil without further purification. IR (ATR, diamond), ν = 3378, 2966, 2924, 2853, 1376, 1065, 1054 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.51 – 1.37 (m, 4H), 1.32 – 1.24 (m, 21H), 1.21 (s, 6H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 71.2, 44.2, 32.1, 30.3, 29.84, 29.82, 29.80, 29.77, 29.5, 29.4, 24.5, 22.8, 14.3; HRMS-ESI calcd for C₁₆H₃₃ [M–H₂O+H]⁺ 225.2577, found 225.2587.



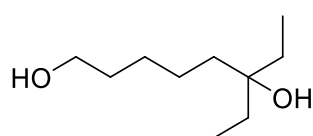
Four drops of sulfuric acid were added to a solution oleic acid (565 mg, 2 mmol) in methanol (2 mL, 1 M). The reaction was stirred at reflux in an oil bath for 3 hours. Methanol was removed under reduced pressure and the resulting mixture was dissolved in CH₂Cl₂. The reaction was then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford methyl oleate as a colorless oil quantitatively without further purification (587 mg, 1.98 mmol, 99%). Spectroscopic data are in accordance with literature.²³⁵ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.42 – 5.26 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.07 – 1.94 (m, 4H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.34 – 1.25 (m, 20H), 0.90 – 0.84 (m, 3H).

A solution of methylmagnesium bromide (3 M in Et₂O, 1 mL, 3 equiv.) was added dropwise at 0 °C on a solution of methyl oleate (297 mg, 1 mmol) in THF (2 mL, 0.5 M) under argon. The

²³⁴ Zheng, Y.; Zhao, Y.; Tao, S.; Li, X.; Cheng, X.; Jiang, G.; Wan, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2713–2718.

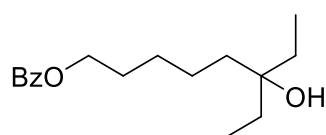
²³⁵ Daskalova, S. M.; Eisenhauer, B. M.; Gao, M.; Feng, X.; Ji, X.; Cheng, Q.; Fahmi, N. E.; Khmour, O. M.; Chen, S.; Hecht, S. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, 28, 115642.

reaction was allowed to warm back to 20 °C and stirred for 18 h. The reaction was then brought back to 0 °C and a saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (296 mg, 1 mmol, quant.) as a colorless oil without further purification. IR (ATR, diamond), $\nu = 2925, 2854, 1465, 1376, 1065, 1053 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.42 – 5.25 (m, 2H), 2.11 – 1.94 (m, 4H), 1.52 – 1.39 (m, 3H), 1.38 – 1.24 (m, 22H), 1.21 (s, 6H), 0.88 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 130.1, 130.0, 71.2, 44.2, 32.1, 30.3, 29.92, 29.91, 29.69, 29.68, 29.5, 29.41, 29.48, 27.4, 27.3, 24.5, 22.8, 14.3; HRMS-FI calcd for C₂₀H₃₈ [M–H₂O]⁺ 278.2974 found 278.2963.



6-Ethyl-1,6-diol (3.37)

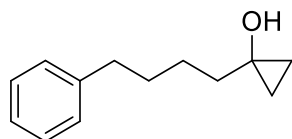
A solution of ethylmagnesium bromide (1 M in THF, 6 mL, 3 equiv.) was added dropwise at 0 °C on a solution of ϵ -caprolactone (**3.13**, 228 mg, 2.0 mmol) in THF (6 mL, 0.33 M) under argon. The reaction was allowed to warm back to 20 °C and stirred for 18 h. The reaction was then brought back to 0 °C and a saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (348 mg, 2 mmol, quant.) as a colorless oil without further purification. Spectroscopic data are in accordance with literature.²³⁶ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.64 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 1.74 (s, 1H), 1.62 – 1.54 (m, 2H), 1.51 – 1.40 (m, 6H), 1.34 (d, $J = 4.1 \text{ Hz}$, 4H), 1.15 (s, 1H), 0.85 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 6H).



6-Ethyl-6-hydroxyoctyl benzoate (3.38)

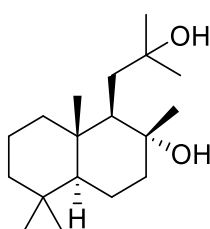
Benzoyl chloride (130 μ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) and triethylamine (300 μ L, 2.1 mmol, 2.1 equiv.) were added on a solution of 6-ethyloctane-1,6-diol (**3.37**, 146 mg, 1.0 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL, 0.5 M) at 0 °C. The reaction was allowed to warm back to 20 °C and stirred for 18 hours. Aqueous HCl (1 M) was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (246 mg, 0.88 mmol, 88%) as a colorless oil after purification by silica gel chromatography (15% EtOAc/cyclohexane). Spectroscopic data are in accordance with literature.²¹⁴ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 – 8.00 (m, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 4.32 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 1.85 – 1.73 (m, 2H), 1.52 – 1.35 (m, 10H), 0.85 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 6H).

²³⁶ Lichosyt, D.; Zhang, Y.; Hurej, K.; Dydio, P. *Nat. Catal.* **2019**, 2, 114–122.



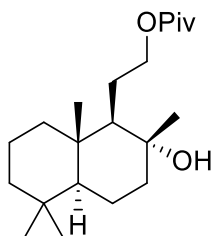
1-(4-phenylbutyl)cyclopropan-1-ol (3.39)

Ethylmagnesium bromide (1M in THF, 3 mL, 3 equiv.) was added over 90 minutes on a solution of methyl 5-phenylpentanoate (**3.4**, 192.3 mg, 1 mmol, 1 eq.) and titanium(IV) isopropoxide (56.8 mg, 0.2 mmol, 0.2 eq.) in THF (3 mL, 0.33 M). The reaction was stirred at room temperature for 5 hours, then quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The titled compound was obtained as a colorless oil (183.2 mg, 0.96 mmol, 96%) after purification by silica gel chromatography (100% CH₂Cl₂). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 3H), 2.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.77 – 1.51 (m, 7H), 0.78 – 0.68 (m, 2H), 0.49 – 0.39 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.8, 128.6, 128.4, 125.8, 55.9, 38.3, 36.2, 31.6, 25.8, 13.7. HRMS-ESI calcd for C₁₃H₁₉O [M+H]⁺ 191.1430, found 191.1414.



(1R,2R,4aS,8aS)-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-2,5,5,8a-tetramethyldecahydronaphthalen-2-ol (3.41)

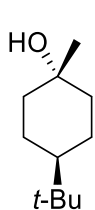
A solution of methylmagnesium bromide (3 M in Et₂O, 1 mL, 3 equiv.) was added dropwise at 0 °C on a solution of sclareolide (250 mg, 1 mmol) in THF (2 mL, 0.5 M) under argon. The reaction was allowed to warm back to 20 °C and stirred for 18 h. The reaction was then brought back to 0 °C and a saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (268 mg, 0.95 mmol, 95%) as a white solid after purification by silica gel chromatography (25% EtOAc/cyclohexane). Spectroscopic data are in accordance with literature.²¹⁶ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.90 (dt, *J* = 12.2, 3.2 Hz, 1H), 1.77 – 1.58 (m, 4H), 1.57 – 1.45 (m, 4H), 1.43 – 1.31 (m, 2H), 1.31 – 1.22 (m, 7H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (dd, *J* = 13.4, 4.2 Hz, 1H), 1.00 – 0.90 (m, 2H), 0.89 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).



2-((1R,2R,4aS,8aS)-2-hydroxy-2,5,5,8a-tetramethyldecahydronaphthalen-1-yl)ethyl pivalate (3.43)

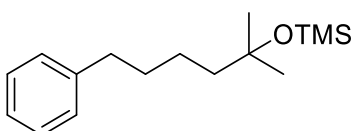
Sclareolide (501 mg, 2 mmol) was dissolved in THF (1 mL) and added over a solution of lithium aluminium hydride (76 mg, 2 mmol, 1 equiv.) in THF (5 mL) at 0 °C. The solution was allowed to warm to 20 °C and stirred for 45 minutes. Ethyl acetate was added and the reaction was washed with water (3x). The organic layer was dried with Na₂SO₄ and the solution was filtered and concentrated under reduced pressure to afford (1R,2R,4aS,8aS)-1-(2-hydroxyethyl)-2,5,5,8a-tetramethyldecahydronaphthalen-2-ol (**3.42**, 510 mg, 2 mmol, quant.) as a white solid without further purification.

Sodium hydride (60% in mineral oil, 80 mg, 2 mmol, 2 equiv.) was added at 0 °C on a solution of **3.42** (254 mg, 1 mmol, 1 equiv.) in DME (4 mL, 0.25 M). The reaction was stirred 10 minutes at 0 °C and pivaloyl chloride (223 mg, 1.85 mmol, 1.85 equiv.) was added. The reaction was brought back to 20 °C and stirred for 18 hours. A saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and the reaction was extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (328 mg, 0.97 mmol, 97%) as a white solid without further purification. Spectroscopic data are in accordance with literature.²³⁷ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.19 – 3.98 (m, 2H), 1.90 (dt, *J* = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 1.72 – 1.57 (m, 6H), 1.42 – 1.27 (m, 4H), 1.20 (s, 9H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 0.97 – 0.82 (m, 7H), 0.82 – 0.77 (m, 6H).



(1r,4r)-4-(tert-butyl)-1-methylcyclohexan-1-ol (3.45)

A solution of methylmagnesium bromide (3 M in Et₂O, 1 mL, 1.5 equiv.) was added dropwise at 0 °C on a solution of 4-*tert*butylcyclohexanone (309 mg, 2 mmol) in THF (3 mL, 0.66 M) under argon. The reaction was allowed to warm back to 20 °C and stirred for 18 h. The reaction was then brought back to 0 °C and a saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (268 mg, 0.95 mmol, 95%) as a white solid after purification by silica gel chromatography (10 % EtOAc/hexane). Spectroscopic data are in accordance with literature.²³⁸ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.74 – 1.66 (m, 2H), 1.63 – 1.56 (m, 2H), 1.42 – 1.27 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 0.94 (m, 1H), 0.88 (s, 9H).



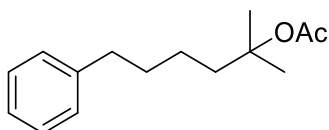
Trimethyl((2-methyl-6-phenylhexan-2-yl)oxy)silane (3.95)

Imidazole (340.5 mg, 5.0 mmol, 5 equiv.) and trimethylsilyl chloride (271.5 mg, 2.5 mmol, 2.5 equiv.) were added on a solution of 2-methyl-6-phenylhexan-2-ol (**3.1**, 192.3 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (5 mL, 0.2 M) at 0 °C. After 6 hours, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl, extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The titled compound was obtained after purification by silica gel chromatography (5% EtOAc/Hexanes) as a colorless oil (161 mg, 0.61 mmol, 61%). IR (ATR, diamond), ν = 2968, 2937, 2858, 1455, 1364, 1248, 1034, 862, 836, 748, 698 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.14 (m, 3H), 2.62 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H),

²³⁷ Lackner, G. L.; Quasdorf, K. W.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15342–15345.

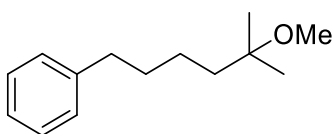
²³⁸ Graton, J.; Compain, G.; Besseau, F.; Bogdan, E.; Watts, J. M.; Mtashobya, L.; Wang, Z.; Weymouth-Wilson, A.; Galland, N.; Le Questel, J. Y.; Linclau, B. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2811–2819.

1.67 – 1.56 (m, 2H), 1.53 – 1.35 (m, 4H), 1.20 (s, 6H), 0.09 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 143.0, 128.5, 128.4, 125.7, 74.1, 44.8, 36.2, 32.2, 30.0, 24.3, 2.8; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}$ $[\text{M}-\text{OTMS}]^+$ 175.1481, found 175.1479.



