



HAL
open science

Préparation de sulfinates fluorés et développement de méthodes d'introduction de groupement fluorés par réaction radicalaire

Pierre Fosse

► **To cite this version:**

Pierre Fosse. Préparation de sulfinates fluorés et développement de méthodes d'introduction de groupement fluorés par réaction radicalaire. Chimie organique. Normandie Université, 2023. Français. NNT : 2023NORMC287 . tel-04826122

HAL Id: tel-04826122

<https://theses.hal.science/tel-04826122v1>

Submitted on 9 Dec 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

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité **CHIMIE**

Préparée au sein de l'**Université de Caen Normandie**

Préparation de sulfinates fluorés et développement de méthodes d'introduction de groupement fluorés par réaction radicalaire

Présentée et soutenue par
PIERRE FOSSE

Thèse soutenue le 08/12/2023
devant le jury composé de :

MME ELSA ANSEMI	Maître de conférences HDR - UNIVERSITE DE TOURS	Rapporteur du jury
M. FREDERIC LEROUX	Directeur de recherche - UNIVERSITE STRASBOURG 1 LOUIS PASTEUR	Rapporteur du jury
M. EMMANUEL PFUND	Maître de conférences - Université de Caen Normandie	Membre du jury
M. BENOIT CROUSSE	Directeur de recherche au CNRS - UNIVERSITE PARIS 11 PARIS-SUD	Président du jury
M. THIERRY LEQUEUX	Professeur des universités - Université de Caen Normandie	Directeur de thèse

Thèse dirigée par **THIERRY LEQUEUX** (Laboratoire de chimie moléculaire et thio-organique (Caen))



Normandie Université



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité CHIMIE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Préparation de sulfinates fluorés et développement de méthodes d'introduction de groupement fluorés par réaction radicalaire

**Présentée et soutenue par
PIERRE FOSSE**

**Thèse soutenue le 08/12/2023
devant le jury composé de**

MME ELSA ANSEMI	Maître de conférences HDR, UNIVERSITE DE TOURS	Rapporteur du jury
M. FREDERIC LEROUX	Directeur de recherche, UNIVERSITE STRASBOURG 1 LOUIS PASTEUR	Rapporteur du jury
M. BENOIT CROUSSE	Directeur de recherche au CNRS, UNIVERSITE PARIS 11 PARIS-SUD	Membre du jury
M. EMMANUEL PFUND	Maître de conférences, Université de Caen Normandie	Membre du jury
M. THIERRY LEQUEUX	Professeur des universités, Université de Caen Normandie	Directeur de thèse

Thèse dirigée par THIERRY LEQUEUX (Laboratoire de chimie moléculaire et thio-organique (Caen))

A Madame Elsa Anselmi,

Maître de conférences à l'Université de Tours

A Monsieur Frédéric Leroux,

Directeur de recherche CNRS à l'Université de Strasbourg

A Monsieur Benoit Crousse,

Directeur de Recherche CNRS à l'Université de Paris-Sud

A Monsieur Emmanuel Pfund,

Maître de conférences à l'Université de Caen Normandie

A Monsieur Thierry Lequeux,

Professeur à l'Université de Caen Normandie

Qui me font l'honneur de juger ce travail,
Soyez assurés de ma profonde reconnaissance.

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier les membres du jury, le Dr. Elsa Anselmi, Maître de conférences à Tours, et le Dr. Frédéric Leroux, Directeur de Recherche CNRS à Strasbourg, qui ont accepté d'être rapporteurs et le Dr. Benoît Crousse, Directeur de Recherche CNRS à Paris-Saclay, pour avoir accepté d'examiner ces travaux et de participer à ma soutenance.

Cette thèse a été conduite au sein du laboratoire de chimie moléculaire et thio-organique (UMR6507 LCMT), à l'Université de Caen Normandie, entre octobre 2020 et septembre 2023. Je remercie l'Ecole Doctorale Normande de Chimie de l'Université de Caen (EDNC 508) pour avoir permis le financement de ma thèse pendant 3 ans et soutenu ma participation à plusieurs congrès.

Je tiens à remercier avant tout mon directeur de thèse, le Pr. Thierry Lequeux pour la confiance que vous m'avez accordée tout au long de cette thèse pour mener à bien ce projet. Malgré vos nombreuses fonctions, vous avez toujours pris le temps de me suivre, tout en me laissant la liberté nécessaire pour développer mes idées. Merci pour les échanges et vos enseignements scientifiques, notamment à travers le désormais célèbre « on se fait un point ? », qui ont été des moments très riches. Votre curiosité scientifique est contagieuse ! Je tiens également à vous exprimer ma reconnaissance pour les nombreuses opportunités de participation à des congrès scientifiques. Même si [vous nous payez en cacahuète] (CFCF 2022), j'ai pris un grand plaisir à évoluer dans votre équipe durant ces trois années. Grâce à vous, j'ai pu voir ma progression tout au long de ce doctorat et je ne pourrai jamais vous remercier assez pour la culture scientifique que j'ai pu acquérir. Vous avez toujours été à notre écoute, que ce soit sur le plan professionnel ou personnel. Pour tout cela merci.

Je souhaite remercier chaleureusement le Dr. Emmanuel Pfund, dit Manu, qui a été déterminant dans ma formation de jeune chercheur. Tu m'as accueilli en stage de Master 2 alors que je n'étais qu'un jeune stagiaire hésitant. Tu m'as enseigné une rigueur et des bases solides qui me permettent d'évoluer encore aujourd'hui. Tu as été d'un grand soutien dans la recherche d'une thèse et je ne te remercierai jamais assez de m'avoir fortement recommandé un second master pour rebondir. Tu as été un maillon essentiel de ma formation, puisque nous

nous sommes retrouvés dans cette équipe à mon arrivée en thèse. Je te remercie pour tous les échanges que nous avons pu avoir que ce soit sur le plan scientifique, pédagogique ou humain. Au sens propre comme au figuré, ta porte est toujours ouverte et tu nous as soutenus dans les moments difficiles. Je suis ravi pour tes derniers financements, tu vas pouvoir mener ta recherche avec plus de moyens qu'auparavant, et c'est entièrement mérité pour le grand travailleur que tu es. A toutes ces qualités, il faut ajouter ta bonne humeur et ton goût pour la déconne qui ont contribué à la bonne ambiance au sein de cette équipe. J'espère que nous aurons l'occasion de nous recroiser, que ce soit au Gastby ou pour une chenille.

Avant de remercier un à un chaque membre, je voulais leur exprimer toute ma gratitude, et à quel point j'ai pris plaisir à évoluer avec cette équipe qui est à mes yeux une deuxième famille. La thèse n'est pas un long chemin tranquille, et ce travail n'aurait pas pu être fait sans une équipe soudée, où chacun se serre les coudes et se soucie de l'autre. J'espère que cet état d'esprit perdurera, et que les prochaines recrues seront accueillies aussi bien que j'ai pu l'être ou que nous avons essayé de le faire au cours des dernières années. Ces remerciements ne marquent pas seulement de la fin de ma thèse, mais d'une aventure de plus de 5 ans, puisque j'ai eu la chance de connaître la plupart des membres de cette équipe bien avant.

*Cyril, alias Tonton Cyril, qui est le garant de cet esprit d'équipe et de la mémoire de ce groupe à travers les décennies. Ce surnom affectueux signifie bien plus que tu ne le penses. Notre première rencontre a eu lieu lorsque je suis arrivé lors des TP en Licence 3 (cela paraît bien loin !), à une époque où la ponctualité n'était pas ma première qualité. Je n'ai pas souvenir d'une fois où tu m'as grondé, tellement ta bonté et ta bienveillance sont grandes. Tu m'as donc vu grandir et gagner en maturité. Je dois également beaucoup à ton esprit pratique. Tu as été d'une précieuse aide en particulier pour la montée en échelle des premières étapes. Je suis sûr que sans toi, tout cela aura été beaucoup plus laborieux, j'emporte avec moi toutes tes petites astuces. Tu nous apportes ta bonne humeur et ta folie, pour préserver l'innocence des gens qui liront ces remerciements, je ne mentionnerai aucune de tes blagues ni de tes références, (coucou P**p**do). Je ne suis pas prêt de recroiser quelqu'un qui aboie ou miaule dans les couloirs dans ma future vie professionnelle. Tu as été d'un soutien sans faille.*

Je remercie Xiao, alias Mamie Xiao, pour sa bienveillance, ses petits plats et tes sculptures d'origami. Ton énergie est contagieuse !

Je tiens à remercier Thibault, qui a été un grand frère pour moi à mon arrivée. Il a été un partenaire de travail mais également de bar et de bêtises. Queen a continué à vibré dans ce laboratoire après ton départ. Aujourd'hui notre relation a bien évolué, et je suis ravi de pouvoir te compter parmi mes amis.

A David. Nos chemins se sont croisés dans ce même laboratoire, il y a 5 ans maintenant. Je profite de ces lignes pour briser la pudeur qu'il existe entre nous. Je te remercie pour ta gentillesse, ton calme, pour m'avoir écouté raconter constamment n'importe quoi et surtout pour ton énergie incroyable qui nous aurons emmené jusqu'à tard au laboratoire. Pour ta discipline, et ta rigueur, ta culture et ton altruisme, pour ton amitié, merci. J'espère sincèrement que tu auras la carrière que tu mérites.

A Aurore. Nous avons bien changé depuis la Licences 3 ! Déjà, tu m'as vu blond et ça peu de personnes peuvent en témoigner. J'espère que ces lignes ne te feront pas rougir, comme il est si facile de le faire. Merci pour ta gentillesse, ta bonne humeur permanente, ton sens de l'organisation, tes petits gâteaux (même si j'ai souvent lutté pour ne pas en manger), ton altruisme. Avec la confiance que tu as acquise dorénavant, tu possèdes toutes les qualités pour faire de grandes choses.

A Meline. Tu es la relève, bon courage, c'est à ton tour !

Aux autres membres qui sont ou sont passés par cette équipe : Abo, Ousseynou, Emeline, Valentin, les stagiaires, Clément Gonnot, tes punchlines dont tu es le seul à avoir le secret. Tu

es le premier à avoir synthétisé un β -aminosulfinate fluoré ! Grand Clément, Clément Fontenelle, pour la playlist Johnny Halliday le vendredi, et aux nombreux moments mémorables au laboratoire et aux bars.

J'aimerais témoigner toute ma gratitude aux Dr Thomas Cailly, enseignant référent de cette thèse, et Dr Emmanuelle Dubost, pour la grande générosité dont ils ont fait preuve à mon égard lors de mon stage de Master 2 (le second), en me faisant une place dans leur laboratoire mais aussi pour m'avoir redonné confiance. Vous avez contribué à faire de moi un meilleur chercheur.

A Rémi, responsable du service analyse et plus bel accent chantant du LCMT. Je te remercie pour tous les moments partagés et ta disponibilité. Derrière le personnage que tu cultives, il y a quelqu'un d'intéressant, cultivé et de très touchant.

Des remerciements s'adressent également à l'ensemble du LCMT. Du personnel du pôle analyse (Hussein, Karine, Fabien, Jeffouille, le roi du pronostic sportif) aux secrétaires (Marie-Cécile, Jeannine).

Aux doctorants du LCMT, ceux déjà docteurs, Léo, Quentin, Jean-Nicolas, Charles, Julien, l'adopté des TL, et ceux qui le sauront bientôt, Aïmar, Lilia, Ginevra, Ava. Cette thèse n'aurait pas pu être la même sans mes camarades étudiants, merci à eux pour ces belles années.

En tant qu'ami des amis du CERMN, je me devais de remercier le laboratoire voisin. Je tiens à remercier tous les gens que j'ai pu rencontrer, en particulier, Pauline, Caroline, Valentin, Marc, Thomas, Marie, Arsène. Les parties de football et les bars vont me manquer.

La famille a également joué un rôle essentiel, aussi je tiens à exprimer toute ma reconnaissance envers mes parents et mes sœurs pour leur soutien sans faille. A ma tante qui a accepté de corriger ce manuscrit et donc évité que je maltraite notre belle langue.

Je tiens aussi à adresser mes remerciements à la belle-famille toulousaine, les Seguy qui m'ont apporté leur soutien durant ces trois années.

A l'équipe de nuit, Alexis, Alexandre, Paul, Olivier, Benjamin, Kévin, Alan, Sarah, Noémie, Bilou, Loudie. J'ai raté beaucoup de moments importants ces dernières années, j'espère pouvoir rattraper le temps perdu. A Thibaud, qui me manque terriblement. Pas un jour ne se passe sans que je pense à toi.

Au trio complémentaire de la quintuplette normande, Clément, Claire, Hugo, pour tous les moments passés et à venir. Le monde serait bien moi gai sans vous !

A ma fiancée, dont la rencontre a profondément changée ma vie depuis 3 ans. La mienne aurait été bien différente si nous ne nous étions pas rencontrés. Merci d'être là au quotidien (malgré l'océan Atlantique qui nous sépare depuis quelques mois) et de me supporter quand je suis insupportable ou que je ne t'écoute pas. Tu me fais tendre vers la meilleure version de moi-même. J'ai hâte de commencer cette nouvelle vie canadienne avec toi. Merci pour tout Line. A Nala, pour toutes les séances de ronronthérapies qu'elle m'a accordé durant cette thèse.

Je tiens à remercier également toutes les personnes, de près ou de loin qui ont participé d'une manière ou d'une autre à ces travaux.

Liste des abréviations

Liste des abréviations

σ : constantes de Hammett	LUMO : lowest unoccupied molecular orbital / plus basse orbitale moléculaire inoccupée
® : marque déposée	Me : groupement méthyle -CH ₃
π : paramètre de Hansch-Leo	min : minute
Φ ou QY : quantum yield / rendement quantique	mol% : pourcentage molaire
e⁻ : électron	Ms : groupement mésyle -SO ₂ CH ₃
1,4-bdpan : 1,4bis(diphenylamino)-naphtalene	NBS : N-bromosuccinimide
4CzIPN : 1,2,3,5-Tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzene	NFSI : N-Fluorobenzenesulfonimide
Ar : groupement aromatique	PC : photocatalyseur
atm : atmosphère	PIDA : Diacétoxyiodobenzène
Bn : groupement benzyle -CH ₂ -C ₆ H ₅	pH : potentiel hydrogène
CV : cyclic voltammetry / voltamétrie cyclique	Ph : groupement phényle
DMF : N,N-diméthylformamide	pKa : logarithme de la constante d'acidité d'un couple acide-base
DMSO : diméthylsulfoxyde	quant. : quantitatif
équiv. : nombre d'équivalent(s)	R : tout groupement
ES : excited state / état excité	R_F : chaîne perfluoroalkyle
ECS : électrode au calomel saturée	RMN : résonance magnétique nucléaire
Et : groupement éthyle -CH ₂ CH ₃	SET : Transfert mono-électronique (Single electron transfer)
ET : état de transition	SV : expérience de Stern-Volmer
et coll. : et collaborateurs	t : temps
HAT : transfert d'atome d'hydrogène	T : température
HOESY : Heteronuclear Overhauser effect	ta : température ambiante
HOMO : highest occupied molecular orbital / plus haute orbitale moléculaire occupée	TBAF : fluorure de tétrabutylammonium n-Bu ₄ NF
HWE : Horner-Wadsworth-Emmons	TEMPO : (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
hν : Energie d'un photon de fréquence ν , h la constante de Planck	THF : tétrahydrofurane
I : intensité	TMS : triméthylsilyle
ISC : intersystem crossing / conversion intersystème	ua : unité arbitraire
LED : light-emitting diode / diode électroluminescente	UV : ultraviolet
	XAT : transfert d'atome d'halogène

Table des matières

Introduction générale	1
1. L'atome de fluor	3
2. Applications en chimie médicinale	4
2.1. Bioisostérie	4
2.2. Biodisponibilité	5
2.3. Influence sur le pKa	6
3. Le motif β-fluoroamine dans l'industrie	7
4. Objectifs des travaux de thèse	9
Chapitre 1 : Synthèses d'aminofluorosulfonates comme nouveaux précurseurs de radicaux fluorés et azotés.....	11
1. Etat de l'art sur les radicaux fluoroalkylés	13
1.1. Radicaux fluorés	13
1.2. Précurseurs de radicaux fluoroalkylés	14
1.3. Introduction de radicaux fluoroalkylés	15
1.3.1. Réactifs à base d'halogénures de fluoroalkyles.....	15
1.3.2. Réactifs à base de chlorures de sulfonyle.....	18
1.3.3. Réactifs à base de sulfoximines	20
1.3.4. Réactifs à base de sulfonates	21
2. Synthèses de sulfonates fluoroalkylés	25
2.1. Réduction de chlorure de sulfonyle	25
2.2. Clivage de sulfone hétérocyclique.....	26
3. Mise au point de la synthèse de sulfonates fonctionnalisés.....	30
3.1. Objectifs.....	30
3.1. Synthèses de sulfones fluorées	31
3.1.1. Synthèses développées par Zajck	32
3.1.2. Synthèses développées par notre équipe.....	33
3.2. Préparation de sulfonates β -fonctionnalisés	34
4. Synthèses des sulfones	36
4.1. Synthèses des sulfones dérivées du benzothiazole	36
4.2. Montée en échelle de la préparation des sulfones.....	37
4.2.1. Préparation du sulfure	37
4.2.2. Préparation de la sulfone fluorophosphonylée 4	38
4.2.3. Préparation des fluorovinylsulfones	39
4.2.4. Conclusion.....	41
4.3. Fonctionnalisation des fluorovinyles sulfones	42

4.3.1.	Introduction de nucléophiles azotés.....	42
4.3.2.	Préparation de fluorosulfones diversement substituées	48
4.3.3.	Préparation de sulfones difluorées α -halogénées.....	51
4.3.4.	Essais pour accéder à la sulfone difluorophosphonylé.....	52
4.4.	Noyau pyridine	54
4.4.1.	Synthèse de la pyridinylsulfone phosphonylée	55
4.4.2.	Réduction des pyridinylsulfones vinyliques.....	56
4.4.3.	Synthèses de pyridinylsulfone difluorée.....	56
5.	Synthèse de sulfinates par clivage des sulfones.....	58
6.	Caractérisation des sulfinates	62
6.1.	Propriétés physico-chimiques	62
6.2.	Mesure des potentiels d'oxydation.....	63
7.	Conclusion	67
Chapitre 2 : Réactions d'aminofluoroalkylation d'alcènes et d'hétérocycles ..71		
1.	Synthèses de composés β-fluoroaminés et β,β-difluoroaminés	73
1.1.	Méthodes indirectes par introduction de l'atome de fluor	74
1.2.	Méthodes directes.....	80
1.3.	Méthode d'introduction directe du motif β -aminofluoroalkyle.....	83
2.	Catalyse photorédox.....	86
3.	Objectifs	94
4.	Etude de la réaction d'aminofluoroalkylation d'alcènes	95
4.1.	Mise au point et optimisation de la réaction	95
4.1.1.	Choix du photocatalyseur	95
4.1.2.	Contrôle de la réaction	97
4.2.	Etendue de la réaction	100
4.3.	Etude mécanistique.....	106
4.3.1.	Hypothèse préliminaire	106
4.3.2.	Influence de la lumière sur la réaction	107
4.3.3.	Expérience de Stern-Volmer	109
4.3.4.	Mise en évidence de la formation de radicaux.....	111
4.3.5.	Expériences de compétition.....	113
4.3.6.	Mécanisme envisagé.....	113
4.3.7.	Oxydation de l'amine	114
4.4.	Extensions de la réaction à d'autres accepteurs de radicaux	118
4.4.1.	Aminofluoroalkylation de liaison C=N et N=N	118
4.4.2.	Fluorophosphonoalkylation à partir de sulfinates	121
5.	Aminodifluoroalkylation d'hétérocycles.....	122
5.1.	Etat de l'art de la fluoroalkylation d'hétérocycles à partir de sulfinates.....	122

5.1.1.	Oxydation du sulfinate par un peroxyde	122
5.1.2.	Oxydation induite par photocatalyse	123
5.2.	Oxydation par voie chimique	125
5.3.	Oxydation par voie photocatalytique.....	128
5.4.	Oxydation par voie électrochimique	132
6.	Conclusion	135
Chapitre 3 : Vers de nouveaux groupes fluorés émergents		139
1.	Contexte	141
1.1.	Motif fluoroalkylthiolé SR _F	142
1.2.	Ethers de fluoroalkyles OR _F	142
1.3.	Motif pentafluorosulfanyle SF ₅	143
1.4.	Motif X-CH ₂ -SeCF ₃	143
2.	Bibliographie	144
2.1.	Synthèse du motif SR _F à partir de sulfinate	145
2.2.	Alkylation de disulfure par photocatalyse à partir de sulfinate	146
3.	Objectifs	147
4.	Aminofluoroalkylation de disulfure.....	147
4.1.	Optimisation et mise au point de la réaction.....	147
4.2.	Etendue de la réaction	150
4.3.	Mécanisme envisagé	151
4.4.	Etude de la lipophilie	151
5.	Synthèse de fluorure de sulfonyle	155
5.1.	Contexte	155
5.2.	Résultats	157
6.	Conclusion	160
Conclusion et perspectives générales		164
Partie expérimentale.....		170
1.	General informations	172
2.	List of general procedures	173
3.	Protocols and data	176
4.	Cyclic Voltammetry.....	279

Bibliographie.....	283
Annexes	298

Introduction générale

Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux précurseurs de radicaux fluorés comportant une fonction sulfinate. Nous avons focalisé notre attention sur la formation sélective de radicaux β -fluoroamines non décrits jusqu'à ce jour. Durant ces travaux, nous avons développé de nouvelles méthodes de synthèse dans des conditions photocatalytiques ou électrochimiques.

Après une brève présentation de l'atome de fluor et de son influence sur les propriétés des amines, nous présenterons les différents enjeux qui ont motivé ce projet de recherche, et les objectifs de cette thèse.

1. L'atome de fluor

Le 26 juin 1886, Henri Moissan réalise l'électrolyse de l'acide fluorhydrique HF, mélangé à du fluorure de potassium, à basse température. A l'anode, un gaz jaune pâle apparaît : le fluor élémentaire F_2 est isolé pour la première fois. Si cette découverte, qui lui a valu le prix Nobel de chimie en 1906, est la conclusion d'un long chapitre de la chimie inorganique, elle est également le point de départ de la chimie organique du fluor.¹ Ces travaux ont ouvert la voie à de nouvelles recherches et applications dans le domaine du fluor.² Plus de 130 ans après, cet élément continue de fasciner la communauté scientifique.

Le grand intérêt porté à l'atome de fluor s'explique par ses propriétés uniques. Tout d'abord, ses électrons adoptent la configuration $1s^2 2s^2 2p^5$ et son électronégativité est la plus forte parmi les éléments du tableau périodique ($\chi = 3,98$ sur l'échelle de Pauling). Il possède un petit rayon de Van der Waals ($r = 1.47 \text{ \AA}$, contre 1.20 \AA pour l'hydrogène).³ Enfin, la liaison C-F (485 kJ/mol) est plus forte que la liaison C-H (412 kJ/mol) et sa haute électronégativité lui confère un caractère inductif attracteur impliquant une polarisation importante de la liaison C-F.

¹ P. Lebeau, "Notice sur la vie et les travaux d'Henri Moissan", Bull. Soc. Chim. Fr., 3 - 4 (1908).

² P. Kirsh, Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications, Wiley, Weinheim, 2013.

³ O'Hagan, D. Understanding Organofluorine Chemistry. An Introduction to the C-F Bond. *Chem. Soc. Rev.* 2008, 37 (2), 308-319.

2. Applications en chimie médicinale

L'introduction d'un atome de fluor à la place d'un atome d'hydrogène est une modification répandue en chimie médicinale. En effet, ce remplacement permet de conserver les interactions avec les récepteurs biologiques tout en modulant les paramètres ADME du médicament (absorption, distribution, métabolisation et excrétion). Ainsi, l'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor sur un composé organique est une stratégie fréquemment utilisée pour découvrir de nouvelles substances actives.

2.1. Bioisostérie

En chimie médicinale, un composé est qualifié de bioisostère lorsque ses modifications chimiques n'altèrent pas l'activité biologique. Néanmoins, cet analogue peut être plus stable et/ou moins toxique. Ainsi, l'introduction d'atomes de fluor ou de motifs fluorés est fréquente pour remplacer certaines fonctions et modifier les propriétés physico-chimiques d'un composé organique. Par exemple, le remplacement d'un groupe fonctionnel, tel un groupe carbonyle par un groupe CF₂ n'induit pas de perturbations stériques importantes et permet aussi de conserver les interactions avec les récepteurs biologiques.^{4,5} Dans ce cas, les atomes de fluor miment les paires non liantes de l'atome d'oxygène et conservent l'orientation du moment dipolaire du composé. Ainsi, le motif difluorométhyle peut mimer un groupe carbonyle, ou encore un éther ou une sulfone (Figure 1).



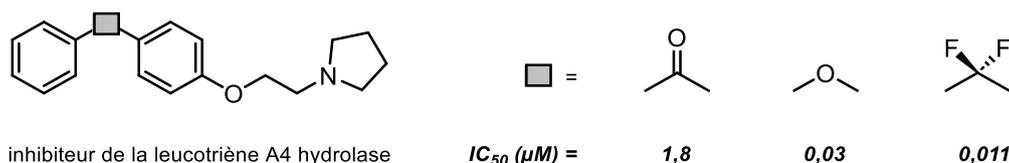
Figure 1. Exemples de fonctions pouvant être mimées par un groupe CF₂

Par exemple, dans le cas d'un inhibiteur de leucotriène A4, le remplacement d'un groupe carbonyle par un groupe difluorométhyle a permis d'améliorer l'activité du médicament d'un facteur 100 (Figure 2).⁶

⁴ Meanwell, N. A. *J. Agric. Food Chem.* **2023**.

⁵ Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2018**, 61 (14), 5822–5880.

⁶ Penning, T. D.; Chandrakumar, N. S.; Chen, B. B.; Chen, H. Y.; Desai, B. N.; Djuric, S. W.; Docter, S. H.; Gasielki, A. F.; Haack, R. A.; Miyashiro, J. M.; Russell, M. A.; Yu, S. S.; Corley, D. G.; Durley, R. C.; Kilpatrick, B. F.; Parnas, B. L.; Askonas, L. J.; Gierse, J. K.; Harding, E. I.; Highkin, M. K.; Kachur, J. F.; Kim, S. H.; Krivi, G. G.; Villani-Price, D.; Pyla, E. Y.; Smith, W. G.; Ghoreishi-Haack, N. S. *J. Med. Chem.* **2000**, 43 (4), 721–735.

Figure 2. Utilisation du groupe CF_2 comme bioisostère pour améliorer l'activité d'un inhibiteur

2.2. Biodisponibilité

Lorsqu'un médicament est administré, il doit parcourir un long chemin dans l'organisme avant d'atteindre sa cible. Selon la voie d'administration utilisée, il doit franchir de nombreuses barrières qui entravent son cheminement. Le passage des barrières physiologiques par diffusion passive est facilité pour les principes actifs de petits poids moléculaires, liposolubles et non-ionisés. Le principe actif est ensuite métabolisé par des enzymes impliquant des réactions sélectives, telles que l'oxydation, la réduction ou l'hydrolyse. La biodisponibilité se définit comme étant la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation systémique et la vitesse à laquelle elle l'atteint.

Par exemple, dans le cas d'un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_2A , l'introduction d'un atome de fluor sur le cycle aromatique empêche la formation du métabolite majoritaire (Figure 3). La liaison C-F étant très solide, l'oxydation enzymatique du noyau aromatique n'a pas lieu. L'affinité, la biodisponibilité et le temps de demi-vie de l'analogue fluoré sont alors considérablement augmentés.

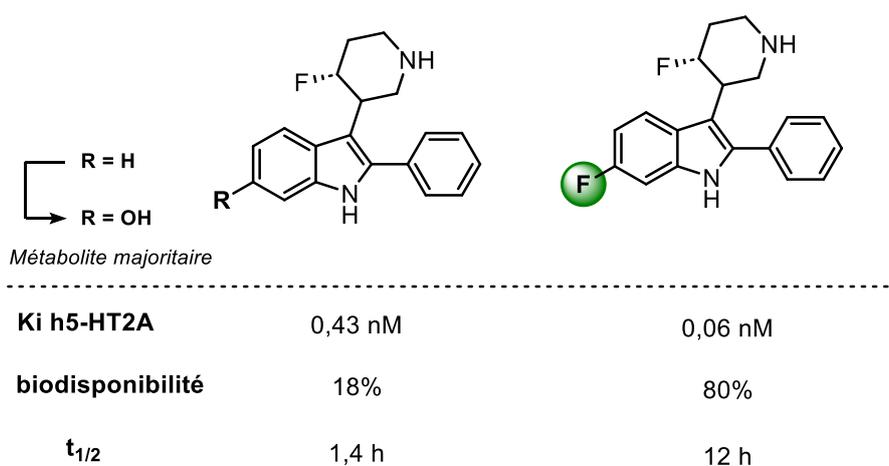


Figure 3. Influence du fluor sur la biodisponibilité et le temps de demi-vie

2.3. Influence sur le pKa

L'acidité ou la basicité d'une molécule sont fortement affectées par la présence d'atomes de fluor de par son effet inductif attracteur. Ainsi, le pKa d'acides organiques fluorés est réduit de plusieurs unités si un groupe fluoré se situe en position α , β ou γ de la fonction acide.^{7,8}

Dans le cas d'amines cycliques, l'introduction d'un groupement fluoré en position γ de l'atome d'azote permet de moduler leur pKa. Ceci est observé dans le cas de la pipéridine, qui est un motif très présent en chimie médicinale.⁹ En effet, l'introduction de deux atomes de fluor en position γ permet de diminuer le pKa de 2,6 unités (Figure 4).

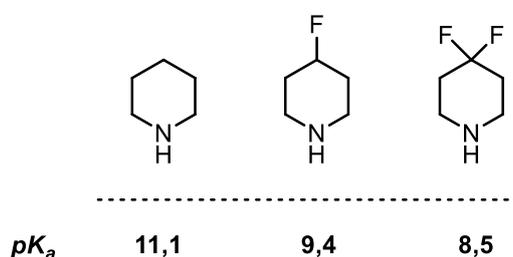


Figure 4. Influence de l'atome de fluor sur le pKa de la pipéridine

De plus, et de façon générale, plus le nombre d'atomes de fluor est important et proche de la fonction amine, moins l'amine sera basique. Dans la figure suivante, nous pouvons constater que la basicité diminue de façon linéaire en fonction du nombre d'atomes de fluor et de leur proximité avec la fonction amine (Figure 5).¹⁰

⁷ Holovach, S.; Melnykov, K. P.; Skreminskiy, A.; Herasymchuk, M.; Tavlui, O.; Alosyn, D.; Borysko, P.; Rozhenko, A. B.; Ryabukhin, S. V.; Volochnyuk, D. M.; Grygorenko, O. O. *Chemistry – A European Journal* **2022**, *28* (19), e202200331.

⁸ E. Pfund, T. Lequeux, *Synthesis* **2017**, *49*, 3848–3862.

⁹ Frolov, N. A.; Vereshchagin, A. N. *International Journal of Molecular Sciences* **2023**, *24* (3), 2937.

¹⁰ Melnykov, K. P.; Tavlui, O.; Skreminskiy, A.; Kuchkovska, Y. O.; Grygorenko, O. O. *Chemistry – A European Journal* **2022**, *28* (55), e202201601.

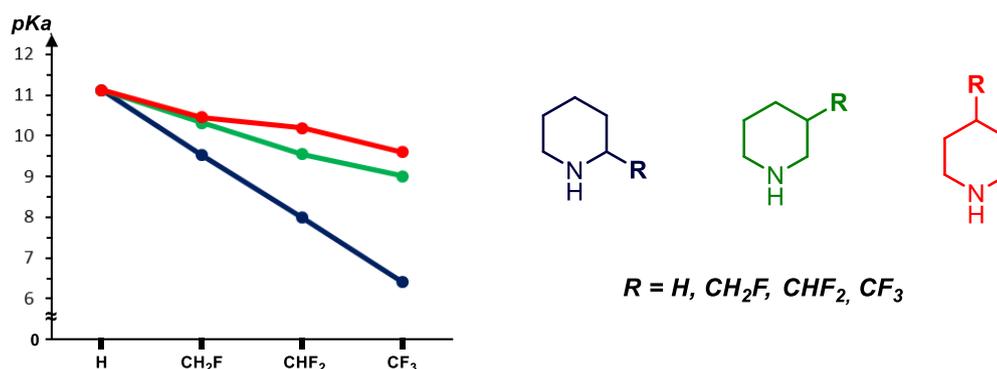


Figure 5. Variation du pKa selon la position et le nombre d'atomes de fluor

Par exemple, le développement d'une série d'inhibiteurs fluorés comportant une tétrahydroisoquinoline a permis de synthétiser des composés plus sélectifs de la phényléthanolamine N-méthyltransférase (PNMT).¹¹ Comme attendu, l'introduction croissante d'atomes de fluor induit une réduction progressive de la basicité de l'atome d'azote de l'hétérocycle tétrahydroisoquinoline (Figure 6). Ainsi, lorsque des atomes de fluor sont introduits en position β de l'atome d'azote, l'amine n'est plus protonée à pH physiologique. Ceci influe sur le transport et l'absorption des inhibiteurs et accroît également leur sélectivité de façon significative.

R	pK _a	K _i PNMT (μ M)	PNMT sélectivité
CH ₃	9,29	0,017	65
CH ₂ F	7,77	0,023	280
CHF ₂	6,12	0,094	2400
CF ₃	4,33	3,2	>310

Figure 6. Modulation du groupement fluoré sur la tétrahydroisoquinoline

3. Le motif β -fluoroamine dans l'industrie

Malgré l'apport des amines fluorées en chimie thérapeutique, peu de médicaments commercialisés comportent ce motif. En classant les groupes fluorés en fonction de leur chimiotype, nous pouvons constater une forte disparité de la représentation de chacun de ces motifs parmi 340 principes actifs fluorés commercialisés (Figure 7).¹² Les aromatiques fluorés

¹¹ Grunewald, G. L.; Seim, M. R.; Lu, J.; Makboul, M.; Criscione, K. R. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (10), 2939–2952.

¹² Inoue, M.; Sumii, Y.; Shibata, N. *ACS Omega* **2020**, *5* (19), 10633–10640.

et les composés contenant une chaîne alkyle avec un carbone hybridé sp^3 fluorés sont les chefs de file, avec respectivement 167 (45,3%) et 55 composés (14,9%). Ils sont suivis des composés aromatiques trifluorométhylés (54 composés, 14,6%). A l'opposé, les groupes fluorométhoxylés (OCF_x) et fluorométhylthiolés (SCF_x) représentent moins d'une dizaine de composés, ces groupements figurent parmi les groupes fluorés dit émergents. Il est à noter, que le groupe des β -fluoroamines ($CF_x-CH_2-NR_2$) est sous développé et sous représenté avec moins de 5 composés commercialisés.

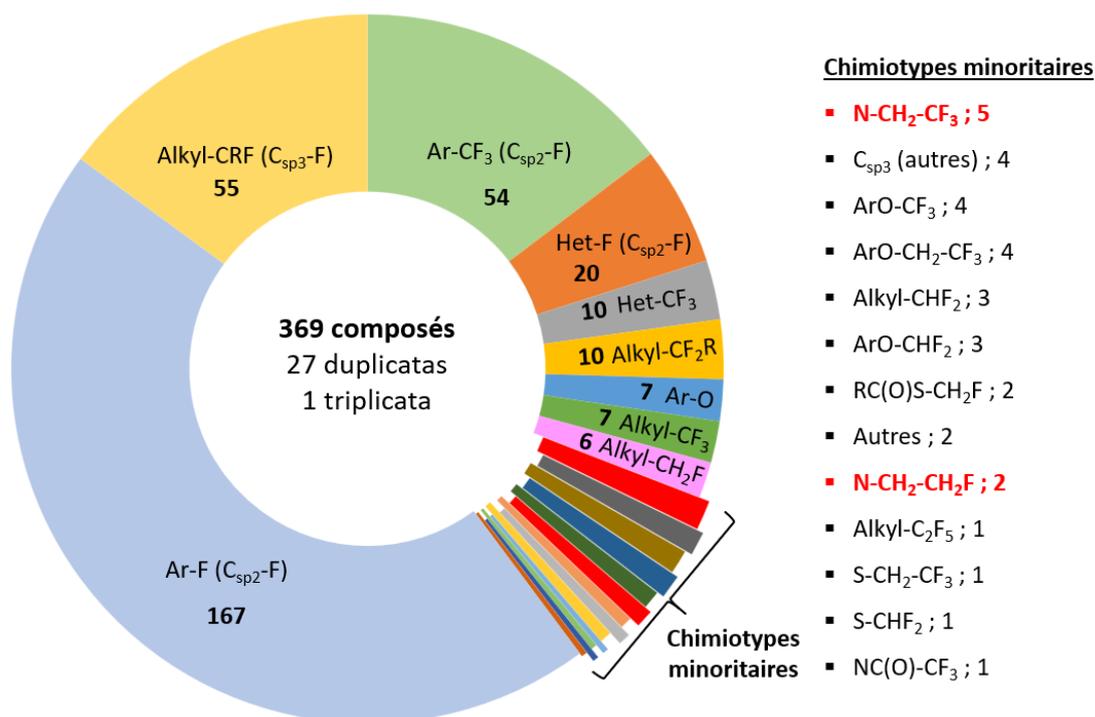


Figure 7. Représentation des chimiotypes parmi 340 principes actifs fluorés¹¹

Ce groupe $CF_x-CH_2-NR_2$ est l'un des moins étudiés, probablement en raison des difficultés rencontrées pour accéder à ce type de motif. Devant ce constat, nous nous intéresserons à la préparation d'amines fluorées par des nouvelles voies de synthèse plus simples et plus flexibles, et à l'exploration de la synthèse de nouveaux groupements émergents azotés et soufrés dérivés d'amines fluorées.

4. Objectifs des travaux de thèse

A ce jour, la réaction de fluoroalkylation tardive est la voie privilégiée pour accéder à des médicaments modifiés possédant un groupe fluoroalkyle. L'émergence de la photocatalyse et de l'électrochimie offrent des alternatives pour réaliser ces réactions dans des conditions douces et plus respectueuses de l'environnement. Les sulfinates font partie des précurseurs de radicaux fluorés les plus polyvalents utilisés dans ces domaines. Afin d'élargir les possibilités des réactions de fluoroalkylation pour introduire des groupes fluorés fonctionnalisés, il nous est apparu essentiel de développer de nouveaux sulfinates comme précurseurs de radicaux.

Pour ces raisons, le premier défi de mes travaux de thèse a été de mettre au point une voie de synthèse de sulfinates mono- et difluorés comportant une fonction azotée, et en particulier une amine (Schéma 1). Le second objectif concernait l'étude de leurs réactivités en vue de les utiliser comme agents d'aminofluoroalkylation d'alcènes, pour accéder à des amines β -fluorées et β,β -difluorées par réactions photocatalysées. L'étude de l'aminofluoroalkylation d'hétérocycles par réaction photocatalysée et par électrosynthèse a été aussi explorée. Enfin, le dernier chapitre se focalisera sur le développement d'un nouveau groupe émergent R-SCF₂-CH₂-NR₂, dont la synthèse sera explorée et les propriétés physico-chimiques seront évaluées.

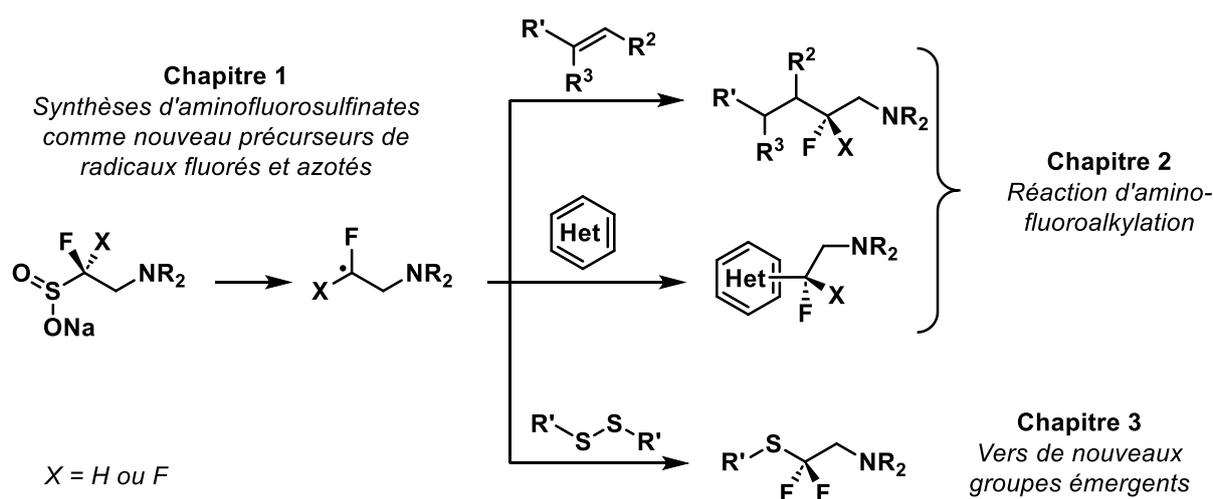


Schéma 1. Travaux principaux réalisés au cours de la thèse

Chapitre 1 : *Synthèses d'aminofluorosulfonates comme nouveaux précurseurs de radicaux fluorés et azotés*

1. Etat de l'art sur les radicaux fluoroalkylés

L'introduction de groupements fluorés sur des composés organiques peut avoir un impact significatif sur leurs propriétés physico-chimiques et biologiques. L'intérêt pour ces groupements a amené les chimistes à développer de nouvelles méthodes pour former des liaisons carbone-fluor, et en particulier *via* la formation de radicaux fluoroalkylés.^{13,14} Combiné à l'émergence de nouvelles méthodes de synthèse photochimiques ou électrochimiques, plus douces et plus vertes, les espèces radicalaires fluorés ont suscité un regain d'intérêt. Ces nouvelles approches ont conduit à des progrès notables ces dernières années pour introduire le motif CF₃ sur des alcènes ou des dérivés aromatiques, et dans une moindre mesure, pour le cas des groupements fluorés tels que CF₂H, SCF₃ ou OCF₃.¹⁵⁻²²

Ces avancées ont pu être réalisées grâce au développement de nouvelles méthodes d'introduction de radicaux fluorés et par la recherche constante de nouveaux réactifs. Néanmoins, les précurseurs de radicaux fluoroalkyles sont souvent limités structuralement et comportent peu de fonctions chimiques. Après un bref rappel sur la particularité des radicaux fluorés, nous allons passer en revue les différents précurseurs disponibles à ce jour.

1.1. Radicaux fluorés

Les réactions de fluoroalkylation s'appuient sur la génération et le piégeage du radical par un alcène ou un aryle. Les groupes fluoroalkyles présentent une réactivité et des géométries différentes en fonction du nombre d'atomes de fluor portés par l'atome de carbone, et la nature des atomes ou groupes voisins (Figure 8). Parmi les trois radicaux

¹³ Campbell, M. G.; Ritter, T. *The Chemical Record* **2014**, *14* (3), 482–491.

¹⁴ Brown, J. M.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (46), 8610–8614.

¹⁵ Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (36), 8950–8958.

¹⁶ Xiao, H.; Zhang, Z.; Fang, Y.; Zhu, L.; Li, C. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50* (11), 6308–6319.

¹⁷ Sap, J. B. I.; Meyer, C. F.; Straathof, N. J. W.; Iwumene, N.; Ende, C. W. am; Trabanco, A. A.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50* (14), 8214–8247.

¹⁸ Toulgoat, F.; Alazet, S.; Billard, T. *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, *2014* (12), 2415–2428.

¹⁹ Xu, X.-H.; Matsuzaki, K.; Shibata, N. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (2), 731–764.

²⁰ Barthelemy, A.-L.; Magnier, E.; Dagousset, G. *Synthesis* **2018**, *50* (24), 4765–4776.

²¹ Tlili, A.; Toulgoat, F.; Billard, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (39), 11726–11735.

²² Wang, Q.; Zhang, X.; Sorochinsky, A. E.; Butler, G.; Han, J.; Soloshonok, V. A. *Symmetry* **2021**, *13* (12), 2380.

méthyles fluorés, le radical trifluorométhyle ($\cdot\text{CF}_3$) présente le caractère le plus électrophile. Le radical difluorométhyle ($\cdot\text{CF}_2\text{H}$) est une espèce plus nucléophile, tandis que le radical monofluorométhyle ($\cdot\text{CFH}_2$) est celui qui possède le caractère le plus nucléophile. De même, leur stabilité varie selon le nombre d'atomes de fluor ($\text{CH}_2\text{F} > \text{CF}_2\text{H} > \text{CF}_3$). Leur géométrie varie également en fonction du nombre d'atomes de fluor, le radical trifluorométhyle est essentiellement tétraédrique alors que les radicaux difluorométhyle et monofluorométhyle sont plutôt pyramidaux, tandis que le radical méthyle est plan.

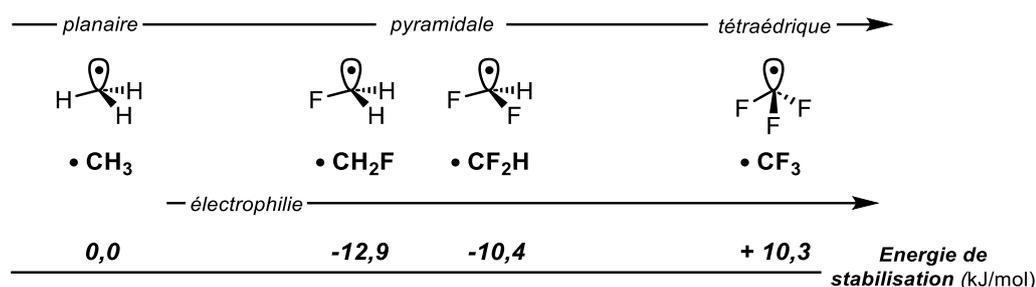


Figure 8. Propriétés des radicaux fluorés.

1.2. Précurseurs de radicaux fluoroalkylés

Dans cette partie, nous nous limiterons aux réactifs dont la modulation du groupement fluoré R_F est possible, la liste n'étant pas exhaustive (Figure 9). Pour former un radical, il est possible de réaliser une réaction d'oxydation ou de réduction du précurseur dans des conditions thermiques, photocatalytiques ou électrochimiques. Dans le cas d'une réduction, plusieurs sources de radicaux fluorés sont disponibles, la principale étant celle des halogénures de fluoroalkyles, les chlorures de sulfonyles sont moins fréquemment utilisés à cause de leur réactivité. Les sulfoximines *N*-tosylées ou benzodithiazolées sont bien plus récentes. À l'opposé, pour réaliser l'oxydation du précurseur, les sulfonates de sodium ou les bis-sulfonates de zinc sont les principales sources de radicaux, avec les acides carboxyliques fluorés.²³

²³ Guo, C.; Han, X.; Feng, Y.; Liu, Z.; Li, Y.; Liu, H.; Zhang, L.; Dong, Y.; Li, X. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (14), 9232–9241.

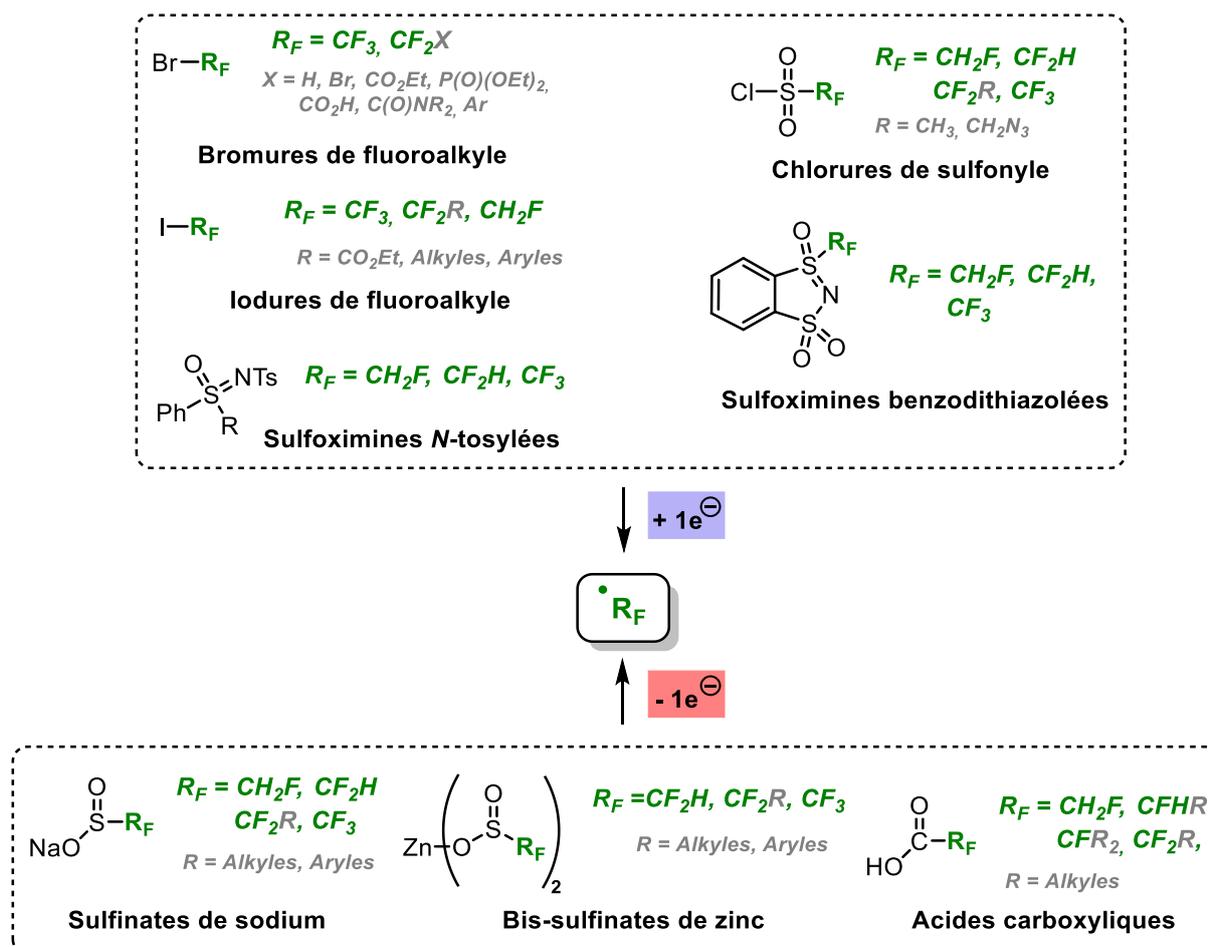


Figure 9. Exemples d'agents perfluoroalkylés précurseurs de radicaux

1.3. Introduction de radicaux fluoroalkylés

1.3.1. Réactifs à base d'halogénures de fluoroalkyles

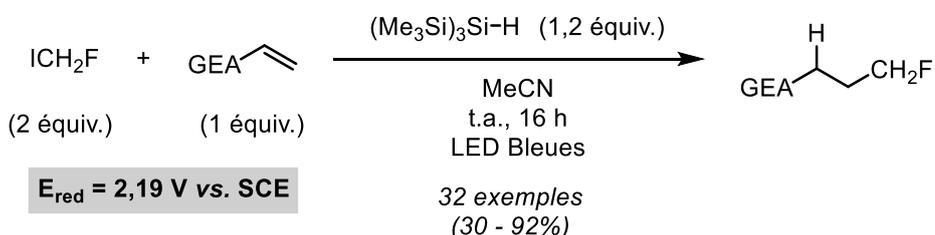
En 2021, l'équipe de Gouverneur a reporté l'hydrofluorométhylation d'alcènes, basée sur une réaction de transfert d'atome d'halogène (XAT) à partir du fluoroiodométhane (Schéma 2).²⁴ Il est à noter que pour certains alcènes l'ajout d'une quantité catalytique de *fac*-Ir(ppy)₃ est nécessaire. La même année, Gaunt et ses collaborateurs ont étendu cette approche à des imines générées *in situ*.²⁵ Dans les deux cas, la génération du radical a lieu *via* un transfert de l'atome d'iode médié par le tris(triméthylsilyl)silane. Le radical fluoré s'additionne alors sur le substrat. Dans le cas du radical amidyle, l'abstraction d'un atome

²⁴ Hell, S. M.; Meyer, C. F.; Ortalli, S.; Sap, J. B. I.; Chen, X.; Gouverneur, V. *Chem. Sci.* **2021**, *12* (36), 12149–12155.

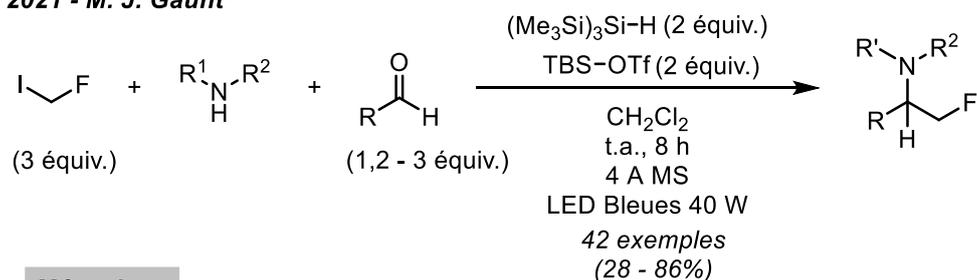
²⁵ Deneny, P. J.; Kumar, R.; Gaunt, M. *J. Chem. Sci.* **2021**, *12* (38), 12812–12818.

d'hydrogène du TTMS permet de conduire à l' α -fluorométhylamine. Un grand nombre de groupes fonctionnels est toléré dans les conditions développées.

2021 - Gouverneur



2021 - M. J. Gaunt



Mécanisme

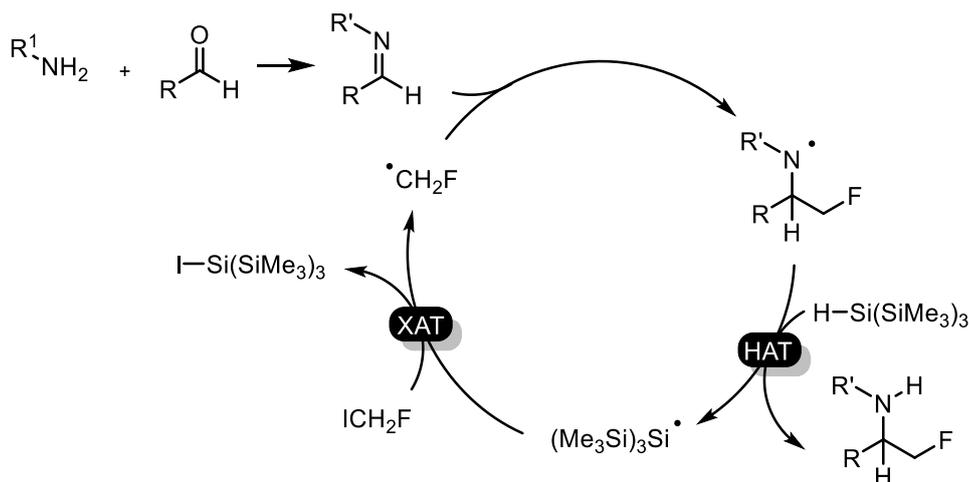
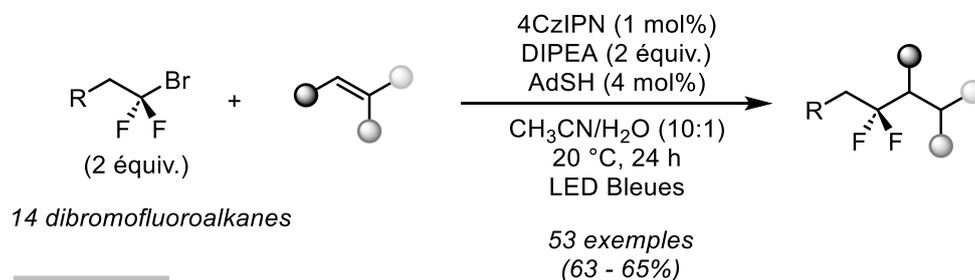


Schéma 2. Monofluoromethylation avec ICH_2F via XAT

En 2022, l'équipe de Ruben a développé une réaction photocatalytique pour préparer des *gem*-difluoroalcanes à partir de nombreux bromodifluoroalcanes (Schéma 3).²⁶ La méthode est générale puisqu'elle permet de moduler le réactif fluoré et les différents alcènes engagés, en plus de tolérer un grand nombre de fonctions. L'approche est rendue possible par une interaction coopérative de transfert d'atomes halogène-hydrogène. En effet l'oxydation d'une amine tertiaire génère un radical α -aminoalkyle. Le transfert de l'atome d'halogène du bromofluoroalcanes sur ce radical α -aminoalkyle, *via* un processus appelé XAT, induit la

²⁶ Yue, W.-J.; Day, C. S.; Brenes Rucinski, A. J.; Martin, R. *Org. Lett.* **2022**, 24 (28), 5109–5114.

formation du radical fluoré et d'un sel d'ammonium. Ce dernier est ensuite piégé par une oléfine non activée. Le produit souhaité est obtenu par une réaction de transfert d'atome (HAT) entre l'espèce radicalaire et un thiol.



Mécanisme

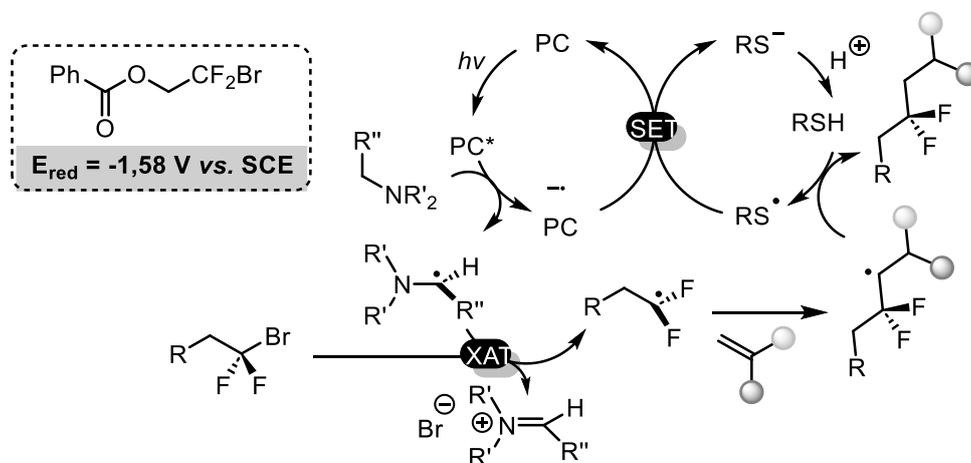
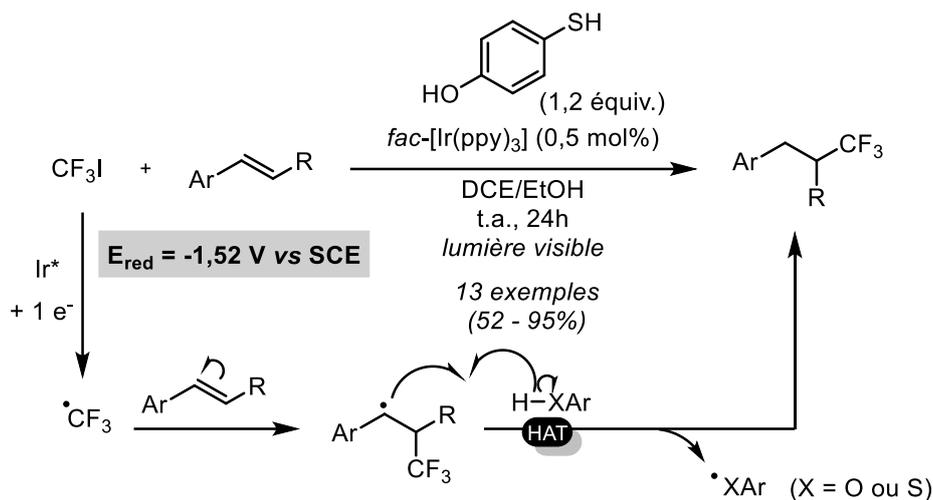


Schéma 3. Hydrofluoroalkylation d'alcènes

En 2016, le groupe de Noël a développé l'hydro-trifluorométhylation de styrènes avec de bons rendements (Schéma 4).²⁷ La source du radical CF_3 est le trifluoriodométhane dont le radical est généré par réduction du précurseur en présence du *fac*-Ir(ppy)₃. L'utilisation du 4-hydroxythiophénol permet le transfert d'un atome d'hydrogène sur le radical benzylique. Les auteurs ont montré que la même réaction réalisée en chimie en flux réduisait considérablement le temps de réaction. Cependant, le trifluoriodométhane étant sous forme gazeuse à température ambiante, il n'est pas l'agent fluoré le plus facile à utiliser.

²⁷ Straathof, N. J. W.; Cramer, S. E.; Hessel, V.; Noël, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55 (50), 15549–15553.

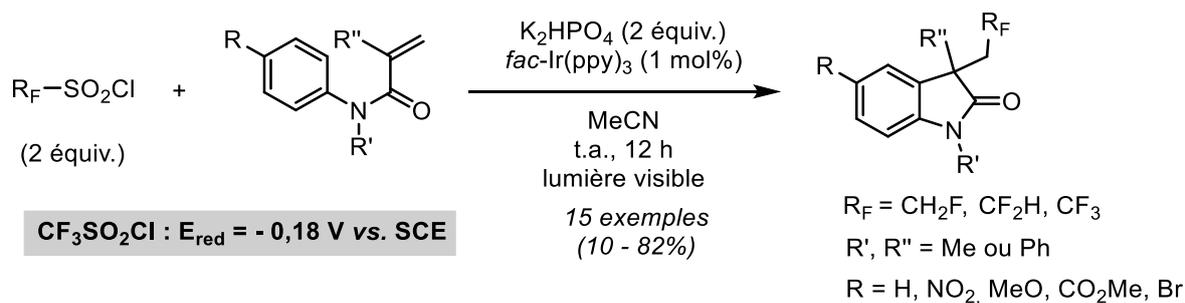


Sch\u00e9ma 4. Trifluorom\u00e9thylation d'alc\u00e8nes \u00e0 partir du trifluoroiodom\u00e9thane

1.3.2. R\u00e9actifs \u00e0 base de chlorures de sulfonyle

Les chlorures de sulfonyles sont des pr\u00e9curseurs de radicaux efficaces. Ils ont l'avantage d'\u00eatre solubles dans les solvants organiques, mais peuvent se d\u00e9grader en pr\u00e9sence d'eau. Une seule donn\u00e9e de potentiel de r\u00e9duction a \u00e9t\u00e9 report\u00e9e concernant le chlorure de triflate CF₃SO₂Cl, mesur\u00e9e \u00e0 -0,18 V vs. SCE. L'\u00e9quipe de Dolbier a largement contribu\u00e9 au d\u00e9veloppement de cette source de radicaux fluor\u00e9s. En 2014, ils ont d\u00e9velopp\u00e9 une m\u00e9thode de fluoroalkylation radicalaire photocatalytique de N-arylacrylamides (Sch\u00e9ma 5).²⁸ Il est \u00e0 noter que dans le cas du groupe fluor\u00e9 CH₂F, il est n\u00e9cessaire de chauffer en plus d'irradier la solution pour atteindre des rendements satisfaisants, sugg\u00e9rant que le clivage homolytique de la liaison CFH₂-SO₂ n\u00e9cessite plus d'\u00e9nergie. La r\u00e9duction mono\u00e9lectronique des chlorures de fluoroalkylsulfonyles R_FSO₂Cl permet la g\u00e9n\u00e9ration du radical R_F apr\u00e8s \u00e9limination de SO₂ et la formation de l'anion chlorure. Apr\u00e8s addition du radical fluor\u00e9 sur l'alc\u00e8ne, une cyclisation radicalaire suivi de la perte d'un proton m\u00e8ne au produit souhait\u00e9.

²⁸ Tang, X.-J.; Thomason, C. S.; Dolbier, W. R. Jr. *Org. Lett.* **2014**, *16* (17), 4594-4597.



Mécanisme

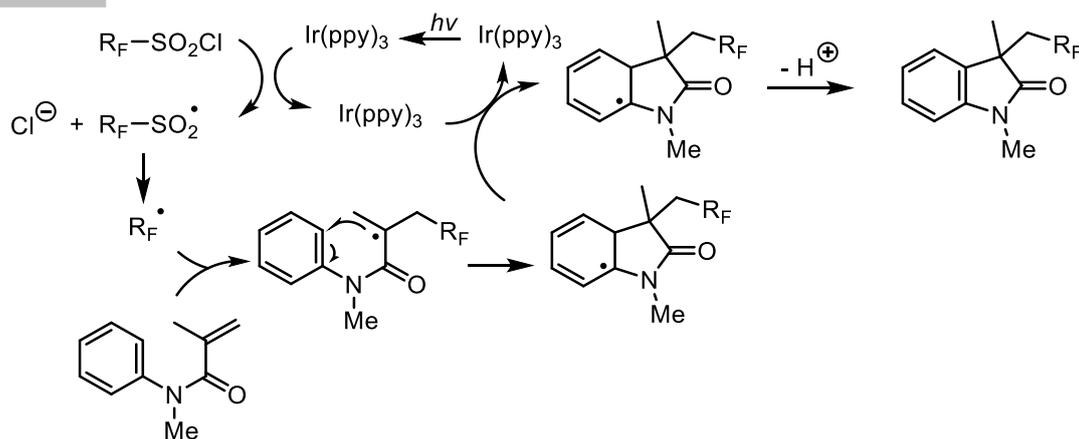


Schéma 5. Cyclisation photocatalysée de *N*-acrylamides à partir de chlorure de sulfonyles

Ces conditions photocatalytiques ont par la suite été étendues à un grand nombre de substrats comme piège de radicaux tels que les isocyanates de biphenyle, les alcènes terminaux ou les benzylacrylamides en utilisant un photocatalyseur avec un potentiel très réducteur dans chaque cas.²⁹⁻³²

Enfin, le même groupe a reporté en 2015, la difluorométhylation d'alcènes électro-déficients avec des rendements allant de 64 à 99% (Schéma 6).³³ Cette méthode nécessite la présence de TTMS comme donneur d'hydrogène. Ces travaux se distinguent des autres par l'utilisation d'un chlorure de sulfonyle comportant une fonction azoture en position β. Si les rendements sont inférieurs avec ce précurseur, il est à notre connaissance l'un des premiers exemples d'introduction radicalaire d'un groupe fluoré hétérosubstitué, et en particulier azoté.

²⁹ Zhang, Z.; Tang, X.; Dolbier, W. R. Jr. *Org. Lett.* **2015**, *17* (18), 4401–4403.

³⁰ Zhang, Z.; Tang, X.; Thomason, C. S.; Dolbier, W. R. Jr. *Org. Lett.* **2015**, *17* (14), 3528–3531.

³¹ Zhang, Z.; Tang, X.-J.; Dolbier, W. R. Jr. *Org. Lett.* **2016**, *18* (5), 1048–1051.

³² Zhang, Z.; Martinez, H.; Dolbier, W. R. Jr. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (5), 2589–2598.

³³ Tang, X.-J.; Zhang, Z.; Dolbier Jr., W. R. Jr. *Chemistry – A European Journal* **2015**, *21* (52), 18961–18965

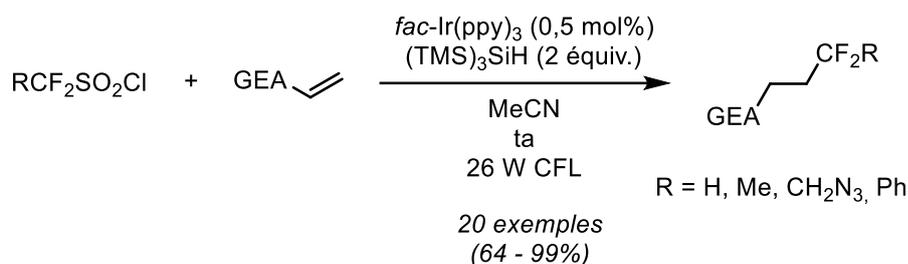


Schéma 6. Fluoroalkylation d'alcènes électro-déficients

1.3.3. Réactifs à base de sulfoximines

En 2016, le groupe de Koike et Akita a décrit l'oxydifluorométhylation d'alcènes à partir d'une sulfoximine difluorométhylée. L'emploi d'un photocatalyseur hautement réducteur tel que le *fac*-[Ir(ppy)₃] est nécessaire pour générer le radical CHF₂ (Schéma 7, A).^{34,35} Dans le cas de la sulfoximine fluorométhylée CH₂F, la réduction du précurseur est encore plus difficile. En effet, la réaction d'oxymonofluorométhylation est réalisée en présence du 1,4-bis (diphénylamino) naphtalène, dont le pouvoir réducteur permet de générer le radical CH₂F plus facilement (Schéma 7, B).³⁶

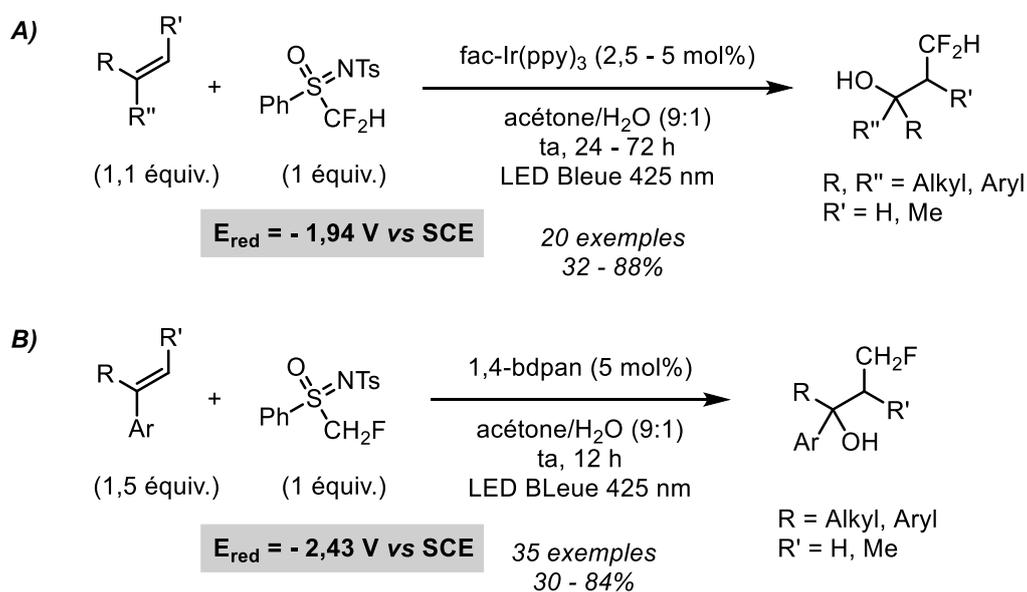


Schéma 7. Réaction d'oxymonofluorométhylation à partir de sulfoximines

³⁴ Arai, Y.; Tomita, R.; Ando, G.; Koike, T.; Akita, M. *Chemistry – A European Journal* **2016**, *22* (4), 1262–1265.

³⁵ Noto, N.; Koike, T.; Akita, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (16), 7064–7071.

³⁶ Noto, N.; Koike, T.; Akita, M. *ACS Catal.* **2019**, *9* (5), 4382–4387.

Très récemment, Anselmi et ses collaborateurs ont développé de nouveaux précurseurs de radicaux fluorés à partir de sulfoximines cycliques (Schéma 8).³⁷ Après s'être intéressés à l'influence du degré d'oxydation de l'atome de soufre du précurseur, il a été montré que l'agent le plus oxydé donne les résultats les plus prometteurs. Les analogues difluorométhylés et monofluorométhylés ont permis la méthyloxy-fluoruration de dérivés du styrène et la fluoroalkylation du *N*-aryle acrylamide. Le réactif monofluoré est particulièrement intéressant puisque son potentiel rédox est bien moins élevé que celui des autres précurseurs du radical $\cdot\text{CH}_2\text{F}$.

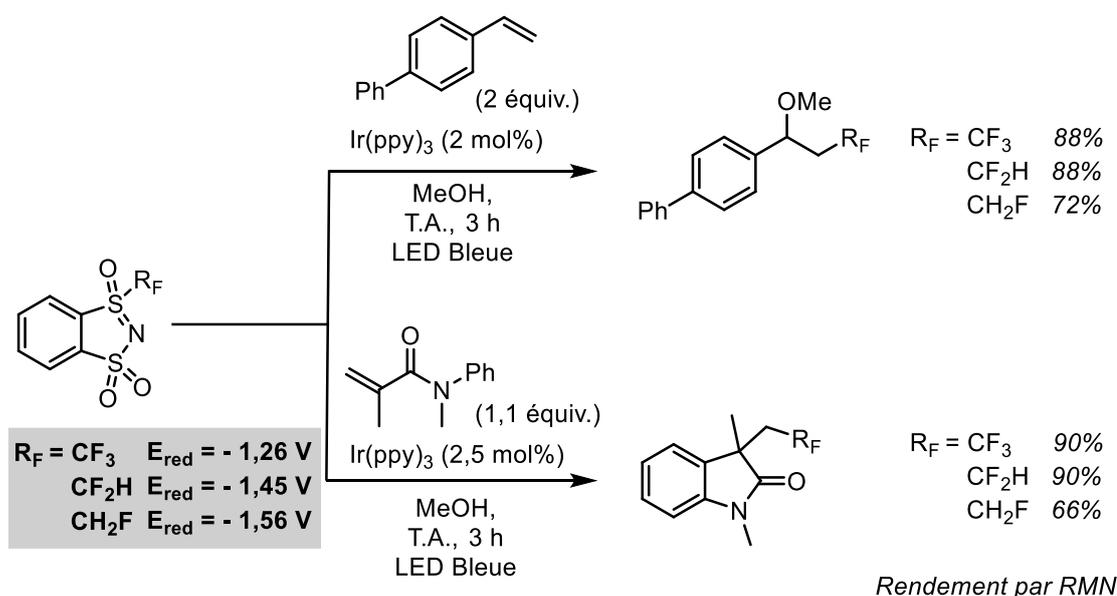


Schéma 8. Réactions de fluoroalkylation à partir de sulfoximines dibenzodithiazolées

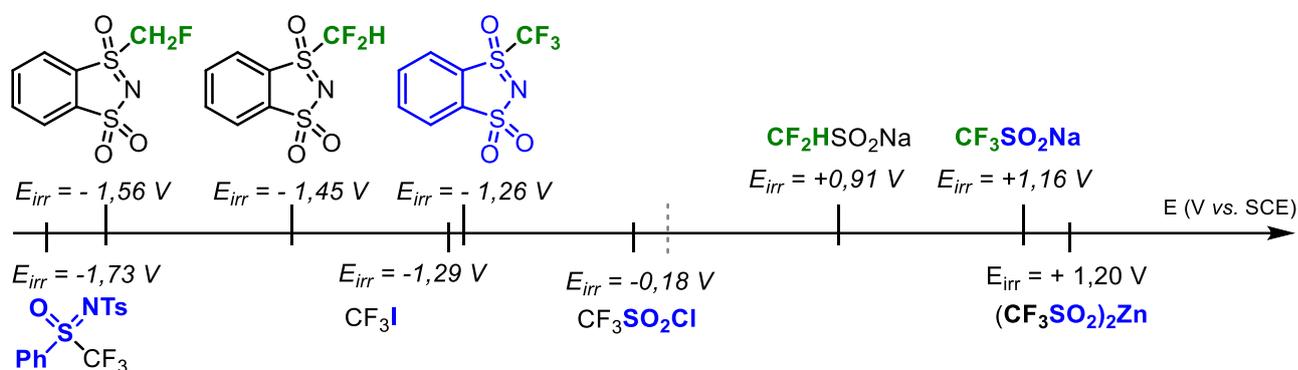
1.3.4. Réactifs à base de sulfonates

Les réactifs précédemment décrits sont des sources de radicaux fluorés générés par réduction du précurseur. Nous avons pu voir dans le cas des sulfoximines que si le nombre d'atomes de fluor décroît, le précurseur est de plus en plus difficile à réduire. Dans le cas de groupements fluorés identiques, la fonction du précurseur a également une grande influence sur le potentiel de réduction. Par exemple, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ sera plus facile à réduire que CF_3I pour générer le radical trifluorométhyle (Figure 10). A l'opposé, parmi les espèces qui permettent de former les radicaux fluorés par leur oxydation on trouve les sulfonates. Dans le cas de la

³⁷ Duhaill, T.; Messaoudi, S.; Dagousset, G.; Marrot, J.; André-Barrès, C.; Magnier, E.; Anselmi, E. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2023**, 365 (14), 2392–2399.

fonction sulfinate, comme le radical fluoré est généré par réaction d'oxydation, l'ajout d'un atome de fluor rend la molécule plus difficile à oxyder.

Influence du nombre d'atome de fluor



Influence du précurseur

Figure 10. Exemples de précurseurs de radicaux et de leur potentiel redox.

Les sels de sulfinate sont des solides incolores, inodores, stables à l'humidité et faciles à manipuler. De manière générale, les sulfonates non fluorés sont des précurseurs de radicaux RSO_2^\bullet . Par exemple, l'équipe de König a reporté la synthèse d'alkyles et aryles vinylsulfones par photo-oxydation de sulfonates en présence d'éosine Y (Schéma 9).³⁸ Il est important de noter que le potentiel d'oxydation de ces sulfonates non fluorés est inférieur à 0,5 V vs. SCE.

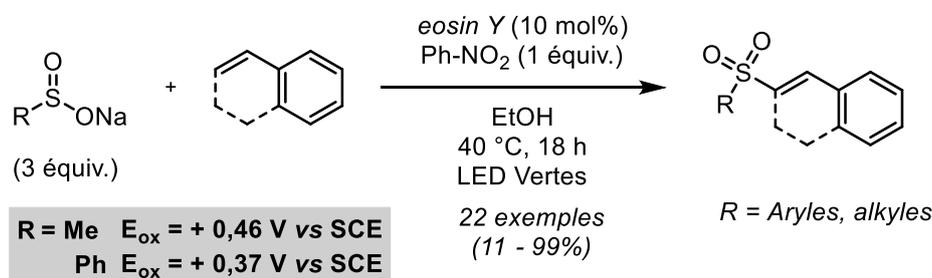


Schéma 9. Réaction de sulfonylation à partir de sulfonates non fluorés

Dans le cas des sulfonates fluoroalkylés, l'oxydation de la fonction sulfinate conduit directement au radical fluoré R_f , après élimination de SO_2 . Cette réactivité particulière des radicaux sulfonyle, a été présentée dans deux revues par Hamze et ses collègues.^{39,40}

L'utilisation du $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$, comme précurseur du radical trifluorométhyle a été décrite pour la première fois par Bernard Langlois au début des années 1990.⁴¹ La réaction de

³⁸ Meyer, A. U.; Straková, K.; Slanina, T.; König, B. *Chemistry – A European Journal* **2016**, 22 (25), 8694–8699.

³⁹ Aziz, J.; Messaoudi, S.; Alami, M.; Hamze, A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12 (48), 9743–9759.

⁴⁰ Aziz, J.; Hamze, A. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18 (45), 9136–9159.

⁴¹ Langlois, B. R.; Laurent, E.; Roidot, N. *Tetrahedron Letters* **1991**, 32 (51), 7525–7528.

trifluorométhylation radicalaire a été réalisée sur des aromatiques π -excédentaires en présence d'un peroxyde, le TBHP comme oxydant, et d'une quantité catalytique de cuivre (II) (Schéma 10). Le sulfinate est oxydé par le peroxyde pour générer le radical CF_3^\bullet après élimination du SO_2 . Ce dernier s'additionne sur l'aryle pour former un cyclohexadiényle radical qui est ensuite oxydé par le cuivre (II). Après élimination d'un proton, le cycle retrouve son aromaticité pour donner le produit souhaité trifluorométhylé.

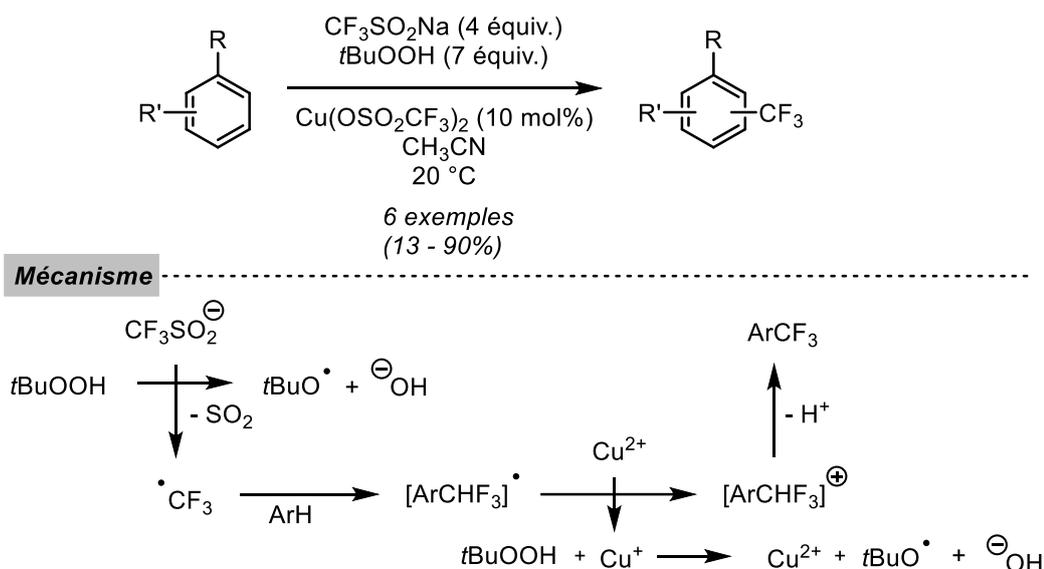


Schéma 10. Trifluorométhylation d'arènes

L'engouement autour des sulfonates comme sources de radicaux fluorés a connu un renouveau, en particulier grâce aux travaux réalisés par le groupe de Baran au début des années 2010.⁴² La méthode développée par Langlois a été étendue à un grand nombre d'hétérocycles π -déficitaires pour accéder aux analogues trifluorométhylés de molécules d'intérêt (Schéma 11). De plus, cette méthode permet également de faire varier le groupe fluoré, en fonction de la disponibilité des sulfonates. En effet, de nombreux groupements fluorés, tels que les éthers cycliques, le trifluorométhylcyclopropane ou le 4,4-difluorocyclohexane, ont pu être introduits en utilisant les sulfonates correspondants. Dans le cas de la caféine, la réaction réalisée en présence de TBHP conduit aux dérivés alkylés avec de bons rendements, allant de 46 à 71% (Schéma 11).

⁴² Ji, Y.; Brueckl, T.; Baxter, R. D.; Fujiwara, Y.; Seiple, I. B.; Su, S.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *PNAS* **2011**, *108* (35), 14411–14415.

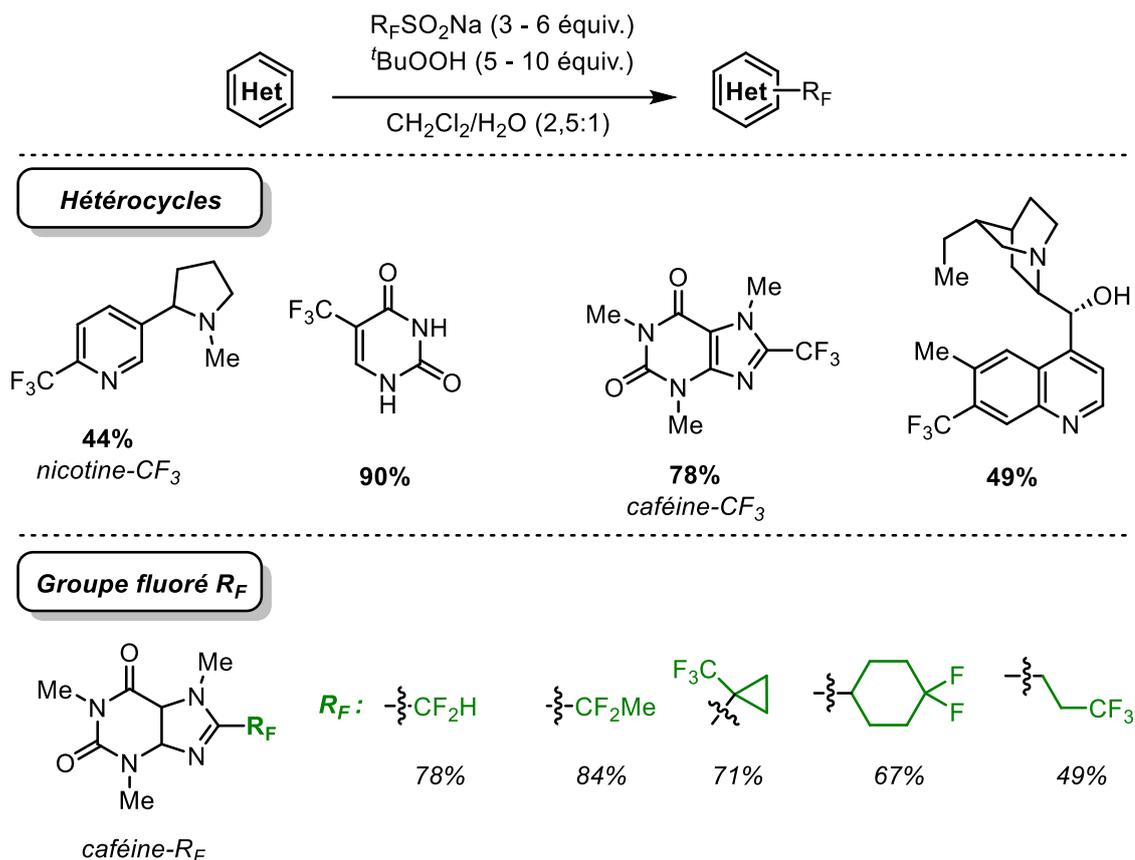


Schéma 11. Fluoroalkylation d'hétérocycles à partir de sulfonates

Un dernier exemple a particulièrement retenu notre attention, la formation d'un radical difluoré et azoté comportant une fonction azoture en fin de chaîne (Schéma 12).⁴³

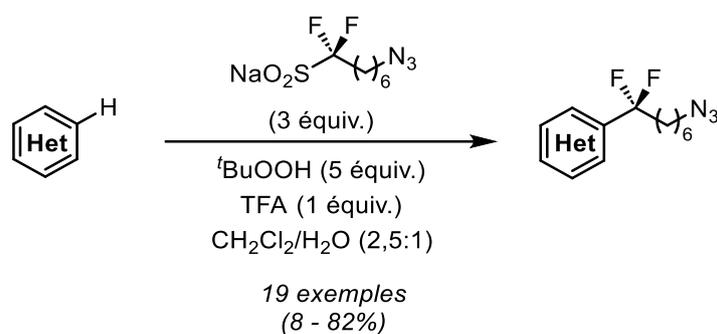


Schéma 12. Introduction d'un groupe difluorohétérosubstitué sur des hétérocycles

Ces quelques exemples sont, cependant, limités par les méthodes d'accès aux sulfonates fluorés. C'est ce que nous allons détailler dans les paragraphes suivants.

⁴³ Zhou, Q.; Gui, J.; Pan, C.-M.; Albone, E.; Cheng, X.; Suh, E. M.; Grasso, L.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (35), 12994–12997.

2. Synthèses de sulfonates fluoroalkylés

Pour accéder aux sulfonates, il existe quatre voies de synthèses impliquant de différents précurseurs. La première voie (Schéma 13, *voie A*) consiste à réaliser la réduction de chlorures de sulfonyle, la deuxième voie (*voie B*) est l'oxydation d'un thiol. La fonctionnalisation d'un carbanion avec un agent donneur de SO₂, constitue la troisième voie d'accès aux sulfonates (*voie C*). Enfin la quatrième voie (*voie D*) consiste à réaliser le clivage d'une liaison carbone-soufre d'une sulfone pour conduire au sulfonate correspondant.

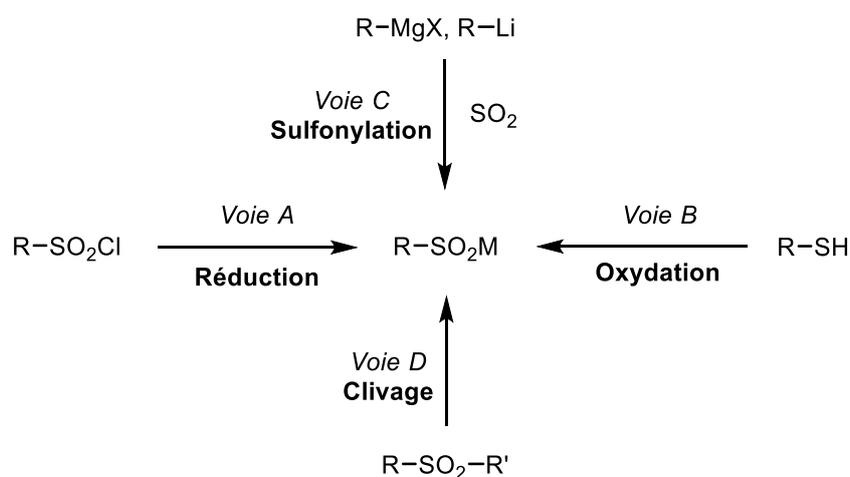


Schéma 13. Voies d'accès aux sulfonates

Dans les paragraphes suivants, un rappel de bibliographie centrée sur les voies qui permettent d'accéder aux sulfonates fluorés ou hétérosubstitués sera fait. Les préparations impliquant la réduction de chlorures de sulfonyle seront abordées brièvement et l'essentiel de la bibliographie sera focalisée sur la synthèse de sulfonates à partir de sulfones.

2.1. Réduction de chlorure de sulfonyle

En 2013, l'équipe de Baran reporte une méthode de préparation de bis-sulfonates de zinc, à partir de chlorures de sulfonyle, en présence de poudre de zinc dans l'eau (Schéma 14).⁴⁴ Ils ont observé que le composé brut obtenu par cette réaction peut contenir jusqu'à un équivalent de ZnCl₂. Néanmoins, le sulfonate de zinc peut être engagé dans des transformations ultérieures sans purification supplémentaire. Cette méthode présente

⁴⁴ O'Hara, F.; Baxter, R. D.; O'Brien, A. G.; Collins, M. R.; Dixon, J. A.; Fujiwara, Y.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Nat Protoc* **2013**, 8 (6), 1042–1047.

l'intérêt d'être simple et efficace, mais elle se limite aux chlorures de sulfonyles disponibles commercialement.

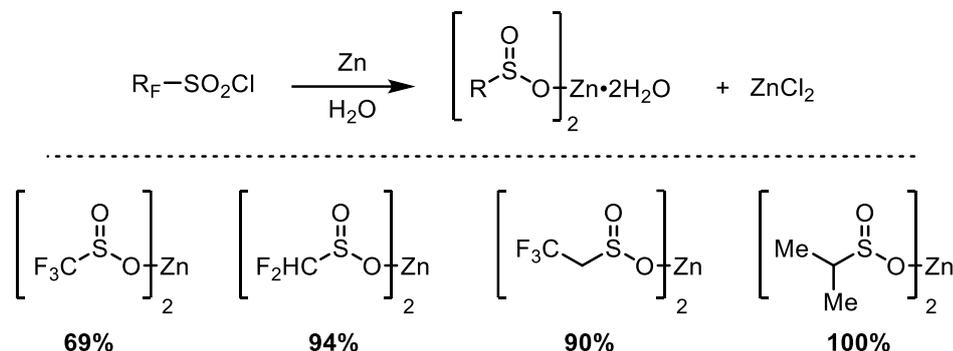


Schéma 14. Synthèses de sulfonates de zinc à partir de chlorures de sulfonyle

2.2. Clivage de sulfone hétérocyclique

Le clivage de la liaison carbone-soufre de sulfones aromatiques pauvres en électrons *via* une réaction de substitution *ipso* avec des nucléophiles appropriés représente une méthode attractive pour la synthèse de sulfonates.

Le premier exemple a été reporté par l'équipe de Ueno en 1984.⁴⁵ Les groupes alkyles liés au noyau benzothiazole sont clivés par réduction en présence du borohydrure de sodium dans l'éthanol pour libérer les sulfonates de sodium dans des conditions douces et avec de bons rendements (Schéma 15).

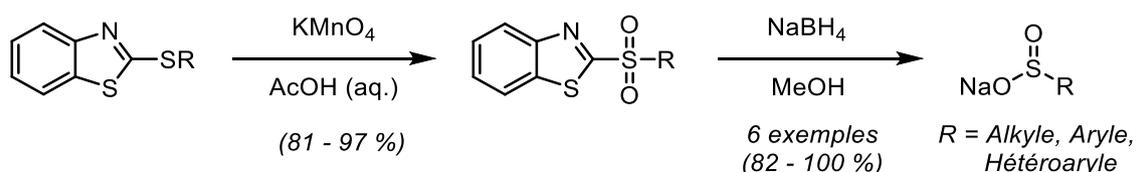


Schéma 15. Synthèse de sulfonates par clivage de la liaison C-S

Cette méthode a été employée par Hu et ses collaborateurs pour la synthèse de sulfonates fluorés à grande échelle avec d'excellents rendements (Schéma 16).⁴⁶ Le sulfinate monofluorométhylé est le premier sulfinate monofluoré reporté dans la bibliographie. Néanmoins cette méthode est appliquée à des sulfones fluorées peu fonctionnalisées.

⁴⁵ Ueno, Y.; Kojima, A.; Okawara, M. *Chem. Lett.* **1984**, 13 (12), 2125–2128.

⁴⁶ He, Z.; Tan, P.; Ni, C.; Hu, J. *Org. Lett.* **2015**, 17 (8), 1838–1841.

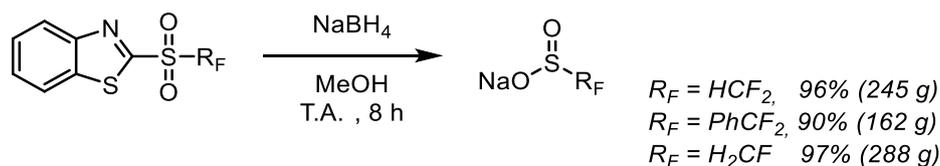


Schéma 16. Synthèse de sulfonates fluorés à grande échelle par l'équipe de Hu

L'engouement autour de sulfonates fluorés fonctionnalisés a connu un essor en particulier au début des années 2010. Prakash et Olah ont tout d'abord synthétisé une série de composés difluoroalkylés à partir de la sulfone difluorométhylée liée à un noyau pyridine, appelée réactif de Hu (Schéma 17).⁴⁷ Dans ce cas, le noyau pyridine sert de groupe protecteur, et permet après clivage de conduire aux α,α -difluorosulfonates d'alkyles. Dans ce travail, les sulfonates ne sont pas isolés mais sont utilisés pour préparer les sulfonates. Il est à noter que la libération de l'ion sulfonate n'est efficace que lorsque la sulfone portée par un noyau pyridine est traitée par de l'éthanethiolate de sodium, ce qui limite cette approche.

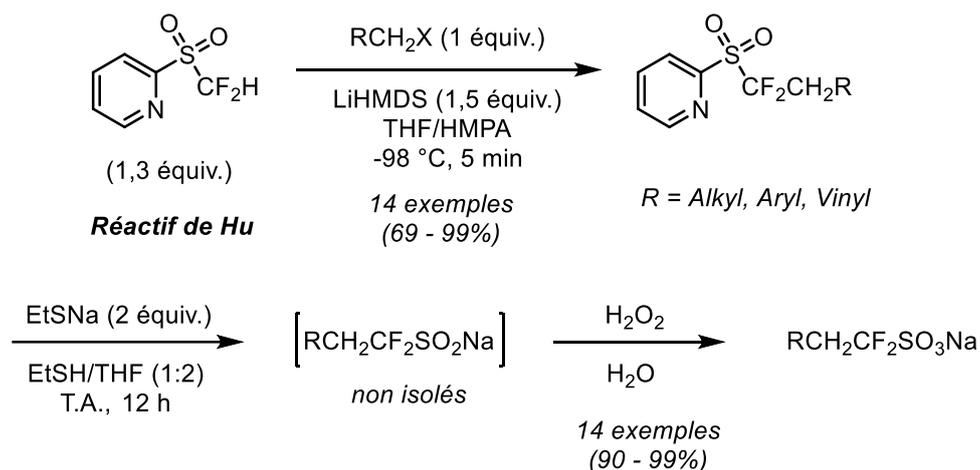


Schéma 17. Synthèse d' α,α -difluorosulfonates à partir du réactif de Hu

Cette méthode a été adaptée et étendue par l'équipe de Baran à la préparation d'autres sulfonates notamment le difluoroéthylsulfonate de sodium, DFES – Na[®] (Schéma 18).⁴⁸ Néanmoins, la diversité fonctionnelle des sulfonates est limitée par la réactivité du carbanion difluoré. En effet le carbanion généré à partir du réactif de Hu est très instable et se manipule à $-98\text{ }^\circ\text{C}$ en présence de HMPA et ne peut être alkylé que par des halogénures activés.

⁴⁷ Prakash, G. K. S.; Ni, C.; Wang, F.; Hu, J.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (11), 2559–2563.

⁴⁸ Zhou, Q.; Ruffoni, A.; Gianatassio, R.; Fujiwara, Y.; Sella, E.; Shabat, D.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (14), 3949–3952.

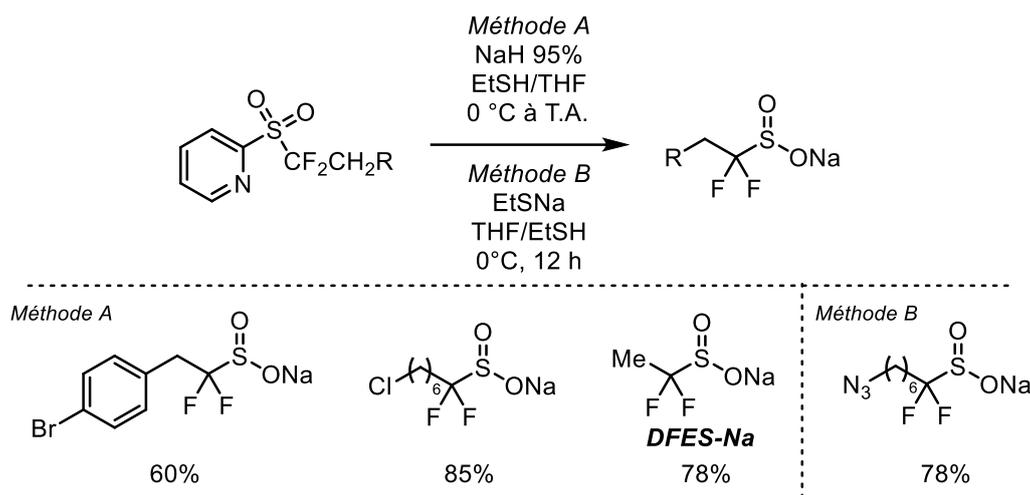


Schéma 18. Synthèse d' α,α -difluorosulfonates à partir du réactif de Hu

L'équipe de Baran a poursuivi ses travaux avec la mise au point d'une nouvelle méthode, basée sur une réaction de Barton interrompue à partir d'acides carboxylique fluorés.⁴⁹ Après formation de l'ester, le radical $R_F\text{COO}^\bullet$ est obtenu par rupture homolytique de la liaison azote-oxygène, qui est relativement fragile. Le radical carboxyle évolue instantanément pour donner du dioxyde de carbone et le radical alkyle R_F^\bullet . Une recombinaison des radicaux intermédiaires permet d'obtenir le sulfure (Schéma 19). Les étapes d'oxydation, à l'aide de RuCl_3 et de NaIO_4 , et de clivage de la pyridine avec NaSEt , permettent d'accéder à de nouvelles structures difluorées ou trifluorométhylées en position β ou γ de la fonction sulfinate avec de bons rendements. Cette méthode représente une nouvelle voie d'accès à des sulfonates fluorés. Cependant, elle est également limitée par la disponibilité des acides carboxyliques commerciaux et ne peut pas être appliquée à la synthèse de sulfonates α,α -difluorés.

A partir de ces méthodes disponibles l'équipe de Baran a pu établir une bibliothèque de sulfonates fluoroalkylés, mais ces derniers comportent peu de fonctions chimiques variées.

50

⁴⁹ Gianatassio, R.; Kawamura, S.; Eprile, C. L.; Foo, K.; Ge, J.; Burns, A. C.; Collins, M. R.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53 (37), 9851–9855.

⁵⁰ Smith, J. M.; Dixon, J. A.; deGruyter, J. N.; Baran, P. S. *J. Med. Chem.* **2019**, 62 (5), 2256–2264.

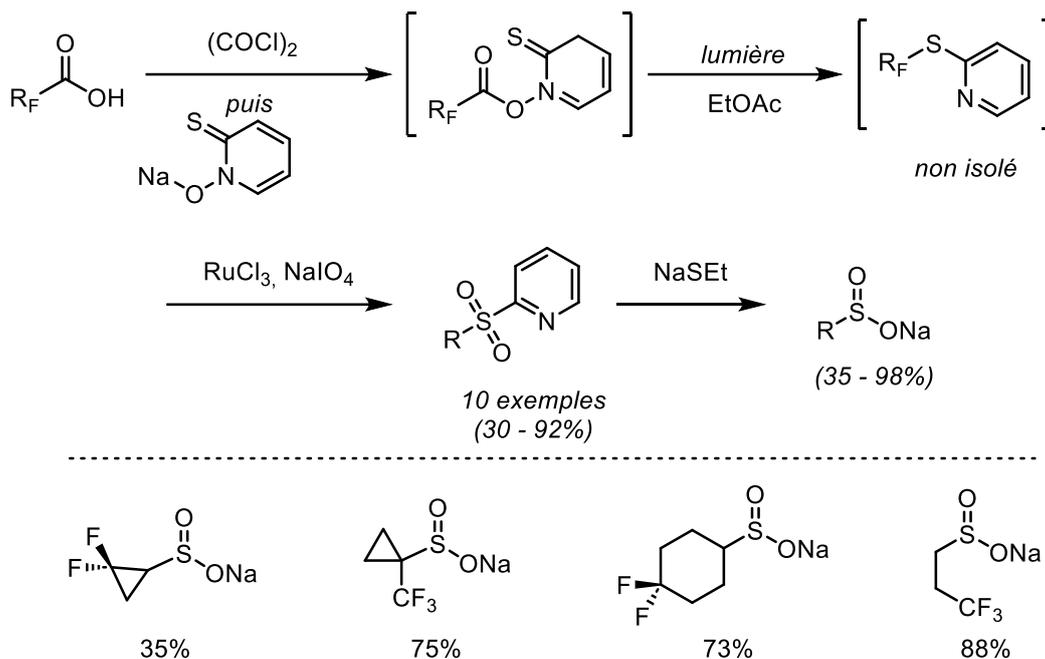


Schéma 19. Synthèse des sulfonates et exemples fluorés.

