

MARC-OLIVIER TURCOTTE-SAVARD

**SYNTHÈSE DIASTÉRÉOSÉLECTIVE DE
MONOFLUOROALCÈNES**

Thèse présentée
à la Faculté des études supérieures et postdoctorales de l'Université Laval
dans le cadre du programme de doctorat en chimie
pour l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)

DÉPARTEMENT DE CHIMIE
FACULTÉ DES SCIENCES ET DE GÉNIE
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC

2012

Résumé

Cette thèse traite du développement de nouvelles méthodes de synthèse diastéréosélective de monofluoroalcènes diversement substitués. Le premier chapitre présente la place du fluor dans les molécules organiques et son impact sur leurs propriétés. Ensuite, un résumé des méthodes de synthèse existantes de monofluoroalcènes di- et trisubstitués est présenté. L'introduction se termine par un survol des travaux précurseurs du laboratoire Paquin dans le domaine de la synthèse diastéréosélective de monofluoroalcènes tri- et tétrasubstitués.

Le second chapitre présente la séquence de synthèse diastéréosélective des 1,1-diaryle-2-fluoroéthènes. Premièrement, les 1-aryle-1-bromo-2-fluoroéthènes sont générés par une réaction d'addition d'hydrure/élimination à partir des β,β -difluorostyrènes- α -silylés, suivie d'une séquence réactionnelle de bromation/désilicobromation. Pour terminer, un couplage de Suzuki-Miyaura avec une variété d'acides boroniques donne accès aux 1,1-diaryle-2-fluoroéthènes.

Le troisième chapitre présente la séquence de synthèse diastéréosélective menant à chacun des isomères *cis* et *trans* des dérivés β -fluorostyrènes à partir d'intermédiaires réactionnels communs : les (*Z*)-1-aryle-2-fluoro-1-(triméthylsilyl)éthènes. Les isomères *trans* sont obtenus par remplacement stéréospécifique du groupement silylé en présence d'eau et de fluorures. Les isomères *cis* sont accessibles *via* une séquence de bromation/désilicobromation, suivie par la réduction du nouveau lien C-Br vinylique.

Le quatrième chapitre traite d'une nouvelle séquence synthétique permettant la préparation de dérivés silylés des 2,2-difluorostyrènes. Cette nouvelle route présente de nombreux avantages sur la route originale, incluant une étendue réactionnelle plus vaste, des rendements plus élevés, une facilité de purification accrue et l'absence de produits secondaires désilylés.

Pour conclure, le cinquième chapitre résume les précédents et aborde aussi les perspectives futures découlant de mes travaux.

Abstract

This thesis focuses on the development of novel stereoselective methods to access diversely substituted monofluoroalkenes. The first chapter introduces the fluorine atom and its properties when found within organic molecules. Then, a summary of the existing synthetic methods found in the literature for the synthesis of di- and trisubstituted monofluoroalkenes is presented. The last section of the introduction is an overview of the previous work from the Paquin's group in the field of tri- and tetrasubstituted monofluoroalkene synthesis.

The second chapter presents the diastereoselective synthetic sequence leading to 1,1-diaryl-2-fluoroethenes. First, 1-bromo-1-aryl-2-fluoroethenes are generated by an addition of hydride/elimination sequence on α -trialkylsilyl- β,β -difluorostyrenes, followed by a bromination/desilicobromination sequence. The last step is a Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction with various aryl or heteroarylboronic acids, giving access to 1,1-diaryl-2-fluoroethenes.

The third chapter describes the diastereoselective synthetic sequences leading to both (*Z*) and (*E*)- β -fluorostyrenes from a common intermediate: (*Z*)-1-aryl-2-fluoro-1-(trialkylsilyl)ethenes. The *E* isomers are obtained by stereospecific replacement of the silyl group in the presence of a fluoride source and water. The *Z* isomers are accessible by a bromination/desilicobromination sequence followed by the reduction of a vinylic C-Br bond.

The fourth chapter describes a new synthetic sequence allowing the preparation of trialkylsilylated derivatives of 2,2-difluorostyrenes. This new synthetic route shows significant improvements over the original method, including broader reaction scope, ease of purification, and absence of undesirable side-products.

To conclude, the fifth chapter summarizes the thesis and opens-up on synthetic perspectives.