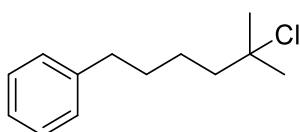
2-Methyl-6-phenylhexan-2-yl acetate (3.96)

Acetic anhydride (190 μL , 2.0 mmol, 2 equiv.) and pyridine (121 μL , 1.5 mmol, 1.5 equiv.) were added on a solution of 2-methyl-6-phenylhexan-2-ol (**3.1**, 192 mg, 1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL, 1 M). The reaction was stirred for 18 hours, then aqueous HCl (1 M) was added and the mixture was extracted with Et_2O (3x). The organic layers were combined, dried with Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (180 mg, 0.76 mmol, 76%) as a colorless oil after purification by silica gel chromatography (10% EtOAc /cyclohexane). IR (ATR, diamond), $\nu = 2976, 2934, 2860, 1728, 1454, 1365, 1252, 1122, 1017, 745, 698 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 3H), 2.67 – 2.57 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.83 – 1.74 (m, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.46 – 1.31 (m, 8H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 142.7, 128.5, 128.4, 125.8, 82.5, 40.6, 36.0, 31.8, 26.2, 23.7, 22.6; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 257.1512 found 257.1500.



(5-Methoxy-5-methylhexyl)benzene (3.97)

Sodium hydride (60% in mineral oil, 96 mg, 4.0 mmol, 4 equiv.) was added on a solution of 2-methyl-6-phenylhexan-2-ol (**3.1**, 192 mg, 1.0 mmol) in THF (2 mL, 0.5 M) at 0 $^\circ\text{C}$. The reaction was stirred for 30 minutes then methyl iodide (92 μL , 1.5 mmol, 1.5 equiv.) was added. The reaction was allowed to warm back to 20 $^\circ\text{C}$ and stirred for 18 hours. An aqueous saturated NH_4Cl was added and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x). The organic layers were combined, dried with Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (175 mg, 0.85 mmol, 85%) as a colorless oil after filtration over silica gel (100% CH_2Cl_2). Spectroscopic data are in accordance with literature.²³⁹ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.68 – 2.57 (m, 2H), 1.66 – 1.59 (m, 2H), 1.54 – 1.44 (m, 2H), 1.44 – 1.34 (m, 2H), 1.13 (s, 6H).



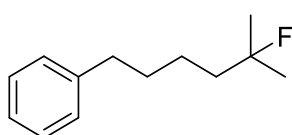
(5-Chloro-5-methylhexyl)benzene (3.98)

²³⁹ Zhou, Y.; Xu, X.; Sun, H.; Tao, G.; Chang, X. Y.; Xing, X.; Chen, B.; Xu, C. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 1953.

Following a reported procedure,¹⁸⁰ a solution of **3.92** (87.2 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) in acetic acid (2.5 mL, 0.2 M) was added on calcium chloride (277.5 mg, 5 equiv.). Methanesulfonic acid (165 μ L, 5 equiv.) was added and the reaction was stirred at room temperature. After 5 hours, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layers were combined and then washed with a saturated aqueous solution of Na₂CO₃, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The desired product was obtained without further purification as a colorless oil (104 mg, 0.49 mmol, 99%). IR (ATR, diamond), ν = 3026, 2972, 2937, 2860, 1497, 1452, 1369, 1115, 746, 698 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 3H), 2.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.81 – 1.73 (m, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.56 (s, 8H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 142.5, 128.4, 128.3, 125.7, 71.2, 45.9, 35.9, 32.4, 31.6, 24.9; HRMS-ESI calcd for C₁₃H₁₉ [M-Cl]⁺ 175.1481 found 175.1481.

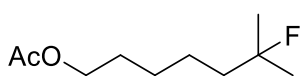
3.11.3 Deoxyfluorination reaction of alcohol

General procedure H: Potassium bifluoride (78,1 mg, 1.0 mmol, 5 equiv.) was added at 0 °C on a solution of the corresponding alcohol (0.2 mmol) in dichloromethane (1 mL, 0.2 M) in a conical polypropylene tube. Methanesulfonic acid (65 μ L, 1.0 mmol, 5 equiv.) was added dropwise and the reaction was vigorously stirred for 1 h at 0 °C. The reaction was then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure.



(5-Fluoro-5-methylhexyl)benzene (3.2)

Following general procedure H using **3.1**, the titled compound was obtained as a colorless oil (36.1 mg, 93%) after filtration over silica gel (100% CH₂Cl₂). IR (ATR, diamond), ν = 2979, 2938, 2859, 1496, 1454, 1384, 1373, 872, 745, 699 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.27 (m, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 3H), 2.68 – 2.63 (m, 2H), 1.71 – 1.62 (m, 4H), 1.50 – 1.43 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 21.5 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -137.2 (app. nonet, *J* = 21.4 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.7, 128.5, 128.4, 125.8, 95.9 (d, *J* = 164.4 Hz), 41.4 (d, *J* = 22.8 Hz), 36.0, 32.0, 26.8 (d, *J* = 24.9 Hz), 23.8 (d, *J* = 5.3 Hz); HRMS-FI calcd for C₁₃H₁₉F [M]⁺ 194.1471 found 194.1467.

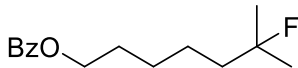


6-Fluoro-6-methylheptyl acetate (3.54)

Following general procedure H using **3.15**, the titled compound was obtained as a colorless oil (36.5 mg, 0.19 mmol, 96%) after purification by silica gel chromatography (100% CH₂Cl₂). IR (ATR, diamond), ν = 2980, 2943, 1739, 1646, 1373, 1240,

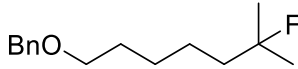
1048, 865 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.06 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.70 – 1.55 (m, 4H), 1.47 – 1.27 (m, 10H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 95.6 (d, $J = 164.6$ Hz), 64.5, 41.3 (d, $J = 22.8$ Hz), 28.6, 26.7 (d, $J = 24.9$ Hz), 26.3, 23.6 (d, $J = 5.2$ Hz), 21.0; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -137.9 (app. nonet, $J = 20.8$ Hz); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{FO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 213.1261 found 213.1256.

6-Fluoro-6-methylheptyl benzoate (3.55)



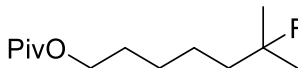
Following general procedure H using **3.16**, the titled compound was obtained as a colorless oil (45.9 mg, 0.18 mmol, 91%) after purification by silica gel chromatography (100% CH_2Cl_2). Spectroscopic data are in accordance with literature.²¹⁴ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 – 8.00 (m, 2H), 7.60 – 7.51 (m, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 4.32 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.80 (p, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 4H), 1.34 (d, $J = 21.5$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -137.9 (app. nonet, $J = 20.8$ Hz).

(((6-Fluoro-6-methylheptyl)oxy)methyl)benzene (3.56)



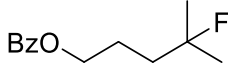
Following general procedure H using **3.17**, the desired product was obtained as a colorless oil (47.7 mg, 0.2 mmol, quant.) without further purification. Spectroscopic data are in accordance with literature.²¹⁴ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.26 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.48 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.67 – 1.55 (m, 4H), 1.50 – 1.22 (m, 10H); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -137.5 (app. nonet, $J = 20.8$ Hz).

6-Fluoro-6-methylheptyl pivalate (3.57)



Following general procedure H using **3.18**, the desired product was obtained as a colorless oil (45.6 mg, 0.196 mmol, 98%) without further purification. IR (ATR, diamond), $\nu = 2976, 2938, 2868, 1726, 1480, 1461, 1372, 1283, 1151, 1038, 871$ cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.05 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.74 – 1.50 (m, 5H), 1.44 – 1.29 (m, 9H), 1.19 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178.8, 95.8 (d, $J = 164.5$ Hz), 64.5, 41.5 (d, $J = 22.9$ Hz), 38.9, 28.7, 27.3, 26.8 (d, $J = 24.9$ Hz), 26.5, 23.8 (d, $J = 5.2$ Hz); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -137.8 (app. nonet, $J = 20.8$ Hz); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{FO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 255.1731 found 255.1720.

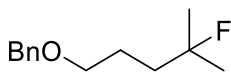
4-fluoro-4-methylpentyl benzoate (3.58)



Following general procedure H using **3.22**, the titled compound was obtained as a colorless oil (36.0 mg, 80%) after filtration over silica gel (100% CH_2Cl_2). Spectroscopic data are in accordance with literature.¹²³ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 – 7.99 (m, 2H), 7.62 – 7.50 (m, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 2H), 4.35 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.92 – 1.84 (m, 2H),

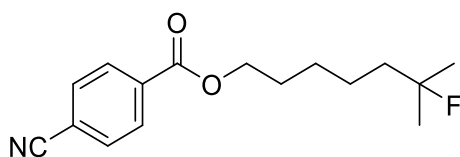
1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.39 (d, $J = 21.3$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -139.1 (app. nonet, $J = 20.7$ Hz).

(((4-Fluoro-4-methylpentyl)oxy)methyl)benzene (3.59)



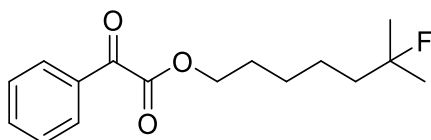
Following general procedure H using **3.23**, the titled compound was obtained as a colorless oil (26.3 mg, 0.125 mmol, 62%) after purification by silica gel chromatography (2.5% EtOAc/cyclohexane). Spectroscopic data are in accordance with literature.²⁴⁰ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.26 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.55 – 3.44 (m, 2H), 1.78 – 1.64 (m, 4H), 1.35 (d, $J = 21.4$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -138.5 (app. nonet, $J = 20.4$ Hz).

6-Fluoro-6-methylheptyl 4-cyanobenzoate (3.60)



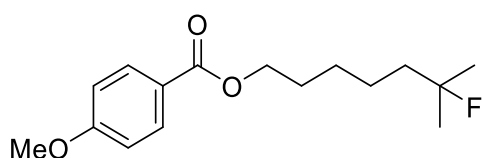
Following general procedure H using **3.24**, the titled compound was obtained as a colorless oil (54.2 mg, 0.195 mmol, 98%) without further purification. IR (ATR, diamond), $\nu = 2978, 2939, 2863, 2231, 1721, 1373, 1271, 1107, 1019, 862, 767, 691$ cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.21 – 8.06 (m, 2H), 7.81 – 7.66 (m, 2H), 4.36 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.86 – 1.74 (m, 2H), 1.69 – 1.62 (m, 1H), 1.61 – 1.57 (m, 1H), 1.54 – 1.42 (m, 4H), 1.34 (d, $J = 21.4$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -138.2 (app. nonet, $J = 20.7$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.1, 134.4, 132.4, 130.2, 118.2, 116.4, 95.7 (d, $J = 164.7$ Hz), 65.9, 41.4 (d, $J = 22.9$ Hz), 28.7, 26.8 (d, $J = 24.9$ Hz), 26.5, 23.7 (d, $J = 5.0$ Hz); HRMS-FI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ [$\text{M}-\text{HF}$] $^+$ 257.1416 found 257.1414.

6-Fluoro-6-methylheptyl 2-oxo-2-phenylacetate (3.61)



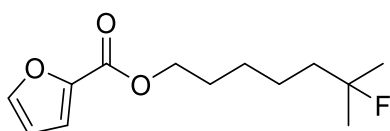
Following general procedure H using **3.25**, the titled compound was obtained as a colorless oil (55.0 mg, 0.196 mmol, 98%) without further purification. IR (ATR, diamond), $\nu = 2979, 2940, 2866, 1735, 1690, 1596, 1465, 1451, 1373, 1321, 1198, 1176, 990, 688$ cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 – 7.97 (m, 2H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 4.39 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.66 – 1.58 (m, 2H), 1.51 – 1.41 (m, 4H), 1.33 (d, $J = 21.4$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -138.1 (app. nonet, $J = 20.8$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 186.6, 164.1, 135.1, 132.6, 130.2, 129.1, 95.7 (d, $J = 164.6$ Hz), 66.3, 41.3 (d, $J = 22.9$ Hz), 28.5, 26.8 (d, $J = 24.8$ Hz), 26.3, 23.7 (d, $J = 5.2$ Hz); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{FNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 303.1367 found 303.1354.