Plus récemment et parallèlement à nos travaux, l'équipe d'Alemán a développé en 2022, une voie de synthèse des aryl- α,α -difluorosulfonates à partir de sulfones où le noyau benzothiazole est utilisé comme groupe protecteur. Les sulfones non fluorées sont converties en composés difluorés par fluoration électrophile du carbanion avec un excès de NFSI. Les sulfonates sont obtenus avec des rendements compris entre 53% et 62% (Schéma 20).⁵¹ Malheureusement, cette méthode n'a été étudiée que pour accéder à des sulfonates difluorés benzyliques.

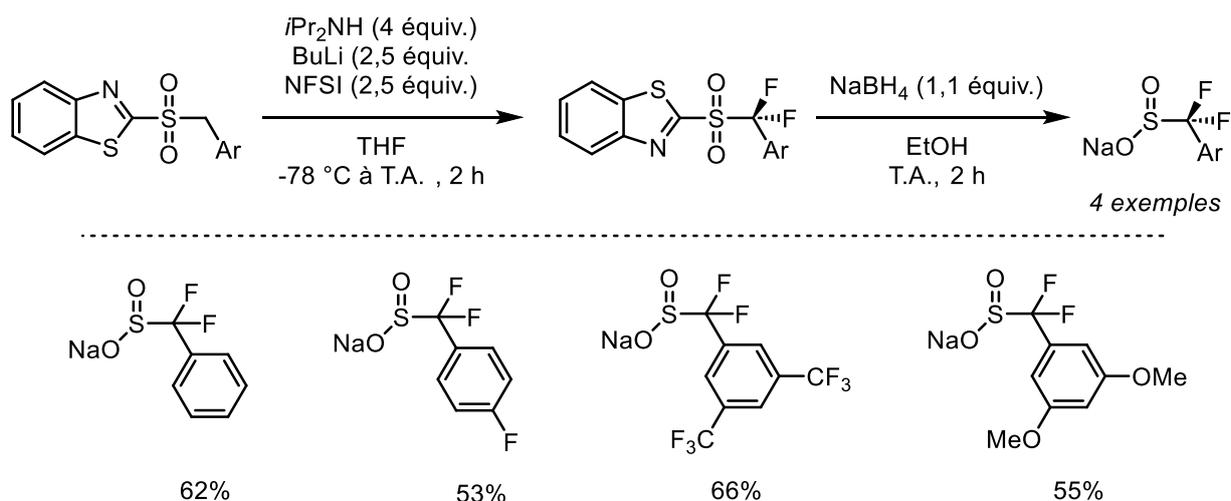


Schéma 20. Synthèse de sulfonates à partir de sulfones benzyliques non fluorées

⁵¹ Rodríguez, R. I.; Sicignano, M.; Alemán, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, 61 (9), e202112632.

Inspirés par ces travaux, Molander et son équipe ont étendu cette voie de synthèse à un sulfinate monofluoré benzylique (Schéma 21). Pour accéder à ce dernier, il est nécessaire de contrôler l'étape de fluoration de la sulfone dans des conditions particulières pour conduire majoritairement au composé monofluoré.⁵²

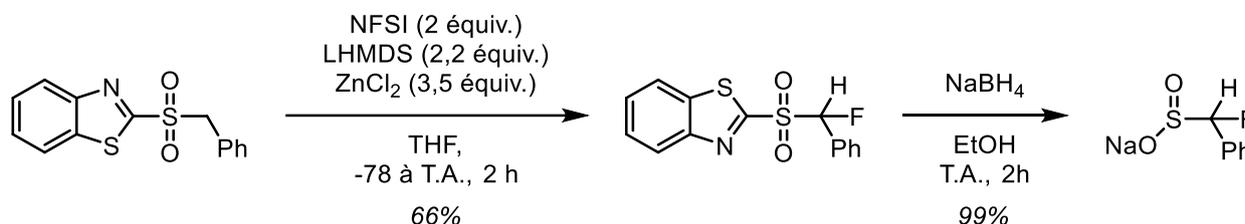


Schéma 21. Synthèse du sulfinate monofluoré benzylique par l'équipe de Molander

Bien qu'efficaces, les méthodes précédemment décrites sont limitées à la préparation de quelques sulfonates α,α -difluorés peu fonctionnalisés. Il nous est apparu important de développer une méthode générale *via* une voie de synthèse robuste et polyvalente, pour accéder à une plus grande variété de structures comportant un hétéroatome, en particulier un atome d'azote pour accéder à des amines β,β -difluorées.

3. Mise au point de la synthèse de sulfonates fonctionnalisés

3.1. Objectifs

Au cours de ce projet, nous nous sommes intéressés à la mise au point de voies de synthèse de sulfonates fluorés et fonctionnalisés pour pallier les limites des méthodes d'accès aux α,α -difluorosulfonates connus. Celles-ci étant limitées à ce jour, l'objectif est de développer de nouveaux sulfonates α,α -difluorés et α -monofluorés fonctionnalisés (Figure 11). Des méthodes d'introduction d'hétéroéléments en position α et β de la fonction sulfinate seront exposées dans les paragraphes suivants. Pour atteindre cet objectif, nous concentrerons nos efforts sur la mise au point de synthèses efficaces de mono- et difluorosulfones β -substituées pour conduire aux sulfonates correspondants après clivage de la liaison C_{aryl}-S.

⁵² Huang, W.; Zheng, Y.; Keess, S.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145* (9), 5363–5369.

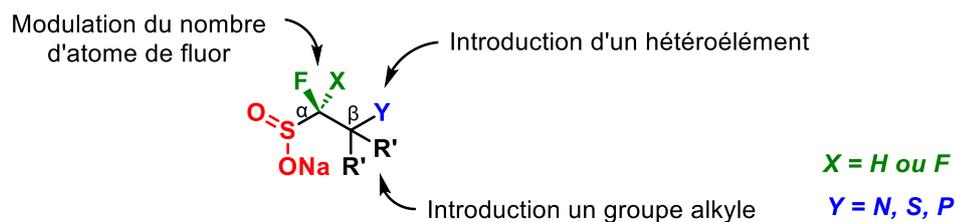


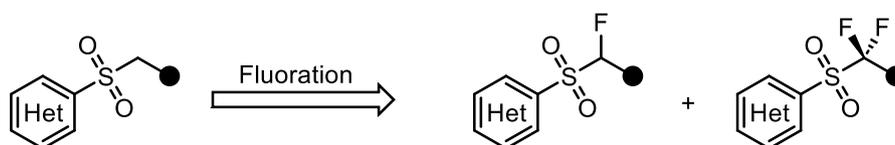
Figure 11. Variations structurales envisagées sur les sulfonates

3.1. Synthèses de sulfones fluorées

Une façon courant d'accéder aux sulfones fluorées est la fluoration des sulfones. Si des méthodes permettent d'accéder efficacement aux composés difluorés, elles restent encore peu nombreuses pour conduire aux sulfones monofluorées. La réaction de fluoration électrophile d'une sulfone conduit à la sulfone monofluorée, plus réactive que le substrat de départ. Dans ce cas, il est fréquent de former un mélange de composés difluoré et monofluoré (Stratégie 1, Schéma 22). Cette difficulté est sans doute l'une des raisons de l'absence de sulfonates monofluorés dans la bibliographie.

Il nous est apparu important de s'intéresser à la synthèse des sulfones fluorées et de mettre au point une méthode efficace pour obtenir les séries difluorées et monofluorées à partir d'un même intermédiaire (Stratégie 2, Schéma 22).

Stratégie n°1



Stratégie n°2

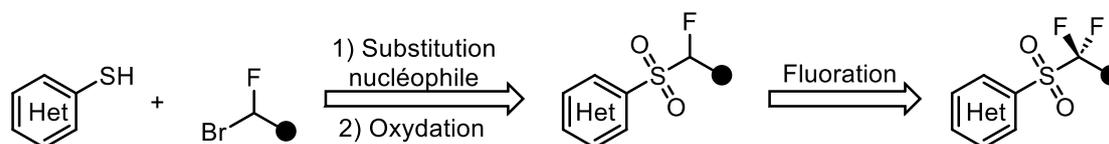


Schéma 22. Stratégies envisagées pour la fluoration.

Etant donné que très peu d'exemples de synthèses de sulfonates possédant des hétéroéléments ont été reportés dans la bibliographie, nous avons fait le bilan des méthodes de synthèses de sulfones fluorées connues.

3.1.1. Synthèses développées par Zajc

L'équipe de Zajc a développé une méthode de synthèse pour préparer des sulfones fluorés. Cette approche se décompose en trois étapes : tout d'abord la préparation de la sulfone par alkylation du 2-mercapto-benzothiazole, suivie d'une réaction d'oxydation. Une réaction de fluoration électrophile difficile à contrôler, est réalisée avec exactement 1,23 équivalent de NFSI, pour conduire aux sulfones aromatiques monofluorés (Schéma 23).⁵³

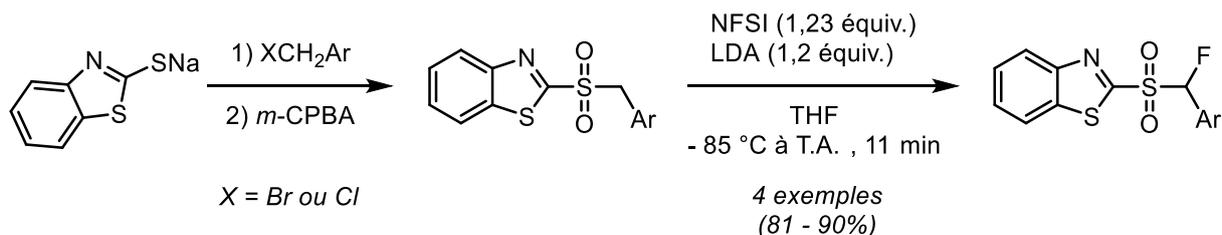


Schéma 23. Synthèse de sulfones monofluorés par l'équipe de Zajc

Plus récemment, cette même équipe a développé la synthèse d'une sulfone portant un α -aminoacide.⁵⁴ Le sulfure est obtenu par réaction de Mitsunobu entre le 2-mercapto-benzothiazole et un alcool portant l'acide aminé protégé. Une étape d'oxydation suivie d'une étape de fluoration diastéréosélective conduisent à la sulfone monofluorée avec de bons rendements (Schéma 24).

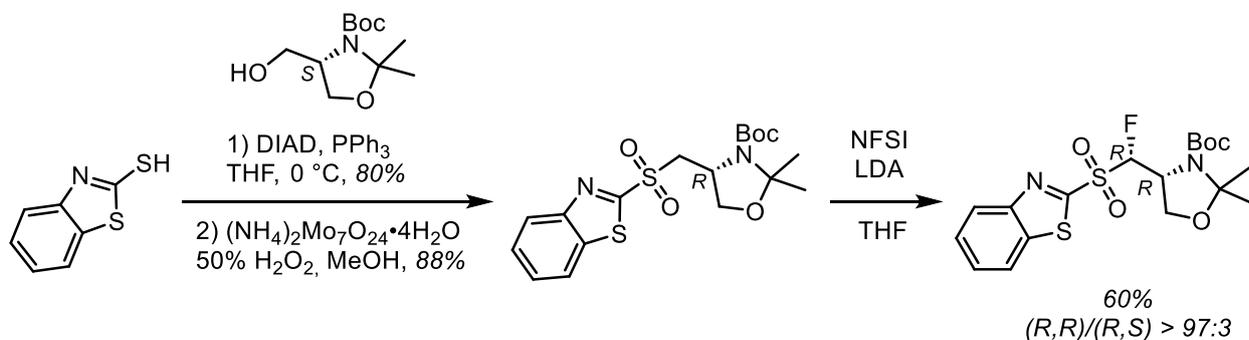


Schéma 24. Synthèse d'une sulfone fluorée comportant un amino-acide

Cependant, cette méthode souffre d'une limitation majeure : les conditions de la réaction de fluoration sont très sensibles, le substrat de départ et la sulfone difluorée sont des sous-produits fréquents de la réaction.

⁵³ Ghosh, A.; Zajc, B. R. *Org.Lett.* **2006**, *8*, 1553-1556.

⁵⁴ Wei, W.; Khangarot, R. K.; Stahl, L.; Veresmortean, C.; Pradhan, P.; Yang, L.; Zajc, B. *Org. Lett.* **2018**, *20* (12), 3574-3578.

3.1.2. Synthèses développées par notre équipe

Notre équipe a développé des méthodes de synthèses de nombreuses sulfones fluorées, dans le cadre de l'étude de la réaction de Julia-Kocienski.^{55,56} En particulier, notre groupe a reporté la synthèse d'une fluorovinylsulfone permettant l'accès à des amino-sulfones par réaction d'addition d'aza-Michael d'amines aliphatiques/aromatiques ou encore d'esters d'acides aminés (Schéma 25).⁵⁷

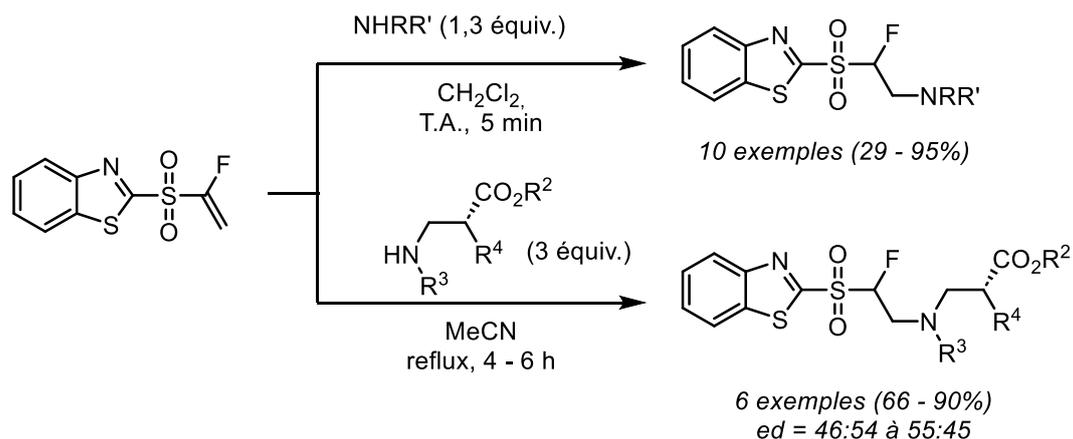


Schéma 25. Synthèse d'aminofluorosulfones comportant décrites par notre équipe

Les fluorovinylsulfones substituées sont, quant à elles, accessibles *via* une réaction de Horner-Wadworth-Emmons (HWE) en utilisant une phosphonosulfone développée au laboratoire et un aldéhyde ou une cétone (Schéma 26).⁵⁸⁻⁶⁰

⁵⁵ Pfund, E.; Lebargy, C.; Rouden, J.; Lequeux, T. *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (21), 7871–7877.

⁵⁶ Calata, C.; Catel, J.-M.; Pfund, E.; Lequeux, T. *Tetrahedron* **2009**, 65 (20), 3967–3973.

⁵⁷ Calata, C.; Pfund, E.; Lequeux, T. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (24), 9399–9405.

⁵⁸ Laporte, R.; Prunier, A.; Pfund, E.; Roy, V.; Agrofoglio, L. A.; Lequeux, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015 (14), 3121–3128.

⁵⁹ Larnaud, F.; Calata, C.; Prunier, A.; Guen, C. L.; Legay, R.; Pfund, E.; Lequeux, T. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20 (6), 1205–1218.

⁶⁰ Thierry, T.; Lebargy, C.; Pfund, E.; Lequeux, T. *J. Org. Chem.* **2019**, 84 (9), 5877–5885.

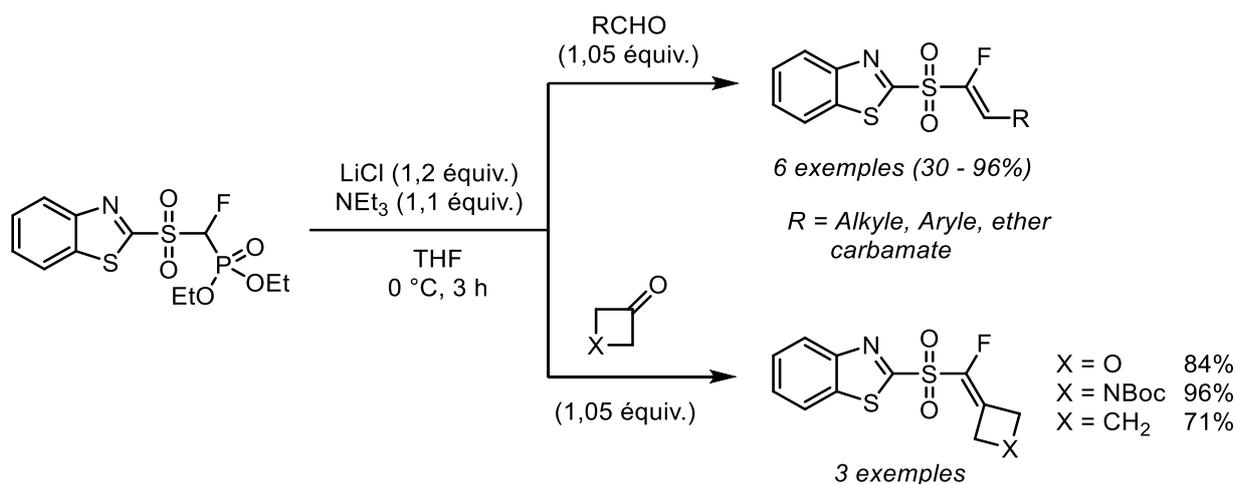


Schéma 26. Synthèse de fluorovinylsulfones substituées décrites par notre équipe

Ces méthodes permettent de préparer de nombreuses vinylsulfones comme accepteur de Michael permettant l'introduction de divers nucléophiles *via* une réaction d'addition conjuguée. Leur potentiel en tant qu'accepteur de Michael fait de ces vinylsulfones des partenaires appropriés pour accéder à des sulfones β -fonctionnalisés et en particulier pour accéder à des sulfonates β -fonctionnalisés.

Par exemple, la réaction d'Aza-Michael entre la fluorovinylsulfone substituée par un oxétane a permis l'accès à l'amino-oxétane correspondant comportant un centre quaternaire (Schéma 27). Ce composé engagé dans une réaction de Julia-Kocienski avec divers aldéhydes aromatiques ou aliphatiques a permis de conduire à des fluoroalcènes hétérosubstitués avec des rendements modérés à excellents.

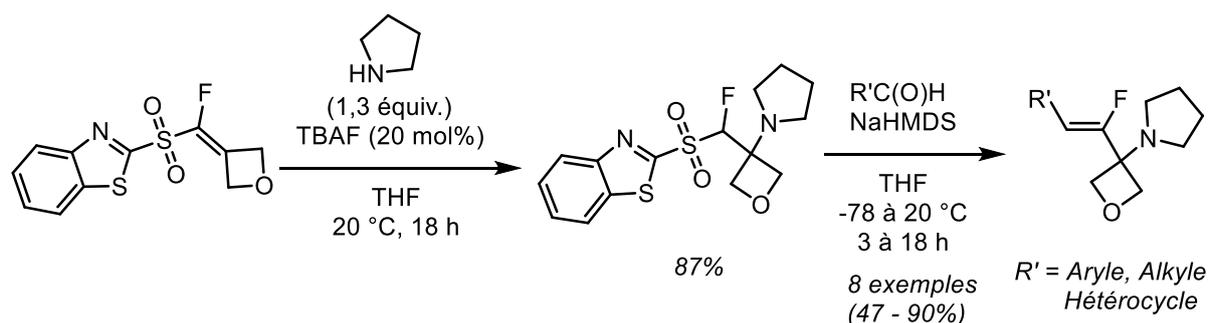


Schéma 27. Synthèses de sulfones fonctionnalisées comme agent d'oléfination

3.2. Préparation de sulfonates β -fonctionnalisés

Nous nous sommes basés sur ces travaux antérieurs, bien maîtrisés au laboratoire, pour développer la synthèse de sulfonates monofluorés et difluorés à partir des sulfones

aryliques correspondantes (Schéma 28). Nous pourrions ainsi accéder facilement à des sulfones monofluorées à partir de vinylsulfones qui seraient fonctionnalisées soit par une réaction d'addition conjuguée comme la réaction de Michael et d'aza-Michael, soit par réduction de la liaison C=C. A partir de celles-ci, il sera possible d'accéder aux sulfones difluorées par une réaction de fluoration électrophile, et finalement aux sulfonates par clivage de la liaison C_{aryl}-S.

Dans un premier temps, nous nous focaliserons sur la synthèse d'intermédiaires clés permettant l'accès aux vinylsulfones monofluorées, la phosphonosulfone **4** et la sulfone alcool **6**. Dans un second temps, nous étudierons leur fonctionnalisation pour accéder à des sulfones mono- et difluorées, précurseurs de sulfonates fluorés fonctionnalisés. L'intérêt de cette approche est qu'il sera possible d'accéder aux séries mono- et difluorées à partir des mêmes intermédiaires.

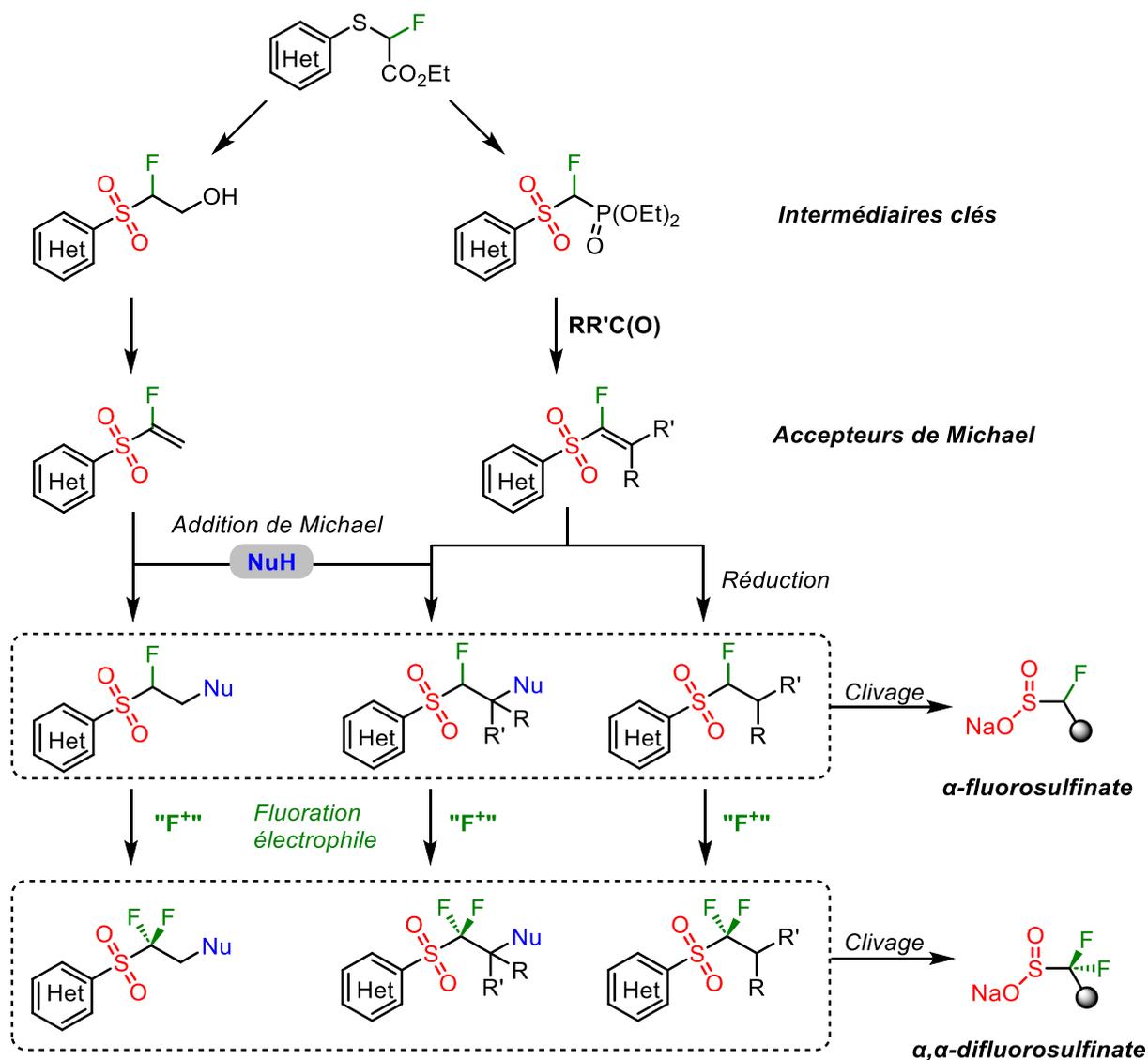


Schéma 28. Stratégie de synthèse pour obtenir les mono- et difluorosulfonates à partir de sulfones

4. Synthèses des sulfones

4.1. Synthèses des sulfones dérivées du benzothiazole

L'expertise du groupe dans la synthèse de sulfones monofluorées dérivées du benzothiazole nous a guidé dans un premier temps sur ce type de sulfone. Ainsi, deux intermédiaires clés ont été identifiés pour mener à bien ces objectifs : la fluorophosphonosulfone **4** et la sulfone alcool **6** (Figure 12). Nous avons réalisé une montée en échelle progressive de chaque étape menant à ces deux composés.

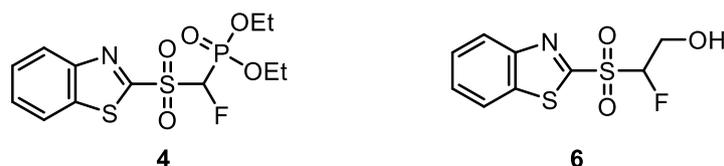


Figure 12. Intermédiaires clés

4.2. Montée en échelle de la préparation des sulfones

4.2.1. Préparation du sulfure

La première étape de synthèse est réalisée à partir de deux produits commerciaux, le 2-mercaptobenzothiazol et le bromofluoroacétate d'éthyle (Schéma 29). La méthode décrite par notre équipe en 2007 conduit au sulfure **1** par réaction de substitution nucléophile en présence de triéthylamine dans l'éthanol.⁵⁵

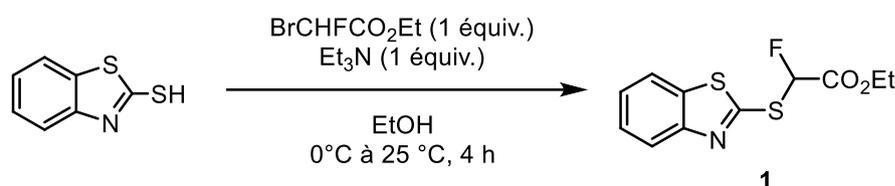


Schéma 29. Synthèse du sulfure 1

La montée en échelle de cette étape n'a pas présenté de problème, le rendement est resté quantitatif malgré l'augmentation des quantités (Tableau 1). Pour assurer une bonne dispersion et homogénéité du milieu, l'agitation magnétique a été remplacée par une agitation mécanique.

Entrée	Thiol	BrCFHCO ₂ Et	Et ₃ N	EtOH	Sulfure 1	Rendement
1	18,5 g	23,3 g	16,2 mL	277 mL	30,0 g	99%
2^a	50,0 g	55,31 g	35,3 mL	600 mL	81,1 g	99%

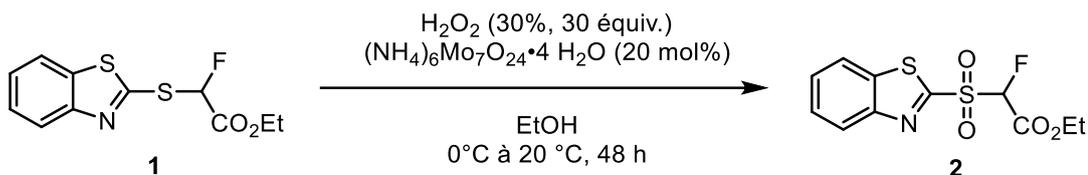
^a Utilisation d'une agitation mécanique

Tableau 1. Montée en échelle de la préparation du sulfure 1

Ainsi, il a été possible de synthétiser 81 grammes du sulfure **1**. Il est important de noter que le produit n'a pas besoin d'être purifié puisque les différents lavages permettent d'obtenir le produit pur.

4.2.2. Préparation de la sulfone fluorophosphonylée **2**

Comme évoqué dans notre méthode de synthèse, deux réactions sont possibles à partir du composé **1**. La première est l'oxydation du sulfure en sulfone en présence d'un catalyseur au molybdène et d'eau oxygénée pour obtenir la sulfone **2** (Schéma 30). Il est nécessaire d'utiliser une solution saturée de sulfite pour neutraliser l'excès d'oxydant et éviter une dégradation du produit.



La montée en échelle de cette réaction n'a pas nécessité d'adaptation particulière du protocole expérimental, si ce n'est l'utilisation d'une agitation mécanique, sans qu'aucune baisse du rendement ne soit observée (Tableau 2). Cette sulfone, qui est sous la forme d'un solide blanc, a pu être stockée sans condition particulière sur des dizaines de grammes à température ambiante et à l'air libre.

Entrée	Sulfure 1	H ₂ O ₂	Catalyseur [Mo]	EtOH	Sulfone 2	Rendement
1	15,0 g	188 mL	13,66 g	120 mL	11,64 g	70%
2^a	60,0 g	752 mL	54,64 g	480 mL	46,56 g	71%

^a Utilisation d'une agitation mécanique

Tableau 2. Montée en échelle de la préparation de la sulfone **2**

A partir de la sulfone **2**, l'équipe a développé une synthèse efficace de la phosphonobenzothiazolysulfone fluorée **4** en deux étapes (Schéma 31). Dans un premier temps, une réaction de décarboxylation est réalisée en présence de DBU et d'eau dans l'acétate d'éthyle pour conduire à la fluorosulfone décarboxylée **5**. Dans un deuxième temps, la réaction de phosphorylation à basse température en présence de chlorophosphate de diéthyle et de LiHMDS dans le THF permet d'isoler la phosphonobenzothiazolysulfone fluorée **4** avec un rendement de 68%.

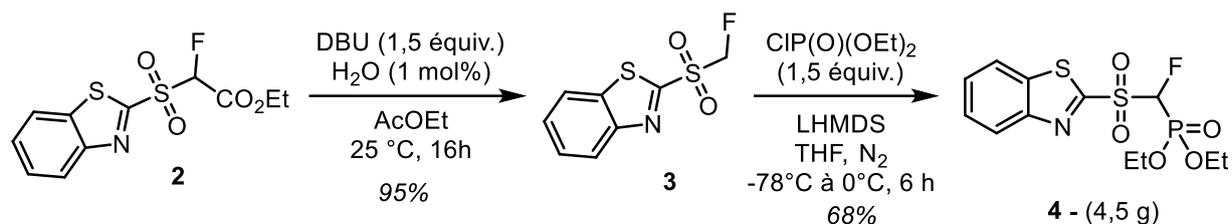


Schéma 31. Synthèse de la fluorophosphonosulfone 5

4.2.3. Préparation des fluorovinylsulfones

Le sulfure **1** sert aussi de réactif de départ pour préparer la vinylsulfone **6**. A partir du sulfure, la fonction ester est réduite en alcool en présence de borohydrure de sodium dans l'éthanol et on conduit au sulfure **5** (Schéma 32).

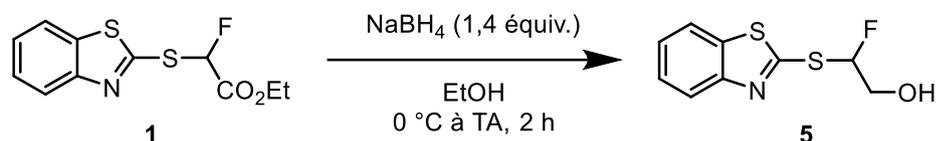


Schéma 32. Réduction de la fonction ester de 1

La montée en échelle a conduit à deux problèmes qui n'avaient pas été observés sur quelques grammes. Si nous avons déjà constaté que le mélange réactionnel prenait en masse au cours de la réaction, l'augmentation des quantités à plusieurs dizaines de grammes bloque l'agitation. En effet, le composé final **5** est un solide blanc, partiellement soluble dans l'éthanol. Dans ce cas, un agitateur mécanique est nécessaire et de l'éthanol est ajouté au cours de la réaction pour diluer le mélange réactionnel. Enfin, après les différents lavages, le fait d'obtenir un solide blanc, nous permet de filtrer le solide pour obtenir un composé pur. Malgré ces quelques modifications du protocole, aucune baisse du rendement n'a été observée (Tableau 3).

Entrée	Sulfure 1	NaBH ₄	EtOH	Sulfure 6	Rendement
1	15 g	6,74 g	216 mL	12,7 g	98%
2 ^a	60 g	26,97 g	864 mL	50,7 g	99%
3 ^a	80 g	35,96 g	1,152 L	65,8 g	98%

^a Utilisation d'une agitation mécanique

Tableau 3. Montée en échelle de la préparation du sulfure 6

L'oxydation du sulfure **5** a été mis au point dans le laboratoire, en présence de 6 équivalents de *m*-CPBA pour conduire à la sulfone **6** avec un rendement de 75% (Schéma 33).⁵⁷ Dans ces conditions, il est nécessaire de purifier le produit par une colonne chromatographique et de réaliser plusieurs lavages pour éliminer complètement l'acide formé. Pour que cette étape soit réalisable sur plusieurs dizaines de grammes, cette réaction a été testée avec le complexe de molybdène pour s'affranchir de cette étape de purification sur colonne chromatographique.

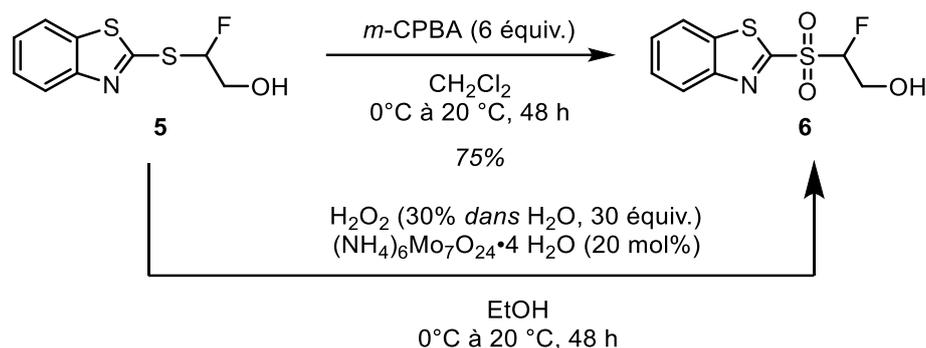


Schéma 33. Oxydations possibles pour obtenir la sulfone **6**

Dans le protocole initialement décrit, l'ajout du sulfure dans l'éthanol est réalisé à l'aide d'une ampoule de coulée au mélange $\text{Mo(VI)}/\text{H}_2\text{O}_2$. En augmentant les quantités, la solubilité partielle du composé **5** dans le solvant ne permet plus de réaliser cet ajout par une ampoule. Ainsi, il a été choisi d'ajouter le sulfure par portion dans le mélange réactionnel (Tableau 4). Malgré un rendement légèrement inférieur à l'oxydation avec le *m*-CPBA, nous avons poursuivi avec cette méthode. Nous avons estimé que le gain était supérieur en s'affranchissant de la purification du composé. D'autres oxydants pourraient être testé comme NaIO_4 en présence de RuCl_3 .

Entrée	Sulfure 5	H_2O_2	Catalyseur Mo	EtOH	Sulfone 6	Rendement
1	10 g	203 mL	10,7 g	120 mL	6,7 g	59%
2 ^a	50 g	741 mL	53,9 g	600 mL	30,6 g	58%
3 ^a	64 g	825 mL	68,99 g	778 mL	46,2 g	61%

^a Utilisation d'une agitation mécanique et ajout du sulfure **6** par portion.

Tableau 4. Montée en échelle de la sulfone **6**

La benzothiazolylvinylsulfone **7** est obtenue par élimination du mésylate, formé à partir de l'alcool **6**, avec un excellent rendement (Schéma 34). La sulfone étant solide, une simple filtration permet d'obtenir un composé pur de couleur blanche. Nous n'avons pas essayé de travailler sur de plus grosses quantités de réactifs, mais nous sommes confiants dans la possibilité d'accroître encore la production de cette réaction sans diminution du rendement.

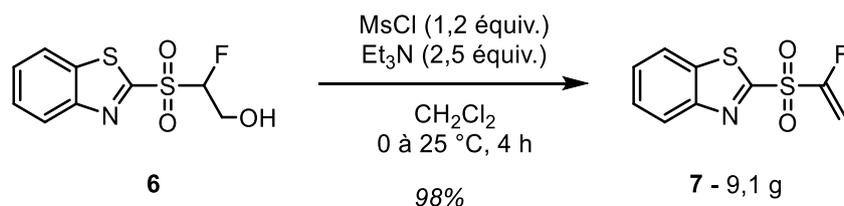


Schéma 34. Synthèse de l'accepteur de Michael X

Dans le cas des vinylsulfones substituées un seul test a été réalisé en se basant sur les travaux antérieurs du laboratoire. La phosphonobenzothiazolylsulfone fluorée **4** a été engagée dans la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons en présence de cétones et de triéthylamine (Schéma 35). Le benzaldéhyde et la 3-oxétanone conduisent respectivement aux composés **8** et **9** avec de très bons rendements.

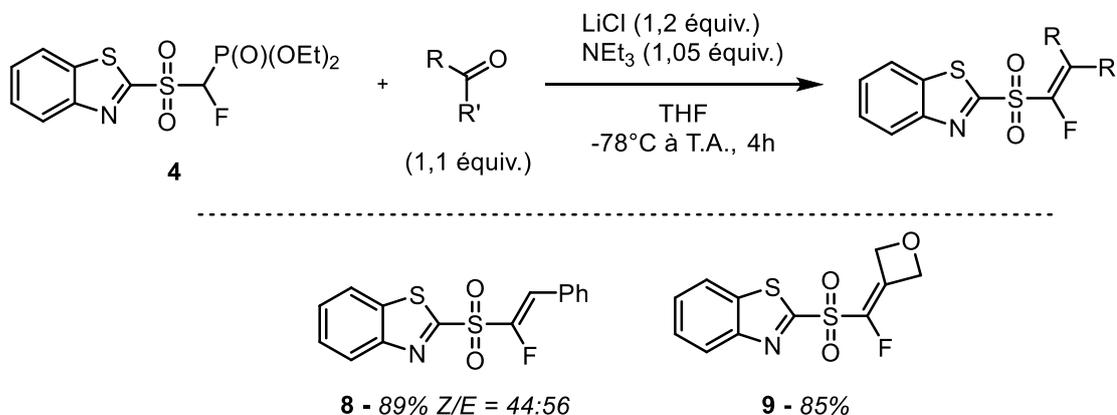


Schéma 35. Synthèse de fluorovinylsulfones substituées par réaction de HWE

4.2.4. Conclusion

Dans cette partie, nous avons montré qu'il était possible de synthétiser à l'échelle de plusieurs grammes les intermédiaires clés en quelques étapes avec de bons rendements, sans purification intermédiaire. Ces sulfones ont pu être conservées sans précaution particulière et aucune dégradation de ces dernières a été observée durant ces trois années. Ayant en mains ces composés clés, leur fonctionnalisation a pu être réalisée.

4.3. Fonctionnalisation des fluorovinyles sulfones

4.3.1. Introduction de nucléophiles azotés

La fluorovinylsulfone **7** est un accepteur de Michael qui a déjà fait l'objet d'études au sein de notre groupe. En effet, par une réaction d'aza-Michael, l'addition d'une amine conduit à l'aminofluorosulfone correspondante. Dans le but de développer une méthode générale, nous avons dans un premier temps réalisé les premiers tests avec la morpholine comme nucléophile azoté. Notre équipe ayant déjà mis au point les conditions réactionnelles, nous avons décidé de réaliser une montée en échelle sur plusieurs grammes. La réaction d'aza-Michael conduit ainsi à la sulfone **10**, avec un très bon rendement de 98% (Schéma 36).

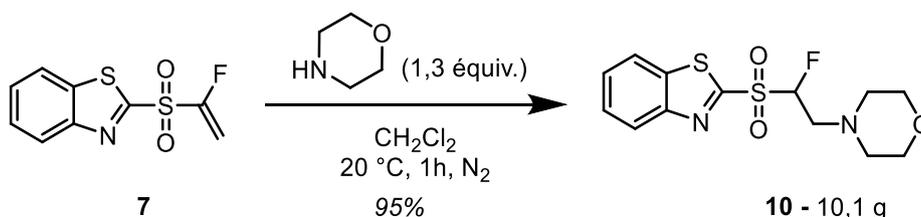
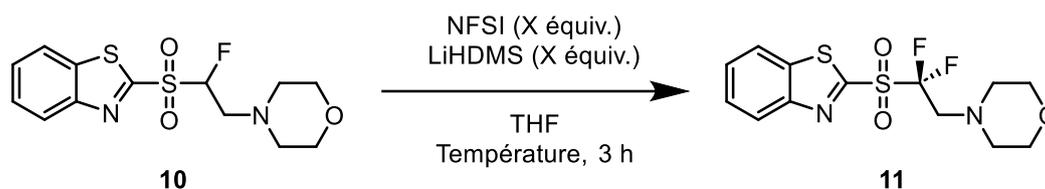


Schéma 36. Synthèse de l'aminofluorosulfone **10** par réaction d'aza-Michael

Nous avons ensuite entrepris l'étude de la réaction de fluoration. Si de nombreux exemples ont été mentionnés dans la bibliographie, cette réaction n'a jamais été réalisée sur ce type de substrats (Tableau 5). Il est important de se placer en milieu dilué et d'introduire la base au goutte à goutte afin d'éviter une réaction parasite de rétro-aza-Michael. L'utilisation de 1,5 équivalent de NFSI et de LiHMDS a permis d'obtenir la sulfone difluoré **11** avec un rendement de 76% (Entrée 3).



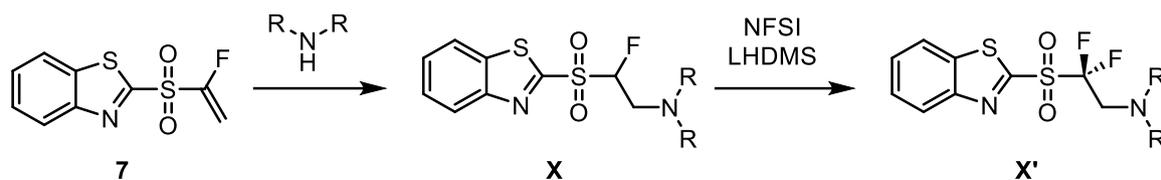
Entr\u00e9e	X \u00e9quivalents	Temp\u00e9rature	Conversion ^a	Rendement ^b
1	2	- 78 \u00e0 0 \u00b0C	78%	72%
2	1,3	- 78 \u00e0 0 \u00b0C	74%	66%
3	1,5	- 78 \u00e0 0 \u00b0C	78%	71%
4	1,5	- 78 \u00e0 20 \u00b0C	100%	76%

^[a] Conversion par RMN ¹⁹F entre la sulfone de d\u00e9part **10** et la sulfone difluor\u00e9e **11**. Etalon interne : PhOCF₃.

^[b] Rendements isol\u00e9s.

Tableau 5. Optimisation des conditions de la r\u00e9action de fluoration \u00e9lectrophile

Une fois les conditions optimis\u00e9es, nous avons ensuite pu \u00e9tendre ces deux r\u00e9actions \u00e0 un grand nombre d'amines, en particulier, avec des h\u00e9t\u00e9rocycles tr\u00e8s pr\u00e9sents dans de nombreuses mol\u00e9cules bioactives, comme la morpholine ou la benzylpip\u00e9razine. L'addition d'amines cycliques a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e sur la fluorovinylsulfone **7** pour conduire aux sulfones correspondantes avec succ\u00e8s (Tableau 6, Entr\u00e9e 1 \u00e0 5). De la m\u00eame fa\u00e7on, l'incorporation d'amines aliphatiques donnent de tr\u00e8s bons rendements allant jusqu'\u00e0 88% (Entr\u00e9e 6 \u00e0 8). Les aminosulfones monofluor\u00e9s **20** et **22**, ont \u00e9t\u00e9 converties en sulfones difluor\u00e9es avec de bons rendements. Dans le cas de la diallylamine, le compos\u00e9 souhait\u00e9 n'a pas pu \u00eatre obtenu.



Entrée	Amine R ₂ NH	Sulfone X	Rendement	Sulfone X'	Rendement
1		12	95%	13	59%
2		14	92%	15	76%
3		16	92%	17	61%
4		18	91%	19	74%
5		20	82%	21	74%
6		22	84%	23	73%
7		24	88%	-	-
8		25	76%	26	76%

Tableau 6. Entendue de la réaction d'aza-Michael et de la fluoration électrophile à partir d'amines

D'autres aminosulfones monofluorées, précédemment synthétisées au laboratoire, ont été converties avec succès en sulfone difluorée (Schéma 37). Les sulfones **27** et **28** comportant respectivement un groupe silylé et benzylé, ont été isolés avec des rendements de 71% et 77%.

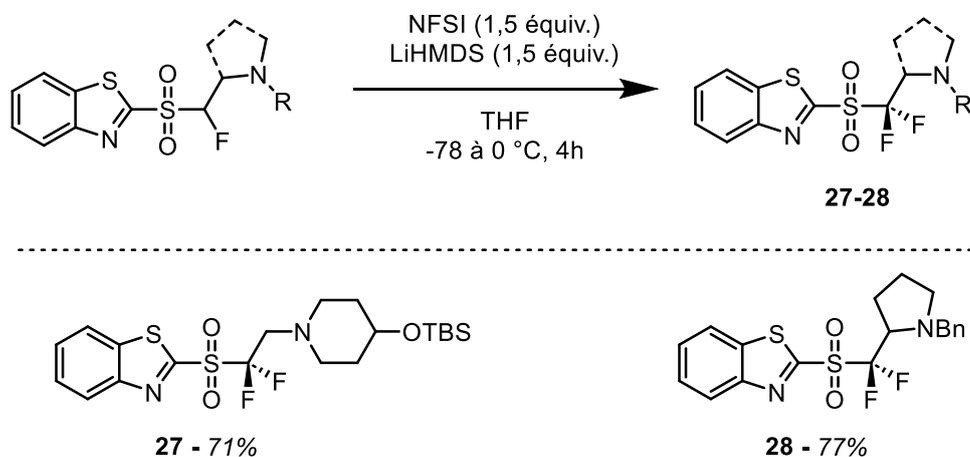


Schéma 37. Fluoration électrophile d'aminosulfone

Un seul exemple d'aza-Michael a été réalisé sur un fluoroalcène tétrasubstitué. Dans ce cas, une quantité catalytique de TBAF est nécessaire pour réaliser l'addition de la morpholine et conduire au composé **29** avec un très bon rendement de 90% (Schéma 38).

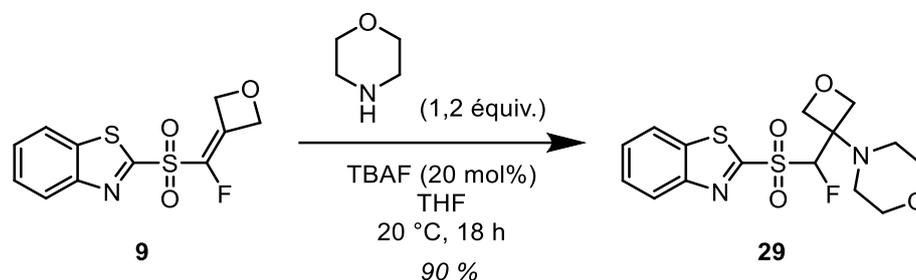


Schéma 38. Addition de la morpholine par réaction d'aza-Michael sur le fluoroalcène tétrasubstitué **9**

Si un seul essai a été réalisé pour conduire à ce type de sulfone plus fonctionnalisée, nous sommes confiants sur la possibilité d'étendre cette gamme à partir d'autres nucléophiles azotés et d'accepteurs de Michael substitués. En effet, notre groupe a montré que la réaction d'aza-Michael pouvait être réalisée avec un certain nombre de nucléophiles azotés en particulier le phtalimide ou l'uracile protégé (Schéma 39).⁵⁸

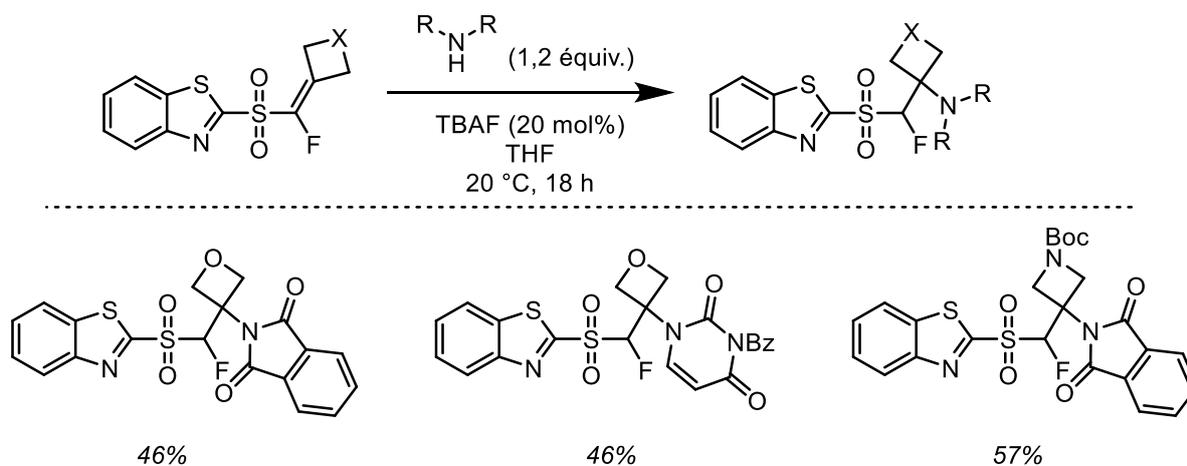


Schéma 39. Travaux de l'équipe réalisés sur l'addition de nucléophiles sur des fluoroalcènes

La réaction de fluoration électrophile dans les conditions précédemment développées a permis d'obtenir l'analogue difluoré **30** avec un rendement modéré de 33% (Schéma 40). La présence de NFSI et du réactif de départ **29** explique en partie ce rendement plus modeste. Une optimisation de la réaction pourrait être à nouveau nécessaire.

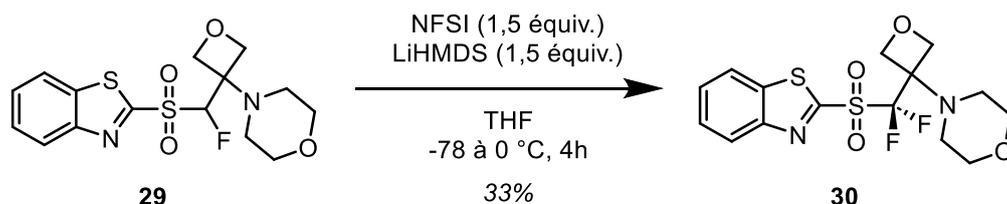
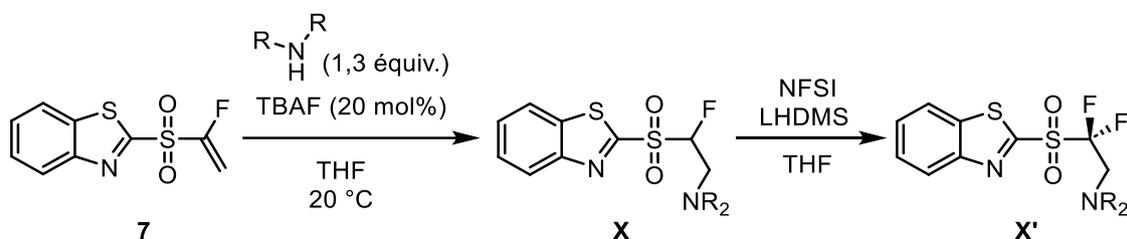


Schéma 40. Réaction de fluoration électrophile sur la sulfone **30**

La méthode a ensuite été étendue à la synthèse de fluorosulfones comportant divers groupements azotés. Dans ce cas, l'addition conjuguée n'est possible qu'en présence d'une quantité catalytique de TBAF dans le THF (Tableau 7). A partir du phthalimide, de l'imidazole et du di-*tert*-butyl-iminodicarboxylate, les composés **31**, **33** et **35** sont obtenus avec de très bons rendements. Dans les conditions précédemment développées, l'étape de fluoration conduit aux composés difluorés **32**, **34**, **36** avec des rendements plus modestes, allant de 22 à 55%.



Entrée	Groupe azoté	Sulfone X	Rendement ^a	Sulfone X'	Rendement ^a
1	Phthalimide	31	79%	32	55%
2	Imidazole	33	81%	34	48%
3	HNBoc ₂	35	74%	36	22%

^a Rendements isolés.

Tableau 7. Etendue de la réaction à partir d'autres nucléophiles azotés

A partir des vinylsulfones, l'addition d'un excès d'ammoniac permet d'introduire le groupe NH₂ pour conduire aux composés **37** et **38** avec respectivement des rendements de 75% et 53%. Dans le cas d'une fluorovinylsulfone substituée, le rendement est à nouveau plus modéré (Schéma 41).

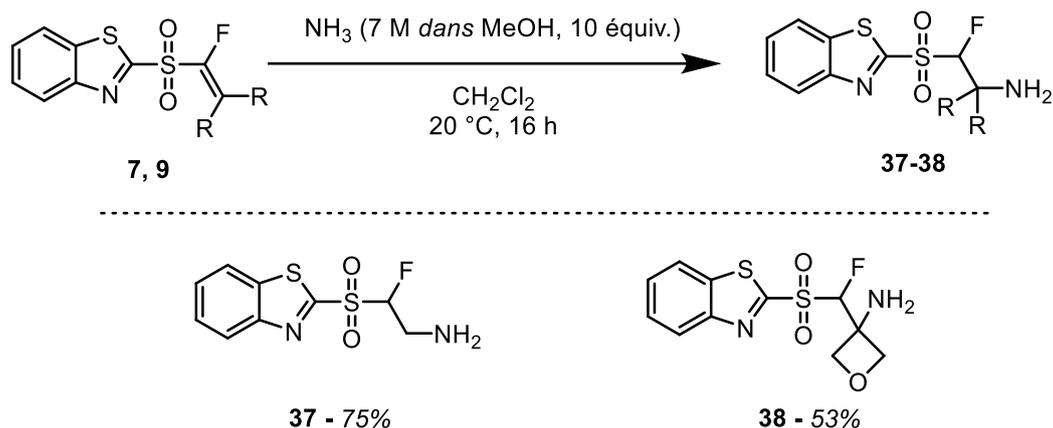


Schéma 41. Introduction du groupe NH₂ sur des fluoroalcènes

L'aminosulfone **37** a ensuite été engagée dans différentes réactions de protection. Dans un premier temps, la protection de la fonction amine a été réalisée en présence de dicarbonate de di-*tert*-butyle et de carbonate de potassium pour conduire au composé **39** (Schéma 42) avec un bon rendement de 77%. La préparation d'une imine a également été envisagée, malheureusement, le composé souhaité n'a pas pu être obtenu dans les conditions explorées, seul le réactif de départ est observé.

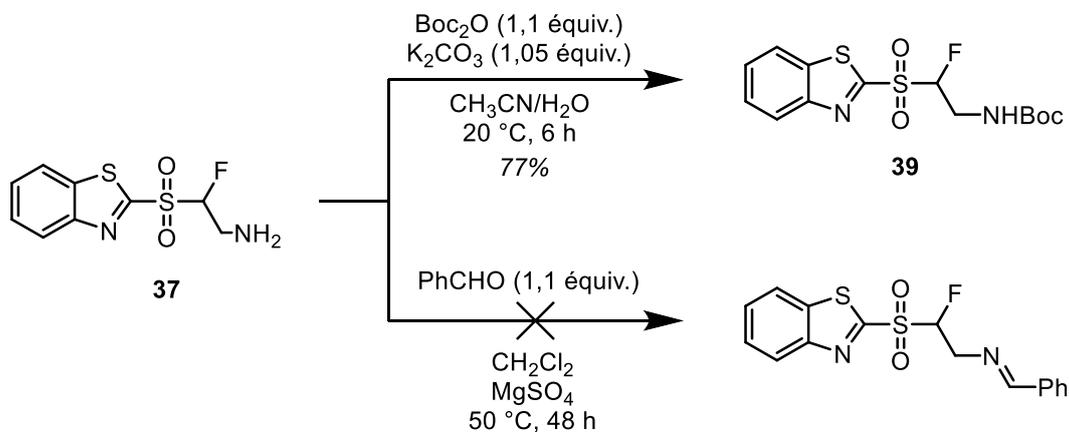


Schéma 42. Protection de la fonction NH₂ de la sulfone **37**

Les fluorosulfones **37** et **39** comportant une amine primaire ou secondaire ont été engagées dans la réaction de fluoration. Malheureusement, les conditions réactionnelles ne sont pas compatibles avec ces amines : une dégradation du réactif de départ est observée et aucune trace des sulfones difluorées correspondantes n'ont été observées (Schéma 43).

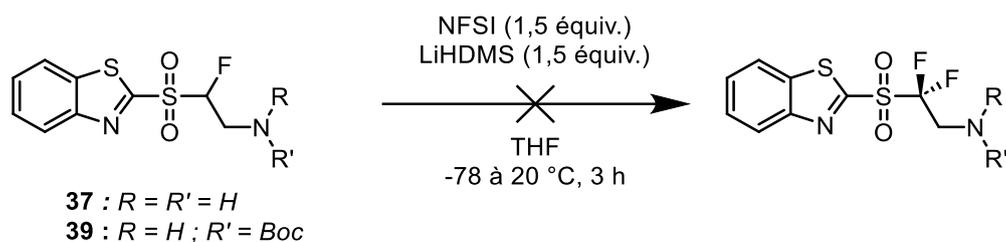


Schéma 43. Réaction de fluoration sur des sulfones comportant une amine primaire ou secondaire

4.3.2. Préparation de fluorosulfones diversement substituées

La réactivité de la vinylsulfone **7** en tant qu'accepteur de Michael ne se limite pas à l'addition de nucléophiles. Une réaction addition radicalaire impliquant un iodophosphonate a été tentée sur la vinylsulfone en présence de dithionite de sodium et NaHCO_3 pour conduire au composé difluorophosphonylé **40** avec un rendement de 87% (Schéma 44). Nous avons également tenté d'introduire des nucléophiles soufrés. L'addition fonctionne avec le mercapto-benzothiazole en présence d'une quantité catalytique de TBAF à basse température pour conduire au produit avec un rendement de 54%. Malheureusement, cette même méthode n'a pas permis l'introduction du *tert*-butanesulfonamide. Enfin, la fluorovinylsulfone a pu être convertie avec succès en sulfone **42** après addition nucléophile de l'azoture de sodium.

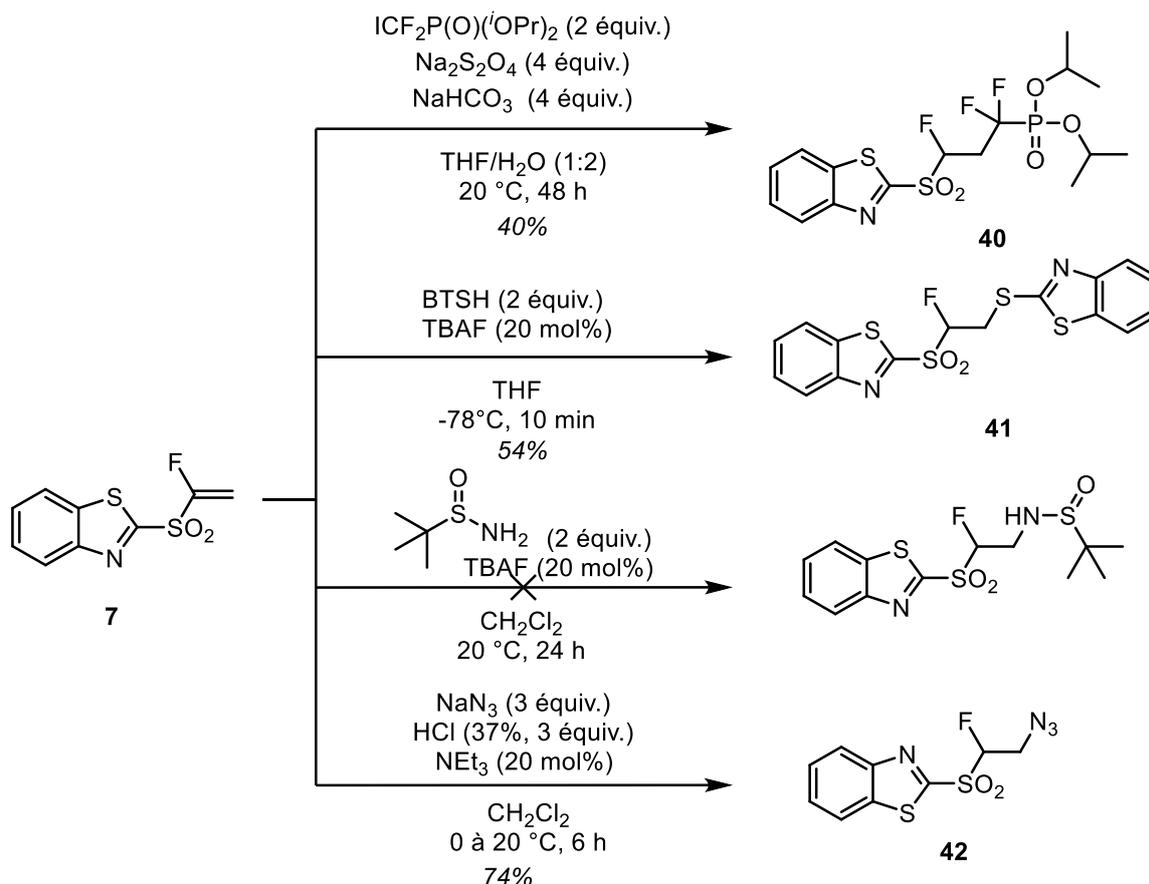
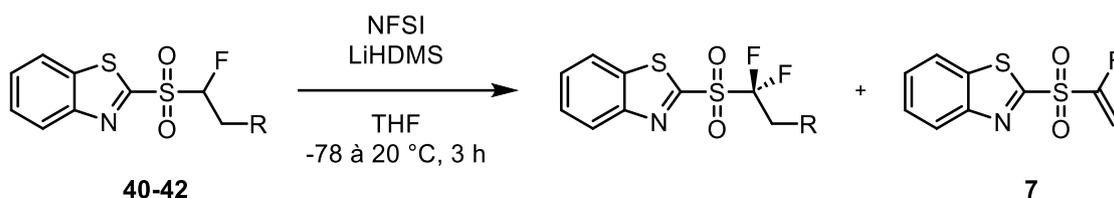


Schéma 44. Introduction de divers nucléophiles sur la fluorovinylsulfone 7

Nous avons essayé d'obtenir les sulfones difluorées des trois composés obtenus précédemment. Malheureusement aucun des produits désirés n'a pu être observé. La sulfone **40** n'est pas compatible avec les conditions réactionnelles et aucun produit n'a pu être identifié, la dégradation de la fonction phosphonylée a été constaté en RMN ³¹P (Entrée 1, Tableau 8). Dans le cas des sulfones **41** et **42**, la déprotonation en α de l'atome de fluor conduit à la fluorovinylsulfone **7** par réaction de rétro-Michael (Entrée 2 et 3, Tableau 8).



Entrée	R	Température	Produits
1	CF ₂ P(O)(O ⁱ Pr) ₂	- 78 à 0 °C	-
2	BT-S	- 78 à 0 °C	7
3	N ₃	- 78 à 20 °C	7

Tableau 8. Réaction de fluoration

Inspirés par les récents travaux de Brioche et ses collaborateurs,⁶¹ nous avons réalisé un test dans l'objectif de piéger l'anion intermédiaire obtenu après addition du nucléophile azoté (Schéma 45). La présence d'une source de fluor électrophile pourrait nous permettre d'accéder au composé difluoré en une seule étape. La fluorovinylsulfone a été mise en présence d'azoture de triméthylsilyle, de TFA et de Selectfluor dans un mélange MeCN/H₂O. Cependant aucune trace du produit souhaité n'a été observée. De même, la réaction d'aza-Michael en présence de NFSI, ne permet pas de réaliser en une seule l'étape, l'introduction de l'amine et de l'atome de fluor. Malheureusement, le produit isolé est l'aminosulfone **10**, l'anion intermédiaire n'a pas réagi avec la source fluorée.

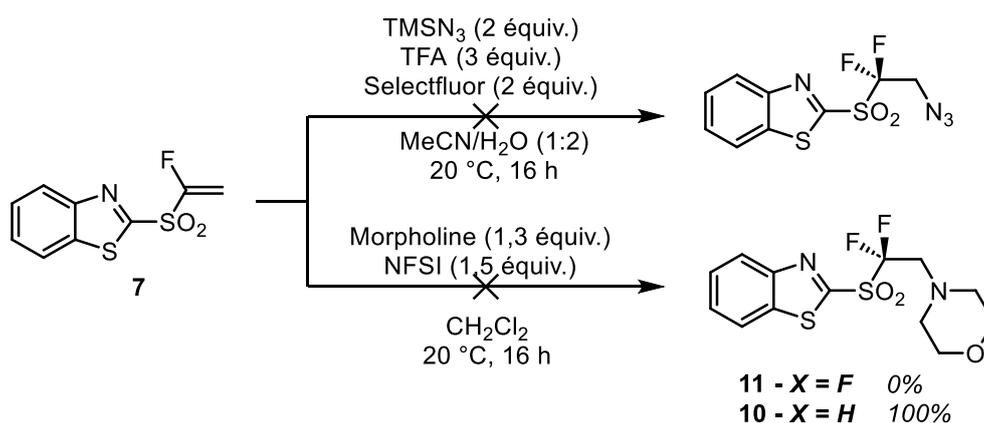


Schéma 45. Essais « one pot » des réactions d'addition et de fluoration

⁶¹ Ngo Ndimba, A.; Vincent, É.; Brioche, J. *European Journal of Organic Chemistry* **2022**, 2022 (43), e202201165.

Dans le but d'élargir notre bibliothèque de sulfones, nous nous sommes intéressés à d'autres précurseurs de sulfones.

4.3.3. Préparation de sulfones difluorées α -halogénées

De manière à diversifier les sulfones fluorées et élargir notre bibliothèque nous avons tenté de fonctionnaliser une sulfone difluorométhylée par piégeage du carbanion correspondant avec divers électrophiles d'intérêt. La sulfone difluorée **43** est préparée à partir de la sulfone ester **2**. Une réaction « one pot » de fluoration électrophile du composé **2** et de décarboxylation a été réalisée en présence de DBU, de NFSI et d'eau dans l'acétate d'éthyle, pour conduire à la sulfone difluorée **43** avec un rendement de 90% (Schéma 46), sur plusieurs grammes.

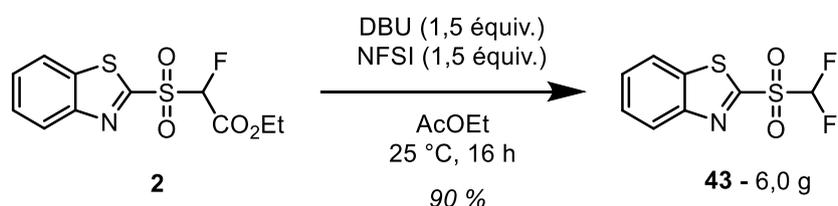
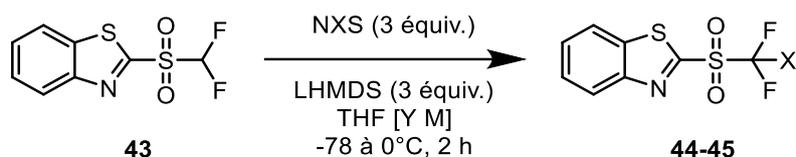


Schéma 46. Synthèse de la sulfone difluorométhylée 43

En présence d'une base, le carbanion issu de cette sulfone a pu être halogéné pour conduire aux difluoro-iodo et bromo sulfones **44** et **45**. avec de bons rendements de 76% et 57% (Entrée 2 et 3, Tableau 9).



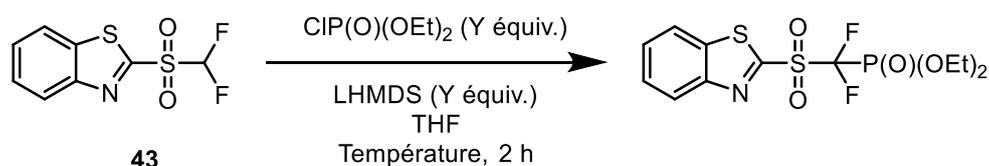
Entrée	NXS ^a	Concentration Y ^b	Halogène X	Sulfone	Rendement ^c
1	NBS	0,1 M	Br	44	55%
2	NBS	0,05 M	Br	44	76%
3	NIS	0,05 M	I	45	57%

^[a] NXS : N-halogénosuccinimide. ^[b] Concentration du composé **43** dans le THF. ^[c] Rendements isolés.

Tableau 9. Optimisation et synthèse de sulfones difluorées α -halogénées

4.3.4. Essais pour accéder à la sulfone difluorophosphonylé

Nous avons également envisagé l'introduction d'un groupement phosphonylé de manière à accéder à un précurseur du radical phosphonodifluorométhyle, dont l'intérêt n'est plus à démontrer. Cependant, le produit désiré n'a pas pu être obtenu malgré plusieurs essais. Dans tous les cas, seul le réactif de départ est observé en fin de réaction (Entrée 1, Tableau 10). L'augmentation de la température ou du nombre d'équivalents induit une dégradation de la sulfone de départ (Entrée 2-4, Tableau 10).



Entrée	Y équivalents	Température	Produit
1	2	- 78 à 0 °C	43
2	2	- 78 à 20 °C	-
3	3	- 78 à 0 °C	-
4	3	- 78 à 20 °C	-

Tableau 10. Synthèse de la sulfone difluorophosphonylée à partir de la difluorosulfone **43**

Nous avons aussi envisagé une réaction de fluoration électrophile de la phosphonobenzothiazolysulfone fluorée **4**. Cependant, la réaction a conduit majoritairement à la sulfone difluorométhylée **43** et seulement des traces du produit souhaité ont pu être observées dans le brut réactionnel (Schéma 47).

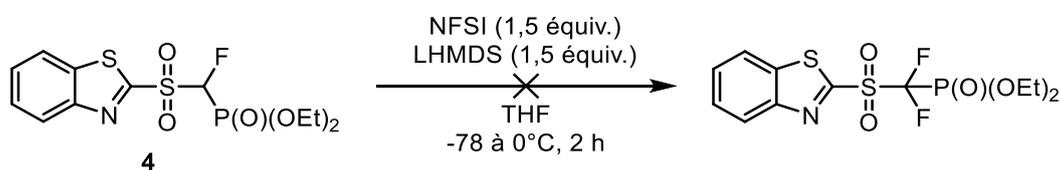


Schéma 47. Essai de fluoration électrophile de la sulfone **4**

Les différents essais n'ont pas permis d'obtenir la sulfone difluorophosphonylée. Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction, d'autres voies de synthèse sont possibles pour accéder à un sulfinate, en s'affranchissant de la préparation de la sulfone correspondante.

Ainsi, pour contourner cette difficulté, nous avons tenté d'y accéder en utilisant différentes sources de SO₂ (Schéma 48).

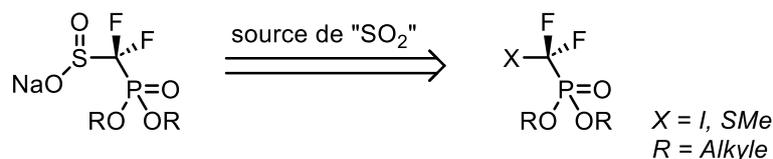


Schéma 48. Stratégie envisagée pour obtenir un sulfinate difluorophosphonylé

Dans un premier temps nous avons tenté, par traitement du difluorophosphonosulfure par le *tert*-butyllithium, de générer le carbanion difluorophosphonate et de le piéger avec le DABSO. Malheureusement, le difluorophosphonate est le seul produit fluoré observé au cours de la réaction (Schéma 49).

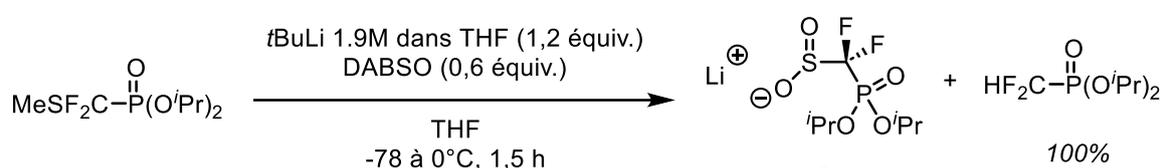


Schéma 49. Réaction de lithiation et piégeage avec du DABSO

Un second test a été réalisé *via* la formation de l'organozincique, plus stable. Dans ce cas, il a été impossible d'obtenir le sulfinate correspondant après ajout du DABSO (Schéma 50).

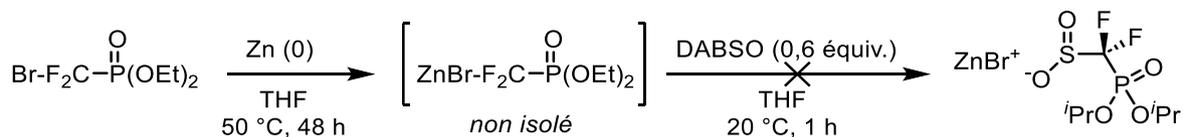
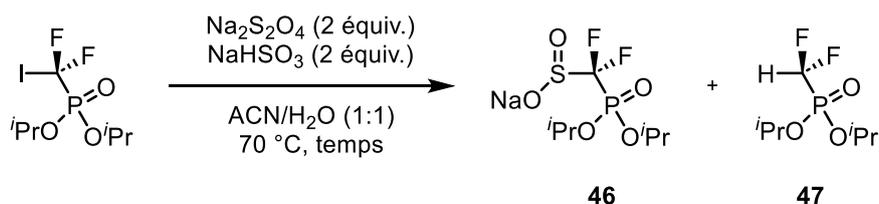


Schéma 50. Essai par formation d'un bromozincique intermédiaire

Face à ces échecs, nous avons alors envisagé de changer stratégie. En s'inspirant des travaux de Burton,⁶² nous avons réussi à obtenir le sulfinate difluorophosphonylé **46** en traitant le iodophosphonate par du dithionite de sodium, en présence de NaHCO₃ dans un mélange MeCN/H₂O. Si un temps de réaction trop important conduit exclusivement au composé difluorométhyle **47**, la réaction mène au sulfinate **46** (Tableau 11). Cependant, le sulfinate étant un sel soluble en phase aqueuse, il est difficile d'éliminer complètement les matières inorganiques, en particulier le dithionite de sodium.

⁶² Burton, D. J.; Modak, A. S.; Guneratne, R.; Su, D.; Cen, W.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (5), 1773–1776.



Entrée	Temps (h)	Conversion (%) ^a	
		46	47
1	16	0	100
2	2,5	99	1

^[a] Conversion par RMN ¹⁹F

Tableau 11. Optimisation et synthèse du sulfinate difluorophosphonylé **46**

4.4. Noyau pyridine

Notre équipe a précédemment réalisé des essais sur la réduction de benzothiazolylsulfone fluoré en présence de borohydrure de sodium. Le produit majoritaire observé était la formation du benzothiazole par attaque de l'hydrure en position *ipso* de la benzothiazolylsulfone. En effet, comme évoqué dans l'introduction, Uneo *et al.* ont démontré qu'il était possible de cliver la liaison C-S avec du borohydrure de sodium pour conduire à la formation des sulfonates de sodium correspondants. Le premier essai a permis de confirmer les observations et les travaux de Uneo puisque le produit majoritaire obtenu dans la phase organique était le benzothiazole (Schéma 51).⁶³

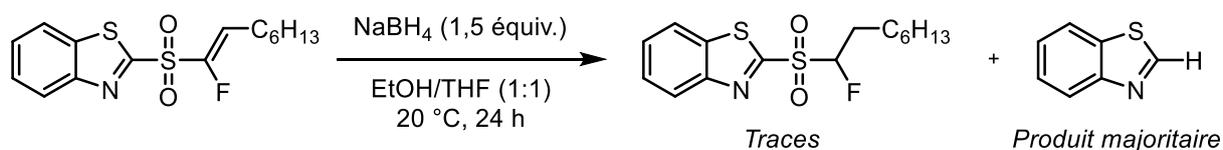


Schéma 51. Utilisation de NaBH₄ sur des sulfones avec un noyau benzothiazole

Nous avons reproduit ces conditions, en augmentant le nombre d'équivalents de NaBH₄ de 1,5 à 2,1 équivalents. Nous avons pu observer que si le benzothiazole était le produit majoritaire dans la phase organique, le sulfinate de fluoroéthyle était obtenu avec un

⁶³ Le Guen, C. Synthèse et Réactivité d'aminosulfones Hautement Fonctionnalisées : Application à La Préparation de Biomolécules. Thèse de doctorat, Caen, **2015**.

rendement de 97% (Schéma 52). Cette voie permet par une réaction « one pot » d'accéder au sulfinate monofluoroéthyle **48** à partir de la sulfone vinylique.

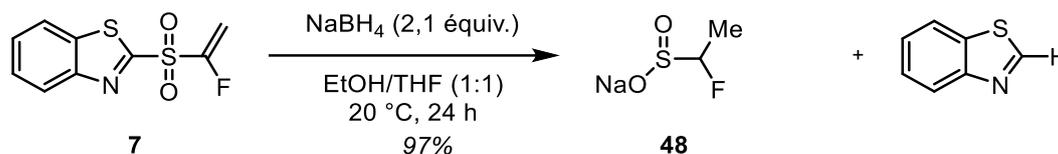


Schéma 52. Clivage de la liaison C-S et de l'alcène « one pot »

4.4.1. Synthèse de la pyridinylsulfone phosphonylée

Face aux limites de la méthode développée avec les sulfones portant un noyau benzothiazole, nous sommes intéressés à d'autres noyaux hétérocycliques. Nous avons également développé une voie de synthèse à partir de pyridinylsulfones.

Ainsi, la substitution du bromofluoroacétate d'éthyle avec le 2-mercaptopyridine conduit quantitativement au sulfure **49** (Schéma 53). Ce dernier est converti avec succès en sulfone **50** par oxydation dans les conditions réactionnelles précédentes. Une réaction de décarboxylation dans les conditions de Krapcho permet d'accéder à la sulfone fluorométhylée **51** avec un rendement de 89%. Enfin, la fonction phosphonate est introduite en présence de LHMDS pour conduire à la fluorophosphonosulfone **52**.

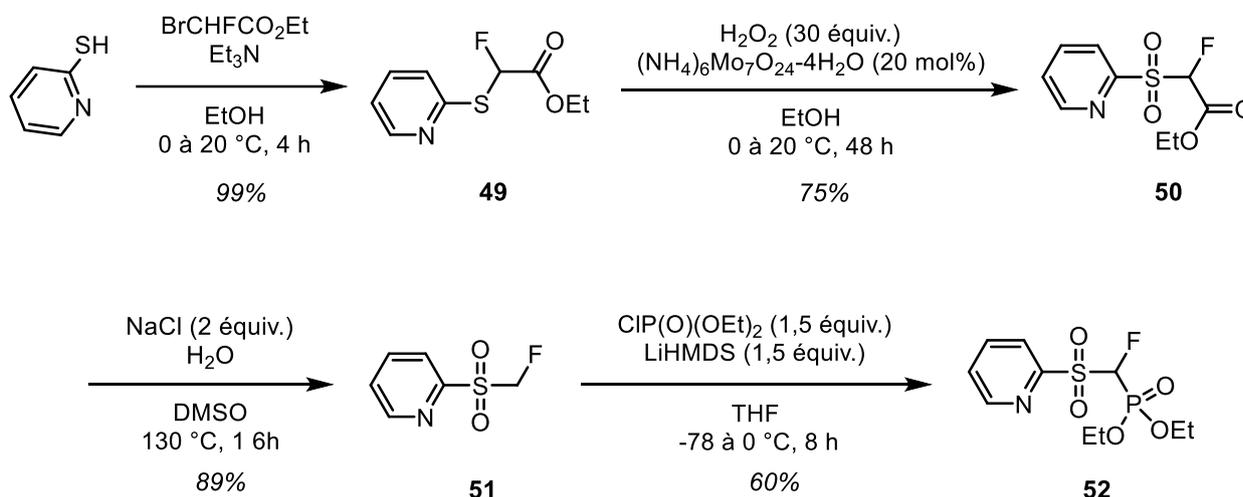


Schéma 53. Synthèse de la pyridinylsulfone phosphonylée **52**

A partir de ce réactif, nous avons pu étudier la réaction de HWE avec des dérivés carbonylés en présence de chlorure de lithium, de triéthylamine dans le THF à 0 °C (Schéma 54). A partir du formaldéhyde, du benzaldéhyde et de la 3-oxétanone, les fluoroalcènes **53** – **55** correspondants sont obtenus avec de très bons rendements allant de 68 à 96%.

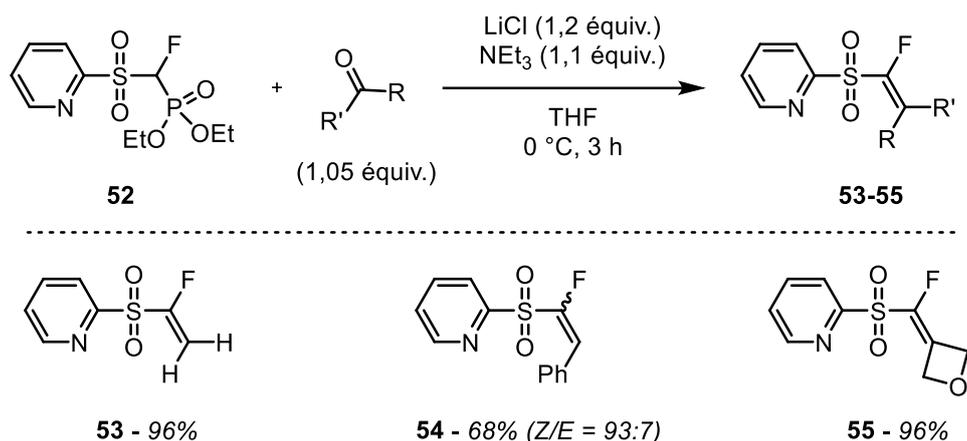


Schéma 54. Réaction de HWE à partir de la pyridinylsulfone phosphonylée

4.4.2. Réduction des pyridinylsulfones vinyliques

L'étape de réduction en présence de borohydrure de sodium a été réalisée sur les sulfones vinyliques dans un mélange THF/EtOH (Schéma 55), pour conduire aux composés **56-58** avec d'excellents rendements. Nous avons pu constater que le noyau pyridine supporte mieux ces conditions, l'attaque de l'alcoolate en position *ipso* de la pyridine n'est pas observée. Cette méthode permet de résoudre certaines limites observées avec le noyau benzothiazole.

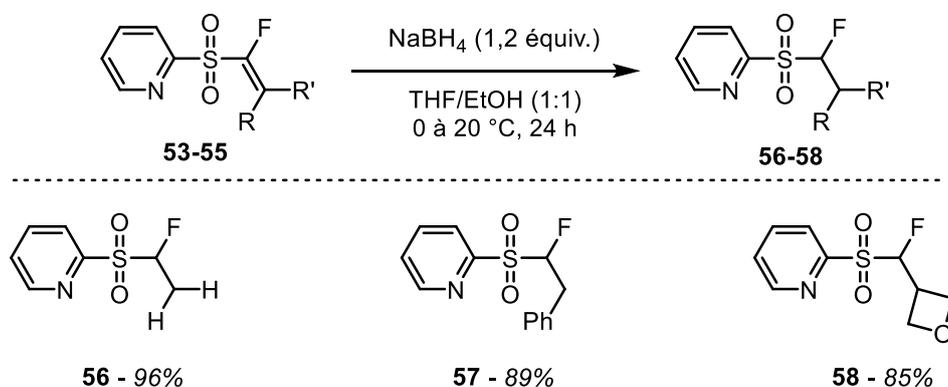


Schéma 55. Réduction des pyridinylsulfones vinyliques

4.4.3. Synthèses de pyridinylsulfone difluorée

La réaction de fluoration électrophile, en présence de NFSI et de LiHMDS, permet de convertir les monofluoroalkylsulfones en composés difluorés avec de bons rendements (Schéma 56).

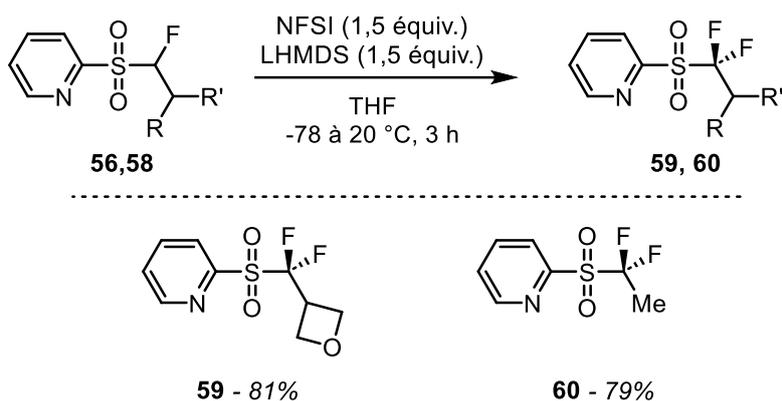


Schéma 56. Réaction de fluoration électrophile des pyridinylsulfones fluoroalkylés

Le caractère moins π -déficient de la pyridine permet d'envisager des réactions différentes que celles réalisées avec la série benzothiazole. Par exemple, la substitution du bromodifluoroacétate d'éthyle conduit au sulfure **61** avec la 2-mercaptopyridine avec un rendement de 73%, tandis que dans les mêmes conditions réactionnelles, le 2-mercaptobenzothiazole conduit au sulfure difluoré **62** avec un rendement modeste de 22% (Schéma 57).

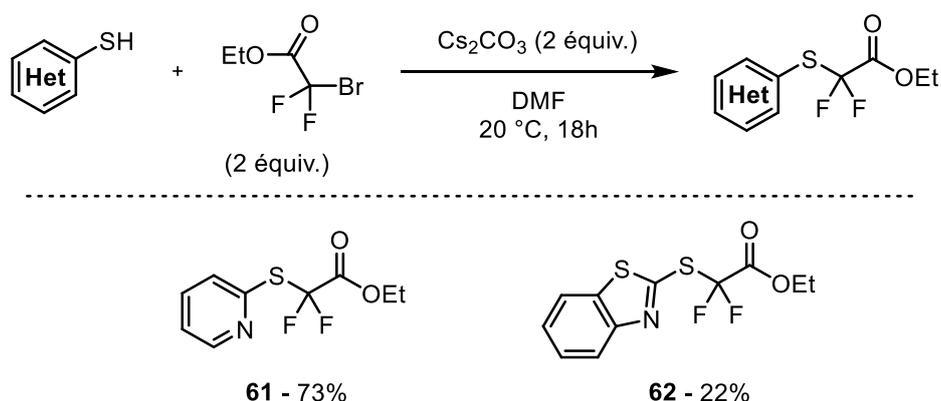


Schéma 57. Différence de réactivité entre le 2-mercaptopyridine et le 2-mercaptobenzothiazole

N'ayant pas réussi à réaliser la fluoration électrophile du dérivé comportant la fonction azoture (voir le Tableau 8, Entrée 8), nous avons repris les travaux de Gouverneur et ses collaborateurs en série pyridine.⁶⁴ (Schéma 58). Après réduction de la fonction ester par le borohydrure de sodium dans un mélange THF/éthanol, le sulfure **63** réagit avec le chlorure de tosyloxy en présence d'une base pour conduire au sulfure **64** avec un bon rendement de 88%. Le sulfure est ensuite converti en sulfone **65** avec succès, médiée par le chlorure de ruthénium et le périodate de sodium. Une substitution nucléophile avec l'azoture de sodium permet

⁶⁴ Josephson, B.; Fehl, C.; Isenegger, Sap, J. B. I.; Kawamura, A.; Baldwin, A. J.; Mohammed, S.; Compton, R. G.; Gouverneur, V.; Davis, B. G. *Nature* **2020**, 585 (7826), 530–537.

d'obtenir le composé **66** avec un rendement modeste de 44%, en raison d'une conversion incomplète.

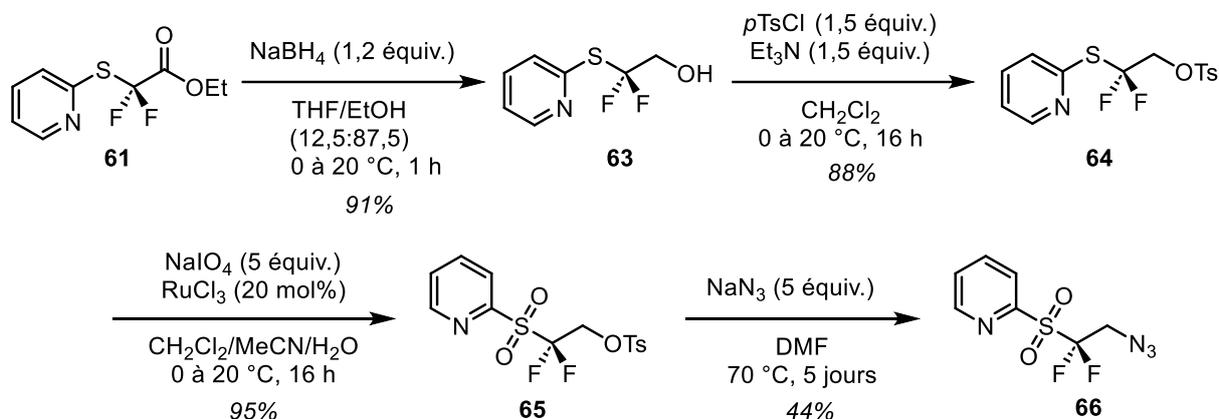


Schéma 58. Synthèse de la pyridinylsulfone difluorée **66**

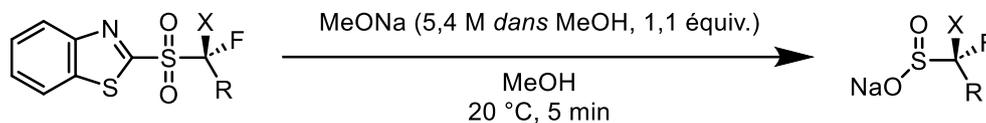
Pour conclure, nous avons mis au point une synthèse convergente de sulfones fluorées pouvant être réalisée sur plusieurs grammes. A partir des sulfones comportant un noyau benzothiazole ou pyridine, nous avons pu accéder à un large éventail de composés difluorés et monofluorés.

5. Synthèse de sulfonates par clivage des sulfones

Ayant en main une large gamme de sulfones, nous avons entrepris la synthèse des sulfonates de sodium correspondants. Selon le caractère π -déficient du noyau aromatique lié à la sulfone, il existe différentes méthodes pour cliver la liaison C-S et obtenir le sulfinate correspondant.

Dans le cas du benzothiazole, l'addition en *ipso* du méthylate de sodium est possible en raison de son caractère π -déficient prononcé. Les premiers essais ont été réalisés avec les sulfones fluoroalkylées avec de très bons rendements (Tableau 12). Il est à noter que les traces d'un second sulfinate sont observées avec le fluorovinylsulfinate résultant de l'addition conjuguée de l'ion méthylate sur la double liaison carbone-carbone. Les aminosulfones **12-36** ont été converties avec succès en sulfonates indépendamment de la fonction azotée introduite et de leur caractéristique monofluorée ou difluorée. Cette méthode permet également de synthétiser des sulfonates difluorohalogénés et monofluorohalogénés **44-45**. Cependant, cette méthode n'est pas compatible avec les sulfones possédant une fonction phosphonylée, par

exemple dans ces conditions la sulfone **4** conduit au sulfinate monofluorométhylé **67** après une réaction de déphosphonylation.



Entrée	Sulfones	X	R	Sulfonates	Rendement ^a
Fluoroalkylés					
1	3	H	H	67	92%
2	43	F	H	68	89%
3	- ^b	H	CH ₃	47	93%
4	7	-	=CH ₂	69 + 70	88% ^a
<u>β-Aminofluorée</u>					
5	10	H		71	97%
6	11	F		72	98%
7	12	H		73	91%
8	13	F		74	94%
9	14	H		75	96%
10	15	F		76	97%
11	16	H		77	88%
12	17	F		78	90%
13	18	H		79	97%
14	19	F		80	97%
15	20	H		81	75%
16	21	F		82	79%

Chapitre 1 : Synthèses d'aminofluorosulfonates comme nouveaux précurseurs de radicaux fluorés et azotés

Entrée	Sulfones	X	R	Sulfonates	Rendement ^a
17	22	H		83	87%
18	23	F		84	90%
19	25	H		85	89%
20	26	F		86	95%
21	- ^b	H		87	84%
22	27	F		88	89%
23	31	H		89	89%
24	32	F		90	85%
25	33	H		91	88%
26	34	F		92	88%
27	- ^b	H		93	91%
28	28	F		94	92%
29	35	H		95	80%
30	36	F		96	74%
31	29	H		97	96%
32	30	F		98	95%
33	37	H		99	78%
34	39	H		100	85%
Fluorohalogénés					
35	- ^b	H	Br	101	82%
36	44	F		102	72%
37	45	H	I	103	61%

Fluorophosphonylé

38	4	H		104	-
39	40	H		105	-

^[a] Rendements isolés. ^[b] Sulfones synthétisées lors de précédents travaux

Tableau 12. Synthèse des sulfonates à partir des sulfones correspondantes par clivage de la liaison C-S

Comme nous avons pu le constater lors des essais de réduction des vinylsulfones en série benzothiazole, la liaison C-S peut être clivée en présence de borohydrure de sodium dans l'éthanol. Cette méthode se révèle être complémentaire à la méthode précédente. En effet, l'utilisation de NaBH₄ au lieu du méthylate de sodium permet ainsi d'accéder aux sulfonates **104** et **105** comportant la fonction phosphonylée avec de très bons rendements (Schéma 59).

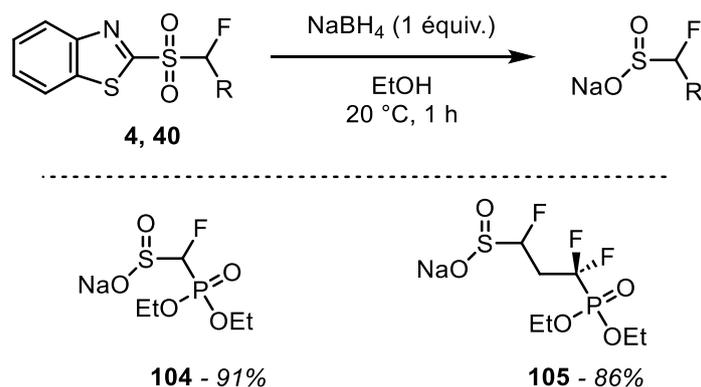


Schéma 59. Clivage de la liaison C-S par NaBH₄

Le clivage de la liaison C-S des sulfones en série pyridine, est impossible en utilisant le méthylate de sodium. Ainsi, nous avons repris la méthode développée par l'équipe de Baran où l'éthanethiolate de sodium est utilisé au lieu du méthylate de sodium. Les sulfonates correspondants sont obtenus avec de très bons rendements. (Schéma 60).

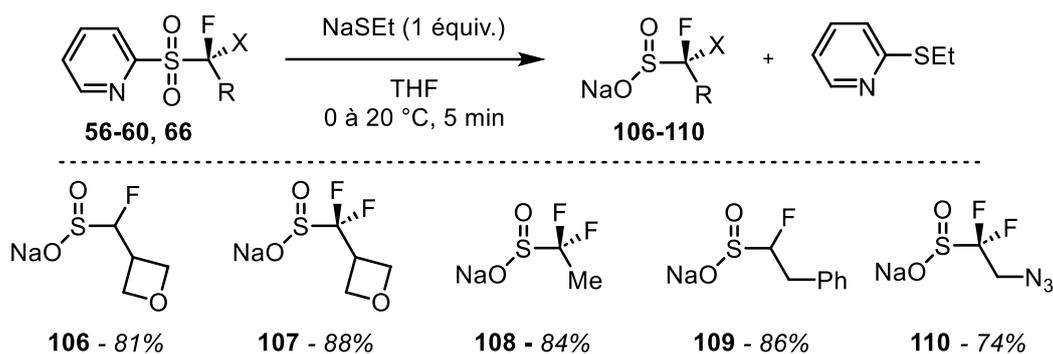


Schéma 60. Clivage de la liaison C-S des pyridinylsulfones par NaSEt

Nous avons mis au point la première synthèse de sulfonates fluorées comportant un hétéroatome, un halogène ou une fonction phosphonylée. Cette voie de synthèse permet d'accéder à une large bibliothèque de sulfonates fluorés. L'utilisation de sulfones monofluorées permet d'obtenir les sulfonates fonctionnalisés en série mono- et difluorée. Néanmoins cette méthode présente des limites, l'étape de fluoration ne fonctionne pas sur les sulfones possédant une fonction amine primaire, secondaire ou une fonction phosphonate.

6. Caractérisation des sulfonates

6.1. Propriétés physico-chimiques

Avant de démarrer l'étude des potentiels d'oxydoréduction des sulfonates précédemment synthétisés, de nombreuses observations ont pu être notées sur ces réactifs fluorés tout au long de cette thèse.

Ce sont des sels de sodium, sous la forme de poudre, de couleur blanche à légèrement jaunâtre selon les composés. Stables à l'air libre, ils peuvent être conservés et stockés à température ambiante, sans précaution particulière. Après quelques mois, aucune décomposition n'est observée, néanmoins, certains sont hygroscopiques.

Leur température de fusion se situe au-delà des 250 °C, limite de notre appareil de mesure. La solubilité des aminosulfonates est similaire à celle des autres sulfonates décrits dans la littérature, c'est-à-dire très bonnes dans l'eau, les alcools et le DMSO. Cependant, elle est limitée dans l'acétonitrile et reste très mauvaise dans les solvants organiques courants (dichlorométhane, THF, acétate d'éthyle).

6.2. Mesure des potentiels d'oxydation

La voltamétrie cyclique est une technique d'analyse électrochimique permettant d'étudier les propriétés redox des composés chimiques.⁶⁵ Ces informations sont les premières à acquérir pour envisager des réactions chimiques initiées par un transfert mono-électronique et ainsi comprendre les interactions entre les différents substrats, ou un photocatalyseur dans le cas des réactions photocatalysées. Sur le graphique suivant, nous avons deux espèces dans la solution d'électrolytes : le ferrocène, comme étalon interne et le réactif de Langlois, dont on souhaite mesurer le potentiel d'oxydation. Le ferrocène est un système réversible, c'est-à-dire que son espèce oxydée est stable et peut ensuite être réduite, ainsi nous obtenons l'allure caractéristique du voltamogramme du ferrocène comparable à un « bec de canard » (Figure 13, a). Le pic d'oxydation du sulfinate est observé aux alentours de 1,15 V (vs. ECS), conforme à la bibliographie. Dans ce cas, l'espèce oxydée n'est pas stable, puisqu'elle évolue rapidement en radical trifluorométhyle, ainsi le pic d'oxydation est irréversible (Figure 13, b).

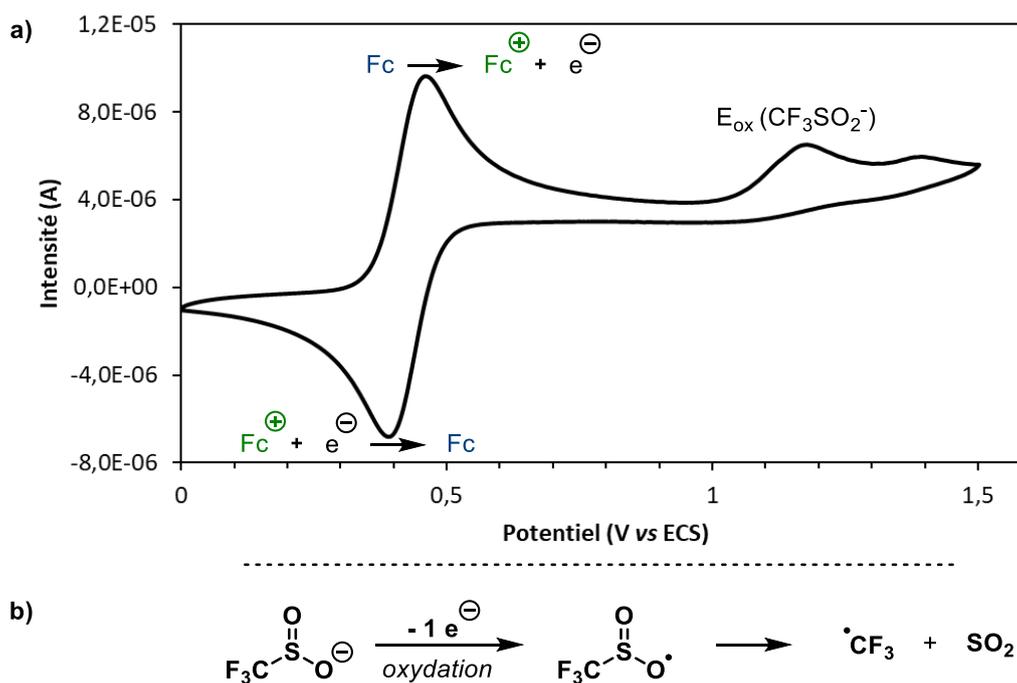


Figure 13. Voltamétrie cyclique

L'analyse des premiers sulfonates fluorés a alors été entreprise. L'équipe n'ayant pas d'expertise dans ce domaine, nous avons dans un premier temps réalisé des CV sur des

⁶⁵ Elgrishi, N.; Rountree, K. J.; McCarthy, B. D.; Rountree, E. S.; Eisenhart, T. T.; Dempsey, J. L. *J. Chem. Educ.* **2018**, 95 (2), 197–206.

sulfonates dont les potentiels d'oxydation étaient connus dans la littérature pour maîtriser cette technique d'analyse. Ainsi le potentiel d'oxydation des sulfonates mono-, di- et trifluoré a été mesuré par voltamétrie cyclique. Nous avons pu constater l'influence des atomes de fluor sur le potentiel d'oxydation de la fonction sulfinate à partir de ces mesures et de la valeur reportée pour le méthane sulfinate (Figure 14).³⁸ En effet, plus le nombre d'atomes de fluor est élevé, plus le potentiel d'oxydation du sulfinate est élevé.