Avant-propos

La présente thèse est rédigée à l'aide d'articles scientifiques publiés au cours de mes études de doctorat. Ces travaux de recherche ont été supervisés par le professeur Jean-François Paquin. Les chapitres 2 à 4 sont principalement constitués de 3 articles auxquels j'ai apporté une contribution significative. Cet avant-propos a pour but de préciser la contribution apportée par chaque auteur pour chacune des communications qui sont ici présentées de façon intégrale, sans modification au texte. Les travaux de cette thèse suivent un ordre logique. Ainsi, seule une introduction générale a été rédigée pour mettre en contexte le sujet de mes recherches. Une annexe est jointe aux chapitres 2 à 4 afin d'apporter des précisions sur la synthèse des substrats, et sur les expériences connexes qui ne paraissent pas dans le texte des articles.

Le chapitre 1.3 présente un résumé d'une revue de littérature traitant des méthodes de synthèses de monofluoroalcènes existantes avant octobre 2010, rédigée par le groupe Paquin et dont je suis co-auteur. Ma contribution à la recherche bibliographique, à la gestion des références, à la lecture et à la sélection des articles pertinents, à la production de résumés d'articles, à la rédaction de la revue (parties de sections reliées aux monofluoroalcènes tri- et tétrasubstituées) et à la correction de l'article, se chiffre à environ 25 % du travail total. Maxime Bergeron et Grégory Landelle ont contribué, quant à eux, à environ un tiers du travail chacun.

Le chapitre 2 présente la synthèse stéréosélective de 1,1-diaryle-2-fluoroéthènes, un motif particulier de monofluoroalcène trisubstitué. Pour cet article, Grégory Landelle est responsable pour la grande majorité du travail de synthèse et de caractérisation des produits de l'article, alors que ma contribution à la synthèse des substrats, des nouveaux produits décrits dans l'article, à la caractérisation de ces produits ainsi que les expériences connexes correspond environ au tiers du travail total relié à cet article. Judikaëlle Marterer et Pier Alexandre Champagne ont synthétisés quelques substrats de départ.

Le chapitre 3 présente la synthèse stéréosélective de chacun des isomères *cis* et *trans* des dérivés β -fluorostyrènes. Pour cet article, Grégory Landelle est responsable de la synthèse

de la totalité des *trans*- β -fluorostyrènes, et de la majorité du reste des molécules de l'article. Ma contribution se situe plutôt au niveau des expériences préliminaires et connexes menant aux *cis*- β -fluorostyrènes. J'ai d'ailleurs synthétisés quelques-uns de ces produits avec succès. Ma contribution est aussi présente au niveau de la synthèse d'une grande quantité de substrats. En résumé, mes travaux de synthèse, de caractérisation, d'écriture d'une partie de texte et de suggestions de schéma pour l'article se chiffrent entre un quart à un tiers du travail total relié à ce projet. Laetitia Angers a effectué la synthèse de quelques substrats et quelques expériences préliminaires sur la bromation d'alcènes portant un substituant aryle riche en électrons.

Le chapitre 4, traite d'une nouvelle séquence synthétique permettant la préparation de dérivés silylés des 2,2-difluorostyrènes. Laetitia Angers et Grégoire Lasalle-Claux ont effectué quelques synthèses de substrats de départ, et quelques expériences préliminaires et exploratoires. Ma contribution est reliée à la presque totalité du projet : génération des idées de départ, recherche bibliographique et veille de la littérature scientifique, synthèses des molécules, caractérisation de nouveaux produits, ainsi que de nombreuses expériences connexes effectuées pour mener à bien ce projet. Ma contribution se situe également au niveau de la rédaction de la partie expérimentale et de la relecture et correction de l'article.

À mes parents, François Savard et Josée Turcotte

Labo

« Dans les journaux scientifiques, on ne signale que les expériences scientifiques réussies. Mais on devrait aussi signaler celles qui ne marchent pas. Faute d'information, celles-ci seront reproduites indéfiniment par d'autres savants ignorant leur échec... »

Bernard Werber, L'Encyclopédie du Savoir Relatif et Absolu

Remerciements

Tout d'abord, je remercie mon superviseur, le professeur Jean-François Paquin, pour l'opportunité de travailler sur la chimie des composés organofluorés, comme je le désirais à la fin de ma maîtrise. Merci aussi pour ta confiance en nous et ton soutien. Je souhaite que l'avenir te réserve de beaux accomplissements dans le monde scientifique.

Ensuite, j'aimerais remercier Grégory Landelle pour le temps passé à collaborer sur nos recherches, mais aussi pour les bons moments en dehors du laboratoire. Tu as été un exemple pour les jeunes étudiants de notre laboratoire, tant au niveau scientifique qu'au niveau social. Je te souhaite le meilleur des succès dans ta carrière de scientifique et j'espère sincèrement que nos chemins se croiseront de nouveau dans le futur.