²⁴⁰ Guan, H.; Sun, S.; Mao, Y.; Chen, L.; Lu, R.; Huang, J.; Liu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11413–11417.



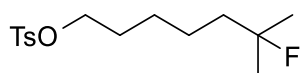
6-fluoro-6-methylheptyl 4-methoxybenzoate (3.62)

Following general procedure B using **3.28**, the titled compound was obtained as a colorless oil (81%) after purification by silica gel chromatography. IR (ATR, diamond), $\nu = 2939, 2864, 1709, 1607, 1512, 1273, 1252, 1167, 1101, 1030, 770 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.01 – 7.97 (m, 2H), 6.94 – 6.89 (m, 2H), 4.29 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.81 – 1.74 (m, 2H), 1.66 – 1.59 (m, 2H), 1.50 – 1.42 (m, 4H), 1.34 (d, $J = 21.5 \text{ Hz}$, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 163.4, 131.7, 123.0, 113.7, 95.8 (d, $J = 164.1 \text{ Hz}$), 64.8, 55.6, 41.5 (d, $J = 23.0 \text{ Hz}$), 28.9, 26.8 (d, $J = 24.8 \text{ Hz}$), 26.6, 23.8 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$). $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ -137.6 (app. nonet, $J = 21.3 \text{ Hz}$); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{FNO}_3$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 300.1969 found 300.1972.



6-Fluoro-6-methylheptyl furan-2-carboxylate (3.63)

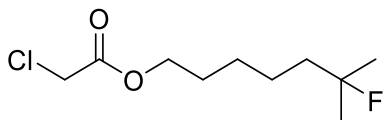
Following general procedure H using **3.26**, the titled compound was obtained as a colorless oil (47.5 mg, 0.196 mmol, 98%) without further purification. IR (ATR, diamond), $\nu = 2979, 2940, 2865, 1718, 1474, 1385, 1294, 1230, 1180, 1119, 762 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (dd, $J = 1.6, 0.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.17 (dd, $J = 3.5, 0.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.50 (dd, $J = 3.6, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.30 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 1.77 (p, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H), 1.66 – 1.55 (m, 2H), 1.50 – 1.40 (m, 4H), 1.33 (d, $J = 21.5 \text{ Hz}$, 6H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -137.9 (app. nonet, $J = 20.9 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 146.3, 145.0, 117.9, 111.9, 95.8 (d, $J = 164.5 \text{ Hz}$), 65.1, 41.4 (d, $J = 22.9 \text{ Hz}$), 28.8, 26.8 (d, $J = 24.8 \text{ Hz}$), 26.4, 23.7 (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{FNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 265.1198 found 265.1210.



6-Fluoro-6-methylheptyl 4-methylbenzenesulfonate (3.64)

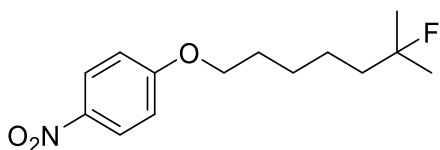
Following general procedure H using **3.29**, the titled compound was obtained as a colorless oil (50.9 mg, 0.168 mmol, 84%) after purification by silica gel chromatography (100% CH_2Cl_2). IR (ATR, diamond), $\nu = 2978, 2939, 2865, 1357, 1187, 1175, 1097, 953, 814 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 4.03 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.71 – 1.61 (m, 2H), 1.59 – 1.47 (m, 2H), 1.40 – 1.23 (m, 10H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -138.2 (app. nonet, $J = 20.9 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 144.8, 133.4, 130.0, 128.0, 95.6 (d, $J = 164.7 \text{ Hz}$), 70.6, 41.2 (d, $J = 23.0 \text{ Hz}$), 28.9, 26.7 (d, $J = 24.8 \text{ Hz}$), 25.8, 23.4 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$), 21.8; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{FSNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 325.1244 found 325.1230.

6-Fluoro-6-methylheptyl 2-chloroacetate (3.65)



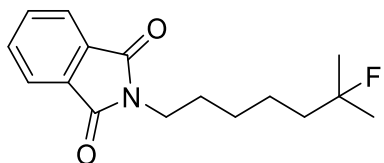
Following general procedure H using **3.30**, the titled compound was obtained as a colorless oil (44.8 mg, 0.2 mmol, quant.) without further purification. IR (ATR, diamond), $\nu = 2979, 2940, 2865, 1757, 1739, 1466, 1373, 1310, 1182, 869, 759 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 4.06 (s, 2H), 1.72 – 1.57 (m, 4H), 1.47 – 1.27 (m, 10H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -138.1 (app. nonet, $J = 20.8 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 95.7 (d, $J = 164.6 \text{ Hz}$), 66.4, 41.3 (d, $J = 22.9 \text{ Hz}$), 41.1, 28.5, 26.8 (d, $J = 24.8 \text{ Hz}$), 26.2, 23.7 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{ClFNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 247.0872 found 247.0864.

1-((6-Fluoro-6-methylheptyl)oxy)-4-nitrobenzene (3.66)

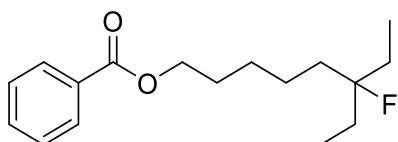


Following general procedure H using **3.32**, the titled compound was obtained as a colorless oil (53.4 mg, 0.198 mmol, 99%) without further purification. IR (ATR, diamond), $\nu = 2979, 2940, 2865, 1592, 1510, 1497, 1469, 1373, 1339, 1259, 1173, 1110, 845, 753, 654 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.26 – 8.13 (m, 2H), 7.00 – 6.86 (m, 2H), 4.05 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H), 1.91 – 1.79 (m, 2H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.55 – 1.43 (m, 4H), 1.35 (d, $J = 21.4 \text{ Hz}$, 6H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -138.2 (app. nonet, $J = 20.8 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 164.3, 141.5, 126.1, 114.5, 95.8 (d, $J = 164.6 \text{ Hz}$), 68.8, 41.4 (d, $J = 22.9 \text{ Hz}$), 29.1, 26.8 (d, $J = 24.8 \text{ Hz}$), 26.4, 23.8 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$); HRMS-FI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FNO}_3$ $[\text{M}^*]^+$ 269.1427 found 269.1430.

2-(6-fluoro-6-methylheptyl)isoindoline-1,3-dione (3.67)

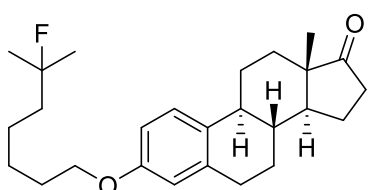


Following general procedure H using **3.33**, the titled compound was obtained as a white solid (50.6 mg, 0.182 mmol, 91%) after purification by silica gel chromatography (100% CH_2Cl_2). m.p. = 55.1–57.4 °C, IR (ATR, diamond), $\nu = 2985, 2937, 2862, 1697, 1463, 1432, 1399, 1371, 1214, 1078, 1045, 881, 717, 708 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (dd, $J = 5.4, 3.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.71 (dd, $J = 5.5, 3.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.69 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 2H), 1.62 – 1.54 (m, 3H), 1.47 – 1.38 (m, 3H), 1.32 (d, $J = 21.5 \text{ Hz}$, 6H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -137.8 (app. nonet, $J = 21.0 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 168.6, 134.0, 132.3, 123.3, 95.8 (d, $J = 164.5 \text{ Hz}$), 41.4 (d, $J = 22.9 \text{ Hz}$), 38.1, 28.7, 27.1 (d, $J = 28.2 \text{ Hz}$), 26.6, 23.7 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{NFNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 300.1370 found 300.1358.



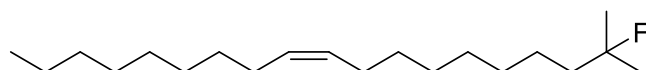
6-Ethyl-6-fluorooctyl benzoate (3.68)

Following general procedure H using **3.38**, the titled compound was obtained as a colorless oil (53.3 mg, 0.19 mmol, 95%) without further purification. Spectroscopic data are in accordance with literature.²¹⁴ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11 – 7.96 (m, 2H), 7.60 – 7.50 (m, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 2H), 4.33 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.85 – 1.74 (m, 2H), 1.72 – 1.54 (m, 6H), 1.53 – 1.35 (m, 4H), 0.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -154.4 (app. nonet, *J* = 18.6 Hz).



(8R,9S,13S,14S)-3-((6-fluoro-6-methylheptyl)oxy)-13-methyl-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahydro-17H-cyclopenta[a]phenanthren-17-one (3.69)

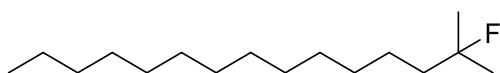
Following general procedure H using **3.34**, the titled compound was obtained as a white solid (57 mg, 0.142 mmol, 71%) after purification by silica gel chromatography (10% EtOAc/Cyclohexane). Spectroscopic data are in accordance with literature.²¹⁴ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.93 – 2.84 (m, 2H), 2.56 – 2.45 (m, 1H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.18 – 1.88 (m, 4H), 1.83 – 1.73 (m, 2H), 1.67 – 1.56 (m, 4H), 1.55 – 1.42 (m, 8H), 1.34 (d, *J* = 21.4 Hz, 6H), 0.91 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -137.7 (app. nonet, *J* = 20.8 Hz).



(Z)-18-fluoro-18-methylnonadec-9-ene (3.70)

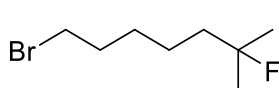
Following general procedure H using **3.36**, the titled compound was obtained as a colorless oil (58.8 mg, 0.197 mmol, 98%) without further purification. IR (ATR, diamond), ν = 2925, 2855, 1458, 1373, 1077, 1066, 1052 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.43 – 5.25 (m, 2H), 2.07 – 1.96 (m, 4H), 1.71 – 1.47 (m, 2H), 1.39 – 1.26 (m, 28H), 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -137.2 (app. nonet, *J* = 20.9 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 130.1, 130.0, 96.0 (d, *J* = 164.0 Hz), 41.6 (d, *J* = 22.8 Hz), 32.1, 30.1, 29.92, 29.89, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 27.4, 27.3, 26.8 (d, *J* = 24.8 Hz), 24.1 (d, *J* = 5.4 Hz), 22.8, 14.3; HRMS-ESI calcd for C₂₀H₃₉FNa [M+Na]⁺ 321.2934 found 321.2928.

2-Fluoro-2-methylpentadecane (3.71)



Following general procedure H using **3.35**, the desired product was obtained as a colorless oil (44.8 mg, 0.183 mmol, 92%) after filtration over a silica pad (100% hexanes). IR (ATR, diamond), ν = 2978, 2922, 2853, 1466, 1383, 1372, 877

cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.66 – 1.52 (m, 2H), 1.4 – 1.23 (m, 28H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -137.2 (app. nonet, *J* = 21.3 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 96.0 (d, *J* = 164.2 Hz), 41.6 (d, *J* = 22.8 Hz), 32.1, 30.1, 29.9, 29.82, 29.76, 29.74, 29.5, 26.8 (d, *J* = 25.0 Hz), 24.1 (d, *J* = 5.4 Hz), 22.9, 14.3; HRMS-FI calcd for C₁₆H₃₂ [M-HF]⁺ 224.2504 found 224.2505.