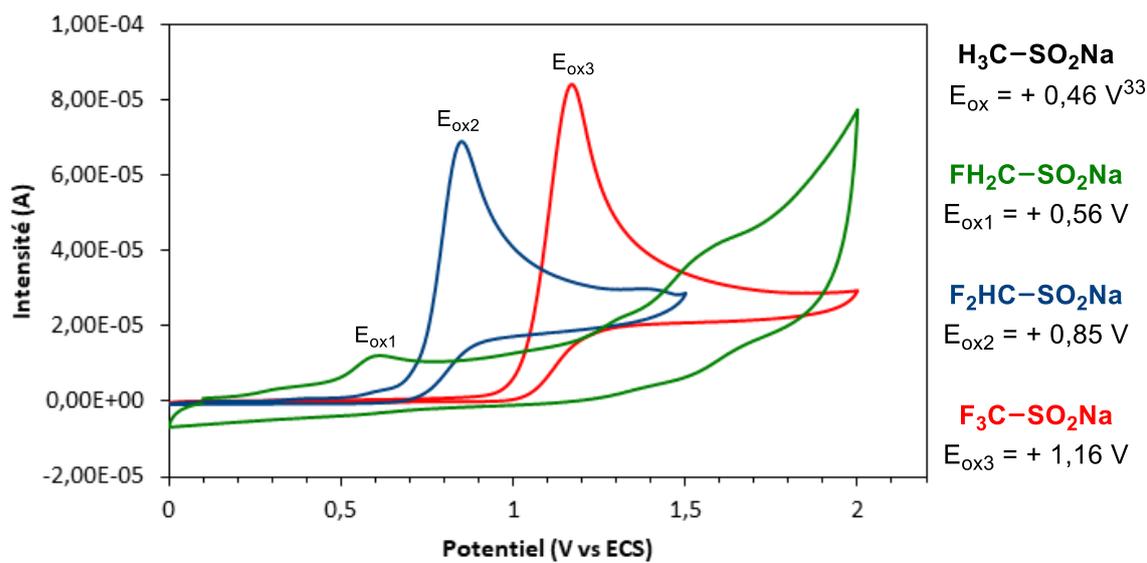


Figure 14. Influence du fluor sur le potentiel d'oxydation des sulfonates

Dans le cas des aminofluorosulfonates, la voltamétrie cyclique est particulièrement intéressante pour connaître le potentiel d'oxydation de la fonction sulfinate et celui de l'atome d'azote. Pour rappel, le potentiel d'oxydation d'un sulfinate difluoré avec une chaîne alkyle se situe aux alentours de + 0,9 V,⁵¹ de même que le potentiel d'oxydation d'amine tertiaire, telle que la triéthylamine, se situe également aux alentours de + 0,9 V.⁶⁶ Il était essentiel de connaître les potentiels des aminosulfonates synthétisés afin d'envisager une oxydation sélective de la fonction sulfinate pour générer le radical amino(di)fluoroalkyle.

Les premières analyses réalisées avec le dérivé morpholinosulfinate ont permis de constater un écart de potentiel relativement important, de 0,5 à 0,6 V entre la fonction sulfinate $E_{(\text{SO}_2)}$ et la fonction amine $E_{(\text{NR}_2)}$ pour les aminosulfonates mono- et difluorés (Figure 15, a). De plus, le potentiel d'oxydation des deux fonctions semble augmenter de manière linéaire lors de l'introduction d'un atome de fluor comme l'illustre les sulfonates **71** et **72**.

⁶⁶ N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 17, 10075-10166.

Enfin, si tous les solvants montrent la même tendance, il est important de noter que les potentiels d'oxydation sont supérieurs dans le DMF et le DMSO avec une différence significative du potentiel dans le cas du sulfinate difluoré **72** (Figure 15, b).

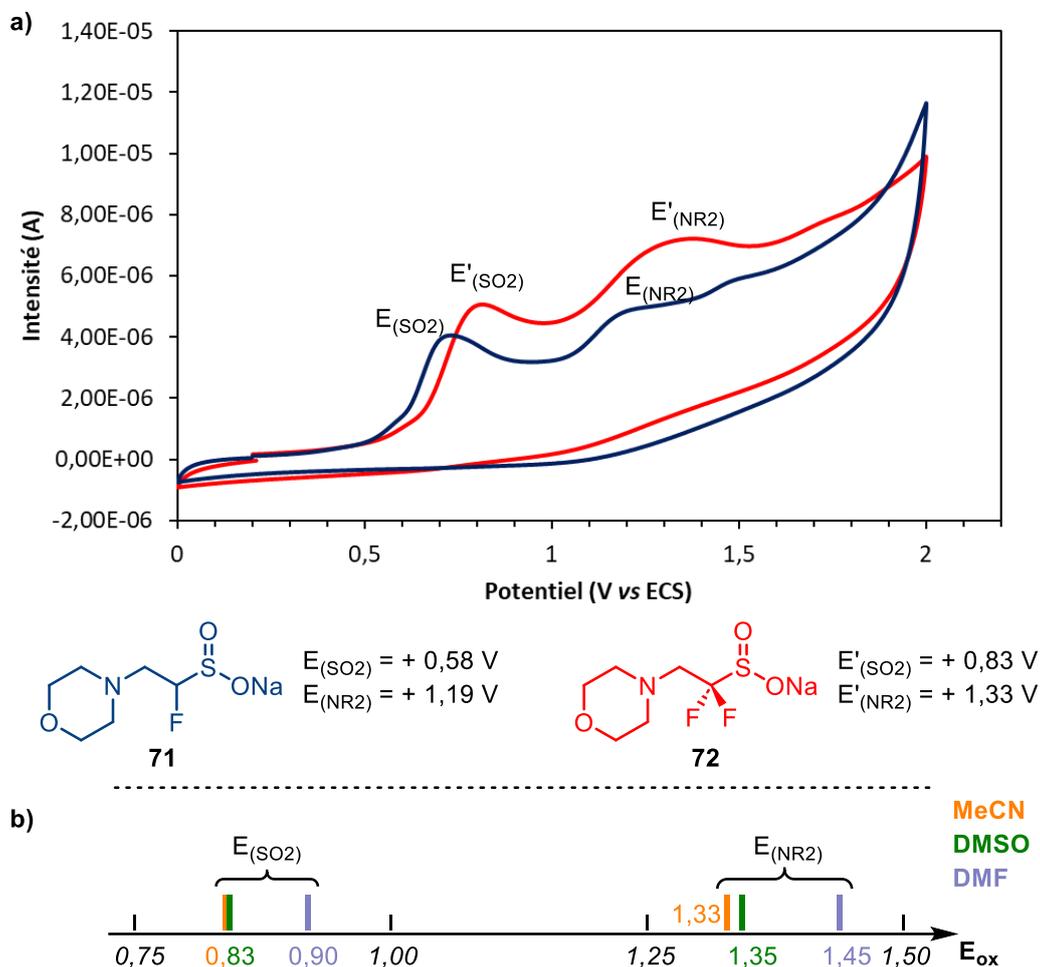
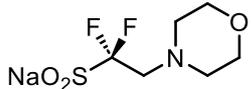
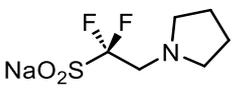
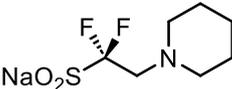
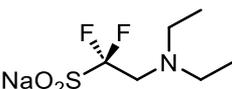
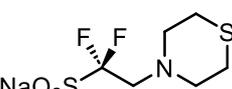
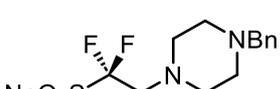


Figure 15. a) Voltamétrie cyclique des sulfonates **71** et **72**. b) Influence du solvant sur les potentiels d'oxydation de l'aminosulfinate difluoré **72**

La mesure des potentiels d'oxydation des autres sulfonates synthétisés a alors été entreprise et a confirmé la tendance observée avec les sulfonates **71** et **72**. Les aminosulfonates présentent un potentiel d'oxydation pour la fonction amine $E_{(NR_2)}$ supérieur d'environ +0,6 V à la fonction sulfinate $E_{(SO_2)}$ (Tableau 13). Cet écart de potentiel est encore plus important pour les sulfonates possédant un groupement phthalimide ou imidazole à la place d'une amine.

Entrée	Aminosulfinate	$E_{ox1} = E(SO_2)$ vs SCE (V) ^a	$E_{ox2} = E(NR_2)$ vs SCE (V) ^a
1	72 	+ 0.83	+ 1.33
2	78 	+ 0.75	+ 1.38
3	74 	+ 0.81	+ 1.38
4	85 	+ 0.69	+ 1.19
5	76 	+ 0.66	+ 1.18
6	80 	+ 0.72	+ 1.36
7	88 	+ 0.64	+ 1.34
8	90 	+ 0.88	+ 1.94

^a Voltamétrie cyclique réalisée dans une solution de TBAPF₆ (0,1 M) dans CH₃CN anhydre sous argon.

Tableau 13. Potentiels d'oxydation de de β-amino-α,α-difluorosulfonates. (Liste non exhaustive).

Pour les sulfonates possédant d'autres fonctions, tel qu'un phosphonate, l'introduction d'un atome de fluor augmente le potentiel d'oxydation de la fonction sulfonate de manière similaire. Un écart de potentiel de 0,24 V est observé entre le fluorophosphonate **104** et son analogue difluoré **105** (Tableau 14).

Entrée	Fluorophosphonosulfinate	E(SO ₂) vs SCE (V)
1	<p>104</p>	+ 0,61
2	<p>105</p>	+ 0,85

^a Voltamétrie cyclique réalisée dans une solution de TBAPF₆ (0,1 M) dans CH₃CN anhydre sous argon.

Tableau 14. Potentiels d'oxydation des sulfonates fluorophosphonylés

Cette étude de voltamétrie cyclique nous a donc permis de vérifier l'influence du nombre d'atome de fluor sur les potentiels d'oxydation. De plus nous avons pu constater que la formation des radicaux semble envisageable par photocatalyse. Dans le cas des fluoroaminosulfonates, un écart de potentiel d'oxydation entre la fonction sulfinate et la fonction azotée permet d'envisager une oxydation sélective de la fonction sulfinate.

7. Conclusion

Ce chapitre a été consacré à la préparation de nouveaux sulfonates fluorés fonctionnalisés. Dans un premier temps, nous avons développé plusieurs voies de synthèse pour obtenir un grand nombre de sulfones fonctionnalisés. La préparation des intermédiaires clés a pu être réalisée sur des dizaines grammes, tout en conservant de bons rendements. Ainsi nous avons pu entreprendre la fonctionnalisation de ces derniers.

L'utilisation du noyau benzothiazole a permis de développer une large gamme de β-aminosulfones difluorées et monofluorées. En effet, la fluorovinylsulfone **7**, étant un très bon accepteur de Michael, la modulation du nucléophile a permis l'obtention d'un grand nombre de sulfones monofluorées hétérosituées avec de très bons rendements. En série difluorée, nous avons mis au point une réaction de fluoration électrophile à partir des sulfones monofluorées (Schéma 61). Certaines fonctions n'étant pas compatibles avec cette étape, il n'a pas été possible d'accéder à toutes les sulfones difluorées correspondantes.

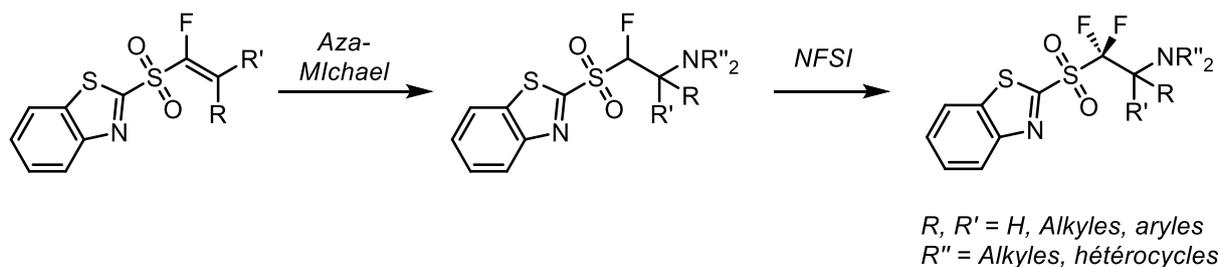


Schéma 61. Méthode à partir de vinylbenzothiazolylsulfones

L'utilisation de pyridinylsulfone nous a permis d'accéder à d'autres sulfones qui n'étaient pas accessibles à partir de benzothiazolylsulfones. En effet, dans le cas de ces dernières, les réductions des vinylsulfones ne sont pas possible en raison du caractère π -déficient marqué du noyau aromatique. L'étape de fluoration a permis d'obtenir les pyridinylsulfones difluorés (Schéma 62).

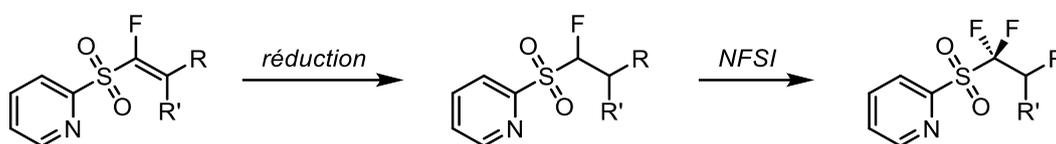


Schéma 62. Méthode à partir de vinylpyridinylsulfones

La stratégie reposant sur la substitution nucléophile du bromodifluoroacétate d'éthyle par le 2-mercaptopyridine, permet de s'affranchir de l'étape de fluoration qui ne tolère pas tous les groupes fonctionnels. La synthèse d'une sulfone comportant un bon groupe partant, comme c'est le cas avec la pyridine **65** ouvre la voie à un substitution par d'autres nucléophiles. Cette méthode nous a permis d'obtenir la sulfone difluorée **66** comportant un azoture (Schéma 63).

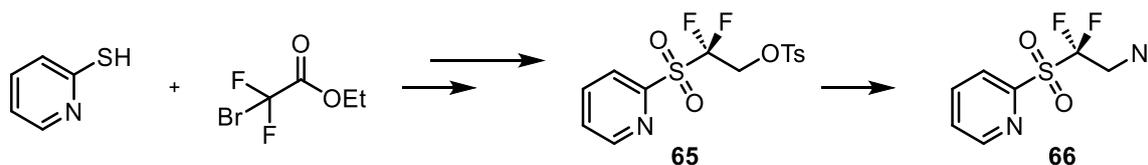


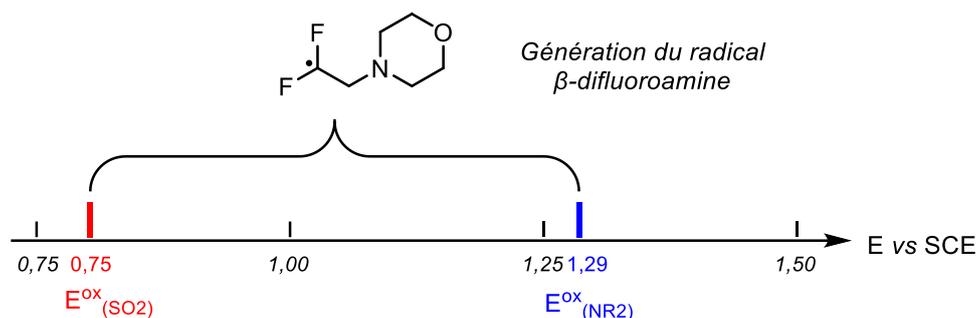
Schéma 63. Méthode à partir de bromodifluoroacétate

La mise au point de plusieurs réactions de clivage de la liaison $C_{aryl}-S$, en fonction du noyau aromatique utilisé et des fonctions présentes sur les sulfones, a permis d'accéder à une très large gamme de sulfonates fonctionnalisés avec d'excellents rendements (Figure 16).



Figure 16. Bilan des sulfonates synthétisés au laboratoire

Cette méthode a permis d'accéder à de nouveaux sulfonates de sodium originaux et inédits, dont les potentiels d'oxydation ont pu être mesurés par voltamétrie cyclique. Dans le cas des aminosulfonates, nous avons pu constater que l'introduction d'un atome de fluor augmente de manière linéaire les potentiels d'oxydation de la fonction sulfonate (Figure 17). Ces mesures nous permettent d'envisager la génération du radical β -difluoroamine de manière sélective.



Ces travaux ont validé la première partie de notre projet, c'est-à-dire, obtenir des sulfonates fonctionnalisés et hétérosubstitués à partir des sulfones correspondantes. En perspective, l'exploitation des sulfones fluorées comme voies d'accès à des sulfonates d'intérêts est sous-exploitée, et permettra l'introduction de nouvelles fonctionnalisations. Au regard de la bibliographie, la synthèse de sulfonates fluorés comportant des acides aminés, ou des sulfonates jouant un rôle de connecteur, paraît tout à fait envisageable.

Chapitre 2 : Réactions d'aminofluoroalkylation d'alcènes et d'hétérocycles

Dans ce chapitre, nous nous sommes concentrés sur le développement de nouvelles méthodes de synthèse de β -fluoroamines et de β,β -difluoroamines à partir des aminofluorosulfonates synthétisés dans le chapitre précédent. Ces motifs sont considérés comme des groupes d'intérêt pour des applications en chimie médicinale malgré le peu de méthodes de synthèses générales reportées dans la bibliographie.^{67,68} En effet, les méthodes d'accès aux amines fluorées nécessitent de nombreuses étapes et les méthodes ne sont pas toujours triviales. Ces approches seront abordées dans la partie suivante.

Nous avons dû relever deux défis majeurs : maîtriser la photocatalyse qui était un outil de synthèse récent à mon arrivée au sein de notre équipe, et cerner la réactivité des aminofluorosulfonates ayant la particularité de posséder deux fonctions oxydables, la fonction sulfonate et la fonction aminée.^{60,69}

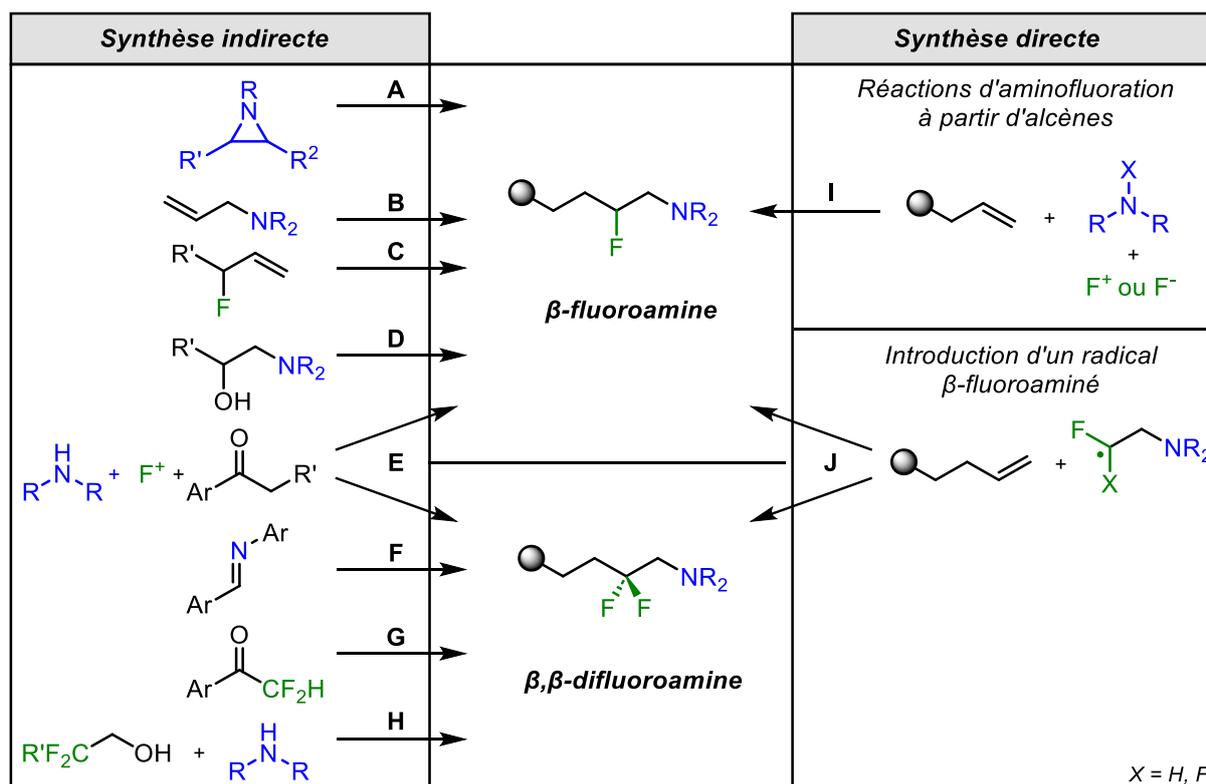
1. Synthèses de composés β -fluoroaminés et β,β -difluoroaminés

Plusieurs méthodes existent pour accéder aux motifs β -fluoroamine et β,β -difluoroamine, chacune présentant des limites et des inconvénients. Les premières méthodes ayant été développées sont les synthèses indirectes à partir d'un substrat portant déjà l'une des fonctions, fluorée ou azotée, pour accéder aux fluoroamines. Celles-ci seront détaillées succinctement dans ce chapitre (Schéma 64, A-H). Récemment, de nouvelles synthèses dites « indirectes » ont émergé : il s'agit de procédures « one-pot » à partir d'un alcène, d'un agent de fluoration et d'une amine, ou à partir d'un réactif comportant le groupe β -fluoroamine (Schéma 64, I et J). Elles sont rassemblées dans le schéma suivant.

⁶⁷ Morgenthaler, M.; Schweizer, E.; Hoffmann-Röder, A.; Benini, F.; Martin, R. E.; Jaeschke, G.; Wagner, B.; Fischer, H.; Bendels, S.; Zimmerli, D.; Schneider, J.; Diederich, F.; Kansy, M.; Müller, K. *ChemMedChem* **2007**, *2* (8), 1100–1115.

⁶⁸ Hagmann, W. K. The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (15), 4359–4369.

⁶⁹ Thierry, T.; Pfund, E.; Lequeux, T. *Chemistry – A European Journal* **2021**, *27* (60), 14826–14830.


 Schéma 64. Méthodes d'accès aux motifs β -fluoroamines et β,β -difluoroamines

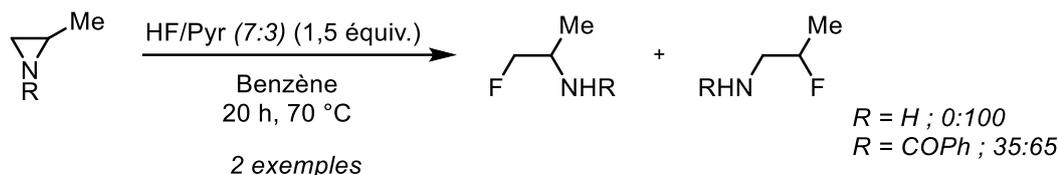
1.1. Méthodes indirectes par introduction de l'atome de fluor

Historiquement, l'ouverture d'aziridine est la première voie explorée pour accéder aux amines fluorées. Les deux premiers exemples connus ont été réalisés avec le réactif de Olah (HF, pyridine) et la méthyl-2-aziridine (Schéma 65). L'ouverture s'effectue principalement sur le carbone le plus substitué.⁷⁰ Plus récemment, un exemple a été reporté où l'aziridine a été soumise à une ouverture du cycle avec du TBAF. La réaction a conduit au dérivé fluoré avec un rendement de 75%.⁷¹ Cette méthode reste cependant limitée à cause de problèmes de régiosélectivité lors de l'ouverture du cycle.

⁷⁰ Alvernhe, G.; Lacombe, S.; Laurent, A. *Tetrahedron Letters* **1980**, 21 (3), 289–292.

⁷¹ Malik, G.; Estéoule, A.; Retailleau, P.; Dauban, P. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (18), 7438–7448.

1980 - Laurent *et al.*



2011 - Dauban *et al.*

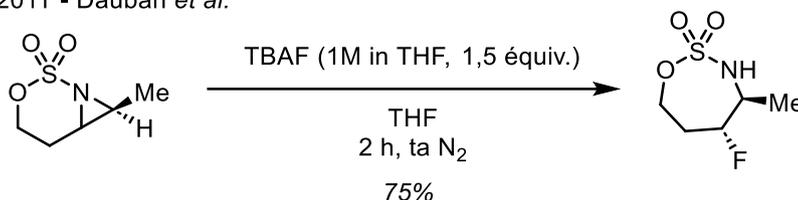
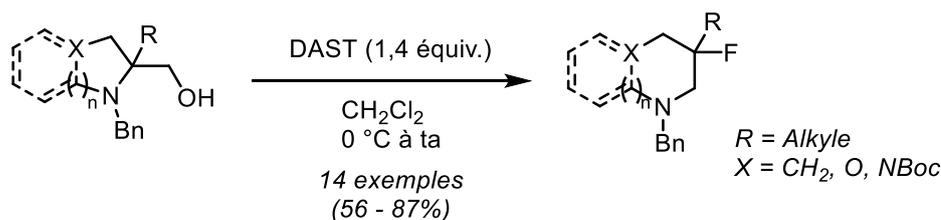


Schéma 65. Synthèse de β -fluoroamines par ouverture d'aziridines

Une autre voie d'accès aux β -fluoroamines est la substitution nucléophile d'une amine hydroxylée en position β par traitement au DAST (Schéma 66).^{72,73} Cette méthode est basée sur l'attaque de l'anion fluorure sur l'un des carbones de l'intermédiaire aziridinium formé.

Cossy *et al.*



Cossy *et al.*

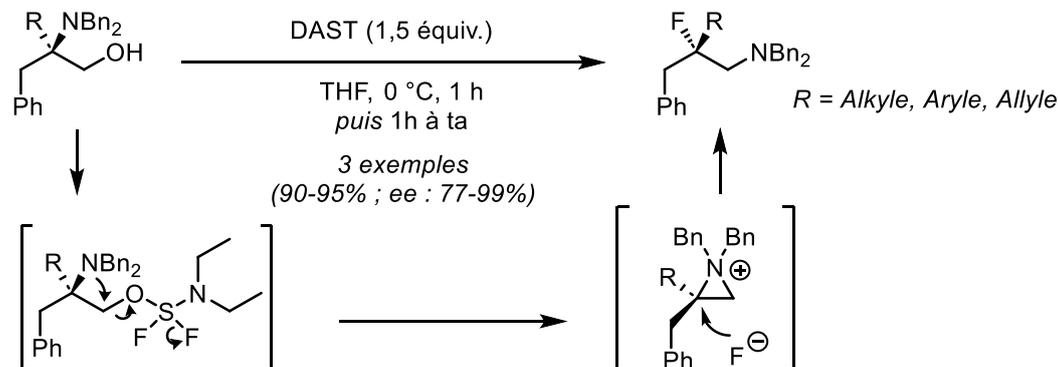


Schéma 66. Synthèse de β -fluoroamines par fluoration nucléophile

En 2007, Thibaudeau et son équipe ont développé une méthode pour convertir des amines allyliques en β -fluoroamines par hydrofluoration en présence d'un super acide

⁷² Anxionnat, B.; Robert, B.; George, P.; Ricci, G.; Perrin, M.-A.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (14), 6087–6099.

⁷³ Duthion, B.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2010**, *12* (20), 4620–4623.

HF/SbF₅ (Schéma 67).⁷⁴ Cette méthode a, par la suite, été étendue à des sulfonamides, mais elle reste limitée à cause des conditions réactionnelles très acides utilisées et compatibles avec peu de groupes fonctionnels.⁷⁵

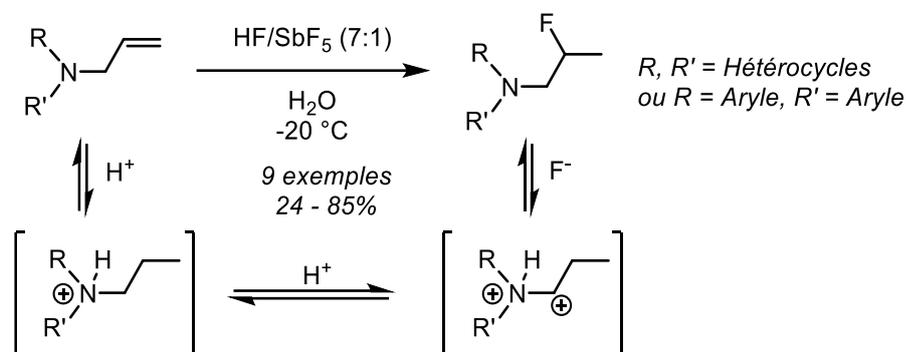


Schéma 67. Hydrofluoration d'allylamine en présence de super acide

Gouverneur et son groupe ont décrit la première synthèse de β-fluoroamines cycliques par amination de fluorures allyliques en présence de diiode (Schéma 68).⁷⁶ Dans ce cas, l'activation de la double liaison carbone-carbone par le diiode suivie d'une attaque nucléophile par l'atome d'azote permet la formation du cycle azoté. Des bons rendements ont été obtenus, mais cette méthode se limite à des réactions de cyclisation 5-*exo-trig*. L'atome de fluor est stéréodirecteur et contrôle la configuration relative *syn* avec le centre stéréogène iodométhylé nouvellement formé.

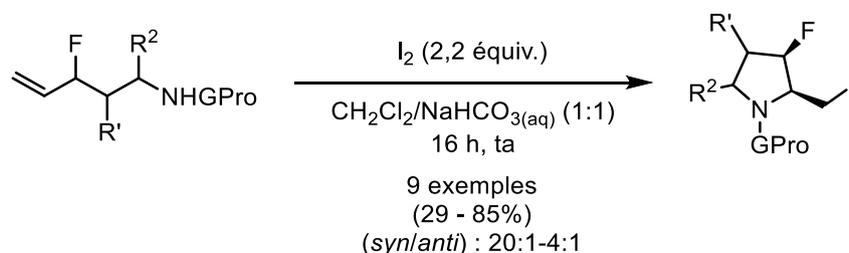


Schéma 68. Synthèse de β-fluoroamines cycliques par l'équipe de Gouverneur

Une autre façon d'accéder aux β-fluoroamines consiste à fluorer la position α de fonctions imines. Le groupe de De Kimpe a développé une méthode en deux étapes, dont la première est une réaction de fluoration en présence d'un agent électrophile, le NFSI, et d'une

⁷⁴ Thibaudeau, S.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Karam, O.; Zunino, F. *Chem. Commun.* **2007**, No. 30, 3198–3200.

⁷⁵ Métayer, B.; Mingot, A.; Vullo, D.; Supuran, Claudiu. T.; Thibaudeau, S. *Chem. Commun.* **2013**, 49 (54), 6015.

⁷⁶ Combettes, L. E.; Schuler, M.; Patel, R.; Bonillo, B.; Odell, B.; Thompson, A. L.; Claridge, T. D. W.; Gouverneur, V. *Chemistry – A European Journal* **2012**, 18 (41), 13126–13132.

base (Schéma 69).⁷⁷ Les imines sont ensuite converties après réduction en β -fluoroamines correspondantes. Ils ont démontré également que l'utilisation d'un excès de NFSI permet d'accéder aux imines difluorées. Cette méthode est la première à permettre d'accéder à la fois à des composés difluorés et monofluorés à partir d'un même substrat.

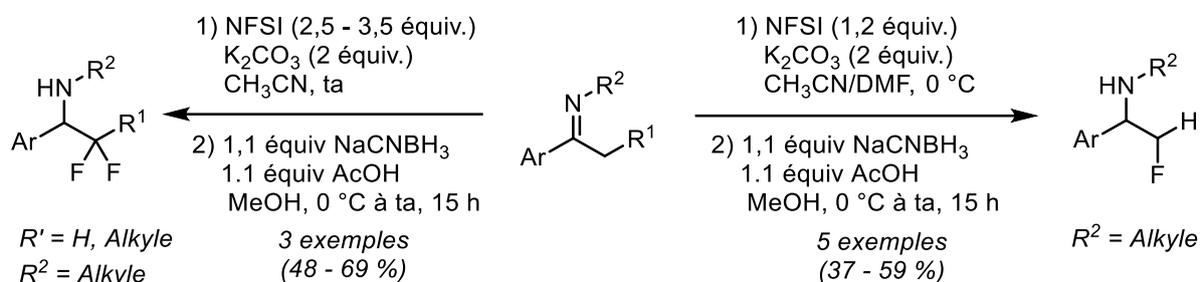


Schéma 69. Fluoruration et réduction d'imines par l'équipe de De Kimpe

L'équipe de Lindsley a adapté cette méthode aux aldéhydes. En effet, la première étape est la réaction de fluoruration en position α d'un aldéhyde en présence d'un organocatalyseur qui permet d'obtenir les aldéhydes α -fluorés avec de très bon excès énantiomériques (Schéma 70). Les β -difluoroamines sont obtenues après une réaction d'amination réductrice avec des amines primaires et secondaires. De manière similaire à la méthode précédente, un équivalent supplémentaire de NFSI permet d'accéder aux composés difluorés.⁷⁸

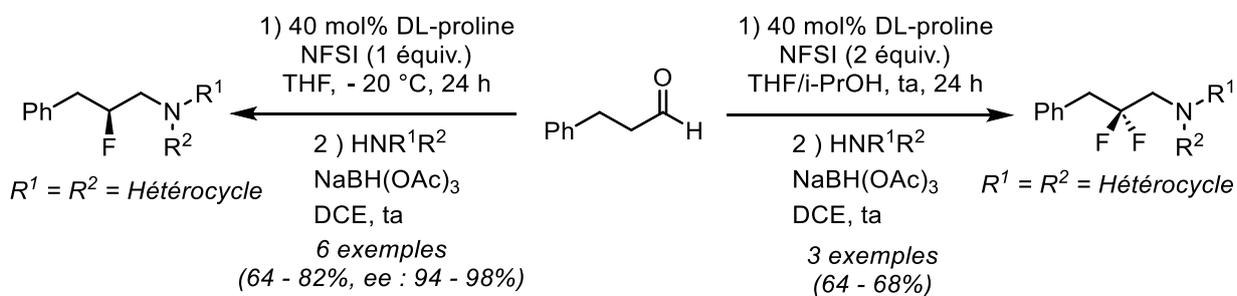


Schéma 70. Synthèse de β -(di)fluoroamines par l'équipe de Lindsley

En 2022, Lavandera a développé une méthode basée sur l'emploi de cétones α,α -difluorées pour conduire aux β,β -difluoroamines correspondantes par action de transaminases avec une stéréosélectivité élevée (Schéma 71). Malgré de bons rendements, un développement à grande échelle semble compromis dans ces conditions.⁷⁹

⁷⁷ Verniest, G.; Van Hende, E.; Surmont, R.; De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2006**, 8 (21), 4767–4770.

⁷⁸ Fadeyi, O. O.; Lindsley, C. W. *Org. Lett.* **2009**, 11 (4), 943–946.

⁷⁹ García-Ramos, M.; Lavandera, I. β,β -Difluoroamines. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20 (5), 984–988.

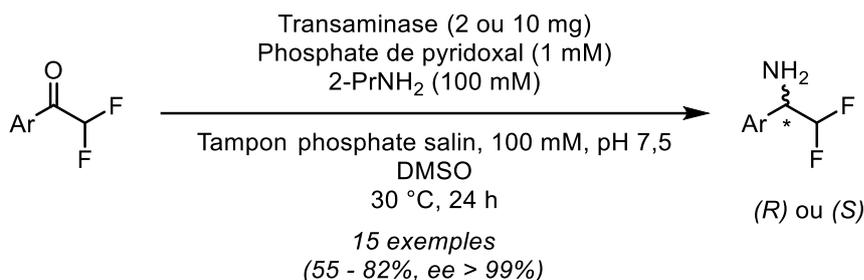
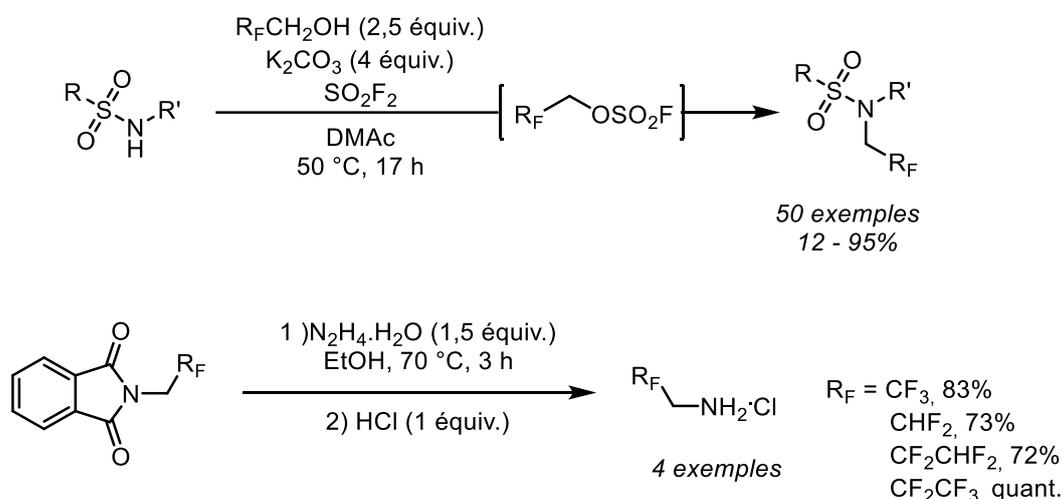


Schéma 71. Synthèses de β,β-difluoroamines par action de transaminase

Récemment, l'équipe de Leroux a développé une méthode générale pour la *N*-polyfluoroalkylation médiée par SO₂F₂. La formation *in situ* de fluorosulfonates fluoroalkylés permet d'accéder à un grand nombre de dérivés azotés, tels que des dérivés du phthalimide (Schéma 72).⁸⁰ La réaction est réalisée dans des conditions douces, et tolère une grande variété de groupes fonctionnels. Les dérivés du phthalimide sont convertis avec succès en amine primaire par une réaction de Gabriel. Il est important de noter que différents groupements polyfluoroalkylés peuvent être introduits mais aucun exemple de dérivés monofluoroalkylés n'a été reporté. La principale limitation de cette méthode est liée à la disponibilité des alcools fluorés impliqués dans cette réaction.


 Schéma 72. *N*-fluoroalkylation par l'équipe de Leroux

En 2001, Prakash et Olah ont mis au point une réaction de trifluorométhylation d'imines avec le réactif de Ruppert-Prakash (TMSCF₃).⁸¹ Par activation avec le TBAT, les *N*-sulfinylimines trifluorométhylées sont obtenues avec de bons rendements. Ces intermédiaires

⁸⁰ Santos, L.; Audet, F.; Donnard, M.; Panossian, A.; Vors, J.-P.; Bernier, D.; Pazenok, S.; Leroux, F. R. *Chemistry – A European Journal* **2023**, *29* (32), e202300792.

⁸¹ Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (3), 589–590.

peuvent conduire aux amines primaires correspondantes, par traitement à l'acide chlorhydrique. En optimisant les conditions réactionnelles, ils ont constaté qu'un excès d'ion fluorure conduit aux amines difluorométhylées correspondantes (Schéma 73).⁸²

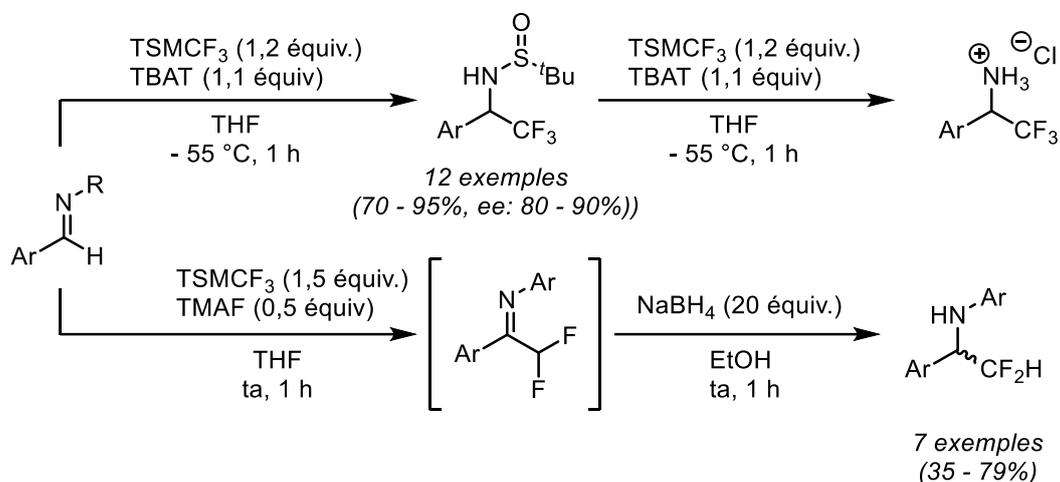


Schéma 73. Travaux de Prakash et Olah sur la trifluorométhylation et difluorométhylation d'imine

L'équipe de Hu a été pionnière dans le développement de réactions de difluorométhylation.^{83,84} Ils ont développé différentes méthodes, en se basant sur l'addition de l'anion sulfonyldifluorométhyle, hautement nucléophile, sur des sulfinimines. Le motif CF_2H est ensuite obtenu par une élimination du groupe sulfonyle par un traitement au magnésium (Schéma 74, A). Par la suite, le même groupe a développé la réaction avec le TMSCF_2H , évitant ainsi l'étape de réduction de la *N*-sulfone (Schéma 74, B).⁸⁵

⁸² Prakash, G. K. S.; Mogi, R.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2006**, *8* (16), 3589–3592.

⁸³ Li, Y.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (36), 5882–5886.

⁸⁴ Liu, J.; Hu, J. *Chemistry – A European Journal* **2010**, *16* (37), 11443–11454.

⁸⁵ Zhao, Y.; Huang, W.; Zheng, J.; Hu, J. *Org. Lett.* **2011**, *13* (19), 5342–5345.

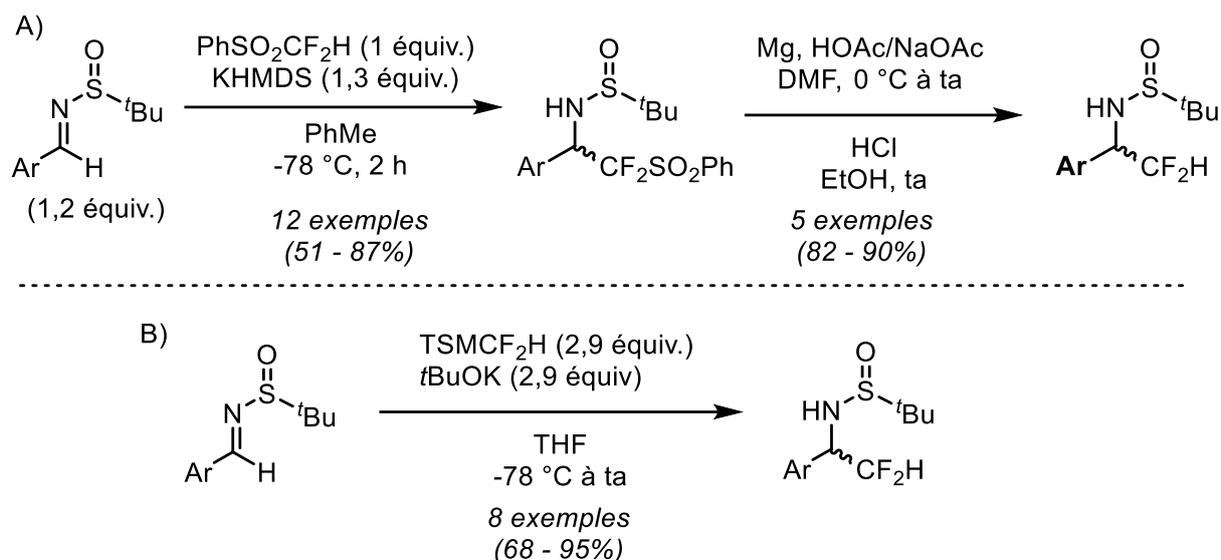


Schéma 74. Difluorométhylation de sulfonimines par l'équipe de Hu

Comme nous venons de le voir, il existe de nombreuses méthodes indirectes mais elles ne sont adaptées qu'à un nombre restreint de cas et ne peuvent pas être générales.

1.2. Méthodes directes

Des progrès significatifs dans le domaine de l'aminofluoruration directe des alcènes ont été réalisés ces dernières années. Ces méthodes offrent des moyens efficaces pour la synthèse de β -fluoroamines par rapport aux méthodes indirectes qui impliquent généralement plusieurs étapes. Les réactions d'aminofluoruration peuvent être catalysées par des métaux de transition tels que le cuivre, le fer ou le nickel et différentes sources d'agents de fluoruration peuvent être utilisées.⁸⁶ Les conditions sont généralement douces et compatibles avec un grand nombre de groupe fonctionnels.

En 2018, Lectka et son équipe ont développé une méthode « one-pot », où le Selectfluor joue un double rôle. En effet, il est utilisé comme donneur de fluor, tandis que la structure aminée, dérivée du DABCO, présente un caractère nucléophile. Le groupe aminé peut ensuite être réduit par traitement au Na₂S₂O₃ pour conduire à des β -fluoropipérazines (Schéma 75).⁸⁷ Néanmoins cette méthode reste limitée à quelques substrats.

⁸⁶ Chen, P.; Liu, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015 (20), 4295–4309.

⁸⁷ Capilato, J. N.; Bume, D. D.; Lee, W. H.; Hoffenberg, L. E. S.; Jokhai, R. T.; Lectka, T. *J. Org. Chem.* **2018**, 83 (23), 14234–14244.

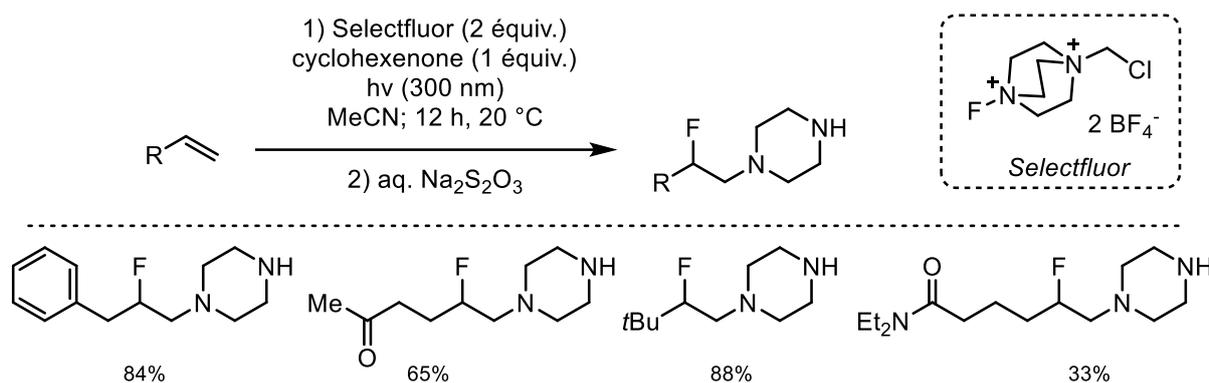
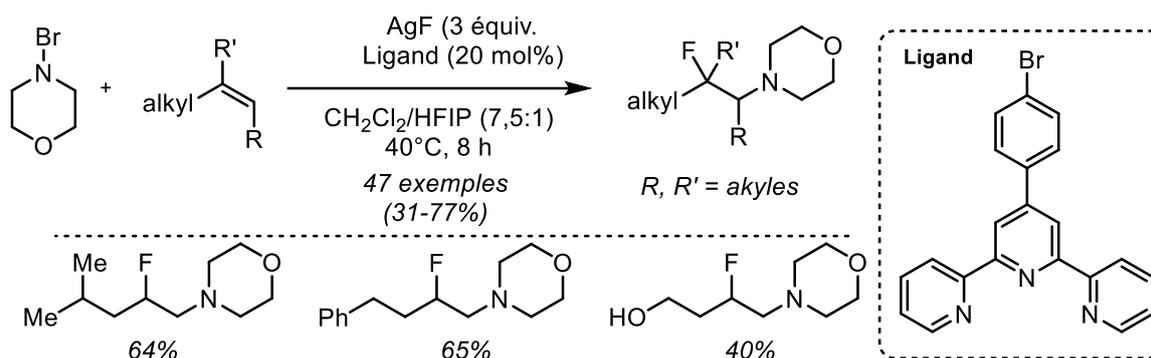


Schéma 75. Aminofluoruration d'alcènes par l'équipe de Leckta

Plus récemment, Fu et ses collaborateurs ont développé une stratégie Umpölung d'aminofluoruration d'alcènes à partir d'alkylamines tertiaires (Schéma 76). Cette réaction a été étendue aux aryles et alcènes non activés à partir de *N*-bromodialkylamine comme source d'amine. Une source de fluorure est utilisée (AgF), ainsi qu'un catalyseur réducteur pour initier un processus de transfert monoélectronique (SET) avec les *N*-bromodialkylamines. L'utilisation d'hexafluoroisopropanol comme donneur de protons est essentielle pour initier la réaction.⁸⁸

⁸⁸ Li, Y.; Bao, J.; Zhang, Y.; Peng, X.; Yu, W.; Wang, T.; Yang, D.; Liu, Q.; Zhang, Q.; Fu, J. *Chem* **2022**, 8 (4), 1147–1163.



Mécanisme

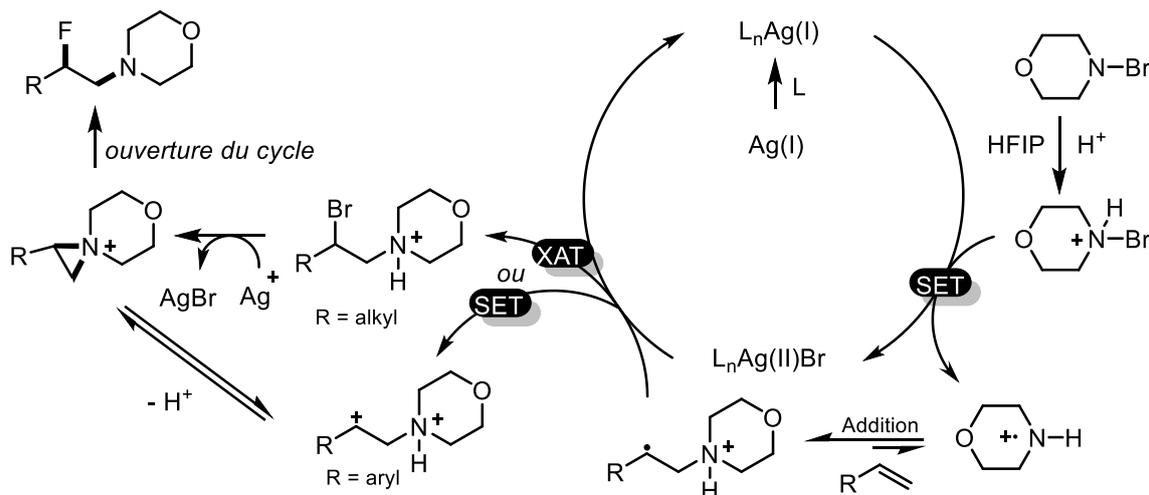


Schéma 76. Aminofluoruration d'alcènes

En 2022, l'équipe de Brioché a reporté la synthèse de β,β-difluoroazotures à partir d'α-fluorostyrènes par voie radicalaire, en présence de Selectfluor (Schéma 77). Cependant, la réaction d'azidofluoruration est peu compatible avec des substrats hétérocycliques et aliphatiques et se limite aux aryles.⁶¹

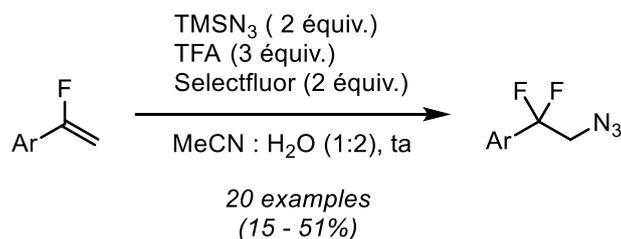


Schéma 77. Synthèse de β,β-difluoroazide par l'équipe de Brioché

1.3. Méthode d'introduction directe du motif β -aminofluoroalkyle

De nombreuses méthodes existent pour générer les radicaux *gem*-difluorés portant des groupements alkyles, esters carboxyliques, amides ou esters phosphoniques.⁸⁹ Cependant, à ce jour, il existe peu de précurseurs pour générer le radical centré sur l'atome de carbone *gem*-difluoré du radical β -amino ou β -azido-difluoroalkyle. A notre connaissance, seuls deux types de précurseurs permettent d'accéder à ces radicaux : les composés *gem*-difluorobromés et les dérivés sulfonylés (Figure 18).

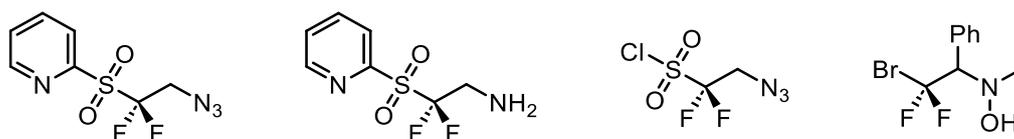
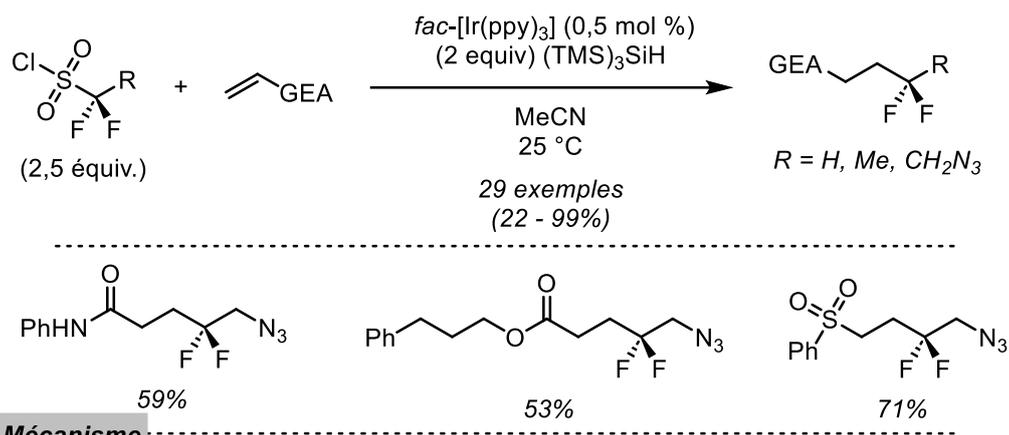
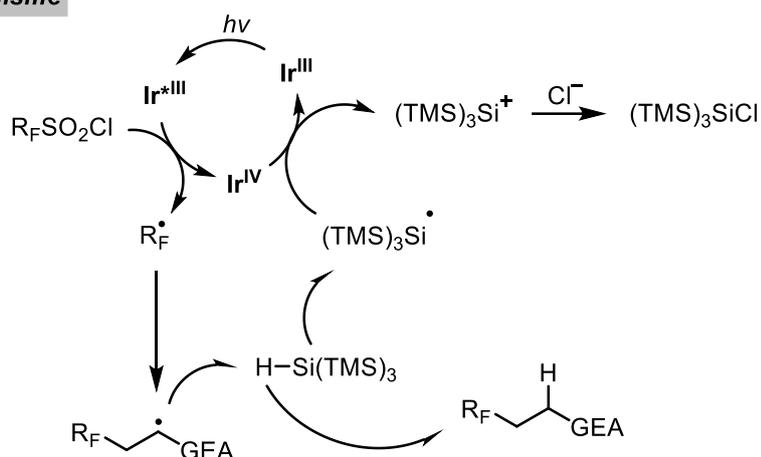


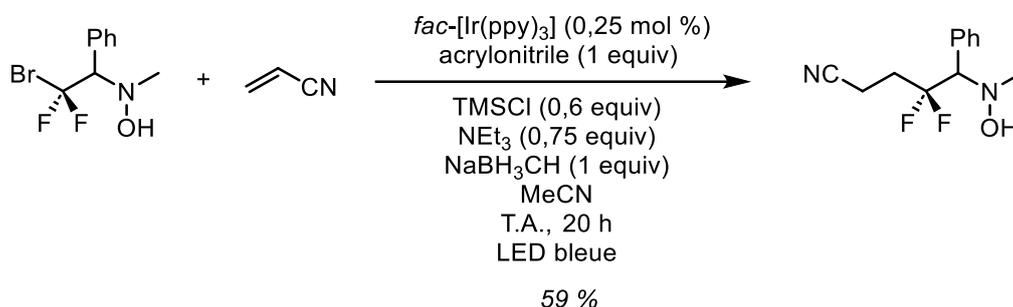
Figure 18. Précurseurs de radicaux β -aminofluoroalkyle connus

En 2015, Dolbier décrit la première réaction d'addition photocatalysée d'un radical β -azidodifluoroalkylé sur un alcène déficient en électron (Schéma 78). Plusieurs chlorures de sulfonyle α,α -difluorés sont utilisés comme précurseurs de radicaux. Dans ce cas, les rendements sont inférieurs lorsque le réactif $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CF}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ est engagé. L'hypothèse proposée par l'auteur serait liée à l'effet inductif de l'azoture qui diminuerait la nucléophilie du radical $^{\bullet}\text{CF}_2\text{-CH}_2\text{-N}_3$.²⁸

⁸⁹ Barata-Vallejo, S.; Bonesi, S. M.; Postigo, A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (46), 11153–11183.


Mécanisme

 Schéma 78. Introduction d'un radical radical β -azido fluoré à partir de chlorure de sulfonyle

En 2018, Dilman a reporté une autre méthode où un dérivé *gem*-bromodifluoroalkylé permet de générer le radical fluoré par clivage homolytique de la liaison carbone-brome, en présence de cyanoborohydrure de sodium et d'un photocatalyseur pour conduire à l'hydroxylamine (Schéma 79).⁹⁰


 Schéma 79. Introduction d'un radical radical β -aminofluoré à partir d'un bromure de difluoroalkyle

⁹⁰ Dmitriev, I. A.; Supranovich, V. I.; Levin, V. V.; Dilman, A. D. *European Journal of Organic Chemistry* **2019**, 2019 (26), 4119–4122.

Plus récemment, Gouverneur a développé une méthode d'introduction de radicaux β -aminodifluoroalkylés à partir de sulfone portant un noyau pyridine (Schéma 80). La réaction est réalisée dans des conditions douces et biocompatibles, permettant la préparation de protéines hydrodifluoroalkylées avec des rendements élevés. La sulfone engagée est réduite par le photocatalyseur pour générer le radical fluoré qui est ensuite piégé par un accepteur de Michael. Le sulfate de fer est utilisé en large excès, probablement en raison de son double rôle dans cette réaction. En effet, il intervient deux fois dans le mécanisme proposé : il est oxydé par la forme excitée du photocatalyseur et par le radical α -carbonylé.⁶⁴

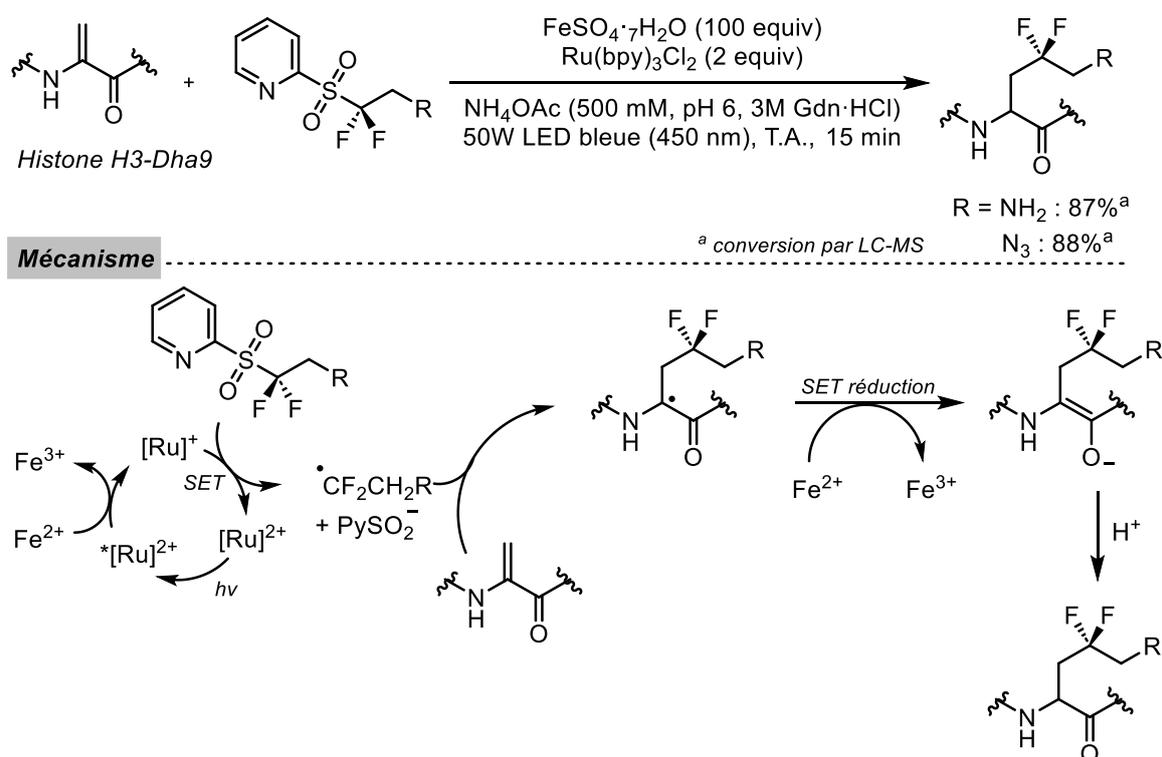


Schéma 80. Introduction d'un radical radical β -aminofluoré à partir de pyridinylsulfone

Compte tenu de l'ensemble des méthodes de synthèses des β,β -difluoroamines et β -fluoroamines, nous avons constaté qu'il existait peu de méthodes pour conduire aux amines difluorés et monofluorés de façon directe et efficace. Il nous a semblé important de développer une méthode compatible avec un grand nombre de groupes fonctionnels qui soit générale et qui permettrait d'introduire n'importe quel groupe azoté. Ainsi, nous sommes orientés vers la catalyse photorédox pour incorporer un motif β -(di)fluoroamine sur un alcène à partir des divers sulfinates que nous avons préparé.

2. Catalyse photorédox

La photocatalyse connaît un essor certain, et ce particulièrement depuis les travaux de Yoon⁹¹ et de MacMillan⁹² à la fin des années 2000. La catalyse photorédox offre un certain nombre d'avantages : de nouvelles méthodes de formations de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome,^{93,94} des conditions douces, et une grande tolérance quant à la présence de groupes fonctionnels. Alors que les méthodes du XX^e siècle se basaient sur des initiateurs de radicaux toxiques à base d'étain, ou de triéthylborane, les réactions photocatalysées sont basées sur la génération de radicaux en présence de faibles quantités de photocatalyseurs. Le nombre de publication n'a cessé d'augmenter ces dernières années démontrant à la fois l'intérêt en synthèse et son apport dans un contexte de transition technologique durable.

Le concept de photochimie inclut plusieurs domaines. Le terme « photochimie » est employé lorsqu'une des substances du milieu réactionnel absorbe la lumière pour se trouver dans un état excité plus réactif et ainsi permettre une réaction. La méthode la plus répandue est l'utilisation d'un photocatalyseur, même si l'utilisation de complexe d'Electron Donneur-Accepteur (EDA) est en pleine expansion.⁹⁵ Dans le cadre de ces travaux, nous nous sommes concentrés sur les réactions photocatalysées.

Un processus de photocatalyse débute par l'absorption d'un photon par le photocatalyseur PC dans son état énergétique fondamental (GS). La molécule photosensible entre alors dans un état excité *via* la promotion d'un des deux électrons du GS vers un niveau d'énergie plus élevé, l'état singulet de spin (S1). Dans cette configuration, l'état excité peut se relaxer selon deux voies distinctes. Soit l'électron retourne à l'état fondamental en libérant ainsi l'énergie chimique par un processus radiatif rapide de fluorescence, ou, une conversion intersystème (ISC) a lieu pour atteindre un état triplet (T1) moins énergétique. Pour retourner au GS, un autre processus radiatif appelé phosphorescence entre en jeu. Cette émission lumineuse est bien plus lente que la fluorescence. Pour certains photosensibilisateurs, l'état excité triplet de spin peut durer plusieurs centaines voire milliers de nanosecondes. Plus l'état

⁹¹ Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (39), 12886–12887.

⁹² Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322* (5898), 77–80.

⁹³ Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (7), 5322–5363.

⁹⁴ Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (16), 6898–6926.

⁹⁵ Crisenza, G. E. M.; Mazzarella, D.; Melchiorre, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (12), 5461–5476.

T1 est long, plus la probabilité de transfert d'électron entre le PC et un substrat augmente. De plus, en fonction du composé photosensible, la différence énergétique entre le GS et l'état excité S1 est variable. Ainsi, la longueur d'onde d'irradiation est primordiale afin d'émettre des photons suffisamment énergétiques pour atteindre ces états excités (Schéma 81).

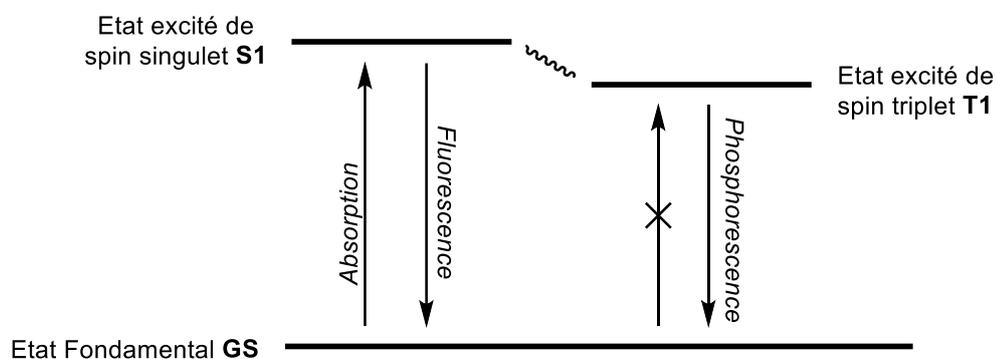


Schéma 81. Diagramme énergétique d'un photocatalyseur

Lorsque qu'un photocatalyseur entre dans son état excité, il devient à la fois réducteur et oxydant. D'une part, l'électron excité étant bien plus énergétique et par conséquent plus facilement cessible, il confère à la molécule un caractère réducteur. D'autre part, l'orbitale de plus basse énergie n'étant à présent plus complètement occupée, le photocatalyseur devient plus enclin à accepter un électron d'un donneur externe renforçant ainsi son caractère oxydant (Schéma 82). Il est à noter que les termes HOMO et LUMO de l'état fondamental ne répondent plus à leur définition, les orbitales étant toutes deux partiellement occupées. En chimie radicalaire, le terme de SOMO est alors utilisé.

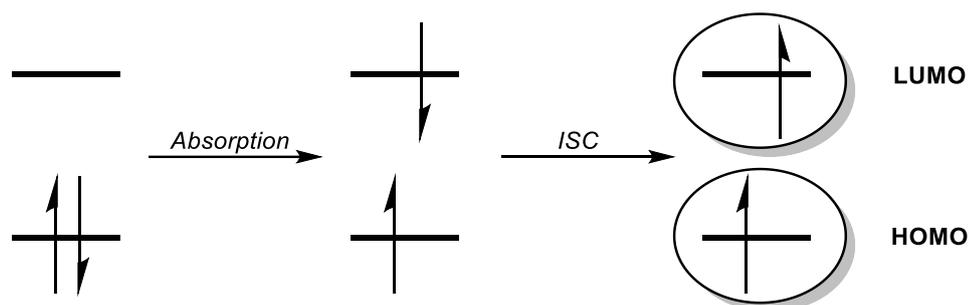


Schéma 82. Propriétés oxydo-réductrice d'un photocatalyseur excité.

Ainsi un PC à l'état excité est une espèce ambivalente capable d'oxyder ou de réduire un substrat en fonction de ses potentiels d'oxydoréductions. On parle d'extinction de luminescence oxydative lorsque le PC donne un électron au substrat pour former l'espèce PC⁺. Inversement, l'extinction de luminescence réductrice correspond à la réduction du PC, et donc

l'oxydation du substrat. Le retour à l'état fondamental est la force motrice de la réaction, indépendamment du cycle en jeu, pour régénérer le photocatalyseur. (Schéma 83).

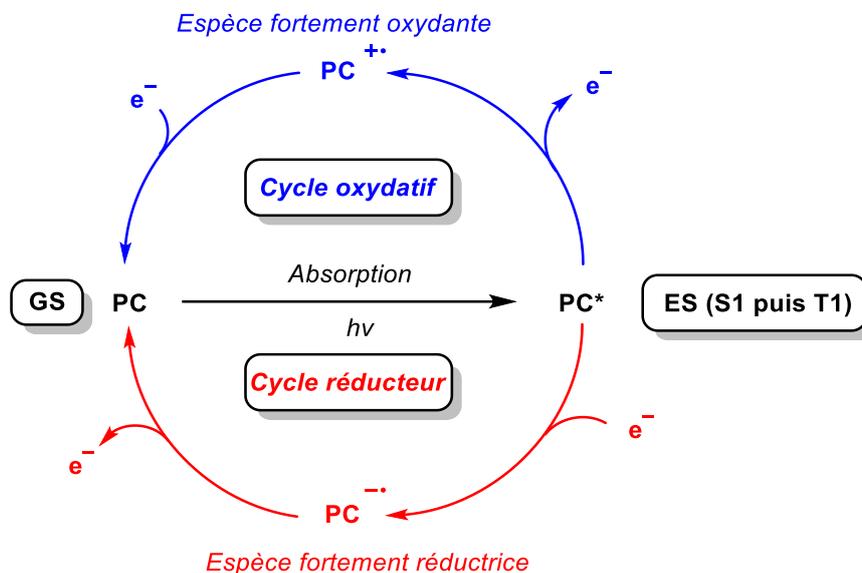
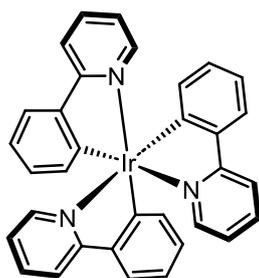


Schéma 83. Cycles photocatalytiques

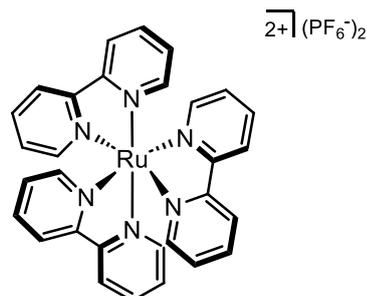
Afin de réaliser des transformations photocatalysées, deux principales familles de photocatalyseurs existent : les complexes métalliques et les colorants organiques. Les composés organométalliques à base de ruthénium et d'iridium (Figure 19, a) sont très utilisés du fait de leur stabilité, de la possibilité de moduler les ligands et donc leurs propriétés physiques. En revanche ces métaux étant rares, le prix de ces photocatalyseurs est relativement élevé. Par conséquent, des colorants organiques ont émergé comme alternative avec un prix moindre et des synthèses accessibles (Figure 19, b). Cependant, le temps de vie moyen de l'état excité est moins long par rapports aux complexes métalliques, et des phénomènes de photoblanchiment peuvent apparaître et être délétère pour la réaction.

Pour l'élaboration d'une réaction photocatalysée, trois données, propres à chaque photosensibilisateur, sont particulièrement pertinentes : son maxima d'absorption λ_{\max} , son temps de vie à l'état excité τ et ses potentiels d'oxydoréduction $E_{1/2}$ selon le cycle envisagé.

a) PC Métalliques

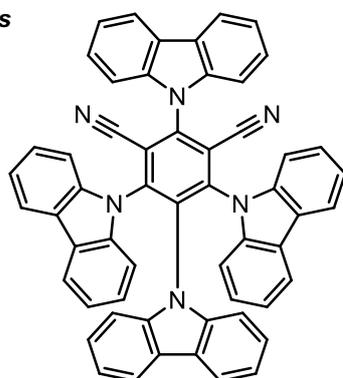

 fac-Ir(ppy)_3

Cycle réducteur	Cycle oxydatif
$E_{1/2}(\text{P}^*/\text{P}^-) = +0,31 \text{ V}$	$E_{1/2}(\text{P}^*/\text{P}^*) = -1,73 \text{ V}$
$E_{1/2}(\text{P}/\text{P}^-) = -2,19 \text{ V}$	$E_{1/2}(\text{P}^*/\text{P}) = +0,77 \text{ V}$


 $[\text{Ru(bpy)}_3](\text{PF}_6)_2$

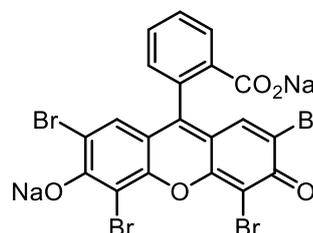
Cycle réducteur	Cycle oxydatif
$E_{1/2}(\text{P}^*/\text{P}^-) = +0,77 \text{ V}$	$E_{1/2}(\text{P}^*/\text{P}^*) = 0,81 \text{ V}$
$E_{1/2}(\text{P}/\text{P}^-) = -1,33 \text{ V}$	$E_{1/2}(\text{P}^*/\text{P}) = +1,29 \text{ V}$

b) PC Organiques



4CzIPN

Cycle réducteur	Cycle oxydatif
$E_{1/2}(\text{P}^*/\text{P}^-) = +1,35 \text{ V}$	$E_{1/2}(\text{P}^*/\text{P}^*) = -1,04 \text{ V}$
$E_{1/2}(\text{P}/\text{P}^-) = -1,21 \text{ V}$	$E_{1/2}(\text{P}^*/\text{P}) = +1,52 \text{ V}$



Eosin Y

Cycle réducteur	Cycle oxydatif
$E_{1/2}(\text{P}^*/\text{P}^-) = +0,83 \text{ V}$	$E_{1/2}(\text{P}^*/\text{P}^*) = -1,11 \text{ V}$
$E_{1/2}(\text{P}/\text{P}^-) = -1,06 \text{ V}$	$E_{1/2}(\text{P}^*/\text{P}) = +0,78 \text{ V}$

Figure 19. Exemples de photocatalyseurs métalliques et organiques

Ainsi, la photocatalyse est un outil de choix pour générer des radicaux dans des conditions douces. Dans notre cas, nous nous sommes basés sur le fait que la fonction sulfinate SO_2^- est une fonction facilement oxydable, ce qui fait des sulfinate des partenaires idéaux dans les réactions photocatalysées.⁹⁶

Avant de démarrer l'étude de la réactivité des aminofluorosulfinate, il est nécessaire de s'intéresser aux méthodes précédemment développées pour réaliser l'addition de radicaux fluorés générés à partir de sulfinate sur des alcènes.

Les méthodes de synthèse de sulfinate fluorés fonctionnalisés étant récentes, les premières méthodes de fluoroalkylation par réaction photorédox ont été développées en utilisant le seul sulfinate fluoré disponible commercialement : le réactif de Langlois. En 2013,

⁹⁶ Ye, X.; Wu, X.; Guo, S.; Huang, D.; Sun, X. *Tetrahedron Letters* **2021**, *81*, 153368.

l'équipe de Nicewicz a été la première à rapporter l'hydro-trifluorométhylation de styrènes et d'alcènes non-activés par photocatalyse (Schéma 84). L'utilisation du mésitylacridinium en tant que photocatalyseur permet l'oxydation du sulfinate, qui se décompose par perte de SO₂ pour conduire au radical trifluorométhyle.⁹⁷ Ce dernier est ensuite piégé par des alcènes.

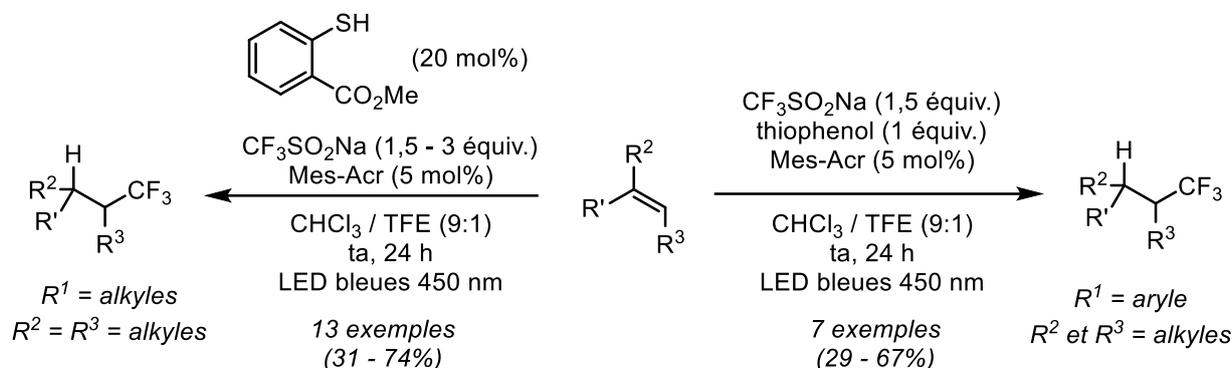


Schéma 84. Trifluorométhylation d'alcènes par l'équipe de Nicewicz

Inspiré par ces travaux, l'équipe de Li a rapporté en 2016, l'hydro-trifluorométhylation photocatalysée d'alcènes non-activés et d'accepteurs de Michael avec de bons rendements.⁹⁸ Le trifluorométhane sulfinate de sodium est utilisé en tant que source de radicaux fluorés en présence d'un photocatalyseur à base d'iridium (Schéma 85). Dans ce cas, le radical issu de l'addition du radical trifluorométhyle sur la double liaison carbone-carbone est réduit par l'espèce [Ir]⁺ pour conduire au carbanion et régénérer le photocatalyseur. Le méthanol joue alors le rôle de solvant mais également de donneur de proton. Il est à noter que ces conditions réactionnelles ne sont pas compatibles avec les dérivés du styrène.

⁹⁷ Wilger, D. J.; Gesmundo, N. J.; Nicewicz, D. A. *Chem. Sci.* **2013**, 4 (8), 3160–3165.

⁹⁸ Zhu, L.; Wang, L.-S.; Li, B.; Fu, B.; Zhang, C.-P.; Li, W. *Chem. Commun.* **2016**, 52 (38), 6371–6374.

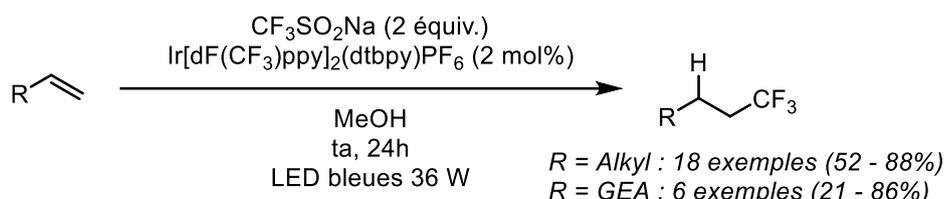
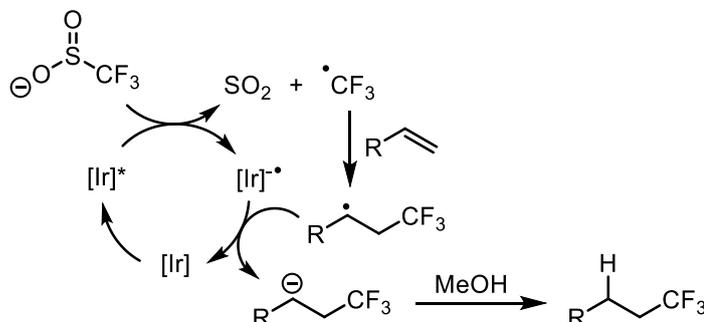
**Mécanisme**

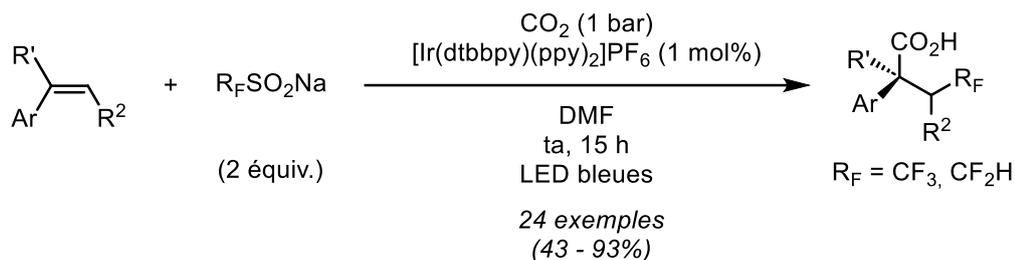
Schéma 85. Trifluorométhylation d'alcènes par l'équipe de Li

Le passage par l'anion intermédiaire a permis d'envisager de nouvelles fonctionnalisations, post-fluoroalkylation. Une stratégie à trois composants a été développée par l'équipe de Ruben Martin.⁹⁹ Dans cette étude, l'anion benzylique est piégé par du CO_2 et donne accès à de nouveaux acides carboxyliques benzyliques trifluorométhylés. Cette méthode s'étend au sulfinate difluorométhylé $\text{HCF}_2\text{SO}_2\text{Na}$ où trois exemples sont décrits avec de bons rendements. En 2020, l'équipe de Liang a développé une méthode générale pour accéder à des alcools β -trifluorométhylés et substitués en position α à partir du réactif de Langlois, de dérivés du styrène et de cétones ou d'aldéhyde (Schéma 86).¹⁰⁰ Après addition de l'anion benzylique sur le groupe carbonyle de la cétone, un traitement acide permet d'obtenir l'alcool correspondant.

⁹⁹ Yatham, V. R.; Shen, Y.; Martin, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (36), 10915–10919.

¹⁰⁰ Bao, Q.-F.; Xia, Y.; Li, M.; Wang, Y.-Z.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2020**, *22* (19), 7757–7761.

2017 - Pr. Ruben Martin



2020 - Y.M. Liang

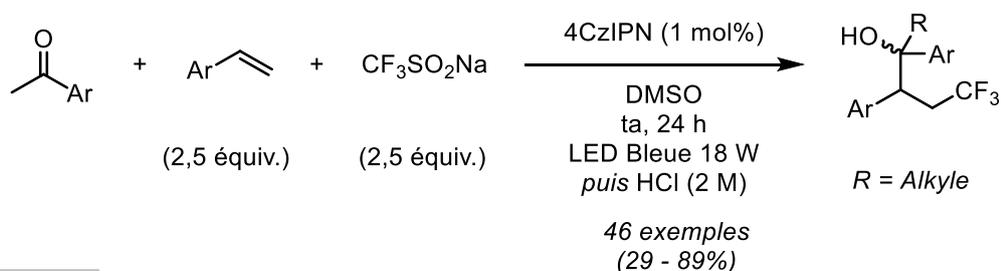
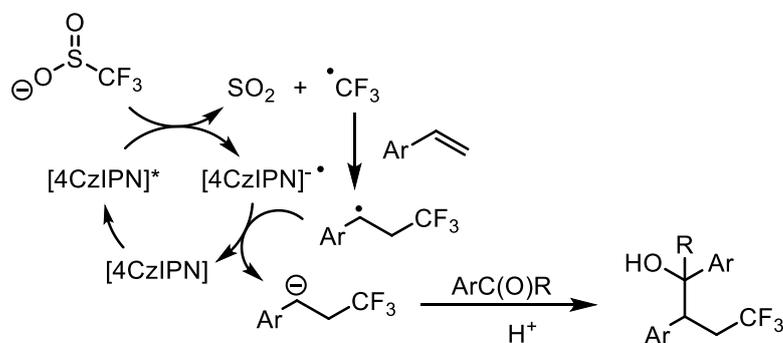

Mécanisme


Schéma 86. Trifluorométhylation d'alcènes et piégeage du carbanion

Dans la continuité de ces travaux, le groupe de Xie a développé la trifluorométhylation photocatalysée d'alcool allylique à partir du réactif de Langlois (Schéma 87).¹⁰¹ Dans le cas de ces substrats, une réaction d'élimination conduit à des composés trifluorométhylés allyliques avec de bons rendements.

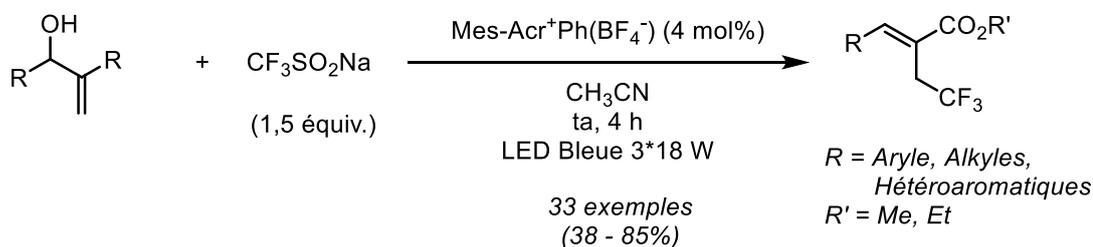


Schéma 87. Trifluorométhylation d'alcool allylique

¹⁰¹ Li, B.; Zeng, W.; Wang, L.; Geng, Z.; Loh, T.-P.; Xie, P. *Org. Lett.* **2021**.

En 2021, l'équipe de Tlili a développé une méthode d'hydrofluoroalkylation de dérivés du styrène, à partir des sulfinates fluorés commerciaux (Schéma 88).¹⁰² Selon le photocatalyseur et le solvant, l'addition sur le styrène du radical fluoré peut conduire à des dérivés de l'hexestrol par dimérisation du radical intermédiaire, ou aux monomères après réduction du radical benzylique. Ces résultats soulignent l'importance de maîtriser tous les paramètres de cette réaction.

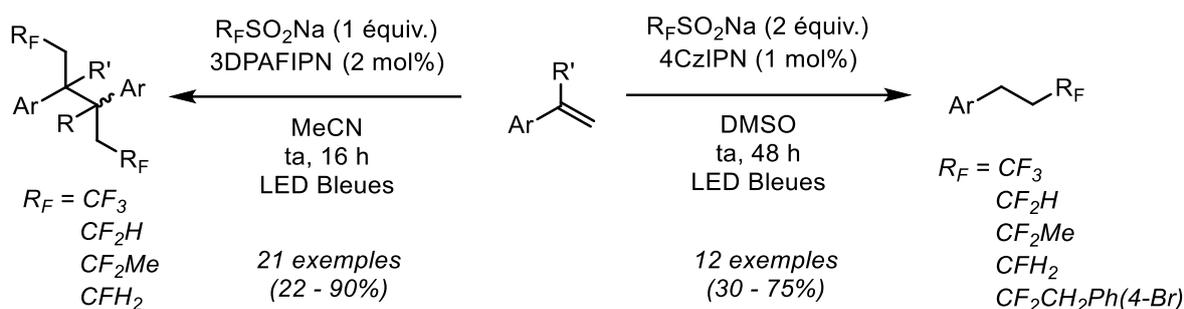
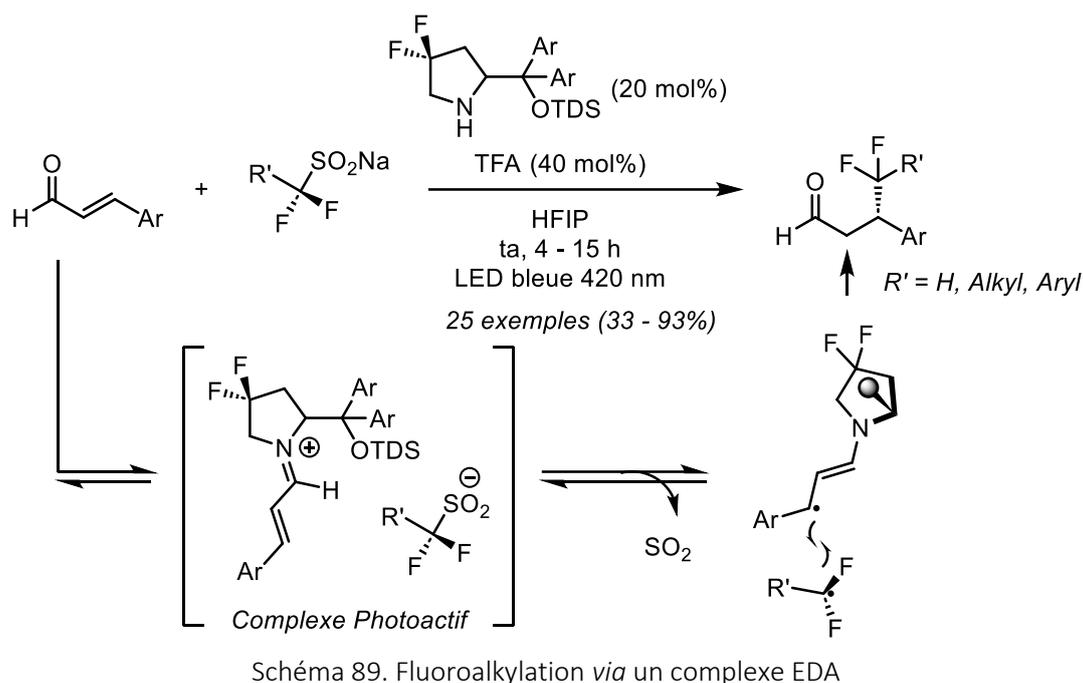


Schéma 88. Hydrofluoroalkylation de dérivés du styrène par l'équipe de Tlili

Enfin, en parallèle à nos travaux, le groupe de Aleman a décrit l'addition de radicaux difluoroalkylés issus de sulfinates fluorés originaux sur des aldéhydes insaturés. Avec cette méthode, les auteurs ont été les premiers à réaliser une *gem*-difluoroalkylation énantiosélective photocatalysée. L'agent chiral joue un double rôle, il permet d'une part de former une imine chirale avec l'aldéhyde et d'autre part un complexe donneur-accepteur d'électrons photo-actif avec l'iminium formé (Schéma 89).²² Cependant, l'addition radicalaire ne fonctionne pas en présence d'un photocatalyseur utilisé seul. Ainsi les auteurs concluent que l'espèce radicalaire $R_2CF_2\cdot$ n'est pas assez nucléophile pour réaliser une addition conjuguée radicalaire sur des aldéhydes insaturés. Néanmoins, lorsqu'un amide α,β -insaturé est engagé le produit de fluoroalkylation est obtenu.

¹⁰² Louvel, D.; Souibgui, A.; Taponard, A.; Rouillon, J.; ben Mosbah, M.; Moussaoui, Y.; Pilet, G.; Khrouz, L.; Monnereau, C.; Vantourout, J. C.; Tlili, A. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2022**, 364 (1), 139–148.



3. Objectifs

Comme nous avons pu le constater à travers la bibliographie, il existe très peu de méthodes générales pour accéder aux motifs β -fluoroaminés et β,β -difluoroaminés. Les réactions d'hydrofluoroalkylation d'alcènes à partir de sulfonates sont en plein essor mais se limitent souvent au groupe trifluorométhyle, ou difluorométhyle faute de sulfonates fluorés fonctionnalisés disponibles. Il était essentiel de développer une méthode efficace et douce, à partir des aminofluorosulfonates préparés au laboratoire (Schéma 90). Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la possibilité d'introduire sur des hétérocycles les radicaux β -difluoroamines et β,β -difluoroamines à partir des sulfonates. Les difficultés rencontrées nous ont amené à tester différentes conditions oxydantes, photochimiques ou électrochimiques.

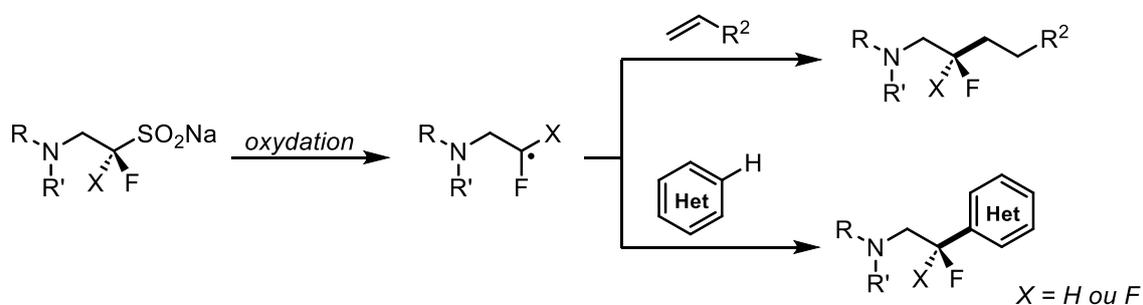


Schéma 90. Addition de radicaux β -difluoroamines et β,β -difluoroamines à partir des aminosulfonates fluorés synthétisés

4. Etude de la réaction d'aminofluoroalkylation d'alcènes

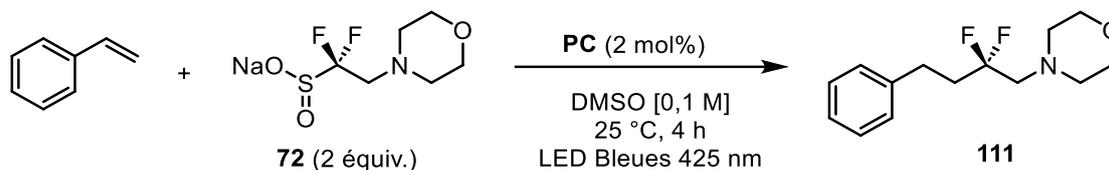
4.1. Mise au point et optimisation de la réaction

4.1.1. Choix du photocatalyseur

Ayant synthétisé le sulfinat difluoré **72** sur plusieurs grammes, nous avons entrepris les premiers essais d'addition radicalaire sur une réaction modèle. Inspirés par les travaux de Tlili, nous avons choisi comme substrat le styrène, dont la réactivité en présence de divers sulfinates commerciaux a déjà été explorée. Comme solvant de réaction, le DMSO a été préféré dans un premier temps pour obtenir des solutions homogènes et limpides. La réaction est réalisée à température ambiante sous irradiation dans une boîte équipée de miroirs et d'un ventilateur. La température a été régulièrement contrôlée afin de s'assurer de la reproductibilité des conditions.

Différents photocatalyseurs organiques et métalliques ont été testés avec un temps de réaction de 4 h. Les PC ont été sélectionnés en fonction de leurs potentiels rédox et leur capacité à oxyder un substrat. Dans le cas de l'aminodifluorosulfinat **72**, le PC dans son état excité doit avoir un potentiel d'oxydation supérieur à + 0,83 V, qui correspond au potentiel d'oxydation de la fonction sulfinat, et inférieur à + 1,33 V, qui correspond à celui de la fonction amine. Le premier test a été réalisé avec deux équivalents de sulfinat et le complexe de ruthénium [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ dans le DMSO à température ambiante et sous atmosphère d'argon. La solution a été irradiée avec une LED bleue de longueur d'onde 425 nm. Après 4 heures de réaction, le produit désiré a été obtenu avec un très bon rendement de 74 % (Tableau 15, Entrée 1). Aucune dégradation de la fonction amine n'a été observée. Ce résultat permet de montrer que l'on peut sélectivement oxyder la fonction sulfinat sans toucher la fonction amine pour former le radical β,β-difluoroalkylamine. Le pouvoir réducteur du photocatalyseur semble également déterminant. En effet, en utilisant deux photocatalyseurs métalliques avec le même potentiel d'oxydation, seul le PC le plus réducteur conduit au produit avec un bon rendement (Entrées 2 et 3). Les photocatalyseurs organiques, tels que l'Eosine Y, la Rhodamine 6G et le Rose Bengual conduisent au composé **111** avec des rendements bien plus faibles (Entrée 4 à 6). L'utilisation du 4CzIPN a permis d'obtenir le produit **111** avec un rendement de 91% (Entrée 7). Comme attendu, l'utilisation de PC trop

oxydant n'est pas compatible avec l'utilisation des fluoroamino-sulfonates, entraînant probablement une oxydation de l'atome d'azote (Entrée 8 et 9).



Entrée	Photocatalyseurs ^a	Potentiel redox (Cycle réductif)		Rendements ^c
		$E_{1/2}(P/P^-)/E_{1/2}(*P/P^-)^b$		
1	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	- 1,33 / + 0,90		74%
2	[Ru(phen) ₃](PF ₆) ₂	- 0,91 / + 0,99		< 5%
3	[Ir{dF(Me) ₂ ppy} ₂ (dtbbpy)]PF ₆	- 1,43 / + 1,0		66%
4	Eosin Y ^d	- 1,14 / +1,18		< 5%
5	Rhodamine 6G	- 1,14 / + 1,23		< 5%
6	Rose Bengual	- 0,99 / + 1,26		7%
7	4CzIPN	- 1,21 / + 1,35		91%
8	Acr ⁺ -Mes	- 0,57 / + 2,06		-
9	TPP	- 0,35 / +2,30		-
10	4CzIPN	- 1,21 / + 1,35		63% ^e

Réactions réalisées avec styrène (0.2 mmol, 1 équiv.), sulfinate **72** (0,4 mmol, 2 équiv.), un photocatalyseur **PC** (2 mol%), dans le DMSO (2, mL, 0.1 M), sous atmosphère d'azote dans un tube scellé. Le mélange est agité pendant 16 heures à température ambiante et irradié sous une LED bleue 18 W de longueur d'onde $\lambda = 425$ nm. ^[a] Structures en annexe. ^[b] Potentiels donnés en Volt vs. l'Electrode au Calomel Saturée (ECS). ^[c] Rendements isolés. ^[d] LED verte ($\lambda = 525$ nm, 18 W) utilisée pour l'irradiation. ^[e] Temps de réaction : 18 h.

Tableau 15. Essais avec différents photocatalyseur de la réaction d'hydroaminodifluoroalkylation

Lorsque le temps de réaction a été augmenté à 18 h, le rendement diminue à 63% (Tableau 15, Entrée 10). Nous avons réalisé un suivi par RMN ¹⁹F de manière à comprendre ce qui pouvait expliquer cette baisse de rendement (Figure 20). Ce suivi nous a fourni deux informations essentielles pour nous permettre d'optimiser les conditions. Le sulfinate est totalement consommé et son signal disparaît après 4 heures d'irradiation (- 117,85 ppm) au profit de celui du produit attendu (-98,70 ppm). Nous avons remarqué qu'un second produit

se formait au-delà de 4 heures de réaction avec un signal à -118,24 ppm, et sa proportion augmente au dépend du produit souhaité (-98,70 ppm). Celui-ci n'a pas pu être isolé, mais il serait fort possible qu'au-delà de 4 heures, il y aurait une réaction de désaminoalkylation conduisant au composé difluorométhylé HCF_2 . En effet en RMN du fluor, nous observons un doublet de triplet caractéristique à -118,51 ppm ($^1J_{FH} = 55,9$ Hz, $^2J_{FH} = 15,1$ Hz). Cette observation est corrélée par la RMN du proton avec la présence aussi d'un doublet de triplet à 5,81 ppm ($^1J_{HF} = 55,9$ Hz, $^2J_{HF} = 15,1$ Hz), caractéristique d'un groupe HCF_2 .

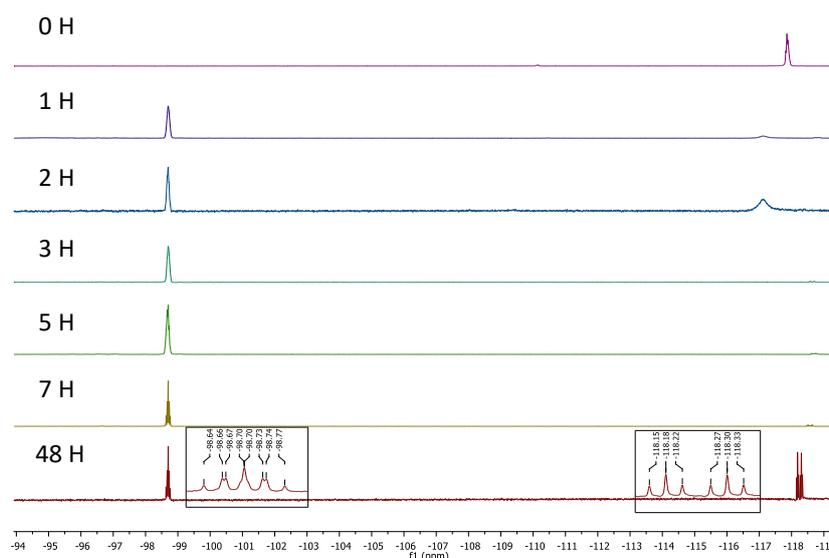
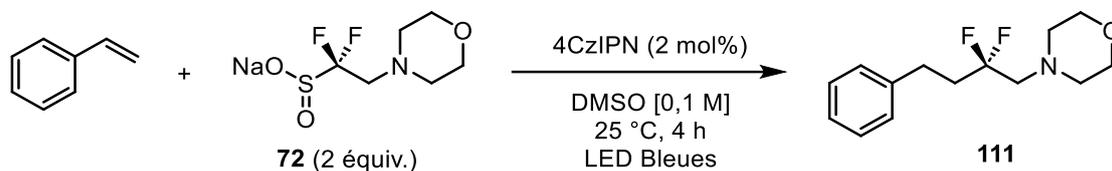


Figure 20. Suivi de la réaction photocatalysée par RMN ^{19}F

4.1.2. Contrôle de la réaction

D'autres paramètres de réaction ont ensuite été étudiés tels que le solvant, le nombre d'équivalents d'aminofluorosulfinate ou la présence ou non d'une base dans le milieu réactionnel. Lorsque la réaction est réalisée dans le DMF, le MeOH ou le MeCN, le produit est obtenu avec des rendements plus faibles (Entrée 2 à 4, Tableau 16). Des traces de dimère sont observées dans le brut réactionnel lorsque la réaction est réalisée dans l'acétonitrile. Il est intéressant de constater que c'est avec ce même solvant que l'équipe de Tlili a observé la dimérisation des trifluorométhylstyrènes.¹⁰² Néanmoins, un mélange MeCN/MeOH comme solvant permet d'éviter la formation du dimère et d'obtenir le produit avec un bon rendement qui reste cependant inférieur aux conditions initiales. Aucune trace du produit n'a été détectée en utilisant l'acétone ou l'eau comme solvant (Entrée 6 et 7). L'augmentation de 2 à 3 équivalents de sulfinate n'a pas permis d'augmenter le rendement tandis qu'une réduction

à 1,5 équivalents de **72** diminue considérablement le rendement (Entrée 8 et 9). Les expériences de contrôle ont montré la nécessité à la fois de la présence du photocatalyseur et d'une source lumineuse de longueur d'onde $\lambda = 425$ nm (Entrée 10 à 12).



Entrée	Déviations des conditions standard	Rendements (%) ^a
1	Aucune	91
2	DMF à la place de DMSO	65
3	MeOH à la place de DMSO	54
4	MeCN à la place de DMSO	61
5	MeCN/MeOH (1 :1) à la place de DMSO	78
6	Acétone à la place de DMSO	0
7	H ₂ O à la place de DMSO	0
8	3 équivalents du sulfinate 72	91
9	1,5 équivalents du sulfinate 72	47
10	LED bleues $\lambda = 450$ nm à la place de $\lambda = 425$ nm (18 W)	58
11	Sans 4CzIPN	0
12	Sans lumière	0

^a Rendement isolé.