J'aimerais aussi remercier les membres du laboratoire Paquin de janvier 2009 pour m'avoir si bien accueilli au sein du groupe. Tout de suite, je me suis senti parmi vous comme chez moi. J'ai adoré l'ambiance qui a régné durant les premières années du doctorat. Je crois que nous avons bien su équilibrer science et vie de groupe ! J'espère sincèrement que l'avenir vous réserve de grandes réussites et je serai toujours heureux de vous revoir et de partager de bons moments avec vous. Je tiens aussi à remercier les autres membres du groupe et stagiaires qui se sont joints à nous au courant de mes études.

Je veux remercier plus particulièrement ma famille pour leur confiance et leur support constant. Mon père François Savard, pour le partage de belles expériences de voyage. Ma mère, Josée Turcotte, pour son amour et ses nombreuses attentions. Mes grand-mères Hélène B. Turcotte et Hélène Boulet, qui m'ont toujours impressionné de par leur amour de la culture et des voyages. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi durant toutes ces années, vos attentions m'ont clairement transformé en une personne meilleure. Mon grand-père, Jean-Yves Savard, pour m'avoir encouragé tout au long de mon parcours universitaire, parcours qu'il a si bien connu par le passé. J'aimerais aussi remercier mes oncles et tantes Nathalie Turcotte, Éric Malenfant, Edith Turcotte, Yann Dupréelle pour leur soutien, malgré les distances qui nous séparent trop souvent. J'apprécie toujours le temps passé avec vous. Mes félicitations à ma sœur Audrey-Eve Turcotte-Savard, pour ses

études en musique et en chant classique. Je te souhaite le plus grand des succès dans tout ce que tu décideras d'entreprendre dans ta carrière artistique.

Je tiens à mentionner ici mes amis du secondaire et leurs compagnes respectives. Je suis vraiment honoré d'avoir partagé tant d'années avec des gens si extraordinaires, et je souhaite que notre amitié perdure encore longtemps, malgré nos chemins de vie parfois divergents. Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de prospérité pour les années à venir.

Merci à Laurence Whitty-Léveillé pour son amour et son soutien.

Merci aux évaluateurs de ma thèse, messieurs Pat Forgione, Frédéric-Georges Fontaine, Jean-François Morin, et Jean-François Paquin, de m'avoir consacré de votre précieux temps.

Je tiens à remercier les organismes subventionnaires pour leur confiance et leur soutien. Sans subventions nos recherches n'auraient pas pu avoir lieu.

Merci aux Chaires de recherche du Canada, au FRQNT anciennement FQRNT, au CRSNG, à la fondation canadienne pour l'innovation (FCI), au CCVC, Merck Frosst, PROTEO, et finalement à l'Université Laval pour avoir été l'hôte de mes études et pour son soutien important à la recherche.

Abréviations

[Si]	groupement silylé
Ac	acétyl
AIBN	α,α' -azo- <i>bis</i> -isobutyronitrile
Ar	aryle
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butyloxy-carbonyle
cat.	catalytique
cod	1,5-cyclooctadiène
conc.	concentré
Cy	cyclohexyle
Δ	chauffage
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DAST	trifluorure de diéthylamino soufre
dba	dibenzylidène acétone
DCE	1,2-dichloroéthane
DIBAL-H	hydrure de di-isobutylaluminium
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMPU	<i>N,N'</i> -diméthylpropylèneurée
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
équiv.	équivalent(s)
EMIMF (HF) _{2,3}	3-ethyl-1-methylimidazolium oligo hydrogen fluoride
GC	chromatographie en phase gazeuse
HMDS	hexaméthyl-disilazane
HMPA	hexaméthylephosphoramide
HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance
HRMS	spectrométrie de masse haute résolution
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IR	infrarouge
LDA	diisopropylamide de lithium
<i>m</i> -CPBA	acide <i>meta</i> -chloroperbenzoïque
MOMO-	Éther de méthoxyméthyle
MS	spectrométrie de masse ou tamis moléculaire
Ms	méthanesulfonyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzènesulfonimide
NMP	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
NOE	effet overhauser nucléaire
NOESY	<i>nuclear overhauser effect spectroscopy</i>

Nu	nucléophile
Pin	pinacol
ppm	partie par million
<i>p</i> -Tol	<i>p</i> -tolyle
Red-Al	hydrure de sodium et de bis(2-méthoxy-éthoxy)aluminium
RMN	résonance magnétique nucléaire
SPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényl
TA	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TES	triéthylsilyle
Tf	trifluorométhylsulfonyle
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyl
Ts	<i>p</i> -toluènesulfonyle
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
XPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényl