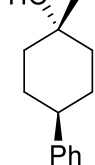


1-Bromo-6-fluoro-6-methylheptane (3.85)

Following general procedure H using **3.31**, the titled compound was obtained as a colorless oil (41.9 mg, 0.19 mmol, 99%) without further purification. Spectroscopic data are in accordance with literature.²¹⁴ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.95 – 1.81 (m, 2H), 1.66 – 1.55 (m, 2H), 1.53 – 1.40 (m, 4H), 1.34 (d, *J* = 21.4 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -138.1 (app. nonet, *J* = 20.8 Hz).

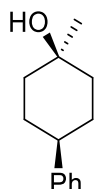
3.11.4 Mechanistic studies

(1*r*,4*r*)-1-Methyl-4-phenylcyclohexan-1-ol (*trans*-3.44)

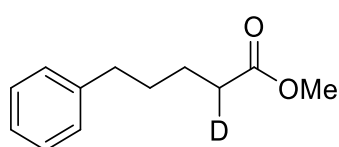


Following Xiao's procedure²¹⁴ on a 2 mmol scale, the titled compound was obtained as a white solid (228 mg, 1.2 mmol, 60%). Spectroscopic data are in accordance with literature.²¹⁴ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 2.52 – 2.39 (m, 1H), 1.91 – 1.69 (m, 6H), 1.61 – 1.50 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.18 (s, 1H).

(1*s*,4*s*)-1-Methyl-4-phenylcyclohexan-1-ol (*cis*-3.44)



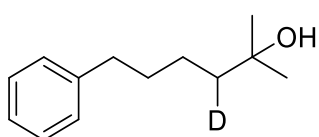
From the same reaction as *trans*-3.44, the titled compound was isolated as white solid (102 mg, 0.54 mmol, 27%). Spectroscopic data are in accordance with literature.²¹⁴ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 3H), 2.61 – 2.48 (m, 1H), 1.95 – 1.76 (m, 4H), 1.68 – 1.51 (m, 4H), 1.38 (s, 1H), 1.34 (s, 3H).



Methyl 5-phenylpentanoate-2-*d* (*d*-3.4)

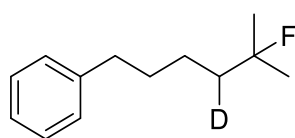
n-Butyllithium (2.5 M in hexanes, 0.44 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) was added on a solution of diisopropylamine (169 μL, 1.2 mmol, 1.2 equiv.) in THF (2 mL) at 0 °C. The reaction was stirred for 30 minutes then cooled to -78 °C. A solution of methyl 5-phenylpentanoate (**3.4**, 192 mg, 1 mmol, 1 equiv.) and TMSCl (152 μL, 1.2 mmol, 1.2 equiv.) in THF (1 mL) was added into the previous solution and the mixture was stirred for 30 minutes. The reaction was brought back to room temperature and stirred for 18 hours. D₂O (110 μL, 6 mmol, 6 equiv.) was added to the reaction and stirred for 6 hours. THF was then evaporated under reduced pressure and the residue was solubilized in Et₂O, dried with

Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (193 mg, 1 mmol, quant. 80% of deuterium incorporation) as a colorless oil. IR (ATR, diamond), $\nu = 3026, 2937, 2860, 1736, 1497, 1435, 1240, 1202, 1030, 746 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.66 – 2.60 (m, 2H), 2.37 – 2.28 (m, 1.2H), 1.70 – 1.61 (m, 4H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 174.11 (maj), 174.09 (min), 142.1, 128.4, 128.3, 125.8, 51.5, 35.6, 33.95 (min, -CH₂), 33.65 (maj, -CHD, t, $J = 19.6, 19.2 \text{ Hz}$), 30.91 (min), 30.88 (maj), 24.6 (min), 24.5 (maj); HRMS-ESI calcd for C₁₂H₁₆DO₂ [M+H]⁺ 194.1286 found 194.1292.



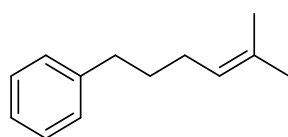
2-Methyl-6-phenylhexan-3-*d*-2-ol (*d*-3.1)

The titled compound was obtained as a colorless oil (67 mg, 0.35 mmol, 88%, 80% of deuterium) following the same procedure as **3.1** using ester ***d*-3.4**. IR (ATR, diamond), $\nu = 3369, 3026, 2968, 2932, 2858, 1605, 1497, 1452, 1377, 1175, 1134, 908, 743 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 3H), 2.63 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 1.63 (p, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 1.53 – 1.45 (m, 1.2H), 1.45 – 1.36 (m, 2H), 1.20 (s, 7H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 142.6, 128.4, 128.3, 125.7, 71.01 (min), 70.96 (maj), 43.8 (min, CH₂), 43.3 (maj, CHD, t, $J = 19.2 \text{ Hz}$), 36.0, 32.05 (min), 32.03 (maj), 29.26 (min), 29.24 (maj), 24.1 (min), 24.0 (maj); HRMS-ESI calcd for C₁₃H₁₉DNaO [M+Na]⁺ 216.1469 found 216.1488.



(5-fluoro-5-methylhexyl-4-*d*)benzene (*d*-3.2)

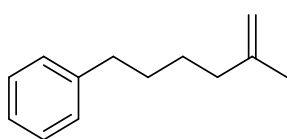
Following general procedure H using ***d*-3.1**, the titled compound was obtained as a colorless oil (34 mg, 0.174 mmol, 86%, 35% of deuterium) after filtration on silica pad (100% CH₂Cl₂). IR (ATR, diamond), $\nu = 3026, 2980, 2935, 2858, 1605, 1497, 1454, 1373, 1240, 1175, 1078, 872, 744 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 2.63 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 3.63H), 1.49 – 1.39 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 21.5 \text{ Hz}$, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 142.6, 128.4, 128.3, 125.7, 95.8 (maj, d, $J = 164.5 \text{ Hz}$), 95.7 (min, d, $J = 164.1 \text{ Hz}$), 41.2 (maj, CH₂, d, $J = 22.9 \text{ Hz}$), 40.9 (min, CHD, dt, $J = 22.9, 19.1 \text{ Hz}$), 35.90, 31.83 (maj), 31.81 (min), 26.7 (maj, d, $J = 25.1 \text{ Hz}$), 26.6 (min, d, $J = 25.0 \text{ Hz}$), 23.7 (maj, d, $J = 5.2 \text{ Hz}$), 23.6 (min, d, $J = 5.3 \text{ Hz}$); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -137.0 – -137.5 (m, composed of app. nonet at -137.2 and app. octet at -137.3). HRMS-ESI calcd for C₁₃H₁₈D [M-F]⁺ 176.1544 found 176.1546.



(5-Methylhex-4-en-1-yl)benzene (3.91**)**

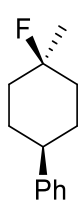
para-Toluenesulfonic acid monohydrate (67 mg, 0.35 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of 2-methyl-6-phenylhexan-2-ol (**3.1**, 68 mg,

0.35 mmol, 1 equiv.) in toluene (2 mL, 0.18 M). The reaction was stirred at reflux in an oil bath for 30 minutes, and then cooled down to 20 °C. The reaction was diluted in Et₂O and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2x). The organic layer was dried with Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. After purification by silica gel chromatography (100% hexanes), the titled compound (45 mg, 0.26 mmol, 74%) was obtained as colorless oil still containing 10% of impurities **3a'**. Spectroscopic data are in accordance with literature.²⁴¹ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 3H), 5.18 – 5.10 (m, 1H), 2.65 – 2.58 (m, 2H), 2.01 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.75 – 1.55 (m, 8H).



(5-Methylhex-5-en-1-yl)benzene (3.92)

Potassium *tert*-butoxide (168 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) and methyltriphenylphosphonium bromide (535.8 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) were added to Et₂O (2 mL). The mixture was stirred at 20 °C for 30 minutes. 6-phenylhexan-2-one (**3.7**, 148 mg, 1 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 1 mL of Et₂O, added to the mixture and stirred for 1.5 hours at 40 °C. Water was added to quench the reaction and the organic layer was washed with water. The organic layer was then dried with Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (100% hexanes) afforded the desired product (75 mg, 0.43 mmol, 43%) as a colorless oil. Spectroscopic data are in accordance with the literature.²⁴² ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 3H), 4.71 – 4.68 (m, 1H), 4.68 – 4.64 (m, 1H), 2.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.70 (t, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.66 – 1.58 (m, 2H), 1.52 – 1.45 (m, 2H).

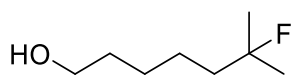


((1s,4s)-4-fluoro-4-methylcyclohexyl)benzene (3.93)

Following general procedure H using *trans*-**3.44**, the titled compound was obtained as a colorless oil (16.6 mg, 0.086 mmol, 43%) as a ratio *cis/trans* of 86:14 after purification by silica gel chromatography (100% hexanes). The major product was identified using literature data.²¹⁴ The most significant signals are listed below since many overlaps are observed on the ¹H NMR due to the presence of both isomers: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.28 (m, 2H, ArH), 7.25 – 7.17 (m, 3H, ArH), 2.61 (tt, *J* = 11.8, 3.6 Hz, 0.16H, PhCHR₂, *trans*-**3.93**), 2.48 (ttd, *J* = 12.3, 3.6, 1.6 Hz, 0.84H, PhCHR₂, *cis*-**3.93**), 1.48 (td, *J* = 23.0, 0.8 Hz, overlapped, *trans*-**3.93**), 1.38 (d, *J* = 21.2 Hz, 2.6H, *cis*-**3.93**); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -128.0 (m, 0.14F, *trans*-**3.93**), -152.6 (m 0.86F, *cis*-**3.93**).

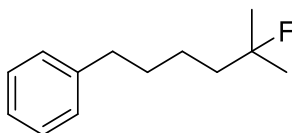
²⁴¹ Cui, F. H.; Hua, Y.; Lin, Y. M.; Fei, J.; Gao, L. H.; Zhao, X.; Xia, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 2301–2310.

²⁴² Tsuji, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4137–4139.



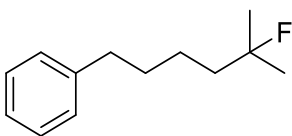
6-Fluoro-6-methylheptan-1-ol (3.94)

Following general procedure H using **3.14** on a 0.5 mmol scale, the titled compound was obtained as a colorless oil (43 mg, 0.29 mmol, 58%). Spectroscopic data are in accordance with literature.²⁹ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.66 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 4H), 1.45 – 1.28 (m, 11H); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -137.4 (app. nonet).



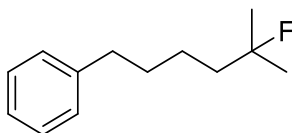
(5-Fluoro-5-methylhexyl)benzene (3.2)

Following general procedure H using 0.2 mmol of trimethyl((2-methyl-6-phenylhexan-2-yl)oxy)silane (**3.95**) the titled compound was obtained as a colorless oil (37.7 mg, 0.194 mmol, 97%) without further purification. The spectroscopic data are in accordance with the previously described procedure.



(5-Fluoro-5-methylhexyl)benzene (3.2)

Following general procedure H using 0.4 mmol of 2-methyl-6-phenylhexan-2-yl acetate (**3.96**) the titled compound was obtained as a colorless oil (70.4 mg, 0.362 mmol, 91%) without further purification. The spectroscopic data are in accordance with the previously described procedure.



(5-Fluoro-5-methylhexyl)benzene (3.2)

Following general procedure H using 0.4 mmol of (5-methoxy-5-methylhexyl)benzene (**3.97**) the titled compound was obtained as a colorless oil (50.3 mg, 0.259 mmol, 65%) after purification by silica gel chromatography (100% cyclohexane). The spectroscopic data are in accordance with the previously described procedure.