Tableau 16. Déviation des conditions standards de la réaction d'hydroaminodifluoroalkylation

Un dernier paramètre a été étudié, qui est essentiel lorsque les transformations impliquent des amines : le pH de la réaction. En effet, en réalisant un suivi par RMN du proton, nous avons observé des signaux pouvant correspondre à la présence d'un ammonium 11,94 – 11,84 ppm) et un acide sulfonique ($\approx 9,46$ ppm) (spectre bleu, Figure 21). Dans nos conditions de réaction le pH semble légèrement varier pour devenir acide au fur et à mesure de

l'avancement de la réaction. Pour étayer cette hypothèse, nous avons ajouté comme base le K_2CO_3 . Après agitation, nous avons réalisé une nouvelle analyse et nous avons constaté la disparition de ces deux signaux correspondants à un ammonium et l'acide sulfonique (spectre rouge).

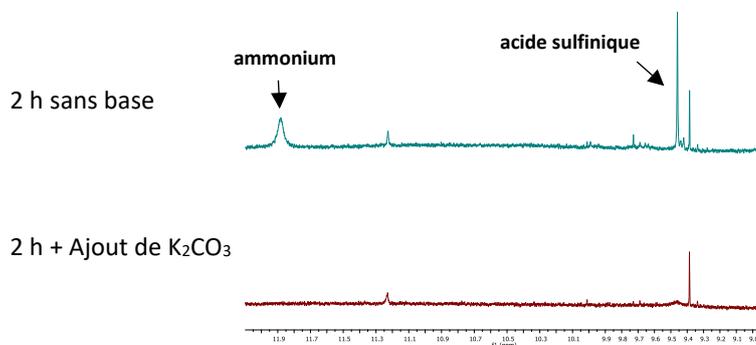
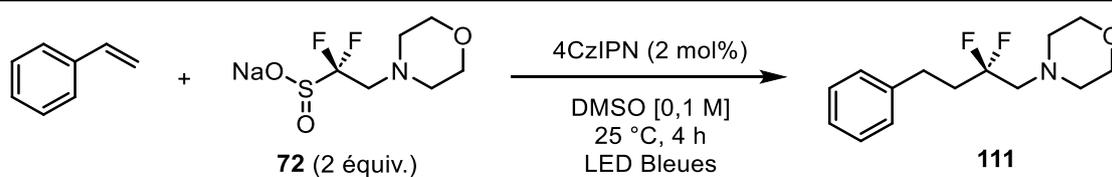


Figure 21. Suivi de la réaction par RMN 1H après 2h avec et sans K_2CO_3

Nous avons alors réalisé deux essais en utilisant des bases, inorganique et organique. En présence de K_2CO_3 , le produit a été obtenu avec un excellent rendement de 95% tandis que l'utilisation de la triéthylamine conduit à un rendement plus modeste (Entrée 1 et 2, Tableau 17). Enfin, l'influence de la présence d'une base nous a amené à réaliser un dernier essai en présence de 2 équivalents de K_2CO_3 et en remplaçant le 4CzIPN par l'éosine Y. Le produit est obtenu avec un rendement de 44%. Ainsi, l'ajout d'une base permet donc de réaliser la réaction en utilisant l'éosine Y comme PC (Entrée 3). Les traces d'acides formés induiraient la protonation de l'éosine Y et donc inhiberaient son activité.



Entrée	Déviations des conditions standard	Rendements (%) ^a
13	Ajout d'une base K_2CO_3 (2 équiv.)	95
14	Ajout d'une base NEt_2 (2 équiv.)	74
15	EY à la place de 4CzIPN et ajout de 2 équivalents de K_2CO_3	44

^a Rendement isolé.

Tableau 17. Influence d'une base sur la réaction d'hydroaminodifluoroalkylation

4.2. Etendue de la réaction

Une fois les conditions optimisées, nous avons cerné l'étendue de la réaction. La réaction d'hydroaminodifluoroalkylation a donc été explorée à partir de divers dérivés du styrène. Les substrats portant des groupements électron-donneurs sont convertis avec succès en composés β,β -difluoroaminés **112-115** (Schéma 91). Les conditions réactionnelles tolèrent également les groupements électron-déficients. L'encombrement stérique ne semble pas affecter la réaction, les composés **119-120** sont obtenus avec de bons rendements. Il est intéressant de noter que l' α -méthyl-styrène est également toléré bien que le radical issu de l'addition possède un potentiel de réduction plus élevé. Dans tous les cas, l'ajout de K_2CO_3 conduit à une augmentation du rendement.

Plus intéressant encore, la réaction d'hydroaminodifluoroalkylation n'est pas limitée aux dérivés du styrènes, d'autres aryles vinyliques sont également tolérés avec des composés hétéroaromatiques tels que la pyridine, la pyrazine et le thiazole. Ces derniers engagés avec le sulfinate **72** conduisent aux composés **123-125** avec de bons rendements.

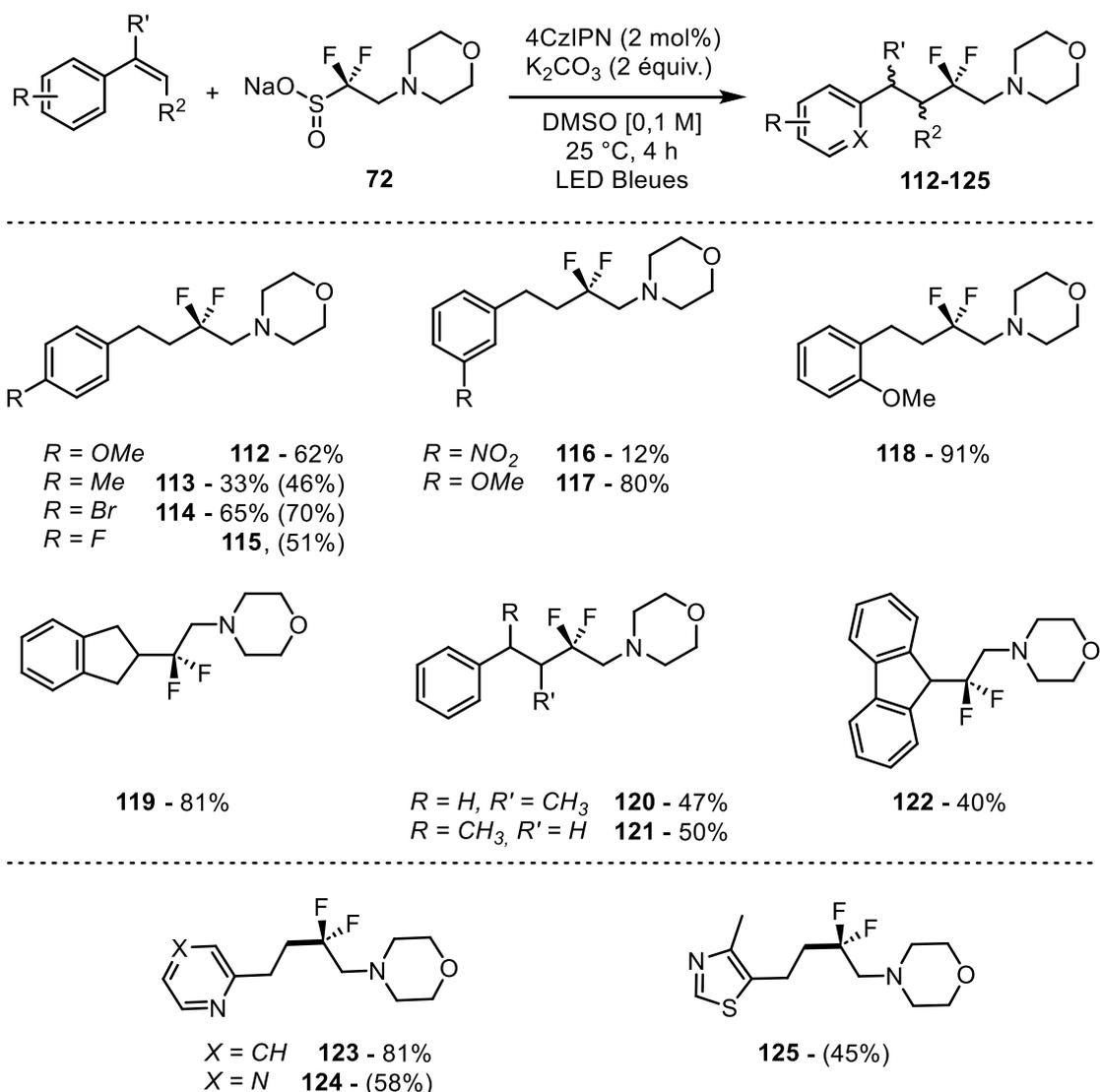


Schéma 91. Hydroaminodifluoroalkylation de dérivés du styrène et d'hétérocycles

Nous avons ensuite étendue l'étude à des alcènes non activés. Les premiers essais ont été réalisés avec des oléfines non fonctionnalisés. L'octène, le phénylbutène, et méthylèncyclobutane. Dans ce cas, les composés β,β -difluoroaminés correspondants **126-128** ont été obtenus avec de bons rendements (Schéma 92). Ces conditions permettent également de convertir avec succès des alcènes fonctionnalisés avec un groupe carbonyle ou hydroxyle **129-131**, sans protection de ces groupements. Malheureusement, la présence d'une amine primaire n'est pas tolérée et le produit souhaité n'a pas été observé. Dans le cas du vinyltriméthylsilane, le composé aminofluoré **132** est obtenu avec un rendement assez faible de 40%, la formation d'un sous-produit résultant probablement d'une fragmentation en serait la cause.

Il est important de noter que l'hydroaminodifluoroalkylation du limonène est régiosélective pour conduire exclusivement au dérivé **133** avec un rendement 66%. Nous avons voulu montrer que ces conditions douces permettaient également de fonctionnaliser des produits naturels plus complexes. Ainsi la cinchonidine a été engagée, alcaloïde utilisé en synthèse asymétrique, pour conduire à l'analogue fluoroaminoalkylé **134** avec un rendement modeste de 33%, malgré une conversion totale. Les polarités proches du substrat de départ et du produit ont rendu la purification difficile.

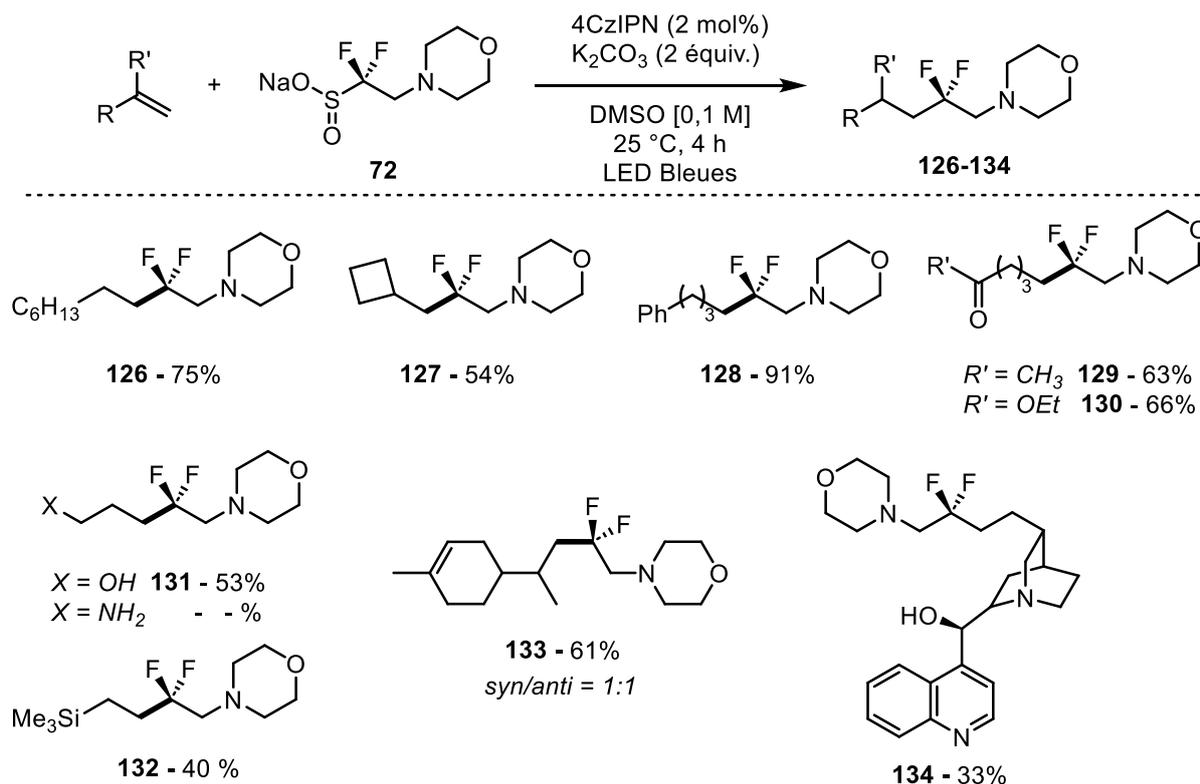


Schéma 92. Hydroaminodifluoroalkylation d'alcènes

La portée de cette réaction a été ensuite étendue aux alcènes riches en électrons tels que les éthers d'énols. Les aminoéthers **135** et **136** sont obtenus avec de bons rendements à partir des vinyléthers (Schéma 93). Dans le cas du 2,3-dihydrofurane, le composé **137** est isolé avec un rendement plus modéré.

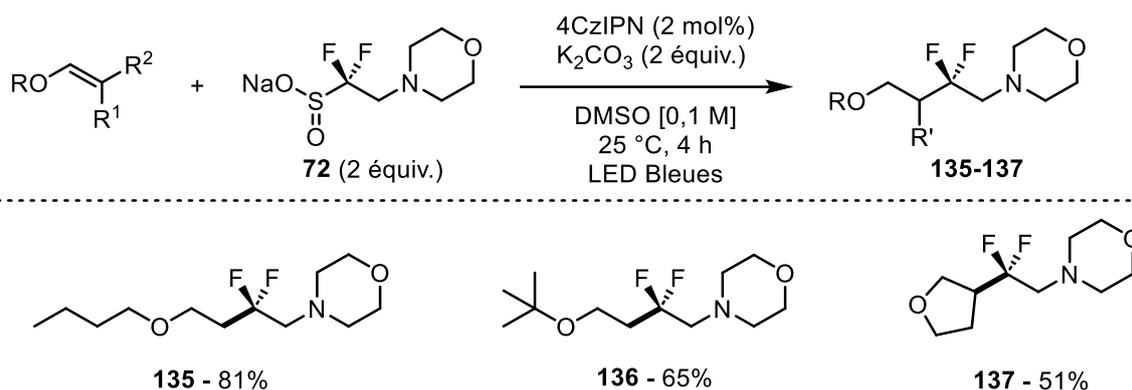
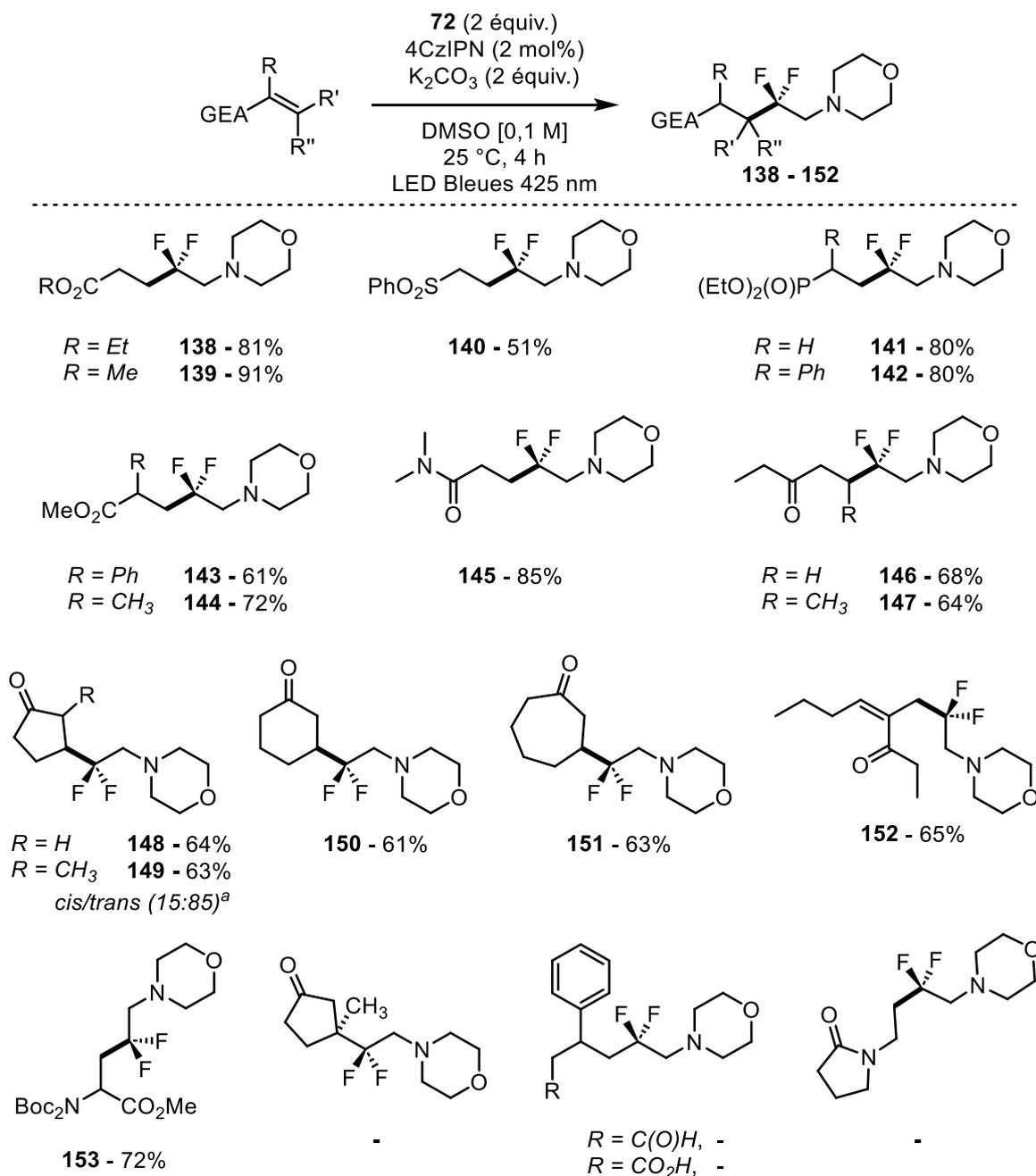


Schéma 93. Hydroaminodifluoroalkylation d'éthers vinyliques

Il a été montré que les radicaux *gem*-difluorométhylés sont des radicaux amphiphiles pouvant être piégés aussi bien par des alcènes enrichis en électrons que par des alcènes déficients en électrons.¹⁰³ Ainsi l'addition conjuguée radicalaire a été étudiée avec l'aminodifluorosulfinate **72**. En utilisant les acrylates de méthyle et d'éthyle, les aminodifluoroesters **138-139** ont été obtenus avec d'excellents rendements (Schéma 94). Il est important de noter qu'aucune polymérisation compétitive des acrylates engagés n'a été observée. Il est aussi possible de piéger le radical avec des alcènes déficients portant une fonction sulfone, phosphonate, amide ou encore avec des cétones α,β -insaturées pour donner les composés **140-151** avec de bons rendements. La cétone β -substituée réagit avec le sulfinate **72** pour donner la difluoroéthylamine **147**. Un test a été réalisé avec un adduit de Baylis-Hillman qui a conduit à la cétone α,β -insaturée **152** avec un rendement modéré. Finalement, un dernier essai sur un déshydroaminoacide protégé a permis d'obtenir le produit **153** avec un bon rendement de 72%. Ce résultat prometteur pourrait ouvrir la voie à une nouvelle méthode d'accès à des amino-acides fluorés.

¹⁰³ De Schutter, C.; Pfund, E.; Lequeux, T. *Tetrahedron* **2013**, *69* (29), 5920–5926.


 Schéma 94. Hydroaminodifluoroalkylation d'alcènes électron-déficients. ^[a] Ratio déterminé par HOESY

La méthode ayant largement été explorée sur des substrats de natures différentes, l'hydroaminofluoroalkylation du styrène a aussi été tentée en utilisant d'autres aminofluorosulfonates. Les sulfonates portant des amines cycliques conduisent aux composés **154**, **155** et **156** avec de très bons rendements, tout comme le produit *N,N*-diéthylé **158** (Schéma 95). En revanche, les substrats comportant une amine benzylique sont convertis en **157** et **159** avec des rendements plus modérés. Dans le cas du sulfonates portant le groupement phthalimide le produit d'addition est obtenu avec un bon rendement, tandis que celui portant l'imidazole conduit au produit avec un rendement plus modéré. Enfin, la

méthode supporte les sulfonates monofluorés fonctionnalisés par une amine tertiaire ou primaire, pour conduire aux composés **161** et **162** avec de bons rendements.

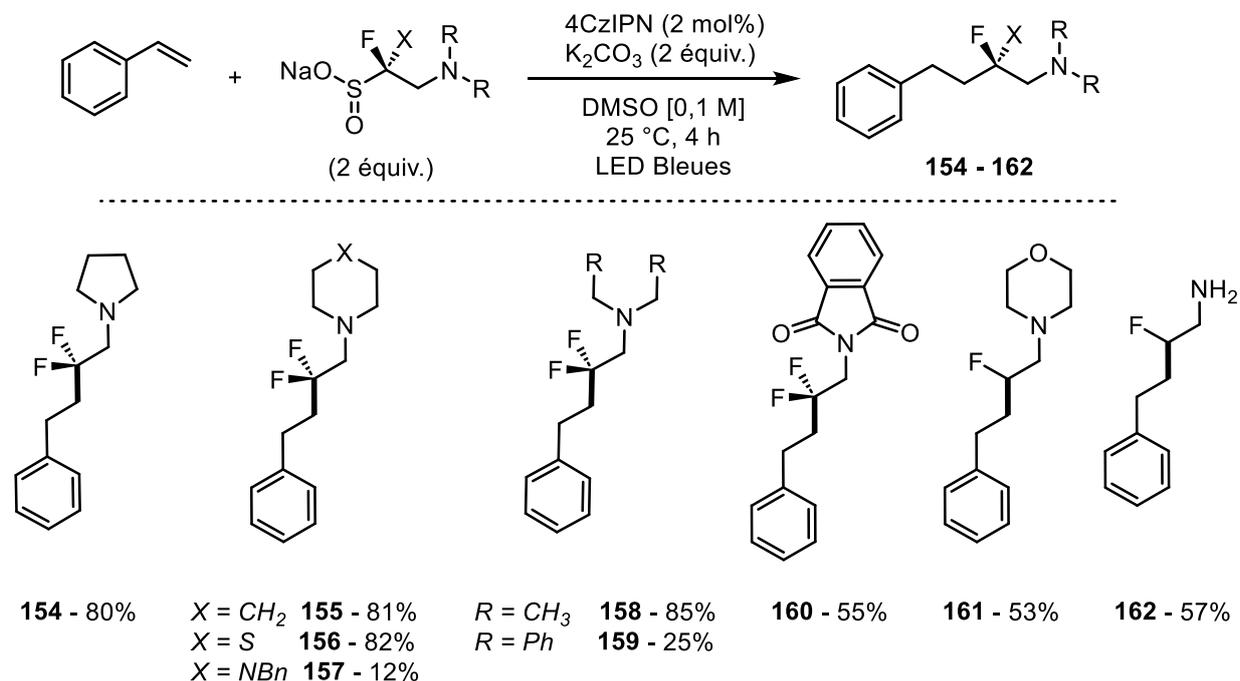


Schéma 95. Hydroaminodifluoroalkylation du styrène

Enfin, l'aminosulfinate monofluoré **71** a été engagé avec un substrat électron-déficient et électron-enrichi. L'addition du radical sur l'acrylate d'éthyle a conduit au composé **163** avec un bon rendement de 63% (Schéma 96). Malheureusement, le produit souhaité n'a pas été observé à partir du *n*-butylvinyléther, le caractère plus nucléophile du radical difluoré peut expliquer ce résultat.

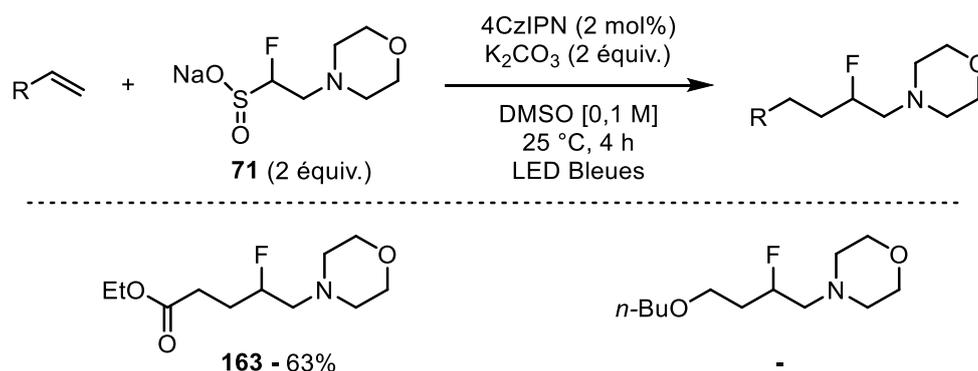


Schéma 96. Hydroaminofluoroalkylation à partir du sulfinate X

4.3. Etude mécanistique

4.3.1. Hypothèse préliminaire

En s'appuyant sur les paramètres photophysiques du photocatalyseur et des réactifs, il paraît raisonnable d'envisager le transfert d'un électron entre le 4CzIPN excité et l'aminosulfinate **72**. Le radical **A** évolue alors en radical fluoré **B**, par extrusion de SO₂, pour s'ajouter sur le styrène et conduire au radical benzylique **C** (Schéma 97).

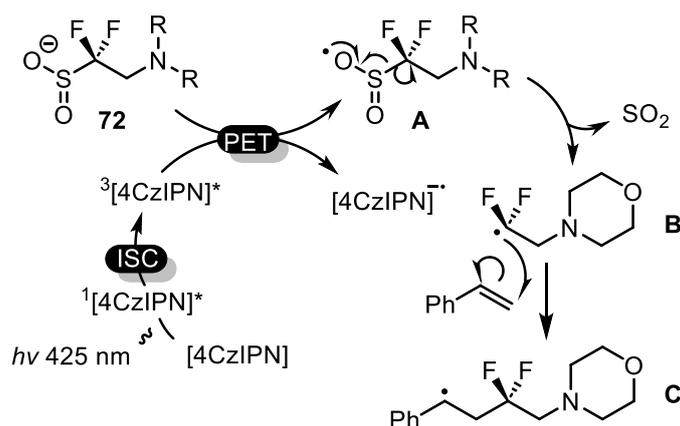


Schéma 97. Génération et addition du radical fluoré

Ainsi, l'évolution du radical benzylique **C** est la principale source d'interrogation du mécanisme. En effet, à ce stade plusieurs mécanismes sont envisageables. La réduction du radical benzylique en carbanion par la forme réduite du photocatalyseur 4CzIPN. Le carbanion serait ensuite protoné dans le milieu (Schéma 98).

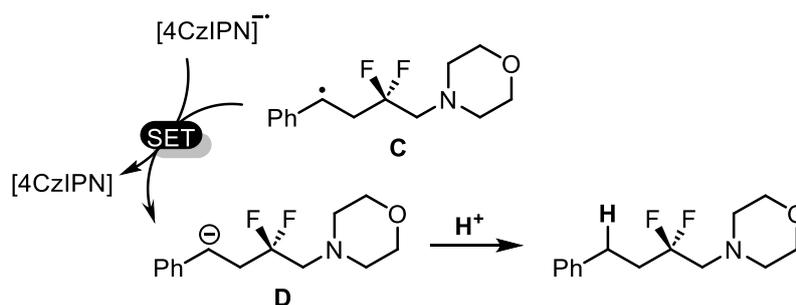


Schéma 98. Hypothèse 1 : Formation du produit *via* la protonation de l'anion benzylique

L'autre possibilité serait l'abstraction d'un atome d'hydrogène du DMSO par le radical benzylique pour conduire au produit au lieu de la réduction de ce radical (Schéma 99). Dans ce second cas, le photocatalyseur serait régénéré par le transfert d'un électron au SO₂ présent dans le milieu pour former le radical SO₂•-. Ce dernier se dimériserait en S₂O₄²⁻ et formerait H₂S₂O₄ après protonation. En effet, l'anion radical du 4CzIPN est capable de réduire SO₂ (E_{red}

= -0,8 V) en $\text{SO}_2^{\bullet-}$ pour conduire par dimérisation à l'anion dithionite $\text{S}_2\text{O}_4^{2-}$.¹⁰⁴ Cette seconde hypothèse expliquerait l'acidification du milieu, et justifierait le rôle de K_2CO_3 .

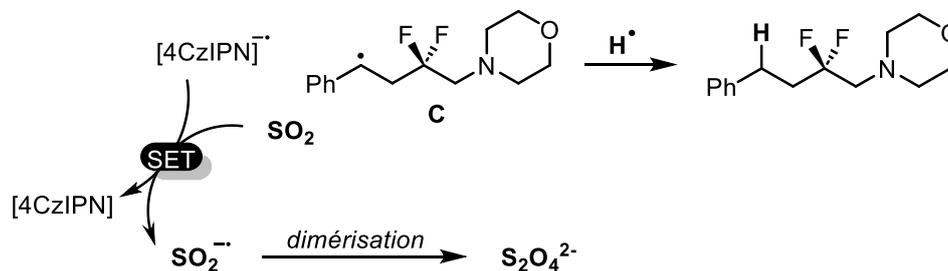


Schéma 99. Hypothèse 2 : Formation du produit *via* HAT et réduction de SO_2

La toute dernière hypothèse que l'on ne peut pas exclure serait une réaction radicalaire en chaîne dans laquelle le radical benzylique **C** serait réduit par le sulfinate. Ce mécanisme conduirait à la formation de l'anion **D** et du radical sulfonyle **A** qui évoluerait en radical fluoré **B** (Schéma 100). Le carbanion benzylique serait ensuite protoné dans le milieu pour conduire au produit.

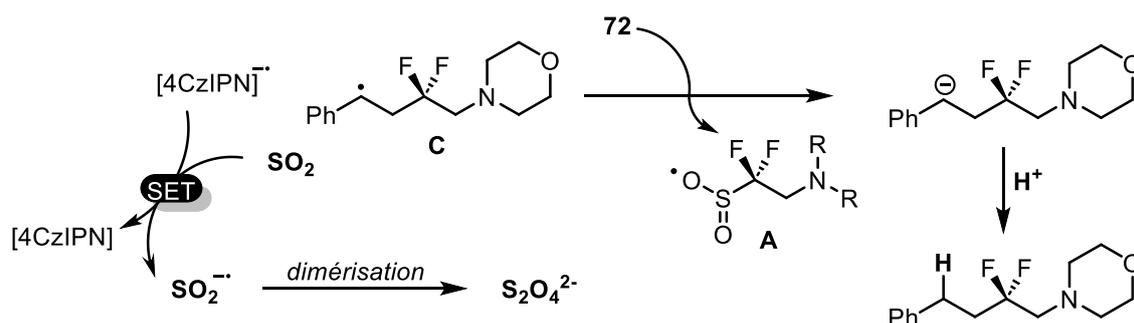


Schéma 100. Hypothèse 3 : Mécanisme radicalaire en chaîne

4.3.2. Influence de la lumière sur la réaction

Pour débiter les études mécanistiques, l'expérience On/Off est une réaction facile à mettre en place et permet de donner une première information sur le caractère photocatalytique ou radicalaire en chaîne de la réaction. Dans le cas d'une réaction photocatalytique, la présence de la lumière est indispensable pour que la réaction évolue puisque le photocatalyseur est impliqué dans le mécanisme tout au long du processus. Cependant une réaction peut également être seulement photoinitiée, l'étape photochimique sert alors uniquement d'étape d'initiation, pour générer le radical initial. Cette expérience est

¹⁰⁴ Knittel, D. J. *Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1985**, 195 (2), 345–356.

une indication pour la suite des études mais ne peut pas permettre de trancher entre ces deux processus.

Notre réaction modèle, entre le styrène et le sulfinate **72**, catalysée par le 4CzIPN est réalisée dans un tube RMN dans le DMSO-*d*₆. Ainsi, la solution est irradiée de façon intermittente à intervalle régulier de 20 minutes (Figure 22). Le tube est alors analysé en RMN ¹H toutes les 20 minutes. Nous pouvons remarquer que la présence de la lumière est indispensable pour que la réaction évolue. Le mécanisme de la réaction serait alors plutôt photocatalytique que radicalaire en chaîne.

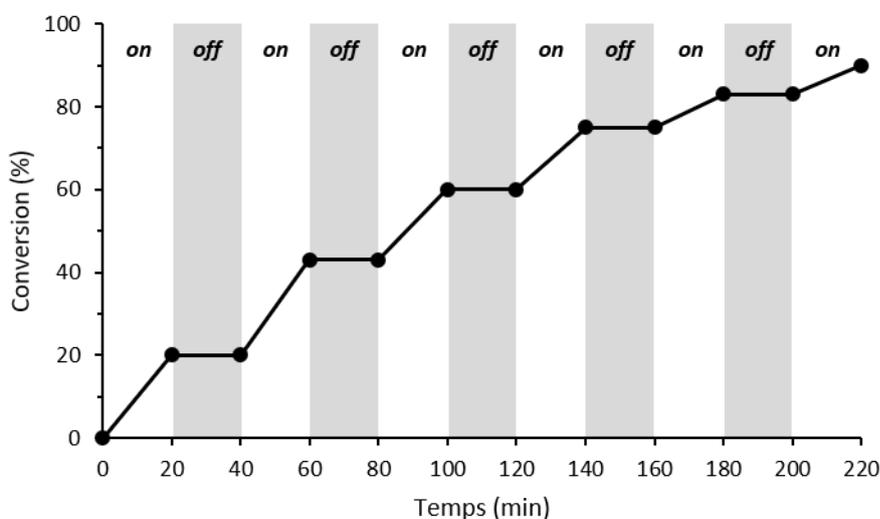


Figure 22. Expérience On-Off

Pour confirmer ces observations, et apporter une preuve de mécanisme, il convient de déterminer le rendement quantique de la réaction.

Le rendement quantique de la réaction, appelé aussi rendement photochimique, est le rapport entre le nombre d'événements reproductibles, ici le nombre de moles de produit formé, et le nombre de photons absorbés au cours de la réaction, qui peut être modélisé par l'équation suivante où *t* correspond au temps de réaction et *f*, la fraction de lumière absorbée par le photocatalyseur à la longueur d'onde de la lampe.

$$\text{Rendement quantique : } \phi = \frac{\text{mol de produit}}{\text{flux de photon} * t * f}$$

Si ϕ est très inférieur à 1, la réaction est dite photocatalytique puisqu'il est nécessaire de régénérer le photocatalyseur pour former une nouvelle molécule de produit. Si ϕ est supérieur à 1, la réaction est qualifiée de radicalaire en chaîne où le photocatalyseur joue uniquement le rôle d'initiateur pour générer la première espèce radicalaire.

Dans un premier temps, il est nécessaire de déterminer le flux de photon en utilisant un actinomètre chimique. Ce dernier est sélectionné en fonction de la longueur d'onde de la LED utilisée. L'expérience étant réalisée à 425 nm, nous avons choisi le ferrioxolate de potassium qui est un des actinomètres les plus utilisés et facile d'utilisation.¹⁰⁵

Une fois le flux de photon déterminé par spectrométrie UV, nous avons réalisé des réactions sur une durée de 20 minutes, en utilisant le trifluorométhoxybenzène comme étalon interne, dans les conditions réactionnelles standard. Cette procédure a été réalisée avec le styrène, le butylvinyl éther et l'acrylate d'éthyle pour s'assurer que la nature du substrat n'influence pas le mécanisme de la réaction. Par RMN du fluor, la quantité de produit formé nous donne un rendement quantique largement inférieur à 1 pour les trois substrats (Tableau 18). Ainsi, ce résultat indique un mécanisme photocatalytique et confirme les observations de l'expérience On/Off.

Substrat	Styrène	Butylvinyl éther	Acrylate d'éthyle
ϕ	$9.19.10^{-3}$	$1,09.10^{-2}$	$1.08.10^{-3}$

Tableau 18. Rendement quantique à partir de trois alcènes

Maintenant que la nature du mécanisme a été déterminée, il convient de s'intéresser à la formation des espèces radicalaires intermédiaires mises en jeu.

4.3.3. Expérience de Stern-Volmer

Si les potentiels redox du 4CzIPN et ceux mesurés pour l'aminosulfinate **72** permettent d'envisager raisonnablement une oxydation du sulfinate par le photocatalyseur, une expérience de Stern-Volmer pourra confirmer cette hypothèse. Cette méthode met en relation l'intensité mesurée en UV/VIS du photocatalyseur et la concentration d'une substance appelée désactiveur (quencher en anglais). A concentration fixe d'une solution contenant le photocatalyseur, on ajoute successivement une quantité connue de sulfinate. Une décroissance progressive de la luminescence est mesurée en fonction de la quantité de sulfinate introduite (Figure 23). Cette procédure est répétée en remplaçant le sulfinate par le

¹⁰⁵ Cismesia, M. A.; Yoon, T. P. *Chem. Sci.* **2015**, 6 (10), 5426–5434.

styrène. A l'inverse, l'intensité d'émission est peu modifiée lors de l'ajout de différentes concentrations d'une solution de styrène.

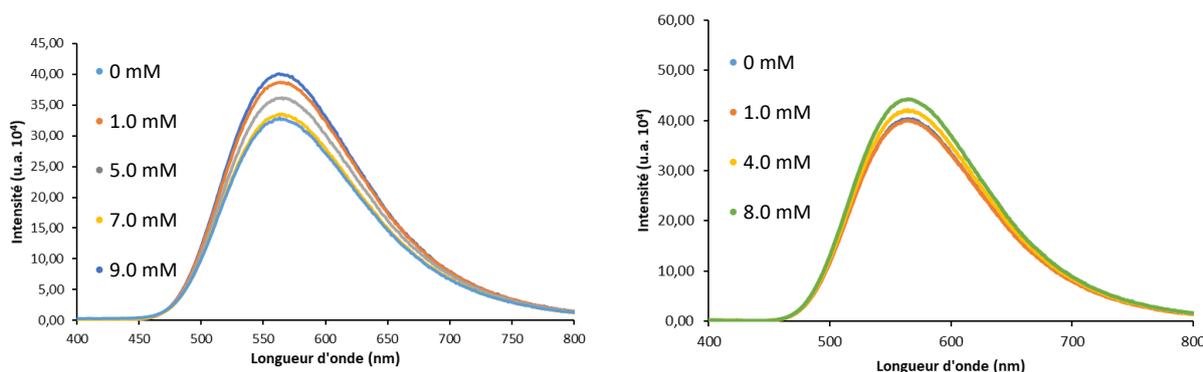


Figure 23. Diminution de l'intensité lumineuse émise par le 4CzIPN en présence du sulfinate **72** (graphique de gauche) ou du styrène (graphique de droite)

La droite de Stern-Volmer peut alors être tracée (Figure 24). Elle correspond au rapport entre I_0 , l'intensité mesurée sans quencher, et I , l'intensité mesurée en présence de quencher, en fonction de C_{quencher} , la concentration des réactifs. La droite s'exprime selon l'équation suivante où τ correspond au temps de vie de l'état excité du photocatalyseur et k_q , l'efficacité du quencher :

$$\frac{I_0}{I} = k_q \times \tau \times C_{\text{quencher}}$$

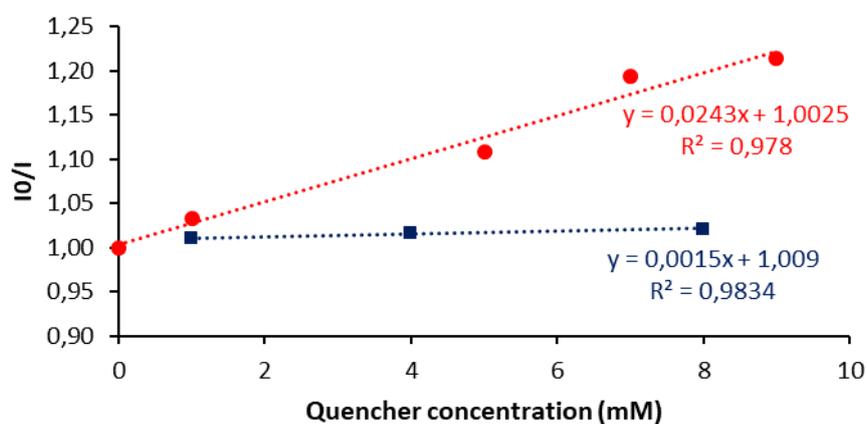
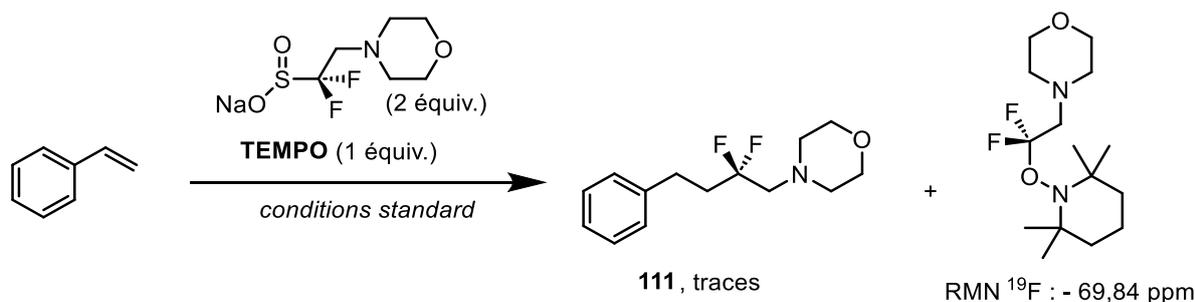


Figure 24. : Courbe de Stern-Volmer du sulfinate **72** (rouge) et du styrène (bleu)

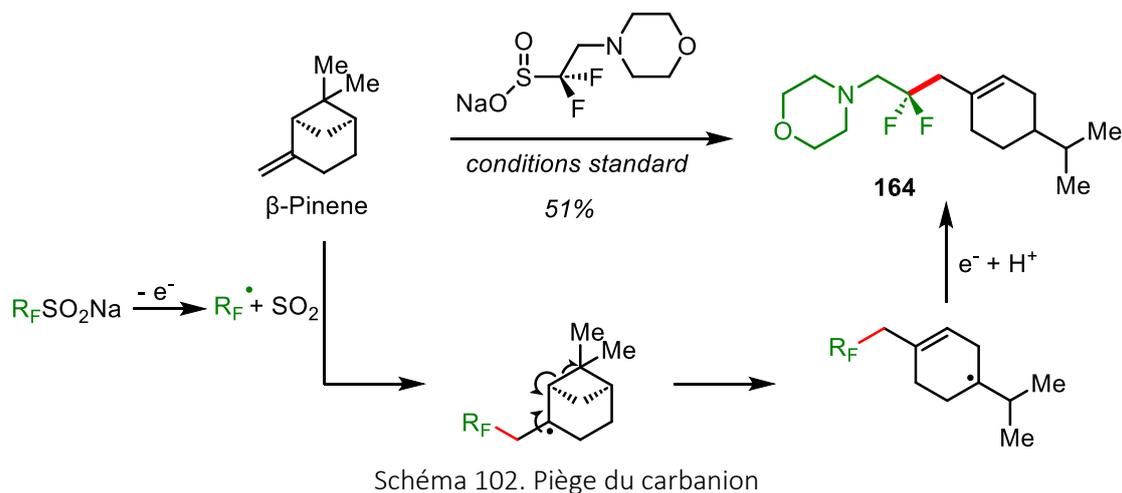
On peut remarquer que seul le sulfinate réagit avec le photocatalyseur, le styrène n'est ni oxydé, ni réduit par le photocatalyseur. Ceci confirme bien que la première étape est une oxydation du sulfinate, comme attendu.

4.3.4. Mise en évidence de la formation de radicaux

L'hypothèse mécanistique sur la formation d'un radical difluoré intermédiaire a pu être appuyée en réalisant la réaction en présence de TEMPO, utilisé comme piège à radicaux (Schéma 101). La réaction est inhibée, et des traces du produit sont observées, mais le produit fluoré majoritaire correspond à l'addition du radical sur le TEMPO.

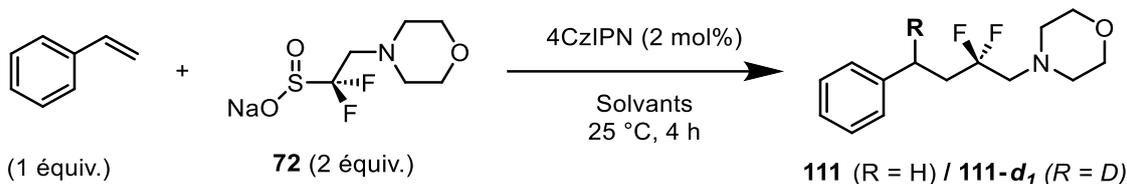


Dans une seconde expérience, nous avons piégé le radical avec du β -pinène de manière à observer ou non une évolution du radical intermédiaire (radical clock). L'addition réalisée sur le β -pinène ne s'arrête pas au produit d'addition observé dans les autres cas, mais conduit à la formation du composé **164**. Ce dernier est issu de l'ouverture du cyclobutane, qui nous a permis de confirmer la formation d'un radical fluoré (Schéma 102).



Enfin, nous avons étudié la dernière étape du mécanisme mis en jeu pour la formation du produit final à partir du radical benzylique carboné obtenu après addition du radical fluoré. La réaction réalisée dans du DMSO- d_6 conduit uniquement au composé non deutéré, alors que celle réalisée en présence de D₂O conduit majoritairement produit deutéré **111-d₁** et **111** dans un rapport 4:1. Le premier test montre qu'il n'y a pas de transfert radicalaire d'un atome

d'hydrogène du DMSO sur le radical (HAT), tandis que la seconde démontre bien qu'il y a formation d'un carbanion qui est ensuite protoné par le D₂O (Tableau 19).



Entrée	Solvants	Rendement (%)	Ratio 111/111-d ₁ ^b
1	DMSO-d ₆ (2 mL)	85	1 : 0
2	DMSO (2 mL) + D ₂ O (10 équiv.)	77	1 : 4

^a Rendement isolé. ^b Ratio déterminé par RMN ¹³C et ¹H.

Tableau 19. Piégeage du carbanion benzylique

Une réaction additionnelle pour démontrer le passage par un carbanion a été réalisée dans les conditions standard en présence de CO₂ dans le milieu réactionnel (Schéma 103). Dans ce cas, l'acide aminé difluoré **165** a été isolé avec un rendement de 53%, résultant de l'addition du carbanion sur le CO₂. L'expérience réalisée avec l'adduit de Baylis-Hillman (Composé **152**, Schéma 94) confirme aussi le passage par un carbanion puisque nous avons observé une réaction d'élimination de type E1_{CB}.

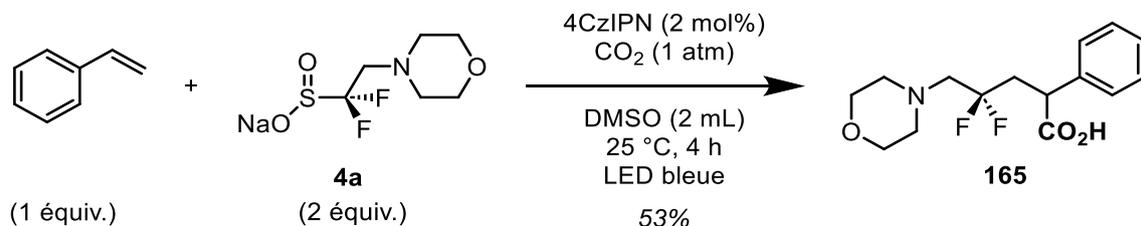


Schéma 103. Piégeage du carbanion en présence de CO₂

Un dernier essai a été réalisé avec le NFSI comme source d'électrophile (Schéma 104). Dans ce cas, la réaction ne conduit pas à la formation du produit souhaité, mais à celle du fluorure de sulfonyle issu du sulfinate.

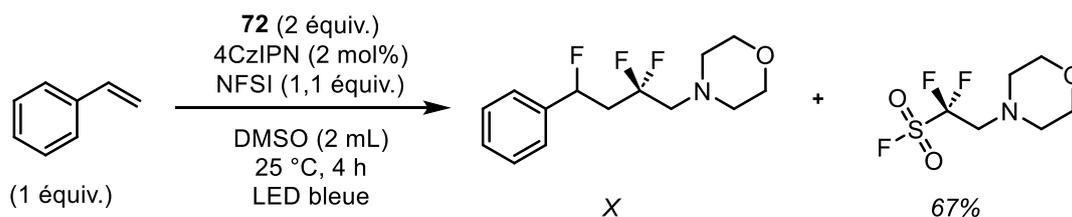
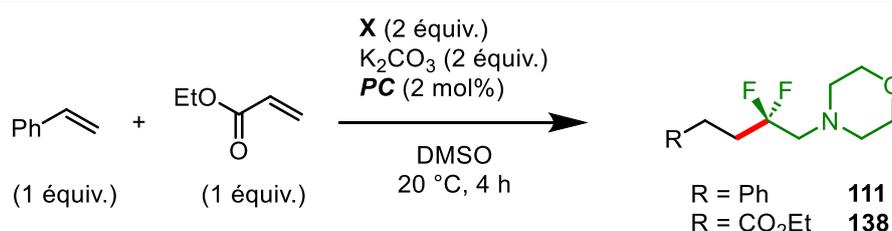


Schéma 104. Essai pour piéger le carbanion en présence de NFSI

4.3.5. Expériences de compétition

Des expériences supplémentaires ont été menées pour souligner l'importance des potentiels rédox. Dans un premier temps, la réaction a été réalisée en présence de deux alcènes de natures différentes : le styrène et l'acrylate d'éthyle. Lorsque la réaction est réalisée en présence de 4CzIPN, l'addition du radical difluoré a lieu majoritairement sur le styrène (Entrée 1, Tableau 20). Par contre lorsque l'on utilise le Ru(Phen)₃ seul le produit issu de l'addition du radical sur l'acrylate est observé. Comme mentionné au début de cette étude la réaction d'addition du radical sur le styrène échoue en présence de Ru(Phen)₃, catalyseur pas suffisamment réducteur pour réduire le radical benzylique. Cette sélectivité s'explique par le fait que seul le radical de l'acrylate d'éthyle peut être réduit par le Ru(Phen)₃ et non le radical benzylique ($E_{1/2}^{\text{red}} = -1.43 \text{ V}$ (vs SCE) pour $^{\bullet}\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}/^{-}\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$; $E_{1/2}^{\text{red}} = -0.63 \text{ V}$ (vs SCE) pour $^{\bullet}\text{CH}_2\text{Ph}/^{-}\text{CH}_2\text{Ph}$).^{106,107}



Entrée	PC	$E_{1/2}(\text{P/P}^-) / E_{1/2}(\text{*P/P}^-)$	Ratio ^a		Rendement (%) ^b	
			111	138	111	138
1	4CzIPN	- 1,21 / + 1,35	78	22	66	29
2	Ru(phen) ₃	- 0,91 / + 0,99	1	99	-	44

^a Ratio déterminé par RMN du fluor. ^b Rendement isolé, calculé à partir du substrat de départ correspondant.

Tableau 20. Réactions de compétition

4.3.6. Mécanisme envisagé

A travers ces expériences, un certain nombre de preuves mécanistiques a pu être confirmé, et elles nous permettent de suggérer un mécanisme probable. En premier lieu, la réaction réalisée avec le β -pinène nous a permis de confirmer la formation de radicaux

¹⁰⁶ Wayner, D. D. M.; McPhee, D. J.; Griller, D. J. *Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 132–137.

¹⁰⁷ Bortolamei, N.; Isse, A. A.; Gennaro, A. *Electrochim. Acta* **2010**, 55, 8312–8318.

difluoroalkyles. L'expérience on/off et le calcul du rendement quantique confirme le caractère photocatalytique de la réaction plutôt que radicalaire en chaîne.

Les études de voltamétrie cyclique couplées aux expériences de Stern-Volmer mettent en évidence que l'oxydation de la fonction sulfinate par le photocatalyseur a lieu pour donner l'intermédiaire **A** (Schéma 105). Ce dernier évolue en radical difluoré **B** par élimination du SO_2 . Après addition de **B** sur le styrène, le radical benzylique **C** est réduit pour donner le carbanion **D**. Cette étape permet de régénérer le photocatalyseur par transfert d'un électron. L'intermédiaire **D** a été mis en évidence par les réactions réalisées en présence de D_2O et de CO_2 , qui ont conduit respectivement aux produits deutérés et à l'acide aminé. La protonation par l'eau résiduelle dans le milieu conduit au produit aminodifluoroalkylé.

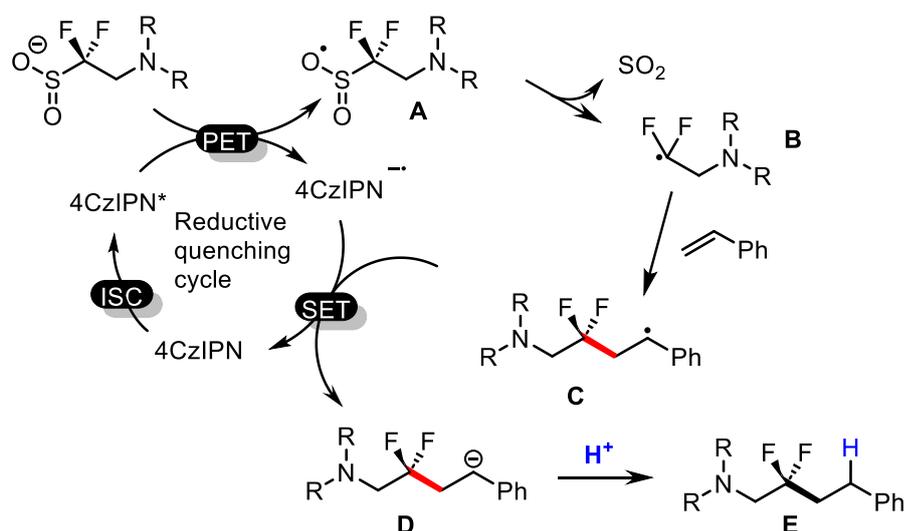
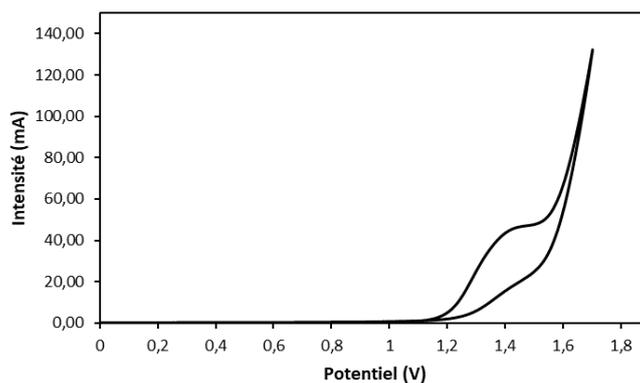


Schéma 105. Mécanisme de la réaction d'hydroaminodifluoroalkylation.

4.3.7. Oxydation de l'amine

Précédemment, nous avons insisté sur l'importance d'avoir un potentiel inférieur au potentiel d'oxydation de l'amine pour le catalyseur de manière à former sélectivement le radical β -fluoroaminé. Il était également essentiel de s'assurer que le potentiel d'oxydation de l'atome d'azote du produit n'était pas inférieur à celui du réactif engagé (le sulfinate). Nous avons mesuré son potentiel d'oxydation par voltamétrie cyclique dans le DMSO. Dans ce cas, un potentiel d'oxydation légèrement supérieur au réactif a été observé, mais qui reste dans le même ordre de grandeur ($E_{\text{ox}} = +1,45 \text{ V vs. SCE}$) (Figure 25).

Figure 25. Voltamétrie cyclique du produit **111** dans le DMSO

Comme illustré au cours de notre étude, nous avons observé une dégradation des produits d'addition pour des réactions réalisées avec des temps de réactions supérieurs à quatre heures. Nous avons souhaité savoir si le photocatalyseur était responsable de la formation de produits secondaires observés dans ces cas. Nous avons engagé le produit de réaction **111** en présence de 4CzIPN dans le DMSO et sous irradiation pendant 12 h (Schéma 106). Cependant, aucune dégradation du produit n'a été observée. La formation du sous-produit difluorométhylé de dégradation du produit d'addition ne serait donc pas liée uniquement à la présence du PC mais aux conditions expérimentales utilisées lors de la réaction d'hydroaminofluoroalkylation.

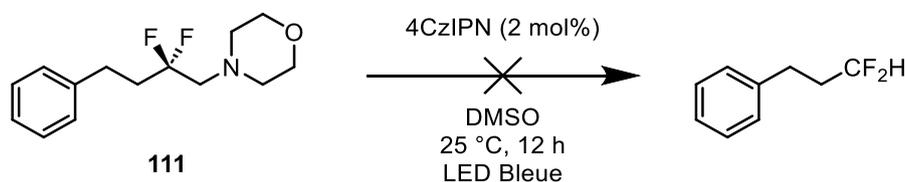


Schéma 106. Essai d'oxydation de l'atome d'azote de l'amine

Pour expliquer la formation du composé difluorométhylé HCF_2 issu de ruptures de liaisons carbone-carbone à partir du produit d'addition, il est indispensable de passer par un état oxydé de l'atome d'azote de l'amine (Schéma 107).^{108,109} Ainsi, après oxydation de l'atome d'azote, le radical cation formé peut évoluer selon deux possibilités. Soit il y aurait perte d'un radical H^\bullet , pour former un iminium, soit il y aurait perte d'un proton pour former le radical α -aminoalkyle.

¹⁰⁸ Hu, J.; Wang, J.; Nguyen, T. H.; Zheng, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9 (1), 1977–2001.

¹⁰⁹ Beatty, J. W.; Stephenson, C. R. J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48 (5), 1474–1484.

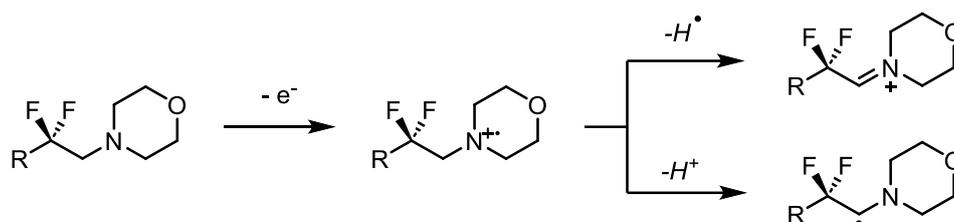
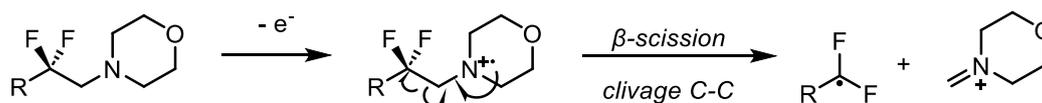


Schéma 107. Dégradation du produit par l'oxydation de l'atome d'azote

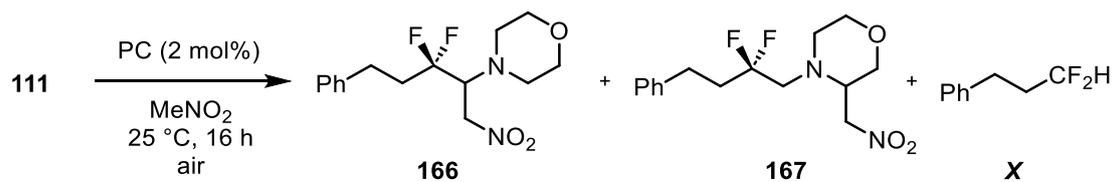
La troisième possibilité serait la formation du radical centré sur le carbone *gem*-difluoré au lieu de la perte d'un radical H^\bullet par un β -scission (Schéma 108).

Schéma 108. Hypothèse n°3 : formation d'un radical *gem*-difluoré

De manière à déterminer si un iminium est formé au cours de la réaction, nous avons tenté de réaliser une réaction de Henry dans des conditions photocatalytiques.¹¹⁰ Ainsi, de nouveaux essais ont été menés avec deux photocatalyseurs ayant un caractère oxydant différent dans le nitrométhane à l'air libre.

Dans le cas du 4CzIPN, le réactif de départ a totalement disparu après 16 h de réaction pour former un mélange (62:35) de deux produits issus de l'addition du nitrométhane sur les deux intermédiaires iminiums possibles (Entrée 1, Tableau 21). En utilisant un photocatalyseur avec un pouvoir oxydant inférieur, ici l'éosine Y, un mélange de **166** et **167** est observé en plus du substrat de départ **111** (Entrée 2). Dans les deux cas, le produit de dégradation difluorométhylé est observé mais en très faible quantité. Les produits résultant de la réaction d'aza-Henry mettent en évidence la formation de l'ion iminium et son piégeage par l'anion du nitrométhane. En plus de son aspect mécanistique, cette réaction ouvre des portes quant à la fonctionnalisation des β -fluoroamines.

¹¹⁰ Condie, A. G.; González-Gómez, J. C.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (5), 1464–1465.



Entrée	PC	$E_{1/2} (^*P/P^{\cdot-})$	Conversion (%) ^a			
			111	166	167	X
1	4CzIPN	+ 1,35 V	-	62	35	3
2	Eosin Y	+ 1,18 V	28	47	23	2

^a Conversion par RMN ¹⁹F.

Tableau 21. Piégeage de l'iminium

A partir de ces essais préliminaires, nous avons proposé un mécanisme pour tenter d'expliquer la formation du produit difluorométhylé (Schéma 109). Le radical α -aminé **A** serait formé par PET entre le 4CzIPN à l'état triplet et le produit de réaction. La perte d'un proton conduirait alors à l'iminium **B** qui réagirait avec l'eau résiduelle du milieu pour former un hémiaminal **C**. Cet hémiaminal instable dans le milieu conduirait au formamide **D** et au produit difluorométhylé après protonation de l'anion intermédiaire formé. La seconde hypothèse qui ne peut être écartée à ce stade serait une β -scission à partir du radical α -aminé **A** qui conduirait au radical difluorométhyle **E** et de l'iminium **F**. Ce radical difluorométhyle conduirait au produit HCF₂ par une réaction de HAT avec le DMSO. Pour fermer le cycle photocatalytique, le photocatalyseur est régénéré par réduction du SO₂, sous-produit de l'oxydation du sulfinate, pour conduire à l'anion dithionite.

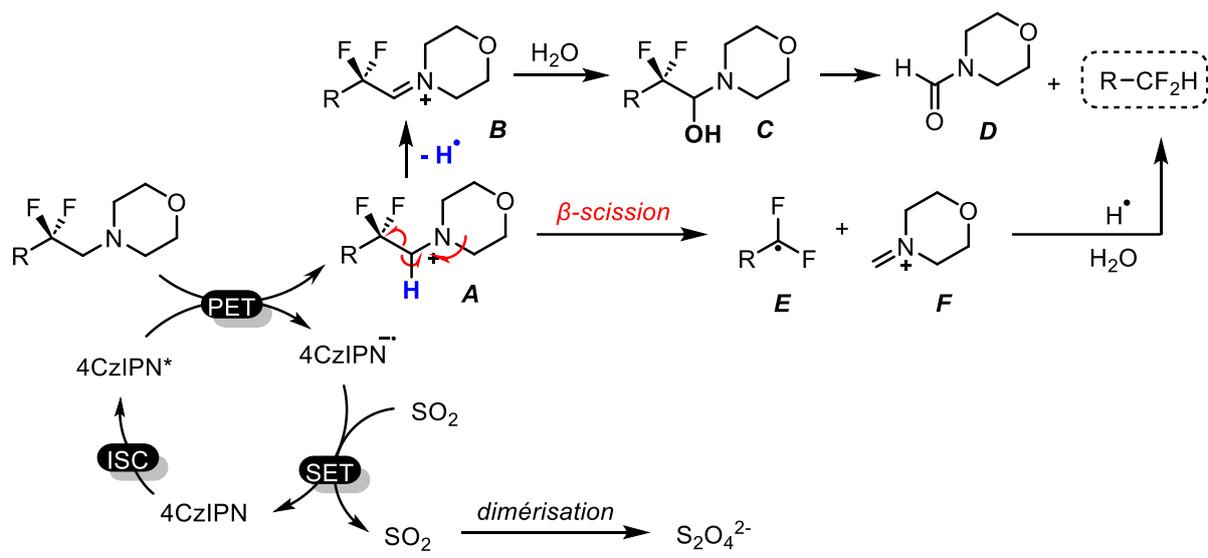


Schéma 109. Mécanisme proposé pour la formation du produit difluorométhylé

4.4. Extensions de la réaction à d'autres accepteurs de radicaux

L'hydroaminofluoroalkylation d'alcènes a été largement exploré au cours de ce chapitre, par la suite nous nous sommes intéressés à la fonctionnalisation d'imines et de diazènes dans l'objectif d'accéder à des diamines fonctionnalisées. Celles-ci pourraient être employées comme précurseur d'amino-acides modifiés, ou encore comme organocatalyseurs.

4.4.1. Aminofluoroalkylation de liaison C=N et N=N

A notre connaissance, la seule méthode de fluoroalkylation radicalaire photocatalysée d'imine a été la méthode développée par Maestro et Alemán, en utilisant le difluorométhyle sulfinate de zinc en présence de Rhodamine 6G (Schéma 110). La fonctionnalisation par le groupe $-CF_2H$ est intéressante mais se limite malheureusement au motif difluorométhyle.

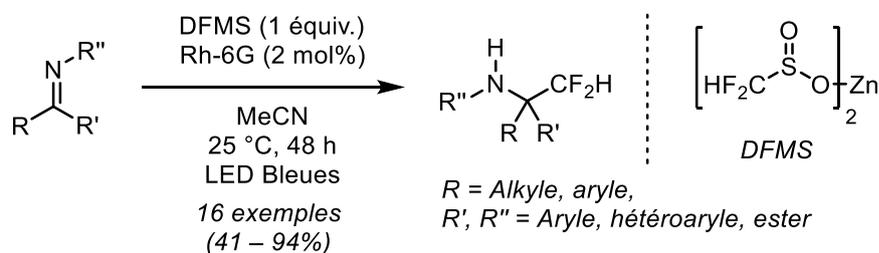


Schéma 110. Difluorométhylation photocatalysée d'imine par l'équipe d'Alemán

A partir de cet exemple, nous avons tenté d'introduire une fonction β -difluoroamine sur des imines. Plusieurs solvants ont été testés pour cette réaction en utilisant le l'aminodifluorosulfinate **72**. Contrairement aux travaux de Aleman, la réaction ne fonctionne

pas en l'absence d'une base. En effet, en présence de K_2CO_3 , le produit d'addition, la diamine **168**, a été obtenu avec un rendement de 43% dans le DMSO. Le meilleur rendement a été obtenu dans l'acétonitrile pour atteindre 57% (Tableau 22). Ce premier exemple, est le seul exemple de synthèse de diamines β -difluorées par voie radicalaire. Ce résultat préliminaire nous a incité à tester aussi les diazènes comme accepteurs de radicaux.

Entrée	Solvant	Conditions	Rendement
1	DMSO	-	0%
2	DMSO	K_2CO_3 (2 équiv.)	43%
3	MeCN	K_2CO_3 (2 équiv.)	57%
4	DMF	K_2CO_3 (2 équiv.)	23%

^a Rendement isolé

Tableau 22. Optimisation de la réaction d'hydroaminodifluoroalkylation sur une imine

Dans les conditions développées pour les imines, nous nous sommes ensuite intéressés à la fluoroalkylation de diazène. Cet intérêt a été motivé par le nombre très limité de méthodes pour accéder au motif $N-R_F$ et la possibilité de diversifier ce motif fluoré. En 2020, le groupe de Schoenebeck a reporté une méthode pour accéder au motif $N-N-CF_3$ à partir d'amines NCF_3 *via* le fluorure d'acyle (Schéma 111).¹¹¹

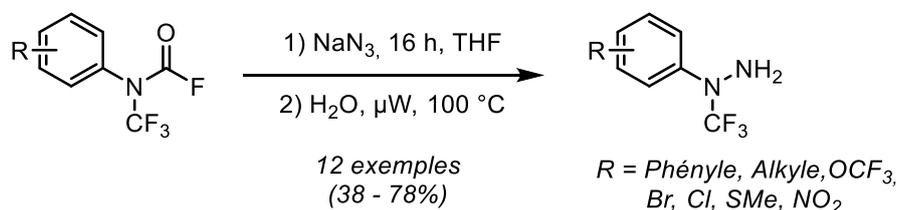


Schéma 111. Travaux de Schoeneck

A par cette méthode, seule l'équipe de Crouse a reporté une méthode de trifluorométhylation radicalaire d'azodicarboxylates pour accéder directement aux hydrazines

¹¹¹ Bouayad-Gervais, S.; Scattolin, T.; Schoenebeck, F. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59 (29), 11908–11912.

correspondantes.¹¹² Dans ce cas, le radical fluoré est généré par oxydation au TBHP du réactif de Langlois dans le DMSO (Schéma 112). Il est à noter qu'un sous-produit est observé résultant d'une réaction de trifluorométhylsulfonylation.

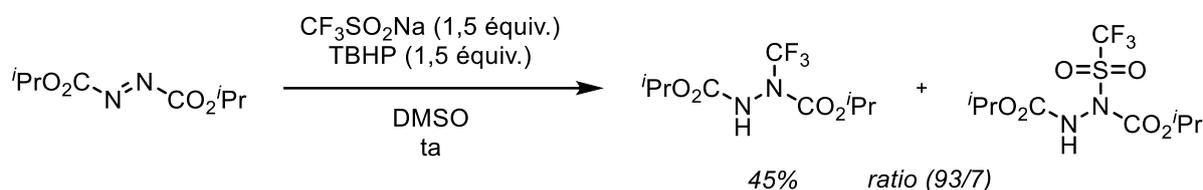
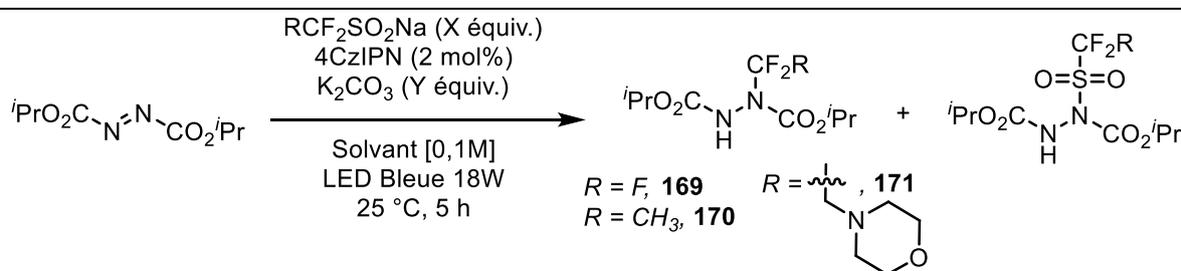


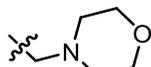
Schéma 112. Trifluorométhylation d'un diazène par l'équipe de Crousse

Dans un premier temps, nous nous sommes demandé s'il était possible de réaliser cette réaction dans des conditions photocatalytiques. Nous avons alors remplacé le TBHP par un photocatalyseur, le 4CzIPN. En utilisant 1,5 équivalent de sulfinat dans le DMSO (Entrée 1, Tableau 23), nous avons réussi à former le produit attendu **169** avec un rendement de 40%, malgré une disparition totale du sulfinat. L'augmentation du nombre d'équivalent de sulfinat ou la présence de K_2CO_3 ne permet pas d'augmenter le rendement (Entrée 2 et 3). Il est important de noter que le sous-produit trifluorométhylsulfonylé n'est pas observé dans ce cas. Nous avons ensuite essayé d'élargir la méthode à d'autres sulfinates. Si l'hydrazine N-N-CF₂H a pu être observée en RMN du fluor, elle n'a pu être isolée (Entrée 4). En revanche l'utilisation du CH₃CF₂SO₂Na a permis de conduire au composé **170** difluoroéthylé avec un rendement de 57%. Le sous-produit N-difluoroéthyl-sulfonylé est observé uniquement lorsque la réaction est réalisée dans l'acétonitrile (Entrée 6). Enfin, un essai a été réalisé avec un aminodifluorosulfinate. Dans ce cas, la réaction semble plus difficile mais permet de conduire à l'hydrazine N-difluoromorpholinoéthylé **171** avec un rendement de 31% (Entrée 7). A notre connaissance, c'est le premier exemple d'acide aza-aminés difluorés.



Entrée	R	X équiv.	Solvant	Y équiv.	Ratio ^a		Rdt (%) ^b
					-CF ₂ R	-SO ₂ CF ₂ R	

¹¹² Cao, T.; Retailliau, P.; Milcent, T.; Crousse, B. *Chem. Commun.* **2021**, 57 (80), 10351–10354.

1	F	1,5	DMSO	0	100	0	40
2	F	2	DMSO	0	100	0	38
3	F	1,5	DMSO	2	100	0	38
4	H	1,5	DMSO	0	95	5	-
5	CH ₃	1,5	DMSO	0	99	1	57
6	CH ₃	1,5	MeCN	0	90	10	-
7		1,5	DMSO	0	100	0	31

^a Ratio déterminé par RMM du fluor. ^b Rendement isolé.

Tableau 23. Optimisation de la réaction d'hydroaminodifluoroalkylation sur un diazène

4.4.2. Fluorophosphonoalkylation à partir de sulfinate

L'incorporation de groupement fluorophosphonylé sur des alcènes a également été exploré. Quelques essais ont été tentés à partir des sulfinates **104** et **46**. En utilisant le styrène comme accepteur, les fluorophosphonates **172** et **173** ont été obtenus avec des rendements proches de 70%. Dans le cas de la cyclopentenone, le produit d'addition est obtenu avec un rendement de 61%. Ces exemples figurent parmi les seuls exemples d'addition de radicaux fluorophosphonylés dans des conditions oxydantes, contrairement aux précurseurs de radicaux halogénés. Il est à noter que les rendements obtenus dans notre cas sont comparables aux rendements observés à partir des halogénures correspondants (Schéma 113).¹⁰³

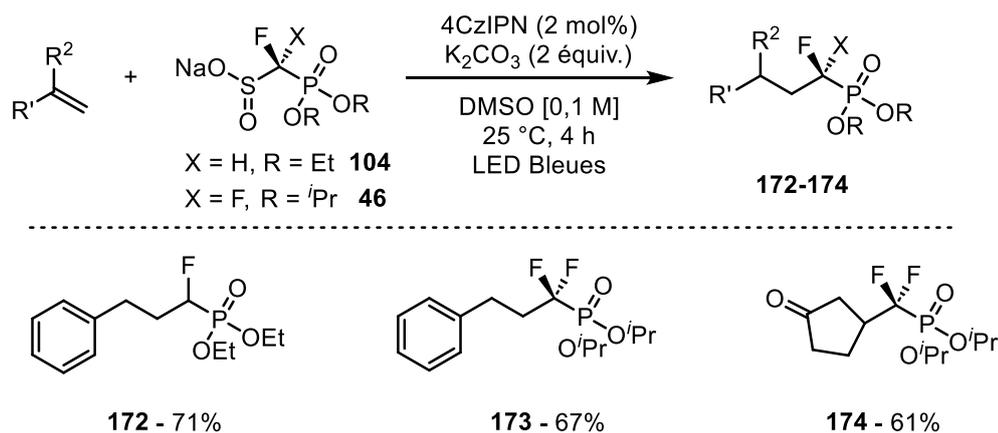


Schéma 113. Hydro(di)fluorophosphonylalkylation d'alcènes

5. Aminodifluoroalkylation d'hétérocycles

5.1. Etat de l'art de la fluoroalkylation d'hétérocycles à partir de sulfinates

5.1.1. Oxydation du sulfinate par un peroxyde

Comme évoqué précédemment, Baran fait figure de pionnier avec le développement de nombreuses méthodes de trifluorométhylation et difluorométhylation de composés hétérocycliques.

Cette méthode a été étendue, en collaboration avec le groupe de Shabat, à un nouveau sulfinate fluoré, comportant une fonction difluoroalkylacétale.¹¹³ Par une réaction en un pot, le radical fluoroalkylé est introduit sur l'hétérocycle suivi de l'hydrolyse de la fonction acétal pour conduire à la cétone correspondante (Schéma 114).

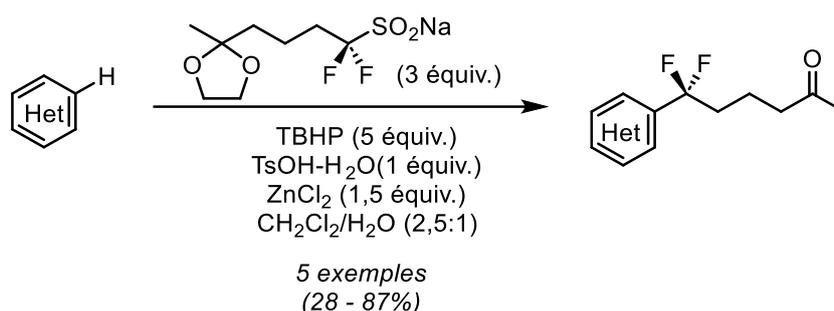


Schéma 114. Fluoroalkylation d'hétérocycles par l'équipe de Shabat

En adaptant les conditions, l'équipe de Gopalakrishnan a développé une méthode sélective d'alkylation en C2 de l'histidine d'un peptide non protégé à partir de sulfinates disponibles commercialement (Schéma 115).¹¹⁴ Cette méthode a permis d'obtenir plusieurs analogues fluorés dont les auteurs ont pu étudier la relation structure-activité.

¹¹³ Gnaim, S.; Scomparin, A.; Li, X.; Baran, P. S.; Rader, C.; Satchi-Fainaro, R.; Shabat, D. *Bioconjugate Chem.* **2016**, 27 (9), 1965–1971.

¹¹⁴ Noisier, A. F. M.; Johansson, M. J.; Knerr, L.; Hayes, M. A.; Drury III, W. J.; Valeur, E.; Malins, L. R.; Gopalakrishnan, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58 (52), 19096–19102.

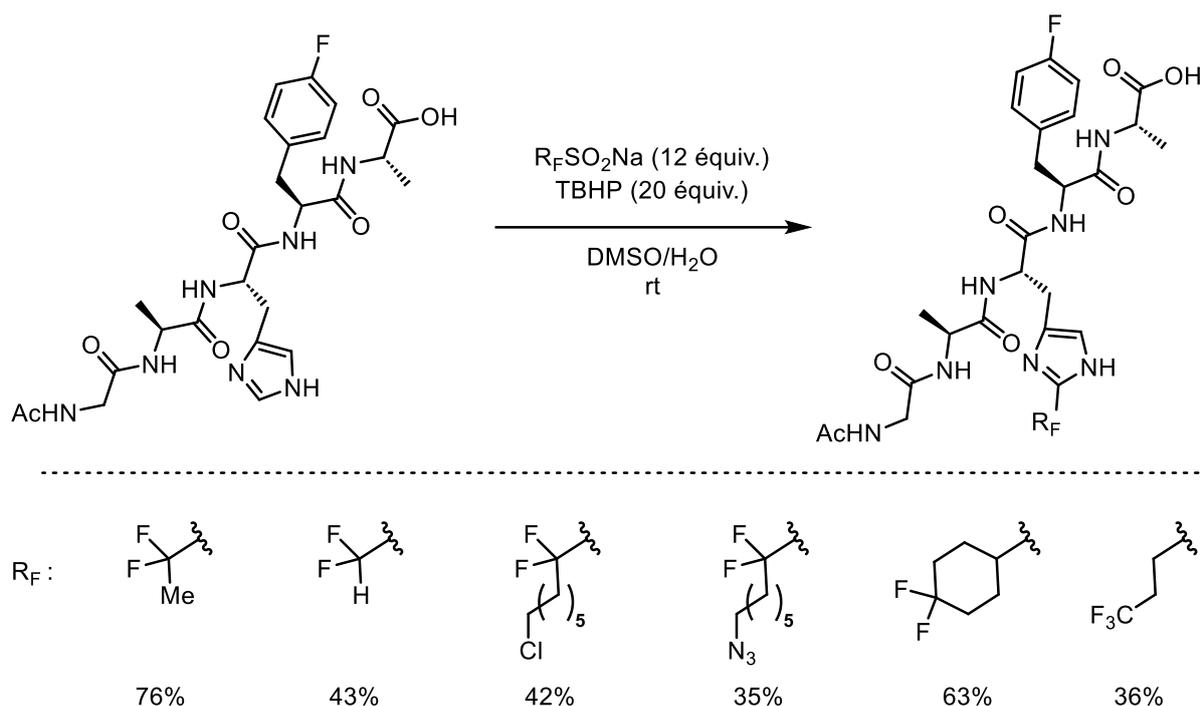


Schéma 115. Fluoroalkylation de l'histidine à partir de la méthode de Baran

Cette méthode supporte divers groupes fonctionnels et permet l'introduction tardive de groupements fluorés. Néanmoins, elle souffre d'une limitation majeure : les conditions réactionnelles nécessitent un large excès de sulfonates et de TBHP.

5.1.2. Oxydation induite par photocatalyse

La formation de radicaux fluorés par photocatalyse à partir de sulfonates est une alternative à l'emploi d'oxydant chimiques comme les peroxydes. Zhang et Deng ont développé une méthode de difluorométhylation de dérivés de la coumarine sous irradiation de LED bleues en présence d'une quantité catalytique d'éosine Y à partir du sulfonate HCF_2SO_2Na (Schéma 116). Cette méthode conduit à la coumarine difluorométhylée avec de bons rendements et tolère un grand nombre de groupes fonctionnels sur la coumarine.¹¹⁵

¹¹⁵ Dai, P.; Yu, X.; Teng, P.; Zhang, W.-H.; Deng, C. *Org. Lett.* **2018**, 20 (21), 6901–6905.



Schéma 116. Difluorométhylation de dérivés de la coumarine par photocatalyse.

A partir du même sulfinate, Meng et Li ont reporté la difluorométhylation d'un large éventail d'hétéroarènes en présence du rose bengale comme photocatalyseur avec de bons rendements, allant de 25 à 92% (Schéma 117).¹¹⁶

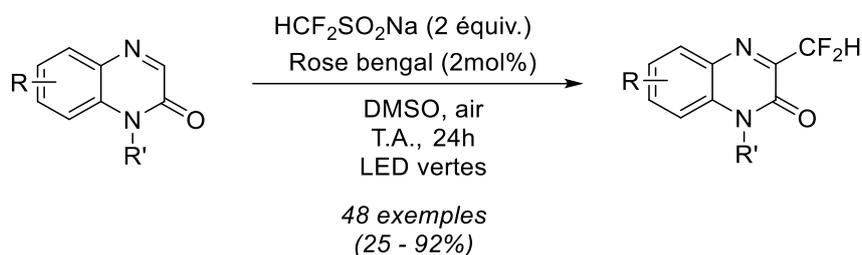


Schéma 117. Difluorométhylation photocatalysée d'hétérocycles

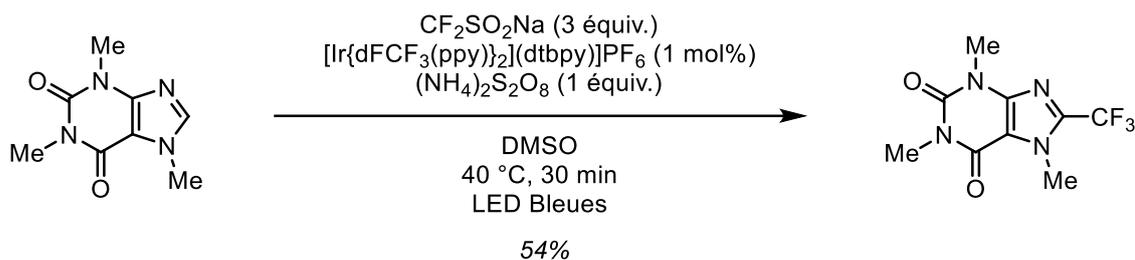
L'oxygène peut être remplacé par le peroxydisulfate comme oxydant. En effet, l'équipe de Noël a reporté la trifluorométhylation de la caféine par voie photocatalytique, en présence d'un catalyseur à l'iridium et de persulfate d'ammonium (Schéma 118).¹¹⁷ Plus récemment, une approche similaire a été employée par B. Xu et ses collaborateurs pour réaliser l'introduction d' α,α -difluoroaryle sur des dérivés de la quinoxaline.¹¹⁸

¹¹⁶ Zhang, W.; Xiang, X.-X.; Chen, J.; Yang, C.; Pan, Y.-L.; Cheng, J.-P.; Meng, Q.; Li, X. *Nat. Commun.* **2020**, *11* (1), 638.

¹¹⁷ Abdiaj, I.; Bottecchia, C.; Alcazar, J.; Noël, T. *Synthesis* **2017**, *49* (22), 4978–4985.

¹¹⁸ Peng, P.; Yang, R.-Y.; Xu, B. *ChemistrySelect* **2022**, *7* (42), e202202870.

2016 - T. Noël



2022 - B. Xu

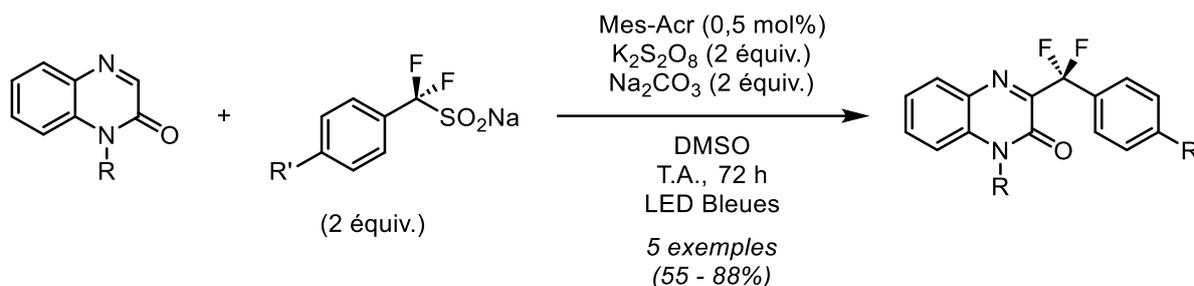


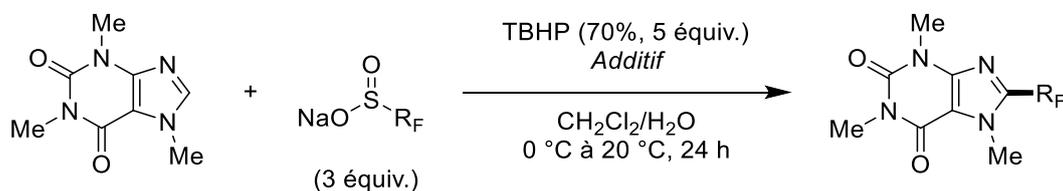
Schéma 118. Exemples de fluoroalkylation en présence d'un photocatalyseur et d'un oxydant

Bien que nécessitant un nombre d'équivalents moindre, ces méthodes n'incluent jusqu'à présent que peu de diversité structurale à partir des sulfinates employés. Ceci peut être lié au milieu très oxydant, limitant la présence de groupes fonctionnels sensibles aux réactions d'oxydation sur les précurseurs de radicaux. C'est notamment le cas des amines.

5.2. Oxydation par voie chimique

Inspirés par les travaux de Baran, nous avons évalué la compatibilité des méthodes développées avec les sulfinates fluorés que nous avons précédemment synthétisés. Les premiers tests ont été menés sur la caféine, en présence de 3 équivalents de sulfinates et de 5 équivalents de TBHP ajoutés goutte à goutte au pousse-seringue dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$. Malheureusement, aucune trace du produit désiré, ni du réactif de départ n'a été observé en présence d'un aminosulfinate qu'il soit monofluoré ou difluoré (Entrée 1 à 4, Tableau 24). La présence de chlorure de zinc et d'APTS permet d'observer des traces du produit (Entrée 5). Nous nous sommes alors interrogés sur la compatibilité des aminosulfinates avec les conditions expérimentales utilisées. Avec le réactif de Langlois ou le difluorométhanesulfinate de sodium il a été possible de fonctionnaliser avec succès la caféine en son analogue fluoré correspondant (Entrée 6 et 7). Ce résultat montre que les aminosulfinates ne sont pas tolérés. Un dernier essai a été mené avec le sulfinate difluoré **107** portant un cycle oxétane. Dans ce cas, la réaction fonctionne mais pour conduire au produit

177 avec un rendement modeste de 17% (Entrée 8). Ces premiers résultats semblent indiquer que l'introduction du groupe fluoroalkylamine à partir de nos sulfinates n'est pas possible dans ces conditions oxydantes.



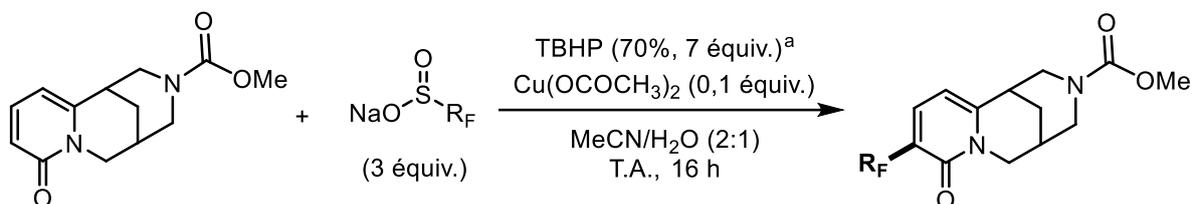
Entrée	Sulfinates	Additif	R _F	Produit	Rendement ^b
1	78	-		-	-
2		TFA (1 equiv.)		-	-
3		-	-	-	-
4	72	TFA (1 equiv.)		-	-
5		APTS (1 equiv.)		-	-
5		ZnCl ₂ (1 equiv.)	-	-	-
6	-	-	CF ₃	175	55%
7	68	-	CF ₂ H	176	32%
8	107	-		177	17%

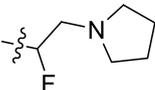
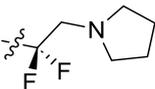
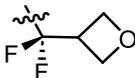
^a Ajout au pousse seringue 2,25 µL/min. ^b Rendement isolé

Tableau 24. Essais de fluoroalkylation de la caféine à partir de différents sulfinates

Des essais de fluoroalkylation ont été menés sur un autre substrat, la cytosine, dans les conditions développées par Langlois, en présence d'une quantité catalytique d'acétate de cuivre, dans un mélange acétonitrile/eau. Les résultats sont comparables à ceux obtenus précédemment avec la caféine. Les dérivés de la cytosine trifluorométhylé **178** et difluorométhylé **179** sont isolés avec des rendements de 77% et 42% (Tableau 25, Entrée 1 et 2). Malheureusement, à nouveau, les tentatives réalisées avec des sulfinates monofluorés et ceux possédant une fonction amine ont échoué (Entrée 3 et 4). De même, les aminosulfinates engagés n'ont pas permis d'obtenir les produits correspondants souhaités (Entrée 5 et 6). Un dernier essai a été réalisé avec le sulfinat **107**. Dans ce cas, il a été possible d'introduire le

groupe difluoroalkylé comportant un oxétane pour conduire au composé **180** avec un rendement de 23% (Entrée 7).



Entrée	Sulfinate	R _F	Produit	Rendement (%) ^[b]
1	-	CF ₃	178	82 (77)
2	68	CF ₂ H	179	42 (30)
3	47	CFHMe	-	-
4	67	CFH ₂	-	-
5	78		-	-
6	79		-	-
7	107		180	48 (23)

^a Ajout au pousse seringue 2,25 $\mu\text{L}/\text{min}$. ^b Rendement brut déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne le 1,4-bis(trichlorométhyl) benzène. Rendement isolé entre parenthèse.

Tableau 25. Essais de fluoroalkylation de la cytosine à partir de différents sulfonates dans les conditions de Langlois

Afin de comparer les conditions développées en présence de TBHP, un dernier essai a été mené avec la méthode Baran (Schéma 119). Dans ce cas, sans catalyse au cuivre, il est impossible d'obtenir le produit **180**.

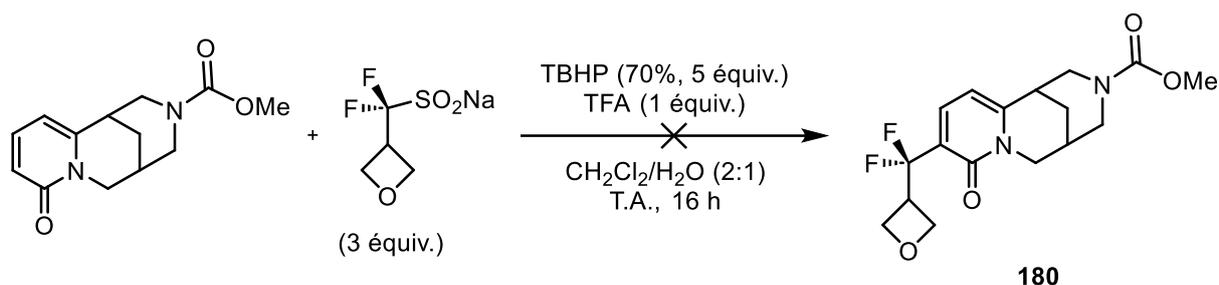
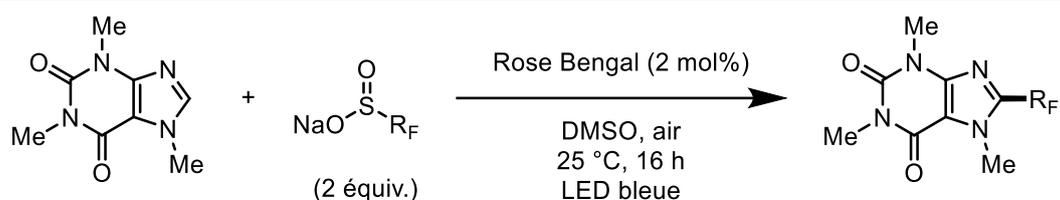


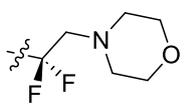
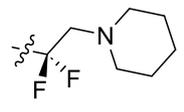
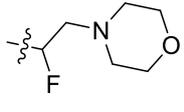
Schéma 119. Fluoroalkylation de la cytosine dans les conditions de Baran

La présence d'un milieu trop oxydant est incompatible avec les sulfinates possédant une fonction amine, ou des sulfinates monofluorés. L'oxydation de l'atome d'azote dans ces conditions semble être l'hypothèse la plus probable. Ces expériences montrent l'importance de contrôler et connaître les potentiels rédox de chaque fonction.

5.3. Oxydation par voie photocatalytique

En s'inspirant des travaux cités dans l'introduction de ce chapitre, nous avons tenté de fonctionnaliser des hétérocycles en utilisant divers photocatalyseurs et les sulfinates fluorés préparés au laboratoire. En utilisant le Rose Bengal (RB) comme photocatalyseur, nous avons pu réaliser la réaction de difluoroalkylation de la caféine avec de bons rendements, déterminée par RMN (Tableau 26, Entrée 1 et 2). Cependant, dès qu'une fonction amine est introduite, les produits sont formés avec des rendements bien plus modérés (Entrée 3 et 4). Ce résultat montre, tout de même, que la réaction n'est pas impossible mais nécessite probablement un lourd travail d'optimisation. Dans le cas de l'aminosulfinate monofluoré, aucune trace du produit n'est observée (Entrée 5). Cette disparité de résultats entre les aminosulfinates monofluorés et difluorés met à nouveau en évidence la nature différente des radicaux.

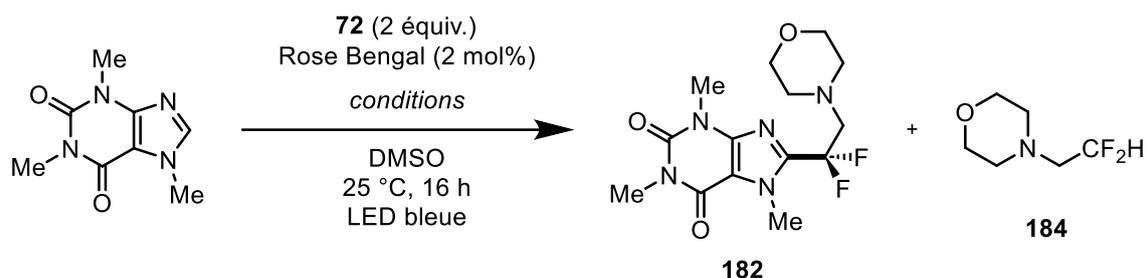


Entrée	Sulfinate	Groupe fluoré R _F	Produit	Rendement RMN ^a
1	68	CF ₂ H	175	50%
2	108	CF ₂ Me	181	78%
3	72		182	10%
4	74		183	33%
5	71		-	-

^a Rendement déterminé par RMN ¹⁹F en utilisant PhOCF₃ comme étalon interne.

Tableau 26. Essais de fluoroalkylation de la caféine à partir de différents sulfinate avec le RB

Nous avons entrepris d'optimiser les conditions avec le sulfinate **72**, mais toutes les variations ont échoué (Tableau 27). Aucune évolution n'est observée lorsque la réaction est réalisée avec bullage de dioxygène dans le milieu (Entrée 1). De même, le changement de photocatalyseur n'a pas permis d'augmenter le rendement. (Entrée 2 à 4). En effet, un produit majoritaire fluoré **184** a été caractérisé et suggère que si l'oxydation du sulfinate a fonctionné, l'addition du radical n'a pu être réalisée.



Entrée	Conditions	Rendement RMN de 182 ^a
1	Bullage d'O ₂ dans le milieu	5%
2	EY à la place du Rose Bengal ^b	-
3	4CzIPN à la place du Rose Bengal	12%
4	[Ir{dF(Me) ₂ ppy} ₂ (dtbbpy)]PF ₆ à la place du Rose Bengal	13%

^a Rendement déterminé par RMN ¹⁹F en utilisant PhOCF₃ comme étalon interne. ^b Irradiation sous LED verte.

Tableau 27. Optimisation des conditions avec le sulfinate **72**

Deux raisons pourraient expliquer la difficulté pour réaliser cette réaction d'aminofluoroalkylation : le radical β-fluoroaminé par sa nature ne s'additionne pas sur l'hétérocycle (Schéma 120, voie rouge), ou, après addition, le second radical n'est pas oxydé provoquant le départ du radical pour que l'hétérocycle retrouve son aromaticité (voie bleue).

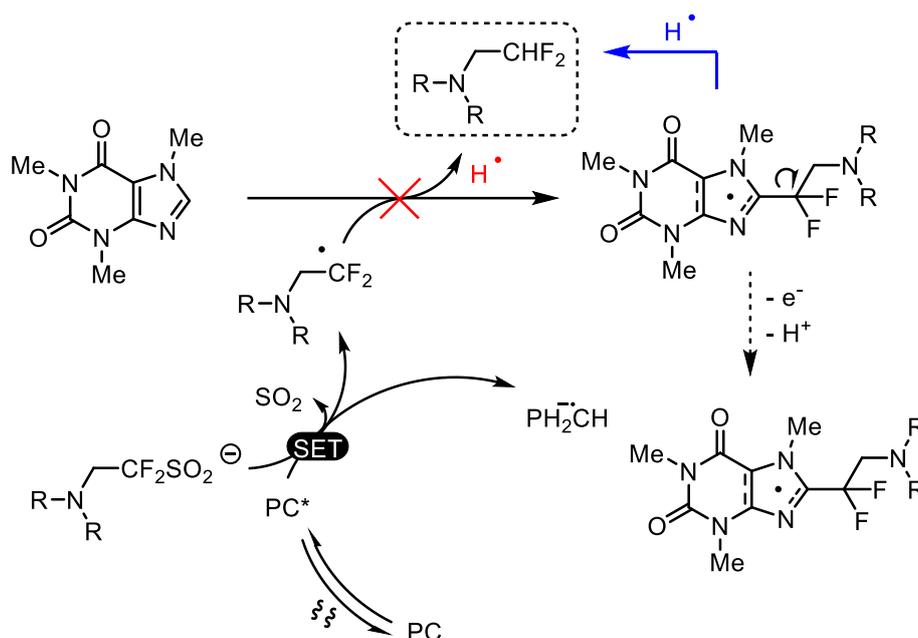
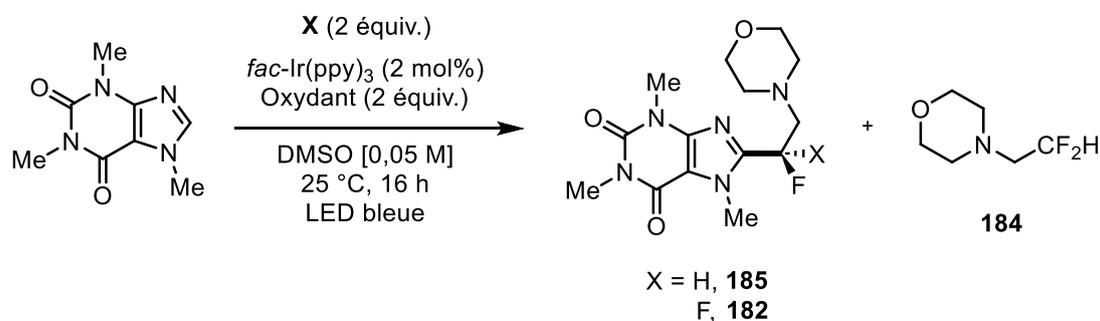


Schéma 120. Hypothèses mécanistiques menant à la formation du produit majoritaire

Une dernière méthode a été envisagée, en employant un PC très réducteur, le *fac*-Ir(ppy)₃, associé à un oxydant. De façon surprenante, l'utilisation du PIDA conduit majoritairement au composé monofluoré (Tableau 28, Entrée 1). En présence de persulfate de potassium, le composé difluoré est obtenu majoritairement.



Entrée	Oxydant	Conversion par RMN ¹⁹ F		
		X = H, 185	X = F, 182	184
1	PIDA	80%	18%	2%
2	K ₂ S ₂ O ₈	-	74%	26%

Tableau 28. Essais de fluoroalkylation de la caféine avec un oxydant.

Enfin, un dernier essai en photocatalyse duale a été tenté. Dans ce cas, le radical est généré par photocatalyse, et s'additionne sur un métal de transition, ici le nickel. Dans ce test, le complexe utilisé est le Ni(COD)₂, associée au TMHD, comme ligand et un catalyseur au

ruthénium. Malheureusement cette réaction a conduit majoritairement au composé **184**, et seules des traces du produit attendu ont pu être observées (Schéma 121).