Conclusion

Retour sur les objectifs

L'objectif de cette thèse était de développer de nouvelles méthodologies de synthèse pour l'incorporation d'halogènes sur des molécules organiques. Dans le premier projet, nous avons ainsi développé une réaction d'hydrofluoration d'alcènes, grâce à une combinaison entre l'acide méthanesulfonique et le complexe $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$. Après optimisation, nous avons pu obtenir des conditions qui nous ont permis de faire la transformation plus efficacement. Nous avons montré que la réaction fonctionne bien sur les alcènes 1,1-disubstitués et les alcènes trisubstitués. Les rendements obtenus sont généralement très bons, et sont comparables à ceux des autres méthodes publiées dans la littérature.

Lors du deuxième projet, nous avons voulu utiliser les conditions développées au cours du premier projet, et les modifier pour les rendre compatibles avec des réactions d'hydrochloration, d'hydrobromation et d'hydroiodation. À la suite de l'optimisation, nous avons pu déterminer une source optimale pour chacun des trois halogènes (Cl, Br, I). Les réactifs utilisés sont le chlorure de calcium, le bromure de lithium et l'iodure de lithium. Nous avons également observé que l'utilisation d'acide acétique comme solvant permettait d'améliorer grandement les rendements obtenus. Tout comme le premier projet, cette réaction est toutefois limitée aux alcènes 1,1-disubstitués et les alcènes trisubstitués. En utilisant de l'acide acétique deutéré, nous avons montré qu'il était possible de faire de la deutérochloration d'alcènes.

Pour ce qui est du troisième projet, nous voulions utiliser des alcools comme produit de départ pour l'incorporation de fluor. La réaction développée utilise une combinaison d'acide méthanesulfonique et de bifluorure de potassium pour substituer des alcools tertiaires par des fluorures. Les rendements obtenus sont excellents et les produits sont obtenus généralement sans purification. Cette méthode est donc complémentaire aux autres méthodes de déoxyfluoration qui s'appliquent généralement bien aux alcools primaires et secondaires. Nous avons notamment montré que la réaction peut être appliquée pour la synthèse d'un intermédiaire du trecetilide. Nous avons également pu utiliser les conditions réactionnelles pour la fluoration d'éthers silylés, d'esters et d'éthers. Des études mécanistiques ont été réalisées et ont permis de montrer que le mécanisme réactionnel peut se dérouler par une séquence élimination/hydrofluoration. Enfin, les conditions ont été modifiées pour rendre la réaction plus facile à transposer pour faire de la radiofluoration en utilisant du fluorure de potassium.

Pour l'ensemble de ces projets, un des aspects importants est la nature des réactifs utilisés. L'un des objectifs lors du développement de ces réactions était de s'assurer que les réactifs employés soient stables, sécuritaires, commerciaux et peu coûteux. Cet objectif a bien été rempli

puisque tous les réactifs utilisés sont disponibles à faible coût auprès des grands distributeurs. Les sels d'halogénures utilisés sont également parmi les sources les plus sécuritaires disponibles.

Perspectives

Radiofluoration

Plusieurs aspects de ces projets restent encore à explorer. Tout d'abord, les tentatives de radiofluoration d'alcools sont toujours en cours. Grâce aux études mécanistiques réalisées, nous avons maintenant plus d'informations sur la transformation. Par exemple, nous savons que la réaction peut s'effectuer au départ d'alcools, mais aussi au départ d'alcènes, d'esters et d'éthers. Ainsi, il serait intéressant de voir si l'un de ces produits de départ permet de réaliser la radiofluoration. De plus, nous savons que dans les conditions, le produit fluoré est en équilibre avec l'alcène. Il serait donc théoriquement possible d'utiliser le produit fluoré seulement en ^{19}F , et de le soumettre aux conditions de fluoration avec le $^{18}\text{F}]\text{KF}$ pour essayer d'enrichir le produit de départ. Cela aurait pour avantage d'obtenir un produit pur à la suite de la réaction, puisque le produit de départ serait simplement du produit non marqué. Ainsi, l'on pourrait éventuellement envisager de développer des méthodes qui permettent l'incorporation de ^{18}F à partir de plusieurs produits de départ (Schéma c.1).

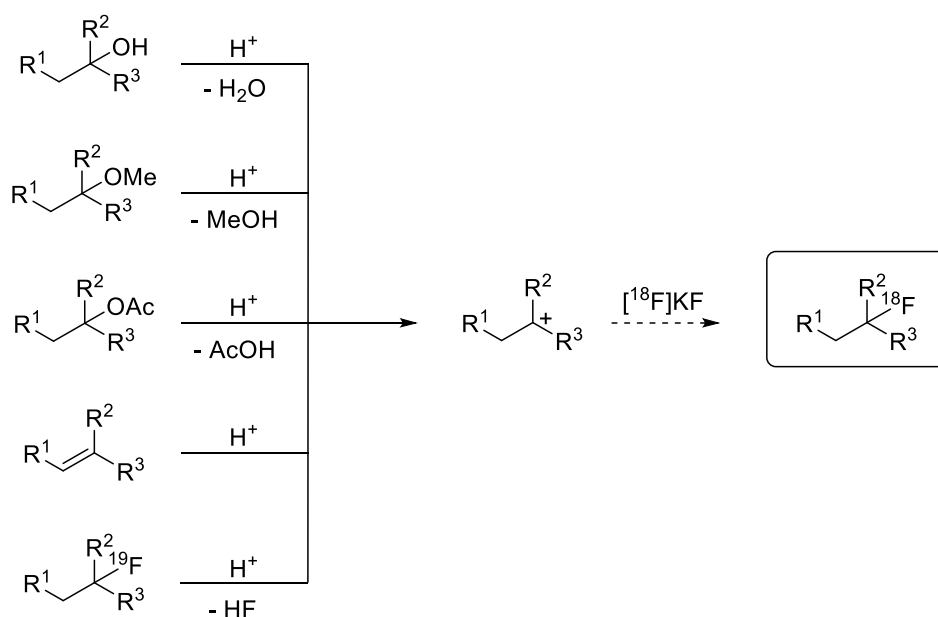


Schéma c.1. Produits de départ envisageables pour la radiofluoration

Déoxyhalogénéation

Logiquement, une des suites de ces projets est de réaliser la déoxyhalogénéation pour l'incorporation de chlorure, de bromure et d'iode à partir d'alcools. Cette transformation est déjà bien connue avec la réaction d'Appel. Cependant, cette réaction nécessite l'utilisation de

quantité importante de phosphine, qui nécessite des purifications pour les retirer. Aussi, les réactifs employés sont généralement très toxiques et le plus commun, le CCl₄, est même interdit à l'échelle industrielle par le protocole de Montréal. Enfin, la réaction d'Appel ne fonctionne pas aussi bien sur les alcools tertiaires que sur les alcools primaires et secondaires. Adapter notre méthode pour la déoxyhalogénéation serait donc une voie intéressante pour la synthèse de ces composés (Schéma c.2).

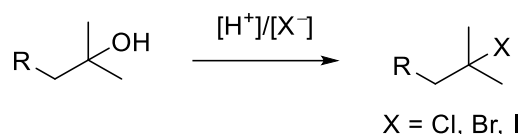


Schéma c.2. Déoxyhalogénéation d'alcools tertiaires

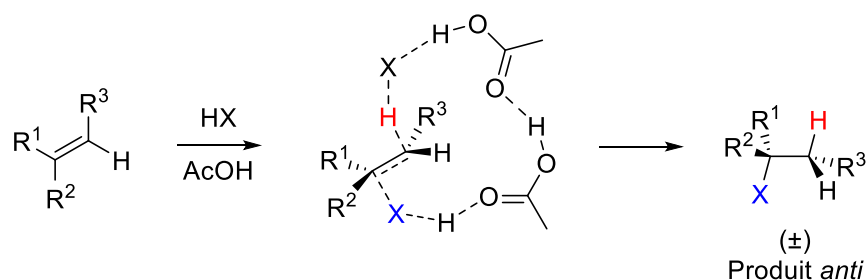
Induction de chiralité

Comme les réactions développées au cours de la thèse permettent de générer des carbones quaternaires comportant une liaison C–X (F, Cl, Br, I), il serait intéressant de pouvoir contrôler la chiralité de cette transformation. Pour les hydrohalogénations, peu de méthodes permettent d'induire de la chiralité lors de l'addition. Une des plus pertinentes est la méthode développée par Yin d'hydrofluoration de dérivés styréniques catalysée au palladium (Schéma 1.11). Cette méthode permet d'incorporer le fluor dans de bons excès énantiomériques en utilisant un ligand chiral. Cependant, elle n'est applicable que pour des fluorures benzyliques. Un des problèmes de notre méthode est qu'elle fait intervenir un carbocation, ce qui rend le contrôle de la sélectivité très difficile. En 2022, Xu publie une étude mécanistique théorique sur l'hydrohalogénéation d'alcènes dans l'acide acétique.²⁴³ Il montre que le produit *anti* est favorisé en raison d'une interaction entre l'acide acétique et l'halogénure d'hydrogène (Schéma c.3a). Cela montre donc que la réaction peut être concertée même avec une addition *anti*. En considérant ce mécanisme d'addition, il serait possible que l'utilisation d'un acide carboxylique chiral puisse permettre de transférer la chiralité lors de l'addition (Schéma c.3b). Également, l'utilisation d'agent de transfert chiraux pour la fluoration énantiosélective a été rapporté par le groupe de Gouverneur en utilisant des urées chirales.²⁴⁴

²⁴³ Sheng, D.; Xu, J. *Org. Biomol. Chem* **2022**, *20*, 4976–4985.

²⁴⁴ Pupo, G.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 5200–5213.

a) état de transition de l'addition *anti*



b) version asymétrique proposée

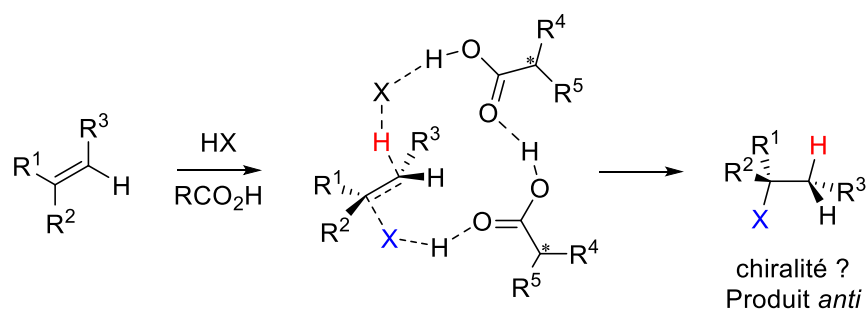
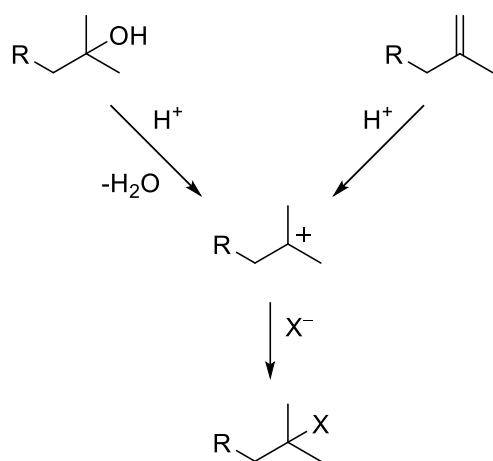


Schéma c.3. État de transition d'hydrohalogénéation d'alcènes

Extension à d'autres nucléophiles

Bien que cette thèse ait porté sur la synthèse de composés halogénés, les conditions développées pourraient éventuellement être utilisées pour l'incorporation de pseudohalogènes. Ainsi, plusieurs groupements pourraient être incorporés sur des carbones quaternaires (Schéma c.4). Parmi les groupements possibles, on peut facilement envisager que l'utilisation de sels de cyanure, de thiocyanate ou encore de triflates permettrait d'incorporer ces groupements via un mécanisme similaire. Évidemment, une optimisation de la source de ces pseudohalogènes devrait avoir lieu pour choisir la source optimale. Au cours des projets, nous avons déjà observé des additions d'autres groupements sur le carbocation formé. En effet, lors du projet d'hydrochloration d'alcènes, nous avons montré que l'acide acétique pouvait s'additionner pour former l'acétate tertiaire. Dans cette situation, l'acide était toutefois utilisé comme solvant. Il serait donc pertinent de voir si l'utilisation de divers acides carboxyliques en quantité quasi stœchiométrique permettrait leur incorporation. Enfin, lors de l'optimisation des solvants pour l'hydrofluoration, nous avons observé que l'acétonitrile s'additionne sur le carbocation pour former l'acétamide suite à l'hydratation de l'isonitrile. Ces deux dernières méthodes permettraient ainsi d'obtenir des esters et des amides comportant un carbone quaternaire, qui sont plus difficiles à obtenir par couplage classique. Une étude du type de nucléophile compatible pourrait donc être effectuée.