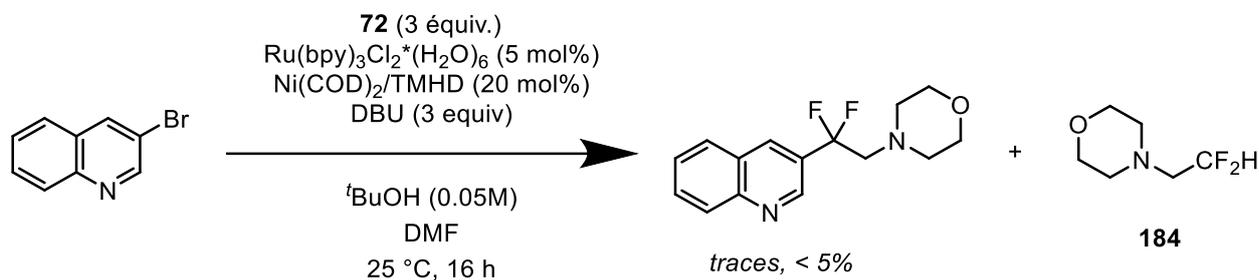


Schéma 121. Essai de fluoroaminoalkylation en photocatalyse duale

5.4. Oxydation par voie électrochimique

L'électrochimie organique connaît un fort regain d'intérêt ces dernières années.^{119,120}

Dans un processus électrochimique, les réactions d'oxydation ont lieu à la surface d'une électrode par transfert d'un électron (Schéma 121). Ainsi, comme en photocatalyse, le contrôle des potentiels pourrait permettre de réaliser une oxydation sélective de la fonction sulfinate.

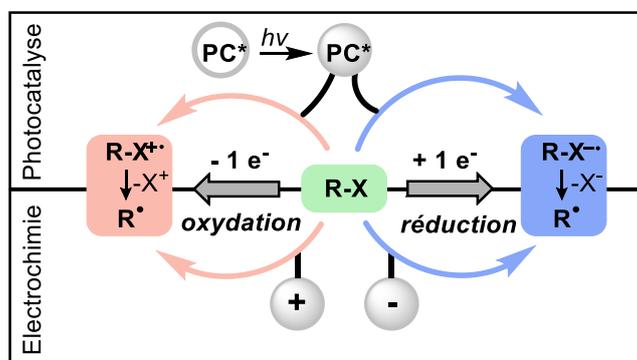


Schéma 122. Analogie entre la photocatalyse et l'électrochimie

A l'exception de la trifluorométhylation, les autres réactions de fluoroalkylation sont sous-développées en électrochimie. Baran et Blackmond ont développé une méthode de C-H fonctionnalisation d'hétérocycliques à partir de sulfinate de zinc (Schéma 123).¹²¹ La trifluorométhylation d'hétérocycle a lieu dans ces conditions électrochimiques. L'oxydation

¹¹⁹ Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem Rev* **2017**, *117* (21), 13230–13319

¹²⁰ Sauer mann, N.; Meyer, T. H.; Qiu, Y.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2018**, *8* (8), 7086–7103.

¹²¹ O'Brien, A. G.; Maruyama, A.; Inokuma, Y.; Fujita, M.; Baran, P. S.; Blackmond, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (44), 11868–11871

du sulfinate est réalisée au niveau de l'anode pour conduire au radical fluoroalkylé. Après addition sur l'hétérocycle, ce dernier est oxydé, puis un proton est éliminé pour retrouver l'aromaticité du cycle. Enfin, une réaction de réduction de 2 protons conduit à la formation de dihydrogène H₂ au niveau de la cathode.

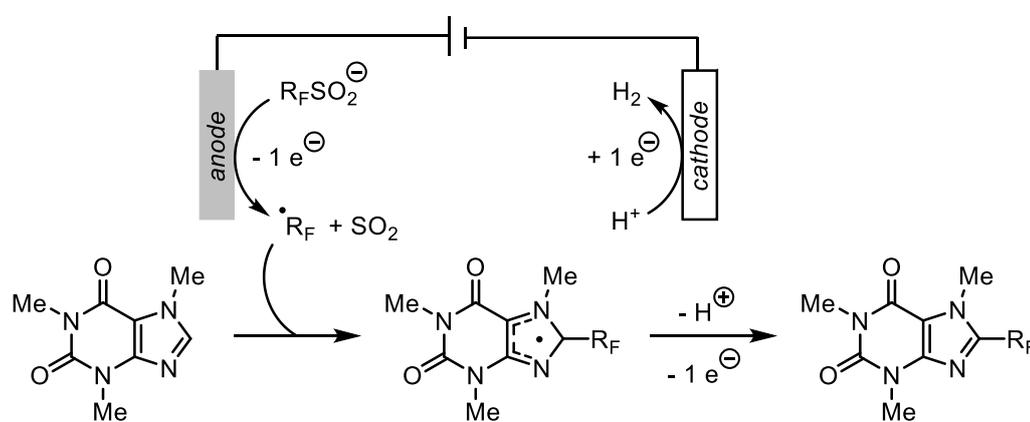
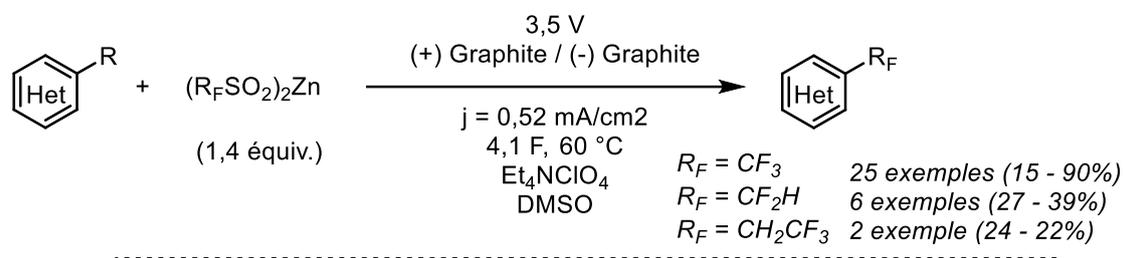
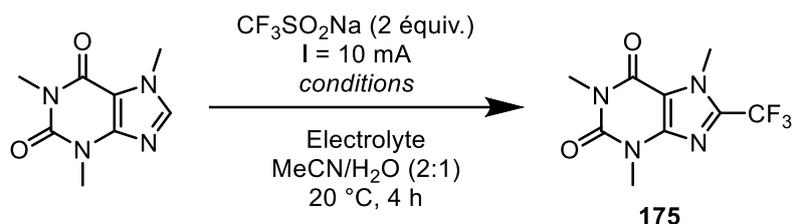


Schéma 123. Fluoroalkylation d'hétérocycles à partir dans des conditions électrochimiques

Devant les difficultés rencontrées en photocatalyse, nous avons tenté de réaliser l'alkylation d'aryle par électrosynthèse. Pour mettre au point les conditions, un premier test a été réalisé avec 2 équivalents du réactif de Langlois et la caféine en présence de TBAPF₆ comme électrolyte (Tableau 29, Entrée 1). Le produit attendu est alors isolé avec un rendement de 20%. En changeant les conditions, c'est-à-dire après addition du second équivalent de sulfinate, le produit trifluorométhylé est obtenu avec un rendement de 39% (Entrée 2). Ce résultat renforce l'hypothèse que le radical se forme très rapidement et qu'il est consommé dans d'autres réactions parasites. Le changement d'électrodes, avec l'utilisation d'une anode en magnésium sacrificiel au lieu d'une anode en platine, permet d'atteindre un rendement de 69% (Entrée 3).

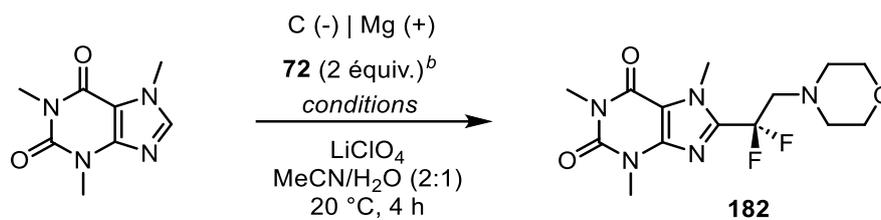


Entrée	Electrode	Electrolytes	Conditions	Rdt (%) ^a
1	Carbone vitreux et Platine	TBAPF ₆	-	20
2	Carbone vitreux et platine	TBAPF ₆	Ajout du second équivalent de sulfinat après 2h	39
3	Carbone vitreux et magnésium	LiClO ₄	-	69

^a Rendement isolé

Tableau 29. Optimisation de la fluoroalkylation de la caféine sous conditions électrochimiques

Une fois ces conditions mises au point, nous avons tenté la réaction d'aminofluoroalkylation de la caféine à intensité fixe. Malgré les divers essais aucun produit de réaction n'est observé (Tableau 30, Entrée 1 et 2). Nous avons donc modifié les conditions en travaillant cette fois-ci avec des potentiels de réaction fixes et non variables comme nous l'avons fait précédemment. Un premier essai à potentiel constant a permis d'observer des traces du produit souhaité (Entrée 3). En fixant la différence de potentiel à 2 volts, il a été possible d'obtenir le produit avec de très faibles rendements (Entrée 4).



Entrée	Conditions	Rendement (%) ^a
1	I = 15 mA	-
2	I = 10 mA	-
3	U = 2,5 V	2%
4	U = 2 V	10%

^a Rendement isolé. ^b Ajout du 2^e équivalent de **72** après 1h

Tableau 30. Influence du potentiel et de l'intensité sur la réaction d'aminofluoroalkylation

Pour terminer, l'emploi du sulfinate difluoré portant un groupe phthalimide, dont le potentiel d'oxydation de l'atome d'azote est bien supérieur à celui des amines, a permis de conduire au produit attendu avec un rendement très modéré de 12%. Ce résultat montre l'importance du potentiel d'oxydation de la fonction sur la faisabilité de cette réaction. Faute de temps, et surtout devant les difficultés à mettre au point les conditions expérimentales, ce travail n'a pas été poursuivi. (Schéma 124).

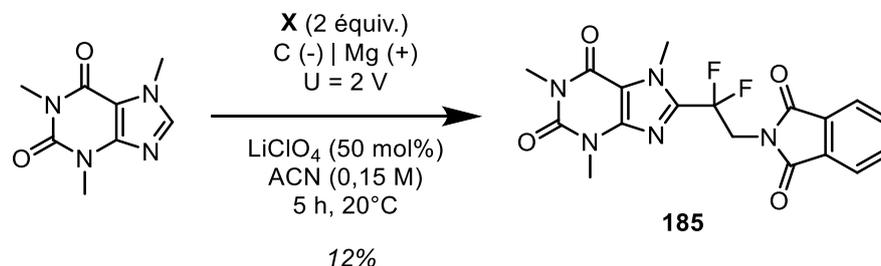


Schéma 124. Fluoroaminoalkylation électrochimique à partir du sulfinate X

Néanmoins, ce travail exploratoire montre que l'aminofluoroalkylation d'hétérocycles par voie électrochimique est possible, mais nécessite une étude plus approfondie pour comprendre les mécanismes mis en jeu et mettre au point les conditions expérimentales.

6. Conclusion

Au cours de ce chapitre, la réaction photocatalysée d'hydrofluoroaminoalkylation d'alcènes a été étudiée à partir d'aminofluorosulfonates. Le motif R_FCH₂NR₂ a pu être introduit

par une oxydation sélective de la fonction sulfinate sans affecter la fonction azotée, dans des conditions simples et douces.

Dans un premier temps, nous avons optimisé les conditions expérimentales avec le difluoromorpholinoéthyle sulfinate de sodium. A notre grande satisfaction, la réaction a pu être étendue à un large éventail d'alcènes, y compris les alcènes déficients en électrons (Schéma 125). Ainsi l'addition du radical a pu être réalisée sur des dérivés du styrène, des composés hétéroaryles vinyliques, des alcènes pauvres en électrons et riches en électrons, mais également des alcènes non activés. La méthode a pu être étendue à divers aminofluorosulfonates précédemment synthétisés. La réaction fonctionne aussi bien avec les sulfonates monofluorés ou difluorés, comportant une amine tertiaire cyclique, ou non cyclique et une amine primaire. Les conditions développées sont douces et tolèrent un grand nombre de groupes fonctionnels. L'hydrodifluoroaminoalkylation a pu être appliquée à un substrat plus complexe comme la cinchonidine, démontrant la robustesse de la méthode.

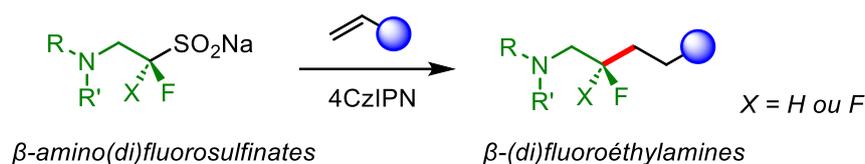


Schéma 125. Réaction d'amino(di)fluoroalkylation d'alcènes

Dans un deuxième temps, une étude mécanistique a été menée à travers des expériences de Stern-Volmer, des études RMN, le piégeage d'intermédiaires radicalaires et la détermination du rendement quantique. Toutes ces expériences nous ont permis de proposer un cycle photocatalytique suggérant la formation d'un carbanion intermédiaire. L'observation d'un sous-produit difluorométhylé, lié à l'oxydation de l'atome d'azote, a fait l'objet de travaux exploratoires. Cette étude devra être poursuivie pour envisager de potentielles applications (Schéma 126).

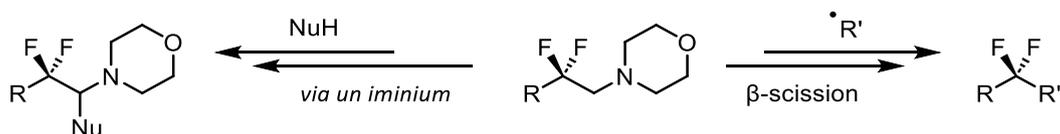


Schéma 126. Fonctionnalisations envisagées à partir de l'amine

Enfin, nos premiers résultats exploratoires montrent que cette méthode peut s'étendre à des sulfonates fluorés portant d'autres hétéroéléments que l'azote, comme le phosphore, mais également à d'autres substrats comme les imines ou les diazènes. Au regard du peu de méthodologies reportées pour accéder au motif hydrazines N-N-R_F, ces premiers

résultats laisse envisager que l'utilisation de réactions photocatalysées soit une alternative à développer (Schéma 127).

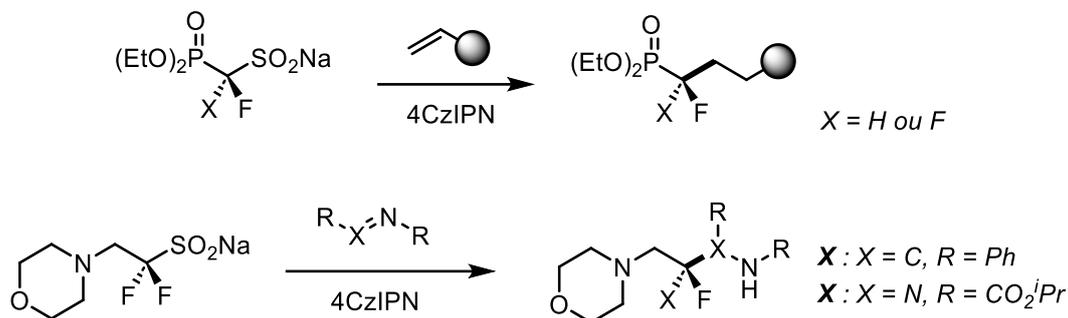


Schéma 127. Extensions de la méthode à d'autres sulfonates et substrats

L'essentiel du travail de ce chapitre a fait l'objet d'une publication dans « Chemistry a European journal », comme hot paper.¹²²

Dans une seconde partie, la mise au point d'une méthode pour introduire le motif β -fluoroaminé sur des hétérocycles a été explorée. Dans un premier temps, une méthode d'oxydation avec un peroxyde a été explorée, cependant, les conditions trop oxydantes ne sont pas compatibles avec la fonction amine des aminosulfonates. Dans des conditions photocatalytiques, l'oxydation sélective du sulfinate est efficace mais le retour à l'aromaticité du cycle a nécessité une nouvelle approche. En effet, l'emploi d'un photocatalyseur, associé à un oxydant a permis d'observer la formation du produit souhaité.

Enfin, les travaux menés en électrochimie ont permis d'explorer la formation et la réactivité du radical $^{\bullet}CF_2CH_2NR_2$ généré par électrosynthèse. Malgré les faibles rendements observés, ces exemples démontrent que l'électrosynthèse pourrait être une alternative de choix pour introduire le motif β -fluoroamine sur des hétérocycles.

¹²² Fossé, P.; Pfund, E.; Lequeux, T. *Chemistry – A European Journal* **2023**, 29 (56), e202301793.

Chapitre 3 : *Vers de nouveaux groupes fluorés émergents*

Dans le chapitre précédent, nous avons étudié la réactivité des aminofluorosulfonates pour réaliser l'aminofluoroalkylation d'alcènes et d'hétérocycles selon différentes conditions expérimentales. Ces travaux s'inscrivaient dans la mise au point de nouvelles voies de synthèse de motifs fluorés connus dont l'accès demeurerait limité. L'un des autres défis d'intérêt en chimie du fluor est de synthétiser des composés portant de nouveaux groupements fluorés émergents aux propriétés spécifiques pour des applications potentielles en chimie médicinale.

Ainsi dans ce chapitre exploratoire, nous nous sommes tout d'abord focalisés sur la synthèse d'un nouveau groupe fluoré aux propriétés inconnues, le groupe aminodifluoroéthyl-thioéther $R_2NCH_2CF_2S$ (Schéma 128). Le groupe SCF_2 étant connu pour être un groupe très lipophile, nous avons tenté de moduler son hydrosolubilité par l'introduction d'une fonction amine.¹²³ Dans un second temps, nous avons utilisés les sulfonates fluorés pour accéder à des fluorures de sulfonyle, réactifs utilisés dans des réactions de SuFEx pour réaliser des réactions couplages entre deux entités.

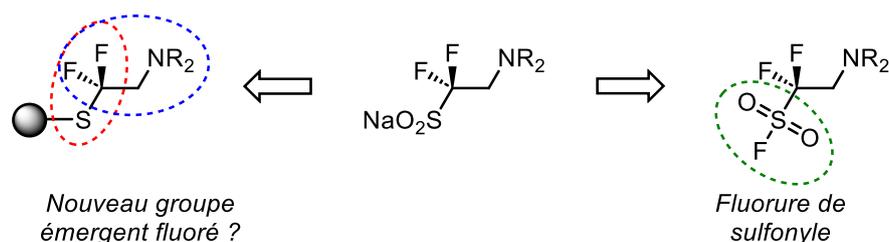


Schéma 128. Réactivités envisagées à partir des aminosulfonates

1. Contexte

La palette de nouveaux groupements fluorés, aux propriétés spécifiques et comportant des hétéroatomes, s'est développée ces dix dernières années.¹²⁴ Nous allons parcourir brièvement les principaux groupes émergents en mettant en avant les méthodes de synthèse et leurs propriétés.

¹²³ Zafrani, Y.; Yeffet, D.; Sod-Moriah, G.; Berliner, A.; Amir, D.; Marciano, D.; Gershonov, E.; Saphier, S. *J. Med. Chem.* **2017**, *60* (2), 797–804.

¹²⁴ *Emerging Fluorinated Motifs: Synthesis, Properties, and Applications*, 1st ed.; Ma, J., Cahard, D., Eds.; Wiley, 2020.

1.1. Motif fluoroalkylthiolé SR_F

Le groupe émergent SR_F est sûrement le motif le plus étudié.¹²⁵ Il est également un des plus lipophiles avec un paramètre de Hansch π (SCF₃) = 1,44 (Figure 26). Ce motif est présent dans le Toltrazuril, un antiparasitaire vétérinaire. De nombreuses méthodes existent pour introduire ce motif de manière directe ou indirecte. Les méthodes de synthèse de dérivés comportant le groupement difluorométhylthiolé -SCF₂H sont plus récentes, mais ce motif est présent dans l'industrie pharmaceutique depuis la fin des années 1980, comme l'illustre le Flomoxef, un antibiotique du groupe des oxacéphems, développé en 1988. Cependant, le motif SCF₂H est moins lipophile et moins électro attracteur que son analogue SCF₃.¹²⁶

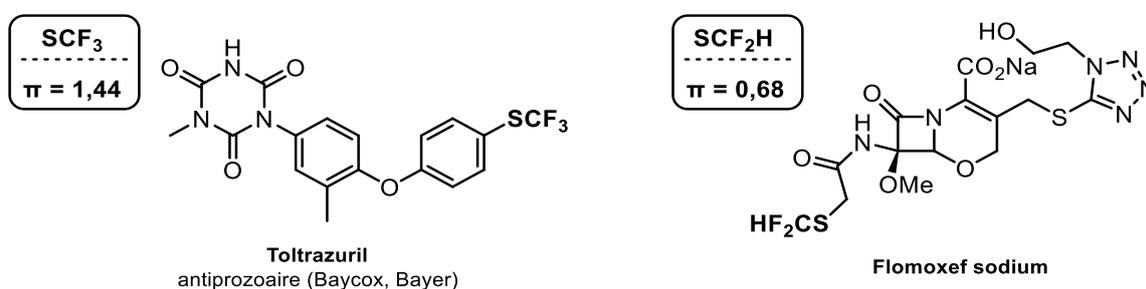


Figure 26. Composés et paramètre de Hansch des motifs SCF₃ et SCF₂H

1.2. Ethers de fluoroalkyles OR_F

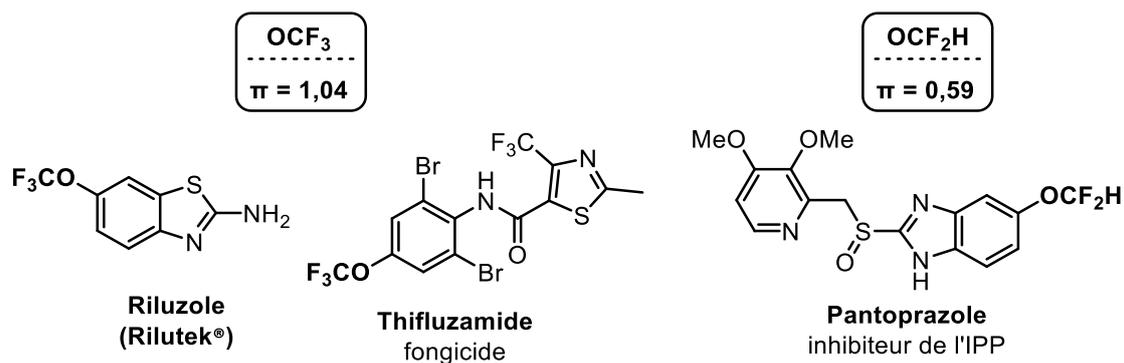
Les motifs -OCF₃ et OCF₂H sont présents dans certains composés pharmaceutiques, ils sont généralement portés par des noyaux aromatiques, comme dans le cas du Riluzole, utilisé dans le traitement de la maladie de Charcot, ou le Thifluzamide, un fongicide (Figure 27). Le groupe OCF₃ est aussi électronégatif que le groupe CF₃ ($X(\text{OCF}_3) = 3,46$ vs. $X(\text{CF}_3) = 3,30$).¹²⁷ Il existe également de nombreuses méthodes pour introduire ce motif éther de manière directe ou indirecte.²² Il existe aussi des variantes tel le motif OCF₂H, mais ce groupe est moins lipophile et moins électro attracteur que le groupe trifluorométhoxy.¹²⁸ Le Pantoprazole, inhibiteur de la pompe à protons, est un des médicaments comportant ce motif.

¹²⁵ Pannecoucke, X.; Besset, T. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (7), 1683–1693.

¹²⁶ Wu, J.; Shen, Q. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54* (14), 2946–2958.

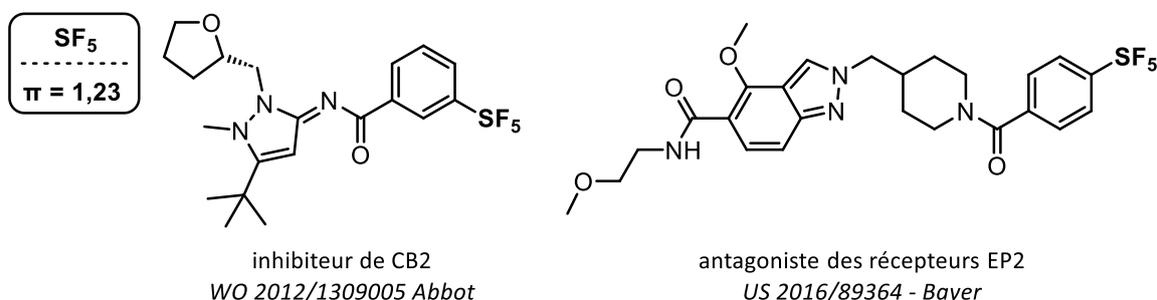
¹²⁷ De Vleeschouwer, F.; Van Speybroeck, V.; Waroquier, M.; Geerlings, P.; De Proft, F. *Org. Lett.* **2007**, *9* (14), 2721–2724.

¹²⁸ Lee, J. W.; Lee, K. N.; Ngai, M.-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (33), 11171–11181.


 Figure 27. Composés et propriétés avec le motif OR_F

1.3. Motif pentafluorosulfanyle SF_5

Le groupe SF_5 est l'un des groupements fluorés émergents les plus électronégatifs $X(\text{SF}_5) = 3,65$ et lipophile $\pi(\text{SF}_5) = 1,23$ (Figure 28). Il est également très stable thermiquement et chimiquement. Au cours de la dernière décennie, plusieurs composés portant ce motif ont fait l'objet de brevet. Néanmoins, le groupe SF_5 est fréquemment lié à un cycle aromatique comme dans le cas des deux inhibiteurs ci-après, respectivement breveté par Abbott et Bayer. Bien qu'il soit très convoité, les méthodes d'introduction de ce groupe restent jusqu'à présent complexes et parfois onéreuses.^{129,130}


 Figure 28. Composés et propriétés avec le motif SF_5

1.4. Motif $\text{X-CH}_2\text{-SeCF}_3$

Plus récemment, Magnier et Billard ont décrit de nouveaux groupes fluorés originaux, par l'association du motif CH_2SeCF_3 à des hétéroatomes, tels que l'oxygène, le soufre ou le

¹²⁹ Sani, M.; Zanda, M. *Synthesis* **2022**, 4184–4209.

¹³⁰ Kim, J. G.; Kang, O.-Y.; Kim, S. M.; Issabayeva, G.; Oh, I. S.; Lee, Y.; Lee, W. H.; Lim, H. J.; Park, S. J. *Molecules* **2020**, 25 (23), 5536.

sélénium.¹³¹ Ainsi, la trifluorométhylsélénolation de ces éléments a été réalisée par décarboxylation photocatalysée en présence d'un dérivé de la riboflavine (RFTA) comme photocatalyseur avec de bons rendements (Schéma 129).

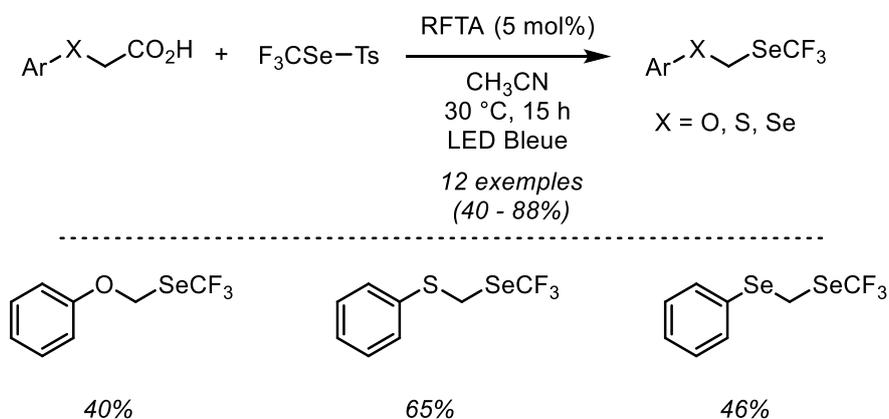


Schéma 129. Trifluorométhylsélénolation et sélection de composés $\text{CF}_3\text{SeCH}_2\text{XPh}$ (avec $X = \text{O}, \text{S}, \text{Se}$)

L'introduction de ces groupements fluorés sur un dérivé aromatique a permis d'étudier le paramètre de Hansch. Par rapport aux groupes XCF_3 , les groupes $\text{CF}_3\text{SeCH}_2\text{X}$ sont plus lipophiles (Tableau 31). En effet, l'évolution du paramètre de Hansch-Leo démontre l'apport à la fois de l'atome de chalcogène et du pont CH_2 sur la lipophilie. Ainsi, le groupement $\text{SeCH}_2\text{SeCF}_3$ est le plus lipophile avec $\pi = 2,24$, ce qui constitue l'une des valeurs les plus élevées déterminées et reportées à ce jour pour les groupements fluorés.

Motif	CF_3	OCF_3	SCF_3	SeCF_3	CH_2SeCF_3	$\text{OCH}_2\text{SeCF}_3$	$\text{SCH}_2\text{SeCF}_3$	$\text{SeCH}_2\text{SeCF}_3$
π	0,88	1,04	1,44	1,61	1,63	1,39	2,04	2,24

Tableau 31. Paramètres de Hansch-Leo de groupements fluorés

2. Bibliographie

Dans notre projet, nous nous sommes intéressés à l'association du motif β -difluoroamine avec un atome de soufre pour construire un nouveau groupe fluoré émergent de type $\text{R}_2\text{NCH}_2\text{CF}_2\text{R}'$. Ainsi, nous avons cherché à réaliser l'aminofluoroalkylation de dérivés

¹³¹ Grollier, K.; De Zordo-Banliat, A.; Bourdreux, F.; Pegot, B.; Dagousset, G.; Magnier, E.; Billard, T. *Chemistry – A European Journal* **2021**, 27 (19), 6028–6033.

soufrés. Les méthodes connues pour réaliser la fluoroalkylation de thiols ou disulfures sont répertoriées dans le paragraphe suivant.

2.1. Synthèse du motif SR_F à partir de sulfinates

Peu de réactions de fluoroalkylation de thiols ou disulfures ont été reportées dans la bibliographie pour la synthèse du motif SR_F à partir de sulfinates. Les premiers travaux de trifluorométhylation de disulfure portant des chaînes alkyles ont été décrits par l'équipe de Langlois.¹³² En 1995, le même groupe a étendu cette méthode à la synthèse d'acides aminés trifluorométhylés, et en particulier à la cystéine et l'homocystéine à partir des disulfures correspondants (Schéma 130).¹³³

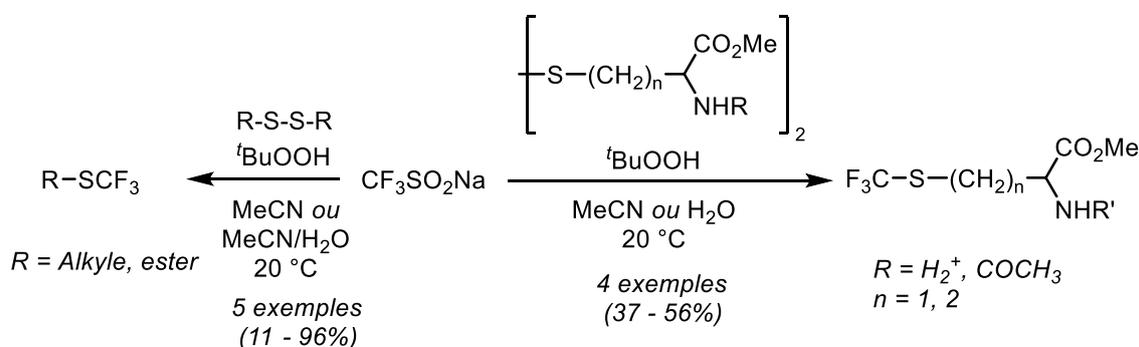


Schéma 130. Trifluorométhylation de disulfure par l'équipe de Langlois

En 2017, Yi et son équipe ont reporté une méthode de fluoroalkylation de thiols par catalyse au fluorure d'argent. La réaction tolère un grand nombre de groupes fonctionnels, cependant elle se limite à l'utilisation de sulfinates perfluoroalkylés (Schéma 131).¹³⁴ Le mécanisme de la réaction est initié par l'oxydation de Ag^+ par l'ion peroxydisulfate pour générer l'espèce Ag^{2+} qui oxyde à son tour le sulfinat pour produire le radical fluoré après élimination de SO_2 . Les auteurs suggèrent ensuite deux voies possibles : l'abstraction d'un atome d'hydrogène de la fonction thiol par le radical anion sulfate ou le passage par un disulfure généré dans des conditions oxydantes où un radical R_F s'ajouterait pour conduire au produit souhaité.

¹³² Clavel, J.-L.; Langlois, B.; Laurent, E.; Roidot, N. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **1991**, 59 (1–4), 169–172.

¹³³ Langlois, B.; Montègre, D.; Roidot, N. *Journal of Fluorine Chemistry* **1994**, 68 (1), 63–66.

¹³⁴ Ma, J.; Liu, Q.; Lu, G.; Yi, W. *Journal of Fluorine Chemistry* **2017**, 193, 113–117.

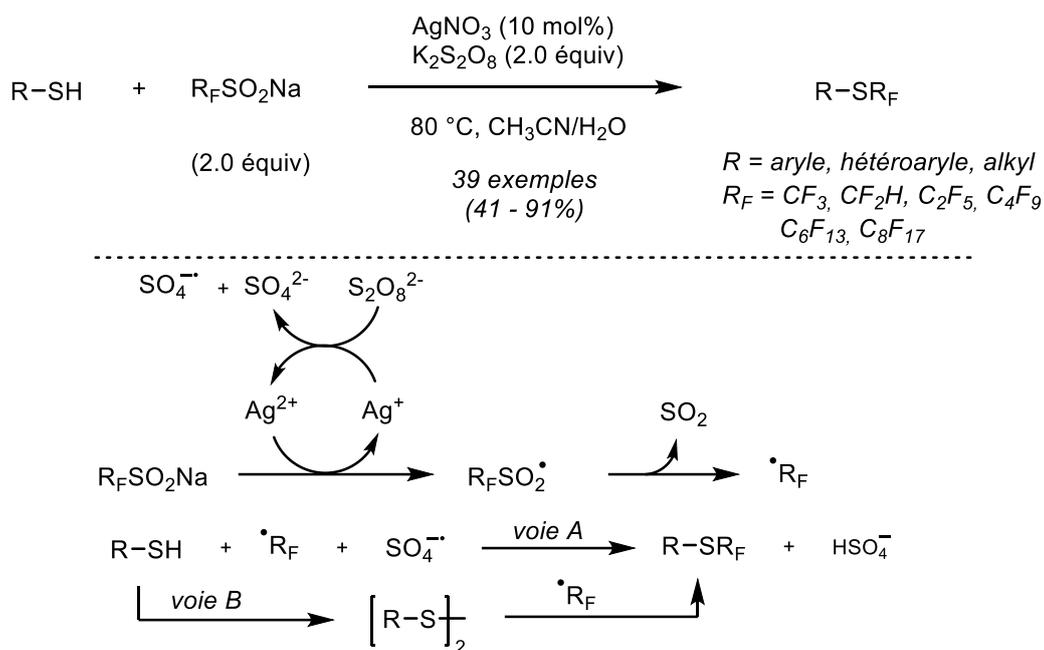


Schéma 131. Fluoroalkylation de thiol à partir de sulfates fluorés

Récemment, l'équipe de Hopkinson a décrit un exemple de trifluorométhylation du disulfure du 2-mercapto benzothiazole avec le réactif de Langlois, en utilisant un photocatalyseur au ruthénium comme oxydant (Schéma 132).¹³⁵ Il est à notre connaissance un des rares exemples connus de fluoroalkylation radicalaire de disulfures par photocatalyse.

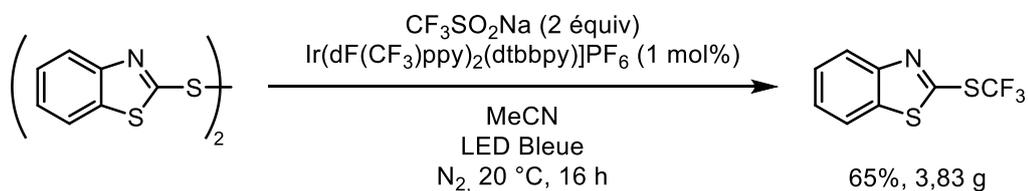


Schéma 132. Trifluorométhylation d'un disulfure par voie photocatalytique

2.2. Alkylation de disulfure par photocatalyse à partir de sulfinate

Très récemment, en série non fluorée, l'équipe de Malins a reporté une approche générale d'alkylation de disulfures à partir de sulfates d'acides aminés chiraux, telles que la proline ou la sérine.¹³⁶ Ces précurseurs de radicaux alkyles ont pu être oxydés en présence de 4CzIPN (Schéma 133). Les radicaux d'acides aminés générés par réaction photorédox, sont piégés par les disulfures d'alkyles et d'aryles pour conduire aux acides aminés modifiés correspondant avec des rendements modérés. Cet exemple montre que l'alkylation photocatalytique de

¹³⁵ Dix, S.; Jakob, M.; Hopkinson, M. N. *Chemistry – A European Journal* **2019**, 25 (32), 7635–7639.

¹³⁶ Hammond, J. M.; Gardiner, M. G.; Malins, L. R. *Org. Lett.* **2023**.

disulfure est possible à partir de sulfinates, et c'est cette réaction clé que nous avons choisi d'étudier.

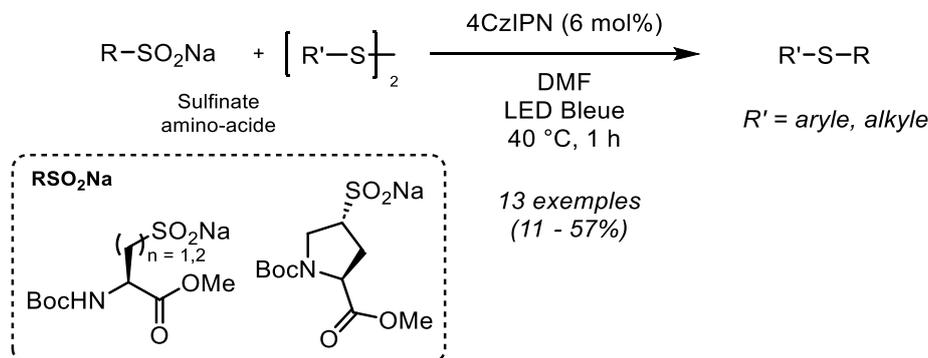


Schéma 133. Alkylation à partir de sulfinate par voie photocatalytique

3. Objectifs

Dans ce contexte, nous nous sommes proposés d'étudier l'aminodifluoroalkylation photocatalysée de disulfures avec les sulfinates synthétisés précédemment. Dans un premier temps les conditions expérimentales seront optimisées pour développer une série de composés de type $SCF_x-CH_2-NR_2$. Le motif aminé pouvant être facilement modulé à partir des sulfinates que nous avons synthétisés, la seconde partie du travail a été dédiée à l'étude de la lipophilie de différents aminothioéthers pour déterminer l'influence des atomes de fluor et de la fonction amine sur ce paramètre (Schéma 134). L'apport de l'atome de soufre, et plus particulièrement du groupe SCF_2 , devrait permettre de moduler la lipophilie tandis que l'hydrophilie serait modulée par la présence de l'atome d'azote.

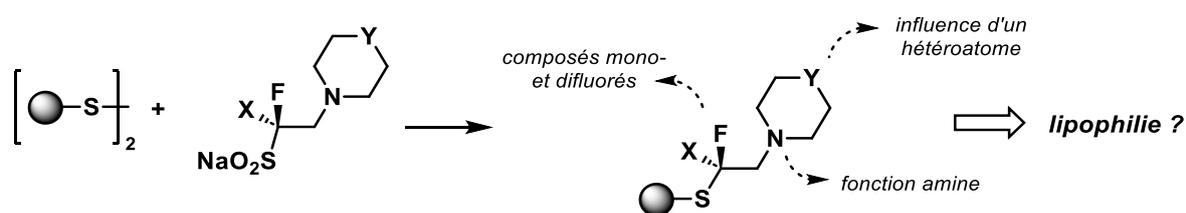


Schéma 134. Conception de nouveaux groupements fluorés

4. Aminofluoroalkylation de disulfure

4.1. Optimisation et mise au point de la réaction

Nous avons dans un premier temps réalisé un test dans les conditions précédemment développées pour l'aminofluoroalkylation d'alcènes, avec le 4CzIPN comme photocatalyseur

en présence de K_2CO_3 . Ce premier test a été réalisé avec le disulfure de diphényle. Dans ce cas, nous avons pu obtenir, après 4 heures de réaction, le composé aminodifluorothio-éther **186** correspondant avec un rendement de 55%. (Schéma 135).

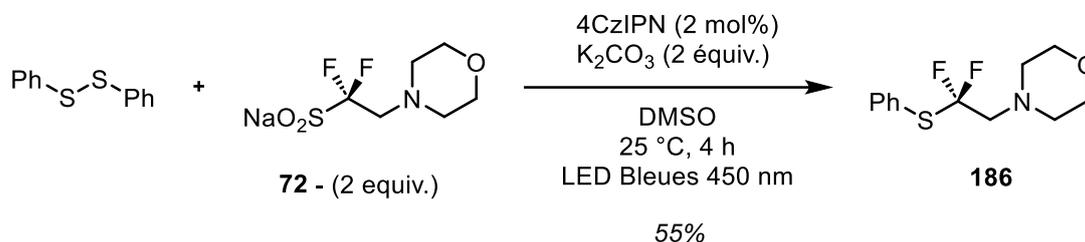


Schéma 135. Premier essai de fluoroaminoalkylation de disulfure.

Encouragés par ce résultat préliminaire, nous avons testé la réaction d'aminodifluoroalkylation avec différents photocatalyseurs (Tableau 32). Des rendements modestes ont été obtenus en utilisant la Rhodamine 6G et le Rose Bengal (Entrée 1 et 2). De manière surprenante, l'éosine Y conduit au produit **186** avec un rendement encore plus faible alors que ce dernier présente des potentiels rédox similaires aux autres photocatalyseurs organiques utilisés (Entrée 3). Un phénomène de blanchiment, lié à des dégradations, peut expliquer cette baisse de rendement. De même, seules des traces du produit désiré sont observées avec la fluorescéine ou avec un complexe métallique : le $[Ru(phen)_3Cl_2]$ (Entrée 4 et 5).

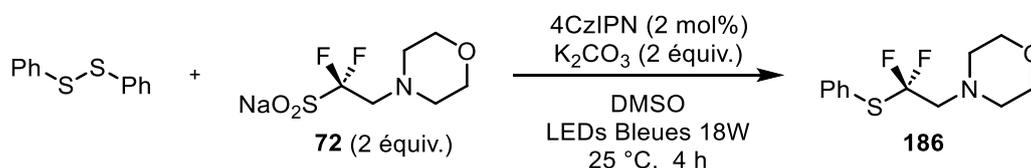


Entrée	Photocatalyseur	Rendement ^{a,b}
1	Rhodamine 6G	53% (50%)
2	Rose Bengale	38% (33%)
3	Eosine Y	10%
4	Fluorescéine	3%
5	$[Ru(phen)_3]Cl_2$	1%

^a Rendements déterminés par RMN du fluor en utilisant $PhOCF_3$ comme étalon interne. ^b Rendements isolés

Tableau 32. Aminodifluoroalkylation de $(PhS)_2$ à partir du sulfinate **72** avec différents photocatalyseurs

Enfin, nous avons étudié les autres paramètres de la réaction comme le temps de réaction, le solvant et la quantité de réactif. Comme nous avons pu l'observer précédemment, si la réaction est prolongée, avec un temps allant jusqu'à 16 heures, le rendement chute à 27% (Tableau 33, Entrée 2). Le remplacement du disulfure par le thiol correspondant inhibe complètement la réaction (Entrée 3 et 4). Les tests réalisés dans l'acétonitrile, avec et sans base ont conduit au composé **186** avec des rendements plus modestes que dans les conditions standards. L'utilisation de 3 équivalents de sulfinate au lieu de 2 équivalents ne permet pas d'augmenter le rendement de manière significative (Entrée 7). La disparition du sulfinate **72** après 5 heures, observée en RMN du fluor, suggère que le radical fluoré est généré très rapidement et qu'il décompose en partie dans le milieu avant de réagir avec le disulfure. Pour pallier ce problème, le sulfinate en solution dans le DMSO a été introduit lentement à l'aide d'un pousse-seringue. Les tests réalisés dans l'acétonitrile n'ont pas permis d'augmenter le rendement (Entrée 8 et 9). Ce résultat peut s'expliquer par la solubilité partielle de l'aminofluorosulfinate dans l'acétonitrile. Enfin un dernier essai a été réalisé par un ajout supplémentaire de 2 équivalents de sulfinate après 3 heures de réaction. Dans ce cas, le produit est isolé avec un très bon rendement de 79% (Entrée 10).



Entrée	Modification des conditions standards	Rendement ^a
1	aucune	55%
2	Temps de réaction : 16 h au lieu de 4 h	27%
3	Thiophénol à la place du disulfure de phényle	-
4	Thiophénol à la place du disulfure de phényle sans K ₂ CO ₃	-
5	MeCN au lieu de DMSO sans K ₂ CO ₃	32%
6	MeCN au lieu de DMSO	26%
7	3 équivalents de sulfinate au lieu de 2 équivalents	57%
8	Pousse seringue (Débit = 0.875ml/h)	66%

9	MeCN au lieu du DMSO + Pousse seringue (débit = 0.875ml/h)	-
10	4 équivalents de sulfinate au lieu de 2 équivalents	79%

^a Rendement isolé

Tableau 33. Modification des conditions standards de l'aminodifluoroalkylation de (PhS)₂

4.2. Etendue de la réaction

Après ces travaux d'optimisations, d'autres disulfures ont été engagés dans la réaction. La présence d'un groupement méthyle sur le phényl conduit à **187** avec un rendement modeste de 39% (Schéma 136). La réaction a été testée avec d'autres dérivés aromatiques comme le disulfure de 2,2'-dipyridyle. Dans ce cas, le disulfure est converti en **188** avec succès. Il est intéressant de constater que la réaction est également possible avec le disulfure de benzyle. Cependant, aucun produit n'a pu être observé avec la cystéine. Le motif β -fluoroamine pouvant être modulé, nous avons engagés d'autres aminosulfinate dans ces conditions. Ainsi, l'utilisation du difluorosulfinate **74** portant une pipéridine conduit au produit **190** avec un rendement similaire à celui observé avec la morpholine. Pour compléter ces résultats, nous avons engagé le sulfinate monofluoré comportant une morpholine. Malheureusement, le produit désiré **191** est isolé avec un faible rendement.

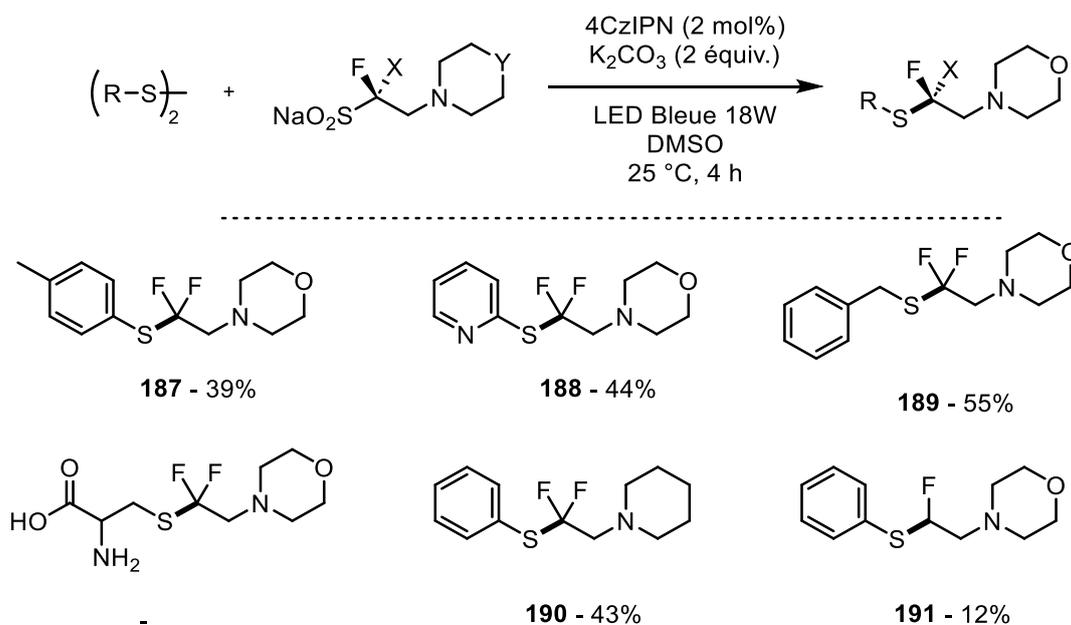


Schéma 136. Etendue de la réaction d'aminodifluoroalkylation de disulfure

4.3. Mécanisme envisagé

Aucune étude mécanistique n'a été menée dans le cas des disulfures. Néanmoins, l'hypothèse d'un mécanisme débutant de manière identique à celui proposé avec les alcènes est fort probable, c'est-à-dire l'oxydation du sulfinate par le photocatalyseur à l'état triplet (Schéma 137). Le radical difluoré est alors formé après élimination du SO₂. Le radical s'ajoute ensuite sur l'un des atomes de soufre, et induit le clivage de la liaison S-S. Le radical PhS• est réduit par le photocatalyseur sous sa forme PC^{•-} pour conduire à l'anion phénythiolate qui serait ensuite protoné dans le milieu. La forte odeur dégagée en fin de réaction, caractéristique du thiol correspondant, renforce cette hypothèse. Des études mécanistiques supplémentaires devront être menées afin de confirmer le mécanisme proposé.

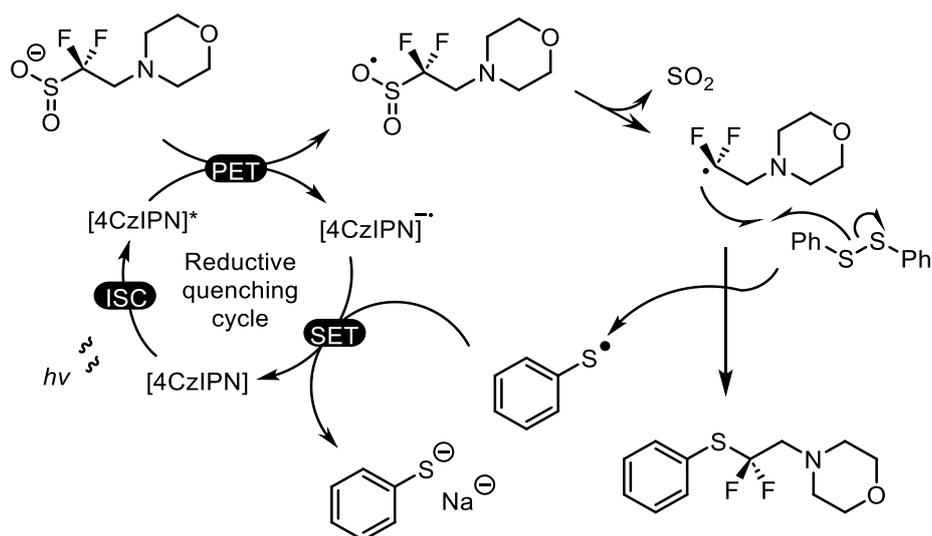


Schéma 137. Mécanisme proposé pour l'aminofluoroalkylation de disulfure

4.4. Etude de la lipophilie

Comme évoqué dans l'introduction, la lipophilie est une notion importante dans la conception de futurs principes actifs. D'ailleurs, ce paramètre est l'un des cinq piliers des règles de Lipinski.¹³⁷ Il est important de faire la différence entre le caractère lipophile d'un composé PhX et d'un substituant X. Le premier est mesuré par log *P*, appelé coefficient de partage, qui est égal au logarithme du rapport des concentrations de la substance étudiée en

¹³⁷ Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2001**, 46 (1), 3–26.

phase organique et aqueuse (Equation 1). Le caractère lipophile d'un substituant X est appelé paramètre de Hansch $\pi_{(X)}$, et est déterminé par la différence de logP entre le composé PhX et le benzène PhH (équation 2).

$$\log P = \frac{[Ph-X]_{octanol}}{[Ph-X]_{eau}} \quad (\text{Equation 1})$$

$$\pi_{(X)} = \log P(\text{Ph-X}) - \log P(\text{Ph-H}) \quad (\text{Equation 2})$$

Ayant en main plusieurs composés β -fluorothioamines, nous avons comparé l'influence des différentes fonctions sur la lipophilie. Dans un premier temps, nous avons utilisé des logiciels pour calculer les log P afin de déterminer l'ordre de grandeur des valeurs des log P. Chaque logiciel de simulation possédant son propre algorithme, il était important d'en utiliser plusieurs afin de déterminer une tendance. En effet, quelques écarts sont constatés entre les différents algorithmes mais les valeurs pour un même composé restent dans le même ordre de grandeur.

Comme attendu, la diminution progressive jusqu'à la suppression totale du nombre d'atomes de fluor diminue le log P (Entrée 1 à 3, Tableau 34). Le log P de **187** est nettement supérieur à celui de son analogue monofluoré **191** et confirme le caractère très lipophile du groupe SCF₂. Cette tendance est également observée dans le cas d'une molécule comportant un noyau pipéridine. En effet, le log P du composé difluoré **190** est supérieur de 0,6 unité par rapport au thioéther non fluoré (Entrée 4 et 5).

De même, la présence d'hétéroatomes, connus pour être des accepteurs de liaisons hydrogènes, impacte fortement la lipophilie du composé. L'introduction d'un atome d'azote augmente l'hydrophilie du composé par rapport à une chaîne alkyle trop lipophile et permet de diminuer le log P de 1,5 unité (Entrée 4 et 6). Enfin, nous avons pu constater que l'introduction d'un atome d'oxygène sur le cycle azoté diminue d'une unité le log P par rapport au composé **190** (Entrée 5). En effet le motif morpholine offre un équilibre en hydrophilie et lipophilie, ce qui en fait un groupe fréquemment utilisé en chimie médicinale.¹³⁸

¹³⁸ Kourounakis, A. P.; Xanthopoulos, D.; Tzara, A. *Medicinal Research Reviews* **2020**, *40* (2), 709–752.

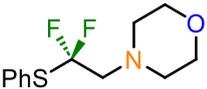
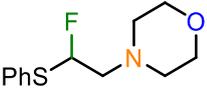
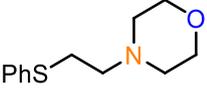
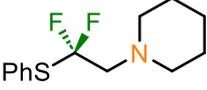
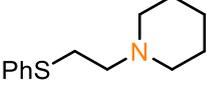
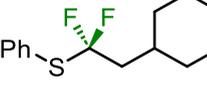
Entrée	Composés Ph-SCX ₂ -CH ₂ -NR' ₂	Log P				Moyenne
		ALOGPS ¹³⁹	Molinspirations ¹⁴⁰	Marvin-Sketch		
1	 187	2,52	2,88	2,86	2,75	
2	 191	1,84	2,52	2,54	2,30	
3	 187	1,73	2,25	2,14	2,04	
4	 190	3,80	3,94	3,93	3,89	
5	 187	3,32	3,31	3,33	3,32	
6	 187	5,32	5,74	5,53	5,53	

Tableau 34. Etude de thioéthers et leur valeur théorique de log P selon différents logiciels de calculs

¹³⁹ Interactive ALOGPS Calculations at VCCLAB site. <https://vcclab.org/web/alogps/> (Consulté le 1^{er} aout 2023).

¹⁴⁰ Molinspector Calculation of molecular properties and bioactivity score. <https://www.molinspiration.com/cgi/properties> (Consulté le 1^{er} aout 2023).

Par la suite nous avons déterminé la valeur du $\log P$ du composé **187** pour confirmer ces valeurs théoriques. Deux méthodes s'offraient à nous : par HPLC, où le $\log P$ du soluté peut être déterminé par corrélation entre son temps de rétention et celui de composés à la structure similaire avec un $\log P$ connu, ou par la méthode du « flacon agité », où une quantité connue de composé est agitée dans un mélange biphasique octanol/eau puis la quantité dans chaque phase est mesurée.

Le manque d'information sur des composés similaires, nous a orienté vers la seconde méthode, plus simple à mettre en place pour des premières mesures. En s'inspirant de méthodes déjà développées, nous avons réalisé la mesure du coefficient de partage entre l'eau et l'octanol par RMN du fluor, en utilisant le 2,2,2-Trifluoroéthanol comme étalon interne.^{141,142} Ainsi, on obtient l'équation suivante pour le composé **187** :

$$\text{Log } P(\mathbf{187}) = \log P^{\text{ref}} + \log (\rho_{\text{oct}} / \rho_{\text{aq}}) = 0,36 + 2,31 = 2,67 \quad (\text{Equation 3})$$

Cette valeur de 2,67 est du même ordre de grandeur que les valeurs théoriques précédemment obtenues. Le composé **187** comportant un groupe phényl, nous pouvons estimer une valeur du paramètre de Hansch pour le groupement $\text{SCF}_2\text{CH}_2\text{NR}_2$ comportant ici une morpholine :

$$\pi = \log P(\mathbf{187}) - \log P(\text{benzene}) = 2,67 - 2,12 = 0,52 \quad (\text{Equation 4})$$

Des études complémentaires seront nécessaires sur les autres composés synthétisés pour confirmer cette corrélation entre les valeurs expérimentales et celles calculées par les logiciels.

Pour conclure, l'association d'un atome d'azote au groupe lipophile SCF_2 est une approche innovante pour moduler les valeurs de $\log P$ et la lipophilie d'un composé. Selon les règles de Lipinski, un principe actif administré par voie orale doit avoir, entre autre, une valeur de $\log P$ inférieure à 5 unités pour observer des propriétés pharmacocinétiques optimales. Par les calculs théoriques, nous avons pu observer que lorsque nous remplaçons le cyclohexane par une pipéridine le $\log P$ diminue de 1,5 unité, résultant de l'effet de l'atome d'azote sur l'hydrosolubilité du composé. L'atome d'azote permet d'augmenter l'hydrophilie du composé

¹⁴¹ Linclau, B.; Wang, Z.; Compain, G.; Paumelle, V.; Fontenelle, C. Q.; Wells, N.; Weymouth-Wilson, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (2), 674–678.

¹⁴² St-Gelais, J.; Côté, É.; Lainé, D.; Johnson, P. A.; Giguère, D. *Chemistry – A European Journal* **2020**, *26* (59), 13499–13506.

par rapport à une chaîne alkyle trop lipophile, et permet ainsi de maintenir le log *P* en dessous du seuil défini par les règles de Lipinski. Ce travail préliminaire est à poursuivre pour envisager la pharmacomodulation de composés possédant le motif R₂NCH₂CF₂S et prévoir ainsi l'impact sur les propriétés pharmacocinétiques de futurs médicaments.

5. Synthèse de fluorure de sulfonyle

Dans un tout autre domaine, en parallèle à ce travail exploratoire, nous avons exploré la préparation de fluorure de sulfonyles, à partir de nos sulfinates précédemment synthétisés, comme nouvel outil en chimie click.

5.1. Contexte

Depuis sa première description par Kolb, Finn et Sharpless en 2001,¹⁴³ la chimie Click est un outil de synthèse qui a été conçu principalement pour découvrir des molécules fonctionnelles bioactives par l'assemblage de briques moléculaires de manière rapide et efficace *in vitro*. En 2014, l'équipe de Sharpless a développé un nouveau réactif pour réaliser ces assemblages : l'échange de soufre (VI)-fluorure, dit SuFEx (Sulfure Fluorine Exchange) à partir de fluorure de sulfonyles. Par exemple, ces derniers peuvent être utilisés pour marquer une protéine (Schéma 138, A).¹⁴⁴

Le réactif le plus électrophile pour introduire le groupement SO₂F est le fluorure d'éthènesulfonyle (ESF), décrit pour la première fois en 1953.¹⁴⁵ Ce réactif est un puissant accepteur de Michael (Schéma 138, B). S'il est devenu plus accessible par de nouvelles voies de synthèses, il existe d'autres réactifs pour accéder au motif RSO₂F, notamment le fluorure de 1-bromoéthène-1-sulfonyle (BESF).¹⁴⁶⁻¹⁴⁸

¹⁴³ H. C. Kolb, M. G. Finn and K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2004–2021.

¹⁴⁴ Dong, J.; Krasnova, L.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53 (36), 9430–9448.

¹⁴⁵ Hedrick, R. M. US2653973A, September 29, 1953.

¹⁴⁶ Zheng, Q.; Dong, J.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (22), 11360–11362.

¹⁴⁷ Meng, Y.-P.; Wang, S.-M.; Fang, W.-Y.; Xie, Z.-Z.; Leng, J.; Alsulami, H.; Qin, H.-L. *Synthesis* **2020**, 52 (5), 673–687.

¹⁴⁸ Smedley, C. J.; Giel, M.-C.; Molino, A.; Barrow, A. S.; Wilson, D. J. D.; Moses, J. E. *Chem. Commun.* **2018**, 54 (47), 6020–6023.

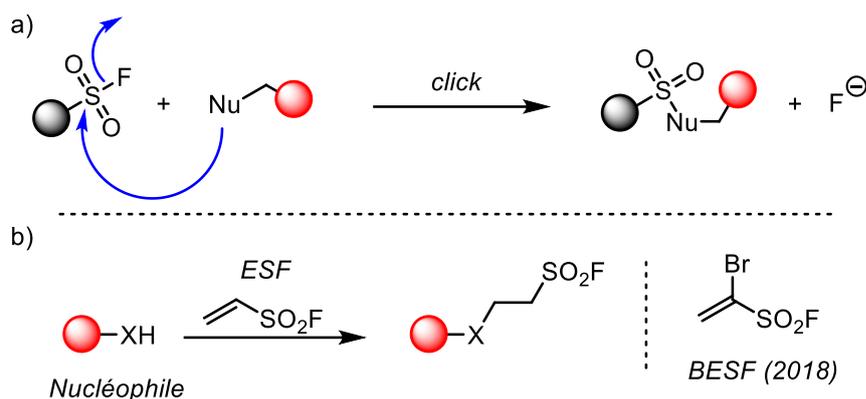


Schéma 138. Concept de la chimie SuFEx

Bien qu'il ne soit pas le réactif privilégié pour accéder au motif SO_2F ,¹⁴⁹ la fluoruration de sulfinate de sodium apparaît comme une alternative à la synthèse de fluorures de sulfonyles. Quelques exemples récents ont été reportés ces dernières années. En effet, l'équipe de Grygorenko a décrit la fluoruration de sulfonates fonctionnalisés dans des conditions simples, en présence de NFSI dans l'acétonitrile avec de bons rendements (Schéma 139).¹⁵⁰ Les fluorures de sulfonyles ont ensuite été engagés dans des réactions de couplage avec la benzylamine pour conduire aux sulfonamides correspondants.

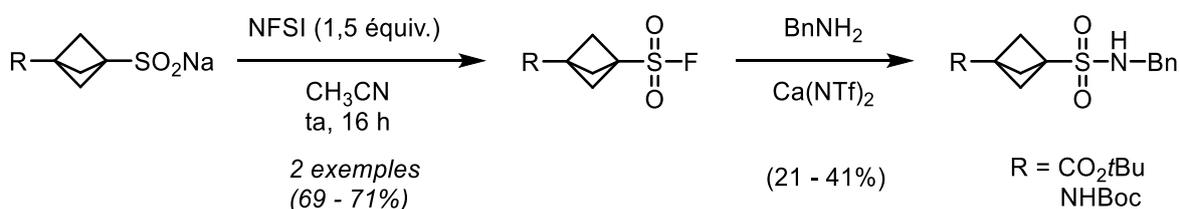


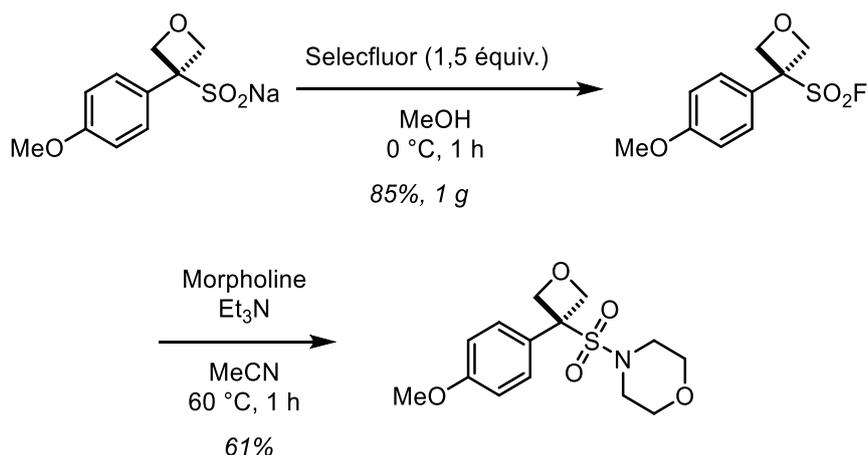
Schéma 139. Formation de fluorure de sulfonyles et couplage avec la benzylamine

Un second exemple a été reporté par l'équipe Bull où le fluorure de sulfonyle est obtenu par fluoruration en utilisant le Selectfluor, à l'échelle du gramme (Schéma 140).¹⁵¹ Le couplage est ensuite réalisé avec la morpholine en présence de triéthylamine pour donner le sulfonamide correspondant avec un bon rendement.

¹⁴⁹ Lou, T. S.-B.; Willis, M. C. *Nat Rev Chem* **2022**, 6 (2), 146–162.

¹⁵⁰ Kokhan, S. O.; Valter, Y. B.; Tymtsunik, A. V.; Komarov, I. V.; Grygorenko, O. O. *European Journal of Organic Chemistry* **2020**, 2020 (15), 2210–2216.

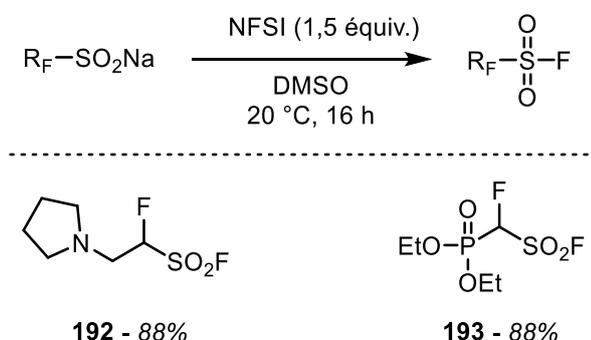
¹⁵¹ Rojas, J. J.; Croft, R. A.; Sterling, A. J.; Briggs, E. L.; Antermite, D.; Schmitt, D. C.; Blagojevic, L.; Haycock, P.; White, A. J. P.; Duarte, F.; Choi, C.; Mousseau, J. J.; Bull, J. A. *Nat. Chem.* **2022**, 1–10.



Sch\u00e9ma 140. Synth\u00e8se du fluorure de sulfonyle et r\u00e9action de couplage

5.2. R\u00e9sultats

Nous avons donc envisag\u00e9 la pr\u00e9paration des fluorures de sulfonyles \u00e0 partir de diff\u00e9rents fluorosulfonates synth\u00e9tis\u00e9s au cours de ce travail. Les sulfonates portant des fonctions amines ou phosphonates ont \u00e9t\u00e9 mis en r\u00e9action avec du NFSI dans le DMSO. Apr\u00e8s 16 heures d'agitation, les fluorures de sulfonyles sont obtenus avec de tr\u00e8s bons rendements (Sch\u00e9ma 141).



Sch\u00e9ma 141. Synth\u00e8se de fluorures de sulfinate \u00e0 partir de nos sulfonates.

Les compos\u00e9s synth\u00e9tis\u00e9s n'ont pas \u00e9t\u00e9 engag\u00e9s dans des r\u00e9actions de couplages mais ils pourraient \u00eatre utilis\u00e9s pour marquer des prot\u00e9ines.¹⁵² Celles-ci doivent comporter une fonction alcool ou amine, suffisamment nucl\u00e9ophile pour r\u00e9agir avec le fluorure de sulfonyle. Dans le cas du fluorures de sulfonyle comportant une fonction phosphonate, ce pr\u00e9curseur pourrait par exemple jouer le r\u00f4le de connecteur entre un peptide et un anticorps sp\u00e9cifique (Sch\u00e9ma 142).

¹⁵² Ray, S.; Murkin, A. S. *Biochemistry* **2019**, 58 (52), 5234–5244.

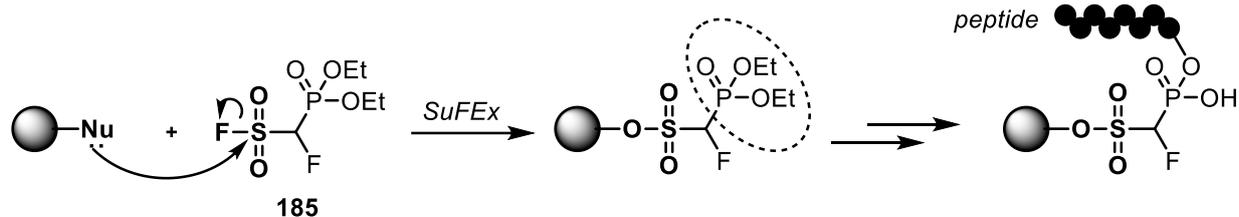
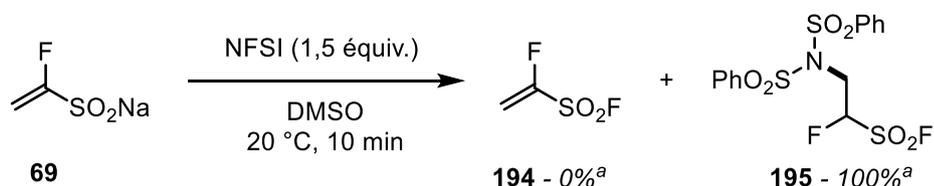
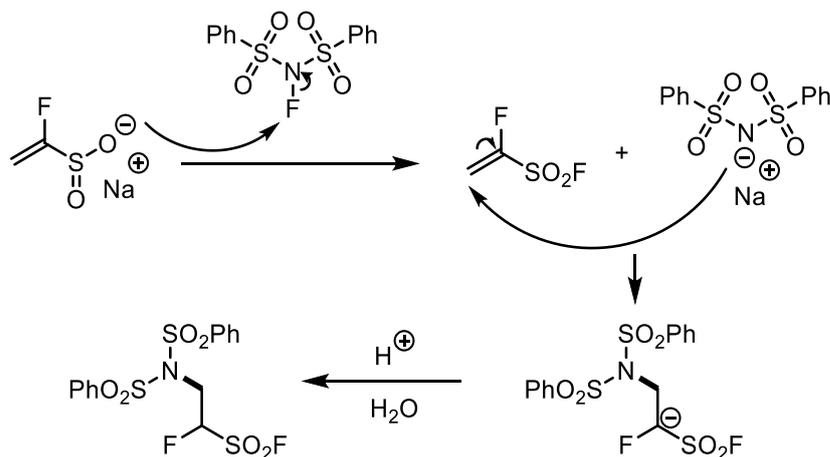


Schéma 142. Méthodes envisagées à partir des fluorures de sulfonyle synthétisés

Nous avons essayé de synthétiser le fluorure de 1- fluoroéthylène-1-sulfonyle (*FESF*) **194**, inconnu à ce jour dans la littérature, à partir du sulfinat **69**. Par rapport à l'ESF, ce composé devrait être un meilleur accepteur de Michael de par la présence de l'atome de fluor. Nous avons donc testé la fluoration du sulfinat vinylique dans les conditions précédemment développées. Dans ce cas, nous avons constaté que le seul produit obtenu était le fluorure de sulfonyle **186**, issu de l'addition du sulfonamide (Schéma 143).


 Schéma 143. Essai de fluoration du sulfinat vinylique. ^a Conversion par RMN ¹⁹F

Ce type de réactivité a été reporté par l'équipe de Sharpless avec l'ESF.¹⁵³ L'addition d'aza-Michael a probablement lieu après la formation du groupe SO₂F (Schéma 144).


 Schéma 144. Mécanisme proposé pour expliquer la formation du produit **195**

Un second essai a été réalisé en suivant la réaction par RMN du fluor. Un premier suivi est effectué après 5 minutes. Dans ce cas, la totalité du NFSI (environ -37 ppm) a disparu et le

¹⁵³ Qin, H.-L.; Zheng, Q.; Bare, G. A. L.; Wu, P.; Sharpless, K. B. *Angew Chem Int Ed Engl* **2016**, *55* (45), 14155–14158.

produit majoritaire est le produit souhaité (-52,6 ppm, -117,8 ppm). Cependant le sous-produit se forme également et les deux produits sont obtenus dans des proportions de 81:19 (Figure 29).

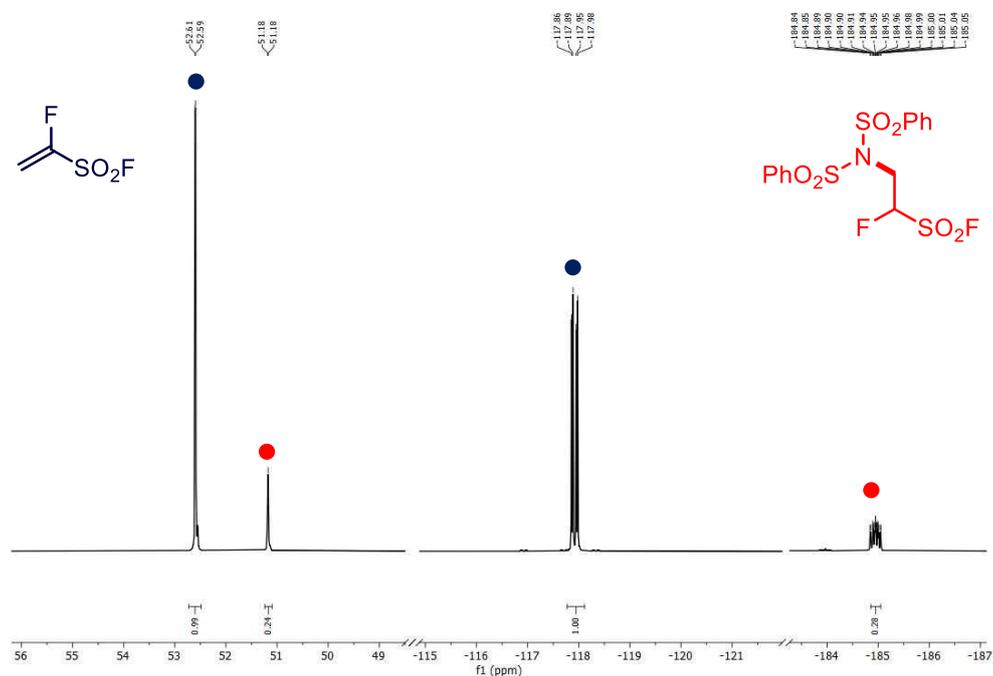
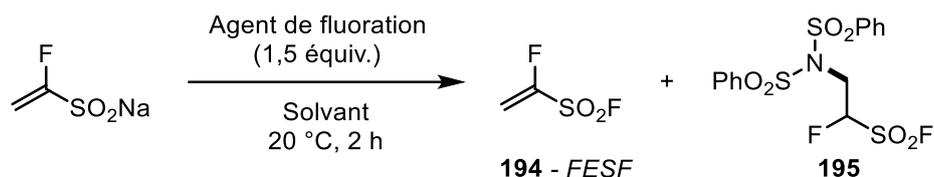


Figure 29. Suivi par RMN ^{19}F de la réaction de fluoration du vinylsulfinate **69**

D'autres conditions ont été testées, en variant le solvant ou l'agent de fluoration (Tableau 35). Cependant aucune de ces conditions n'a permis d'accéder au fluorure de sulfonyle seul.



Entr\u00e9e	Agent de fluoration	Solvant	Conversion ^a
1	NFSI	H ₂ O/CH ₂ Cl ₂ (1:1)	-
2	NFSI	CH ₃ CN	-
3	NFSI	DMSO	(0:100)
4	NFSI	DMF	-
5	Selectfluor	DMSO	-

^a Conversion d\u00e9termin\u00e9 par RMN du fluor \u00e0 partir du produit de d\u00e9part.

Tableau 35. Optimisation des conditions pour synth\u00e8se du FESF **194**

Par ailleurs, un autre probl\u00e8me a \u00e9t\u00e9 la volatilit\u00e9 du produit. L'\u00e9quipe de Sharpless a mesur\u00e9 le point d'\u00e9bullition de l'ESF \u00e0 119\u00b0C, celui de HCF₂SO₂F est \u00e9valu\u00e9 \u00e0 51 \u00b0C.¹⁵⁴ L'introduction d'un atome de fluor peut induire une pression de vapeur saturante plus faible et incompatible avec l'utilisation d'un \u00e9vaporateur rotatif. Une distillation par Kugelrohr a \u00e9t\u00e9 alors envisag\u00e9e. Le FESF a pu \u00eatre s\u00e9par\u00e9 du sous-produit, mais pas de son solvant de r\u00e9action. Faute de temps, ce second travail exploratoire n'a pas pu \u00eatre \u00e9tendu.

6. Conclusion

En conclusion, nous avons \u00e9tendu notre m\u00e9thode d'aminofluoroalkylation photocatalys\u00e9e d'alc\u00e8nes \u00e0 des disulfures. A nouveau, les aminofluorosulfonates apparaissent comme des r\u00e9actifs de choix pour l'introduction du motif \u03b2-fluoroamine. Les r\u00e9sultats pr\u00e9liminaires montrent que l'association d'un groupe SCF₂ et d'un atome d'azote permet de moduler la lipophilie et l'hydrophilie d'un compos\u00e9 organique. Dans le cas de la morpholine, le param\u00e8tre de Hansch calcul\u00e9 est petit ($\pi = 0,52$) pour le groupe SCF₂CH₂NR₂, ce qui en fait l'un des groupes fluor\u00e9s les moins lipophile (Figure 30). En rempla\u00e7ant la morpholine par une

¹⁵⁴ Kobayashi, M.; Inoguchi, T.; Iida, T.; Tanioka, T.; Kumase, H.; Fukai, Y. *Journal of Fluorine Chemistry* **2003**, *120* (2), 105–110.

pipéridine, nous pouvons envisager d'augmenter d'une unité le paramètre de Hansch d'après les calculs théoriques de $\log P$, ce qui en ferait un groupe fluoré très lipophile.

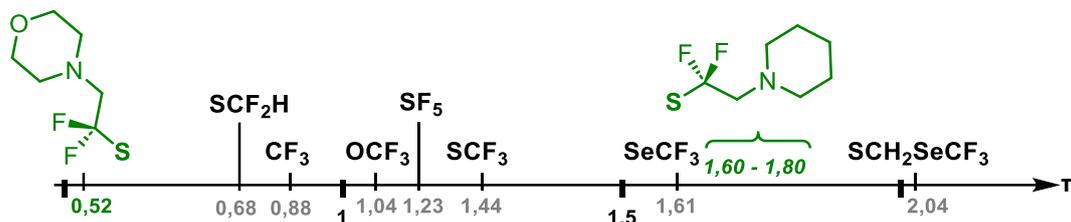


Figure 30. Paramètres de Hansch

Cette réaction pourrait permettre d'accéder à des composés d'intérêt, comme des principes actifs comportant des ponts éthyliques entre les atomes de soufre et d'azote, comme c'est le cas pour le Fabomotizole, un anxiolytique approuvé au début des années 2000 (Schéma 145).

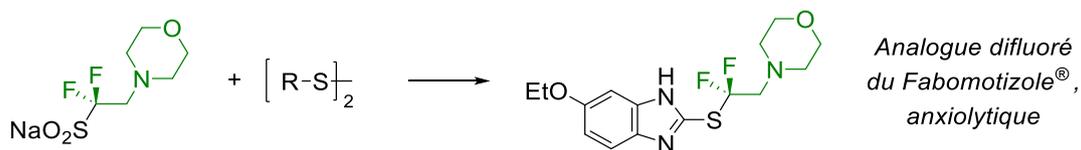


Schéma 145. Applications envisagées pour l'aminofluoroalkylation de disulfures

Enfin, nous avons synthétisé des fluorures de sulfonyle à partir des sulfinates correspondant avec de bons rendements. Ces derniers pourraient être engagés dans des réactions de type SuFEx avec divers nucléophiles. Nos efforts se sont par la suite concentrés sur le développement d'un nouvel accepteur, le FESF. Ce travail n'a pu aboutir faute de temps, mais il pose les piliers d'un futur projet de recherche.

Conclusion et perspectives générales

Au cours de mes travaux de thèse, nous avons développé une réaction d'hydroamino-(di)fluoroalkylation.

La première partie des travaux a été consacrée à la synthèse de nouveaux précurseurs de radicaux fluorés et azotés : des β -amino- α -(di)fluorosulfinates. La synthèse des composés clés a pu être entreprise sur plusieurs dizaines de grammes (Schéma 146). L'utilisation de fluoroalcènes comme accepteurs de Michael permet de développer une large gamme de sulfones. En effet, il est possible d'introduire un grand nombre de fonctions à partir de ces derniers. Une étape de fluoration électrophile a été mise au point pour accéder à la série difluorée.

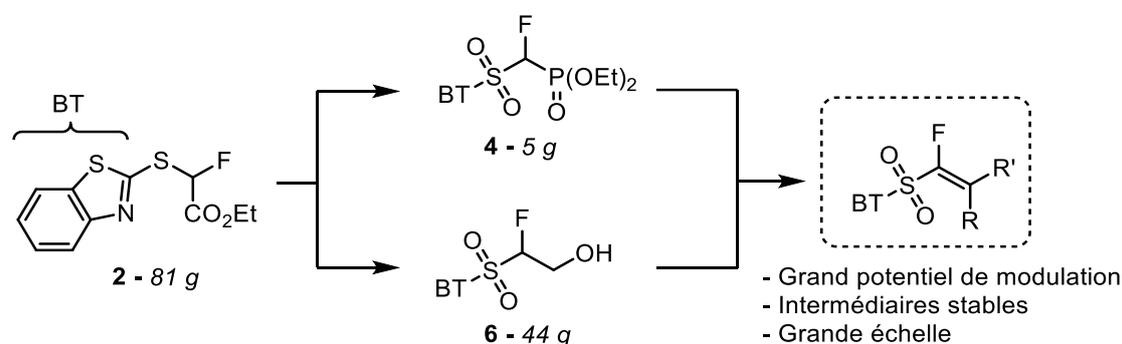


Schéma 146. Méthode à partir de benzothiazolylsulfones

L'utilisation de pyridinylsulfone nous a permis d'accéder à d'autres sulfones qui n'étaient pas accessibles à partir de benzothiazolylsulfones (Schéma 147). Les réductions des vinylsulfones sont possibles en raison du caractère π -déficient moins marqué de la pyridine. Une autre approche en utilisant du bromodifluoroacétate d'éthyle permet de s'affranchir de l'étape de fluoration non tolérées par certains groupes fonctionnels. Elle ouvre la voie d'accès à de nouveaux α,α -difluorosulfinates dérivés d'azotures.

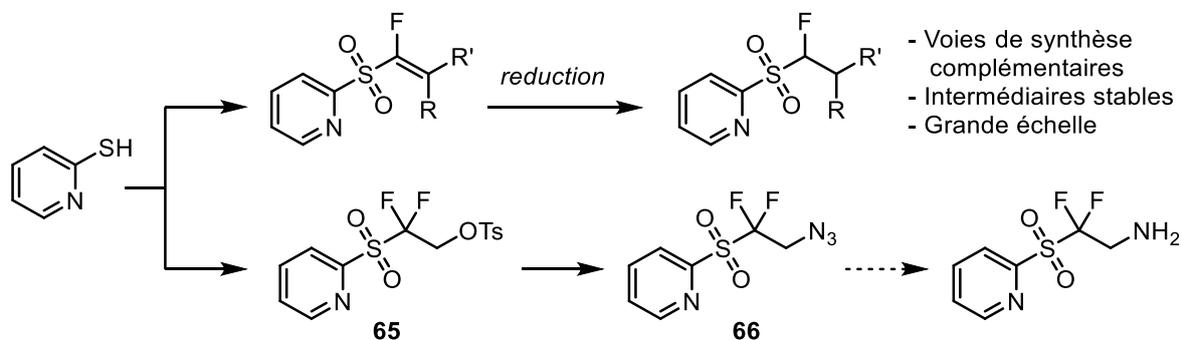


Schéma 147. Méthode à partir de pyridinylsulfones

La mise au point de plusieurs réactions de clivage de la liaison $\text{C}_{\text{aryl}}\text{-S}$, en fonction du noyau aromatique utilisé et des fonctions présentes, permet d'accéder à de nouveaux

sulfinates de sodium fonctionnalisés, originaux et inédits (Figure 31). Ces nouveaux agents répondent au défi d'enrichir les possibilités d'introduction de groupes fluorés fonctionnalisés.

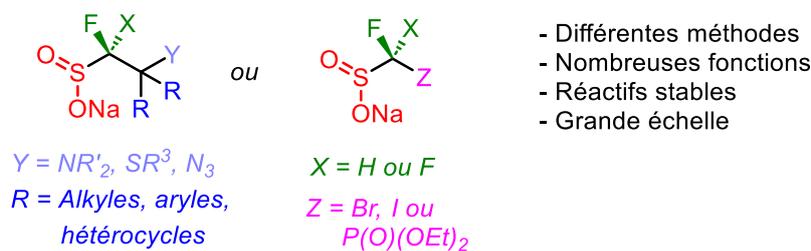


Figure 31. Nouveaux précurseurs de fluoroalkylation

Nous nous sommes ensuite focalisés sur les β -aminosulfinates fluorés. Par des études voltammétrique, nous avons pu mettre en évidence l'influence de l'atome de fluor sur les valeurs des potentiels d'oxydation (Figure 32). Un écart de potentiel significatif entre la fonction sulfinate et azotée a permis d'envisager la formation photocatalysée du radical β -aminofluoroéthyle.

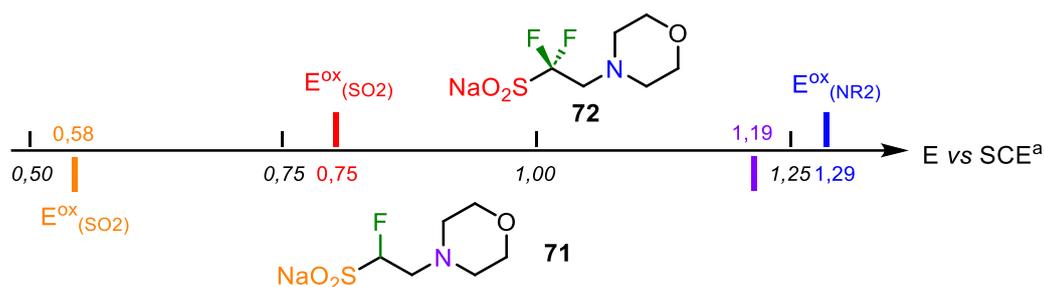


Figure 32. Potentiels d'oxydation des β -aminosulfinates fluorés **71** et **72**. ^[a] Mesures réalisées dans l'acétonitrile

Ces nouveaux réactifs ont permis l'hydroaminofluoroalkylation d'un grand nombre d'alcènes qu'ils soient déficients ou enrichis en électron (Schéma 148). Cette méthode offre de nouvelles possibilités pour la synthèse de composés β -fluoroaminés. Tous les paramètres de cette réaction ont été pleinement étudiés. Les études mécanistiques ont pu mettre en évidence tous les intermédiaires formés au cours de cette réaction. Au cours de ces travaux, nous avons pu remarquer la formation d'un sous-produit issu d'une réaction de désaminoalkylation. A partir de cette observation, des post-fonctionnalisations ont été testées pourront être envisagées à partir des produits β -fluoroaminés.

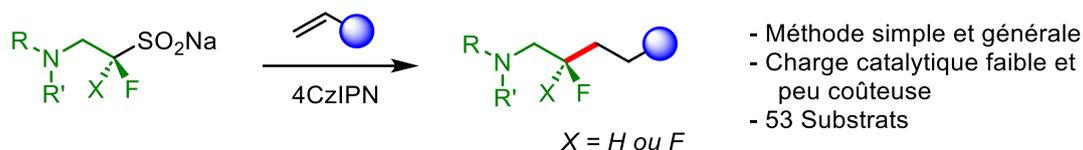


Schéma 148. Hydroaminofluoroalkylation d'alcènes.

D'autres travaux exploratoires ont été menés en utilisant d'autres accepteurs de radicaux, tels que des imines ou des diazènes (Schéma 149). Les premiers résultats ont permis d'accéder à une diamine β -difluorée et un acide aza-aminé difluoré, qui n'ont jamais été reportés jusqu'à présent. En parallèle, l'oxydation des sulfonates dans des conditions électrochimiques ont été étudiées, pour introduire le radical $\cdot\text{CF}_2\text{CH}_2\text{NR}_2$ sur des hétérocycles. Malgré les faibles rendements observés, ces exemples démontrent que l'électrosynthèse pourrait être une alternative de choix.

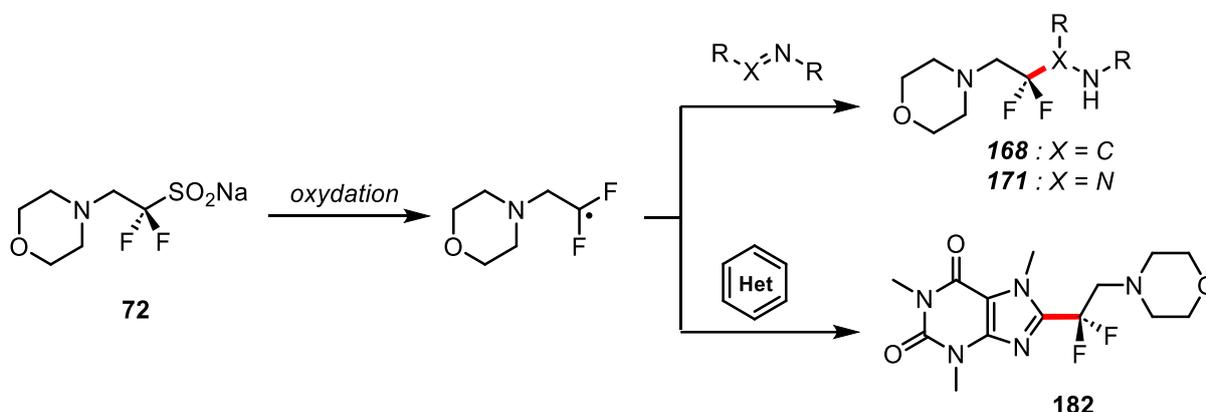


Schéma 149

Nous avons également mis au point l'aminofluoroalkylation photocatalysée de disulfure pour construire un nouveau groupement thioaminé (Schéma 150). Nos résultats préliminaires sur l'étude de la lipophilie de ces groupements ont montré que l'association d'un groupe SCF_2 et d'un atome d'azote permet de moduler la lipophilie et l'hydrophilie d'un composé organique.

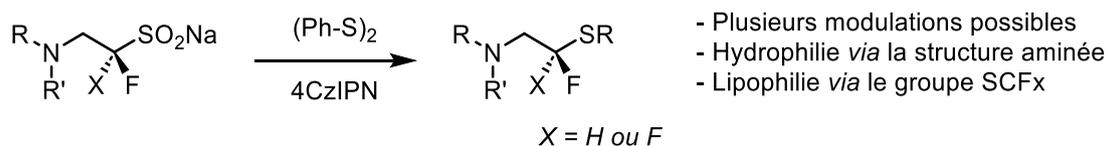


Schéma 150. Aminofluoroalkylation de disulfures

Enfin une dernière réactivité a été explorée à partir des sulfinates : la synthèse de fluorures de sulfonyles. Si les travaux se sont limités à l'obtention de ces composés, des réactions de type SuFEx peuvent être envisagées.

Partie expérimentale

1. General informations

All commercially available reagents were bought and used as received. For anhydrous conditions, the glassware was flame dried under a continuous nitrogen flow and cooled to 20°C before running the experiment.

Anhydrous solvents (acetone, CH₂Cl₂, THF, CH₃CN) were dried in a solvent generator, which uses an activated alumina column to remove water. Et₃N and MeOH were distilled under CaH₂ or molecular sieves (4 Å). DMF (99.8%, extra dry) was purchased from commercial sources and stored over 4 Å molecular sieves.

Products were detected by thin layer chromatography, on which the spots were visualized by a 254 nm UV lamp and/or KMnO₄ solution.

Deuterated NMR solvents were either used as purchased (MeOD-d₄) or stored over 4 Å molecular sieves (CDCl₃).

NMR spectra were recorded with a 500 MHz or 600 MHz apparatus in deuterated solvent at 25 °C.

All ¹³C NMR spectra are decoupled from the ¹H (¹³C{¹H}). The chemical shifts (δ) and coupling constants (*J*) are expressed in ppm and Hz respectively. The following abbreviations are used: s: singlet; d: doublet; t: triplet; q: quadruplet; quint: quintuplet; sext: sextet; sept: septet; m: multiplet; br: broad signal.

The photocatalyzed reactions were run in an Hepatochem HCK1006-01-025 PhotoredoxBox irradiated with a 18-watts EvoluChem LED light 425PF HCK1012-01-012 lamp (425 nm).

Melting points were determined using Stuart SMP11 Melting Point Apparatus.

2. List of general procedures

General procedure A : synthesis of fluoroalkenes

Et₃N (1.0 equiv.) and ketone (1.3 equiv.) were successively added to a THF (0.1 M) solution of phosphorylated fluorosulfone **4** (1 equiv.) and LiCl (1.2 equiv.) at 0 °C. The mixture was stirred overnight at 20 °C. The reaction was quenched with a saturated NH₄Cl solution. The aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried with MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel to give corresponding fluoroalkenes.

General procedure B : synthesis of fluoroaminosulfone

To a solution of 2-[(1-fluorovinylsulfonyl)]-1,3-benzothiazole **7** (1 equiv.) in CH₂Cl₂ (0.2 M) was added amine (1.3 equiv.). The mixture was stirred for 1 h at room temperature then quenched with a saturated solution of NH₄Cl. The aqueous layer was extracted 3 times with CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified to give corresponding fluoroaminosulfones.

General procedure C : synthesis of fluoroaminosulfone catalysed by TBAF

To a solution of 2-[(1-fluorovinylsulfonyl)]-1,3-benzothiazole **7** (1 equiv.) in CH₂Cl₂ (0.2 M) were added amine (1.3 equiv.) and a 1 M solution of TBAF in THF (0.2 equiv.). The mixture was stirred for 1 h at room temperature then quenched with a saturated solution of NH₄Cl. The aqueous layer was extracted 3 times with CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified to give fluoroaminosulfones.

General procedure D : synthesis of α,α -difluorosulfone

A stirred solution of sulfone (1.0 equiv.) and N-fluorobenzenesulfonimide (NFSI) (1.5 equiv.) in dry THF (0.05 M), was cooled to -78 °C under nitrogen. A 1 M solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide (LHMDS) in dry THF (1.5 equiv.) was added dropwise. The reaction was stirred at low temperature (-78 °C) for 2 h and then warmed to room temperature. After

quenching with NH_4Cl , the aqueous layer was extracted 3 times with CH_2Cl_2 . Combined organic layers were washed with brine. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel to give the corresponding α,α -difluorosulfone.

General procedure E : synthesis of sodium sulfinite from benzothiazolylsulfone

To a stirred solution of benzothiazolylsulfone (1.0 equiv.) in MeOH (0.5 M), a 5.4 M solution of sodium methoxide (MeONa) in methanol (1.1 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 20 °C for 5 minutes. Then, the solvent was removed under reduced pressure, and triturated with Et_2O . The supernatant was removed by filtration and the pale-yellow solid was washed three time with Et_2O . The white solid was then dried under reduced pressure at 40°C to afford the corresponding sulfinite. The product was used without further purification.

General procedure F : synthesis of sodium phosphonosulfinite

To a stirred solution of benzothiazolyl phosphonosulfone (1 equiv.) in EtOH (0.5 M), sodium tetrahydroborate (1 equiv.) was added slowly. The reaction mixture was stirred at 20 °C for 1 hour. Then, the solvent was removed under reduced pressure, and triturated with Et_2O . The supernatant was removed by filtration and the pale-yellow solid was washed three time with Et_2O . The white solid was then dried under reduced pressure at 40 °C to afford the corresponding sulfinite. The product was used without further purification.

General procedure G : synthesis of sodium sulfinite from pyridinylsulfone

To a stirred solution of pyridinylsulfone (1.0 equiv.) in THF (0.5 M), sodium NaSEt (1 equiv.) was added slowly. (*Caution: EtSH has a strongly disagreeable odour, so it should be handled in a well ventilated hood!*) The reaction mixture was stirred at 20 °C for 5 minutes. Then, the solvent was removed under reduced pressure, and triturated with Et_2O . The supernatant was removed by filtration and the pale-yellow solid was washed three time with Et_2O . The white solid was then dried under reduced pressure at 40°C to afford the corresponding sulfinite. The product was used without further purification.

General procedure H : photocatalyzed hydroaminodifluoroalkylation of alkenes/disulfides

An oven-dried 5 mL glass vial under nitrogen atmosphere, equipped with a magnetic stirring bar, was charged with photocatalyst 4CzIPN (2.0 mol%), the corresponding substrate (1.0 equiv.), sulfinate (2.0 equiv.) and K₂CO₃ (2.0 equiv.) in DMSO (0.1 M). The reaction is stirred at 25 °C under blue led irradiation ($\lambda = 425$ nm) for 4 h. The reaction mixture is quenched with water (1 mL). The reaction mixture is partitioned between Et₂O and water. The aqueous layer was extracted 2 times with Et₂O. Combined organics layers were washed with brine (3 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the corresponding product.

General procedure I : photocatalyzed hydroaminodifluoroalkylation of alkenes

An oven-dried 5 mL glass vial under nitrogen atmosphere, equipped with a magnetic stirring bar, was charged with photocatalyst 4CzIPN (2.0 mol%), the corresponding diazene (1 equiv.), sulfinate (1.5 equiv.) and DMSO (0.1 M). The reaction is stirred at 25 °C under blue led irradiation ($\lambda = 425$ nm) for 4 h. The reaction mixture is quenched with water (1 mL). The reaction mixture is partitioned between Et₂O and water. The aqueous layer was extracted 2 times with Et₂O. Combined organics layers were washed with brine (3 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the corresponding product.

General procedure J : fluoroalkylation of caffeine

To a solution of caffeine (1.0 equiv.) and sodium fluoroalkylsulfinate (3.0 equiv.) in a mixture of dichloromethane/water (2.5:1, 0.18 M) at 0 °C was added *tert*-butylhydroperoxide (70% solution in water, 5.0 equiv.) using a syringe pump (2.25 μ L/min). The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred 24 h. Solvent was removed under reduced pressure. The resulting white solid was washed with EtOAc, and the filtrate was concentrated and purified by column chromatography on silica gel.

General procedure K : fluoroalkylation of cytosine

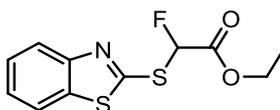
To a solution of cytosine (1.0 equiv.), sodium fluoroalkylsulfinate (4.0 equiv.) and $\text{Cu}(\text{OCOCH}_3)_2$ (10 mol%) in a mixture of dichloromethane/water (2:1, 0.18 M) at 0 °C was added *tert*-butylhydroperoxide (70% solution in water, 7.0 equiv.) using a syringe pump (2.25 $\mu\text{L}/\text{min}$). The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred 24 h. Solvent was removed under reduced pressure. The resulting white solid was washed with EtOAc, and the filtrate was concentrated and purified by column chromatography on silica gel.

General procedure L : synthesis of sulfonyl fluoride

To a solution of sulfinate (1.0 equiv.) in DMSO (0,5 M), was added NFSI (1,5 equiv.). The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred 16 h. The reaction mixture is partitioned between CH_2Cl_2 and water. The aqueous layer was extracted 4 times with CH_2Cl_2 . Combined organics layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure.

3. Protocols and data

Ethyl 2-(benzothiazol-2-ylthio)-2-fluoroacetate 1



To a solution of benzothiazol (50.0 g, 298.9 mmol, 1.0 equiv.) in EtOH (0.5 M) was slowly added Et_3N (41.7 mL, 298.97 mmol, 1.0 equiv.) at 0 °C under N_2 , then the mixture was stirred for 10 min at 0 °C. Subsequently, ethyl fluorobromoacetate (35.34 mL, 298.97 mmol, 1.0 equiv.) was added dropwise *via* syringe, and the mixture was stirred at room temperature for 4 h. After the reaction was complete, the mixture was quenched with HCl 1N (500 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 200 mL). The combined organic extracts were washed with brine (120 mL), dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to afford compound **1** (81.1 g, 99%, yellow oil) used in the next step without further purification.

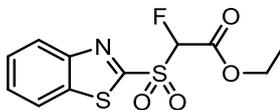
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.95 – 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.77 – 7.73 (m, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 51.0 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 164.9 (d, *J* = 27.2 Hz), 159.5, 152.6, 136.2, 126.5, 125.4, 122.6, 121.2, 92.0 (d, *J* = 236.7 Hz), 63.1, 13.9.

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -160.99 (d, *J* = 51.0 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₁H₁₁FNO₂S₂ 272.0215, found 272.0220.

Ethyl 2-(1,3-benzothiazole-2-sulfonyl)-2-fluoroacetate 2



A stirred solution of **1** (60.0 g, 1.0 equiv.) in EtOH (480 mL, 0.5 M) was treated with (NH₄)₆Mo₇O₂₄•4H₂O (46.56 g, 55.82 mmol, 0.2 equiv.) followed by H₂O₂ (30 wt %, 30 equiv.) at 0 °C and stirred for 48 h. After the reaction was complete, the mixture was quenched with H₂SO₄ (10 %, 600 mL). The ethanol was removed by evaporation under reduced pressure and saturated NaCl was added. The resulting solution was extracted CH₂Cl₂ (3 x 500 mL). The organic layer were washed with brine two times and a saturated aqueous solution of Na₂SO₃. The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford compound **2** as yellow-pale solid (46.56 g, 71%) used in the next step without further purification.

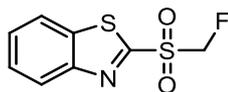
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.23 – 8.21 (m, 1H), 8.02 – 8.00 (m, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 6.01 (d, *J* = 47.4 Hz), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 160.9, 159.9 (d, *J* = 23.3 Hz), 152.6, 137.6, 128.8, 128.1, 125.9, 122.3, 96.4 (d, *J* = 233.6 Hz), 64.0, 13.8.

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -181.3 (d, *J* = 47.4 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₁H₁₁FNO₄S₂ 304.0114, found 304.0111.