X = CN, SCN, OTf, RCOO, RCN, etc...

Schéma c.4. Extension de la réaction à d'autres nucléophiles

Ouverture de cycles

Au cours du projet de déoxyfluoration d'alcools, nous avons montré que la réaction fonctionne également au départ d'éther et d'acétate. Un des projets qui pourrait découler de ces réactions est l'utilisation de lactones ou d'éthers cycliques pour l'obtention d'acides carboxyliques fluorés ou de fluoroalcools (Schéma c.5). Des tests préliminaires ont été effectués, mais n'ont pas permis d'obtenir des résultats intéressants pour l'ouverture d'époxydes ou d'oxétanes. Une optimisation plus exhaustive devrait avoir lieu pour voir s'il est possible de faire fonctionner cette réaction.

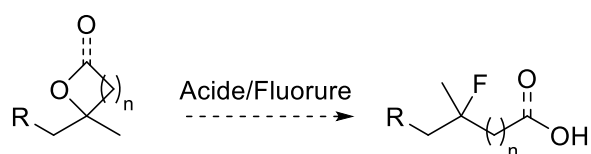


Schéma c.5. Fluoration d'éther cyclique et de lactone

Bibliographie

- ¹ Corson, D. R.; MacKenzie, K. R.; Segrè, E. *Phys. Rev.* **1940**, *58*, 672–678.
- ² Wilbur, D. S. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 246.
- ³ Oganessian, Y. T.; Abdullin, F. S.; Alexander, C.; Binder, J.; Boll, R. A.; Dmitriev, S. N.; Ezold, J.; Felker, K.; Gostic, J. M.; Grzywacz, R. K.; Hamilton, J. H.; Henderson, R. A.; Itkis, M. G.; Miernik, K.; Miller, D.; Moody, K. J.; Polyakov, A. N.; Ramayya, A. V.; Roberto, J. B.; Ryabinin, M. A.; Rykaczewski, K. P.; Sagaidak, R. N.; Shaughnessy, D. A.; Shirokovsky, I. V.; Shumeiko, M. V.; Stoyer, M. A.; Stoyer, N. J.; Subbotin, V. G.; Sukhov, A. M.; Tsyganov, Y. S.; Utyonkov, V. K.; Voinov, A. A.; Vostokin, G. K. *Phys. Rev. C*, **2013**, *87*, 054621.
- ⁴ Kirsch, P. Introduction. Dans *Modern Fluoroorganic Chemistry*, 2^e éd.; Wiley-VCH : Weinheim, Allemagne, 2013, 1-24.
- ⁵ Uneyama, K. Fundamentals in Organic Fluorine Chemistry. Dans *Organofluorine Chemistry*; Blackwell Publishing Ltd. : Oxford, Grande-Bretagne, 2006, 1-100.
- ⁶ Scheele, C. W. *Kungliga Svenska Vetenskapsa-demiens Handlingar (Proceedings of the Royal Swedish Academy of Science)*, **1771**, *32*, 129–138.
- ⁷ Weeks, M. E. *J. Chem. Educ.* **1932**, *9*, 1915–1939.
- ⁸ Tressaud, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6792–6796.
- ⁹ Hunter, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 38.
- ¹⁰ O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308–319.
- ¹¹ Nagle, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4741–4747.
- ¹² Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330.
- ¹³ Jeffries, B.; Wang, Z.; Felstead, H. R.; Le Questel, J.-Y.; Scott, J. S.; Chiarparin, E.; Graton, J.; Linclau, B. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 1002–1031.
- ¹⁴ Smart, B. E. *J. Fluor. Chem.* **2001**, *109*, 3–11.
- ¹⁵ Swallow, S. *Prog. Med. Chem.* **2015**, *54*, 65–133.
- ¹⁶ Inoue, M.; Sumii, Y.; Shibata, N. *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633–10640.
- ¹⁷ Olsen, J. A.; Banner, D. W.; Seiler, P.; Wagner, B.; Tschopp, T.; Obst-Sander, U.; Kansy, M.; Müller, K.; Diederich, F. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 666–675.
- ¹⁸ Champagne, P.-A.; Desroches, J.; Paquin, J.-F. *Synthesis* **2015**, *47*, 306–322.
- ¹⁹ Zafrani, Y.; Yeffet, D.; Sod-Moriah, G.; Berliner, A.; Amir, D.; Marciano, D.; Gershonov, E.; Saphier, S. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 797–804.
- ²⁰ Rabel, S. R.; Sun, S.; Maurin, M. B.; Patel, M. *AAPS J.* **2001**, *3*, 26–29.
- ²¹ Arth, G. E.; Fried, J.; Johnston, D. B. R.; Hoff, D. R.; Sarett, L. H.; Silber, R. H.; Stoerk, H. C.; Winter, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3161–3163.
- ²² Horby, P.; Lim, W. S.; Emberson, J. R.; Mafham, M.; Bell, J. L.; Linsell, L.; Staplin, N.; Brightling, C.; Ustianowski, A.; Elmahi, E.; Prudon, B.; Green, C.; Felton, T.; Chadwick, D.; Rege, K.; Fegan, C.; Chappell, L. C.; Faust, S. N.; Jaki, T.; Jeffrey, K.; Montgomery, A.; Rowan, K.; Juszczak, E.; Baillie, J. K.; Haynes, R.; Landray, M. J. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 693–704.
- ²³ Park, B. K.; Kitteringham, N. R. *Drug Metab. Rev.* **1994**, *26*, 605–643.
- ²⁴ Gauthier, J. Y.; Chauret, N.; Cromlish, W.; Desmarais, S.; Duong, L. T.; Falguyret, J. P.; Kimmel, D. B.; Lamontagne, S.; Léger, S.; LeRiche, T.; Li, C. S.; Massé, F.; McKay, D. J.; Nicoll-Griffith, D. A.; Oballa, R. M.; Palmer, J. T.; Percival, M. D.; Riendeau, D.; Robichaud, J.; Rodan, G. A.; Rodan, S. B.; Seto, C.; Thérien, M.; Truong, V. L.; Venuti, M. C.; Wesolowski, G.; Young, R. N.; Zamboni, R.; Black, W. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 923–928.
- ²⁵ Black, W. C.; Bayly, C. I.; Davis, D. E.; Desmarais, S.; Falguyret, J. P.; Léger, S.; Chun, S. L.; Massé, F.; McKay, D. J.; Palmer, J. T.; Percival, M. D.; Robichaud, J.; Tsou, N.; Zamboni, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4741–4744.
- ²⁶ Mackey, S. S.; Matison, M. E.; Wu, H.; Herrinton, P. M.; Goble, M. P.; McMillan, M. W.; Kalthod, V. G. Compounds and Methods for Preparing Methanesulfonamides WO2002098845A1 PCT Int. Appl. (2002), 23 pp.
- ²⁷ Wood, M. A.; Clemo, H. S.; Ellenbogen, K. A. *Expert Opin. Investig. Drugs* **1996**, *5*, 1511–1522.
- ²⁸ Foster, R. H.; Wilde, M. I.; Markham, A. *Drugs* **1997**, *54*, 312–330.
- ²⁹ Hester, J. B.; Gibson, J. K.; Buchanan, L. V.; Cimini, M. G.; Clark, M. A.; Emmert, D. E.; Glavanovich, M. A.; Imbordino, R. J.; LeMay, R. J.; McMillan, M. W.; Perricone, S. C.; Squires, D. M.; Walters, R. R. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1099–1115.
- ³⁰ Dolbier, W. R. General Introduction. Dans *Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists*, 2^e Éd. : Wiley, Hoboken, NJ, **2016**, p. 1-8.
- ³¹ Preshlock, S.; Tredwell, M.; Gouverneur, V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 719–766.

- ³² Chakravarty, R.; Hong, H.; Cai, W. *Mol. Pharm.* **2014**, *11*, 3777–3797.
- ³³ Ametamey, S. M.; Honer, M.; Schubiger, P. A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1501–1516.
- ³⁴ Roberts, A. D.; Barnhart, T. E.; Nickles, R. J. Isotope Production for Medical Applications. Dans *Electrostatic Accelerators*, Springer, Berlin, Allemagne, 395–412.
- ³⁵ Harper, D. B.; O'Hagan, O. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123–133.
- ³⁶ Harsanyi, A.; Sandford, G. *Green Chem.* **2015**, *17*, 2081–2086.
- ³⁷ McLain, S. E.; Benmore, C. J.; Siewenie, J. E.; Urquidi, J.; Turner, J. F. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1952–1955.
- ³⁸ Bajraktarova-Valjakova, E.; Korunoska-Stevkovska, V.; Georgieva, S.; Ivanovski, K.; Bajraktarova-Misevska, C.; Mijoska, A.; Grozdanov, A. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* **2018**, *6*, 2257–2269.
- ³⁹ Champagne, P. A.; Desroches, J.; Hamel, J. D.; Vandamme, M.; Paquin, J.-F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9073–9174.
- ⁴⁰ Umemoto, T.; Yang, Y.; Hammond, G. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 1752–1813.
- ⁴¹ Ni, C.; Hu, M.; Hu, J. *Chem. Rev.* **2014**, *115*, 765–825.
- ⁴² Liang, S.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 17850–17861.
- ⁴³ Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574–578.
- ⁴⁴ Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F. M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048–7054.
- ⁴⁵ Smith, W. C.; Tullock, C. W.; Muetterties, E. L.; Hasek, W. R.; Fawcett, F. S.; Engelhardt, V. A.; Coffman, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3165–3166.
- ⁴⁶ Lal, G. S.; Pez, G. P.; Syvret, R. G. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1737–1755.
- ⁴⁷ Banks, R. E.; Mohialdin-Khaffaf, S. N.; Lal, G. S.; Sharif, I.; Syvret, R. G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, *8*, 595–596.
- ⁴⁸ Differding, E.; Ofner, H. *Synlett* **1991**, 187–189.
- ⁴⁹ Patel, C.; André-Joyaux, E.; Leitch, J. A.; de Irujo-Labalde, X. M.; Ibba, F.; Struijs, J.; Ellwanger, M. A.; Paton, R.; Browne, D. L.; Pupo, G.; Aldridge, S.; Hayward, M. A.; Gouverneur, V. *Science* **2023**, *381*, 302–306.
- ⁵⁰ Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255–263.
- ⁵¹ Tiz, D. B.; Bagnoli, L.; Rosati, O.; Marini, F.; Sancineto, L.; Santi, C. *Molecules* **2022**, *27*, 1643–1665.
- ⁵² Fang, W. Y.; Ravindar, L.; Rakesh, K. P.; Manukumar, H. M.; Shantharam, C. S.; Alharbi, N. S.; Qin, H. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *173*, 117–153.
- ⁵³ Chiodi, D.; Ishihara, Y. *J. Med. Chem.* **2023**, *66*, 5305–5331.
- ⁵⁴ Kaiho, T. Pharmaceuticals. dans *Iodine Chemistry and Applications*, Wiley, Hoboken, NJ, **2015**, 433–437.
- ⁵⁵ Gribble, G. W. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 335–346.
- ⁵⁶ Gribble, G. W. *Chemosphere* **2003**, *52*, 289–297.
- ⁵⁷ Gribble, G. W. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* Springer, Allemagne, **2010**, 1–546.
- ⁵⁸ Wagner, C.; Omari, M. El; König, G. M. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 540–553.
- ⁵⁹ O'Hagan, D.; Deng, H. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 634–649.
- ⁶⁰ Parker, A. J. *J. Chem. Soc.* **1961**, 1328–1337.
- ⁶¹ Finkelstein, H. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1910**, *43*, 1528–1532.
- ⁶² Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801–811.
- ⁶³ Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *Synthesis* **1979**, 469–470.
- ⁶⁴ Hanessian, S.; Ponpipom, M. M.; Lavalley, P. *Carbohydr. Res.* **1972**, *24*, 45–56.
- ⁶⁵ Chen, J.; Lin, J. H.; Xiao, J. C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3061–3064.
- ⁶⁶ Zhang, X.; Ren, J.; Tan, S. M.; Tan, D.; Lee, R.; Tan, C. H. *Science* **2019**, *363*, 400–404.
- ⁶⁷ Zhang, X.; Tan, C. H. *Chem* **2021**, *7*, 1451–1486.
- ⁶⁸ Wang, S.; Sun, M.; Zhang, H.; Zhang, J.; He, Y.; Feng, Z. *CCS Chem.* **2021**, *3*, 2164–2173.
- ⁶⁹ Dudnik, A. S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10693–10697.
- ⁷⁰ Iwasaki, T.; Takagawa, H.; Singh, S. P.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9604–9607.
- ⁷¹ Someya, H.; Ohmiya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 969–971.
- ⁷² Kurandina, D.; Rivas, M.; Radzhabov, M.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 357–360.
- ⁷³ Zultanski, S. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 624–627.
- ⁷⁴ Gao, Y.; Neal, L.; Ding, D.; Wu, W.; Baroi, C.; Gaffney, A. M.; Li, F. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 8592–8621.
- ⁷⁵ Solomons, G. T. W.; Fryhle, C. B. Alkenes and Alkynes II Addition Reactions. Dans *Organic Chemistry*, 10^e éd.; Wiley; Hoboken, NJ, **2009**, 369–422.
- ⁷⁶ Kattamuri, P. V.; West, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 19316–19326.
- ⁷⁷ Behera, P.; Ramakrishna, D. S.; Chandrasekhar, M. M.; Kothakapu, S. R. *Chirality* **2023**, *35*, 477–497.
- ⁷⁸ Grigoropoulou, G.; Clark, J. H.; Elings, J. A. *Green Chem.* **2003**, *5*, 1–7.
- ⁷⁹ Fisher, T. J.; Dussault, P. H. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4233–4258.