2-Fluoromethanesulfonyl-1,3-benzothiazole 3



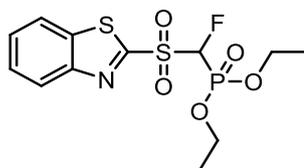
In a 250 mL round bottom flask were placed sulfone **2** (4.00 g, 13.18 mmol, 1 equiv.) and EtOAc (200 mL). Then DBU (2.76 mL, 18.46 mmol, 1.4 equiv.) and H₂O (2.40 mL, 131.88 mmol, 10 equiv.) were added and the solution was stirred during 16 hours at 20 °C. The mixture was hydrolyzed with saturated NH₄Cl solution (40 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). Combined organic layers were washed with brine (60 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (pentane/EtOAc, 9:1) to afford sulfone **3** (2.89 g, 95%) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.28 – 8.25 (m, 1H), 8.06 – 8.04 (m, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 5.58 (d, ²J_{HF} = 46.8 Hz, 2H)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 161.9, 152.3, 136.6, 128.2, 127.6, 125.4, 122.0, 90.2 (d, *J* = 223.5 Hz)

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -210.8 (t, ²J_{FH} = 46.8 Hz, 1F)

Diethyl[(1,3-benzothiazole-2-ylsulfonyl)-(fluoro)methyl]phosphonate 4



To a solution of sulfone **3** (4.0 g, 17.28 mmol, 1 equiv.) and diethylchlorophosphate (3.7 mL, 25.92 mmol, 1.5 equiv.) in THF (60 mL), was added slowly a 1 M solution of LiHMDS (25.9 mL, 25.92 mmol, 1.5 equiv.) at -78 °C. The reaction mixture was stirred during 5 h at -78 °C and quenched with a saturated solution of NH₄Cl (20 mL) and warmed up to room temperature. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). Combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography (CH₂Cl₂/AcOEt, 92:8) to afford the phosphonate-sulfone **4** (4.4 g, 68%) as a yellow solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.21 – 8.18 (m, 1H), 7.98 – 7.96 (m, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 5.96 (dd, *J* = 45.3, 6.8 Hz, 1H), 4.34 – 4.27 (m, 4H), 1.36 – 1.18 (m, 6H)

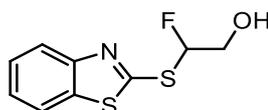
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 162.7, 152.5, 137.4, 128.6, 127.9, 125.7, 122.4, 96.1 (dd, *J* = 232.6, 157.9 Hz), 65.5 (d, *J* = 7.1 Hz), 65.4 (d, *J* = 7.1 Hz), 16.3 (d, *J* = 2.1 Hz), 16.2 (d, *J* = 2.1 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -193.8 (dd, *J* = 66.2, 45.3 Hz)

³¹P {¹H} NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 3.8 (d, *J* = 66.2 Hz)

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₂H₁₆FNO₅PS₂ 368.0192, found 368.0203.

2-(1,3-benzothiazol-2-ylsulfanyl)-2-fluoroethanol 5



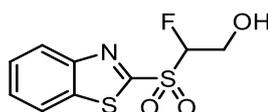
To a solution of ethyl 2-benzothiazolylsulfanyl-2-fluoroacetate **1** (79.5 g, 293.01 mmol, 1.0 equiv.) in EtOH (1.15 L) cooled to 0 °C was added NaBH₄ (35.74 g, 410.22 mmol, 1.4 equiv.) in small portions. The mixture was stirred for 2 h and then quenched with a saturated solution of NH₄Cl (200 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 400 mL). Combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure to afford white solid (65.8 g, 98%) used in the next step without further purification.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 – 7.71 (m, 1H), 7.56 – 7.54 (m, 1H), 7.30 – 7.28 (m, 1H), 7.14 – 7.11 (m, 1H), 6.42 (ddd, *J* = 51.6, 4.8, 4.7 Hz), 3.95 – 3.79 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ 161.3, 152.8, 136.0, 126.5, 125.2, 122.4, 121.2, 99.5 (d, *J* = 224.1 Hz), 64.2 (d, *J* = 25.2 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, MeOD) δ -159.53 (ddd, *J* = 51.6, 19.9, 16.9 Hz)

2-(1,3-benzothiazol-2-ylsulfonyl)-2-fluoroethanol 6



A stirred solution of **5** (64.0 g, 1.0 equiv.) in EtOH (0.5 M) was treated with (NH₄)₆Mo₇O₂₄•4H₂O (68.99 g, 55.82 mmol, 0.2 equiv.) followed by H₂O₂ (30 wt %, 30 equiv.) at 0 °C and stirred for 48 h. After the reaction was complete, the mixture was quenched with H₂SO₄ (10 %, 600 mL). The ethanol was removed by evaporation under reduced pressure and saturated NaCl was

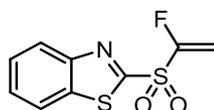
added. The resulting solution was extracted CH_2Cl_2 (3 x 500 mL). the organic layer were washed with brine two times and a saturated aqueous solution of Na_2SO_3 . The combined organic extracts were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure to afford yellow-pale solid (46.20 g, 63%) used in the next step without further purification.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 8.26 – 8.24 (m, 1H), 8.06 – 8.04 (m, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 5.73 (ddd, $J = 46.9, 5.0, 4.9$ Hz), 4.48 – 4.30 (m, 2H), 1.64 (s, OH).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, MeOD) δ 162.3, 153.8, 138.4, 128.4, 128.0, 125.8, 122.4, 101.4 (d, $J = 225.4$ Hz), 59.1 (d, $J = 21.2$ Hz).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, MeOD) δ -185.34 (ddd, $J = 46.9, 20.1, 19.0$ Hz).

2-(1-fluoroethenesulfonyl)-1,3-benzothiazole 7



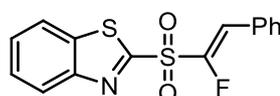
To a solution of 2-benzothiazolylsulfonyl-2-fluoroethanol **6** (10.0 g, 38.27 mmol, 1.0 equiv.) and MsCl (7.36 mL, 45.93 mmol, 1.2 equiv.) in CH_2Cl_2 (130 mL) cooled to 0 °C was added dropwise NEt_3 (13.34 mL, 95.68 mmol, 2.5 equiv.). The mixture was stirred for 1 h at 0 °C and then quenched with a saturated solution of NH_4Cl (1 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 150 mL). Combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO_3 (2 x 50 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure to furnish pure **1** (9.11 g, 98%) as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.28 – 8.27 (m, 1H), 8.05 – 8.03 (m, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 2H), 6.14 (dd, $J = 40.8, 5.0$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J = 11.8, 5.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 162.3 (d, $J = 270.6$ Hz), 155.8, 151.7, 136.4, 127.6, 126.9, 124.8, 121.3, 103.4 (d, $J = 8.5$ Hz).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -114.2 (dd, $^3J_{\text{FH}} = 40.8$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 11.7$ Hz).

(E/Z)-2-((1-fluoro-2-phenylvinyl)sulfonyl)benzo[d]thiazole 8

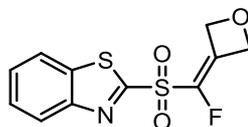


The general procedure **A** was followed with phosphonate **4** (0.5 g, 1.36 mmol), benzaldehyde (152.2 μ L, 1.498 mmol), LiCl (277 mg, 1.632 mmol) and Et₃N (0.83 mL, 1.431 mmol). The crude product was purified by column chromatography (9:1 pentane/EtOAc) to afford compound **8** (386.1 mg, 89%, pale yellow oil) as a non-separable mixture of stereoisomers (Z/E = 44:56).

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.28 – 8.27 (m, 1H), 8.05 – 8.03 (m, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 5H), 6.33 (d, ³J_{HFtrans} = 32.1 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, MeOD) δ -114.8 (d, ³J_{HFtrans} = 32.1 Hz).

2-((fluoro(oxetan-3-ylidene)methyl)sulfonyl)-1,3-benzothiazole 9



The general procedure **A** was followed with phosphonate **4** (0.5 g, 1.36 mmol), 3-oxetanone (0.42 mL, 1.498 mmol), LiCl (277 mg, 1.632 mmol) and Et₃N (0.83 mL, 1.431 mmol). The crude product was purified by column chromatography (9:1 pentane/EtOAc) to afford compound **9** as a pale yellow solid (329.5 mg, 85%).

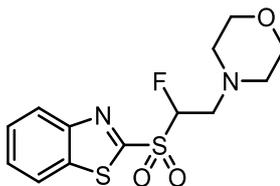
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.30 – 8.27 (m, 1H), 8.05 – 8.02 (m, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 2H), 5.64– 5.60 (m, 2H), 5.38–5.35 (m, 2H).

¹³C NMR (471 MHz, CDCl₃): δ = 162.9, 152.7, 141.1 (d, 1 J_{CF} = 290.8 Hz), 137.3, 134.4 (d, 2J_{CF} = 12.6 Hz), 128.5, 127.9, 125.8, 122.3, 75.2 (d, ³J_{CF} = 5.6 Hz), 74.3 (d, ²J_{CF} = 4.9 Hz).

¹⁹F NMR (376 Hz, CDCl₃): δ = -130.26 (quint, J = 4.5 Hz, 1F).

HRMS (ESI) m/z calcd. for C₁₁H₉FNO₃S₂ [M + H]⁺ 286.0008; found 286.0004.

2-[[1-Fluoro-2-(4-morpholinyl)ethyl]sulfonyl]benzothiazole 10



The general procedure **B** was followed with 2-[[1-fluorovinylsulfonyl]-1,3-benzothiazole **7** (8 g, 32.88 mmol, 1 equiv.), morpholine (3.69 mL, 42.75 mmol, 1.3 equiv.), and CH₂Cl₂ (128 mL).

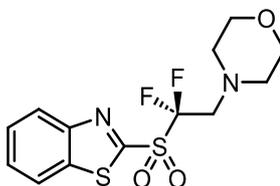
The resulting white solid was filtered and washed with EtOH to afford **10** (10.12 g, 95%) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (dtd, *J* = 15.1, 7.6, 4.3 Hz, 2H), 5.84 (ddd, *J* = 48.4, 7.3, 2.7 Hz, 1H), 3.61 – 3.59 (s, 4H), 3.36 (ddd, *J* = 30.6, 14.8, 2.6 Hz, 1H), 3.20 – 3.05 (m, 1H), 2.59 (d, *J* = 4.5 Hz, 4H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 162.8, 152.8, 137.1, 128.5, 128.0, 125.8, 122.4, 100.4 (d, *J* = 225.2 Hz), 66.7 (2C), 55.4 (d, *J* = 19.5 Hz), 53.7 (2C).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) -177.47 (ddd, *J* = 48.4, 30.6, 22.8 Hz)

4-(2-(benzothiazol-2-ylsulfonyl)-2,2-difluoroethyl)morpholine **11**



The general procedure **D** was followed with **10** (4.0 g, 12.11 mmol, 1 equiv.), NFSI (5.73 g, 18.16 mmol, 1.5 equiv.), a 1 M solution of LHMDs in dry THF (18.2 mL, 18.16 mmol, 1.5 equiv.) and THF (241 mL). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/AE) (9:1) to give **11** (3.21 g, 76%) as a white solid.

mp: 69 - 71 °C.

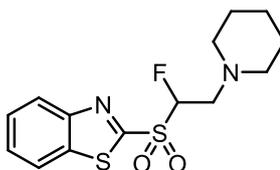
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.33 – 8.31 (m, 1H), 8.07 – 8.05 (m, 1H), 7.68 – 7.67 (m, 2H), 3.53 – 3.51 (m, 4H), 3.37 (t, *J* = 14.2 Hz, 2H), 2.67 – 2.65 (m, 4H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 160.2, 152.9, 138.1, 128.9, 128.1, 126.3, 123.9 (t, *J* = 294.0 Hz), 122.4, 67.2 (2C), 57.6 (t, *J* = 20.8 Hz), 55.5 (2C).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -100.84 (t, *J* = 14.2 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₁₅N₂O₃F₂S₂, 349.0492 found 349.0504.

2-[(1-Fluoro-2-piperidin-1-ylethyl)sulfonyl]-1,3-benzothiazole **12**



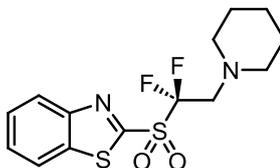
The general procedure **B** was followed with **7** (1.0 g, 4.11 mmol, 1 equiv.), piperidine (528 μ L, 5.34 mmol, 1.3 equiv.), and CH_2Cl_2 (20 mL). The resulting white solid was filtered and washed with EtOH to afford **2c** (1.23 g, 95%) as a white solid.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.28 – 8.23 (m, 1H), 8.07 – 8.00 (m, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 5.84 (ddd, $J = 48.7, 7.7$ Hz, 2.7 Hz 1H), 3.33 (ddd, $J = 32.3$ Hz, 14.8, 2.7 Hz, 1H), 3.07 (ddd, $J = 19.1, 14.8, 7.7$ Hz, 1H), 2.53 – 2.50 (m, 4H), 1.50 – 1.46 (m, 4H), 1.39 – 1.36 (m, 2H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 162.9, 152.9, 137.5, 128.5, 127.9, 125.9, 122.4, 100.9 (d, $J = 225.1$ Hz), 55.8 (d, $J = 19.4$ Hz), 54.8 (2C), 25.9 (2C), 23.8.

^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -176.79 (ddd, $J = 48.7, 32.3, 19.1$ Hz).

2-[(1,1-difluoro-2-piperidin-1-ylethyl)sulfonyl]-1,3-benzothiazole **13**



The general procedure **D** was followed with **12** (650 mg, 1.97 mmol, 1 equiv.), NFSI (936 mg, 2.97 mmol, 1.5 equiv.), a 1 M solution of LHMDS in dry THF (2.97 mL, 2.97 mmol, 1.5 equiv.) and THF (40 mL). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-pentane/EA) (9:1) to give **13** (404.7 mg, 59 %) as a white solid.

mp: 86 – 88 $^\circ\text{C}$.

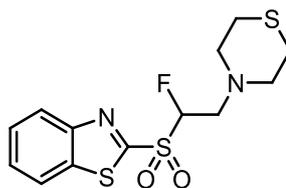
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.32 – 8.30 (m, 1H), 8.05 – 8.02 (m, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 2H), 3.34 (t, $J = 14.6$ Hz, 2H), 2.59 – 2.57 (m, 4H), 1.40 – 1.36 (m, 4H), 1.30 – 1.29 (m, 2H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 160.8, 152.9, 138.0, 128.7, 128.0, 126.2, 123.8 (t, $J = 290.8$ Hz), 122.3, 57.5 (t, $J = 20.4$ Hz), 55.3 (t, $J = 1.2$ Hz, 2C), 25.7 (2C), 23.6.

^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -101.10 (t, $J = 14.6$ Hz).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_2\text{S}_2$, 347.0700 found 347.0709.

2-[[1-Fluoro-2-(4-thiomorpholinyl)ethyl]sulfonyl]benzothiazole 14



The general procedure **B** was followed with **7** (1 g, 4.11 mmol, 1 equiv.), thiomorpholine (678 μ L, 5.34 mmol, 1.3 equiv.), and CH_2Cl_2 (20 mL). The resulting white solid was filtered and washed with EtOH to afford **14** (1.23 g, 92%) as a white solid.

mp: 75 - 77 $^\circ\text{C}$.

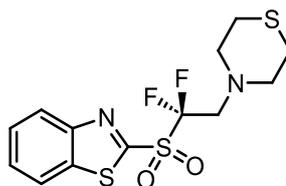
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.26 – 8.25 (m, 1H), 8.05 – 8.03 (m, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 5.82 (ddd, $J = 48.5, 7.4, 2.7$ Hz, 1H), 3.40 (ddd, $J = 31.1, 15.1, 2.7$ Hz, 1H), 3.16 (ddd, $J = 19.1, 15.1, 7.4$ Hz, 1H), 2.88 – 2.85 (m, 4H), 2.60 – 2.58 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 162.9, 152.9, 137.5, 128.6, 128.0, 125.9, 122.5, 100.8 (d, $J = 225.5$ Hz), 56.01 (d, $J = 19.5$ Hz), 55.2 (2C), 28.0 (2C).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -176.80 (ddd, $J = 48.5, 31.1, 19.1$ Hz).

HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{FS}_2$, 347.0358 found 347.0358.

4-(2-(benzothiazol-2-ylsulfonyl)-2,2-difluoroethyl)thiomorpholine 15



The general procedure **D** was followed with **14** (800 mg, 2.31 mmol, 1 equiv.), NFSI (1.09 g, 3.46 mmol, 1.5 equiv.), a 1 M solution of LHMDS in dry THF (3.47 mL, 3.46 mmol, 1.5 equiv.) and THF (23 mL). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/EA) (9:1) to give **15** (639.9 mg, 76 %) as a white solid.

mp: 67 - 69 $^\circ\text{C}$.

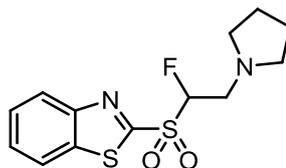
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.33 – 8.31 (m, 1H), 8.06 – 8.04 (m, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 2H), 3.42 (t, $J = 14.2$ Hz, 2H), 2.97 – 2.95 (m, 4H), 2.57 – 2.55 (m, 4H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.2, 152.9, 138.1, 128.9, 128.2, 125.7, 124.0 (t, *J* = 293.7 Hz), 123.8, 57.7 (t, *J* = 20.8 Hz), 55.6 (2C), 27.8 (2C).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -100.84 (t, *J* = 14.2 Hz).

HRMS (ESI) [*M* + *H*]⁺ calcd for C₁₃H₁₅N₂O₂F₂S₃, 365.0264 found 365.0264.

2-[(1-Fluoro-2-pyrrolidin-1-ylethyl)sulfonyl]-1,3-benzothiazole 16



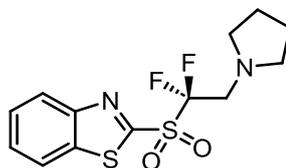
The general procedure **B** was followed with **7** (1 g, 4.11 mmol, 1 equiv.), pyrrolidine (440 μL, 5.34 mmol, 1.3 equiv.), and CH₂Cl₂ (20 mL). The resulting white solid was filtered and washed with EtOH to afford **16** (1.23 g, 92%) as a white solid.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.30 – 8.22 (m, 1H), 8.08 – 7.96 (m, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 5.79 (ddd, *J* = 48.4, 7.8, 2.7 Hz, 1H), 3.45 (ddd, *J* = 31.9, 14.4, 2.7 Hz, 1H), 3.21 (ddd, *J* = 19.5, 14.4, 7.8 Hz, 1H), 2.62 – 2.60 (m, 4H), 1.68 – 1.66 (m, 4H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 162.9, 152.9, 137.5, 128.5, 127.9, 125.9, 122.4, 101.9 (d, *J* = 225.1 Hz), 54.5 (2C), 52.5 (d, *J* = 19.3 Hz), 23.7 (2C).

¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -178.53 (ddd, *J* = 48.6, 31.9, 19.5 Hz).

2-((1,1-difluoro-2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)sulfonyl)benzothiazole 17



The general procedure **D** was followed with **16** (640 mg, 2.04 mmol, 1 equiv.), NFSI (963 mg, 3.05 mmol, 1.5 equiv.), a 1 M solution of LHMDS in dry THF (3.05 mL, 3.05 mmol, 1.5 equiv.) and THF (40 mL). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-pentane/EA) (9:1) to give **17** (413.0 mg, 61%) as a white solid.

mp: 55 - 57 °C.

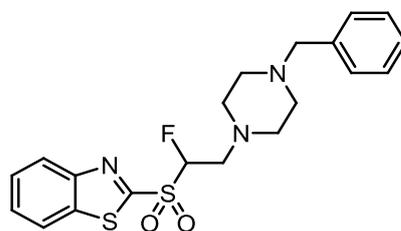
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.32 – 8.30 (m, 1H), 8.04 – 8.03 (m, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 3.51 (t, *J* = 14.4 Hz, 2H), 2.66 – 2.64 (m, 4H), 1.56 – 1.53 (m, 4H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 161.1, 152.9, 138.0, 128.7, 128.0, 126.2, 123.8 (t, *J* = 292.6 Hz), 122.3, 54.9 (t, *J* = 21.5 Hz), 54.8 (2C), 23.9 (2C).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -102.03 (t, *J* = 14.4 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₁₅N₂O₂F₂S₂, 333.0543 found 333.0551.

2-(benzothiazol-2-ylsulfonyl)-N,N-dibenzyl-2-fluoroethan-1-amine 18



The general procedure **B** was followed with **7** (1 g, 4.11 mmol, 1 equiv.), benzylpiperazine (933 μL, 5.34 mmol, 1.3 equiv.), and CH₂Cl₂ (20 mL). The resulting white solid was filtered and washed with EtOH to afford **18** (1.23 g, 91%) as a white solid.

mp: 156 – 158 °C.

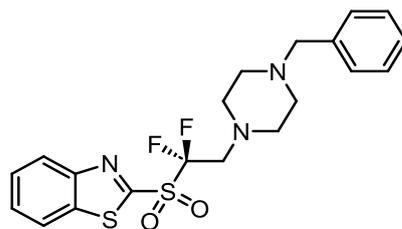
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.26 – 8.25 (m, 1H), 8.05 – 8.03 (m, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.31 – 7.22 (m, 5H), 5.84 (ddd, *J* = 48.4, 7.4, 2.8 Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.37 (ddd, *J* = 31.0, 14.8, 2.8 Hz, 1H), 3.13 (ddd, *J* = 19.6, 14.8, 7.4 Hz, 1H), 2.61 (brs, 4H), 2.35 (brs, 4H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 162.9, 152.9, 138.0, 137.5, 129.2 (2C), 128.5, 128.3 (2C), 128.0, 127.2, 125.9, 122.4, 101.0 (d, *J* = 225.2 Hz), 63.0, 55.0 (d, *J* = 19.5 Hz), 53.4 (2C), 52.9 (2C).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -177.28 (ddd, *J* = 48.4, 31.0, 19.6 Hz).

HRMS (ESI) [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₂₃N₃O₂FS₂, 420.1215 found 420.1214.

2-(benzothiazol-2-ylsulfonyl)-N,N-dibenzyl-2,2-difluoroethan-1-amine 19



The general procedure **D** was followed with **18** (400 mg, 0.95 mmol, 1 equiv.), NFSI (451 mg, 1.43 mmol, 1.5 equiv.), a 1 M solution of LHMDs in dry THF (1.43 mL, 1.43 mmol, 1.5 equiv.) and THF (19 mL). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/EA) (7:3) to give **19** (256.8 mg, 74 %) as a white solid.

mp: 139 – 141 °C.

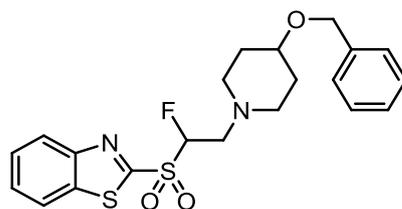
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.30 – 8.39 (m, 1H), 8.04 – 8.03 (m, 1H), 7.67 – 7.64 (m, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.29 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.22 (m, 3H), 3.35 (t, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.68 (br s, 4H), 2.28 (br s, 4H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.6, 152.8, 138.0, 129.3 (2C), 128.7, 128.3 (2C), 128.1, 128.0, 127.4, 127.0, 126.2, 123.8 (t, *J* = 293.2 Hz), 122.2, 62.9, 56.8 (t, *J* = 21.1 Hz), 53.3 (2C), 52.5 (2C).

¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -101.09 (t, *J* = 13.8 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₂₂N₃O₂F₂S₂, 438.1121 found 438.1118.

N-[2-Fluoro-2-(benzothiazolylsulfonyl)-ethyl]-4-(benzoyloxy)piperidine **20**



The general procedure **B** was followed with **7** (840.0 mg, 3.49 mmol, 1.0 equiv.), 4-(benzoyloxy)piperidine (1.0 g, 5.23 mmol, 1.3 equiv.), and CH₂Cl₂ (17.5 mL). The resulting white solid was filtered and washed with EtOH to afford **20** (1.34 g, 88%) as a white solid.

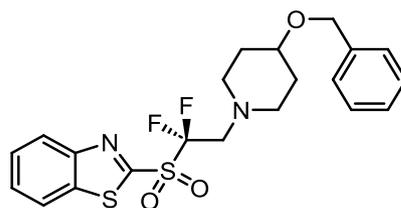
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.21 – 8.19 (m, 1H), 7.98 – 7.96 (m, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 7H), 5.77 (ddd, *J* = 48.6, 7.6, 2.4 Hz), 4.44 (s, 2H), 3.37 – 3.25 (m, 2H), 3.10 – 3.04 (m, 1H), 2.78 – 2.76 (m, 2H), 2.35 – 2.33 (m, 2H), 1.78 – 1.76 (m, 2H), 1.58 – 1.56 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 162.7, 152.7, 138.7, 137.3, 128.4 (2C), 128.3, 127.8, 127.4, 127.3 (2C), 125.7, 122.3, 100.8 (d, *J* = 223.8 Hz), 73.2, 69.6, 54.9 (d, *J* = 19.4 Hz), 51.2, 51.0, 30.9, 30.8.

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ 176.9 (ddd, *J* = 48.6, 30.1, 18.8 Hz).

HRMS (ESI) [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₂₄N₂O₃FS₂, 435.1212 found 435.1216.

N-[2,2-difluoro-2-benzothiazolylsulfonyl]-ethyl]-4-(benzoxymethyl)piperidine **21**



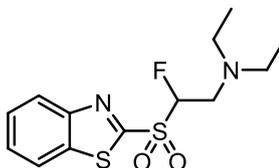
The general procedure **D** was followed with **20** (200.0 mg, 0.46 mmol, 1 equiv.), NFSI (218.0 mg, 0.690 mmol, 1.5 equiv.), a 1 M solution of LHMDS in dry THF (0.69 mL, 0.690 mmol, 1.5 equiv.) and THF (9,12 mL). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane/EA) (7:3) to give **21** (154.0 mg, 74 %) as a white solid.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.33 – 8.31 (m, 1H), 8.06 – 8.04 (m, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 3H), 7.34 – 7.29 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 3.38 (t, *J* = 14.4 Hz, 2H), 3.36 – 3.33 (m, 1H), 2.90 – 2.87 (m, 2H), 2.51 – 2.48 (m, 1H), 1.75 – 1.72 (m, 2H), 1.55 – 1.53 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ.

¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -101.17 (t, *J* = 14.8 Hz).

2-(2-Benzothiazolylsulfonyl)-*N,N*-diethyl-2-fluoroethanamine **22**



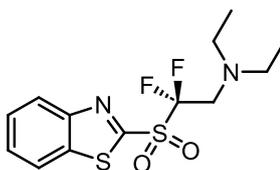
The general procedure **B** was followed with **7** (1 g, 4.11 mmol, 1 equiv.), benzylpiperazine (933 μL, 5.34 mmol, 1.3 equiv.), and CH₂Cl₂ (20 mL). The purification by flash column chromatography (pentane/EA 95:5 then 90:10) afforded **22** (1.23 g, 84%) as a yellow oil.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.27 – 8.26 (m, 1H), 8.04 – 8.03 (m, 1H), 7.67 – 7.64 (m, 2H), 5.75 (ddd, *J* = 48.8, 8.0, 2.2 Hz, 1H), 3.52 – 3.44 (m, 1H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 2.67 – 2.61 (m, 4H), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 162.9, 153.0, 137.6, 128.5, 128.0, 125.9, 122.5, 101.3 (d, *J* = 225.1 Hz), 50.1 (d, *J* = 19.4 Hz), 47.9 (2C), 12.1 (2C).

¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -177.8 (ddd, *J* = 51.4, 33.6, 18.6 Hz).

2-(benzothiazol-2-ylsulfonyl)-N,N-diethyl-2,2-difluoroethan-1-amine 23



The general procedure **C** was followed with **23** (1.0 g, 3.16 mmol, 1 equiv.), NFSI (1.49 g, 4.74 mmol, 1.5 equiv.), a 1 M solution of LHMDS in dry THF (4.75 mL, 4.74 mmol, 1.5 equiv.) and THF (62 mL). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/EA) (9:1) to give **23** (771.6 mg, 73 %) as a yellow oil.

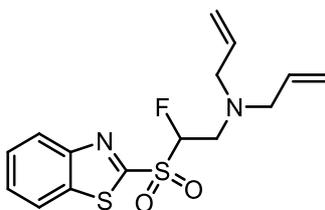
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.33 – 8.31 (m, 1H), 8.05 – 8.04 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 3.51 (t, *J* = 15.4 Hz, 2H), 2.71 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 0.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 159.8, 152.9, 138.2, 128.8, 128.0, 126.2, 123.6 (t, *J* = 291.9 Hz), 122.3, 48.5 (t, *J* = 20.6 Hz), 44.1 (2C), 15.2 (2C)

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -103.96 (t, *J* = 15.4 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₁₇N₂O₂F₂S₂, 335.0621 found 335.0622.

2-(benzothiazol-2-ylsulfonyl)-N,N-diethyl-2,2-difluoroethan-1-amine 24

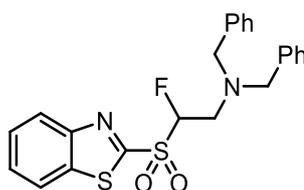


The general procedure **B** was followed with **7** (500.0 mg, 2.159 mmol, 1 equiv.), diallylamine (615.0 μ L, 2.807 mmol, 1.3 equiv.), and CH_2Cl_2 (10 mL). The purification by flash column chromatography (pentane/EA 95:5 then 90:10) afforded **24** (680.2 g, 88%) as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.29 – 8.25 (m, 1H), 8.05 – 8.03 (m, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 5.82 – 5.78 (m, 5H), 5.22 – 5.15 (m, 2H), 3.48 (ddd, $J = 33.1, 15.2, 2.5$ Hz, 1H), 3.32 – 3.23 (m, 5H).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -178.14 (ddd, $J = 49.2, 33.1, 18.1$ Hz).

2-(benzothiazol-2-ylsulfonyl)-N,N-dibenzyl-2-fluoroethan-1-amine **25**



The general procedure **B** was followed with **24** (1 g, 4.11 mmol, 1 equiv.), dibenzylamine (678 μ L, 5.34 mmol, 1.3 equiv.), and CH_2Cl_2 (20 mL). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-pentane/EA) (8:2) to give **25** (3.21 g, 76%) as a yellow oil.

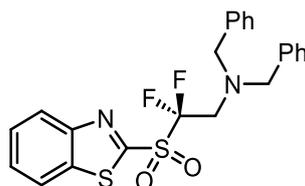
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.27 – 8.25 (m, 1H), 8.03 – 8.01 (m, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.35 – 7.32 (m, 4H), 7.30 – 7.27 (m, 4H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 5.75 (ddd, $J = 48.9, 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 3.79 – 3.73 (m, 4H), 3.51 (ddd, $J = 34.3, 15.3, 2.3$ Hz, 1H), 3.31 (ddd, $J = 17.8, 15.3, 8.3$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 162.5, 152.9, 138.1, 137.6, 129.0 (4C), 128.6 (4C), 128.5, 128.0, 127.5 (2C), 126.0, 122.4, 101.0 (d, $J = 225.4$ Hz), 58.6 (2C), 50.5 (d, $J = 19.3$ Hz).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) -177.71 (ddd, $J = 48.9, 34.0, 17.7$ Hz).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{FS}_2$, 441.1107 found 441.1107.

2-(benzothiazol-2-ylsulfonyl)-N,N-dibenzyl-2,2-difluoroethan-1-amine **26**



The general procedure **C** was followed with **25** (800 mg, 1.816 mmol, 1 equiv.), NFSI (859.0 mg, 2.724 mmol, 1.5 equiv.), a 1 M solution of LHMDS in dry THF (2.73 mL, 2.72 mmol, 1.5

equiv.) and THF (36 mL). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-pentane/EA) (9:1) to give **26** (633.1 mg, 76 %) as a yellow oil.

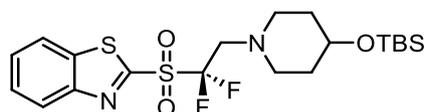
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.30 – 8.28 (m, 1H), 8.05 – 8.04 (m, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 2H), 7.32 – 7.31 (m, 4H), 7.28 – 7.25 (m, 4H), 7.23 – 7.20 (m, 2H), 3.84 (s, 4H), 3.61 (t, *J* = 16.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 159.5, 153.0, 138.3, 137.8 (2C), 129.14 (4C), 128.9, 128.5 (4C), 128.1, 127.5 (2C), 126.4, 124.6 (t, *J* = 294.2 Hz), 122.4, 58.3 (2C), 51.3 (t, *J* = 18.8 Hz).

¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -101.54 (t, *J* = 16.3 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₂₃H₂₁N₂O₂F₂S₂, 459.1013 found 459.1019.

2-((2-(4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-yl)-1,1-difluoroethyl)sulfonyl)benzothiazole 27

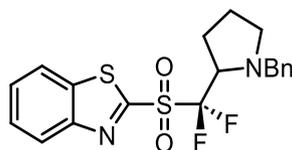


The general procedure **D** was followed with **20** (300.0 mg, 0.654 mmol, 1 equiv.), NFSI (309.0 mg, 0.981 mmol, 1.5 equiv.), a 1 M solution of LHMDS in dry THF (0.981 mL, 0.981 mmol, 1.5 equiv.) and THF (12 mL). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/EA) (7:3) to give **27** (230.7 mg, 74 %) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.33 – 8.31 (m, 1H), 8.05 – 8.04 (m, 1H), 7.67 – 7.64 (m, 2H), 3.62 (dd, *J* = 7.1, 3.6 Hz, 1H), 3.36 (t, *J* = 14.3 Hz, 2H), 2.84 – 2.80 (m, 2H), 2.49 – 2.46 (m, 2H), 1.58 – 1.54 (m, 2H), 1.37 – 1.34 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -101.23 (t, *J* = 13.3 Hz).

2-((difluoro(1-tosylpyrrolidin-2-yl)methyl)sulfonyl)benzothiazole 28



The general procedure **D** was followed with 2-((fluoro(1-tosylpyrrolidin-2-yl)methyl)sulfonyl)-benzothiazole (300 mg, 0.768 mmol, 1 equiv.), NFSI (363.0 mg, 1.152 mmol, 1.5 equiv.), a 1 M solution of LHMDS in dry THF (1.15 mL, 1.152 mmol, 1.5 equiv.) and THF (12.8 mL). The crude

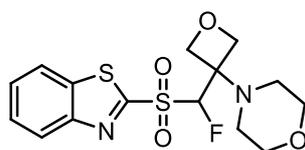
product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/EA) (9:1) to give **28** (241.5 mg, 77%) as a yellow solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 8.35 – 8.34 (m, 1H), 8.06 – 8.04 (m, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.33 – 7.31 (m, 2H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 7.23 – 7.20 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.99 – 3.87 (m, 1H), 3.64 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.99 – 2.96 (m, 1H), 2.47 – 2.37 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.95 – 1.91 (m, 1H), 1.82 – 1.80 (m, 1H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.2, 152.9, 138.6, 138.2, 128.7 (2C), 126.6, 128.2 (2C), 127.9, 127.1, 126.3, 124.6 (t, *J* = 291.6 Hz), 122.3, 63.1 (t, *J* = 20.2 Hz), 60.4, 60.3, 27.1 (t, *J* = 3.1 Hz), 24.7.

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ **¹⁹F NMR** (565 MHz, CDCl₃) δ -102.88 (dd, *J* = 227.4, 6.1 Hz), -106.94 (dd, *J* = 231.3, 18.6 Hz).

4-(3-((benzothiazol-2-ylsulfonyl)fluoromethyl)oxetan-3-yl)morpholine_29



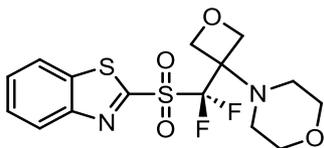
The general procedure **C** was followed with **9** (500.0 mg, 1.752 mmol, 1 equiv.), morpholine (2000 μL, 2.278 mmol, 1.3 equiv.), a 1 M solution of TBAF in THF (350.0 μL, 0.35 mmol, 0.2 equiv.) and THF (20 mL). The resulting white solid was filtered and washed with EtOH to afford **29** (587.02 mg, 90%) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.64 – 7.62 (m, 2H), 6.21 (d, *J* = 46.7 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 7.3, 4.2 Hz, 1H), 4.89 – 4.87 (m, 2H), 4.76 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.67 – 3.53 (m, 4H), 2.87 – 2.65 (m, 4H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.0, 152.1, 136.4, 128.5, 128.2, 125.0, 123.6, 100.4 (d, *J* = 226.1 Hz), 72.1 (d, *J* = 3.9 Hz), 71.8 (d, *J* = 6.1 Hz), 65.2 (d, *J* = 19.6 Hz), , 67.3 (2C), 55.4 (2C).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -180.70 (d, *J* = 46.7 Hz).

4-(3-((benzothiazol-2-ylsulfonyl)difluoromethyl)oxetan-3-yl)morpholine 30

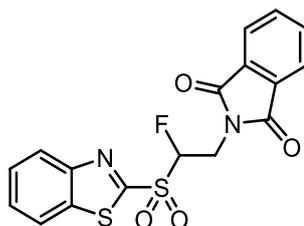


The general procedure **D** was followed with **29** (300 mg, 0.806 mmol, 1 equiv.), NFSI (0.381 mg, 1.208 mmol, 1.5 equiv.), a 1 M solution of LHMDS in dry THF (1.21 mL, 1.208 mmol, 1.5 equiv.) and THF (16 mL). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/EA) (7:3) to give **30** (103.8 mg, 33%) as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.24 – 8.21 (m, 1H), 8.04 – 3.01 (m, 1H), 7.64 – 7.62 (m, 2H), 6.21, 4.91 – 4.87 (m, 4H), 3.67 – 3.53 (m, 4H), 2.87 – 2.65 (m, 4H).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -101.76 (2F).

2-[2-(1,3-Benzothiazol-2-ylsulfonyl)-2-fluoroethyl]phthalimide 31



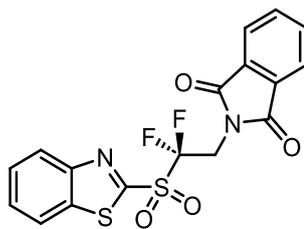
The general procedure **C** was followed with **7** (1.0 g, 4.11 mmol, 1 equiv.), phthalimide (786 mg, 5.34 mmol, 1.3 equiv.), a 1 M solution of TBAF in THF (822 μL , 0.82 mmol, 0.2 equiv.) and THF (20 mL). The resulting white solid was filtered and washed with EtOH to afford **31** (1.23 g, 79%) as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.19 – 8.17 (m, 1H), 7.97 – 7.93 (m, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 2H), 7.69 – 7.66 (m, 2H), 7.61 – 7.48 (m, 2H), 5.99 (ddd, $J = 48.0, 8.3, 4.3$ Hz, 1H), 4.53 – 4.44 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 167.8, 167.2, 161.5, 152.8, 137.5, 134.5, 134.4, 132.6, 131.7, 128.6, 128.0, 126.0, 123.8, 123.7, 122.4, 97.5 (d, $J = 226.5$ Hz), 35.5 (d, $J = 22.3$ Hz).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -182.82 (ddd, $J = 48.0, 24.2, 14.3$ Hz).

2-[2-(1,3-Benzothiazol-2-ylsulfonyl)-2-difluoroethyl]phthalimide 32



The general procedure **D** was followed with **31** (1.0 g, 2.56 mmol, 1 equiv.), NFSI (1.21 g, 3.84 mmol, 1.5 equiv.), a 1 M solution of LHMDS in dry THF (3.85 mL, 3.84 mmol, 1.5 equiv.) and THF (50 mL). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH) (98:2) to give **32** (460.2 mg, 44 %) as a white solid.

mp: 123 – 125 °C.

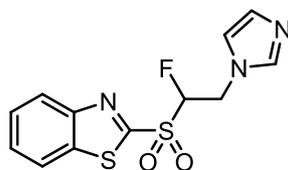
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.30 – 8.29 (m, 1H), 8.04 – 8.03 (m, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 3.35 (t, *J* = 13.9 Hz, 2H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 166.8 (2C), 153.1, 138.3, 134.7 (2C), 131.8, 131.7, 129.2 (2C), 128.3, 126.4, 124.1 (2C), 122.8, 120.8 (t, *J* = 293.6 Hz), 37.3 (t, *J* = 22.2 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -101.09 (t, *J* = 13.9 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₇H₁₁N₂O₄F₂S₂, 409.1215 found 409.1217.

2-[[1-Fluoro-2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl]sulfonyl]-1,3-benzothiazole **33**



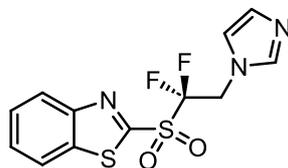
The general procedure **C** was followed with **7** (1.0 g, 4.11 mmol, 1 equiv.), imidazole (364 mg, 5.34 mmol, 1.3 equiv.), a 1 M solution of TBAF in THF (822 μL, 0.82 mmol, 0.2 equiv.) and THF (20 mL). The resulting white solid was filtered and washed with EtOH to afford **33** (1.23 g, 81%) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.32 – 8.20 (m, 1H), 8.11 – 8.01 (m, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.84 (ddd, *J* = 48.2, 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.94 (ddd, *J* = 30.9, 15.7, 2.2 Hz, 1H), 4.71 (ddd, *J* = 17.1, 15.7, 8.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 161.1, 152.7, 137.8, 137.5, 130.7, 128.9, 128.2, 126.0, 122.5, 119.4, 99.8 (d, *J* = 227.7 Hz), 44.5 (d, *J* = 20.7 Hz).

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -178.91 (ddd, $J = 48.2, 30.9, 17.1$ Hz).

2-[[1,1-difluoro-2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl]sulfonyl]-1,3-benzothiazole_34



The general procedure **D** was followed with **32** (600.0 mg, 1.91 mmol, 1 equiv.), NFSI (906.0 mg, 2.87 mmol, 1.5 equiv.), a 1 M solution of LHMDS in dry THF (2.88 mL, 2.87 mmol, 1.5 equiv.) and THF (38 mL). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AE}$) from (10:0) to (8:2) to give **33** (302.9 mg, 48 %) as a white solid.

mp: 111 – 113 °C.

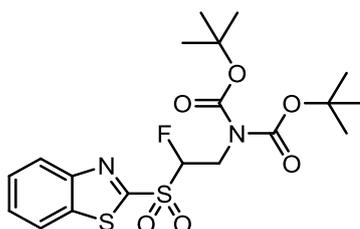
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.35 – 8.33 (m, 1H), 8.09 – 8.07 (m, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.99 (t, $J = 14.8$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 158.2, 153.1, 138.7, 138.3, 130.4, 129.5, 128.6, 126.5, 122.5, 120.6, 120.2 (t, $J = 292.4$ Hz), 46.3 (t, $J = 21.7$ Hz).

^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -105.84 (t, $J = 14.8$ Hz).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_2\text{S}_2$, 330.0182 found 330.0185.

2-(Benzothiazol-2-ylsulfonyl)-2-fluoroethanamine 35



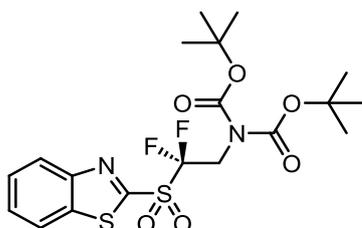
The general procedure **C** was followed with **7** (500.0 mg, 2.05 mmol, 1 equiv.) and di-*tert*-butyl-iminodiacrylate (772.2 mg, 2.665 mmol, 1.3 equiv.), a 1 M solution of TBAF in THF (822 μL , 0.82 mmol, 0.2 equiv.) and THF (40.0 mL). The resulting white solid was filtered and washed with EtOH to afford **35** (697.9 g, 74%) as a white solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.27 – 8.25 (m, 1H), 8.04 – 8.02 (m, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 5.89 (ddd, $J = 48.9, 8.2, 3.6$ Hz), 4.57 – 4.37 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 161.8, 152.8, 151.4 (2C), 137.4, 128.5, 127.9, 125.8, 122.3, 99.6 (d, $J = 227.7$ Hz), 83.7 (2C), 43.7 (d, $J = 20.8$ Hz), 27.8 (6C).

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -183.6 (ddd, $J = 48.9, 29.6, 13.2$ Hz).

2-(Benzothiazol-2-ylsulfonyl)-2-fluoroethanamine **36**



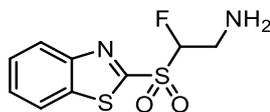
The general procedure **D** was followed with **35** (460.1 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.), NFSI (473 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv.), a 1 M solution of LHMDS in dry THF (1.50 mL, 1.50 mmol, 1.5 equiv.) and THF (20 mL). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/EA) (7:3) to give **36** (105.1 mg, 22%) as a yellow-pale solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.27 – 8.25 (m, 1H), 8.04 – 8.02 (m, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 3.55 (t, $J = 14.6$ Hz), 1.48 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 161.8, 152.8, 151.4 (2C), 137.4, 128.5, 127.9, 125.8, 122.3, 120.6 (t, $J = 287.1$ Hz), 83.7 (2C), 43.7 (t, $J = 18.6$ Hz), 27.7 (6C).

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -104.43 (t, $J = 14.6$ Hz).

2-(Benzothiazol-2-ylsulfonyl)-2-fluoroethanamine **37**



The general procedure **B** was followed with **7** (1.00 g, 4.11 mmol, 1 equiv.), and a solution of ammonia (7.0 M in MeOH, 41.1 mmol, 10 equiv.), and CH_2Cl_2 (20.5 mL). The reaction mixture was stirred 16 h at room temperature. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2 /EA) (8:2) to give **37** (0.74 g, 70%) as a white solid.

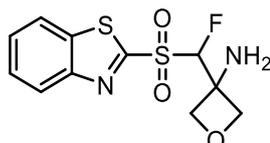
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.26 – 8.24 (m, 1H), 8.04 – 8.02 (m, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 5.60 (ddd, $J = 47.6, 6.0, 4.4$ Hz), 3.63 – 3.46 (m, 2H), 1.44 (s, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 162.4, 152.8, 137.4, 128.5, 127.9, 125.8, 122.3, 102.2 (d, $J = 221.3$ Hz), 40.1 ($J = 20.4$ Hz).

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -183.4 (ddd, $J = 47.6, 22.6, 18.8$ Hz, 1F)

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{FS}_2$, 261.0168 found 261.0171.

3-((benzothiazol-2-ylsulfonyl)fluoromethyl)oxetan-3-amine 38



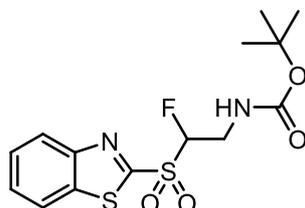
The general procedure **B** was followed with **9** (200.0 mg, 0.701 mmol, 1 equiv.), and a solution of ammonia (7.0 M in MeOH, 7.0 mmol, 10 equiv.), and CH_2Cl_2 (3.5 mL). The reaction mixture was stirred 16 h at room temperature. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EA}$) (3:1) to give **38** (179.8 mg, 85%) as a white solid.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.29 – 8.27 (m, 1H), 8.06 – 8.05 (m, 1H), 7.69 – 7.66 (m, 2H), 6.07 (d, $J = 46.4$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 7.4, 5.4$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 2.13 (br s, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) 162.4, 152.8, 137.4, 128.5, 127.9, 125.8, 122.3, 101.9 (d, $J = 226.7$ Hz), 81.1 (d, $J = 4.1$ Hz), 79.7 (d, $J = 6.6$ Hz), 58.5, 58.1, 57.9.

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -177.31 (ddd, $J = 49.1, 30.6, 19.9$ Hz).

tert-butyl (2-(benzothiazol-2-ylsulfonyl)-2-fluoroethyl)carbamate 39



To a solution of **37** (1.90 mmol, 1.00 equiv.) in 50 mL of $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:3) was added K_2CO_3 (275.00 mg, 2.00 mmol, 1.05 equiv.) and Boc_2O (460.00 mg, 2.1 mmol, 1.10 equiv.). The reaction mixture was stirred 5 h at 20 °C, quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted three times with CH_2Cl_2 . Combined organic layers were dried over MgSO_4 ,

filtered and evaporated under reduce pressure. Purification by flash column chromatography (CH₂Cl₂/EA, 9:1) afforded compound **39** (547.1 mg, 77%, white solid).

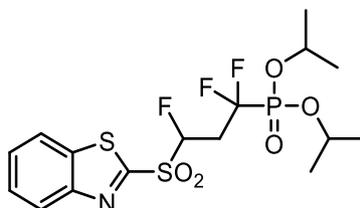
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.29 – 8.27 (m, 1H), 8.06 – 8.04 (m, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 2H), 5.74 (dt, *J* = 46.8, 5.6 Hz), 1H), 5.06 (br s, 1H), 4.16 – 4.04 (m, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 161.8, 155.3, 152.7, 137.4, 128.6, 127.9, 125.8, 122.3, 99.4 (d, *J* = 224.0 Hz), 80.6, 38.6 (d, *J* = 22.3 Hz), 28.2 (3C).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -181.8 (dt, *J* = 46.8, 16.9 Hz, 1F).

HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₄H₁₇N₂NaO₄FS₂, 383.0511 found 383.0500.

diisopropyl (3-(benzo[d]thiazol-2-yl(oxo-l3-sulfaneyl)-l3-oxidaneyl)-1,1,3-trifluoropropyl)phosphonate 40



Sodium carbonate (230.2 mg, 2.74 mmol, 2 equiv.) and sodium thiosulfate (954.0 mg, 5.48 mmol, 4 equiv.) were added to a solution of **7** (400.0 mg, 1.64 mmol, 1.2 equiv.). Then, diisopropyldifluoroiodomethylphosphonate (468.0, 1.37 mmol, 1.0 equiv.) was added and the mixture was stirred for 2 days at room temperature. The crude mixture was concentrated and the residue was taken up in CH₂Cl₂ and water. Organic layer was isolated and aqueous layer was extracted two times with CH₂Cl₂. Combined organic loayers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (7:3 pentane/EtOAc) to afford the compound **40** (543 mg, 87%) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.29 – 8.27 (m, 1H), 8.07 – 8.03 (m, 1H), 7.71 – 7.62 (m, 2H), 6.15 (ddd, *J* = 48.5, 9.8, 9.7 Hz), 4.95 – 4.81 (m, 2H), 3.29 – 2.75 (m, 2H), 1.43 – 1.35 (m, 2H).

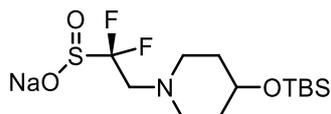
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 161.3, 152.8, 137.6, 128.7, 125.9, 122.4, 121.5, 117.7 (dt, *J* = 263.3, 219.4 Hz), 97.0 (ddt, *J* = 226.5, 10.4, 5.6 Hz), 74.6 (d, *J* = 6.8 Hz), 74.5 (d, *J* = 6.8 Hz), 33.1 – 32.1 (m), 24.1 (d, *J* = 3.3 Hz), 24.0 (d, *J* = 3.3 Hz), 23.7 (d, *J* = 4.9 Hz, 2C).

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -110.6 (dddd, $J = 300.2, 100.9, 24.9, 12.4, 9.8$ Hz), -113.1 (dddd, $J = 300.2, 103.7, 23.9, 12.4, 5.1$ Hz), -175.6 (dddd, $J = 48.5, 34.4, 17.2, 12.4, 5.1$ Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 3.82 – 2.34 (m, 1P).

HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_5\text{PS}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 482.0449, found 482.0405.

2-((2-(benzothiazol-2-ylsulfonyl)-2-fluoroethyl)thio)benzothiazole **41**

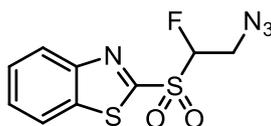


The general procedure **C** was followed with **7** (200.0 mg, 0.822 mmol, 1 equiv.), 2-mercaptobenzothiazole (0.275 g, 1.644 mmol, 2.0 equiv.), a 1 M solution of TBAF in THF (0.164 mL, 0.164 mmol, 0.2 equiv.) and THF (4.0 mL) at -20 °C. The resulting white solid was filtered and washed with EtOH to afford **41** (181.97mg, 54%) as a white solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.32 – 8.31 (m, 1H), 8.11 – 8.07 (m, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 2H), 7.73 – 7.67 (m, 2H), 7.47 – 7.44 (m, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 6.20 (ddd, $J = 47.6, 9.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.59 (ddd, $J = 32.8, 14.9, 2.8$ Hz, 1H), 3.89 – 3.82 (m, 1H).

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -177.55 (ddd, $J = 47.6, 32.8, 11.7$ Hz).

2-((2-azido-1-fluoroethyl)sulfonyl)benzothiazole **42**



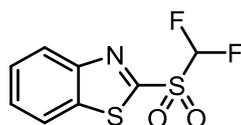
To a solution of NaN_3 (40.1 mg, 6.0 mmol, 3 equiv.) in CH_2Cl_2 (4.0 mL), conc. HCl (0.492 mL, 6.0 mmol, 3 equiv.) was added at room temperature. After stirring for 1 h, vinylsulfone **7** (500 mg, 2.0 mmol, 1 equiv.) was added dropwise followed by Et_3N (0.060 mL, 0.40 mmol, 0.2 equiv.). After stirring for 5 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with water. The aqueous layer was separated and extracted with CH_2Cl_2 . The combined extracts were washed with sat. NaHCO_3 , brine, dried over MgSO_4 , and evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (pentane/AcOEt, 9:1) to give the desired product **42** (423.3 mg, 74%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.31 – 8.27 (m, 1H), 8.10 – 8.05 (m, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 5.83 (ddd, *J* = 47.4, 7.0, 3.7 Hz, 1H) 4.11 – 4.08 (m, 1H), 4.06 – 4.05 (m, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 161.6, 152.8, 137.6, 128.8, 128.2, 126.0, 122.5, 100.2 (d, *J* = 226.6 Hz), 48.21 (d, *J* = 19.9 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -181.39 (ddd, *J* = 47.4, 25.9, 21.2 Hz).

2-((difluoromethyl)sulfonyl)benzothiazole 43



In a 25 mL round bottom flask under N₂ were placed sulfone ester **16** (1.00 g, 3.33 mmol), NFSI (1.25 g, 0.79 mmol), and AcOEt (50 mL). DBU (1.18 mL, 7.92 mmol) was added dropwise and H₂O (1 mL). The solution was stirred 30 min at room temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated NH₄Cl solution and brine. Aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂. Combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (95:5 pentane/EtOAc) to afford the compound **27** (0.705 g, 85%) as a white solid.

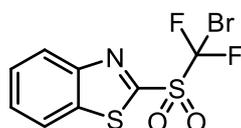
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.33 – 8.31 (m, 1H), 8.10 – 8.08 (m, 1H), 7.66 – 7.72 m (2H), 6.60 (t, ²*J*_{HF} = 53.1 Hz, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.9, 153.0, 137.8, 129.1, 128.3, 126.2, 122.4, 114.5 (t, ²*J*_{FH} = 288.1 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -121.41 (d, ²*J*_{FH} = 52.1 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for [M+H]⁺ C₈H₆F₂NO₂S₂: 249.9808; found 249.9796.

2-((bromodifluoromethyl)sulfonyl)benzothiazole 44



To a solution of difluoro-sulfone **43** (1.11 g, 4.453 mmol, 1 equiv.), and NBS (2.37 g, 13.359 mmol, 3.00 equiv.) in THF (88 mL, 0.05M) was added dropwise at -78°C LiHMDS (1 M in THF, 13.6 mL, 13.359 mmol, 3.00 equiv.). The mixture was stirred for 30 min at -78°C then 1h30 at 0 °C. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl, extracted 3 time with CH₂Cl₂, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash column chromatography (silica 20cm, pentane/AcOEt 95:5) to give compound **44** (1.06 g, 76%), as a white solid.

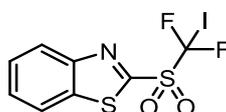
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.44 – 8.27 (m, 1H), 8.15 – 7.95 (m, 1H), 7.85 – 7.60 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 155.8, 153.1, 138.6, 129.4, 128.4, 126.5, 122.4, 120.2 (t, ¹J_{CF} = 350.6 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -55.69 (s, 2F).

HMRS (ESI) C₈H₅BrF₂NO₂S₂ [M + H⁺] calculated for 329.1458, found 329.1455.

2-((difluoroiodomethyl)sulfonyl)benzothiazole 45



To a solution of sulfone **27** (500 mg, 2.006 mmol, 1 equiv.), and NIS (1.490 g, 5.015 mmol, 2.50 equiv.) in THF (40.0 mL, 0.05M) was added dropwise at -78°C LiHMDS (1M in THF, 6.0 mL, 6.018 mmol, 3.00 equiv.). The mixture was stirred for 30min at -78°C then 1h at 0°C; Quench with a saturated aqueous solution of NH₄Cl, extracted 3 time with CH₂Cl₂, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash column chromatography (silica 20cm, pentane/AcOEt 95:5) to give pure product **45** (375.1 mg, 57%), as white solids.

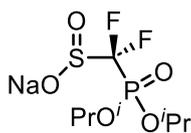
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.53 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ -50.67 (s, 2F).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ 153.5, 153.1, 138.6, 129.4, 128.4, 126.4, 122.4, 100.6 (t, ¹J_{CF} = 357.1 Hz).

HMRS (EI) calcd for C₈H₅IF₂NO₂S₂ [M + H⁺]: 376.1453, Found: 376.1455.

sodium (diisopropoxyphosphoryl)difluoromethanesulfinate 46



In a 25mL round bottom flask with a condenser, was added sodium dithionite (1,017 g, 5.846 mmol, 2 equiv.) and NaHCO_3 (0.491 g, 5.846 mmol, 2 equiv.) in 10 mL solution of $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) and H_2O (5mL). Then diisopropyl (difluoroiodomethyl)phosphonate (1.00 g, 2.923 mmol, 1 equiv.) was added dropwise to the mixture. The mixture was stirred for 4 hours at 50°C , then concentrated under reduced pressure. Yellow solide was washed 3 times with EtOH to obtain yellow-pale solid (883 g, 99% yield).

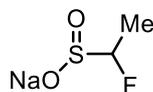
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 4.76 (m, 2H), 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 12H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, MeOD) δ

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, MeOD) δ -122.24 (d, $J = 93.6$ Hz, 2F).

$^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, MeOD) δ 5.62 (t, $J = 93.6$ Hz, 1P).

sodium 1-fluoroethane-1-sulfinate **48**



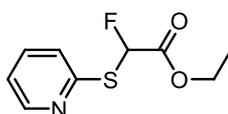
Sulfinate **48** was prepared according to procedure **F**. Starting from corresponding sulfone **7** (200.0 mg, 0.84 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL), NaBH_4 (63.0 mg, 37.5 mmol, 2.0 equiv.) was added. Sulfinate **48** was obtained as a white solid (109.3 mg, 97%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 4.18 (dq, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, $^2J_{\text{FH}} = 50.0$ Hz, 1H), 1.30 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 23.6$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, MeOD) δ 105.3 (d, $^1J_{\text{CF}} = 202.2$ Hz), 11.7 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.8$ Hz).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, MeOD) δ -181.1 (dq, $^3J_{\text{FH}} = 24.0$ Hz, $^2J_{\text{FH}} = 50.0$ Hz, 1F).

Ethyl 2-(pyridine-2-ylsulfanyl)-2-fluoroacetate **49**



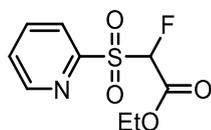
To a solution of 2-mercaptopyridine (5.00 g, 44.98 mmol, 100 equiv.) in ethanol (110 mL) was added dropwise Et₃N (6.25 mL, 44.98 mmol, 1.00 equiv.) and ethylbromofluoroacetate (5.30 mL, 44.98 mmol, 1.00 equiv.) at 0°C. The reaction mixture was stirred 4 h at 20 °C and quenched with a solution of HCl (1.00 N, 150.00 mL). The ethanol was removed under reduced pressure. The resulting solution was extracted three times with CH₂Cl₂. Combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to obtain compound **49** (9.68 g, 100%) as a yellow oil, used in the next step without further purification.

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.74 – 8.72 (m, 1H), 7.86 – 7.83 (m, 1H), 7.54 – 7.52 (m, 1H), 7.40 – 7.38 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 51.3 Hz, 1H), 4.54 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ 166.2 (d, *J* = 27.8 Hz), 153.1 (d, *J* = 2.7 Hz), 149.6, 137.2, 123.4, 121.6, 90.7 (d, *J* = 229.3 Hz), 62.6, 13.9.

¹⁹F NMR (471 MHz, MeOD) δ -162.9 (d, *J* = 51.3 Hz).

Ethyl 2-(pyridine-2-ylsulfonyl)-2-fluoroacetate 50



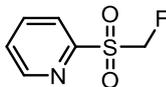
To a solution of **49** in ethanol (90.0 mL) was added dropwise to a solution of (NH₄)₆Mo₇O₂₄•4H₂O (11.11 g, 8.99 mmol, 0.2 equiv.) in H₂O₂ (30% in water, 141.8 mL, 1348.5 mmol, 30 equiv.) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 48 h at 20 °C and quenched with H₂SO₄ (10%). The ethanol was removed under reduced pressure and NaCl and two times with a saturated aqueous solution of Na₂SO₃, dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford compound **50** (8.27 g, 75%, colourless oil), used in the next step without further purification.

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.73 – 8.71 (m, 1H), 8.08 – 8.06 (m, 1H), 8.00 – 7.99 (m, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 1H), 6.06 (d, *J* = 47.2 Hz, 1H), 4.34 – 4.30 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ 160.7 (d, *J* = 23.2 Hz), 153.8, 150.5, 138.4, 128.4, 124.4, 94.6 (d, *J* = 228.8 Hz), 63.5, 13.8.

¹⁹F NMR (471 MHz, MeOD) δ -184.2 (d, *J* = 47.2 Hz).

2-Fluoromethanesulfonyl-2-pyridine 51



To a solution of **50** (5.20 g, 31.03 mmol, 1.0 equiv.) in DMSO (28.1 mL) was added NaCl (2.46 g, 42.06 mmol, 2.0 equiv.) and H₂O (3.8 mL, 210.30 mmol, 10 equiv.). The reaction mixture was stirred 16 h at 130 °C. DMSO was removed under pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ and washed with a saturated aqueous solution of NaCl. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford compound **51** (3.28, 89%) as a yellow solid, used in the next step without further purification.

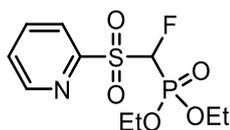
¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.79 – 8.77 (m, 1H), 8.16 – 8.15 (m, 1H), 8.02 – 8.01 (m, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 5.52 (d, *J* = 46.9 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ 154.4, 150.6, 138.4, 128.2, 123.9, 88.6 (d, *J* = 218.3 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, MeOD) δ 213.6 (*J* = 46.9 Hz).

HRMS (ESI⁺) *m/z* C₆H₇FNO₂S [M + H]⁺ calculated for 176.0182, found 176.0181.

Diethyl [(2-pyridinesulfonyl)-fluoromethyl]phosphonate 52



To a solution of **51** (0.7 g, 4.17 mmol, 1 equiv.) and diethyl chlorophosphite (0.63 mL, 4.38 mmol, 1.05 equiv.) in THF (8.3 mL) was added dropwise LiHMDS (1.0 M in THF, 9.17 mL, 9.17 mmol, 2.2 equiv.) at -78 °C. The reaction mixture was stirred 8 h at -78 °C, quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and extracted three times with CH₂Cl₂. Combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl, dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography by using CH₂Cl₂/EA (95:5) to afford **52** (0.784 g, 60%) as an orange oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.69 – 8.68 (m, 1H), 8.05 – 8.04 (m, 1H), 7.95 – 7.94 (m, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 1H), 6.06 (dd, *J* = 45.5, 6.3 Hz), 4.29 – 4.22 (m, 4H), 1.31 – 1.37 (m, 6H).

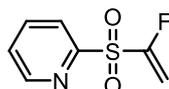
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 154.5 (*J* = 4.0 Hz), 150.3, 138.3, 128.1, 123.8, 93.4 (dd, *J* = 227.6, 158.2 Hz), 64.8 (d, *J* = 6.6 Hz), 64.7 (d, *J* = 6.7 Hz), 16.0 (d, *J* = 5.0 Hz, 2C).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ - 213.6 (*J* = 65.8, 45.5 Hz, 1F).

³¹P {¹H} NMR (161 MHz, CDCl₃) δ 5.0 (d, *J* = 65.8 Hz)

HRMS (ESI⁺) *m/z* C₁₀H₁₆FNO₅PS [M + H]⁺ calculated for 312.0471, found 312.0466.

2-((1-fluorovinyl)sulfonyl)pyridine 53



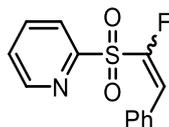
The general procedure **A** was followed with phosphonate **52** (423.3 mg, 1.36 mmol), paraformaldehyde (44.9 mg, 1.50 mmol), LiCl (277 mg, 1.63 mmol) and Et₃N (0.83 mL, 1.43 mmol). The crude product was purified by column chromatography (9:1 pentane/EtOAc) to afford compound **9** as a pale-yellow solid (244.38 mg, 96%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.80 – 8.81 (m, 1H), 8.24 – 8.23 (m, 1H), 8.07 – 8.05 (m, 1H), 7.64 – 7.62 (m, 1H), 6.03 (d, ³*J*_{HFtrans} = 41.5 Hz, 1H), 5.64 (d, ³*J*_{HFcis} = 12.5 Hz, 1H).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -114.46 (d, ³*J*_{HFtrans} = 41.5 Hz, ³*J*_{HFcis} = 12.5 Hz, 1F).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 160.1, 156.0 (d, ¹*J*_{CF} = 217.0 Hz), 150.7, 138.4, 128.1, 123.9, 103.4 (d, ²*J*_{CF} = 9.0 Hz).

(Z/E)-2-((1-fluoro-2-phenylvinyl)sulfonyl)pyridine 54



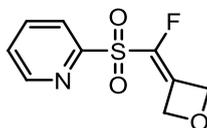
The general procedure **A** was followed with phosphonate **52** (423.3 mg, 1.36 mmol), benzaldehyde (153.0 μL, 1.50 mmol), LiCl (277.0 mg, 1.63 mmol) and Et₃N (0.83 mL, 1.43 mmol). The crude product was purified by column (cyclohexane/EtOAc, 9:1) as a non-separable mixture of stereoisomers (243.5 mg, 68%, Z/E = 7:93).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.84 – 8.83 (m, 1H), 8.29 – 8.27 (m, 1H), 8.07 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 3H), 7.48 – 7.44 (m, 3H), 7.25 (d, ³*J*_{HFtrans} = 34.8 Hz, 1H).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -124.46 (d, ³*J*_{HFtrans} = 34.8 Hz, 1F).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 155.0, 153.1 (d, $^1J_{\text{CF}} = 297.9$ Hz), 150.5, 138.2, 137.1, 128.4 (2C), 128.1, 127.9 (2C), 127.6, 123.7, 117.7 (d, $^2J_{\text{CF}} = 4.4$ Hz).

2-((fluoro(oxetan-3-ylidene)methyl)sulfonyl)pyridine **55**



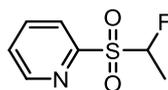
The general procedure **A** was followed with phosphonate **52** (423.3 mg, 1.36 mmol), 3-oxetanone (0.42 mL, 1.498 mmol), LiCl (277 mg, 1.632 mmol) and Et_3N (0.83 mL, 1.431 mmol). The crude product was purified by column chromatography (9:1 pentane/ EtOAc) to afford compound **9** as a pale-yellow solid (299.3 mg, 85%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.80 – 8.79 (m, 1H), 8.11 – 8.10 (m, 1H), 8.00 – 7.99 (m, 1H), 7.62 – 7.60 (m, 1H), 5.59 – 5.57 (m, 2H), 5.36 – 5.33 (m, 2H).

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -130.73 – -130.79 (m, 1F).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 154.2, 149.5, 140.1 (d, $J = 291.8$ Hz), 137.1, 126.9, 122.1, 73.7 (d, $J = 137.0$ Hz), 73.6 (d, $J = 136.2$ Hz).

2-((1-fluoroethyl)sulfonyl)pyridine **56**



To a solution of **53** (230.7 mg, 1.230 mmol, 1 equiv.) in THF (5 mL) was added NaBH_4 (55.8 mg, 1.230 mmol, 1.20 equiv.) and EtOH (5 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature, quenched with water and extracted 3 times with Et_2O . Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ EtOAc , 9:1) to afford **56** as a white solid (223.4 mg, 96%).

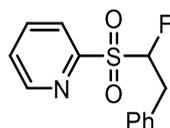
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.80 – 8.81 (m, 1H), 8.24 – 8.23 (m, 1H), 8.07 – 8.05 (m, 1H), 7.64 – 7.62 (m, 1H), 5.86 (dq, $J = 48.4, 6.5$ Hz, 1H) 1.79 (dd, $J = 23.6, 6.6$ Hz, 3H).

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -174.36 (dq, $J = 48.4, 23.6$ Hz, 1F).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 155.1, 150.7, 138.2, 128.1, 123.8, 96.8 (d, *J* = 214.0 Hz), 12.2 (d, *J* = 20.1 Hz).

HRMS (ESI⁺) *m/z* calculated for C₇H₉FNO₂S [M + H]⁺ 190.0338, 190.0341.

2-((1-fluoro-2-phenylethyl)sulfonyl)pyridine 57



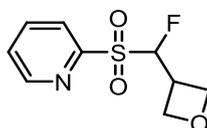
To a solution of **54** (161.7 mg, 0.615 mmol, 1 equiv.) in THF (2.5 mL) was added NaBH₄ (27.9 mg, 0.738 mmol, 1.20 equiv.) and EtOH (2.5 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature, quenched with water and extracted 3 times with Et₂O. Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/EtOAc, 9:1) to afford **57** as a white solid (145.0 mg, 89%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.84 – 8.83 (m, 1H), 8.29 – 8.27 (m, 1H), 8.07 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 3H), 7.48 – 7.44 (m, 3H), 5.47 (ddd, *J* = 48.5, 6.5, 2.2 Hz, 1H) 1.79 – 1.76 (m, 2H)

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -184.6 (ddd, *J* = 48.5, 34.8, 29.9 Hz, 1F).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 155.0, 153.1 (d, ¹*J*_{CF} = 297.9 Hz), 150.5, 138.2, 137.1, 128.4 (2C), 128.1, 127.9 (2C), 127.6, 123.7, 117.7 (d, ²*J*_{CF} = 4.4 Hz).

2-((fluoro(oxetan-3-yl)methyl)sulfonyl)pyridine 58



To a solution of **55** (1.41 g, 6.155 mmol, 1 equiv.) in THF (25.0 mL) was added NaBH₄ (0.279 g, 7.385 mmol, 1.20 equiv.) and EtOH (25.0 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature, quenched with water and extracted 3 times with Et₂O. Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated under

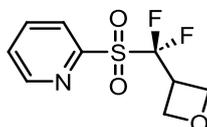
reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (pentane/EtOAc, 9:1) to afford **58** as a white solid (1,208 g, 85%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.82 – 8.81 (m, 1H), 8.15 – 8.13 (m, 1H), 8.03 – 8.01 (m, 1H), 7.64 – 7.63 (m, 1H), 6.01 (dd, $J = 48.4, 6.3$ Hz, 1H), 4.96 – 4.79 (m, 4H), 4.07 – 3.92 (m, 1H).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -187.65 (dd, $J = 48.4, 20.3$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 154.4, 150.7, 138.4, 128.3, 124.5, 98.5 (d, $J = 220.4$ Hz), 71.8 (d, $J = 6.3$ Hz), 71.7 (d, $J = 6.3$ Hz), 32.8 (d, $J = 19.9$ Hz).

2-((difluoro(oxetan-3-yl)methyl)sulfonyl)pyridine **59**



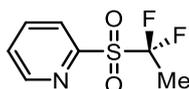
The general procedure **D** was followed with **58** (200 mg, 0.864 mmol, 1 equiv.), NFSI (412 mg, 1.298 mmol, 1.5 equiv.), a 1 M solution of LHMDS in dry THF (1.30 mL, 1.298 mmol, 1.5 equiv.) and THF (8,7 mL). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/EA) (7:3) to give **59** (174.26.8 mg, 81 %) as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.82 – 8.81 (m, 1H), 8.15 – 8.13 (m, 1H), 8.03 – 8.01 (m, 1H), 7.64 – 7.63 (m, 1H), 4.85 – 4.74 (m, 4H), 4.01 – 3.96 (m, 1H).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -102.45 – -102.13 (m, 1F).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 154.4, 150.7, 138.4, 128.3, 124.5, 123.9 (t, $J = 284.6$ Hz), 71.7 (t, $J = 4.7$ Hz), 71.4 (t, $J = 4.7$ Hz), 33.1 (t, $J = 18.7$ Hz).

2-((1,1-difluoroethyl)sulfonyl)pyridine **60**



The general procedure **D** was followed with **58** (191.1 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.), NFSI (473 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv.), a 1 M solution of LHMDS in dry THF (1.50 mL, 1.50 mmol, 1.5 equiv.) and THF (20 mL). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane/EA) (7:3) to give **60** (163.7 mg, 79%) as a white solid.

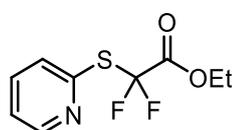
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.88 – 8.87 (m, 1 H), 8.17 – 8.20 (m, 1 H), 8.02 – 8.06 (m, 1 H), 7.67 – 7.65 (m, 1H), 2.13 (t, *J* = 18.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 152.2, 151.0, 138.4, 128.8, 126.5, 124.7 (t, *J* = 285.8 Hz), 17.69 (t, *J* = 21.6 Hz)

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -95.59 (q, *J* = 18.6 Hz).

Data correspond to literature.^[48]

Ethyl 2,2-difluoro-2-(pyridin-2-ylthio)acetate 61



A round-bottom flask was charged with cesium carbonate (23.5 g, 72.0 mmol, 2 equiv.) and heated with a heat-gun three times for 10 minutes under vacuum. Then, under nitrogen atmosphere DMF (340 mL), 2-mercaptopyridine (4.00 g, 36.0 mmol, 1 equiv.) and ethyl bromodifluoroacetate (14.6 g, 9.23 mL, 72.0 mmol, 2 equiv.) were added and the resulting mixture was stirred for 18 hours at room temperature. Afterwards the reaction mixture was diluted with water (300 mL) and the aqueous mixture was extracted with EtOAc (3 x 200 mL). The combined organic layers were washed with water (100 mL) brine (100 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column to afford **61** (6.30 g, 27.0 mmol, 75%) as a yellow liquid.

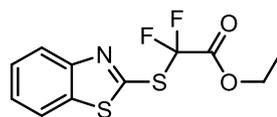
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (ddd, *J* = 4.9, 1.9 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (td, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (ddd, *J* = 7.6, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 161.6 (t, *J* = 32.1 Hz), 151.1 (t, *J* = 3.6 Hz), 150.3, 137.4, 127.6 (t, *J* = 1.9 Hz), 123.2, 120.4 (t, *J* = 286.3 Hz), 63.8, 13.9.

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -82.3.

Characterization data matched that reported in the literature.^[64]

Ethyl 2-(benzothiazol-2-ylthio)-2-difluoroacetate 62

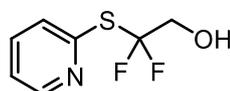


A round-bottom flask was charged with cesium carbonate (1.94 g, 5.979 mmol, 2 equiv.) and heated with a heat-gun three times for 10 minutes under vacuum. Then, under nitrogen atmosphere, 2-mercaptobenzothiazole (500 mg, 2.990 mmol, 1 equiv.) and ethyl bromodifluoroacetate (0.767 mL, 5.979 mmol, 2 equiv.) were added in DMF (28.2 mL). The resulting mixture was stirred for 18 hours at room temperature. Afterwards the reaction mixture was diluted with water (20 mL) and the aqueous mixture was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford compound **2** as a yellow oil (380.1 mg, 22%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.95 – 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.77 – 7.73 (m, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ –83.14.19 (s, 2F).

2,2-Difluoro-2-(pyridin-2-ylthio)ethan-1-ol **63**



Under nitrogen atmosphere a heat-gun dried round-bottom flask was charged with **61** (3.00 g, 12.9 mmol, 1 equiv.), THF (7.5 mL) and EtOH (52.5 mL). Then, the reaction mixture was cooled to 0 °C in an ice/water bath followed by addition of sodium borohydride (583 mg, 15.4 mmol, 1.2 equiv.) and the resulting mixture was stirred for one hour at 0 °C. Afterwards the crude mixture was quenched by addition of aqueous hydrochloric acid solution (1M, 15 mL) and the solvent was removed under vacuum. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 60 mL) and the combined organic layers were washed with brine (50 mL) dried over MgSO₄, concentrated under vacuum to give **64** (2.25 g, 11.8 mmol, 91%) as a yellow liquid.

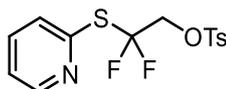
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (ddd, *J* = 4.9, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (dt, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.60 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 4.97 (*br s*, 1H), 3.98 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 151.1 (t, $J = 4.7$ Hz), 150.2, 138.2, 129.8 (t, $J = 281.9$ Hz), 129.3, 123.8, 65.6 (t, $J = 31.4$ Hz).

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) $\delta = -80.0$ (t, $J = 12.1$ Hz).

Characterization data matched that reported in the literature.^[64]

2,2-Difluoro-2-(pyridin-2-ylthio)ethyl 4-methylbenzenesulfonate 64



Under nitrogen atmosphere a heat-gun dried round-bottom flask was charged with **63** (1.00 g, 5.23 mmol, 1 equiv.) and CH_2Cl_2 (20 mL). Then, the reaction mixture was cooled to 0 °C in an ice/water bath followed by addition of triethylamine (794 mg, 1.09 mL, 7.85 mmol, 1.5 equiv.), *p*-toluenesulfonyl chloride (1.50 g, 7.85 mmol, 1.5 equiv.) and the resulting mixture was stirred in the cooling bath for 16 hours. Afterwards the crude mixture was quenched by addition of aqueous hydrochloric acid solution (1M, 30 mL), diluted with CH_2Cl_2 (30 mL) and the organic layer was washed with brine (30 mL), dried over MgSO_4 , concentrated under vacuum. The crude product was purified column chromatography to afford **64** (1.60 g, 4.64 mmol, 89%) as a yellow solid.

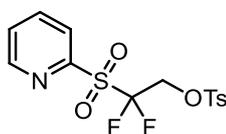
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (ddd, $J = 4.9, 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.64 (td, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.43 (dt, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.22 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.1$ Hz, 1H), 4.70 (t, $J = 12.7$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 150.9 (t, $J = 4.4$ Hz), 150.4, 145.5, 137.5, 132.4, 130.0, 128.3, 127.9, 125.1 (t, $J = 284.5$ Hz), 123.2, 69.1 (t, $J = 29.5$ Hz), 21.8.

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) $\delta = -81.9$ (t, $J = 12.6$ Hz).

Characterization data matched that reported in the literature.^[64]

2,2-Difluoro-2-(pyridin-2-ylsulfonyl)ethyl 4-methylbenzenesulfonate 65



A round-bottom flask was charged with **64** (3,50 g, 10.1 mmol, 1 equiv.), acetonitrile (50 mL), dichloromethane (25 mL), water (75 mL) and cooled 0 °C in an ice/water bath. Then, sodium periodate (10,5 g, 49.1 mmol, 5 equiv.) and ruthenium chloride hydrate (10 mg, 2 mol%) were added to the reaction mixture and the resulting solution was stirred for 16 hours at room temperature. Afterwards the crude mixture was diluted with water (100 mL) and the aqueous mixture was extracted with EtOAc (3 x 120 mL). The combined organic layers were washed with water (50 mL), brine (50 mL), dried over MgSO₄, concentrated under vacuum and the crude product was purified by column chromatography to afford **65** (3.82 g, 10.0 mmol, 99%) as a white solid.

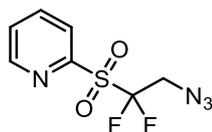
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (ddd, *J* = 4.6, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.16 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 8.05 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (ddd, *J* = 7.7, 4.6, 1.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.82 (t, *J* = 14.1 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 152.2, 151.2, 146.0, 138.8, 131.9, 130.3, 129.3, 128.3, 126.3, 119.6 (t, *J* = 292.0 Hz), 64.8 (t, *J* = 22.6 Hz), 21.9.

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -109.3 (t, *J* = 14.0 Hz).

Characterization data matched that reported in the literature.^[64]

2-((2-Azido-1,1-difluoroethyl)sulfonyl)pyridine **66**



Under nitrogen atmosphere a heat-gun dried round-bottom flask was charged **65** (0.75 g, 2.00 mmol, 1 equiv.), sodium azide (0.65 g, 10 mmol, 5 equiv.) and DMF (16 mL). After stirring for 133 hours at 70 °C, the reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with water (35 mL), extracted with EtOAc (3 x 35 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography to afford **66** (650 mg, 2.62 mmol, 66%) as a white solid.

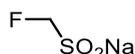
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (ddd, *J* = 4.7, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.20 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 8.07 (td, *J* = 7.8 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.70 (ddd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 4.6, 1.1 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 14.9 Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 152.4, 151.2, 138.7, 129.2, 126.3, 121.6 (t, $J = 290.9$ Hz), 50.3 (t, $J = 21.4$ Hz).

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -106.9 (t, $J = 14.9$ Hz).

Characterization data matched that reported in the literature.^[64]

sodium fluoromethanesulfinate 67



Sulfinate **67** was prepared according to procedure E. Starting from corresponding sulfone **3** (333.0 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **67** was obtained as a white solid (159.1 mg, 92%).

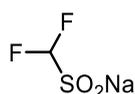
^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 4.34 (d, $^2J_{\text{HF}} = 48.9$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) δ 99.3 (d, $^1J_{\text{CF}} = 207.7$ Hz).

^{19}F NMR (471 MHz, MeOD) δ -217.5 (t, $^2J_{\text{FH}} = 48.8$ Hz, 1F).

Data correspond to literature.^[46]

sodium difluoromethanesulfinate 68



Sulfinate **68** was prepared according to procedure E. Starting from corresponding sulfone **43** (358.9 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **68** was obtained as a white solid (176.9 mg, 89%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 5.19 (t, $^2J_{\text{HF}} = 56.0$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) δ 123.3 (t, $^1J_{\text{CF}} = 282.6$ Hz).

^{19}F NMR (471 MHz, MeOD) δ -129.51 (d, $^2J_{\text{FH}} = 56.0$ Hz, 2F).

Data correspond to literature.^[46]

sodium 1-fluoroethene-1-sulfinate 69 + sodium 1-fluoro-2-methoxyethane-1-sulfinate 70



Sulfinate **69** was prepared according to procedure **E**. Starting from corresponding sulfone **7** (353.2 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **69** was obtained as a white solid (176.9 mg, 93%).

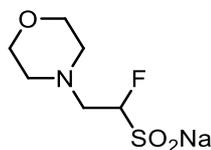
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 4.95 (dd, $^3J_{\text{HFcis}} = 47.9$, $^2J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz, 1H₆₉), 4.79 (dd, $^3J_{\text{HFtrans}} = 16.1$, $^2J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz, 1H₆₉), 4.15 (ddd, $^2J_{\text{HF}} = 50.7$, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$, $^3J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, 1H₇₀), 3.85 – 3.65 (m, 2H₇₀), 3.59 (s, 3H₇₀)

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, MeOD) δ 176.5 (d, $^1J_{\text{CF}} = 315.1$ Hz, C₇₀), 90.4 (d, $^2J_{\text{CF}} = 10.0$ Hz, C₇₀).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, MeOD) δ -116.60 (dd, $^3J_{\text{FHCis}} = 47.9$, $^3J_{\text{FHtrans}} = 16.1$ Hz, 1F₆₉), -187.06 (ddd, $^2J_{\text{FH}} = 50.8$, $^3J_{\text{FH}} = 29.7$, 24.7 Hz, 1F₇₀).

HRMS (ES⁻) m/z calcd for C₂H₂O₂FS⁻ [M – Na]⁻, 108.9760 found 108.9754.

sodium 1-fluoro-2-morpholinoethane-1-sulfinate 71



Sulfinate **71** was prepared according to procedure **E**. Starting from corresponding sulfone **10** (475.8 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **71** was obtained as a white solid (306.2 mg, 97%).

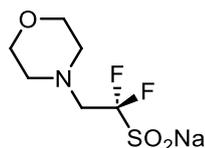
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 4.29 (ddd, $J = 51.7$, 8.7, 1.4 Hz, 1H), 3.64 – 3.55 (m, 4H), 2.84 (ddd, $J = 37.2$, 14.5, 1.4 Hz, 1H), 2.69 (ddd, $J = 20.0$, 14.5, 8.7 Hz, 1H), 2.53 – 2.43 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, MeOD) δ 107.5 (d, $J = 204.2$ Hz), 67.7 (2C), 55.9 (d, $J = 19.9$ Hz), 55.6 (2C).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, MeOD) δ -185.04 (ddd, $J = 51.7$, 37.2, 20.0 Hz).

HRMS (ES⁻) m/z [M – Na]⁻ calcd for C₆H₁₁O₃FNS⁻, 196.0449 found 196.0451.

sodium 1,1-difluoro-2-morpholinoethane-1-sulfinate 72



Sulfinate **72** was prepared according to procedure E. Starting from corresponding sulfone **11** (1.00 g, 2.87 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (5.7 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 3.15 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **72** was obtained as a white solid (667 mg, 98%).

m.p. > 250 °C.

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 3.77 – 3.63 (m, 4H), 2.98 (t, J = 16.5 Hz, 2H), 2.68 – 2.59 (m, 4H).

¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ 127.2 (t, J = 286.2 Hz), 67.8 (2C), 55.9 (t, J = 20.7 Hz), 55.7 (2C).

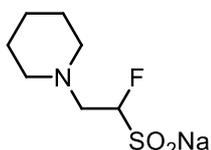
¹⁹F NMR (471 MHz, MeOD) δ -117.77 (t, J = 16.5 Hz).

HRMS (ES⁻) calcd for C₆H₁₀NO₃F₂S⁻, 214.0349 found 214.0350.

Gram scale procedure

To a stirred solution of benzothiazolyl difluoroaminosulfone (4.00 g, 11.48 mmol, 1.0 equiv.) in 23.0 mL of MeOH (0.5 M). After 5 minutes, a 5.4 M solution of sodium methoxide in methanol (1.0 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 20 °C for 1 hour. Then, the solvent was removed under reduced pressure at 50 °C, and triturated with Et₂O. The supernatant was removed by filtration and the yellow solid was washed five times with Et₂O. The yellow pale solid was then dried under reduced pressure to afford sulfinate **72** (2.48 g, 91%).

sodium 1-fluoro-2-(piperidin-1-yl)ethane-1-sulfinate 73



Sulfinate **73** was prepared according to procedure E. Starting from corresponding sulfone **12** (472.9.0 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **73** was obtained as a white solid (284.6 mg, 91%).

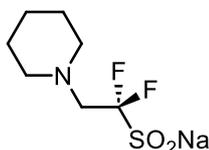
¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 4.29 (ddd, *J* = 51.7, 8.7, 1.4 Hz, 1H), 2.86 (ddd, *J* = 37.2, 14.5, 1.4 Hz, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 20.0, 14.5, 8.7 Hz, 1H), 2.60 – 2.58 (m, 4H), 1.62 – 1.57 (m, 4H), 1.46 – 1.42 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ 107.5 (d, *J* = 204.2 Hz), 56.7 (2C), 55.5 (d, *J* = 18.7 Hz), 26.6 (2C), 24.8.

¹⁹F NMR (471 MHz, MeOD) δ -185.25 (ddd, *J* = 51.7, 37.2, 20.0 Hz).

HRMS (ES⁻) *m/z* [M - Na]⁻ calcd for C₇H₁₃O₂FNS⁻, 194.0657 found 194.0657.

sodium 1,1-difluoro-2-(piperidin-1-yl)ethane-1-sulfinate 74



Sulfinate **74** was prepared according to procedure E. Starting from corresponding sulfone **13** (400.0 mg, 1.15 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.31 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (240 μL, 1.26 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **74** was obtained as a white solid (255.3 mg, 94%).

m.p. > 250 °C.

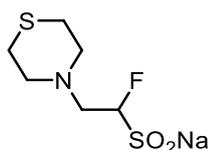
¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 2.95 (t, *J* = 17.1 Hz, 2H), 2.61 – 2.57 (m, 4H), 1.62 – 1.57 (m, 4H), 1.46 – 1.42 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ 127.3 (t, *J* = 286.0 Hz), 56.7 (2C), 55.8 (t, *J* = 20.0 Hz), 26.6 (2C), 24.8.

¹⁹F NMR (471 MHz, MeOD) δ -117.47 (t, *J* = 17.1 Hz).

HRMS (ES⁻) [M - Na⁺] calcd for C₇H₁₂NO₂F₂S⁻ 212.0557, found 212.0559.

sodium 1-fluoro-2-thiomorpholinoethane-1-sulfinate_75



Sulfinate **75** was prepared according to procedure **E**. Starting from corresponding sulfone **14** (498.8 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **75** was obtained as a white solid (325.2 mg, 96%).

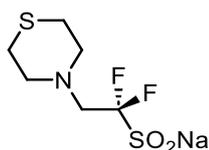
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 4.44 (ddd, $J = 51.7, 8.6, 1.5$ Hz, 1H), 3.02 (ddd, $J = 37.6, 14.8, 1.5$ Hz, 1H), 2.93 – 2.78 (m, 5H), 2.76 – 2.68 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, MeOD) δ 107.5 (d, $J = 205.7$ Hz), 57.0 (2C), 55.5 (d, $J = 18.5$ Hz), 28.5 (2C).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, MeOD) δ -184.79 (ddd, $J = 51.8, 37.6, 20.0$ Hz).

HRMS (ES^-) m/z $[\text{M} - \text{Na}]^-$ calcd for $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2\text{FNS}_2^-$, 212.0221 found 212.0219.

sodium 1,1-difluoro-2-thiomorpholinoethane-1-sulfinate 76



Sulfinate **76** was prepared according to **procedure D**. Starting from **15** (400.0 mg, 1.10 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.20 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (220 μL , 1.21 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **76** was obtained as a white solid (269.6 mg, 97%).

m.p. > 250 $^\circ\text{C}$.

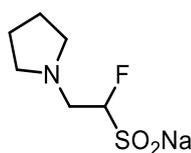
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 3.01 (t, $J = 16.5$ Hz, 2H), 2.92 – 2.90 (m, 4H), 2.65 – 2.63 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, MeOD) δ 127.5 (t, $J = 286.7$ Hz), 57.0 (2C), 56.0 (t, $J = 20.5$ Hz), 28.5 (2C).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, MeOD) δ -117.71 (t, $J = 16.5$ Hz).

HRMS (ES^-) $[\text{M} - \text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{F}_2\text{S}^-$ 230.0127, found 230.0127.

sodium 1-fluoro-2-(pyrrolidin-1-yl)ethane-1-sulfinate 77



Sulfinate **77** was prepared according to procedure E. Starting from corresponding sulfone **16** (452.7 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **77** was obtained as a white solid (257.5 mg, 88%).

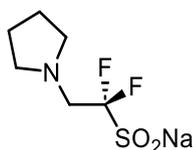
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 4.34 (ddd, $J = 51.8, 9.3, 1.6$ Hz, 1H), 3.05 (ddd, $J = 38.8, 14.1, 1.7$ Hz, 1H), 2.87 (ddd, $J = 18.5, 14.1, 9.3$ Hz, 1H), 2.64 (t, $J = 6.3$ Hz, 4H), 1.86 – 1.75 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, MeOD) δ 108.9 (d, $J = 209.3$ Hz), 55.6 (2C), 54.2 (d, $J = 18.9$ Hz), 24.2 (2C).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, MeOD) δ -183.19 (ddd, $J = 51.8, 38.8, 18.5$ Hz).

HRMS (ES^-) m/z $[\text{M} - \text{Na}]^-$ calcd for $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2\text{FNS}^-$, 180.0499 found 180.0500.

sodium 1,1-difluoro-2-(pyrrolidin-1-yl)ethane-1-sulfinate 78



Sulfinate **78** was prepared according to procedure E. Starting from **17** (400.0 mg, 1.2 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.41 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (250 μL , 1.32 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **78** was obtained as a white solid (239.6 mg, 90%).

m.p. > 250 $^\circ\text{C}$.

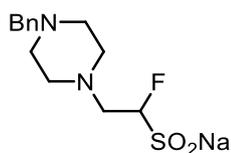
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 3.09 (t, $J = 17.4$ Hz, 2H), 2.70 – 7.66 (m, 4H), 1.83 – 1.77 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, MeOD) δ 127.0 (t, $J = 284.8$ Hz), 56.4 (2C), 53.2 (t, $J = 20.3$ Hz), 24.1 (2C).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, MeOD) δ -118.41 (t, $J = 17.4$ Hz).

HRMS (ES^-) $[\text{M} - \text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{F}_2\text{S}^-$ 198.0400, found 198.040.

sodium 2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-1-fluoroethane-1-sulfinate 79



Sulfinate **79** was prepared according to procedure E. Starting from corresponding sulfone **18** (604.0 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **79** was obtained as a white solid (430.7 mg, 97%).

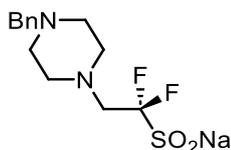
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 7.30 – 7.29 (m, 4H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 4.41 (ddd, $J = 51.7, 8.8, 1.2$ Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.95 (ddd, $J = 38.5, 14.6, 1.3$ Hz, 1H), 2.74 (ddd, $J = 20.0, 14.6, 8.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, MeOD) δ . 130.8, 129.3 (2C), 129.2 (2C), 127.6, 109.1 (d, $J = 209.3$ Hz), 63.9, 54.9 (2C), 54.1 (d, $J = 18.7$ Hz), 53.8 (2C).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, MeOD) δ -185.49 (ddd, $J = 51.8, 38.5, 20.0$ Hz, 1F).

HRMS (ES^-) m/z $[\text{M} - \text{Na}]^-$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{FN}_2\text{S}^-$, 285.1079 found 285.1080.

sodium 2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-1,1-difluoroethane-1-sulfinate **80**



Sulfinate **80** was prepared according to procedure E. Starting from **19** (250.0 mg, 0.57 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (1.14 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (120 μL , 0.63 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **80** was obtained as a white solid (180.0 mg, 97%).

m.p. > 250 $^\circ\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 7.32 – 7.29 (m, 5H), 3.51 (s, 2H), 2.99 (t, $J = 16.7$ Hz, 2H), 2.71 – 2.67 (m, 4H), 2.52 – 2.48 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, MeOD) δ 130.8, 129.3 (2C), 129.2 (2C), 127.6, 127.3 (t, $J = 285.6$ Hz), 63.9, 55.1 (t, $J = 20.5$ Hz), 54.9 (2C), 53.8 (2C).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, MeOD) δ -117.04 (t, $J = 16.7$ Hz).

HRMS (ES^-) $[\text{M} - \text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_2\text{S}^-$ 303.0978, found 303.0979.

sodium 2-(4-(benzyloxy)piperidin-1-yl)-1-fluoroethane-1-sulfinate **81**

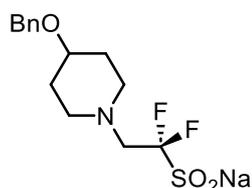


Sulfinate **81** was prepared according to procedure E. Starting from corresponding sulfone **20** (625.7 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **81** was obtained as a white solid (349.2 mg, 75%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 7.39 – 7.34 (m, 4H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 4.42 (ddd, $J = 51.9, 8.9, 1.4$ Hz, 1H), 3.52 – 3.48 (m, 1H), 3.03 – 2.89 (m, 3H), 2.80 (ddd, $J = 19.2, 14.6, 9.0$ Hz, 1H), 2.68 (s, 2H) 2.40 – 2.37 (m, 2H), 1.99 – 1.95 (m, 2H), 1.73 – 1.68 (m, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, MeOD) δ -184.83 (ddd, $J = 51.9, 25.2, 19.2$ Hz, 1F).

*sodium 2-(4-(benzyloxy)piperidin-1-yl)-1,1-difluoroethane-1-sulfinate **82***

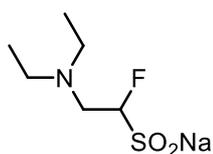


Sulfinate **82** was prepared according to procedure E. Starting from corresponding sulfone **21** (651.6 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **82** was obtained as a white solid (388.3 mg, 79%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 7.39 – 7.34 (m, 4H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 3.52 – 3.48 (m, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 4H), 2.68 (s, 2H) 2.40 – 2.37 (m, 2H), 1.99 – 1.95 (m, 2H), 1.73 – 1.68 (m, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, MeOD) δ -118.14 (t, $J = 16.7$ Hz).

*sodium 2-(diethylamino)-1-fluoroethane-1-sulfinate **83***



Sulfinate **83** was prepared according to procedure E. Starting from corresponding sulfone **22** (625.1 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **83** was obtained as a white solid (257.1 mg, 87%).

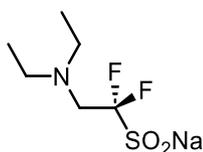
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 4.37 (ddd, $J = 51.8, 9.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.07 (ddd, $J = 39.0, 15.1, 1.4$ Hz, 1H), 2.90 (ddd, $J = 18.8, 15.1, 9.0$ Hz, 1H), 2.72 – 2.59 (m, 4H), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, MeOD) δ .

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, MeOD) δ -186.11 (ddd, $J = 51.8, 39.0, 18.8$ Hz, 1F).

HRMS (ES^-) m/z $[\text{M} - \text{Na}]^-$ calcd for $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_2\text{FNS}^-$, 182.0657 found 182.0660.

sodium 2-(diethylamino)-1,1-difluoroethane-1-sulfinate **84**



Sulfinate **84** was prepared according to procedure E. Starting from **23** (400.0 mg, 1.20 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.39 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (240 μL , 1.32 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **84** was obtained as a yellow pale solid (240.3 mg, 97%)

m.p. > 250 $^\circ\text{C}$.

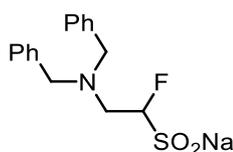
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, MeOD) δ 3.10 (t, $J = 17.4$ Hz, 2H), 2.69 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, MeOD) δ 127.3 (t, $J = 286.0$ Hz), 56.7 (2C), 55.8 (t, $J = 20.0$ Hz), 12.0 (2C).

$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, MeOD) δ -117.93 (t, $J = 17.4$ Hz).

HRMS (ES^-) $[\text{M} - \text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{F}_2\text{S}^-$ 200.0562, found 200.0560.

sodium 2-(dibenzylamino)-1-fluoroethane-1-sulfinate **85**



Sulfinate **85** was prepared according to procedure E. Starting from corresponding sulfone **25** (634.4 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **85** was obtained as a white solid (422.1 mg, 89%).

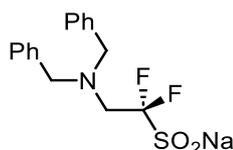
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 7.37 – 7.36 (m, 4H), 7.30 – 7.27 (m, 4H), 7.22 – 7.19 (m, 2H), 4.37 (ddd, J = 51.8, 9.0, 1.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.07 (ddd, J = 39.0, 15.1, 1.4 Hz, 1H), 2.90 (ddd, J = 18.8, 15.1, 9.0 Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, MeOD) δ 140.4 (2C), 130.0 (2C), 129.2 (2C), 108.1 (d, J = 208.7 Hz), 128.0 (2C), 59.4 (2C), 53.7 (d, J = 18.2 Hz).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, MeOD) δ -187.85 (ddd, J = 51.8, 39.0, 18.8 Hz, 1F).

HRMS (ES^-) m/z $[\text{M} - \text{Na}]^-$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{FNS}$, 306.0970 found 306.0974.

sodium 2-(dibenzylamino)-1,1-difluoroethane-1-sulfinate 86



Sulfinate **4g** was prepared according to procedure E. Starting from **26** (400.0 mg, 0.87 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (1.75 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (180 μL , 0.96 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **4g** was obtained as a white solid (260.8 mg, 86%).

m.p. > 250 $^\circ\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 7.37 – 7.36 (m, 4H), 7.30 – 7.27 (m, 4H), 7.22 – 7.19 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.18 (t, J = 16.8 Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, MeOD) δ 140.4 (2C), 130.0 (2C), 129.2 (2C), 128.1 (t, J = 286.7 Hz), 128.0 (2C), 59.4 (2C), 50.7 (t, J = 19.4 Hz).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, MeOD) δ -117.09 (t, J = 16.8 Hz).

HRMS (ES^-) $[\text{M} - \text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{F}_2\text{S}^-$ 324.0875, found 324.0876.

sodium 2-(4-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)piperidin-1-yl)-1-fluoroethane-1-sulfinate 87



Sulfinate **87** was prepared according to procedure E. Starting from corresponding sulfone (625.7 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **87** was obtained as a white solid (420.3 mg, 84%).

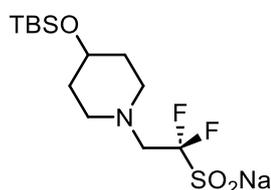
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, MeOD) δ 4.39 (ddd, $J = 51.9, 8.9, 1.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 2.94 (ddd, $J = 38.7, 14.6, 1.4$ Hz, 1H), 2.81 – 2.74 (m, 3H), 2.38 – 2.36 (m, 2H), 1.81 – 1.80 (m, 2H), 1.61 – 1.58 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, MeOD) δ 106.5 (d, $J = 209.7$ Hz), 67.8, 55.3 (d, $J = 19.4$ Hz), 50.6, 33.9 (2C), 24.9 (3C), 17.5 (2C), -5.9 (2C).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, MeOD) δ -184.13 (ddd, $J = 51.9, 38.7, 20.0$ Hz)

HRMS (ES^-) m/z $[\text{M} - \text{Na}]^-$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{FNO}_3\text{SSi}$, 324.1470 found 324.1468.

*sodium 2-(4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-yl)-1,1-difluoroethane-1-sulfinate **88***



Sulfinate **88** was prepared according to procedure E. Starting from corresponding sulfone **27** (651.6 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **88** was obtained as a white solid (468.4 mg, 89%).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, MeOD) δ 3.77 – 3.75 (m, 1H), 2.98 (t, $J = 16.2$ Hz, 2H), 2.90 – 2.85 (m, 2H), 2.49 – 2.45 (m, 2H), 1.80 – 1.76 (m, 2H), 1.60 – 1.55 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ δ 126.0 (t, $J = 285.9$ Hz), 67.3, 53.7 (t, $J = 19.8$ Hz), 51.5, 34.0 (2C), 24.9 (3C), 22.9, 17.5, -5.9 (2C).

$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, MeOD) δ -117.69 (t, $J = 16.2$ Hz).

HRMS (ES^-) m/z $[\text{M} - \text{Na}]^-$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{NO}_3\text{SSi}$, 342.1376 found 342.1376.

sodium 2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-1-fluoroethane-1-sulfinate 89



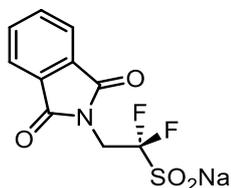
Sulfinate **89** was prepared according to procedure E. Starting from corresponding sulfone **31** (562.2 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **89** was obtained as a white solid (357.1 mg, 89%).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, MeOD) δ 7.48 – 7.35 (m, 4H), δ 4.37 (ddd, J = 51.6, 9.0, 1.5 Hz, 1H), 3.07 (ddd, J = 37.9, 15.3, 1.4 Hz, 1H), 2.90 (ddd, J = 15.1, 15.3, 9.0 Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, MeOD) δ 176.8, 173.1, 140.9, 135.4, 131.0, 129.4, 129.2, 128.7, 125.7 (d, J = 209.4 Hz), 54.1 (d, J = 22.2 Hz).

$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, MeOD) δ -189.33 (ddd, J = 51.6, 37.9, 15.1 Hz).

sodium 2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-1,1-difluoroethane-1-sulfinate 90



Sulfinate **90** was prepared according to procedure E. Starting from sulfone **32** (400.0 mg, 0.98 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (1.96 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (120 μL , 1.08 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **90** was obtained as a white solid (247.4 mg, 85%).

m.p. > 250 °C.

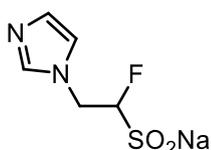
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, MeOD) δ 7.48 – 7.35 (m, 4H), 4.04 (t, J = 15.5 Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, MeOD) δ 176.8, 173.1, 140.9, 135.4, 131.0, 129.4, 129.2, 128.7, 125.7 (t, J = 285.4 Hz), 38.3 (t, J = 23.3 Hz).

$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, MeOD) δ -119.33 (t, J = 15.5 Hz).

HRMS (ES^-) [$\text{M} - \text{Na}^+$] calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{NO}_4\text{F}_2\text{S}^-$ 273.9991, found 273.9993.

sodium 1-fluoro-2-(1H-imidazol-1-yl)ethane-1-sulfinate 91



Sulfinate **91** was prepared according to procedure **E**. Starting from corresponding sulfone **33** (448.3 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **91** was obtained as a white solid (253.6 mg, 88%).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, MeOD) δ 8.58 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 4.37 (ddd, $J = 51.4, 9.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.41 (ddd, $J = 36.8, 15.3, 1.4$ Hz, 1H), 2.90 (ddd, $J = 18.1, 15.3, 9.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, MeOD) δ 130.4, 122.5, 120.6, 105.2 (d, $J = 206.4$ Hz), 40.3 (d, $J = 20.1$ Hz).

$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, MeOD) δ -178.76 (ddd, $J = 51.4, 36.8, 18.1$ Hz).

sodium 1,1-difluoro-2-(1H-imidazol-1-yl)ethane-1-sulfinate 92



Sulfinate **92** was prepared according to procedure **E**. Starting from **34** (250.0 mg, 0.76 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (1.52 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (150 μL , 3.0 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **92** was obtained as a white solid (145.7 mg, 88%).

m.p. > 250 °C.

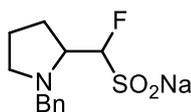
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, MeOD) δ 8.58 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 4.08 (t, $J = 15.0$ Hz, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, MeOD) δ 130.4, 122.5, 120.6, 125.2 (t, $J = 282.4$ Hz), 41.3 (t, $J = 21.7$ Hz).

$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, MeOD) δ -118.76 (t, $J = 15.1$ Hz).

HRMS (ES^-) [$\text{M} - \text{Na}^+$] calcd for $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_2\text{S}^-$ 197.0200, found 197.0201.

sodium fluoro(1-tosylpyrrolidin-2-yl)methanesulfinate 93



Sulfinate **93** was prepared according to procedure **E**. Starting from corresponding sulfone (562.3 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **93** was obtained as a white solid (449.9 mg, 91%).

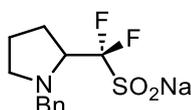
¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 7.2.3, 6.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 51.6, 1.5 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.17 – 3.07 (m, 1H), 2.91 – 2.82 (m, 1H), 2.23 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 2.04 – 2.01 (m, 1H), 1.95 – 1.90 (m, 1H), 1.74 – 1.71 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ 138.4, 129.0 (2C), 127.8 (2C), 126.7, 108.9 (d, J = 217.2 Hz), 62.3 (d, J = 18.7 Hz), 57.9, 53.2, 23.9 (d, J = 5.8 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, MeOD) δ -199.11 (dd, J = 51.6, 29.3 Hz).

HRMS (ES⁻) m/z [M - Na]⁻ calcd for C₁₂H₁₅O₂FNS⁻, 256.0813 found 256.0813.

sodium difluoro(1-tosylpyrrolidin-2-yl)methanesulfinate 94



Sulfinate **94** was prepared according to procedure **E**. Starting from corresponding sulfone **28** (588.2 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **94** was obtained as a white solid (478.3 mg, 92%).

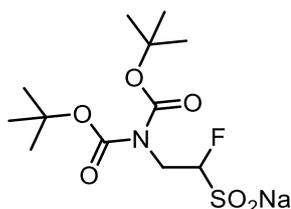
¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.36 – 7.35 (m, 2H), 7.29 – 7.27 (m, 2H), 7.22 – 7.20 (m, 1H), 4.31 – 4.29 (m, 1H), 3.53 – 3.44 (m, 2H), 2.85 – 2.83 (m, 1H), 2.36 – 2.31 (m, 1H), 2.10 – 2.07 (m, 1H), 1.97 – 1.92 (m, 1H), 1.77 – 1.72 (m, 2H).

¹³C NMR (151 MHz, MeOD) δ 139.3, 128.6 (2C), 127.7 (2C), 126.6, 125.7 (t, J = 323.7 Hz), 62.3 (t, J = 20.5 Hz), 60.2, 53.5, 25.72 (t, J = 3.5 Hz), 24.2.

¹⁹F NMR (471 MHz, MeOD) δ -122.18 (dd, J = 227.6, 14.9 Hz, 1F), -122.75 (dd, J = 227.6, 12.5 Hz, 1F).

HRMS (ES⁻) m/z [M - Na]⁻ calcd for C₁₂H₁₄O₂F₂NS⁻, 274.0719 found 274.0719.

sodium 2-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-1-fluoroethane-1-sulfinate 95

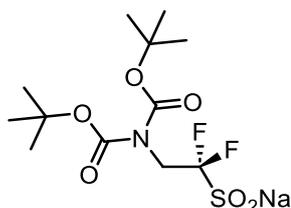


Sulfinate **95** was prepared according to procedure E. Starting from corresponding sulfone **35** (663.2 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **95** was obtained as a white solid (402.4 mg, 80%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 4.10 (ddd, $J = 50.8, 6.2, 5.6$ Hz), 1H), 4.15 – 4.05 (m, 1H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 1.39 (s, 18H).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, MeOD) δ -188.93 (ddd, $J = 50.8, 30.8, 21.1$ Hz).

sodium 2-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-1,1-difluoroethane-1-sulfinate 96

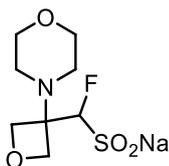


Sulfinate **96** was prepared according to procedure E. Starting from corresponding sulfone **36** (689.1 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **96** was obtained as a white solid (391.4 mg, 74%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 4.04 (t, $J = 14.9$ Hz), 2H), 1.39 (s, 18H).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, MeOD) δ -118.89 (t, $J = 14.9$ Hz).

sodium fluoro(3-morpholinooxetan-3-yl)methanesulfinate 97



Sulfinate **97** was prepared according to procedure E. Starting from corresponding sulfone **29** (536.3 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **97** was obtained as a white solid (361.0 mg, 96%).

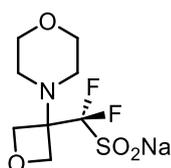
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, MeOD) δ 4.88 – 4.86 (m, 2H), 4.63 – 4.58 (m, 2H), 3.88 – 3.82 (m, 1H), 3.71 – 3.69 (m, 4H), 2.83 – 2.82 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, MeOD) δ 125.3 (t, $J = 278.1$ Hz), 73.9 (d, $J = 4.2$ Hz, 2C), 67.6 (2C), 65.2 (d, $J = 18.4$ Hz), 54.2 (2C).

$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, MeOD) δ -121.70 (d, $J = 54.3$ Hz) 1F).

HRMS (ES^-) m/z $[\text{M} - \text{Na}]^-$ calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_4\text{FNS}^-$, 238.0555 found 238.0551.

sodium difluoro(3-morpholinooxetan-3-yl)methanesulfinate 98



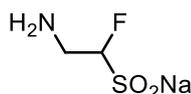
Sulfinate **98** was prepared according to procedure E. Starting from corresponding sulfone **30** (562.2 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **98** was obtained as a white solid (382.0 mg, 95%).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, MeOD) δ 4.88– 4.86 (m, 2H), 4.63 (tt, $J = 6.7, 2.3$ Hz, 2H), 3.71 – 3.69 (m, 4H), 2.83 – 2.82 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, MeOD) δ 125.3 (t, $J = 278.1$ Hz), 73.9 (t, $J = 5.3$ Hz, 2C), 67.6 (2C), 65.2 (t, $J = 21.1$ Hz), 54.2 (2C).

$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, MeOD) δ -121.70 (s, 2F).

sodium 2-amino-1-fluoroethane-1-sulfinate 99



Sulfinate **99** was prepared according to procedure E. Starting from corresponding sulfone **37** (374.8 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **99** was obtained as a white solid (167.5 mg, 78%).

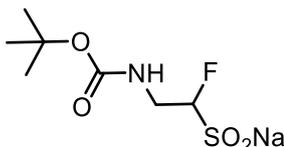
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 4.17 (ddd, $J = 50.3, 7.1, 3.8$ Hz, 1H), 3.20 – 3.03 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, MeOD) δ 109.1 (d, $J = 209.3$ Hz), 54.9 (d, $J = 18.7$ Hz).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, MeOD) δ -192.57 (ddd, $J = 50.3, 26.6, 19.3$ Hz).

HRMS (ES^-) m/z $[\text{M} - \text{Na}]^-$ calcd for $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2\text{FNS}^-$, 126.0031 found 126.0028.

sodium 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1-fluoroethane-1-sulfinate **100**

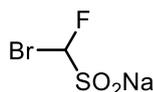


Sulfinate **100** was prepared according to procedure **E**. Starting from corresponding sulfone **39** (519.0 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **100** was obtained as a white solid (305.1 mg, 85%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 5.00 (br s, 1H), 4.12 (ddd, $J = 50.8, 6.2, 5.6$ Hz, 1H), 4.16 – 4.04 (m, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, MeOD) δ -188.93 (ddd, $J = 50.8, 30.8, 21.1$ Hz).

sodium bromodifluoromethanesulfinate **101**



Sulfinate **101** was prepared according to procedure **E**. Starting from corresponding sulfone (446.6 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **101** was obtained as a white solid (234.9 mg, 82%).

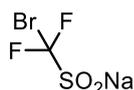
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 5.98 (d, $^2J_{\text{HF}} = 50.4$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, MeOD) δ 110.6 (d, $^1J_{\text{CF}} = 293.1$ Hz).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, MeOD) δ -144.82 (d, $^2J_{\text{FH}} = 50.4$ Hz, 1F).

HRMS (ES^-) m/z $[\text{M} - \text{Na}]^-$ calcd for $\text{CHBrO}_2\text{FS}^-$, 174.8870 found 174.8871.

sodium bromodifluoromethanesulfinate **102**



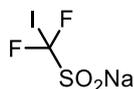
Sulfinate **102** was prepared according to procedure **E**. Starting from corresponding sulfone **44** (472.5 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **102** was obtained as a white solid (224.9 mg, 72%).

^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) δ 137.7 (t, $^1J_{\text{CF}} = 361.6$ Hz).

^{19}F NMR (471 MHz, MeOD) δ -62.94 (s, 2F).

HRMS (ES⁻) m/z [M - Na]⁻ calcd for CBrO₂F₂S⁻, 192.8870 found 192.8868.

sodium difluoroiodomethanesulfinate 103

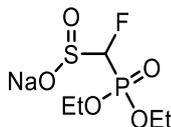


Sulfinate **103** was prepared according to procedure **E**. Starting from corresponding sulfone **45** (540.2 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL) and a 5.4 M solution of MeONa in MeOH (0.58 mL, 1.58 mmol, 1.1 equiv.). Sulfinate **103** was obtained as a white solid (231.8 mg, 61%).

^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) δ 137.7 (t, $^1J_{\text{CF}} = 362.6$ Hz)

^{19}F NMR (471 MHz, MeOD) δ -54.33 (s, 2F).

sodium (diethoxyphosphoryl)fluoromethanesulfinate 104



Sulfinate **104** was prepared according to procedure **F**. Starting from corresponding sulfone **4** (529.0 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL), NaBH₄ (54.4 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) was added. Sulfinate **104** was obtained as a white solid (335.7 mg, 91%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.26 – 4.15 (m, 5H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

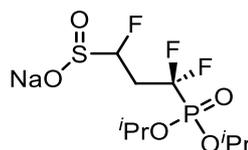
^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) δ ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 107.9 (dd, $J = 221.9, 154.8$ Hz), 67.3 (d, $J = 6.6$ Hz), 67.2 (d, $J = 6.6$ Hz), 19.3, 19.2.

^{19}F NMR (471 MHz, MeOD) δ -198.32 (dd, J = 73.5, 47.9 Hz).

^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 17.26 (dq, J = 73.6, 8.1 Hz).

HRMS (ES^-) m/z $[\text{M} - \text{Na}]^-$ calcd for $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_5\text{PFS}^-$, 170.9933 found 170.9930.

sodium 3-(diisopropoxyphosphoryl)-1,3,3-trifluoropropane-1-sulfinate 105



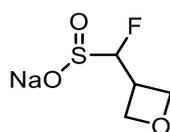
Sulfinate **104** was prepared according to procedure **F**. Starting from corresponding sulfone **4** (661.6 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.85 mL), NaBH_4 (54.4 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) was added. Sulfinate **104** was obtained as a white solid (431.3 mg, 86%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ . ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 4.89 – 4.83 (m, 2H), 4.69 (dd, J = 51.2, 9.6 Hz, 1H), 2.78 – 2.61 (m, 1H), 2.51 – 2.39 (m, 1H), 1.40 – 1.38 (m, 6H).

^{19}F NMR (471 MHz, MeOD) δ -111.40 – -112.38 (m, 1F), -113.21 – -114.17 (m, 1F), -185.64 – -186.87 (m).

^{31}P { ^1H } NMR (202 MHz, MeOD) δ 4.39 (t, J = 109.4 Hz).

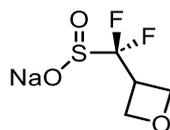
sodium fluoro(oxetan-3-yl)methanesulfinate 106



Sulfinate **106** was prepared according to procedure **G**. Starting from corresponding sulfone **4** (333.0 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in THF (2.85 mL), NaSET (120.9 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) was added. Sulfinate **106** was obtained as a white solid (205.4 mg, 81%).

HRMS (ES^-) m/z $[\text{M} - \text{Na}]^-$ calcd for $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3\text{F}$, 153.0027 found 153.0025.

sodium difluoro(oxetan-3-yl)methanesulfinate 107



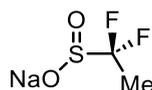
Sulfinate **107** was prepared according to procedure **G**. Starting from corresponding sulfone **4** (358.1 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in THF (2.85 mL), NaSEt (120.9 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) was added. Sulfinate **107** was obtained as a white solid (246.0 mg, 88%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 4.89 – 4.86 (m, 2H), 4.81 (dd, $J = 8.6, 6.5$ Hz, 2H), 4.00 – 3.90 (m, 1H)

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, MeOD) δ -123.15 (d, $J = 15.6$ Hz).

HRMS (ES^-) m/z $[\text{M} - \text{Na}]^-$ calcd for $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_3\text{F}_2^-$, 170.9933 found 170.9930.

sodium 1,1-difluoroethane-1-sulfinate 108



Sulfinate **108** was prepared according to procedure **G**. Starting from corresponding sulfone **4** (298.4 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in THF (2.85 mL), NaSEt (120.9 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) was added. Sulfinate **108** was obtained as a white solid (184.0 mg, 84%).

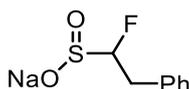
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 1.67 (t, $J = 19.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, MeOD) δ 128.7 (t, $J = 277.5$ Hz), 14.5 (t, $J = 22.7$ Hz).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, MeOD) δ 106.2 (q, $J = 19.2$ Hz)

Data correspond to literature.^[48]

sodium fluoro(phenyl)ethanesulfinate 109



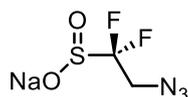
Sulfinate **109** was prepared according to procedure **G**. Starting from corresponding sulfone **4** (382.0 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) in THF (2.85 mL), NaSEt (120.9 mg, 1.44 mmol, 1.0 equiv.) was added. Sulfinate **106** was obtained as a white solid (242.9 mg, 86%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 7.75 – 7.56 (m, 5H), 4.45 (d, $J = 45.5$ Hz), 3.12 – 2.98 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ 132.0 (d, J = 19.9 Hz), 130.9, 128.4 (2C), 126.6 (d, J = 4.3 Hz, 2C), 103.2 (d, J = 207.5 Hz), 34 (d, J = 18.9 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, MeOD) δ . -178.0 (d, J = 45.5 Hz).

*sodium 2-azido-1,1-difluoroethane-1-sulfinate***110**



Sulfinate **110** was prepared according to procedure **G**. Starting from corresponding sulfone **4** (357.4 mg, 0.704 mmol, 1.0 equiv.) in THF (1.40 mL), NaSEt (59.2 mg, 0.704 mmol, 1.0 equiv.) was added. Sulfinate **110** was obtained as a white solid (100.6 mg, 74%).

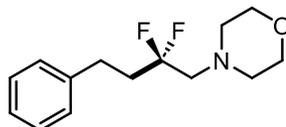
¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 3.77 (t, J = 15.8 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ 128.1 (t, J = 259.3 Hz), 55.4 (t, J = 18.7 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, MeOD) δ -120.19 (t, J = 15.8 Hz).

HRMS (ES⁻) m/z [M - Na]⁻ calcd for C₂H₂N₃O₂F₂, 169.9841 found 169.9840.

1-(2,2-difluoro-4-phenylbutyl)morpholine **111**



Prepared according to the general procedure **H** using styrene (23.1 μ L, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K₂CO₃ (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **111** as a colourless oil (48.9 mg, 95% yield).

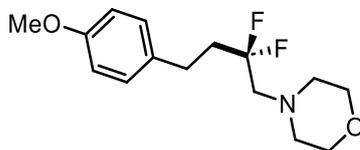
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.30 (m, 2H), 7.24 – 7.21 (m, 3H), 3.70 – 3.68 (m, 4H), 2.83 – 2.80 (m, 2H), 2.69 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 2.57 – 2.55 (m, 2H), 2.32 – 2.21 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 141.0, 128.7 (2C), 128.5 (2C), 126.3, 124.6 (t, J = 242.1 Hz), 67.2 (2C), 62.1 (t, J = 28.5 Hz), 54.7 (2C), 36.7 (t, J = 24.2 Hz), 28.5 (t, J = 5.2 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -98.81 (tt, J = 16.7, 13.9 Hz).

HRMS (ESI) m/z $[M + H]^+$ calcd for $C_{14}H_{20}NOF_2$, 256.1513 found 256.1508.

4-(2,2-difluoro-4-(4-methoxyphenyl)butyl)morpholine 112



Prepared according to the general procedure **H** using styrene derivative (27.1 μ L, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (9:1) to obtain the title compound **112** as a colourless oil (35.8 mg, 62% yield).

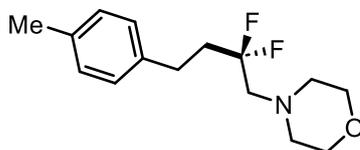
1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 – 3.71 (m, 4H), 2.77 – 2.74 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 13.8$ Hz, 2H), 2.59 – 2.58 (m, 4H), 2.27 – 2.18 (m, 2H).

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 158.1, 132.9, 129.4 (2C), 124.5 (t, $J = 242.1$ Hz), 114.0 (2C), 67.1 (2C), 62.0 (t, $J = 28.5$ Hz), 55.4, 54.7 (2C), 36.9 (t, $J = 24.0$ Hz), 27.5 (t, $J = 5.2$ Hz).

^{19}F NMR (565 MHz, $CDCl_3$) δ -98.78 (tt, $J = 16.7, 13.8$ Hz).

HRMS (ESI) $[M + H]^+$ calcd for $C_{15}H_{22}NO_2F_2$, 286.1619 found 286.1617.

4-(2,2-difluoro-4-(p-tolyl)butyl)morpholine 113



Prepared according to the general procedure **H** using styrene derivative (26.7 μ L, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (9:1) to obtain the title compound **113** as a colourless oil (25.1 mg, 46% yield).

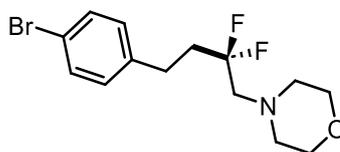
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (s, 4H), 3.69 – 3.68 (m, 4H), 2.78 – 2.75 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 13.7 Hz, 2H), 2.57 – 2.54 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.27 – 2.20 (m, 2H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 137.9, 135.9, 129.4 (2C), 128.4 (2C), 124.6 (t, *J* = 241.8 Hz), 67.2 (2C), 62.1 (t, *J* = 28.5 Hz), 54.7 (2C), 36.9 (t, *J* = 24.1 Hz), 28.0 (t, *J* = 5.1 Hz), 21.1.

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -98.89 (tt, *J* = 16.6, 13.7 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₅H₂₂NOF₂, 270.1669 found 270.1670.

4-(4-(4-bromophenyl)-2,2-difluorobutyl)morpholine 114



Prepared according to the general procedure **H** using styrene derivative (26.5 μL, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K₂CO₃ (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (9:1) to obtain the title compound **114** as a colourless oil (40.4 mg, 70% yield).

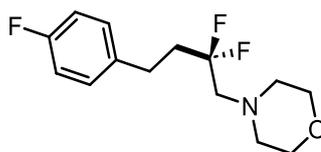
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.70 – 3.66 (m, 4H), 2.78 – 2.75 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 13.7 Hz, 2H), 2.57 – 2.56 (m, 4H), 2.27 – 2.19 (m, 2H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 139.9, 131.7 (2C), 130.2 (2C), 124.4 (t, *J* = 242.3 Hz), 120.1, 67.1 (2C), 62.1 (t, *J* = 28.3 Hz), 54.7 (2C), 36.5 (t, *J* = 24.1 Hz), 27.9 (t, *J* = 5.2 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -98.89 (tt, *J* = 13.7, 16.0 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₄H₁₉NOF₂Br, 334.0618 found 334.0617.

4-(2,2-difluoro-4-(4-fluorophenyl)butyl)morpholine 115



Prepared according to the general procedure **H** using styrene derivative (24.1 μL, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K₂CO₃ (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium

sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (9:1) to obtain the title compound **115** as a colourless oil (28.2 mg, 51% yield).

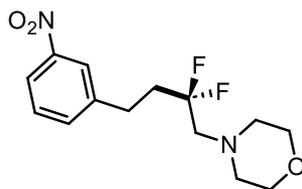
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.19 – 7.14 (m, 2H), 7.01 – 6.96 (m, 2H), 3.70 – 3.68 (m, 4H), 2.80 – 2.77 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 13.7 Hz, 2H), 2.57 – 2.55 (m, 4H), 2.26 – 2.17 (m, 2H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 161.6 (d, *J* = 244.0 Hz), 136.5 (d, *J* = 3.2 Hz), 129.8 (d, *J* = 7.8 Hz, 2C), 124.4 (t, *J* = 242.2 Hz), 115.4 (d, *J* = 21.2 Hz, 2C), 67.2 (2C), 62.1 (t, *J* = 28.5 Hz), 54.7 (t, *J* = 1.2 Hz, 2C), 36.8 (td, *J* = 24.1, 0.9 Hz), 27.6 (t, *J* = 5.1 Hz).

¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -98.95 (tt, *J* = 16.7, 13.8 Hz, 2F), -117.10 – -117.15 (m, 1F).

HRMS (ESI) [*M* + *H*]⁺ calcd for C₁₄H₁₉NOF₃, 274.1419 found 274.1417.

4-(2,2-difluoro-4-(3-nitrophenyl)butyl)morpholine 116



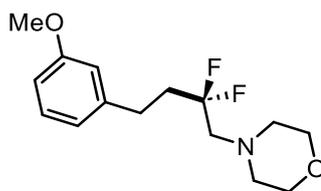
Prepared according to the general procedure **E** using styrene (26.0 μL, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K₂CO₃ (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (9:1 to 8:2) to obtain the title compound **6e** as a colourless oil (8.9 mg, 12% yield).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.09 – 8.08 (m, 2H), 7.56 – 7.55 (m, 1H), 7.48 (t, 1H), 3.71 – 3.69 (m, 4H), 2.95 – 2.93 (m, 2H), 2.71 (t, *J* = 13.6 Hz), 2.58 – 2.57 (m, 4H), 2.35 – 2.25 (m, 2H).

¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -99.18 (tt, *J* = 16.7, 13.7 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [*M* + *H*]⁺ calcd for C₁₄H₁₉N₂O₃F₂, 301.1364 found 301.1365.

4-(2,2-difluoro-4-(3-methoxyphenyl)butyl)morpholine 117



Prepared according to the general procedure **H** using styrene derivative (28.1 μL , 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (9:1) to obtain the title compound **117** as a colourless oil (46.2 mg, 80% yield).

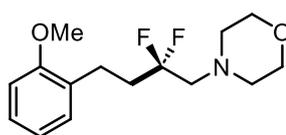
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (dd, $J = 8.9, 7.6$ Hz, 1H), 6.82 – 6.80 (m, 1H), 6.77 – 6.76 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.70 – 3.68 (m, 4H), 2.80 – 2.77 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 13.7$ Hz, 2H), 2.57 – 2.55 (m, 4H), 2.29 – 2.21 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 159.9, 142.5, 129.6, 124.5 (t, $J = 242.1$ Hz), 120.8, 114.4, 111.4, 67.1 (2C), 62.1 (t, $J = 28.5$ Hz), 55.3, 54.7 (2C), 36.6 (t, $J = 24.1$ Hz), 28.5 (t, $J = 5.2$ Hz).

$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, CDCl_3) δ -98.84 (tt, $J = 16.7, 13.8$ Hz).

HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{F}_2$, 286.1619 found 286.1617.

4-(2,2-difluoro-4-(2-methoxyphenyl)butyl)morpholine **118**



Prepared according to the general procedure **H** using styrene derivative (27.2 μL , 0.2 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (9:1) to obtain the title compound **118** as a colourless oil (52.5 mg, 91% yield).

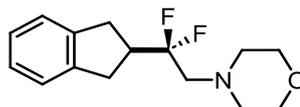
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.90 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69 – 3.68 (m, 4H), 2.81 – 2.78 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 13.8$ Hz, 2H), 2.58 – 2.56 (m, 4H), 2.28 – 2.18 (m, 2H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 157.6, 129.9, 129.2, 127.6, 124.9 (t, $J = 242.0$ Hz), 120.6, 110.4, 67.2 (2C), 61.9 (t, $J = 28.4$ Hz), 55.3, 54.6 (2C), 34.8 (t, $J = 24.0$ Hz), 23.5 (t, $J = 5.5$ Hz).

^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -95.70 – -100.61 (m).

HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{F}_2$, 286.1619 found 286.1617.

4-(2-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-2,2-difluoroethyl)morpholine **119**



Prepared according to the general procedure **H** using indene (23.6 μL , 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (9:1) to obtain the title compound **119** as a colourless oil (43.8 mg, 81% yield).

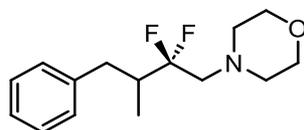
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.22 – 7.21 (m, 2H), 7.17 – 7.14 (m, 2H), 3.70 – 3.69 (m, 4H), 3.23 – 3.18 (m, 1H), 3.10 – 3.02 (m, 4H), 2.76 (t, $J = 14.0$ Hz, 2H), 2.61 – 2.59 (m, 4H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 141.9 (2C), 126.7 (2C), 125.3 (t, $J = 242.0$ Hz), 124.6 (2C), 67.2 (2C), 61.6 (t, $J = 28.2$ Hz), 54.8 (2C), 43.7 (t, $J = 23.7$ Hz), 33.0 (t, $J = 4.6$ Hz, 2C).

^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -104.42 (q, $J = 14.0$ Hz).

HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NOF}_2$, 268.1419 found 268.1417.

4-(2-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-2,2-difluoroethyl)morpholine **120**



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (31.0 μL , 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (9:1) to obtain the title compound **122** as a colourless oil (28.7 mg, 47% yield).

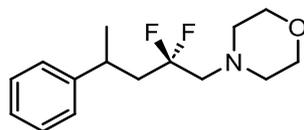
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.29 (m, 2H), 7.24 – 7.23 (m, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 2H), 3.73 – 3.71 (m, 4H), 3.08 (dd, *J* = 12.9, 2.7 Hz, 1H), 2.76 (td, *J* = 14.5, 2.8 Hz, 2H), 2.59 – 2.58 (m, 4H), 2.45 – 2.41 (m, 1H), 2.38 – 2.34 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 140.0, 129.2 (2C), 128.4 (2C), 126.2, 125.8 (t, *J* = 244.9 Hz), 67.1 (2C), 60.5 (t, *J* = 28.8 Hz), 54.6 (2C), 39.8 (t, *J* = 22.6 Hz), 35.9 (t, *J* = 4.8 Hz), 12.3 (t, *J* = 4.7 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -104.05 (dq, *J* = 251.1, 14.5 Hz), -104.79 (dq, *J* = 251.1, 14.2 Hz).

HRMS (ESI) [*M* + *H*]⁺ calcd for C₁₅H₂₂NOF₂, 270.1629 found 270.1629.

4-(2-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-2,2-difluoroethyl)morpholine **121**



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (31.0 μL, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K₂CO₃ (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (9:1) to obtain the title compound **121** as a colourless oil (31.9 mg, 50% yield).

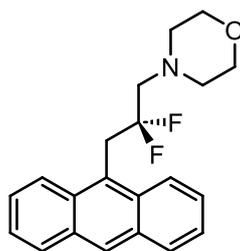
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.29 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 3H), 3.73 – 3.71 (m, 4H), 3.08 (dd, *J* = 12.9, 2.8 Hz, 1H), 2.77 (td, *J* = 14.5, 2.8 Hz, 1H), 2.59 – 2.57 (m, 4H), 2.47 – 2.43 (m, 1H), 2.41 – 2.34 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 140.1, 129.3 (2C), 128.5 (2C), 126.3, 125.9 (t, *J* = 245.0 Hz), 67.2 (2C), 60.6 (t, *J* = 28.8 Hz), 54.67 (2C), 39.9 (t, *J* = 22.6 Hz), 36.0 (t, *J* = 4.7 Hz), 12.4 (t, *J* = 4.7 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -104.04 (dq, *J* = 251.0, 14.5 Hz, 1F), -104.79 (dq, *J* = 251.0, 14.2 Hz, 1F).

HRMS (ESI) [*M* + *H*]⁺ calcd for C₁₅H₂₂NOF₂, 270.1629 found 270.1629.

4-(2-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-2,2-difluoroethyl)morpholine **122**

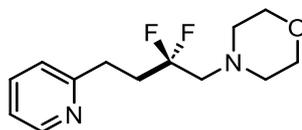


Prepared according to the general procedure **H** using alkene (41.0 mg, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (9:1 to 5:5) to obtain the title compound **122** as a yellow oil (27.5 mg, 40% yield).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 – 7.43 (m, 4H), 7.31 – 7.20 (m, 4H), 7.06 – 6.98 (m, 1H), 3.68 – 3.66 (m, 4H), 3.41 – 3.40 (m, 2H), 2.57 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 2.49 – 2.47 (m, 4H), 2.40 – 2.38 (m, 2H).

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ -98.12 – -98.30 (m, 2F).

4-(2,2-difluoro-4-(pyridin-2-yl)butyl)morpholine **123**



Prepared according to the general procedure **H** using 2-vinylpyridine (21.8 μ L, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (9:1 to 5:5) to obtain the title compound **123** as a yellow oil (42.0 mg, 81% yield).

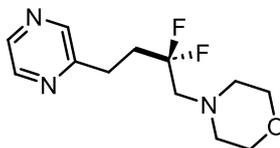
1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 – 8.51 (m, 1H), 7.60 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 7.4, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 3.68 – 3.66 (m, 4H), 3.00 – 2.97 (m, 2H), 2.70 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 2.56 – 2.55 (m, 4H), 2.45 – 2.36 (m, 2H).

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 160.4, 149.3, 136.5, 124.5 (t, J = 242.2 Hz), 123.0, 121.4, 67.0 (2C), 62.2 (t, J = 28.3 Hz), 54.6 (t, J = 1.1 Hz, 2C), 34.4 (t, J = 24.2 Hz), 30.5 (t, J = 4.8 Hz).

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ -99.35 (tt, J = 17.1, 13.8 Hz).

HRMS (ESI) $[M + H]^+$ calcd for $C_{13}H_{19}N_2OF_2$, 258.1418 found 257.1466.

4-(2,2-difluoro-4-(pyrazin-2-yl)butyl)morpholine 124



Prepared according to the general procedure **H** using 2-vinylpyrazine (20.6 μ L, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (8:2 to 0:10) to obtain the title compound **124** as a yellow pale oil (30.2 mg, 58% yield).

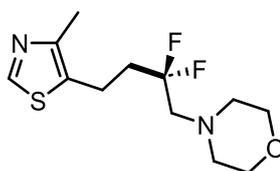
1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51, (s, 1H), 8.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.69 – 3.68 (m, 4H), 3.05 – 3.03 (m, 2H), 2.72 (t, $J = 13.6$ Hz, 2H), 2.58 – 2.57 (m, 4H), 2.48 – 2.39 (m, 2H).

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 156.3, 144.8, 144.2, 142.7, 124.4 (t, $J = 242.4$ Hz), 67.1 (2C), 62.4 (t, $J = 28.4$ Hz), 54.7 (2C), 33.9 (t, $J = 24.3$ Hz), 27.8 (t, $J = 4.9$ Hz).

^{19}F NMR (565 MHz, $CDCl_3$) δ -99.53 (tt, $J = 17.1, 13.6$ Hz).

HRMS (ESI) m/z $[M + H]^+$ calcd for $C_{12}H_{18}N_3OF_2$, 258.1418 found 258.1422.

4-(2,2-difluoro-4-(4-methylthiazol-5-yl)butyl)morpholine 125



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (23.1 μ L, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (8:2 to 0:10) to obtain the title compound **125** as a colourless oil (23.9 mg, 45% yield).

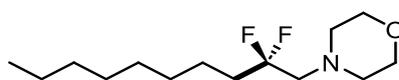
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 3.69 – 3.68 (m, 4H), 2.97 – 2.95 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.57 – 2.55 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.10 – 2.06 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 149.5, 129.1, 126.5, 122.0 (t, *J* = 244.3 Hz), 67.0 (2C), 62.0 (t, *J* = 27.3 Hz), 54.6 (2C), 36.5 (t, *J* = 24.5 Hz), 28.9, 14.9.

¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -99.01 (tt, *J* = 16.5, 13.6 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₂H₁₉N₂OF₂S, 277.1186 found 277.1186.

4-(2,2-difluorodecyl)morpholine **126**



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (31.8 μL, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K₂CO₃ (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (9:1) to obtain the title compound **126** as a colourless oil (39.9 mg, 75% yield).

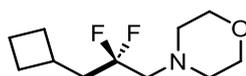
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 3.70 – 3.68 (m, 4H), 2.64 (t, *J* = 13.9 Hz, 2H), 2.57 – 2.56 (m, 4H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.47 – 1.42 (m, 2H), 1.34 – 1.25 (m, 10H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 125.1 (t, *J* = 241.4 Hz), 67.2 (2C), 62.0 (t, *J* = 28.5 Hz), 54.7 (2C), 34.7 (t, *J* = 24.0 Hz), 32.0, 29.5, 29.4, 29.3, 22.8, 22.2 (t, *J* = 4.7 Hz), 14.2.

¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -98.43 (tt, *J* = 17.0, 14.0 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₄H₂₈NOF₂, 264.2139 found 264.2137.

4-(3-cyclobutyl-2,2-difluoropropyl)morpholine **127**



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (21.3 μL, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K₂CO₃ (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **127** as a colourless oil (24.08 mg, 51% yield).

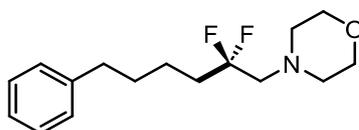
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 3.70 – 3.69 (m, 4H), 2.59 (t, $J = 14.0$ Hz, 2H), 2.56 – 2.55 (m, 5H), 2.11 – 2.07 (m, 2H), 2.02 (td, $J = 17.2, 7.3$ Hz, 2H), 1.93 – 1.87 (m, 1H), 1.80 – 1.73 (m, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 125.0 (t, $J = 241.8$ Hz), 67.2 (2C), 62.1 (t, $J = 28.2$ Hz), 54.7 (t, $J = 1.4$ Hz, 2C), 41.4 (t, $J = 23.4$ Hz), 30.3 (t, $J = 4.5$ Hz), 29.2 (2C), 19.3.

$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, CDCl_3) δ -97.42 (tt, $J = 17.2, 14.0$ Hz).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NOF}_2$, 220.1513 found 220.1511.

4-(2,2-difluoro-6-phenylhexyl)morpholine 128



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (30.4 μL , 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **128** as a colourless oil (52.2 mg, 91% yield).

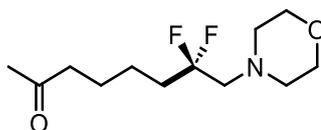
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.29 – 7.27 (m, 2H), 7.20 – 7.17 (m, 3H), 3.69 – 3.67 (m, 4H), 2.65 – 2.61 (m, 4H), 2.55 – 2.54 (m, 4H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.68 (quint, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.54 – 1.49 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 142.3, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 125.9, 125.0 (t, $J = 241.6$ Hz), 67.2 (2C), 62.0 (t, $J = 28.5$ Hz), 54.7 (2C), 35.8, 34.7 (t, $J = 24.1$ Hz), 31.3, 21.8 (t, $J = 4.7$ Hz).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -98.28 (tt, $J = 17.0, 14.0$ Hz).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NOF}_2$, 284.1826 found 284.1823.

7,7-difluoro-8-morpholinoctan-2-one 129



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (23.4 μL , 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate

72 (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (8:2) to obtain the title compound **129** as a colourless oil (31.8 mg, 63% yield).

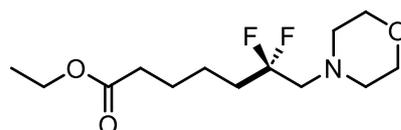
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.69 – 3.67 (m, 4H), 2.64 (t, *J* = 13.8 Hz, 2H), 2.56 – 2.54 (m, 4H), 2.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.97 – 1.87 (m, 2H), 1.62 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.49 – 1.43 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 208.7, 124.8 (t, *J* = 241.7 Hz), 67.1 (2C), 62.0 (t, *J* = 28.4 Hz), 54.7 (2C), 43.5, 34.6 (t, *J* = 24.2 Hz), 30.1, 23.5, 21.7 (t, *J* = 4.7 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -98.64 (tt, *J* = 16.3, 13.8 Hz)

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₂H₂₂NO₂F₂, 250.1620 found 250.1619.

ethyl 6,6-difluoro-7-morpholinoheptanoate 130



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (23.4 μL, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K₂CO₃ (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (8:2) to obtain the title compound **130** as a colourless oil (31.8 mg, 63% yield).

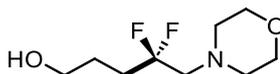
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.69 – 3.68 (m, 4H), 2.65 (t, *J* = 13.9 Hz, 2H), 2.57 – 2.55 (m, 4H), 2.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 1.71 – 1.65 (m, 2H), 1.54 – 1.48 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 173.5, 124.9 (t, *J* = 233.3 Hz), 67.2 (2C), 62.0 (t, *J* = 28.4 Hz), 60.5, 54.8 (2C), 34.5 (t, *J* = 24.3 Hz), 34.2, 24.8, 21.8 (t, *J* = 4.8 Hz), 14.4.

¹⁹F NMR δ -98.62 (tt, *J* = 17.0, 13.9 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₂₄NO₃F₂, 280.1620 found 280.1619.

3,3-difluoro-4-morpholinobutan-1-ol 131



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (13.8 μL , 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (8:2 to 6:4) to obtain the title compound **131** as a colourless oil (22.4 mg, 53% yield).

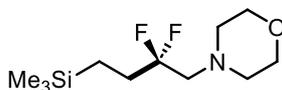
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 3.67 – 3.61 (m, 6H), 2.63 (t, $J = 13.7$ Hz, 2H), 2.54 – 2.48 (m, 4H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.73 – 1.67 (m, 2H), 1.55 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 124.9 (t, $J = 241.5$ Hz), 67.1 (2C), 62.3, 62.2 (t, $J = 28.9$ Hz), 54.7 (t, $J = 1.2$ Hz, 2C), 31.1 (t, $J = 24.5$ Hz), 25.3 (t, $J = 4.5$ Hz).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -97.52 (tt, $J = 13.7, 17.2$ Hz)

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{F}_2$, 210.1306 found 210.1306.

4-(2,2-difluoro-4-(trimethylsilyl)butyl)morpholine **132**



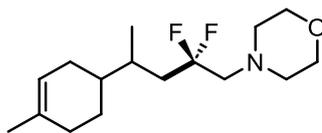
Prepared according to the general procedure **H** using alkene (29.7 μL , 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **132** as a colourless oil (20.3 mg, 40% yield).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.70 – 3.68 (m, 4H), 2.68 (t, $J = 13.8$ Hz, 2H), 2.58 – 2.56 (m, 4H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 0.62 – 0.58 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, CDCl_3) δ -99.89 (tt, $J = 16.1, 13.8$ Hz).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{NOF}_2\text{Si}$, 252.1595 found 252.1595.

4-(2,2-difluoro-4-(4-methylcyclohex-3-en-1-yl)pentyl)morpholine **133**



Prepared according to the general procedure **H** using limonene (23.1 μL , 0.2 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.4 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (95:5) to obtain the title compound **133** as a colourless oil (35.5 mg, 61% yield).

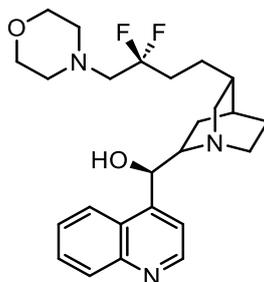
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 5.38 – 5.37 (brs, 1H), 3.69 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.67 – 2.62 (m, 2H), 2.60 – 2.53 (m, 4H), 2.12 – 1.92 (m, 4H), 1.81 – 1.74 (m, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.49 – 1.42 (m, 1H), 1.32 – 1.24 (m, 1H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 134.2 (*dias 1*), 134.1 (*dias 2*), 125.7 (t, $J = 242.5$ Hz, *dias 1*), 125.6 (t, $J = 242.5$ Hz, *dias 2*), 120.9 (*dias 1*), 120.8 (*dias 2*), 67.2 (4C, *dias 1 + dias 2*), 61.2 (2C, *dias 1 + dias 2*), 62.6 (dd, $J = 27.0, 29.4$ Hz, *dias 1*), 62.4 (dd, $J = 27.0, 29.3$ Hz, *dias 2*), 54.7 (2C, *dias 1 + dias 2*), 39.4 (*dias 1*), 39.3 (*dias 2*), 38.6 (q, $J = 22.7$ Hz, 2C, *dias 1 + dias 2*), 31.8 (dd, $J = 20.5, 2.4$ Hz, *dias 1*), 31.7 (dd, $J = 20.5, 2.4$ Hz, *dias 2*), 31.0 (*dias 1*), 30.8 (*dias 2*), 28.9 (*dias 1*), 27.8 (*dias 2*), 26.7 (*dias 1*), 25.5 (*dias 2*), 23.6 (2C, *dias 1 + dias 2*), 17.6 (t, $J = 1.4$ Hz, *dias 1*), 17.3 (t, $J = 1.4$ Hz, *dias 2*).

$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, CDCl_3) δ -93.94 – -94.69 (m, 2F, *dias 1*), -97.11 – -97.72 (m, 1F, *dias 2*), -97.31 – -97.95 (m, 1F, *dias 2*).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NOF}_2$, 288.2139 found 288.2141.

(1R)-((1S,4S,5R)-5-(3,3-difluoro-4-morpholinobutyl)quinuclidin-2-yl)(quinolin-4-yl)methanol
134



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (60.0 mg, 0.204 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate

72 (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using CH₂Cl₂/MeOH (92:8) to obtain the title compound **134** as a white solid (35.2 mg, 40% yield).

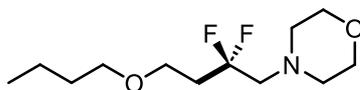
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.69 – 3.7 (m, 4H), 3.51 – 3.48 (m, 4H), 3.24 – 3.08 (m, 5H), 2.74 (t, *J* = 14.7 Hz, 2H) 2.60 – 2.57 (m, 4H), 2.48 (dd, *J* = 21.7, 7.9 Hz, 3H), 2.43 – 2.30 (m, 5H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 150.3, 149.0, 148.3, 141.6, 130.4, 129.2, 126.9, 125.7, 124.9 (t, *J* = 241.4 Hz), 123.1, 71.7, 67.1 (2C), 61.8 (t, *J* = 28.5 Hz), 60.3, 58.4, 54.6 (2C), 43.4, 39.9, 32.8 (t, *J* = 24.3 Hz), 28.0, 27.5, 27.1 (t, *J* = 3.6 Hz), 21.6.

¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -97.42 – -98.04 (m, 1F), -98.09 – -98.73 (m, 1F).

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₂₅H₃₄N₃O₂F₂, 446.2619 found 446.2614.

4-(4-butoxy-2,2-difluorobutyl)morpholine 135



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (26.0 μL, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K₂CO₃ (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **135** as a colourless oil (41.2 mg, 81% yield).

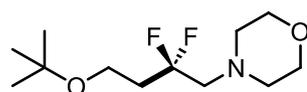
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.70 – 3.68 (m, 4H), 3.59 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 14.2 Hz, 2H), 2.60 – 2.58 (m, 4H), 2.30 – 2.21 (m, 2H), 1.57 – 1.52 (m, 2H), 1.40 – 1.32 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 124.4 (t, *J* = 242.1 Hz), 71.1, 67.2 (2C), 64.7 (t, *J* = 6.4 Hz), 62.2 (t, *J* = 27.6 Hz), 54.7 (2C), 35.1 (t, *J* = 24.0 Hz), 31.9, 29.8, 27.1, 19.5, 14.0.

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -97.92 (quint, *J* = 15.3 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₂H₂₄NO₂F₂, 252.1775 found 252.1776.

4-(4-(tert-butoxy)-2,2-difluorobutyl)morpholine 136



Prepared according to the general procedure **H** using styrene (26.6 μL , 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **136** as a colourless oil (33.1 mg, 65% yield).

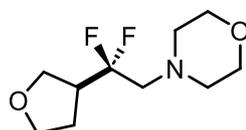
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 3.69 – 3.68 (m, 4H), 3.53 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 14.3$ Hz, 2H), 2.60 – 2.57 (m, 4H), 2.24 – 2.17 (m, 2H), 1.19 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 124.5 (t, $J = 242.0$ Hz), 73.2, 67.2 (2C), 62.3 (t, $J = 27.7$ Hz), 55.7 (t, $J = 6.4$ Hz), 54.7 (2C), 35.8 (t, $J = 23.7$ Hz), 27.6 (3C).

$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, CDCl_3) δ -98.04 (tt, $J = 14.3, 16.2$ Hz).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{F}_2$, 252.1776 found 252.1776.

(R/S)-4-(2,2-difluoro-2-(tetrahydrofuran-3-yl)ethyl)morpholine 137



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (15.63 μL , 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (0.096 g, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **137** as a colourless oil (22.9 mg, 51% yield).

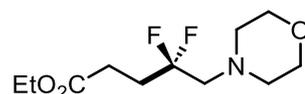
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 3.94 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.86 (td, $J = 8.2, 5.5$ Hz, 1H), 3.82 – 3.75 (m, 2H), 3.70 – 3.69 (m, 4H), 2.93 (ddq, $J = 23.4, 15.7, 7.7$ Hz, 1H), 2.73 – 2.66 (m, 2H), 2.62 – 2.54 (m, 4H), 2.04 – 1.96 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 124.4 (t, $J = 244.1$ Hz), 68.3, 67.5 (dd, $J = 5.8, 3.9$ Hz), 67.0 (2C), 61.8 (dd, $J = 29.0, 27.9$ Hz), 54.7 (2C), 43.6 (t, $J = 23.5$ Hz), 26.5 (dd, $J = 4.9, 2.6$ Hz).

¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -103.48 (ddd, *J* = 252.8, 27.1, 13.6 Hz, 1F), -104.88 (ddd, *J* = 252.9, 29.6, 15.3 Hz, 1F).

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₀H₁₈NO₂F₂, 222.1306 found 222.1305.

ethyl 4,4-difluoro-5-morpholinopentanoate 138



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (21.6 μL, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K₂CO₃ (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (8:2) to obtain the title compound **138** as a colourless oil (41.2 mg, 81% yield).

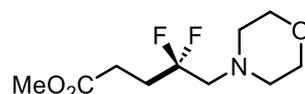
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 4.17 – 4.12 (m, 2H), 3.70 – 3.68 (m, 4H), 2.68 (t, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.57 – 2.56 (m, 4H), 2.56 – 2.51 (m, 2H), 2.34 – 2.27 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 172.6, 124.1 (t, *J* = 242.1 Hz), 67.1 (2C), 62.2 (t, *J* = 28.3 Hz), 60.8, 54.7 (2C), 30.1 (t, *J* = 24.5 Hz), 27.2 (t, *J* = 4.8 Hz), 14.3.

¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -100.08 (tt, *J* = 17.3, 13.6 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₁H₂₀NO₃F₂, 252.1411 found 252.1412.

methyl 4,4-difluoro-5-morpholinopentanoate 139



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (18.3 μL, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K₂CO₃ (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane /EA (8:2) to obtain the title compound **139** as a colourless oil (43.7 mg, 91% yield).

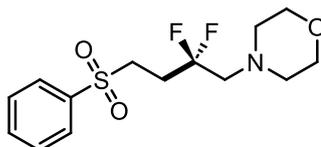
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 3.70 (s, 3H), 3.69 – 3.67 (m, 4H), 2.67 (t, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.57 – 2.55 (m, 4H), 2.55 – 2.52 (m, 2H), 2.36 – 2.25 (m, 2H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 124.1 (t, *J* = 242.2 Hz), 67.1 (2C), 62.2 (t, *J* = 28.3 Hz), 54.7 (t, *J* = 1.1 Hz, 2C), 52.0, 30.2 (t, *J* = 24.5 Hz), 26.9 (t, *J* = 4.9 Hz).

¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -100.12 (tt, *J* = 17.3, 13.6 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₀H₁₈NO₃F₂, 238.1255 found 238.1256.

4-(2,2-difluoro-4-(phenylsulfonyl)butyl)morpholine 140



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (34.0 mg, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K₂CO₃ (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane /EA (8:2) to obtain the title compound **140** as a colourless oil (32.9 mg, 51% yield).

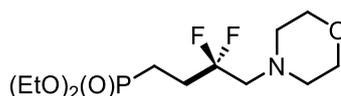
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 2H), 7.72 – 7.68 (m, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.65 – 3.63 (m, 4H), 3.32 – 3.29 (m, 2H), 2.67 (t, *J* = 13.3 Hz, 2H), 2.53 – 2.52 (m, 4H), 2.47 – 2.39 (m, 2H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 138.9, 134.2, 129.6 (2C), 128.2 (2C), 123.3 (t, *J* = 243.6 Hz), 67.0 (2C), 62.2 (t, *J* = 28.2 Hz), 54.6 (2C), 49.8 (t, *J* = 4.3 Hz), 28.3 (t, *J* = 25.1 Hz).

¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -99.30 (tt, *J* = 16.1, 13.3 Hz).

HRMS (ESI) [M + H]⁺ calcd for C₁₄H₂₀NO₃SF₂, 320.1132 found 320.1134.

diethyl (3,3-difluoro-4-morpholinobutyl)phosphonate 141



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (31.1 μL, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K₂CO₃ (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by

flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **141** as a yellow pale oil (51.0 mg, 80% yield).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 4.15 – 4.07 (m, 4H), 3.68 – 3.67 (m, 4H), 2.67 (t, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.56 – 2.55 (m, 4H), 2.26 – 2.17 (m, 2H), 1.95 – 1.89 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

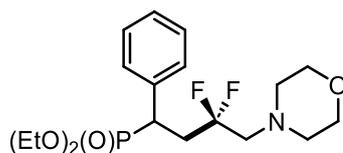
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 123.9 (td, $J = 242.8, 19.1$ Hz), 67.1 (2C), 62.0 (t, $J = 28.3$ Hz), 61.9 (d, $J = 6.5$ Hz, 2C), 54.68 (2C), 28.3 (td, $J = 25.4, 3.8$ Hz), 18.6 (dt, $J = 145.5, 4.6$ Hz), 16.6 (d, $J = 6.0$ Hz, 2C).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -100.76 (tt, $J = 16.2, 13.4$ Hz).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 30.70.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{F}_2\text{P}$, 316.1489 found 316.1487.

diethyl (3,3-difluoro-4-morpholino-1-phenylbutyl)phosphonate 142



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (49.0 mg, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **142** as a colourless oil (63.4 mg, 80% yield).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.36 (m, 2H), 7.30 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 4.13 – 4.04 (m, 2H), 3.88 – 3.82 (m, 1H), 3.64 – 3.62 (m, 1H), 3.61 – 3.58 (m, 4H), 3.35 (ddd, $J = 24.4, 11.2, 1.7$ Hz, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 2.68 – 2.62 (m, 1H), 2.51 – 2.43 (m, 3H), 2.36 – 2.29 (m, 1H), 2.16 – 2.12 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.04 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

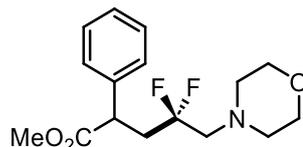
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 135.7 (d, $J = 7.7$ Hz), 129.6 (d, $J = 6.8$ Hz, 2C), 128.6 (d, $J = 2.7$ Hz, 2C), 127.5 (d, $J = 3.3$ Hz), 124.3 (td, $J = 243.9, 18.9$ Hz), 67.1 (2C), 63.2 (d, $J = 7.0$ Hz), 62.0 (d, $J = 7.4$ Hz), 61.6 (dd, $J = 29.7, 26.4$ Hz), 54.3 (2C), 39.0 (ddd, $J = 139.8, 5.9, 3.2$ Hz), 34.7 (t, $J = 24.8$ Hz), 16.5 (d, $J = 6.0$ Hz), 16.1 (d, $J = 5.8$ Hz).

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -93.10 (ddddd, $J = 252.6, 35.4, 22.9, 13.6, 10.5$ Hz, 1F), -98.19 (ddddd, $J = 252.5, 27.6, 20.0, 11.7, 9.4$ Hz, 1F).

^{31}P { ^1H } NMR (243 MHz, CDCl_3) δ 27.45.

HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{PF}_2$, 392.1799 found 392.1799.

methyl 4,4-difluoro-5-morpholino-2-phenylpentanoate **143**



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (33.0 mg, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (8:2) to obtain the title compound **143** as a colourless oil (40.4 mg, 61% yield).

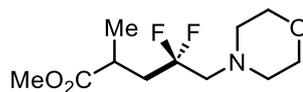
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.33 (m, 4H), 7.29 – 7.28 (m, 1H), 3.96 (dd, $J = 9.1, 4.5$ Hz, 1H), 3.67 – 3.66 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.02 – 2.91 (m, 1H), 2.67 – 2.60 (m, 2H), 2.57 – 2.54 (m, 2H), 2.47 – 2.41 (m, 2H), 2.39 – 2.31 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 173.8, 138.7, 129.0 (2C), 128.0 (2C), 127.7, 123.9 (t, $J = 243.0$ Hz), 67.1 (2C), 62.4 (t, $J = 28.1$ Hz), 54.6 (2C), 52.5, 45.2 (t, $J = 4.0$ Hz), 38.5 (t, $J = 23.8$ Hz).

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -97.16 (ddddd, $J = 252.3, 24.8, 12.7, 12.7, 12.7$ Hz, 1F), -98.94 (ddddd, $J = 252.3, 23.4, 16.4, 12.9, 8.9$ Hz, 1F).

HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{F}_2$, 314.1568 found 314.1567.

methyl 4,4-difluoro-2-methyl-5-morpholinopentanoate **144**



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (33.0 mg, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by

flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (8:2) to obtain the title compound **144** as a colourless oil (40.4 mg, 61% yield).

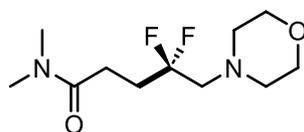
$^1\text{H NMR}$ (δ 3.69 – 3.68 (m, 7H), 2.83 – 2.78 (m, 1H), 2.68 – 2.63 (m, 2H), 2.56 – 2.54 (m, 4H), 2.49 – 2.45 (m, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 176.6 (s), 124.2 (t, $J = 242.5$ Hz), 67.1 (2C), 62.5 (t, $J = 28.2$ Hz), 54.6 (2C), 52.0, 38.3 (t, $J = 23.6$ Hz), 33.8 (t, $J = 3.6$ Hz), 18.6.

$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, CDCl_3) δ -98.0 (dddd, $J = 251.1, 25.9, 14.5, 12.1, 12.1$ Hz), -98.64 (dddd, $J = 251.1, 37.3, 15.3, 12.6, 10.1$ Hz).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{F}_2$, 252.1411 found 252.1408

4,4-difluoro-N,N-dimethyl-5-morpholinopentanamide 145

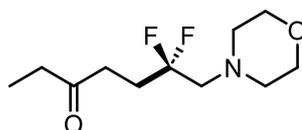


Prepared according to the general procedure **H** using alkene (21.0 μL , 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (8:2) to obtain the title compound **145** as a colourless oil (42.9 mg, 85% yield).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.62 – 3.60 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.63 (t, $J = 13.7$ Hz, 2H), 2.52 – 2.50 (m, 4H), 2.49 – 2.45 (m, 2H), 2.31 – 2.21 (m, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -100.34 (tt, $J = 17.6, 14.1$ Hz).

6,6-difluoro-7-morpholinoheptan-3-one 146



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (20.1 μL , 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by

flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (8:2) to obtain the title compound **146** as a colourless oil (32.3 mg, 68% yield).

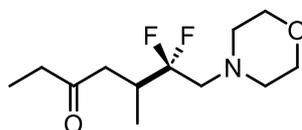
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.69 – 3.67 (m, 4H), 2.66 (t, $J = 13.6$ Hz, 2H), 2.64 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.57 – 2.55 (m, 4H), 2.47 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.29 – 2.16 (m, 2H), 1.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 209.8, 124.4 (t, $J = 241.9$ Hz), 67.1 (2C), 62.5 (t, $J = 28.3$ Hz), 54.7 (2C), 36.2, 34.5 (t, $J = 3.8$ Hz), 28.9 (t, $J = 24.3$ Hz), 8.0.

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -100.10 (tt, $J = 17.9, 13.7$ Hz).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{F}_2$, 236.1457 found 236.1457.

6,6-difluoro-5-methyl-7-morpholinoheptan-3-one 147



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (23.1 μL , 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (9:1) to obtain the title compound **147** as a colourless oil (32.3 mg, 64% yield).

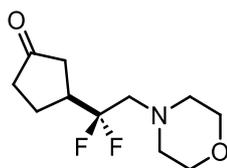
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 3.69 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.86 – 2.77 (m, 2H), 2.75 – 2.65 (m, 2H), 2.63 – 2.58 (m, 2H), 2.52 – 2.48 (m, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 2H), 2.36 – 2.32 (m, 1H), 1.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 209.7, 125.8 (dd, $J = 245.0, 244.0$ Hz), 67.1 (2C), 60.5 (dd, $J = 30.6, 26.4$ Hz), 54.7 (m, 2C), 42.2 (dd, $J = 4.3, 3.1$ Hz), 36.7, 33.5 (t, $J = 22.9$ Hz), 14.4 (dd, $J = 6.3, 3.4$ Hz), 7.9.

$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, CDCl_3) δ -100.81 (dddd, $J = 250.8, 21.2, 15.0, 9.0$ Hz, 1F), -108.42 (dddd, $J = 251.0, 21.3, 10.8, 9.6$ Hz, 1F).

HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{F}_2$, 250.1394 found 250.1395.

3-(1,1-difluoro-2-morpholinoethyl)cyclopentan-1-one 148



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (17.0 μL , 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (0.096 g, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (8:2) to obtain the title compound **148** as a colourless oil (30.2 mg, 64% yield).

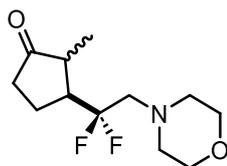
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.69 – 3.68 (m, 4H), 3.00 – 2.89 (m, 1H), 2.78 – 2.64 (m, 2H), 2.58 – 2.56 (m, 4H), 2.42 – 2.36 (m, 2H), 2.30 – 2.17 (m, 2H), 2.17 – 2.12 (m, 1H), 2.00 – 1.92 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 216.8, 124.5 (t, $J = 243.7$ Hz), 67.1 (2C), 61.3 (t, $J = 28.8$ Hz), 54.7 (2C), 40.7 (dd, $J = 24.2, 24.8$ Hz), 38.6 (dd, $J = 5.8, 2.1$ Hz), 38.0, 22.6 (dd, $J = 5.6, 3.5$ Hz).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -104.61 (ddd, $J = 252.6, 27.4, 15.0$ Hz, 1F), -106.58 (ddd, $J = 252.6, 26.8, 13.8$ Hz, 1F).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{F}_2$, 234.1239 found 234.1238.

3-(1,1-difluoro-2-morpholinoethyl)-2-methylcyclopentan-1-one **149**



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (19.9 μL , 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was obtained in syn/anti (65:35) ratio and was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (8:2). The cis isomer was not stable on the column and its slow isomerization afforded the trans isomer as major compound **149** in syn/anti (15:85) ratio as a colourless oil (31.5 mg, 63% yield).

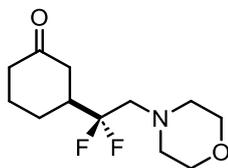
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 3.71 – 3.70 (m, 8H, *trans* and *cis*), 2.98 – 2.90 (m, 1H, *cis*), 2.78 – 2.71 (m, 4H, *trans* and *cis*), 2.69 – 2.50 (m, 9H, *trans* and *cis*), 2.49 – 2.42 (m, 2H, *trans* and *cis*), 2.38 – 2.32 (m, 2H, *trans* and *cis*), 2.28 – 2.21 (m, 2H, *trans* and *cis*), 2.13 – 2.06 (m, 2H, *trans* and *cis*), 1.85 – 1.77 (m, 2H, *trans* and *cis*) 1.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, *trans*), 1.15 (dt, *J* = 7.5, 2.2 Hz, 3H, *cis*).

¹³C NMR δ 219.2 (*cis*), 218.8 (*trans*), 125.0 (t, *J* = 244.2 Hz, 2C, *cis* and *trans*), 67.1 (4C, *cis* and *trans*), 61.9 (t, *J* = 29.4 Hz, *cis*) 61.2 (t, *J* = 28.9 Hz, *trans*), 54.8 (2C, *cis*), 54.7 (2C, *trans*), 48.0 (t, *J* = 23.2 Hz, 2C, *cis* and *trans*), 44.6 – 44.5 (m, *cis*), 43.9 (dd, *J* = 4.2, 0.8 Hz, *trans*), 21.4 (dd, *J* = 7.0, 3.5 Hz, *trans*), 20.8 (t, *J* = 4.7 Hz, *cis*), 15.0 (d, *J* = 2.5 Hz, *trans*), 11.7 (t, *J* = 2.6 Hz, *cis*).

¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -98.52 – -99.05 (m, 1F, *cis*), -99.14 – -99.82 (m, 1F, *cis*), -99.51 – -99.97 (m, 1F, *trans*), -107.11 – -107.63 (m, 1F, *trans*).

HRMS (ESI) [*M* + *H*]⁺ calcd for C₁₂H₂₀NO₂F₂, 248.1394 found 248.1384.

3-(1,1-difluoro-2-morpholinoethyl)cyclohexan-1-one 150



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (19.6 μL, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K₂CO₃ (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (8:2) to obtain the title compound **150** as a colourless oil (30.5 mg, 61% yield).

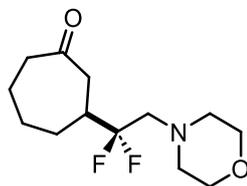
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.68 – 3.67 (m, 4H), 2.75 – 2.63 (m, 2H), 2.56 – 2.54 (m, 4H), 2.52 – 2.48 (m, 2H), 2.43 – 2.40 (m, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 2H), 2.17 – 2.12 (m, 1H), 2.02 – 1.99 (m, 1H), 1.71 – 1.60 (m, 2H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 210.0, 124.3 (t, *J* = 237.0 Hz), 67.0 (2C), 60.3 (t, *J* = 28.9 Hz), 54.6 (2C), 42.2 (t, *J* = 23.6 Hz), 41.1, 40.7 (t, *J* = 4.2 Hz), 24.4, 23.4 (t, *J* = 4.4 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -104.73 (ddd, *J* = 253.0, 27.9, 13.5 Hz, 1F), -105.49 (ddd, *J* = 253.1, 27.6, 13.7 Hz, 1F).

HRMS (ESI) m/z $[M + H]^+$ calcd for $C_{12}H_{20}NO_2F_2$, 248.1395 found 248.1393.

3-(1,1-difluoro-2-morpholinoethyl)cycloheptan-1-one **151**



Prepared according to the general procedure **H** using styrene (22.5 μ L, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (0.096 g, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (8:2) to obtain the title compound **151** as a colourless oil (33.3 mg, 63% yield).

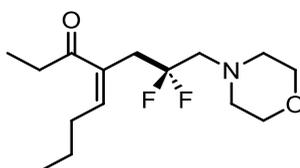
1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 3.69–3.68 (m, 4H), 2.72 (dt, $J = 14.4, 2.5$ Hz, 2H), 2.67 (ddd, $J = 14.7, 3.1, 1.7$ Hz, 1H), 2.62–2.48 (m, 7H), 2.40–2.36 (m, 1H), 2.06–2.03 (m, 2H), 1.96–1.92 (m, 1H), 1.64–1.61 (m, 1H), 1.46–1.41 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 212.6, 125.3 (t, $J = 245.9$ Hz), 67.1 (2C), 60.2 (t, $J = 28.9$ Hz), 54.7 (2C), 43.2 (t, $J = 4.1$ Hz), 40.6 (t, $J = 23.0$ Hz), 29.7 (t, $J = 4.1$ Hz), 28.4, 27.0, 24.4.

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ -102.59 (dq, $J = 253.2, 14.4$ Hz, 1F), -104.06 (dq, $J = 253.2, 14.4$ Hz, 1F).

HRMS (ESI) m/z $[M + H]^+$ calcd for $C_{13}H_{22}NO_2F_2$, 262.1619 found 262.1621

(E)-4-(2,2-difluoro-3-morpholinopropyl)oct-4-en-3-one **152**



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (32.0 mg, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **152** as a colourless oil (38.1 mg, 65% yield).

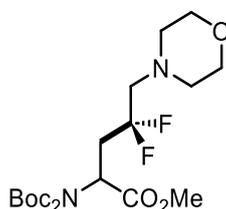
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.69, (m, 4H), 3.07 (t, *J* = 17.5 Hz, 2H), 2.73 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 14.0 Hz, 2H), 2.58 – 2.56 (m, 4H), 2.29 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.50 (sex, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 201.7, 146.8, 133.7 (t, *J* = 2.6 Hz), 123.9 (t, *J* = 244.2 Hz), 67.1 (2C), 62.4 (t, *J* = 27.3 Hz), 54.6 (2C), 31.8 (t, *J* = 1.4 Hz), 30.8 (t, *J* = 24.8 Hz), 30.6, 22.1, 14.1, 8.9.

¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -96.74 (tt, *J* = 17.5, 14.0 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₅H₂₆NO₂F₂, 290.1932 found 290.1933.

methyl 2-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-4,4-difluoro-5-morpholinopentanoate 153



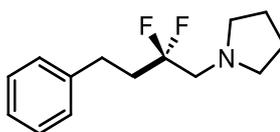
Prepared according to the general procedure **H** using alkene (60.3 mg, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K₂CO₃ (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **153** as a colourless oil (65.8 mg, 72% yield).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.30 (dd, *J* = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.69 – 3.61 (m, 4H), 2.95 – 2.83 (m, 1H), 2.79 – 2.64 (m, 2H), 2.64 – 2.58 (m, 1H), 2.57 – 2.53 (m, 4H), 1.48 (s, 18H).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -95.13 – -95.93 (m, 1F), -97.80 – -98.47 (m, 1F)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.7 (2C), 151.9 (2C), 124.1 (t, *J* = 242.5 Hz), 83.5 (2C), 67.1 (2C), 61.86 (t, *J* = 28.4 Hz), 54.5 (2C), 53.4 – 53.1 (m), 52.7, 34.6 (t, *J* = 23.9 Hz), 28.1 (6C).

1-(2,2-difluoro-4-phenylbutyl)pyrrolidine 154



Prepared according to the general procedure **H** using styrene (23.1 μL, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K₂CO₃ (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate

78 (89.2 mg, 0.405 mmol, 2.0 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **154** as a colourless oil (38.8 mg, 80% yield).

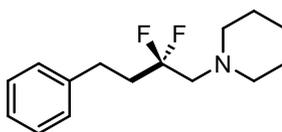
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.28 (m, 2H), 7.22 – 7.21 (m, 3H), 2.88 – 2.81 (m, 4H), 2.64 – 2.61 (m, 4H), 2.28 – 2.17 (m, 2H), 1.78 – 1.76 (m, 4H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 141.0, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 126.1, 124.2 (t, *J* = 241.7 Hz), 59.8 (t, *J* = 28.6 Hz), 55.3 (t, *J* = 1.1 Hz, 2C), 36.7 (t, *J* = 24.2 Hz), 28.3 (t, *J* = 5.1 Hz), 23.8 (2C).

¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -100.58 (quint, *J* = 15.6 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₄H₂₀NF₂, 240.1414 found 240.1415.

1-(2,2-difluoro-4-phenylbutyl)piperidine 155



Prepared according to the general procedure **H** using styrene (23.1 μL, 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K₂CO₃ (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **74** (94.9 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **155** as a colourless oil (41.4 mg, 81% yield).

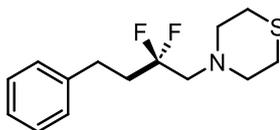
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.29 (m, 2H), 7.23 – 7.20 (m, 3H), 2.81 – 2.80 (m, 2H), 2.67 (t, *J* = 14.0 Hz, 2H), 2.52 – 2.50 (m, 4H), 2.29 – 2.20 (m, 2H), 1.58 – 1.55 (m, 4H), 1.44 – 1.41 (m, 2H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 141.2, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 126.2, 125.0 (t, *J* = 241.7 Hz), 62.4 (t, *J* = 28.3 Hz), 55.8 (2C), 36.8 (t, *J* = 24.2 Hz), 28.5 (t, *J* = 5.2 Hz), 26.2 (2C), 24.1.

¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -98.79 (quint, *J* = 14.0 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₅H₂₂NF₂, 254.1720 found 254.1720.

1-(2,2-difluoro-4-phenylbutyl)thiomorpholine 156



Prepared according to the general procedure **H** using styrene (23.1 μL , 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **76** (102.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **156** as a colourless oil (44.9 mg, 82% yield).

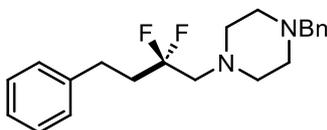
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.30 (m, 2H), 7.24 – 7.21 (m, 3H), 2.86 – 2.84 (m, 4H), 2.82 – 2.78 (m, 2H), 2.72 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 2.66 – 2.64 (m, 4H), 2.27 – 2.18 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 140.9, 128.7 (2C), 128.5 (2C), 126.3, 124.8 (t, J = 242.5 Hz), 62.2 (t, J = 28.4 Hz), 56.1 (2C), 36.6 (t, J = 24.2 Hz), 28.4 (t, J = 5.2 Hz), 28.1 (2C).

$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, CDCl_3) δ -99.29 (tt, J = 16.7, 13.6 Hz).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NF}_2\text{S}$, 272.1216 found 272.1218.

1-benzyl-4-(2,2-difluoro-4-phenylbutyl)piperazine 157

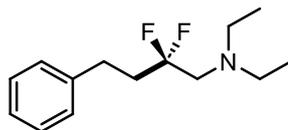


Prepared according to the general procedure **H** using styrene (23.1 μL , 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **80** (122.4 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (7:3) to obtain the title compound **157** as a colourless oil (8.2 mg, 12% yield).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.27 (m, 6H), 7.23 – 7.20 (m, 3H), 7.18 – 7.16 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.81 – 2.80 (m, 2H), 2.67 (t, J = 14.0 Hz, 2H), 2.52 – 2.50 (m, 4H), 2.38 – 2.35 (m, 4H), 2.29 – 2.20 (m, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, CDCl_3) δ -98.79 (tt, J = 16.2, 14.0 Hz).

N,N-diethyl-2,2-difluoro-4-phenylbutan-1-amine 158



Prepared according to the general procedure **H** using styrene (23.1 μL , 0.2 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **84** (90.0 mg, 0.4 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **158** as a colourless oil (41.4 mg, 85% yield).

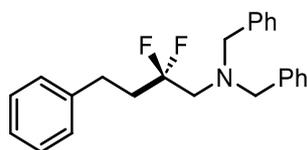
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.29 (m, 2H), 7.23 – 7.20 (m, 3H), 2.81 – 2.80 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 14.1$ Hz, 2H), 2.52 – 2.50 (m, 4H), 2.29 – 2.20 (m, 2H), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ δ 141.2, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 126.2, 125.1 (t, $J = 240.5$ Hz), 57.1 (t, $J = 28.2$ Hz), 48.2 (t, $J = 1.2$ Hz, 2C), 36.7 (t, $J = 24.3$ Hz), 28.3 (t, $J = 5.1$ Hz), 11.9 (2C).

$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, CDCl_3) δ -100.70 (tt, $J = 16.9, 13.8$ Hz).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NF}_2$, 242.1642 found 242.1642.

N,N-dibenzyl-2,2-difluoro-4-phenylbutan-1-amine **159**



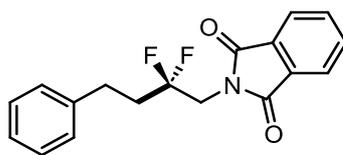
Prepared according to the general procedure **H** using styrene (23.1 μL , 0.2 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **86** (140.1 mg, 0.4 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **159** as a colourless oil (18.3 mg, 25% yield).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.28 (m, 6H), 7.25 – 7.19 (m, 9H), 3.52 (m, 4H), 2.81 – 2.79 (m, 2H), 2.72 (t, $J = 13.6$ Hz, 2H), 2.28 – 2.17 (m, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, CDCl_3) δ -99.29 (tt, $J = 16.7, 13.6$ Hz).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NF}_2$, 366.2032 found 366.2032.

2-(2,2-difluoro-4-phenylbutyl)isoindoline-1,3-dione 160



Prepared according to the general procedure **H** using styrene (23.1 μL , 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **92** (119.9 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **160** as a white solid (34.9 mg, 55% yield).

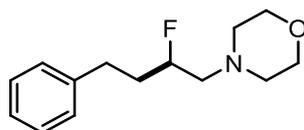
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 – 7.89 (m, 2H), 7.77 – 7.75 (m, 2H), 7.31 – 7.29 (m, 2H), 7.21 – 7.19 (m, 3H), 4.12 (t, $J = 13.6$ Hz, 2H), 2.92 – 2.89 (m, 2H), 2.26 – 2.17 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 168.2 (2C), 140.9, 134.5 (2C), 132.1 (2C), 128.7 (2C), 128.6 (2C), 126.4, 123.8 (2C), 122.9 (t, $J = 251.7$ Hz), 41.8 (t, $J = 23.2$ Hz), 37.0 (t, $J = 19.1$ Hz), 28.0 (t, $J = 4.5$ Hz).

$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, CDCl_3) δ -102.64 (quint, $J = 13.6$ Hz).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{F}_2$, 334.1255 found 334.1254.

4-(2-fluoro-4-phenylbutyl)morpholine 161



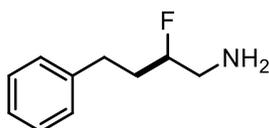
Prepared according to the general procedure **H** using styrene (23.0 μL , 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **71** (88.9 mg, 0.403 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **161** as a colourless oil (23.9 mg, 53% yield).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.30 (m, 2H), 7.24 – 7.21 (m, 3H), 4.80 – 4.63 (m, 1H), 3.72 – 3.70 (m, 4H), 2.85 – 2.80 (m, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 1H), 2.66 – 2.60 (m, 5H), 2.51 – 2.49 (m, 2H), 2.08 – 1.93 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 141.2, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 126.1, 91.4 (d, $J = 170.1$ Hz), 66.9 (2C), 62.8 (d, $J = 20.8$ Hz), 54.5 (2C), 35.3 (d, $J = 20.8$ Hz), 31.2 (d, $J = 4.5$ Hz).

^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ --183.34 – -183.60 (m).

2-fluoro-4-phenylbutan-1-amine **162**

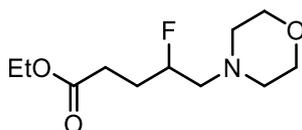


Prepared according to the general procedure **H** using styrene (21.1 μL , 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **100** (119.9 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **161** as a colourless oil (34.9 mg, 55% yield).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.30 (m, 2H), 7.24 – 7.21 (m, 3H), 4.80 – 4.63 (m, 1H), 2.85 – 2.80 (m, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 1H), 2.68 (s, 2H), 2.66 – 2.60 (m, 1H), 2.51 – 2.49 (m, 2H), 2.08 – 1.93 (m, 1H).

^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ --183.34 – -183.60 (m).

ethyl 4-fluoro-5-morpholinopentanoate **163**



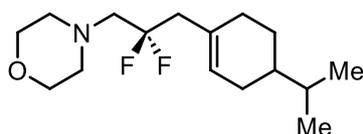
Prepared according to the general procedure **H** using alkene (20.4 μL , 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **71** (119.9 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (8:2) to obtain the title compound **163** as a colourless oil (28.9 mg, 63% yield).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 4.47 – 4.43 (m, 1H), 3.91 – 3.87 (m, 2H), 3.50 – 3.48 (m, 4H), 2.61 – 2.57 (m, 4H), 2.41 – 2.37 (m, 1H), 2.32 – 2.28 (m, 2H), 2.26 – 2.22 (m, 1H), 1.75 – 1.71 (m, 2H), 1.04 – 1.02 (m, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 91.2 (d, $J = 170.3$ Hz), 67.9 (2C), 60.6, 59.4 (d, $J = 20.8$ Hz), 54.4 (2C), 28.6 (d, $J = 21.0$ Hz), 23.4, 14.2.

^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -183.14 – -183.49 (m).

4-(2,2-difluoro-3-(4-isopropylcyclohex-1-en-1-yl)propyl)morpholine **164**



Prepared according to the general procedure **H** using β -Pinene (32 μL , 0.2 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (97 mg, 0.4 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (95:5) to obtain the title compound **164** as a colourless oil (41.4 mg, 51% yield).

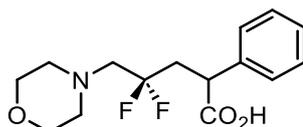
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.58 (s, 1H), 3.70 – 3.69 (m, 4H), 2.62 (t, $J = 13.8$ Hz, 2H), 2.58 – 2.54 (m, 4H), 2.07 – 2.06 (m, 2H), 1.78 – 1.73 (mkii, 2H), 1.49 – 1.43 (m, 1H), 1.32 – 1.28 (m, 2H), 1.28 – 1.22 (m, 2H), 1.21 – 1.17 (m, 1H), 0.90 – 0.86 (m, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 130.8 (t, $J = 4.3$ Hz), 127.7, 124.9 (t, $J = 243.9$ Hz), 67.2 (2C), 61.4 (t, $J = 27.7$ Hz), 54.7 (2C), 42.9 (t, $J = 23.9$ Hz), 39.9, 32.3, 30.3 (t, $J = 1.6$ Hz), 29.4, 26.6, 20.1, 19.8.

^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -95.45 (dtt, $J = 248.6, 15.9, 14.4$ Hz), -96.07 (dtt, $J = 248.6, 17.1, 13.7$ Hz).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NOF}_2$, 288.2139 found 288.2139.

4,4-difluoro-5-morpholino-2-phenylpentanoic acid **165**



Prepared according to the general procedure **H** using styrene (23.1 μL , 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (95.7 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.) under atmospheric pressure of CO_2 . Reaction time: 4 hours.

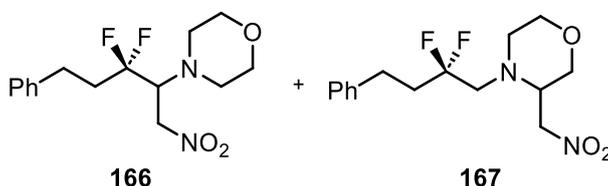
The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **165** as a colourless oil (31.7 mg, 53% yield).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.30 (m, 2H), 7.24 – 7.21 (m, 3H), 3.70 – 3.68 (m, 4H), 4.52 – 4.41 (m, 1H), 2.81 (t, *J* = 13.7 Hz, 2H), 2.67 – 2.55 (m, 2H), 2.43 – 2.32 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 177.0, 141.0, 128.7 (2C), 128.5 (2C), 126.3, 124.6 (t, *J* = 242.1 Hz), 67.2 (2C), 65.4 (t, *J* = 28.5 Hz), 54.7 (2C), 42.5 (t, *J* = 5.2 Hz), 36.9 (t, *J* = 24.2 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -98.90 – -98.63 (m, 1F), -97.10 – -96.87 (m, 1F).

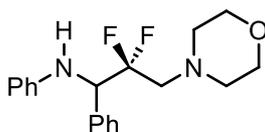
4-(3,3-difluoro-1-nitro-5-phenylpentan-2-yl)morpholine 166 & 4-(2,2-difluoro-4-phenylbutyl)-3-(nitromethyl)morpholine 167



Yield was determined by PhOCF₃ as reference in NMR ¹⁹F.

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -98.14 (dt, *J* = 14.8, 15.5 Hz, 2F₁₆₇), -102.71 (tt, *J* = 14.8, 16.7 Hz, 2F₁₆₆).

N-(2,2-difluoro-3-morpholino-1-phenylpropyl)aniline 168



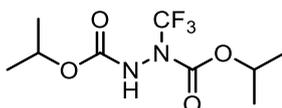
Prepared according to the general procedure **H** using imine (37 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K₂CO₃ (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **72** (97 mg, 0.4 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (9:1) to obtain the title compound **168** as a colourless oil (37.9 mg, 57% yield).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46 – 7.44 (m, 2H), 7.36 – 7.26 (m, 3H), 7.13 – 7.10 (m, 2H), 6.70 – 6.68 (m, 1H), 6.60 – 6.58 (m, 2H), 5.42 (br s, 1H), 5.06 – 5.01 (m, 1H), 3.79 – 3.77 (m, 2H), 2.86 – 2.77 (m, 1H), 2.66 – 2.55 (m, 5H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 146.4, 136.7, 129.3 (2C), 128.5 (2C), 128.4, 128.3, 118.1 (2C), 113.5 (2C), 67.2 (2C), 60.9 (t, *J* = 25.3 Hz), 59.8 (t, *J* = 27.6), 54.6 (2C).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -104.25 – -105.08 (m), -105.80 – -106.52 (m).

diisopropyl 1-(trifluoromethyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate **169**



Prepared according to the general procedure **I** using diazene (40.0 μL, 0.203 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol) and CF₃SO₂Na (47.0 mg, 0.304 mmol, 1,5 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (8:2) to obtain the title compound **169** as a white powder oil (22.1 mg, 40% yield).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.02 (s, 1H), 4.95 – 4.81 (m, 2H), 1.26 – 1.11 (m, 12H).

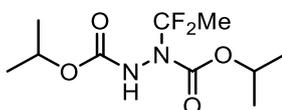
¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 155.2, 150.8, 120.2 (q, *J* = 262.1 Hz), 72.1, 69.6, 21.7, 21.6, 21.4, 21.3.

154.9, 151.2, 120.1 (q, *J* = 261.9 Hz), 72.7, 70.9, 21.6, 21.5, 21.4.

¹⁹F NMR (565 MHz, DMSO-*d*₆) δ -59.63 (s, CF₃).

Characterization data matched that reported in the literature.^[112]

diisopropyl 1-(1,1-difluoroethyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate **170**



Prepared according to the general procedure **I** diazene (40.0 μL, 0.2 mmol, 1 equiv, 0.1M), sodium 1,1-difluoroethanesulfinate (46.0 mg, 0.3 mmol) and 4CzIPN (3 mg, 0.004 mmol). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane/EA (8:2) to afford white powder (31 mg, 57%).

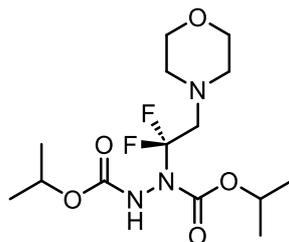
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.61 – 6.52 (m, 1H), 5.02 (sept, ³*J*_{HH} = 6.0 Hz, 2H), 1.99 (t, ³*J*_{HF} = 16.1 Hz, 3H), 1.29 – 1.25 (m, 12H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 155.6, 152.7, 121.6 (t, ¹J_{CF} = 249.1 Hz), 71.6, 70.5, 23.3 (t, ²J_{CF} = 29.1 Hz), 22.1, 21.9 (2C), 21.8.

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -69.72 – -71.01 (m, 2F), -71.85 – -72.72 (m, 2F).

HRMS (ESI) m/z [M + Na]⁺ C₁₀H₁₈N₂O₄F₂ calculated for 291.1132, found 291.1132

diisopropyl 1-(1,1-difluoro-2-morpholinoethyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate 171



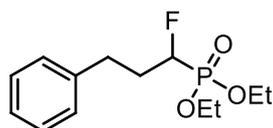
Prepared according to the general procedure **I** using diazene (41.0 μL, 0.203 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol) and sodium sulfinate **72** (72.7 mg, 0.304 mmol, 1.5 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (7:3) to obtain the title compound **169** as a colourless oil (22.3 mg, 31% yield).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.62 – 6.50 (m, 1H), 4.96 – 4.88 (m, 2H), 3.63 – 3.61 (m, 4H), 3.25 – 2.97 (m, 2H), 2.61 – 2.56 (m, 4H), 1.24 – 1.19 (m, 12H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.4, 150.1, 122.5 (t, ¹J_{CF} = 252.0 Hz), 72.6, 71.7, 70.3 (t, ²J_{CF} = 28.5 Hz), 67.2 (2C), 54.7 (2C), 21.9, 21.8, 21.7, 21.6.

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -80.36 – -80.80 (m, 2F), -82.40 – -82.83 (m, 2F).

diethyl (1-fluoro-3-phenylpropyl)phosphonate 172



Prepared according to the general procedure **H** using styrene (26.0 μL, 0.201 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol) and sodium sulfinate **103** (103.1 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on

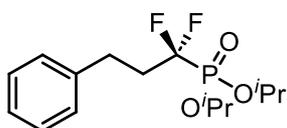
silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **172** as a colourless oil (39.1 mg, 71% yield).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.25 – 7.22 (m, 2H), 7.16 – 7.15 (m, 3H), 4.34 – 4.29 (m, 4H), 2.85 – 2.82 (m, 2H), 2.33 – 2.24 (m, 2H), 1.34 – 1.32 (m, 6H).

$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, CDCl_3) δ -113.38 (dd, $J = 66.5, 45.5$ Hz).

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, CDCl_3) 3.98 (d, $J = 66.5$ Hz).

diisopropyl (1,1-difluoro-3-phenylpropyl)phosphonate 173



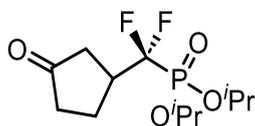
Prepared according to the general procedure **H** using styrene (26.0 μL , 0.202 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.404 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **46** (110.0 mg, 0.403 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **173** as a colourless oil (36.2 mg, 67% yield).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.25 – 7.22 (m, 2H), 7.16 – 7.15 (m, 3H), 4.83 – 4.77 (m, 2H), 2.85 – 2.82 (m, 2H), 2.33 – 2.24 (m, 2H), 1.31 – 1.29 (m, 12H).

$^{19}\text{F NMR}$ (565 MHz, CDCl_3) δ -113.38 (dt, $J = 108.5, 19.5$ Hz).

^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, CDCl_3) 3.98 (d, $J = 108.5$ Hz).

diisopropyl (difluoro(3-oxocyclopentyl)methyl)phosphonate 174



Prepared according to the general procedure **H** using alkene (18.0 μL , 0.201 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), K_2CO_3 (56.0 mg, 0.402 mmol, 2.0 equiv.) and sodium sulfinate **46** (110.0 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **174** as a colourless oil (32.9 mg, 61% yield).

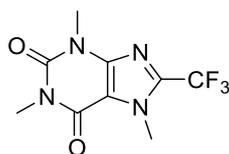
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.85 (dsept, *J* = 6.5, 6.5 Hz, 1H), 4.84 (dsept, *J* = 6.5, 6.5 Hz, 1H), 3.02e2.85 (m, 1H), 2.49 – 2.06 (m, 6H), 1.39 – 1.37 (m, 12H).

¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -117.29 (ddd, *J* = 297.9, 107.9, 17.1 Hz), -118.85 (ddd, *J* = 297.9, 108.9, 14.8 Hz).

³¹P {¹H} NMR (161 MHz, CDCl₃) δ 4.81 (t, *J* = 108.5 Hz, 1P)

Characterization data matched that reported in the literature.^[103]

1,3,7-trimethyl-8-(trifluoromethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione 175



Prepared according to the general procedure **K** using caffeine (50.0 mg, 0.257 mmol, 1.0 equiv.) and CF₃SO₂Na (120.4 mg, 0.772 mmol, 3.0 equiv.) in 2.5 mL of CH₂Cl₂/H₂O (2.5:1) at 0 °C was added *tert*-butylhydroperoxide (70% solution in water, 1.257 mmol, 5.0 equiv.) using a syringe pump. Reaction time: 24 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EtOAc (3:1) to obtain the compound **176** as a white solid (37.1 mg, 55% yield).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.13 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.38 (s, 3H).

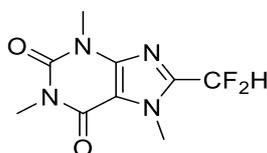
¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -62.41 (s, 3F).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 155.4, 151.3, 146.5, 138.9 (q, ²*J*_{CF} = 40.0 Hz), 118.2 (q, ¹*J*_{CF} = 271.3 Hz), 109.6, 33.2 (q, ⁴*J*_{CF} = 2.0 Hz), 29.9, 28.2.

HMRS (ESI) calcd for C₉H₉F₃N₄O₂ [M + H⁺] calculated for 263.0678, found 263.0680.

Characterization data matched that reported in the literature.^[42]

8-(difluoromethyl)-1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione 176



Prepared according to the general procedure **K** using caffeine (50.0 mg, 0.257 mmol, 1.0 equiv.) and **68** (107.0 mg, 0.772 mmol, 3.0 equiv.) in 2.5 mL of CH₂Cl₂/H₂O (2.5:1) at 0 °C was added *tert*-butylhydroperoxide (70% solution in water, 1.257 mmol, 5.0 equiv.) using a syringe pump. Reaction time: 24 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EtOAc (3:1) to obtain the compound **176** as a white solid (20.1 mg, 32% yield).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.75 (t, ²J_{HF} = 52.2 Hz) 4.15 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.41 (s, 3H).

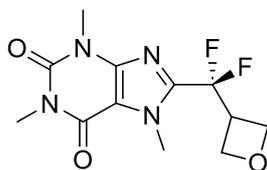
¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -114.95 (d, ²J_{FH} = 53.8 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 155.6, 151.4, 146.9, 142.8 (t, ²J_{CF} = 27.5 Hz), 109.8 (t, ¹J_{CF} = 238.0 Hz), 109.5, 32.9, 29.8, 28.1.

HMRS (ESI) calcd for C₉H₉F₃N₄O₂ [M + H⁺] calculated for 245.0849, found 245.0854

Characterization data matched that reported in the literature.^[121]

8-(difluoro(oxetan-3-yl)methyl)-1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione 177

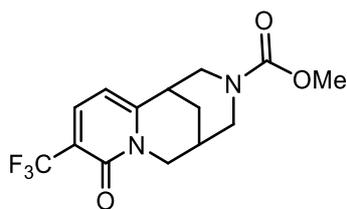


Prepared according to the general procedure **K** using caffeine (50.0 mg, 0.257 mmol, 1.0 equiv.) and **107** (149.9 mg, 0.772 mmol, 3.0 equiv.) in 2.5 mL of CH₂Cl₂/H₂O (2.5:1) at 0 °C was added *tert*-butylhydroperoxide (70% solution in water, 1.257 mmol, 5.0 equiv.) using a syringe pump. Reaction time: 24 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EtOAc (3:1) to obtain the compound **176** as a white solid (13.1 mg, 17% yield).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.75 (t, ²J_{HF} = 52.2 Hz) 4.15 (s, 3H), 3.58 – 3.48 (m, 7H) 3.41 (s, 3H).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 471 MHz): δ -105.62 (m, 2F).

methyl 8-oxo-9-(trifluoromethyl)-1,5,6,8-tetrahydro-2H-1,5-methanopyrido[1,2-a][1,5]diazocine-3(4H)-carboxylate 178



Prepared according to the general procedure **K** using protected cytosine (100.0 mg, 0.403 mmol, 1.0 equiv.), CF_3SONa (251.4 mg, 1.611 mmol, 4.0 equiv.) and $\text{Cu}(\text{OCOCH}_3)_2$ (7.3 mg, 0.040 mmol, 0.1 equiv.) in a mixture of $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (2:1, 3 mL) at 0 °C, was added *tert*-butylhydroperoxide (70% solution in water, 0.27 mL, 7.0 equiv.). Reaction time: 24 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2:98) to obtain the compound **178** as a yellow oil (98.1 mg, 77% yield).

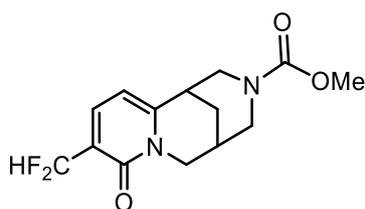
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.67 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 15.8, 6.5$ Hz, 1H), 3.12 – 2.95 (m, 5H), 3.07 (s, 3H) 2.37 (s, 1H), 2.02 – 1.89 (m, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, Chloroform-*d*) δ -65.46 (s, 3F).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 162.4, 159.5, 156.3, 137.7 (q, $^3J_{\text{CF}} = 4.9$ Hz), 123.3 (q, $J = 271.0$ Hz), 116.1 (q, $J = 30.7$ Hz), 103.2, 62.3, 53.6, 52.9, 50.0, 35.9, 27.5, 25.9.

HMRS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 317.2802, Found: 317.2802.

methyl 9-(difluoromethyl)-8-oxo-1,5,6,8-tetrahydro-2H-1,5-methanopyrido[1,2-a][1,5]diazocine-3(4H)-carboxylate 179



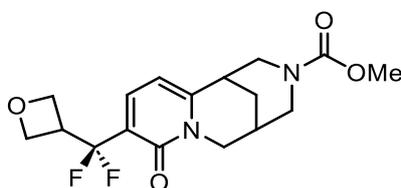
Prepared according to the general procedure **K** using protected cytosine (100.0 mg, 0.403 mmol, 1.0 equiv.), **68** (222.4 mg, 1.611 mmol, 4.0 equiv.) and $\text{Cu}(\text{OCOCH}_3)_2$ (7.3 mg, 0.040 mmol, 0.1 equiv.) in a mixture of $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (2:1, 3 mL) at 0 °C, was added *tert*-butylhydroperoxide (70% solution in water, 0.27 mL, 7.0 equiv.). Reaction time: 24 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2:98) to obtain the compound **179** as a yellow oil (55.7 mg, 42% yield).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.63 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.84 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 15.6, 6.6$ Hz, 1H), 3.45 – 2.77 (m, 5H), 3.05 (s, 3H), 2.37 (s, 1H), 2.12 – 1.73 (m, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, Chloroform-*d*) δ -117.21 (d, $J = 55.6$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 162.0, 161.2 (t, $J = 5.8$ Hz), 153.9, 136.3 (t, $J = 5.6$ Hz), 120.5 (t, $J = 22.9$ Hz), 111.8 (t, $J = 235.7$ Hz), 104.5, 61.8, 53.4, 52.6, 49.8, 35.5, 27.3, 25.9.

methyl 9-(difluoro(oxetan-3-yl)methyl)-8-oxo-1,5,6,8-tetrahydro-2H-1,5-methanopyrido[1,2-a][1,5]diazocine-3(4H)-carboxylate **180**

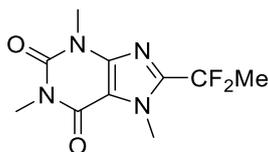


Prepared according to the general procedure **K** using protected cytosine (100.0 mg, 0.403 mmol, 1.0 equiv.), **107** (312.8 mg, 1.611 mmol, 4.0 equiv.) and $\text{Cu}(\text{OCOCH}_3)_2$ (7.3 mg, 0.040 mmol, 0.1 equiv.) in a mixture of $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (2:1, 3 mL) at 0 °C, was added *tert*-butylhydroperoxide (70% solution in water, 0.27 mL, 7.0 equiv.). Reaction time: 24 hours. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel by using $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4:96) to obtain the compound **180** as a yellow oil (40.4 mg, 22% yield).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.12 (br s, 1H), 4.73 – 4.67 (m, 4H), 4.33 – 4.05 (m, 4H), 3.83 (dd, $J = 15.6, 6.5$ Hz, 1H), 3.56 – 3.48 (m, 3H), 3.07 (br s, 3H), 2.48 (br s, 1H), 1.98-1.91 (m, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 471 MHz): δ -107.21 (m, 2F).

8-(1,1-difluoroethyl)-1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione **181**



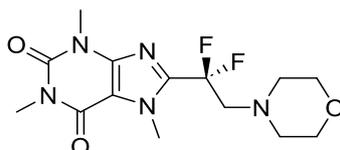
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.14 (t, $J = 1.6$ Hz, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.15 (t, $J = 19.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 155.8, 151.7, 146.5, 145.4 (t, $J = 31.7$ Hz), 118.4 (t, $J = 234.5$ Hz), 109.4, 33.5 (t, $J = 3.8$ Hz), 29.8, 28.2, 23.3 (t, $J = 24.8$ Hz).

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -87.5 (q, $J = 19.2$ Hz).

Data correspond to literature.^[48]

8-(1,1-difluoro-2-morpholinoethyl)-1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione **182**



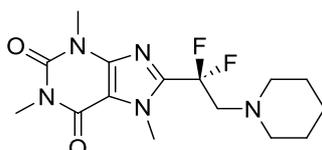
In an oven-dried undivided vial (10 mL) equipped with a carbon plate, magnesium plate and a stir bar, caffeine (95 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.), **72** (237.2 mg, 1 mmol, 2 equiv.), LiClO_4 (26 mg, 0.25 mmol, 0.5 equiv.) were combined and added. Under the protection of argon, CH_3CN (5 mL) and H_2O (0.5 mL) were injected respectively into vial *via* syringes. The reaction mixture was stirred and electrolyzed at a constant voltage of 2 V under room temperature for 5h. After the reaction, the reaction mixture was concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by silica gel flash chromatography to give the product. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EtOAc (8:2) to obtain the compound **182** as a white solid (17.2 mg, 10% yield).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.15 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.76 – 3.66 (m, 4H), 2.96 (t, $^3J_{\text{HF}} = 14.8$ Hz, 2H), 2.68 – 2.60 (m, 4H).

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -114.95 (t, $J = 14.8$ Hz).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 155.8, 151.7, 146.5, 143.1 (t, $J = 24.8$ Hz), 118.4 (t, $J = 234.5$ Hz), 109.4, 67.2 (2C), 66.6 (t, $J = 24.2$ Hz), 54.4 (2C), 33.7, 29.8, 28.2.

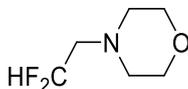
8-(1,1-difluoro-2-(piperidin-1-yl)ethyl)-1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione **183**



Yield was determined by PhOCF_3 as reference in NMR ^{19}F .

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -116.91 (t, J = 14.8 Hz, 2F).

4-(2,2-difluoroethyl)morpholine **184**



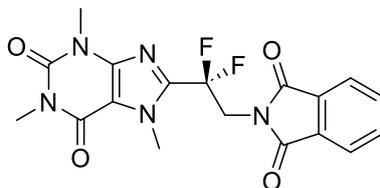
Identified sub-product **184** when radical addition do not work.

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 6.40 (tt, J = 53.1, 3.5 Hz, 1H), 3.76 – 3.59 (m, 4H), 3.14 (t, J = 15.5 Hz, 2H), 2.66 – 2.64 (m, 4H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 111.9 (t, J = 240.9 Hz), 56.6 (t, J = 25.4 Hz), 67.2 (2C), 55.0 (2C).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -122.4 (dt, J = 52.9, 15.5 Hz).

8-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-1,1-difluoroethyl)-1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione **185**



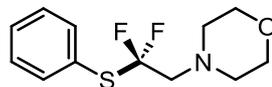
In an oven-dried undivided vial (10 mL) equipped with a carbon plate, magnesium plate and a stir bar, caffeine (95 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.), sodium sulfinate (1 mmol, 2 equiv.), LiClO_4 (26 mg, 0.25 mmol, 0.5 equiv.) were combined and added. Under the protection of argon, CH_3CN (5 mL) and H_2O (0.5 mL) were injected respectively into vial *via* syringes. The reaction mixture was stirred and electrolyzed at a constant voltage of 2 V under room temperature for 5h. After the reaction, the reaction mixture was concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by silica gel flash chromatography to give the product. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel by using $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4:96) to obtain the compound **185** as a white solid (26.2 mg, 12% yield).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 14.8 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.15 (t, J = 19.2 Hz, 3H).

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -111.26 (t, J = 14.8 Hz).

HRMS (ESI) m/z $[M + H]^+$ calculated for $C_{18}H_{15}N_5O_4F_2$ 404.1392 found 404.1390.

4-(2,2-difluoro-2-(phenylthio)ethyl)morpholine 186



Prepared according to the general procedure **H** using disulfide (44.0 mg, 0.200 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), sodium sulfinate **72** (96.0 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.) and K_2CO_3 (55.0 mg, 0.400 mmol, 2 equiv.) in DMSO (2 mL). After 2 hours, 2 equivalents of **72** (96.0 mg) in DMSO (1.0 mL) was added after 2 hours by syringe. Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **186** as a colourless oil (82.9 mg, 79% yield).

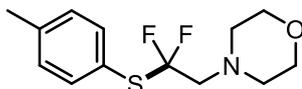
1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 – 7.61 (m, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 2H), 3.74 – 3.73 (m, 4H), 2.98 (t, $^3J_{HF} = 12.3$ Hz, 2H), 2.65 – 2.64 (m, 4H).