- ⁸⁰ Bertrand, X.; Chabaud, L.; Paquin, J.-F. *Chem. Asian J.* **2021**, *16*, 563–574.
- ⁸¹ Bock, J.; Guria, S.; Wedek, V.; Hennecke, U. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 4517–4530.
- ⁸² Zimmermann, H.; Walzl, R. *Ullmann's Encycl. Ind. Chem.* **2009**, *13*, 465–529.
- ⁸³ Gershenzon, J.; Dudareva, N. *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 408–414.
- ⁸⁴ Saytzeff, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1875**, *179*, 296–301.
- ⁸⁵ Braida, B.; Prana, V.; Hiberty, P. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5724–5728.
- ⁸⁶ Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330.
- ⁸⁷ Nicolaou, K. C.; Härter, M. W.; Gunzner, J. L.; Nadin, A. *Liebigs Ann.* **1997**, 1283–1301.
- ⁸⁸ Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738.
- ⁸⁹ Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780–784.
- ⁹⁰ Ager, D. J. *Synthesis* **1984**, 384–398.
- ⁹¹ Julia, M.; Paris, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833–4836.
- ⁹² Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Ruston, S.; Kochi, J. K.; Singleton, D.; Andrews, L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, *8*, 829–834.
- ⁹³ Astruc, D. *New J. Chem.* **2005**, *29*, 42–56.
- ⁹⁴ Grubbs, R. H.; Tumas, W. *Science.* **1989**, *243*, 907–915.
- ⁹⁵ Slugovc, C. *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 1283–1297.
- ⁹⁶ Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039–2041.
- ⁹⁷ Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 342–348.
- ⁹⁸ Hérisson, P. J.-L.; Chauvin, Y. *Die Makromol. Chemie* **1971**, *141*, 161–176.
- ⁹⁹ Markownikoff, W. *Liebigs Ann.* **1870**, *153*, 228–259.
- ¹⁰⁰ Brown, H. C.; Subba Rao, B. C. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1136–1137.
- ¹⁰¹ Kharasch, M. S.; Hannum, C.; Gladstone, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 244.
- ¹⁰² Mayo, F. R.; Walling, C. *Chem. Rev.* **1940**, *27*, 351–412.
- ¹⁰³ Solomons, G. T. W.; Fryhle, C. B. *Carboxylic Acids and Their Derivatives Nucleophilic Addition–Elimination at the Acyl Carbon.* Dans *Organic Chemistry*, 10^e éd.; Wiley; Hoboken, NJ, **2009**, 817–868.
- ¹⁰⁴ Solomons, G. T. W.; Fryhle, C. B. *Ionic Reactions Nucleophilic Substitution and Elimination Reactions of Alkyl Halides.* Dans *Organic Chemistry*, 10^e éd.; Wiley; Hoboken, NJ, **2009**, 268–322.
- ¹⁰⁵ Solomons, G. T. W.; Fryhle, C. B. *Alcohols from Carbonyl Compounds Oxidation–Reduction and Organometallic Compounds.* Dans *Organic Chemistry*, 10^e éd.; Wiley; Hoboken, NJ, **2009**, 586–622.
- ¹⁰⁶ Grignard, V. *Compt. Rend. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1900**, *130*, 1322–1324.
- ¹⁰⁷ Gomollón-Bel, F. *Chem. Int.* **2019**, *41*, 12–17.
- ¹⁰⁸ Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Martin, L. J.; Ley, S. V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6611–6625.
- ¹⁰⁹ Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796–11893.
- ¹¹⁰ Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6688–6728.
- ¹¹¹ Gustafsson, T.; Sörensen, H.; Pontén, F. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 925–929.
- ¹¹² Capaldo, L.; Wen, Z.; Noël, T. *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 4230–4247.
- ¹¹³ Mallia, C. J.; Baxendale, I. R. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 327–360.
- ¹¹⁴ Hone, C. A.; Kappe, C. O. *Chem. - Methods* **2021**, *1*, 454–467.
- ¹¹⁵ Grosse, A. V.; Linn, C. B. *J. Org. Chem.* **1938**, *3*, 26–32.
- ¹¹⁶ Olah, G. A.; Nojima, M.; Kerekes, I. *Synthesis* **1973**, *1973*, 779–780.
- ¹¹⁷ Yoneda, N.; Abe, T.; Fukuhara, T.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 1135–1136.
- ¹¹⁸ Olah, G. A.; Li, X.-Y. *Synlett* **1990**, *1990*, 267–269.
- ¹¹⁹ Bucsi, I.; Török, B.; Marco, A. I.; Rasul, G.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7728–7736.
- ¹²⁰ Hara, S.; Kameoka, M.; Yoneda, N. *Synlett* **1996**, *1996*, 529–530.
- ¹²¹ Tamura, M.; Shibakami, M.; Kurosawa, S.; Arimura, T.; Sekiya, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, *18*, 1891–1892.
- ¹²² Thibaudeau, S.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M. P.; Karam, O.; Zunino, F. *Chem. Commun.* **2007**, *30*, 3198–3200.
- ¹²³ Lu, Z.; Zeng, X.; Hammond, G. B.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18202–18205.
- ¹²⁴ Lu, Z.; Bajwa, B. S.; Otome, O. E.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Green Chem.* **2019**, *21*, 2224–2228.
- ¹²⁵ Huang, Y.; Walji, A. M.; Larsen, C. H.; Macmillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051–15053.
- ¹²⁶ Wang, L.; Jiang, X.; Chen, J.; Huang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7410–7414.
- ¹²⁷ Emer, E.; Pfeifer, L.; Brown, J. M.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4181–4185.
- ¹²⁸ Yin, X.; Chen, B.; Qiu, F.; Wang, X.; Liao, Y.; Wang, M.; Lei, X.; Liao, J. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 1954–1960.

- ¹²⁹ Rueda-Becerril, M.; Chatalova Sazepin, C.; Leung, J. C. T.; Okbinoglu, T.; Kennepohl, P.; Paquin, J.-F.; Sammis, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4026–4029.
- ¹³⁰ Barker, T. J.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13588–13591.
- ¹³¹ Shigehisa, H.; Nishi, E.; Fujisawa, M.; Hiroya, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5158–5161.
- ¹³² Xie, Y.; Sun, P.; Li, Y.; Wang, S.; Ye, M.; Li, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7097–7101.
- ¹³³ Song, P.; Zhu, S. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 13165–13170.
- ¹³⁴ Díaz-Urrutia, C.; Ott, T. *Science* **2019**, *363*, 1326–1329.
- ¹³⁵ Fabian F, *BASF invests in capacity expansion for methane sulfonic acid*, BASF, 2020, https://www.basf.com/global/documents/en/news-and-media/news-releases/2020/01/P115e_Capacity_expansion_methane_sulfonic_acid.pdf.assetinline.pdf (visité le 01/01/2024).
- ¹³⁶ Haile J, *BASF ramps up methane sulfonic acid output*, BASF, 2022, https://www.basf.com/global/documents/en/news-and-media/news-releases/2022/05/P220e_Capacity_expansion_methane_sulfonic_acid.pdf.assetinline.pdf (visité le 01/01/2024).
- ¹³⁷ Solomon, J. J.; Field, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1567–1569.
- ¹³⁸ Bertrand, X.; Paquin, J.-F. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9759–9762.
- ¹³⁹ Triantafyllakis, M.; Tofi, M.; Montagnon, T.; Kouridaki, A.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3150–3153.
- ¹⁴⁰ Wang, F.; Xu, P.; Cong, F.; Tang, P. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 8836–8841.
- ¹⁴¹ Nagasawa, S.; Sasano, Y.; Iwabuchi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13189–13194.
- ¹⁴² Wommack, A. J.; Kingsbury, J. S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10573–10587.
- ¹⁴³ Gauthier, R.; Tzouras, N. V.; Zhang, Z.; Bédard, S.; Saab, M.; Falivene, L.; Van Hecke, K.; Cavallo, L.; Nolan, S. P.; Paquin, J.-F. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202103886.
- ¹⁴⁴ Fang, J.; Wang, Z.-K.; Wu, S.-W.; Shen, W.-G.; Ao, G.-Z.; Liu, F. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 7638–7641.
- ¹⁴⁵ Liu, Y.; Lin, Q.; Xiao, Z.; Zheng, C.-G.; Guo, Y.; Chen, Q.-Y.; Liu, C. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 1824–1828.
- ¹⁴⁶ Schevenels, F. T.; Shen, M.; Snyder, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6329–6337.
- ¹⁴⁷ Cleary, P. A.; Woerpel, K. A. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5531–5533.
- ¹⁴⁸ Siu, J. C.; Parry, J. B.; Lin, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2825–2831.
- ¹⁴⁹ Mamone, P.; Grünberg, M. F.; Fromm, A.; Khan, B. A.; Gooßen, L. J. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3716–3719.
- ¹⁵⁰ Garcia-Dominguez, A.; West, T. H.; Primožic, J. J.; Grant, K. M.; Johnston, C. P.; Cumming, G. G.; Leach, A. G.; Lloyd-Jones, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 14649–14663.
- ¹⁵¹ Villa, G.; Povie, G.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5913–5920.
- ¹⁵² Lebel, H.; Guay, D.; Paquet, V.; Huard, K. *Org. Lett.* **2004**, *18*, 3047–3050.
- ¹⁵³ Murakami, M.; Amii, H.; Shigeto, K.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8285–8290.
- ¹⁵⁴ Chen, H.; Liu, Z.; Lv, Y.; Tan, X.; Shen, H.; Yu, H.-Z.; Li, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15411–15415.
- ¹⁵⁵ Dryzhakov, M.; Moran, J. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3670–3673.
- ¹⁵⁶ Zhang, X.; Guo, S.; Tang, P. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 806–810.
- ¹⁵⁷ Delaude, L.; Laszlo, P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3705–3708.
- ¹⁵⁸ Becker, K. B.; Grob, C. A.; *Synthesis* **1973**, 789–790.
- ¹⁵⁹ Frøyen, P.; Skramstad, J. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1871–1877.
- ¹⁶⁰ Kropp, P. J.; Daus, K. A.; Crawford, S. D.; Tubergen, M. W.; Kepler, K. D.; Craig, S. L.; Wilson, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7433–7434.
- ¹⁶¹ Kropp, P. J.; Daus, K. A.; Tubergen, M. W.; Kepler, K. D.; Wilson, V. P.; Craig, S. L.; Baillargeon, M. M.; Breton, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3071–3079.
- ¹⁶² Tanemura, K. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4293–4298.
- ¹⁶³ Boudjouk, P.; Kim, B. K.; Han, B. H. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3479–3484.
- ¹⁶⁴ Yadav, V. K.; Ganesh Babu, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 452–456.
- ¹⁶⁵ Gaspar, B.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5758–5760.
- ¹⁶⁶ Liang, S.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Green Chem.* **2018**, *20*, 680–684.
- ¹⁶⁷ Xie, K.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202203692.
- ¹⁶⁸ Galli, M.; Fletcher, C. J.; Del Pozo, M.; Goldup, S. M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5622–5626.
- ¹⁶⁹ Nishio, Y.; Mifune, R.; Sato, T.; Ishikawa, S.-I.; Matsubara, H. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1190–1193.
- ¹⁷⁰ Olah, G. A.; Hockswender, T. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3478–3481.
- ¹⁷¹ Li, Z.; Ebule, R.; Kostyo, J.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 12739–12743.