^{19}F NMR (565 MHz, $CDCl_3$) δ -72.22 (t, $^3J_{FH} = 12.3$ Hz, 2F).

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 136.3 (2C), 130.1 (t, $^1J_{CF} = 280.1$ Hz), 129.7, 129.1 (2C), 127.2 (t, $^3J_{CF} = 2.1$ Hz), 67.1 (2C), 64.0 (t, $^2J_{CF} = 26.6$ Hz), 54.1 (2C).

HRMS (ESI) m/z $[M + H]^+$ calculated for $C_{12}H_{16}NOSF_2$ 260.0921 found 260.0920.

4-(2,2-difluoro-2-(p-tolylthio)ethyl)morpholine 187



Prepared according to the general procedure **H** using disulfide (50.0 mg, 0.200 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), sodium sulfinate **72** (95.9 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.) and K_2CO_3 (55.0 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.) in DMSO (2mL). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **187** as a colourless oil (41.3 mg, 39% yield).

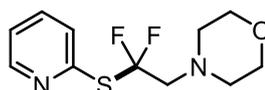
1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (d, $^3J_{HH} = 8.1$ Hz, 2H), 7.18 (d, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz, 2H), 3.81 – 3.66 (m, 4H), 2.96 (t, $^3J_{HF} = 12.3$ Hz, 2H), 2.68 – 2.60 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).

^{19}F NMR (565 MHz, $CDCl_3$) δ -72.69 (t, $J = 12.3$ Hz)

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 140.1, 136.4 (2C), 130.0 (t, $^1J_{\text{CF}} = 279.7$ Hz), 129.9 (2C), 123.5 (t, $J = 2.2$ Hz), 67.1 (2C), 63.9 (t, $^2J_{\text{CF}} = 26.6$ Hz), 54.2 (2C), 21.4.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{NOS}$ 274.0999 found 274.1000.

4-(2,2-difluoro-2-(pyridin-2-ylthio)ethyl)morpholine **188**



Prepared according to the general procedure **H** using disulfide (44.0 mg, 0.200 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), sodium sulfinate **72** (94.9 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.) and K_2CO_3 (55.0 mg, 0.200 mmol, 2 equiv.) in DMSO (2mL). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **188** as a colourless oil (45.8 mg, 44% yield).

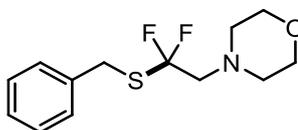
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.24 – 7.22 (m, 1H), 3.72 – 3.70 (m, 4H), 3.10 (t, $^3J_{\text{HF}} = 12.5$ Hz, 2H), 2.67 – 2.66 (m, 4H).

^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -71.56 (t, $^3J_{\text{FH}} = 12.5$ Hz).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 152.6 (t, $^3J_{\text{CF}} = 1.7$ Hz), 150.3, 137.1, 128.7 (t, $^1J_{\text{CF}} = 325.5$ Hz), 122.9, 67.1, 64.3 (t, $^2J_{\text{CF}} = 26.3$ Hz), 54.1 (t, $^4J_{\text{CF}} = 1.0$ Hz).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OSF}_2$ 261.0795 found 260.0794.

4-(2-(benzylthio)-2,2-difluoroethyl)morpholine **189**



Prepared according to the general procedure **H** using disulfide (44.0 mg, 0.200 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), sodium sulfinate **72** (95.9 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.) and K_2CO_3 (55.0 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.) in DMSO (2mL). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (8:2) to obtain the title compound **189** as a colourless oil (57.2 mg, 55% yield).

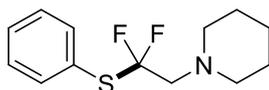
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.30 (m, 4H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.73 – 3.59 (m, 4H), 2.94 (t, $^3J_{\text{FH}} = 12.3$ Hz, 2H), 2.66 – 2.53 (m, 4H).

^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -72.96 (t, $^3J_{\text{FH}} = 12.3$ Hz, 2F).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 137.0, 131.2 (t, $^1J_{\text{CF}} = 278.4$ Hz), 129.2, 128.8 (2C), 127.5, 67.0 (2C), 64.3 (t, $^2J_{\text{CF}} = 26.7$ Hz), 54.2 (2C), 31.9.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NOSF}_2$ 274.1077 found 274.1077.

1-(2,2-difluoro-2-(phenylthio)ethyl)piperidine **190**



Prepared according to the general procedure **H** using disulfide (44.0 mg, 0.200 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), sodium sulfinate **74** (95.0 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.) and K_2CO_3 (55.0 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.) in DMSO (2mL). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (95:5) to obtain the title compound **190** as a colourless oil (44.7 mg, 43% yield).

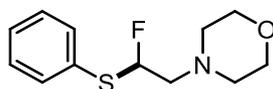
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (m, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 2H), 2.98 (t, $^3J_{\text{HF}} = 12.3$ Hz, 2H), 2.30 – 2.28 (m, 4H), 1.55 – 1.53 (m, 4H), 1.44 – 1.43 (m, 2H).

^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -72.22 (t, $^3J_{\text{FH}} = 12.3$ Hz, 2F).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 136.3 (2C), 130.1 (t, $^1J_{\text{CF}} = 280.1$ Hz), 129.7, 129.1 (2C), 127.2 (t, $^3J_{\text{CF}} = 2.1$ Hz), 63.8 (t, $^2J_{\text{CF}} = 26.6$ Hz), 54.8 (2C), 27.0 (2C), 24.0.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NSF}_2$ 258.1050 found 258.1021.

4-(2-fluoro-2-(phenylthio)ethyl)morpholine **191**

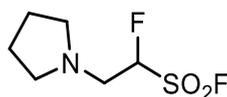


Prepared according to the general procedure **H** using disulfide (44.0 mg, 0.200 mmol, 1 equiv.), 4CzIPN (3.0 mg, 0.004 mmol), sodium sulfinate **71** (88.0 mg, 0.405 mmol, 2 equiv.) and K_2CO_3 (55.0 mg, 0.200 mmol, 2 equiv.) in DMSO (2mL). Reaction time: 4 hours. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using *n*-pentane/EA (9:1) to obtain the title compound **191** as a colourless oil (11.6 mg, 12% yield).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.61 – 7.59 (m, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.38 – 7.35 (m, 2H), 5.95 (ddd, *J* = 55.7, 5.9, 3.7 Hz, 1H), 3.74 – 3.72 (m, 4H), 2.91 – 2.85 (m, 2H), 2.55 – 2.53 (m, 4H).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -146.60 (dt, *J* = 55.7, 20.5 Hz).

1-fluoro-2-(pyrrolidin-1-yl)ethane-1-sulfonyl fluoride 192

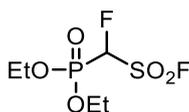


Prepared according to the general procedure **L** using sulfinate (50.0 mg, 0.246 mmol, 1.0 equiv.), NFSI (116.4 mg, 0.369 mmol, 1.5 equiv.) in DMSO (2.5 mL). Reaction time 16 h. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (8:2) to obtain the title compound **192** as a colourless oil (43.0 mg, 88% yield).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.34 (dddd, *J* = 46.3, 9.3, 6.4, 1.6 Hz, 1H), 3.05 – 2.87 (m, 2H), 2.64 – 2.60 (m, 4H), 1.90 – 1.82 (m, 4H).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ 45.69 (d, *J* = 3.7, 6.4 Hz), -182.75 (dddd, *J* = 46.3, 23.5, 13.4, 6.4 Hz).

diethyl (fluoro(fluorosulfonyl)methyl)phosphonate 193



Prepared according to the general procedure **L** using sulfinate **104** (50.0 mg, 0.195 mmol, 1.0 equiv.), NFSI (92.2 mg, 0.295 mmol, 1.5 equiv.) in DMSO (1.9 mL). Reaction time 16 h. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel by using cyclohexane/EA (9:1) to obtain the title compound **193** as a colourless oil (43.2 mg, 88% yield).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.71 (ddd, *J* = 45.1, 7.3, 2.2 Hz, 1H), 4.40 – 4.19 (m, 1H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H).

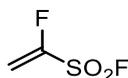
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 94.3 (ddd, *J* = 235.7, 162.4, 20.9 Hz), 66.1 (d, *J* = 6.7 Hz), 66.0 (d, *J* = 6.7 Hz), 16.28 (d, *J* = 5.8 Hz, 2C).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ 53.67 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz), -194.93 (ddd, *J* = 65.0, 45.1, 8.9 Hz).

³¹P {¹H} NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 1.96 (d, *J* = 65.0 Hz).

HRMS (ESI) m/z $[M + H]^+$ calculated for $C_5H_{11}SPO_5F_2$ 253.0033 found 253.0035.

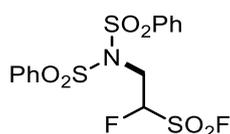
1-fluoroethene-1-sulfonyl fluoride 194



Prepared according to the general procedure **L** using sulfinate **69** (100 mg, 0.724 mmol, 1.0 equiv.), NFSI (240.0 mg, 0.760 mmol, 1.05 equiv.) in DMSO. Product **194** was observed by NMR ^{19}F .

^{19}F NMR (471 MHz, DMSO) δ 52.61 (d, $J = 5.1$ Hz), -117.91 (ddd, $J = 43.3, 13.8, 5.1$ Hz).

1-fluoro-2-(N-(phenylsulfonyl)phenylsulfonamido)ethane-1-sulfonyl fluoride 195



Identified sub-product **195** by addition on **194**. Not isolated

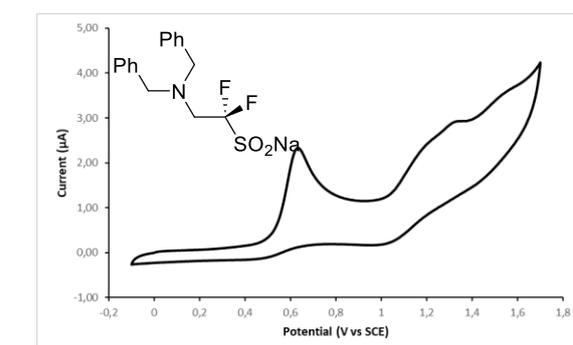
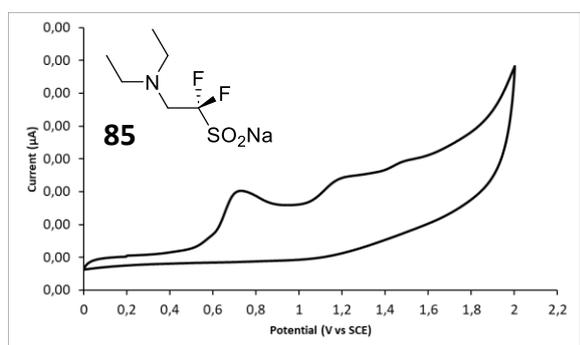
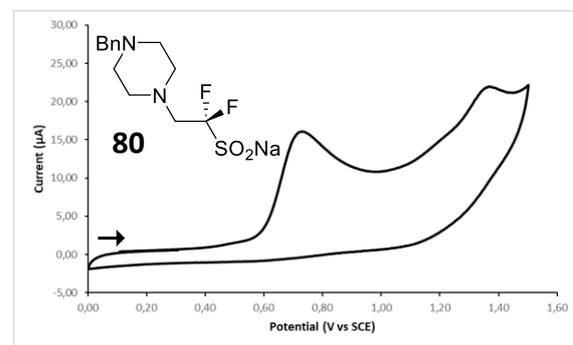
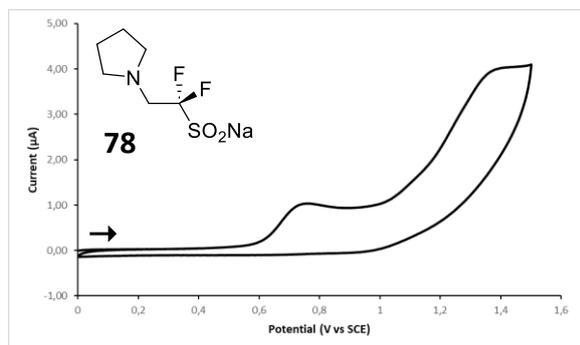
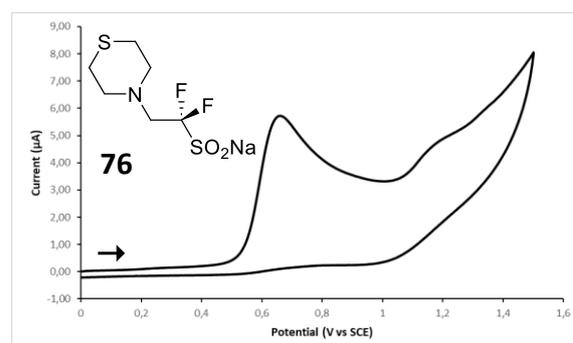
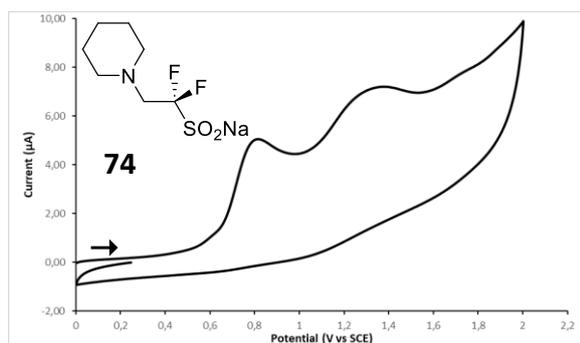
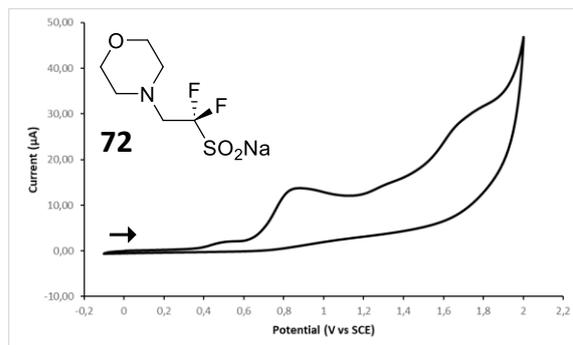
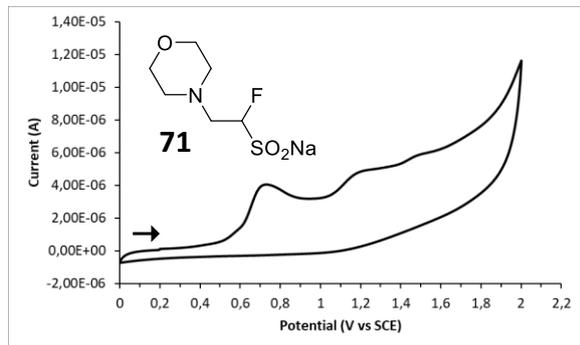
^{19}F NMR (471 MHz, DMSO) δ -182.32 (ddd, $J = 51.3, 37.9, 17.9$ Hz).

4. Cyclic Voltammetry

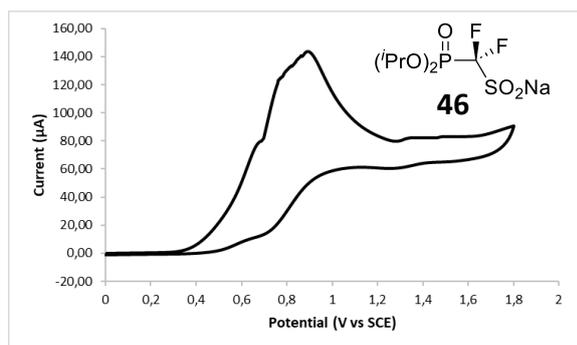
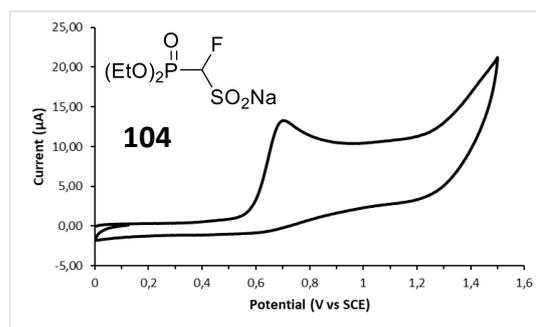
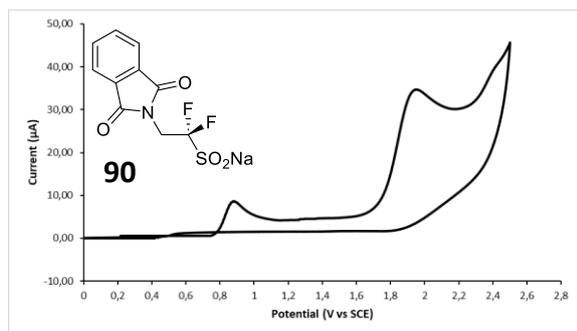
CV measurements employed a glassy carbon working electrode, a platinum wire counter electrode, a saturated calomel electrode (SCE) as a reference electrode and $TBAPF_6$ 0.1 M as supporting electrolyte in dry degassed acetonitrile at 100 mV/s scan rate. The three-electrode potentiostat were connected to a Faraday cage. Data was collected and processed performed using Metrohm Autolab NOVA 1.11. Reductions were measured by scanning potentials in the negative direction and oxidations in the positive direction

The cyclic voltametry measurements were carried out as follows: the sodium sulfinate was added (0.01 M) in a 0.1 M solution of $TBAPF_6$ in acetonitrile was added to the measuring cell and the solution was degassed by argon purge for 5 min. The cyclic voltammogram was recorded with two scans. Afterwards ferrocene (2.20 mg, 12.0 μ mol) was added to the solution which was again degassed by argon purge for 5 min and the final measurement was performed with two scans.

The potentials are given relative to the Fc/Fc⁺ redox couple with ferrocene as internal standard and then relative to SCE.



Partie expérimentale



Bibliographie

- (1) P. Lebeau, "Notice sur la vie et les travaux d'Henri Moissan", *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3 - 4 (1908).
- (2) P. Kirsh, *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, Wiley, Weinheim, 2013.
- (3) O'Hagan, D. *Understanding Organofluorine Chemistry. An Introduction to the C–F Bond. Chem Soc Rev* 2008, 37 (2), 308–319. <https://doi.org/10.1039/B711844A>.
- (4) Meanwell, N. A. *Applications of Bioisosteres in the Design of Biologically Active Compounds. J. Agric. Food Chem.* 2023. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c00765>.
- (5) Meanwell, N. A. *Fluorine and Fluorinated Motifs in the Design and Application of Bioisosteres for Drug Design. J. Med. Chem.* 2018, 61 (14), 5822–5880. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01788>.
- (6) Penning, T. D.; Chandrakumar, N. S.; Chen, B. B.; Chen, H. Y.; Desai, B. N.; Djuric, S. W.; Docter, S. H.; Gasiiecki, A. F.; Haack, R. A.; Miyashiro, J. M.; Russell, M. A.; Yu, S. S.; Corley, D. G.; Durley, R. C.; Kilpatrick, B. F.; Parnas, B. L.; Askonas, L. J.; Gierse, J. K.; Harding, E. I.; Highkin, M. K.; Kachur, J. F.; Kim, S. H.; Krivi, G. G.; Villani-Price, D.; Pyla, E. Y.; Smith, W. G.; Ghoreishi-Haack, N. S. *Structure–Activity Relationship Studies on 1-[2-(4-Phenylphenoxy)Ethyl]Pyrrolidine (SC-22716), a Potent Inhibitor of Leukotriene A4 (LTA4) Hydrolase. J. Med. Chem.* 2000, 43 (4), 721–735. <https://doi.org/10.1021/jm990496z>.
- (7) Holovach, S.; Melnykov, K. P.; Skreminskiy, A.; Herasymchuk, M.; Tavlui, O.; Alosyn, D.; Borysko, P.; Rozhenko, A. B.; Ryabukhin, S. V.; Volochnyuk, D. M.; Grygorenko, O. O. *Effect of Gem-Difluorination on the Key Physicochemical Properties Relevant to Medicinal Chemistry: The Case of Functionalized Cycloalkanes. Chem. – Eur. J.* 2022, 28 (19), e202200331. <https://doi.org/10.1002/chem.202200331>.
- (8) Pfund, E.; Lequeux, T. *Synthesis of Fluoropyrrolidines and (Fluoroalkyl)Pyrrolidines. Synthesis* 2017, 49 (17), 3848–3862. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1589078>.
- (9) Frolov, N. A.; Vereshchagin, A. N. *Piperidine Derivatives: Recent Advances in Synthesis and Pharmacological Applications. Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24 (3), 2937. <https://doi.org/10.3390/ijms24032937>.
- (10) Melnykov, K. P.; Tavlui, O.; Skreminskiy, A.; Kuchkovska, Y. O.; Grygorenko, O. O. *Impact of Fluoroalkyl Substituents on the Physicochemical Properties of Saturated Heterocyclic Amines. Chem. – Eur. J.* 2022, 28 (55), e202201601. <https://doi.org/10.1002/chem.202201601>.
- (11) Grunewald, G. L.; Seim, M. R.; Lu, J.; Makboul, M.; Criscione, K. R. *Application of the Goldilocks Effect to the Design of Potent and Selective Inhibitors of Phenylethanolamine N-Methyltransferase: Balancing PKa and Steric Effects in the Optimization of 3-Methyl-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline Inhibitors by β -Fluorination. J. Med. Chem.* 2006, 49 (10), 2939–2952. <https://doi.org/10.1021/jm051262k>.
- (12) Inoue, M.; Sumii, Y.; Shibata, N. *Contribution of Organofluorine Compounds to Pharmaceuticals. ACS Omega* 2020, 5 (19), 10633–10640. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00830>.
- (13) Campbell, M. G.; Ritter, T. *Late-Stage Formation of Carbon–Fluorine Bonds. Chem. Rec.* 2014, 14 (3), 482–491. <https://doi.org/10.1002/tcr.201402016>.

- (14) Brown, J. M.; Gouverneur, V. Transition-Metal-Mediated Reactions for C–F Bond Construction: The State of Play. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (46), 8610–8614. <https://doi.org/10.1002/anie.200902121>.
- (15) Studer, A. A “Renaissance” in Radical Trifluoromethylation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (36), 8950–8958. <https://doi.org/10.1002/anie.201202624>.
- (16) Xiao, H.; Zhang, Z.; Fang, Y.; Zhu, L.; Li, C. Radical Trifluoromethylation. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50* (11), 6308–6319. <https://doi.org/10.1039/D1CS00200G>.
- (17) Sap, J. B. I.; Meyer, C. F.; Straathof, N. J. W.; Iwumene, N.; Ende, C. W. am; Trabanco, A. A.; Gouverneur, V. Late-Stage Difluoromethylation: Concepts, Developments and Perspective. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50* (14), 8214–8247. <https://doi.org/10.1039/D1CS00360G>.
- (18) Toulgoat, F.; Alazet, S.; Billard, T. Direct Trifluoromethylthiolation Reactions: The “Renaissance” of an Old Concept. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (12), 2415–2428. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201301857>.
- (19) Xu, X.-H.; Matsuzaki, K.; Shibata, N. Synthetic Methods for Compounds Having CF₃–S Units on Carbon by Trifluoromethylation, Trifluoromethylthiolation, Triflylation, and Related Reactions. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (2), 731–764. <https://doi.org/10.1021/cr500193b>.
- (20) Barthelemy, A.-L.; Magnier, E.; Dagousset, G. Direct Trifluoromethylthiolation Reactions Involving Radical Processes. *Synthesis* **2018**, *50* (24), 4765–4776. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611278>.
- (21) Tlili, A.; Toulgoat, F.; Billard, T. Synthetic Approaches to Trifluoromethoxy-Substituted Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (39), 11726–11735. <https://doi.org/10.1002/anie.201603697>.
- (22) Wang, Q.; Zhang, X.; Sorochinsky, A. E.; Butler, G.; Han, J.; Soloshonok, V. A. Advances in the Development of Trifluoromethoxylation Reagents. *Symmetry* **2021**, *13* (12), 2380. <https://doi.org/10.3390/sym13122380>.
- (23) Guo, C.; Han, X.; Feng, Y.; Liu, Z.; Li, Y.; Liu, H.; Zhang, L.; Dong, Y.; Li, X. Straightforward Synthesis of Alkyl Fluorides via Visible-Light-Induced Hydromono- and Difluoroalkylations of Alkenes with α -Fluoro Carboxylic Acids. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (14), 9232–9241. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00965>.
- (24) Hell, S. M.; Meyer, C. F.; Ortalli, S.; Sap, J. B. I.; Chen, X.; Gouverneur, V. Hydrofluoromethylation of Alkenes with Fluoroiodomethane and Beyond. *Chem. Sci.* **2021**, *12* (36), 12149–12155. <https://doi.org/10.1039/D1SC03421A>.
- (25) Deneny, P. J.; Kumar, R.; Gaunt, M. J. Visible Light-Mediated Radical Fluoromethylation via Halogen Atom Transfer Activation of Fluoroiodomethane. *Chem. Sci.* **2021**, *12* (38), 12812–12818. <https://doi.org/10.1039/D1SC04554G>.
- (26) Yue, W.-J.; Day, C. S.; Brenes Rucinski, A. J.; Martin, R. Catalytic Hydrodifluoroalkylation of Unactivated Olefins. *Org. Lett.* **2022**, *24* (28), 5109–5114. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c01941>.
- (27) Straathof, N. J. W.; Cramer, S. E.; Hessel, V.; Noël, T. Practical Photocatalytic Trifluoromethylation and Hydrotrifluoromethylation of Styrenes in Batch and Flow. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (50), 15549–15553. <https://doi.org/10.1002/anie.201608297>.
- (28) Tang, X.-J.; Thomason, C. S.; Dolbier, W. R. Jr. Photoredox-Catalyzed Tandem Radical Cyclization of N-Arylacrylamides: General Methods To Construct Fluorinated 3,3-Disubstituted

2-Oxindoles Using Fluoroalkylsulfonyl Chlorides. *Org. Lett.* **2014**, *16* (17), 4594–4597. <https://doi.org/10.1021/ol502163f>.

(29) Zhang, Z.; Tang, X.; Dolbier, W. R. Jr. Photoredox-Catalyzed Tandem Insertion/Cyclization Reactions of Difluoromethyl and 1,1-Difluoroalkyl Radicals with Biphenyl Isocyanides. *Org. Lett.* **2015**, *17* (18), 4401–4403. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b02061>.

(30) Zhang, Z.; Tang, X.; Thomason, C. S.; Dolbier, W. R. Jr. Photoredox-Catalyzed Intramolecular Aminodifluoromethylation of Unactivated Alkenes. *Org. Lett.* **2015**, *17* (14), 3528–3531. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01616>.

(31) Zhang, Z.; Tang, X.-J.; Dolbier, W. R. Jr. Photoredox-Catalyzed Intramolecular Difluoromethylation of N-Benzylacrylamides Coupled with a Dearomatizing Spirocyclization: Access to CF₂H-Containing 2-Azaspiro[4.5]Deca-6,9-Diene-3,8-Diones. *Org. Lett.* **2016**, *18* (5), 1048–1051. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b00168>.

(32) Zhang, Z.; Martinez, H.; Dolbier, W. R. Photoredox Catalyzed Intramolecular Fluoroalkylation of Unactivated Alkenes. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (5), 2589–2598. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b03012>.

(33) Tang, X.-J.; Zhang, Z.; Dolbier Jr., W. R. Direct Photoredox-Catalyzed Reductive Difluoromethylation of Electron-Deficient Alkenes. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21* (52), 18961–18965. <https://doi.org/10.1002/chem.201504363>.

(34) Arai, Y.; Tomita, R.; Ando, G.; Koike, T.; Akita, M. Oxydifluoromethylation of Alkenes by Photoredox Catalysis: Simple Synthesis of CF₂H-Containing Alcohols. *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22* (4), 1262–1265. <https://doi.org/10.1002/chem.201504838>.

(35) Noto, N.; Koike, T.; Akita, M. Diastereoselective Synthesis of CF₃- and CF₂H-Substituted Spiroethers from Aryl-Fused Cycloalkenylalkanols by Photoredox Catalysis. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (16), 7064–7071. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00953>.

(36) Noto, N.; Koike, T.; Akita, M. Visible-Light-Triggered Monofluoromethylation of Alkenes by Strongly Reducing 1,4-Bis(Diphenylamino)Naphthalene Photoredox Catalysis. *ACS Catal.* **2019**, *9* (5), 4382–4387. <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b00473>.

(37) Duhail, T.; Messaoudi, S.; Dagousset, G.; Marrot, J.; André-Barrès, C.; Magnier, E.; Anselmi, E. Benzodithiazoles-Sulfoximines: Preparation, Properties and Reactivities as Radical Perfluoroalkylating Agents. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365* (14), 2392–2399. <https://doi.org/10.1002/adsc.202300553>.

(38) Meyer, A. U.; Straková, K.; Slanina, T.; König, B. Eosin Y (EY) Photoredox-Catalyzed Sulfonylation of Alkenes: Scope and Mechanism. *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22* (25), 8694–8699. <https://doi.org/10.1002/chem.201601000>.

(39) Aziz, J.; Messaoudi, S.; Alami, M.; Hamze, A. Sulfinates Derivatives: Dual and Versatile Partners in Organic Synthesis. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (48), 9743–9759. <https://doi.org/10.1039/C4OB01727G>.

(40) Aziz, J.; Hamze, A. An Update on the Use of Sulfinates Derivatives as Versatile Coupling Partners in Organic Chemistry. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18* (45), 9136–9159. <https://doi.org/10.1039/D0OB01718C>.

(41) Langlois, B. R.; Laurent, E.; Roidot, N. Trifluoromethylation of Aromatic Compounds with Sodium Trifluoromethanesulfinate under Oxidative Conditions. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (51), 7525–7528. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(91\)80524-A](https://doi.org/10.1016/0040-4039(91)80524-A).

- (42) Ji, Y.; Brueckl, T.; Baxter, R. D.; Fujiwara, Y.; Seiple, I. B.; Su, S.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. Innate C-H Trifluoromethylation of Heterocycles. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2011**, *108* (35), 14411–14415. <https://doi.org/10.1073/pnas.1109059108>.
- (43) Zhou, Q.; Gui, J.; Pan, C.-M.; Albone, E.; Cheng, X.; Suh, E. M.; Grasso, L.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. Bioconjugation by Native Chemical Tagging of C–H Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (35), 12994–12997. <https://doi.org/10.1021/ja407739y>.
- (44) O'Hara, F.; Baxter, R. D.; O'Brien, A. G.; Collins, M. R.; Dixon, J. A.; Fujiwara, Y.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. Preparation and Purification of Zinc Sulfinato Reagents for Drug Discovery. *Nat. Protoc.* **2013**, *8* (6), 1042–1047. <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.059>.
- (45) Ueno, Y.; Kojima, A.; Okawara, M. A Convenient and General Synthesis of Alkane Sulfinic Acids. *Chem. Lett.* **1984**, *13* (12), 2125–2128. <https://doi.org/10.1246/cl.1984.2125>.
- (46) He, Z.; Tan, P.; Ni, C.; Hu, J. Fluoroalkylative Aryl Migration of Conjugated N-Arylsulfonylated Amides Using Easily Accessible Sodium Di- and Monofluoroalkanesulfinates. *Org. Lett.* **2015**, *17* (8), 1838–1841. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00308>.
- (47) Prakash, G. K. S.; Ni, C.; Wang, F.; Hu, J.; Olah, G. A. From Difluoromethyl 2-Pyridyl Sulfone to Difluorinated Sulfonates: A Protocol for Nucleophilic Difluoro(Sulfonato)Methylation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (11), 2559–2563. <https://doi.org/10.1002/anie.201007594>.
- (48) Zhou, Q.; Ruffoni, A.; Gianatassio, R.; Fujiwara, Y.; Sella, E.; Shabat, D.; Baran, P. S. Direct Synthesis of Fluorinated Heteroarylether Bioisosteres. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (14), 3949–3952. <https://doi.org/10.1002/anie.201300763>.
- (49) Gianatassio, R.; Kawamura, S.; Eprile, C. L.; Foo, K.; Ge, J.; Burns, A. C.; Collins, M. R.; Baran, P. S. Simple Sulfinato Synthesis Enables C–H Trifluoromethylcyclopropanation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (37), 9851–9855. <https://doi.org/10.1002/anie.201406622>.
- (50) Smith, J. M.; Dixon, J. A.; deGruyter, J. N.; Baran, P. S. Alkyl Sulfinates: Radical Precursors Enabling Drug Discovery: Miniperspective. *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (5), 2256–2264. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01303>.
- (51) Rodríguez, R. I.; Sicignano, M.; Alemán, J. Fluorinated Sulfinates as Source of Alkyl Radicals in the Photo-Enantiocontrolled β -Functionalization of Enals. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61* (9), e202112632. <https://doi.org/10.1002/anie.202112632>.
- (52) Huang, W.; Zheng, Y.; Keess, S.; Molander, G. A. A General and Modular Approach to BCP Alkylamines via Multicomponent Difunctionalization of [1.1.1]Propellane. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145* (9), 5363–5369. <https://doi.org/10.1021/jacs.2c13298>.
- (53) Zajc, B.; Kumar, R. Synthesis of Fluoroolefins via Julia-Kocienski Olefination. *Synthesis* **2010**, *2010* (11), 1822–1836. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1218789>.
- (54) Wei, W.; Khangarot, R. K.; Stahl, L.; Veresmortean, C.; Pradhan, P.; Yang, L.; Zajc, B. Generating Stereodiversity: Diastereoselective Fluorination and Highly Diastereoselective Epimerization of α -Amino Acid Building Blocks. *Org. Lett.* **2018**, *20* (12), 3574–3578. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01358>.
- (55) Pfund, E.; Lebagry, C.; Rouden, J.; Lequeux, T. Modified Julia Fluoroolefination: Selective Preparation of Fluoroalkenoates. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (21), 7871–7877. <https://doi.org/10.1021/jo070994c>.

- (56) Calata, C.; Pfund, E.; Lequeux, T. Convergent Synthesis of Functionalized Fluoroallylamines by the Julia–Kocienski Reaction. *Tetrahedron* **2011**, *67* (7), 1398–1405. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.12.061>.
- (57) Calata, C.; Pfund, E.; Lequeux, T. Toward the Synthesis of Benzothiazolyl Fluoroaminosulfones. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (24), 9399–9405. <https://doi.org/10.1021/jo901540c>.
- (58) Laporte, R.; Prunier, A.; Pfund, E.; Roy, V.; Agrofoglio, L. A.; Lequeux, T. Synthesis of Fluorine-Containing 3,3-Disubstituted Oxetanes and Alkylidene Oxetanes: Fluorinated Oxetane Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (14), 3121–3128. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500172>.
- (59) Larnaud, F.; Calata, C.; Prunier, A.; Guen, C. L.; Legay, R.; Pfund, E.; Lequeux, T. Convergent Access to Mono-Fluoroalkene-Based Peptidomimetics. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20* (6), 1205–1218. <https://doi.org/10.1039/D1OB02441H>.
- (60) Thierry, T.; Lebagy, C.; Pfund, E.; Lequeux, T. Photoinduced Nonstabilized Azomethine Ylide Formation for the Preparation of Fluorine Containing Pyrrolidines. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (9), 5877–5885. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00244>.
- (61) Ngo Ndimba, A.; Vincent, É.; Briche, J. Radical Amido- and Azido-Fluorination of α -Fluorostyrene Derivatives: An Innovative Approach Towards β -Aryl- β,β -Difluoroamino Motifs. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022* (43), e202201165. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202201165>.
- (62) Burton, D. J.; Modak, A. S.; Guneratne, R.; Su, D.; Cen, W.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. Synthesis of (Sulfodifluoromethyl)Phosphonic Acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (5), 1773–1776. <https://doi.org/10.1021/ja00187a033>.
- (63) Le Guen, C. Synthèse et Réactivité d'aminosulfones Hautement Fonctionnalisées : Application à La Préparation de Biomolécules. These de doctorat, Caen, 2015. <https://www.theses.fr/2015CAEN2042> (accessed 2023-09-21).
- (64) Josephson, B.; Fehl, C.; Isenegger, P. G.; Nadal, S.; Wright, T. H.; Poh, A. W. J.; Bower, B. J.; Giltrap, A. M.; Chen, L.; Batchelor-McAuley, C.; Roper, G.; Arisa, O.; Sap, J. B. I.; Kawamura, A.; Baldwin, A. J.; Mohammed, S.; Compton, R. G.; Gouverneur, V.; Davis, B. G. Light-Driven Post-Translational Installation of Reactive Protein Side Chains. *Nature* **2020**, *585* (7826), 530–537. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2733-7>.
- (65) Elgrishi, N.; Rountree, K. J.; McCarthy, B. D.; Rountree, E. S.; Eisenhart, T. T.; Dempsey, J. L. A Practical Beginner's Guide to Cyclic Voltammetry. *J. Chem. Educ.* **2018**, *95* (2), 197–206. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.7b00361>.
- (66) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 10075–10166. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00057>.
- (67) Morgenthaler, M.; Schweizer, E.; Hoffmann-Röder, A.; Benini, F.; Martin, R. E.; Jaeschke, G.; Wagner, B.; Fischer, H.; Bendels, S.; Zimmerli, D.; Schneider, J.; Diederich, F.; Kansy, M.; Müller, K. Predicting and Tuning Physicochemical Properties in Lead Optimization: Amine Basicities. *ChemMedChem* **2007**, *2* (8), 1100–1115. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200700059>.
- (68) Hagmann, W. K. The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (15), 4359–4369. <https://doi.org/10.1021/jm800219f>.
- (69) Thierry, T.; Pfund, E.; Lequeux, T. Metal-Free Aminomethylation of Aromatic Sulfones Promoted by Eosin Y. *Chem. – Eur. J.* **2021**, *27* (60), 14826–14830. <https://doi.org/10.1002/chem.202102124>.

- (70) Alvernhe, G.; Lacombe, S.; Laurent, A. Synthèse D' α,β -fluoroamines à partir d'aziridines : orientation de l'ouverture du cycle et amélioration du pouvoir fluorant du réactif de olah. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21 (3), 289–292. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)71192-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)71192-0).
- (71) Malik, G.; Estéoule, A.; Retailleau, P.; Dauban, P. Aziridines from Intramolecular Alkene Aziridination of Sulfamates: Reactivity toward Carbon Nucleophiles. Application to the Synthesis of Spisulosine and Its Fluoro Analogue. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (18), 7438–7448. <https://doi.org/10.1021/jo201209x>.
- (72) Anxionnat, B.; Robert, B.; George, P.; Ricci, G.; Perrin, M.-A.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. Ring Expansion of Cyclic β -Amino Alcohols Induced by Diethylaminosulfur Trifluoride: Synthesis of Cyclic Amines with a Tertiary Fluorine at C3. *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (14), 6087–6099. <https://doi.org/10.1021/jo300887u>.
- (73) Duthion, B.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. Enantioselective Synthesis of β -Fluoroamines from β -Amino Alcohols: Application to the Synthesis of LY503430. *Org. Lett.* **2010**, 12 (20), 4620–4623. <https://doi.org/10.1021/ol1019579>.
- (74) Thibaudeau, S.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Karam, O.; Zunino, F. A Novel, Facile Route to β -Fluoroamines by Hydrofluorination Using SuperacidHF–SbF₅. *Chem. Commun.* **2007**, No. 30, 3198–3200. <https://doi.org/10.1039/B703629A>.
- (75) Métayer, B.; Mingot, A.; Vullo, D.; Supuran, Claudiu. T.; Thibaudeau, S. New Superacid Synthesized (Fluorinated) Tertiary Benzenesulfonamides Acting as Selective HCA IX Inhibitors: Toward a New Mode of Carbonic Anhydrase Inhibition by Sulfonamides. *Chem. Commun.* **2013**, 49 (54), 6015. <https://doi.org/10.1039/c3cc40858b>.
- (76) Combettes, L. E.; Schuler, M.; Patel, R.; Bonillo, B.; Odell, B.; Thompson, A. L.; Claridge, T. D. W.; Gouverneur, V. Synthesis of 3-Fluoropyrrolidines and 4-Fluoropyrrolidin-2-Ones from Allylic Fluorides. *Chem. – Eur. J.* **2012**, 18 (41), 13126–13132. <https://doi.org/10.1002/chem.201201576>.
- (77) Verniest, G.; Van Hende, E.; Surmont, R.; De Kimpe, N. Direct Electrophilic α -Fluorination of Imines: Efficient Synthesis of Mono- and Difluoroimines. *Org. Lett.* **2006**, 8 (21), 4767–4770. <https://doi.org/10.1021/ol061720z>.
- (78) Fadeyi, O. O.; Lindsley, C. W. Rapid, General Access to Chiral β -Fluoroamines and β,β -Difluoroamines via Organocatalysis. *Org. Lett.* **2009**, 11 (4), 943–946. <https://doi.org/10.1021/ol802930q>.
- (79) García-Ramos, M.; Lavandera, I. Transaminases as Suitable Catalysts for the Synthesis of Enantiopure β,β -Difluoroamines. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20 (5), 984–988. <https://doi.org/10.1039/D1OB02346B>.
- (80) Santos, L.; Audet, F.; Donnard, M.; Panossian, A.; Vors, J.-P.; Bernier, D.; Pazenok, S.; Leroux, F. R. Traceless N-Polyfluoroalkylation of Weakly Nucleophilic Nitrogen Containing Compounds. *Chem. – Eur. J.* **2023**, 29 (32), e202300792. <https://doi.org/10.1002/chem.202300792>.
- (81) Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. A. Stereoselective Nucleophilic Trifluoromethylation of N-(Tert-Butylsulfinyl)Imines by Using Trimethyl(Trifluoromethyl)Silane. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40 (3), 589–590. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010202\)40:3<589::AID-ANIE589>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010202)40:3<589::AID-ANIE589>3.0.CO;2-9).

- (82) Prakash, G. K. S.; Mogi, R.; Olah, G. A. Preparation of Tri- and Difluoromethylated Amines from Aldimines Using (Trifluoromethyl)Trimethylsilane. *Org. Lett.* **2006**, *8* (16), 3589–3592. <https://doi.org/10.1021/ol061357w>.
- (83) Li, Y.; Hu, J. Facile Synthesis of Chiral α -Difluoromethyl Amines from N-(Tert-Butylsulfinyl)Aldimines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (36), 5882–5886. <https://doi.org/10.1002/anie.200501769>.
- (84) Liu, J.; Hu, J. Highly Diastereoselective Synthesis of α -Difluoromethyl Amines from N-Tert-Butylsulfinyl Ketimines and Difluoromethyl Phenyl Sulfone. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16* (37), 11443–11454. <https://doi.org/10.1002/chem.201000893>.
- (85) Zhao, Y.; Huang, W.; Zheng, J.; Hu, J. Efficient and Direct Nucleophilic Difluoromethylation of Carbonyl Compounds and Imines with Me₃SiCF₂H at Ambient or Low Temperature. *Org. Lett.* **2011**, *13* (19), 5342–5345. <https://doi.org/10.1021/ol202208b>.
- (86) Chen, P.; Liu, G. Advancements in Aminofluorination of Alkenes and Alkynes: Convenient Access to β -Fluoroamines. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (20), 4295–4309. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500231>.
- (87) Capilato, J. N.; Bume, D. D.; Lee, W. H.; Hoffenberg, L. E. S.; Jokhai, R. T.; Lectka, T. Fluorofunctionalization of C=C Bonds with Selectfluor: Synthesis of β -Fluoropiperazines through a Substrate-Guided Reactivity Switch. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (23), 14234–14244. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02429>.
- (88) Li, Y.; Bao, J.; Zhang, Y.; Peng, X.; Yu, W.; Wang, T.; Yang, D.; Liu, Q.; Zhang, Q.; Fu, J. Three-Component Aminofluorination of Alkenes with Electronically Rich Amino Sources. *Chem* **2022**, *8* (4), 1147–1163. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2022.02.014>.
- (89) Barata-Vallejo, S.; Bonesi, S. M.; Postigo, A. Photocatalytic Fluoroalkylation Reactions of Organic Compounds. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (46), 11153–11183. <https://doi.org/10.1039/C5OB01486G>.
- (90) Dmitriev, I. A.; Supranovich, V. I.; Levin, V. V.; Dilman, A. D. Reductive Bromodifluoromethylation of Nitrones Promoted by Visible Light. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019* (26), 4119–4122. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900274>.
- (91) Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. Efficient Visible Light Photocatalysis of [2+2] Enone Cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (39), 12886–12887. <https://doi.org/10.1021/ja805387f>.
- (92) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. Merging Photoredox Catalysis with Organocatalysis: The Direct Asymmetric Alkylation of Aldehydes. *Science* **2008**, *322* (5898), 77–80. <https://doi.org/10.1126/science.1161976>.
- (93) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (7), 5322–5363. <https://doi.org/10.1021/cr300503r>.
- (94) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. Photoredox Catalysis in Organic Chemistry. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (16), 6898–6926. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01449>.
- (95) Crisenza, G. E. M.; Mazzarella, D.; Melchiorre, P. Synthetic Methods Driven by the Photoactivity of Electron Donor–Acceptor Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (12), 5461–5476. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c01416>.

- (96) Ye, X.; Wu, X.; Guo, S.; Huang, D.; Sun, X. Recent Advances of Sodium Sulfinates in Radical Reactions. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *81*, 153368. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153368>.
- (97) Wilger, D. J.; Gesmundo, N. J.; Nicewicz, D. A. Catalytic Hydrotrifluoromethylation of Styrenes and Unactivated Aliphatic Alkenes via an Organic Photoredox System. *Chem. Sci.* **2013**, *4* (8), 3160–3165. <https://doi.org/10.1039/C3SC51209F>.
- (98) Zhu, L.; Wang, L.-S.; Li, B.; Fu, B.; Zhang, C.-P.; Li, W. Operationally Simple Hydrotrifluoromethylation of Alkenes with Sodium Triflate Enabled by Ir Photoredox Catalysis. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (38), 6371–6374. <https://doi.org/10.1039/C6CC01944G>.
- (99) Yatham, V. R.; Shen, Y.; Martin, R. Catalytic Intermolecular Dicarbofunctionalization of Styrenes with CO₂ and Radical Precursors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (36), 10915–10919. <https://doi.org/10.1002/anie.201706263>.
- (100) Bao, Q.-F.; Xia, Y.; Li, M.; Wang, Y.-Z.; Liang, Y.-M. Visible-Light-Mediated Trifluoromethylation/Benzylation of Styrenes Catalyzed by 4-CzIPN. *Org. Lett.* **2020**, *22* (19), 7757–7761. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c03022>.
- (101) Li, B.; Zeng, W.; Wang, L.; Geng, Z.; Loh, T.-P.; Xie, P. Visible-Light-Induced Trifluoromethylation of Allylic Alcohols. *Org. Lett.* **2021**. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c01767>.
- (102) Louvel, D.; Souibgui, A.; Taponard, A.; Rouillon, J.; ben Mosbah, M.; Moussaoui, Y.; Pilet, G.; Khrouz, L.; Monnereau, C.; Vantourout, J. C.; Tlili, A. Tailoring the Reactivity of the Langlois Reagent and Styrenes with Cyanoarenes Organophotocatalysts under Visible-Light. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364* (1), 139–148. <https://doi.org/10.1002/adsc.202100828>.
- (103) De Schutter, C.; Pfund, E.; Lequeux, T. Radical Conjugate Addition of Ambiphilic Fluorinated Free Radicals. *Tetrahedron* **2013**, *69* (29), 5920–5926. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.05.006>.
- (104) Knittel, D. Electrolytically Generated Sulfur Dioxide Anion Radical S₂O₄^{•-}, Its Absorption Coefficient and Some of Its Decay Reactions. *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1985**, *195* (2), 345–356. [https://doi.org/10.1016/0022-0728\(85\)80054-1](https://doi.org/10.1016/0022-0728(85)80054-1).
- (105) Cismesia, M. A.; Yoon, T. P. Characterizing Chain Processes in Visible Light Photoredox Catalysis. *Chem. Sci.* **2015**, *6* (10), 5426–5434. <https://doi.org/10.1039/C5SC02185E>.
- (106) Wayner, D. D. M.; McPhee, D. J.; Griller, D. Oxidation and Reduction Potentials of Transient Free Radicals. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (1), 132–137. <https://doi.org/10.1021/ja00209a021>.
- (107) Bortolamei, N.; Isse, A. A.; Gennaro, A. Estimation of Standard Reduction Potentials of Alkyl Radicals Involved in Atom Transfer Radical Polymerization. *Electrochimica Acta* **2010**, *55* (27), 8312–8318. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2010.02.099>.
- (108) Hu, J.; Wang, J.; Nguyen, T. H.; Zheng, N. The Chemistry of Amine Radical Cations Produced by Visible Light Photoredox Catalysis. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9* (1), 1977–2001. <https://doi.org/10.3762/bjoc.9.234>.
- (109) Beatty, J. W.; Stephenson, C. R. J. Amine Functionalization via Oxidative Photoredox Catalysis: Methodology Development and Complex Molecule Synthesis. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (5), 1474–1484. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.5b00068>.

- (110) Condie, A. G.; González-Gómez, J. C.; Stephenson, C. R. J. Visible-Light Photoredox Catalysis: Aza-Henry Reactions via C–H Functionalization. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (5), 1464–1465. <https://doi.org/10.1021/ja909145y>.
- (111) Bouayad-Gervais, S.; Scattolin, T.; Schoenebeck, F. N-Trifluoromethyl Hydrazines, Indoles and Their Derivatives. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (29), 11908–11912. <https://doi.org/10.1002/anie.202004321>.
- (112) Cao, T.; Retailleau, P.; Milcent, T.; Crousse, B. Synthesis of N-CF₃ Hydrazines through Radical Trifluoromethylation of Azodicarboxylates. *Chem. Commun.* **2021**, *57* (80), 10351–10354. <https://doi.org/10.1039/D1CC04538E>.
- (113) Gnaim, S.; Scomparin, A.; Li, X.; Baran, P. S.; Rader, C.; Satchi-Fainaro, R.; Shabat, D. Tagging the Untaggable: A Difluoroalkyl-Sulfinate Ketone-Based Reagent for Direct C–H Functionalization of Bioactive Heteroarenes. *Bioconjug. Chem.* **2016**, *27* (9), 1965–1971. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.6b00382>.
- (114) Noisier, A. F. M.; Johansson, M. J.; Knerr, L.; Hayes, M. A.; Drury III, W. J.; Valeur, E.; Malins, L. R.; Gopalakrishnan, R. Late-Stage Functionalization of Histidine in Unprotected Peptides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (52), 19096–19102. <https://doi.org/10.1002/anie.201910888>.
- (115) Dai, P.; Yu, X.; Teng, P.; Zhang, W.-H.; Deng, C. Visible-Light- and Oxygen-Promoted Direct Csp²-H Radical Difluoromethylation of Coumarins and Antifungal Activities. *Org. Lett.* **2018**, *20* (21), 6901–6905. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02965>.
- (116) Zhang, W.; Xiang, X.-X.; Chen, J.; Yang, C.; Pan, Y.-L.; Cheng, J.-P.; Meng, Q.; Li, X. Direct C–H Difluoromethylation of Heterocycles via Organic Photoredox Catalysis. *Nat. Commun.* **2020**, *11* (1), 638. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14494-8>.
- (117) Abdiaj, I.; Bottecchia, C.; Alcazar, J.; Noël, T. Visible-Light-Induced Trifluoromethylation of Highly Functionalized Arenes and Heteroarenes in Continuous Flow. *Synthesis* **2017**, *49* (22), 4978–4985. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588527>.
- (118) Peng, P.; Yang, R.-Y.; Xu, B. Tunable Reduction of Benzyl α,α -Difluorotriflones: Synthesis of Difluoroarenes and Sodium Aryldifluoromethyl Sulfonates and Their Applications. *ChemistrySelect* **2022**, *7* (42), e202202870. <https://doi.org/10.1002/slct.202202870>.
- (119) Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. Synthetic Organic Electrochemical Methods Since 2000: On the Verge of a Renaissance. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (21), 13230–13319. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00397>.
- (120) Sauermann, N.; Meyer, T. H.; Qiu, Y.; Ackermann, L. Electrocatalytic C–H Activation. *ACS Catal.* **2018**, *8* (8), 7086–7103. <https://doi.org/10.1021/acscatal.8b01682>.
- (121) O’Brien, A. G.; Maruyama, A.; Inokuma, Y.; Fujita, M.; Baran, P. S.; Blackmond, D. G. Radical C–H Functionalization of Heteroarenes under Electrochemical Control. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (44), 11868–11871. <https://doi.org/10.1002/anie.201407948>.
- (122) Fossé, P.; Pfund, E.; Lequeux, T. Photocatalyzed Hydroaminodifluoroalkylation of Alkenes. *Chem. – Eur. J.* **2023**, *29* (56), e202301793. <https://doi.org/10.1002/chem.202301793>.
- (123) Zafrani, Y.; Yeffet, D.; Sod-Moriah, G.; Berliner, A.; Amir, D.; Marciano, D.; Gershonov, E.; Saphier, S. Difluoromethyl Bioisostere: Examining the “Lipophilic Hydrogen Bond Donor” Concept. *J. Med. Chem.* **2017**, *60* (2), 797–804. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01691>.

- (124) *Emerging Fluorinated Motifs: Synthesis, Properties, and Applications*, 1st ed.; Ma, J., Cahard, D., Eds.; Wiley, 2020. <https://doi.org/10.1002/9783527824342>.
- (125) Pannecoucke, X.; Besset, T. Use of ArSO₂SRf Reagents: An Efficient Tool for the Introduction of SRf Moieties. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (7), 1683–1693. <https://doi.org/10.1039/C8OB02995D>.
- (126) Wu, J.; Shen, Q. Difluoromethylthiolator: A Toolbox of Reagents for Difluoromethylthiolation. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54* (14), 2946–2958. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.1c00252>.
- (127) De Vleeschouwer, F.; Van Speybroeck, V.; Waroquier, M.; Geerlings, P.; De Proft, F. Electrophilicity and Nucleophilicity Index for Radicals. *Org. Lett.* **2007**, *9* (14), 2721–2724. <https://doi.org/10.1021/ol071038k>.
- (128) Lee, J. W.; Lee, K. N.; Ngai, M.-Y. Synthesis of Tri- and Difluoromethoxylated Compounds by Visible-Light Photoredox Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (33), 11171–11181. <https://doi.org/10.1002/anie.201902243>.
- (129) Sani, M.; Zanda, M. Recent Advances in the Synthesis and Medicinal Chemistry of SF₅ and SF₄Cl Compounds. *Synthesis* **2022**, 4184–4209. <https://doi.org/10.1055/a-1845-9291>.
- (130) Kim, J. G.; Kang, O.-Y.; Kim, S. M.; Issabayeva, G.; Oh, I. S.; Lee, Y.; Lee, W. H.; Lim, H. J.; Park, S. J. Synthesis and Properties of Pentafluorosulfanyl Group (SF₅)-Containing Meta-Diamide Insecticides. *Molecules* **2020**, *25* (23), 5536. <https://doi.org/10.3390/molecules25235536>.
- (131) Grollier, K.; De Zordo-Banliat, A.; Bourdreux, F.; Pegot, B.; Dagousset, G.; Magnier, E.; Billard, T. (Trifluoromethylselenyl)Methylchalcogenyl as Emerging Fluorinated Groups: Synthesis under Photoredox Catalysis and Determination of the Lipophilicity. *Chem. – Eur. J.* **2021**, *27* (19), 6028–6033. <https://doi.org/10.1002/chem.202100053>.
- (132) Clavel, J.-L.; Langlois, B.; Laurent, E.; Roidot, N. Trifluoromethylation of Organic Disulfides with Sodium Trifluoromethanesulfinate Under Oxidative Conditions: Synthesis of Trifluoromethyl Thioethers. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *59* (1–4), 169–172. <https://doi.org/10.1080/10426509108045716>.
- (133) Langlois, B.; Montègre, D.; Roidot, N. Synthesis of S-Trifluoromethyl-Containing α -Amino Acids from Sodiumtrifluoromethanesulfinate and Dithio-Amino Acids. *J. Fluor. Chem.* **1994**, *68* (1), 63–66. [https://doi.org/10.1016/0022-1139\(93\)02982-K](https://doi.org/10.1016/0022-1139(93)02982-K).
- (134) Ma, J.; Liu, Q.; Lu, G.; Yi, W. Silver-Catalyzed Fluoroalkylation of Thiols Using Fluoroalkanesulfonates. *J. Fluor. Chem.* **2017**, *193*, 113–117. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2016.11.010>.
- (135) Dix, S.; Jakob, M.; Hopkinson, M. N. Deoxytrifluoromethylthiolation and Selenylation of Alcohols by Using Benzothiazolium Reagents. *Chem. – Eur. J.* **2019**, *25* (32), 7635–7639. <https://doi.org/10.1002/chem.201901607>.
- (136) Hammond, J. M.; Gardiner, M. G.; Malins, L. R. Amino Acid Sulfinate Salts as Alkyl Radical Precursors. *Org. Lett.* **2023**. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c01112>.
- (137) Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. PII of Original Article: S0169-409X(96)00423-1. The Article Was Originally Published in *Advanced Drug Delivery Reviews* 23 (1997) 3–25.1. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *46* (1), 3–26. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0).

- (138) Kourounakis, A. P.; Xanthopoulos, D.; Tzara, A. Morpholine as a Privileged Structure: A Review on the Medicinal Chemistry and Pharmacological Activity of Morpholine Containing Bioactive Molecules. *Med. Res. Rev.* **2020**, *40* (2), 709–752. <https://doi.org/10.1002/med.21634>.
- (139) *Interactive ALOGPS Calculations at VCCLAB site*. <https://vcclab.org/web/alogps/> (accessed 2023-10-09).
- (140) *Calculation of molecular properties and bioactivity score*. <https://www.molinspiration.com/cgi/properties> (accessed 2023-10-08).
- (141) Linclau, B.; Wang, Z.; Compain, G.; Paumelle, V.; Fontenelle, C. Q.; Wells, N.; Weymouth-Wilson, A. Investigating the Influence of (Deoxy)Fluorination on the Lipophilicity of Non-UV-Active Fluorinated Alkanols and Carbohydrates by a New Log P Determination Method. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (2), 674–678. <https://doi.org/10.1002/anie.201509460>.
- (142) St-Gelais, J.; Côté, É.; Lainé, D.; Johnson, P. A.; Giguère, D. Addressing the Structural Complexity of Fluorinated Glucose Analogues: Insight into Lipophilicities and Solvation Effects. *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26* (59), 13499–13506. <https://doi.org/10.1002/chem.202002825>.
- (143) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (11), 2004–2021. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5).
- (144) Dong, J.; Krasnova, L.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Sulfur(VI) Fluoride Exchange (SuFEx): Another Good Reaction for Click Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (36), 9430–9448. <https://doi.org/10.1002/anie.201309399>.
- (145) Hedrick, R. M. Ethylene Sulfonyl Fluoride and Its Method of Preparation. US2653973A, September 29, 1953. <https://patents.google.com/patent/US2653973A/en> (accessed 2023-07-19).
- (146) Zheng, Q.; Dong, J.; Sharpless, K. B. Ethenesulfonyl Fluoride (ESF): An On-Water Procedure for the Kilogram-Scale Preparation. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (22), 11360–11362. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01423>.
- (147) Meng, Y.-P.; Wang, S.-M.; Fang, W.-Y.; Xie, Z.-Z.; Leng, J.; Alsulami, H.; Qin, H.-L. Ethenesulfonyl Fluoride (ESF) and Its Derivatives in SuFEx Click Chemistry and More. *Synthesis* **2020**, *52* (5), 673–687. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690038>.
- (148) Smedley, C. J.; Giel, M.-C.; Molino, A.; Barrow, A. S.; Wilson, D. J. D.; Moses, J. E. 1-Bromoethene-1-Sulfonyl Fluoride (BESF) Is Another Good Connective Hub for SuFEx Click Chemistry. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (47), 6020–6023. <https://doi.org/10.1039/C8CC03400A>.
- (149) Lou, T. S.-B.; Willis, M. C. Sulfonyl Fluorides as Targets and Substrates in the Development of New Synthetic Methods. *Nat. Rev. Chem.* **2022**, *6* (2), 146–162. <https://doi.org/10.1038/s41570-021-00352-8>.
- (150) Kokhan, S. O.; Valter, Y. B.; Tymtsunik, A. V.; Komarov, I. V.; Grygorenko, O. O. 3-Carboxy-/3-Aminobicyclo[1.1.1]Pentane-Derived Sulfonamides and Sulfonyl Fluorides – Advanced Bifunctional Reagents for Organic Synthesis and Drug Discovery. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020* (15), 2210–2216. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000303>.
- (151) Rojas, J. J.; Croft, R. A.; Sterling, A. J.; Briggs, E. L.; Antermite, D.; Schmitt, D. C.; Blagojevic, L.; Haycock, P.; White, A. J. P.; Duarte, F.; Choi, C.; Mousseau, J. J.; Bull, J. A. Amino-Oxetanes

as Amide Isosteres by an Alternative Defluorosulfonylative Coupling of Sulfonyl Fluorides. *Nat. Chem.* **2022**, 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41557-021-00856-2>.

(152) Ray, S.; Murkin, A. S. New Electrophiles and Strategies for Mechanism-Based and Targeted Covalent Inhibitor Design. *Biochemistry* **2019**, *58* (52), 5234–5244. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.9b00293>.

(153) Qin, H.-L.; Zheng, Q.; Bare, G. A. L.; Wu, P.; Sharpless, K. B. A Heck-Matsuda Process for the Synthesis of β -Arylethenesulfonyl Fluorides: Selectively Addressable Bis-Electrophiles for SuFEx Click Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2016**, *55* (45), 14155–14158. <https://doi.org/10.1002/anie.201608807>.

(154) Kobayashi, M.; Inoguchi, T.; Iida, T.; Tanioka, T.; Kumase, H.; Fukai, Y. Development of Direct Fluorination Technology for Application to Materials for Lithium Battery. *J. Fluor. Chem.* **2003**, *120* (2), 105–110. [https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(02\)00317-2](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(02)00317-2).

Annexes



Figure 33. Montée en échelle de la sulfone 6



Figure 34. Exemples de sulfinates synthésés.

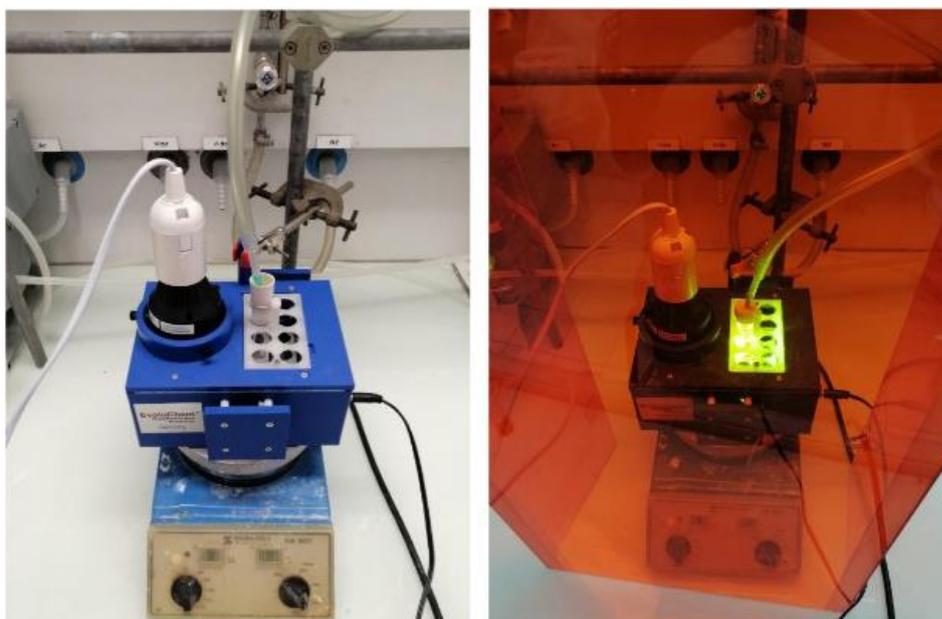
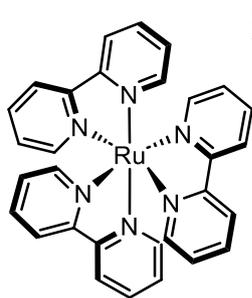
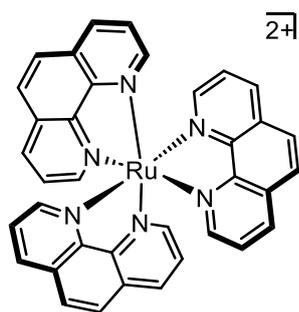


Figure 35. Montage réactionnelle des réactions d'hydroaminofluoroalkylation

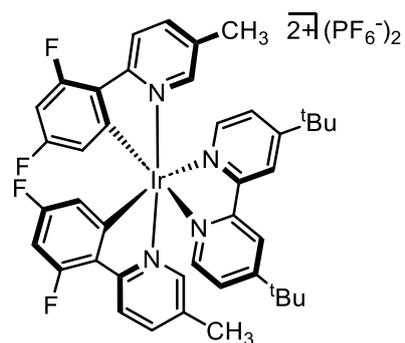
Structure des photocatalyseurs utilisés



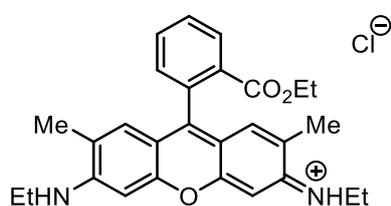
$[Ru(bpy)_3](PF_6)_2$



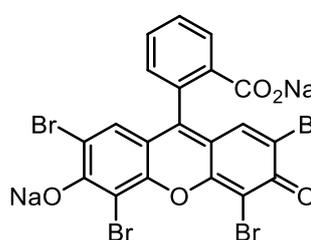
$[Ru(phen)_3](PF_6)_2$



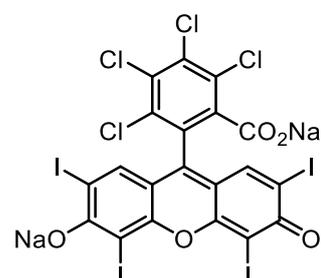
$[Ir\{dF(Me)_2ppy\}_2(dtbbpy)]PF_6$



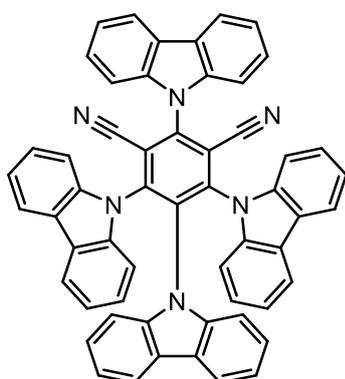
Rhodamine 6G



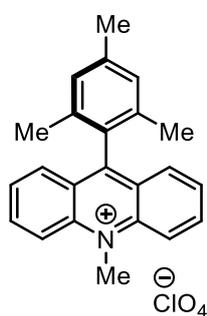
Eosin Y



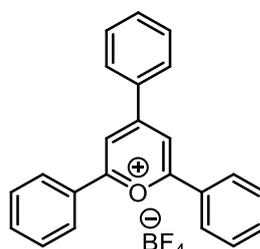
Rose Bengal



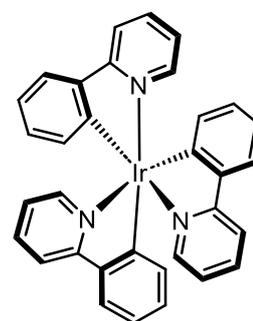
4CzIPN



Acr⁺-Mes



TPT



fac-Ir(ppy)₃

Hot Paper

Photocatalyzed Hydroaminodifluoroalkylation of Alkenes

Pierre Fossé,^[a] Emmanuel Pfund,^[a] and Thierry Lequeux^{*[a]}

The synthesis of undescribed β -aminodifluoroethylsulfonates and their uses in the hydroaminodifluoroalkylation of alkenes is reported. This reaction is performed in the presence of a photocatalyst (4CzIPN, Ru complexes) and enables the direct incorporation of a β -difluoroamine moiety into vinylic aryls,

unactivated alkenes, and electron-rich, or -deficient alkenes. The mechanism was studied, and the formation of a *gem*-difluoromethyl radical was observed after the selective oxidation of the sulfinate function.

Introduction

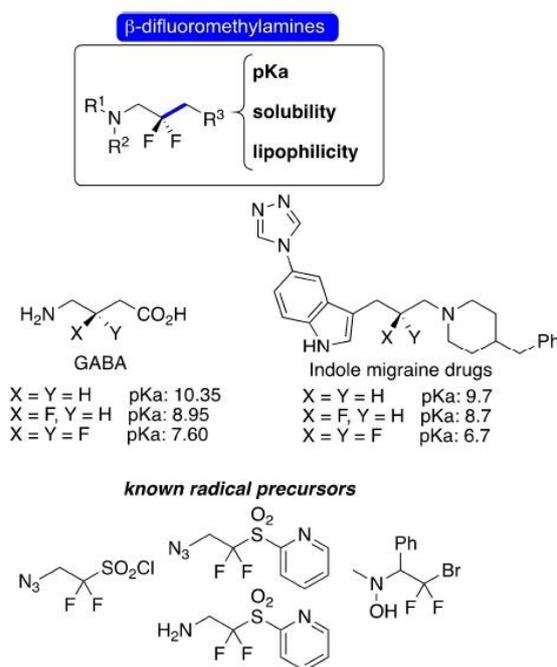
The preparation of *gem*-difluoromethyl derivatives is of high interest for drug discovery. Importantly, β -difluoroalkylamines were developed to modulate the basicity of pharmaceuticals and to enhance their stability in vivo (Figure 1).^[1]

The introduction of fluorine atoms at the β position of a nitrogen atom affects the pK_a value of the amine and the bioavailability of the drugs. In contrast to non-fluorinated amine, the introduction of two fluorine atoms induce a modification of the pK_a value of approximately two units (Figure 1). In that case, the amine function of the difluorinated drugs is less prone to protonation that enhance its life-time.

Difluoroalkylamines were synthesized by fluorination of carbonyl compounds and activated methylenes with nucleophilic or electrophilic fluorinating reagents, or by alkylation of amines with activated fluorinated alcohols.^[2] These reagents tolerated the presence of restricted functional groups and the direct incorporation of a difluoroalkyl group was preferred.^[3–6] In this field, *gem*-difluoromethyl carbon-centred radical attracted much attention.^[7,8] Difluoroalkyl-halides, -sulfones, -sulfonylchlorides and -sulfonates radical precursors enabled the addition carbon-centred radical of perfluoro-, trifluoro-, difluoro-alkyls and difluoro-ketones, -esters, -amides or phosphonic esters onto alkenes. However, β -aminodifluoroalkyl carbon-centred radicals are underexplored.

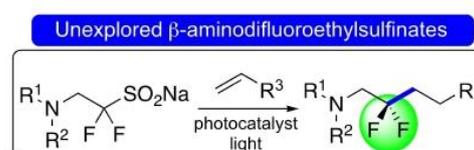
To our knowledge few studies were reported and photocatalyzed formation of nitrogen-containing *gem*-difluoromethyl radicals was limited to azido-, amino-difluoroethylsulfones, or -sulfonylchlorides, and a hydroxylamino-difluoroethylbromide (Figure 1).^[9] In this work, we investigated the photocatalyzed reaction involving unexplored fluoroaminosulfonates as radical precursors to achieve the carbon-carbon bond formation between alkenes and β -aminodifluoroalkyl radicals (Scheme 1).

This method would facilitate the late-stage incorporation of a $CF_2CH_2NR_2$ motif to access to β -difluoroamines with a CF_2 group onto challenging position such as unactivated carbon position.

Figure 1. Preparation of β -difluoroalkylamines and known radical precursors.

[a] P. Fossé, Dr. E. Pfund, Prof. T. Lequeux
Normandie Université
Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique
LCMT UMR 6507 ENSICAEN, UNICAEN, CNRS
6 Bd. du Maréchal Juin, 14050 Caen (France)
E-mail: Thierry.Lequeux@ensicaen.fr
Homepage: <http://www.lcmt.ensicaen.fr/groupe-thierry-lequeux/>

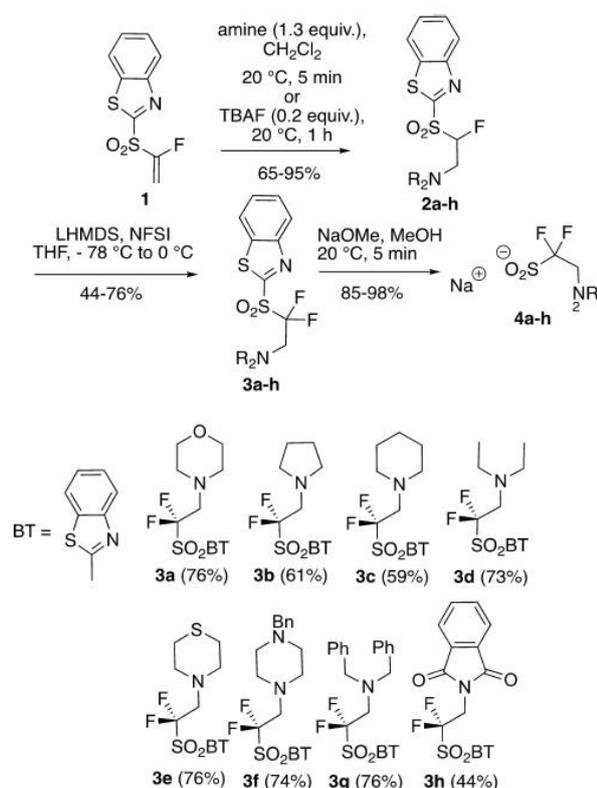
Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/chem.202301793>

Scheme 1. Addition of a β -difluoroalkylamine motif to alkenes from sulfonates.

Results and Discussion

Fluorinated sulfonates, early first introduced by Langlois, were intensively developed in the literature, and these reagents are complementary to halogenodifluoroalkyl radical precursors.^[7,10] Even if a large panel of fluorosulfonates were available, the formation of aminodifluoroalkyl radicals was not reported from the corresponding sulfonates. Indeed, the sulfinate precursors were not yet available. Previously, we described the preparation of heteroaromatic aminofluorosulfones as olefinating reagents, and in the present work we explored their derivation to prepare β -aminodifluoroethylsulfonates ($R_2N-CH_2-CF_2-SO_2Na$) as radical precursors.^[11] In first instance, the preparation of β -aminodifluoroethylsulfonates was explored and their oxidation potential was determined. The oxidation potential of the two sites that would be oxidized by a photocatalyst (the oxygen and the nitrogen atoms) were determined to consider if a clean formation of β -aminodifluoroethyl radicals can be achieved from these sulfonates.

The preparation of the sulfinate precursors was performed by fluorination of available aminofluoroethylsulfones followed by the cleavage of the carbonyl-sulfur bond (Scheme 1). As reported previously, the aza-Michael addition of alkylamines onto a benzothiazolyl fluorovinylsulfone **1** gave the corresponding fluoroaminosulfones **2a-h** (Scheme 2).^[11] From less nucleophilic nitrogen atom, such as imidazole, the reaction needed additional reaction time and the presence of TBAF as catalyst.



Scheme 2. Preparation of aminosulfones and corresponding sulfonates.

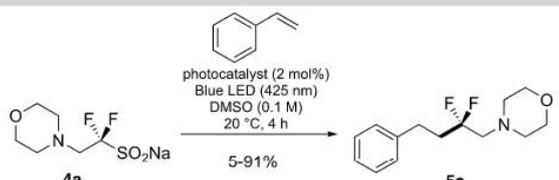
The fluorination of monofluorosulfones **2a-h** was conducted with $(PhSO_2)_2NF$ (NFSI) to afford difluorosulfones **3a-h**, that were treated with a solution of sodium methylate in methanol to give the corresponding sulfonates **4a-h** (Scheme 2). Aminodifluorosulfonates **4a-h** were isolated after concentration of the crude and precipitation in diethyl ether. The redox potential of these sulfonates was determined by cyclic voltammetry (Table 2, below). It was observed that the introduction of a fluorine atom had an important effect on the oxidation potential of the neighbouring functions. In contrast to CH_3SO_2Na and NEt_3 with a respective oxidation potentials around +0.5 and +0.9 V (vs SCE) a linear increase of these potentials by +0.3–0.4 V was observed for the difluorinated sulfinate and amine functions (Table 2, below).^[12,13] All amino-sulfonates **4a-g** presented a highest oxidation potential for the amine function superior of +0.5–0.6 V to the sulfinate function. This gap was more important with sulfinate **4h** containing a phthalimido group. Presuming that this oxidation potential gap of +0.6 V between the two functions would be sufficient for a selective oxidation of the sulfinate function, sulfinate **4a** was prepared at gram scale to study the hydroaminodifluoroalkylation of alkenes.

Inspired by a recent work of the group of Tilij,^[14] the hydroaminoalkylation of styrene by sulfinate **4a** was tested with four photocatalysts (Table 1). To our delight, the reaction performed in DMSO with styrene and sulfinate **4a** (2 equiv) in the presence of $[Ru(bpy)_3](PF_6)_2$ (2 mol%) afforded the expected phenyldifluorobutyl morpholine **5a** in 74% yield (entry 1, Table 1). In contrast, the same reaction tested with $[Ru(phen)_3](PF_6)_2$ was less efficient (entry 2). In both cases, oxidation of the nitrogen atom of the amino group was not observed. With stronger reductant photocatalyst such as $[Ir(dF(Me)_2ppy)_2(dtbbpy)]PF_6$ the expected compound **5a** was isolated in 66%, and our best result was observed with 4CzIPN photocatalyst affording **5a** in 91% yield. The DMSO was the most convenient solvent as the yield decreased in DMF or CH_3CN (entries 5 and 6, Table 1).

With these optimized conditions, other representative vinyl-aryls were tested with sulfinate **4a** and 4CzIPN as photocatalyst (Table 2). The substituted phenyldifluorobutyl morpholine derivatives **6b-i** were obtained in 46–81% yields. The reaction conditions supported the presence of electron-donating and withdrawing groups (compounds **6b-g**). In some cases, increased yield was observed when the reaction was performed in the presence of K_2CO_3 (2 equiv). The hydroaminodifluoroalkylation of styrene was not limited to sulfonates **4a**, and sulfonates **4b-e** were tested with success to give difluoroamines **5b-e** (Table 2). However, sulfonates **4f, g** gave a mixture of products. The reaction performed with sulfinate **4h** containing a phthalimido group afforded derivative **5f** in 55% yield. Importantly, other vinylic aryls were tolerated such as vinylpyridine, -pyrazine and -thiazole that reacted smoothly with sulfinate **4a** to give potential intermediates for agrochemicals or pharmaceuticals (Table 2, compounds **7a-c**).

The addition of aminodifluoroethyl radicals was extended to alkenes as exemplified by the reaction performed with unactivated alkenes (octene, phenylbutene, methylene-cyclobutane)

Table 1. Optimization of the reaction with styrene.



	Photocatalyst	$E_{1/2}(P/P^-)/E_{1/2}^*(P/P^-)$ reductive quenching	Solvent	Isolated yield ^[a] [%]
1	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	-1.31/+0.90	DMSO	74
2	[Ru(phen) ₃](PF ₆) ₂	-0.91/+0.99	DMSO	5
3	[Ir(dF(Me) ₂ ppy) ₂ (dtbbpy)]PF ₆	-1.43/+1.0	DMSO	66
4	4CzIPN	-1.21/+1.35	DMSO	91
5	4CzIPN	-1.21/+1.35	DMF	65
6	4CzIPN	-1.21/+1.35	MeCN	61 ^[b]

[a] Isolated yield of **5a**. [b] Formation of radical dimer was observed in the ¹⁹F crude NMR.

and functionalized alkenes with a carbonyl, a hydroxyl group (compounds **8a–f**). The hydroaminodifluoroalkylation of limonene afforded derivatives **8g** in 61% yield. From limonene, the radical addition was regioselective and affected exclusively the vinylic carbon-carbon double bond. Finally, electron-rich alkenes involved as radical traps reacted to afford aminoethers **9a–c** in moderate to good yields.

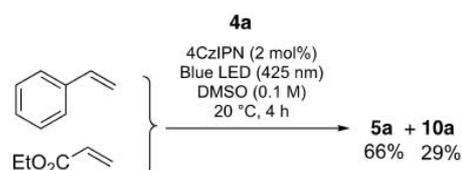
Gem-difluoromethyl radicals were reported as ambiphilic radicals enabling their addition onto electron-deficient alkenes.^[15] Indeed, the photocatalyzed radical conjugate addition of a β -azidodifluoroethyl radical (N₃CH₂CF₂) onto α,β -unsaturated amides or dehydroaminoacids was performed with success from sulfonylchlorides or pyridinesulfones.^[9a] Moreover, the addition of a difluoromethyl radical (HCF₂) onto *trans*-cinnamaldehyde was possible by using sodium difluoromethylsulfinate. In this case, the reaction worked with the in-situ formation of a photoactive electron donor-acceptor sulfinate-iminium complex preformed.^[16] With our optimized conditions used for vinylaryls and alkenes, the radical conjugate addition was investigated with sulfinate **4a** and *trans*-cinnamaldehyde in the presence of 4CzIPN. As noticed from HCF₂SO₂Na,^[16] the reaction did not proceed. However, by replacing *trans*-cinnamaldehyde by ethyl or methyl acrylate, aminodifluoroesters **10a** and **b** were obtained in high yield. Importantly, no competitive polymerization of α,β -unsaturated esters was observed. That was extended to vinyl-sulfone, -phosphonate, and α,β -unsaturated ketones (compounds **10c–h**). Nevertheless, while α -substituted acrylate and vinylphosphonate derivatives reacted smoothly to give **10i–l**, addition onto the corresponding β -substituted derivatives was difficult or not possible. In contrast, β -substituted ketones reacted with sulfinate **4a** to give difluoroethylamine **10m**. A last test was performed with a Baylis-Hillman adduct that afforded α,β -unsaturated ketone **10n** in moderate yield.

Finally, a competitive addition reaction of the radical onto styrene and ethyl acrylate was tested and gave a mixture of **5a**

and **10a**, with **5a** as major product (Scheme 3). The formation of an intermediate radical from **4a** was obvious and illustrated by the reaction performed with a radical trap (TEMPO, Scheme 4) inhibiting the addition reaction onto styrene and the addition performed onto β -pinene leading to difluoroamine **12** after radical rearrangement. The main question had to be addressed was the mechanism involved for the formation of the final product from the carbon-centred benzylic radical obtained after addition of the fluorinated radical.

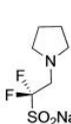
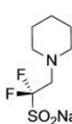
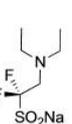
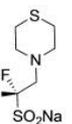
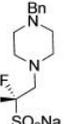
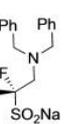
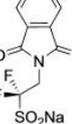
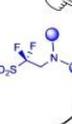
To establish a plausible mechanism, the quantum yield of the reaction was determined with styrene, butylvinyl ether and ethyl acrylate ($\phi < 10^{-2}$) suggesting that a photocatalytic SET process occurred. Stern-Volmer experiments confirmed the quench by the sulfinate **4a** as expected for a reductive quenching cycle, and on/off experiments supported the necessity to irradiate the mixture of **4a** and styrene for the reaction to proceed (see the Supporting Information).

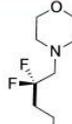
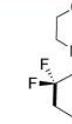
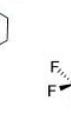
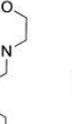
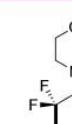
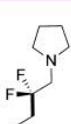
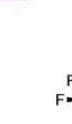
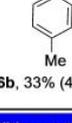
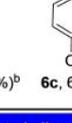
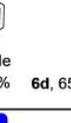
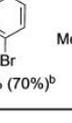
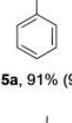
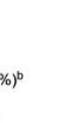
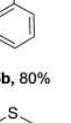
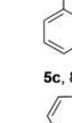
This mechanism could involve a HAT process to transfer a hydrogen atom from the solvent (DMSO) onto the carbon-centred radical, or the reduction of the benzylic radical by the photocatalyst to form a carbanion that trapped a proton. It was unclear where coming the source of proton from, probably traces of water in the medium. First, the reaction was performed in [D₆]DMSO with sulfinate **4a** and styrene. In this case compound **5a** was exclusively obtained excluding the possible HAT process. The hypothesis for the formation of a carbanion was more probable and was illustrated by the reaction

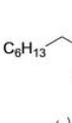
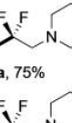
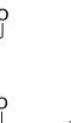
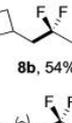
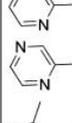
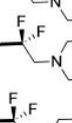
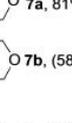
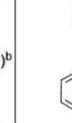
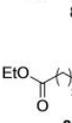
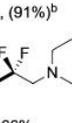
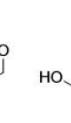
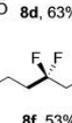
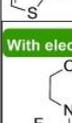
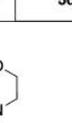


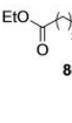
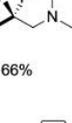
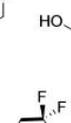
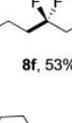
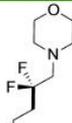
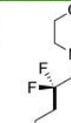
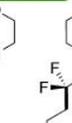
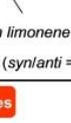
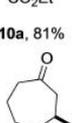
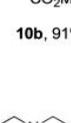
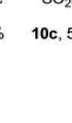
Scheme 3. Competitive addition reaction with styrene and ethyl acrylate.

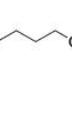
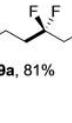
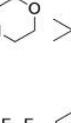
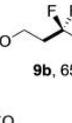
Table 2. Redox potential of aminosulfonates^[a] and scope of β -difluoroalkylamines synthesis.

Prepared sulfonates and oxidation potential (V) of sulfinate and amine functions									
									
4a, 98%	4b, 90%	4c, 94%	4d, 90%	4e, 97%	4f, 97%	4g, 95%	4h, 85%	4i, 85%	4j, 85%
$E_{(SO_2)}$ +0.83 V	$E_{(NR_2)}$ +1.33 V	$E_{(SO_2)}$ +0.75 V	$E_{(NR_2)}$ +1.38 V	$E_{(SO_2)}$ +0.81 V	$E_{(NR_2)}$ +1.38 V	$E_{(SO_2)}$ +0.69 V	$E_{(NR_2)}$ +1.19 V	$E_{(SO_2)}$ +0.66 V	$E_{(NR_2)}$ +1.18 V
$E_{(SO_2)}$ +1.33 V	$E_{(NR_2)}$ +1.38 V	$E_{(SO_2)}$ +1.38 V	$E_{(NR_2)}$ +1.19 V	$E_{(SO_2)}$ +1.18 V	$E_{(NR_2)}$ +1.36 V	$E_{(SO_2)}$ +1.34 V	$E_{(NR_2)}$ +1.34 V	$E_{(SO_2)}$ +1.34 V	$E_{(NR_2)}$ +1.94 V

With substituted styrenes				With styrene and β -difluoroethylamines			
							
6b, 33% (46%) ^b	6c, 62%	6d, 65% (70%) ^b	6e, 80%	5a, 91% (95%) ^b	5b, 80%	5c, 81%	5d, 85%
							
6f, 91%	6g, 51% ^b	6h, 81%	6i, 81%	5e, 82%	5f, 55%	5g, 55%	5h, 55%

With unactivated alkenes				With heteroaryls			
							
8a, 75%	8b, 54%	8c, (91%) ^b	8d, 63%	7a, 81%	7b, (58%) ^b	7c, (45%) ^b	7d, (45%) ^b
							
8e, 66%	8f, 53%	8g, 61% (syn/anti = 1:1) ^c	8h, 61%	7e, 85%	7f, 82%	7g, 55%	7h, 55%

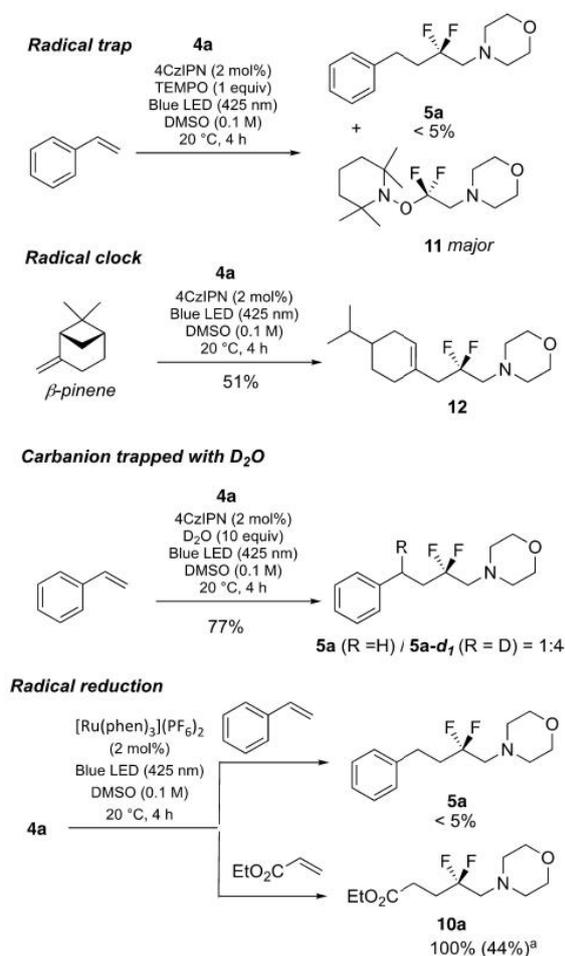
With electron-deficient alkenes							
							
10a, 81%	10b, 91%	10c, 51%	10d, 80%	10e, 68%	10f, 61%	10g, 64%	10h, 63%
							
10i, 61%	10j, 72%	10k, 80%	10l, 63%	10m, 64%	10n, 65%	10o, 63%	10p, 65%

With electron-rich alkenes			
			
9a, 81%	9b, 65%	9c, (51%) ^b	9d, 80%

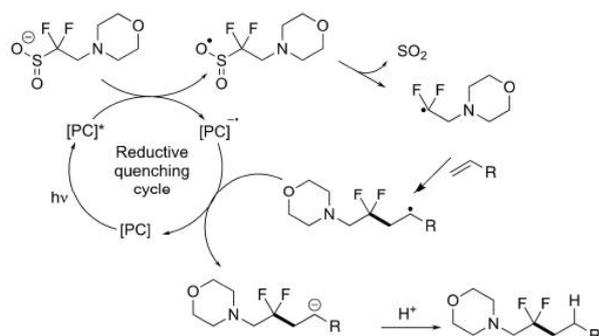
[a] V vs. SCE. [b] Reaction performed in the presence of K_2CO_3 (2 equiv). [c] Determined by NMR.

performed in the presence of D_2O that led to [D]-5a and 5a in 4:1 ratio (Scheme 4). This hypothesis was reinforced by reactions performed with $[Ru(phen)_3](PF_6)_2$, a photocatalyst less reductant than 4CzIPN (Table 1), with 4a and styrene or ethyl acrylate. From styrene trace of adduct 5a was observed (< 5%), while from acrylate the reaction reached completion to give adduct 10a (44%). These results correlated with the reduction

potentials gap of benzylic and α -carboxy carbon-centered radicals,^[17] suggesting that an effective reduction of the radical should occur only in the case of the ethyl acrylate with $[Ru(phen)_3](PF_6)_2$. The use of more reductant photocatalyst 4CzIPN enabled the reduction of the intermediate radical in both cases. Based on these observations, we concluded that a plausible mechanism where the sulfinyl radical obtained after



Scheme 4. Radical trap experiments, deuteration of intermediate carbanion, and selective reduction of the carbanion. [a] Isolated yield



Scheme 5. Proposed mechanism for the hydroaminodifluoroalkylation of alkenes

oxidation by a photocatalyst (PC) produced the aminodifluoromethyl radical (Scheme 5). This latter was trapped with the alkene to give the intermediate radical that was reduced by the photocatalyst. At the last step protonation of

the corresponding carbanion in the media occurred to afford the final product.

Conclusions

In conclusion, we have reported the preparation of undescribed difluoroaminosulfonates presenting two different oxidation potentials with a sufficient gap to perform the selective oxidation of the sulfinate function by a photocatalyst. These sulfonates enabled the direct hydroaminodifluoroalkylation of a large panel of alkenes including electron-deficient alkenes to prepare β -difluoromethylamines. A plausible mechanism suggested the formation of an intermediate carbanion that was trapped by deuterium.

Experimental Section

General procedure for the photocatalyzed hydroaminodifluoroalkylation of alkenes and vinyl aryls: An oven-dried 5 mL glass vial under nitrogen atmosphere, equipped with a magnetic stirring bar, was charged with photocatalyst 4CzIPN (0.04 mmol), the corresponding alkene (0.2 mmol), sulfinate **4** (0.4 mmol) and DMSO (2 mL). The reaction is stirred at 25 °C under blue led irradiation ($\lambda = 425$ nm) for 4 h. The reaction mixture was quenched with water (1 mL) and partitioned between Et₂O (5 mL) and water. The aqueous layer was extracted with Et₂O (2×3 mL). Combined organic layers were washed with brine (3 mL), dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the corresponding products **5–10**.

Acknowledgements

This work was supported by the excellence laboratory LabEx SYNORG (ANR-11-LABX-0029), the Conseil Régional de Normandie and the European FEDER funding.

Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interest.

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are openly available in the Supporting information file at <https://doi.org/10.1002/chem.202301793>.

Keywords: fluorine · amines · photocatalysis · radicals · Michael addition

- [1] a) E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315–8359; b) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330; c) I. S. Kondratov, M. Y. Bugera, N. A. Tolmachova, G. G. Posternak, C. G. Daniliuc, G. Haufe, *J.*

- Org. Chem.* **2015**, *80*, 12258–12264 d) M. Morgenthaler, E. Schweizer, A. Hoffman-Röder, F. Benini, R. E. Martin, G. Jaeschke, B. Wagner, H. Fischer, S. Bendels, D. Zimmerli, J. Schneider, F. Diederich, M. Kansy, K. Müller, *ChemMedChem* **2007**, *2*, 1100–1115.
- [2] For example see: a) P. Chen, G. Liu, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4295–4309; b) T. N. Wade, R. Khéribet, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5333–5335; c) J. Saavedra-Olivarria, G. C. Arteaga, J. J. Lopez, E. G. Pérez, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3379–3382; d) M. Schäfer, T. Stünkel, C. G. Daniliuc, R. Gilmour, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202205508; e) G. Pupo, A. C. Vicini, D. M. H. Ascough, F. Ibbá, K. E. Christensen, A. L. Thompson, J. M. Brown, R. S. Paton, V. Gouverneur, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2878–2883; f) S. Thibaudeau, A. Martin-Mingot, M.-P. Jouannetaud, O. Karam, F. Zunino, *Chem. Commun.* **2007**, 3198–3200; g) R. A. Abrahami, L. Kiss, P. Barrio, J. Fulop, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 7526–7535; h) M. W. Ashford, C. Xu, J. J. Molloy, C. Carpenter-Warren, A. M. Z. Slawin, A. G. Leach, A. J. B. Watson, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 12249–12255; i) O. O. Fadeyi, C. W. Lindsley, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 943–946; j) L. Santos, F. Audit, M. Donnard, A. Panossian, J.-P. Vors, D. Bernier, S. Pazenok, F. Leroux, *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202300792.
- [3] a) X. Yang, T. Wu, R. J. Phipps, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 826–870; b) C. Ni, M. Hu, J. Hu, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 765–825; c) C. Ni, J. Hu, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5441–5454; d) F.-G. Zhang, X.-Q. Wang, Y. Zhou, H.-S. Shi, Z. Feng, J.-A. Ma, I. Marek, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 15378–15396.
- [4] a) S. Krishnamoorthy, G. K. S. Prakash, *Synthesis* **2017**, *49*, 3394–3406; b) W. Huang, C. Ni, Y. Zhao, B. Gao, J. Hu, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *143*, 161–166.
- [5] a) V. Matousek, J. Vaclavik, P. Hajek, J. Charpentier, Z. E. Blastik, E. Pietrasiak, A. Budinska, A. Togni, P. Beier, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 417–424; b) K. Rahimidashghoul, I. Klimankova, M. Hubalek, M. Korecky, M. Chvojka, D. Pokorný, V. Matousek, L. Fojtik, D. Kavan, Z. Kukacka, P. Novak, P. Beier, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 15779–15785.
- [6] a) K. I. Petko, S.-Y. Kot, L. M. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 301–306; b) J. Charpentier, N. Früh, S. Foser, A. Togni, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 756–759.
- [7] a) A. Lemos, C. Lemaire, A. Luxen, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1500–1537; b) T. Chatterjee, N. Iqbal, Y. You, E. J. Cho, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2284–2294; c) S. Barata-Vallejo, A. Postigo, *Molecules* **2019**, *24*, 4483; d) D.-Q. Dong, H. Yang, J.-L. Shi, W.-J. Si, Z.-L. Wang, X.-M. Xu, *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 2538–2575; e) T. Koike, M. Akita, *Chem* **2018**, *4*, 409–437; f) T. Koike, M. Akita, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5413–5419; g) C. S. Thomason, X.-J. Tang, W. R. Dolbier, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1264–1268.
- [8] a) J. M. Smith, J. A. Dixon, J. N. deGruyter, P. S. Baran, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 2256–2264; b) W. Huang, Y. Zheng, S. Keess, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 5363–5369.
- [9] a) X.-J. Tang, Z. Zhang, W. R. Dolbier, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18961–18965; b) I. A. Dmitriev, V. I. Supranovich, V. V. Levin, A. D. Dilman, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 4119–4122; c) B. Josephson, C. Fehl, P. G. Isenegger, S. Nadal, T. H. Wright, A. W. J. Poh, B. J. Bower, A. M. Giltrap, L. Chen, C. Batchelor-McAuley, G. Roper, O. Arisa, J. B. I. Sap, A. Kawamura, A. J. Baldwin, S. Mohammed, R. G. Compton, V. Gouverneur, B. G. Davis, *Nature* **2020**, *585*, 530–537.
- [10] a) B. Langlois, E. Laurent, N. Roidot, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *51*, 7525–7528; b) Q. Zhou, A. Ruffoni, R. Gianatassio, Y. Fujiwara, E. Sella, D. Shabat, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3949–3952; c) Z. Huang, O. Matsubara, S. Jia, E. Tokunaga, N. Shibata, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 934–937; d) L. Zhu, L.-S. Wang, B. Li, B. Fu, C.-P. Zhang, W. Lia, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 637–6374; e) N. J. Gesmundo, D. A. Nicewicz, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3160–3165.
- [11] a) C. Calata, E. Pfund, T. Lequeux, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1398–1405; b) A. Prunier, C. Calata, J. Legros, J. Maddaluno, E. Pfund, T. Lequeux, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8083–8097; c) C. Le Guen, T. Mena-Barragan, C. Ortiz-Mellet, D. Gueyrard, E. Pfund, T. Lequeux, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5983–5996.
- [12] A. U. Meyer, K. Strakova, T. Slanina, B. König, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8694–8699.
- [13] N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 17, 10075–10166.
- [14] D. Louvel, A. Souibgui, A. Taponard, J. Rouillon, M. ben Mosbah, Y. Moussaoui, G. Pilet, L. Khrouz, C. Monnerau, J. C. Vantourout, A. Tlili, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 139–148.
- [15] a) Z.-M. Qiu, D. J. Burton, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3465–3472; b) T. Yajima, I. Jahan, T. Tono, M. Shinmen, A. Nishikawa, K. Yamaguchi, I. Sekine, H. Nagano, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6856–6861; c) E. Yoshioka, S. Kohtani, K. S. Kentefu, E. Tanaka, H. Miyabe, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8588–8604; d) Z. Zhang, T. X.-Jun, W. R. Dolbier, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1048–1051; e) A. Sène, S. Diab, A. Hienzsch, D. Cahard, T. Lequeux, *Synlett* **2009**, *6*, 381–386; f) C. De Schutter, E. Pfund, T. Lequeux, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5920–5926.
- [16] R. I. Rodríguez, M. Sicignano, J. Alemán, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202112632.
- [17] a) H. Wang, C. Yu, *Res. Chem. Intermed.* **2010**, *36*, 1003–1019; b) A. S. H. Ryder, W. B. Cunningham, G. Ballantyne, T. Mules, A. G. Kinsella, J. Turner-Dore, C. M. Alder, L. J. Edwards, B. S. J. McKay, M. N. Grayson, A. J. Cresswell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 14986–14991; c) B. A. Sim, D. Griller, D. D. M. Wayner, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 754–755.

Manuscript received: June 5, 2023
Accepted manuscript online: July 19, 2023
Version of record online: September 6, 2023

Préparation de sulfinates fluorés et développement de méthodes d'introduction de groupements fluorés par réaction radicalaire

Mots-clés : sulfinates fluorés, β -fluoroamines, photocatalyse, radicaux

Résumé : L'introduction de groupements fluorés sur un composé actif modifie ses propriétés physico-chimiques et biologiques. La chimie radicalaire est l'une des stratégies avantageuses permettant de réaliser des modifications par l'introduction sélective et tardive de groupements fluorés. De nouveaux réactifs de fluoration et de perfluoroalkylation sont donc sans cesse développés. Parmi ceux-ci, les sulfinates de sodium sont des précurseurs de radicaux. Cependant, cette stratégie d'introduction est généralement limitée par la disponibilité des sulfinates et leurs méthodes d'accès. Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés à la préparation de nouveaux sulfinates fonctionnalisés, et en particulier des β -amino- α -(di)fluorosulfinates. Pour y parvenir, nous avons dans un premier temps développé différentes méthodes de préparation de sulfones fluorées. Nous avons montré qu'il était possible de générer le radical β -amino- α -(di)fluoré à partir des sulfinates. Nous avons mis au point une réaction d'hydroaminofluoroalkylation d'alcènes photocatalysée puis exploré sa réactivité avec d'autres substrats. Au cours de ces études, les mécanismes réactionnels ont été mis en évidence par des mesures physicochimiques poussées.

Discipline : Chimie Organique

Laboratoire : Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-Organique, UMR 6507, 6 Boulevard du Maréchal Juin, 14050 Caen

Synthesis of fluorinated sulfinated and development of methods for introducing fluorinated groups by radical reaction

Keywords : fluorinated sulfinates, β -fluoroamines, photocatalysis, radicals

Abstract : The introduction of fluorinated groups is recognized as a key to have a significant impact on their physicochemical and biological properties. Radical chemistry is an efficient strategy for selective functionalization at a late stage synthesis and support fragile functional groups. That is why development of new reagents for fluorination or perfluoroalkylation is in perpetual progress. Among these, sodium sulfinates are radical precursors. However, this approach is generally limited by the availability of sulfinates. During this PhD work, we were interested in the preparation of new functionalized sulfinates, in particular β -amino- α -(di)fluorosulfinates. To achieve this, we first developed different methods for preparing fluorinated sulfones. We showed that it was possible to generate the β -amino- α -(di)fluorinated radical from sulfinates. We developed a photocatalyzed hydroaminofluoroalkylation of alkenes and then explored its reactivity with other substrates. During these studies, the reaction mechanisms were demonstrated by physicochemical measurements.