- ¹⁷² Ma, X.; Herzon, S. B. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6250–6255.
- ¹⁷³ Irifune, S.; Kibayashi, T.; Ishii, Y.; Ogawa, M. *Synthesis* **1988**, 366–369.
- ¹⁷⁴ Kishan Reddy, C.; Periasamy, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1919–1920.
- ¹⁷⁵ Das, B.; Srinivas, Y.; Holla, H.; Narender, R. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 800–801.
- ¹⁷⁶ Zeng, C.; Shen, G.; Yang, F.; Chen, J.; Zhang, X.; Gu, C.; Zhou, Y.; Fan, B. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6859–6862.
- ¹⁷⁷ Xiao, J.; Han, L. B. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 3510–3515.
- ¹⁷⁸ Campos, P. J.; García, B.; Rodríguez, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6111–6112.
- ¹⁷⁹ Shimizu, M.; Toyoda, T.; Baba, T. *Synlett* **2005**, 2516–2518.
- ¹⁸⁰ Bertrand, X.; Paquin, P.; Chabaud, L.; Paquin, J.-F. *Synthesis* **2022**, *54*, 1413–1421.
- ¹⁸¹ Harris, R. K.; Becker, E. D.; Cabral de Menezes, S. M.; Goodfellow, R.; Granger, P. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 1795–1818.
- ¹⁸² Suga, T.; Takahashi, Y.; Miki, C.; Ukaji, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202112533.
- ¹⁸³ Lin, Z.; Lan, Y.; Wang, C. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8316–8322.
- ¹⁸⁴ Canestrari, D.; Lancianesi, S.; Badiola, E.; Strinna, C.; Ibrahim, H.; Adamo, M. F. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 918–921.
- ¹⁸⁵ Nishimoto, Y.; Yasuda, M.; Baba, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4931–4934.
- ¹⁸⁶ Wang, X.; Wang, S.; Xue, W.; Gong, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11562–11565.
- ¹⁸⁷ Chen, H.; Jia, X.; Yu, Y.; Qian, Q.; Gong, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13103–13106.
- ¹⁸⁸ Lu, X.; Wang, Y.; Zhang, B.; Pi, J.-J.; Wang, X.-X.; Gong, T.-J.; Xiao, B.; Fu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12632–12637.
- ¹⁸⁹ Ajvazi, N.; Stavber, S. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2430–2433.
- ¹⁹⁰ Kiyokawa, K.; Takemoto, K.; Minakata, S. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 13082–13085.
- ¹⁹¹ Chierchia, M.; Xu, P.; Lovinger, G. J.; Morken, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 14245–14249.
- ¹⁹² Al-Maharik, N.; O'Hagan, D. *Aldrichimica Acta* **2011**, *44*, 65–75.
- ¹⁹³ Hu, W. L.; Hu, X. G.; Hunter, L. *Synthesis* **2017**, *49*, 4917–4930.
- ¹⁹⁴ Aggarwal, T.; Sushmita; Verma, A. K. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 6452–6468.
- ¹⁹⁵ Hasek, W. R.; Smith, W. C.; Engelhardt, V. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 543–551.
- ¹⁹⁶ William, D. R.; Smith, C. *Angew. Chemie Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 467–475.
- ¹⁹⁷ Messina, P. A.; Mange, K. C.; Middleton, W. J. *J. Fluorine Chem.* **1989**, *42*, 137–143.
- ¹⁹⁸ L'heureux, A.; Beaulieu, F.; Bennett, C.; Bill, D. R.; Clayton, S.; Laflamme, F.; Mirmehrabi, M.; Tadayon, S.; Tovell, D.; Couturier, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3401–3411.
- ¹⁹⁹ Beaulieu, F.; Beaugard, L. P.; Courchesne, G.; Couturier, M.; Laflamme, F.; L'Heureux, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5050–5053.
- ²⁰⁰ Umemoto, T.; Singh, R. P.; Xu, Y.; Saito, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18199–18205.
- ²⁰¹ Takaoka, A.; Iwakiri, H.; Ishikawa, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 3377–3380.
- ²⁰² Bellavance, G.; Dubé, P.; Nguyen, B. *Synlett* **2012**, 569–572.
- ²⁰³ Goldberg, N. W.; Shen, X.; Li, J.; Ritter, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6102–6104.
- ²⁰⁴ Nielsen, M. K.; Ugaz, C. R.; Li, W.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9571–9574.
- ²⁰⁵ Lee, C.; Lai, J.; Epifanov, M.; Wang, C. X.; Sammis, G. M. *J. Fluorine Chem.* **2021**, *251*, 109888.
- ²⁰⁶ Xu, J.; Peng, C.; Yao, B.; Xu, H. J.; Xie, Q. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 6471–6478.
- ²⁰⁷ Ran, L. Y.; Ding, X.; Yan, X. P.; Zhang, C. P. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 1235–1241.
- ²⁰⁸ Su, J. Y.; Grünfelder, D. C.; Takeuchi, K.; Reisman, S. E. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4912–4916.
- ²⁰⁹ Briocche, J. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4387–4391.
- ²¹⁰ Gonzalez-Esguevillas, M.; Miró, J.; Jeffrey, J. L.; Macmillan, D. W. C. *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 4222–4227.
- ²¹¹ Vincent, É.; Briocche, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 2421–2430.
- ²¹² Aguilar Troyano, F. J.; Ballaschk, F.; Jaschinski, M.; Özkaya, Y.; Gómez-Suárez, A. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 14054–14058.
- ²¹³ Kiaku, C.; Martinage, D.; Sicim, Y.; Leech, M. C.; Walsh, J. M.; Poole, D. L.; Mason, J.; Goodall, I. C. A.; Devo, P.; Lam, K. *Org. Lett.* **2023**, ASAP, DOI: 10.1021/acs.orglett.3c00976.
- ²¹⁴ Zhang, W.; Gu, Y.-C.; Lin, J.-H.; Xiao, J.-C. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6642–6646.
- ²¹⁵ Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A. *Synthesis* **1991**, *3*, 234.
- ²¹⁶ Lu, Z.; Ju, M.; Wang, Y.; Meinhardt, J. M.; Martinez Alvarado, J. I.; Villemure, E.; Terrett, J. A.; Lin, S. *Nature*, **2023**, *619*, 514–520.
- ²¹⁷ Kulinkovich, O. G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2597–2632.
- ²¹⁸ Li, P. F.; Yi, C. B.; Qu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5012–5021.
- ²¹⁹ Wang, Z.-Y.; Freas, D. J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 25093–25097.
- ²²⁰ Bertrand, X.; Pucheault, M.; Chabaud, L.; Paquin, J.-F. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 14527–14539.
- ²²¹ Shukla, P.; Hsu, Y. C.; Cheng, C. H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 655–658.

- ²²² Shing, K.-P.; Liu, Y.; Cao, B.; Chang, X.-Y.; You, T.; Che, C.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 11947–11951.
- ²²³ Kokotos, C. G.; Baskakis, C.; Kokotos, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8623–8626.
- ²²⁴ Donkor, I. O.; Li, H.; Queener, S. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 605–611.
- ²²⁵ Munnuri, S.; Adebessin, A. M.; Paudyal, M. P.; Yousufuddin, M.; Dalipe, A.; Falck, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18288–18294.
- ²²⁶ Shaikh N. S.; Junge, K.; Beller, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5429–5432.
- ²²⁷ Onaran, M. B.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8136–8141.
- ²²⁸ Gottumukkala, A. L.; Teichert, J. F.; Heijnen, D.; Eisink, N.; Van Dijk, S.; Ferrer, C.; Van den Hoogenband, A.; Minnaard, A. J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3498–3501.
- ²²⁹ Pace, V.; Castoldi, L.; Hoyos, P.; Sinisterra, J. V.; Pregnotato, M.; Sánchez-Montero, M. J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2670–2675.
- ²³⁰ Friese, F. W.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9561–9564.
- ²³¹ Han, J. H.; Kwon, Y. E.; Sohn, J.-H.; Ryu, D. H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1673–1677.
- ²³² Xie, H.; Guo, J.; Wang, Y.-Q.; Wang, K.; Guo, P.; Su, P.-F.; Wang, X.; Shu, X.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 16787–16794.
- ²³³ Doiuchi, D.; Nakamura, T.; Hayashi, H.; Uchida, T. *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 762–765.
- ²³⁴ Zheng, Y.; Zhao, Y.; Tao, S.; Li, X.; Cheng, X.; Jiang, G.; Wan, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2713–2718.
- ²³⁵ Daskalova, S. M.; Eisenhauer, B. M.; Gao, M.; Feng, X.; Ji, X.; Cheng, Q.; Fahmi, N. E.; Khdour, O. M.; Chen, S.; Hecht, S. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28*, 115642.
- ²³⁶ Lichosyt, D.; Zhang, Y.; Hurej, K.; Dydio, P. *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 114–122.
- ²³⁷ Lackner, G. L.; Quasdorf, K. W.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15342–15345.
- ²³⁸ Graton, J.; Compain, G.; Besseau, F.; Bogdan, E.; Watts, J. M.; Mtashobya, L.; Wang, Z.; Weymouth-Wilson, A.; Galland, N.; Le Questel, J. Y.; Linclau, B. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2811–2819.
- ²³⁹ Zhou, Y.; Xu, X.; Sun, H.; Tao, G.; Chang, X. Y.; Xing, X.; Chen, B.; Xu, C. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 1953.
- ²⁴⁰ Guan, H.; Sun, S.; Mao, Y.; Chen, L.; Lu, R.; Huang, J.; Liu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11413–11417.
- ²⁴¹ Cui, F. H.; Hua, Y.; Lin, Y. M.; Fei, J.; Gao, L. H.; Zhao, X.; Xia, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 2301–2310.
- ²⁴² Tsuji, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4137–4139.
- ²⁴³ Sheng, D.; Xu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 4976–4985.
- ²⁴⁴ Pupo, G.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 5200–5213.