Table des matières

Résumé.....	ii
Abstract.....	iii
Avant-propos	iv
Remerciements.....	viii
Abréviations.....	x
Table des matières	xii
Liste des tableaux.....	xv
List of Tables	xv
Liste des schémas.....	xvi
List of Schemes.....	xxii
Chapitre 1. Introduction.....	1
1.1 L'atome de fluor, ses propriétés physiques et électroniques.....	1
1.2 Généralités sur le fluor dans les composés organiques.....	1
1.3 Revue de la littérature sur les méthodes de synthèse de monofluoroalcènes.....	4
1.3.1 Synthèses des monofluoroalcènes disubstitués	5
1.3.2 Synthèses des monofluoroalcènes trisubstitués.....	12
1.4 Addition d'organolithiens aux β,β -difluorostyrènes- α -silylés	30
1.5 Objectifs	38
Chapitre 2. Stereocontrolled Access to Unsymmetrical 1,1-Diaryl-2-fluoroethenes	40
Résumé.....	41
Abstract	41
2.1 Introduction	41
2.2 Results and Discussion.....	42
2.3 Acknowledgement.....	49
2.4 Annexe	49

2.4.1 Synthèse des précurseurs fluorés.....	49
2.4.2 Réactivité des β,β -difluorostyrènes- α -silylés	51
2.5 Supporting Information Available	56
Chapitre 3. Stereoselective Synthesis of Both Stereoisomers of β -Fluorostyrene Derivatives from a Common Intermediate.....	67
Résumé.....	68
Abstract	68
3.1 Introduction	68
3.2 Results and Discussion.....	70
3.3 Acknowledgement.....	75
3.4 Annexe	75
3.4.1 Précédents de la littérature.....	75
3.4.2 Expériences complémentaires	77
3.5 Supporting Information Available	82
Chapitre 4. Efficient synthesis of silylated 2,2-difluorostyrene derivatives through Suzuki- Miyaura cross-coupling of 2,2-difluoro-1-iodo-1-silylethenes	94
Résumé.....	95
Abstract	95
4.1 Introduction	95
4.2 Results and Discussion.....	97
4.3 Acknowledgement.....	103
4.4 Annexe	104
4.4.1 Expériences complémentaires	104
4.4.2 Utilisation des substrats esters sulfoniques	122
4.5 Experimental	129
Chapitre 5. Conclusion	143
5.1 Conclusions générales.....	143

5.2 Perspectives futures.....144

Liste des tableaux

Tableau 1. Défluoration réductrice non-catalysée	29
Tableau 2. Addition de groupements alkyles par une substitution de fluorure allylique non-catalysée.....	30
Tableau 3. Préparation de Z-1.55 via une procédure séquentielle d'addition d'organolithiens/élimination puis de bromation/désilicobromation	37
Tableau 4. Test de reproductibilité d'addition d'hydrure/élimination.....	52
Tableau 5. Tests de variations des conditions de bromation de l'alcène 2.9a	52
Tableau 6. Essais de conditions de couplages utilisant le palladium sur charbon activé effectués par Laetitia Angers	109
Tableau 7. Conditions de couplage de type Suzuki-Miyaura traditionnelles optimisées avec des acides boroniques ne formant pas les produits désirés	116
Tableau 8. β,β -difluorostyrènes- α -silylés non-accessibles via la méthode de Buchwald..	120

List of Tables

Table 1. Optimization of the Bromination/Desilicobromination Step. ^a	45
Table 2. Formation of 1-Aryl-1-bromo-2-fluoroethenes (2.8) ^a	46
Table 3. Synthesis of 1,1-Diaryl-2-fluoroethenes (3) ^a	47
Table 4. Preparation of silylated 2,2-difluorostyrenes.....	98
Table 5. Preparation of 1-triethylsilyl-2,2-difluorostyrene derivatives	100
Table 6. Preparation of 1-triethylsilyl-2,2-difluorostyrene derivatives under Buchwald's conditions using 2-substituted arylboronic acids.....	103

Liste des schémas

Schéma 1. Composés organiques fluorés retrouvés dans la nature	2
Schéma 2. Catégories de monofluoroalcènes	2
Schéma 3. Monofluoroalcène en tant qu'isostère de la liaison peptidique.....	3
Schéma 4. Exemples de fluoroalcène possédant une activité pharmacologique	4
Schéma 5. Catégories de monofluoroalcènes disubstitués	5
Schéma 6. Réaction d'oléfination de type Wittig de l'ylure de fluorométhylène 1.1	6
Schéma 7. Oléfination de type Wittig-Horner utilisée pour la formation de β -monofluoroalcènes.....	6
Schéma 8. Oléfination de type Julia-Kociensky utilisant une TBT-sulfone ¹⁹	7
Schéma 9. Formation de β -fluoroalcènes par pyrolyse d' α -fluorosulfoxydes ^{21,22}	8
Schéma 10. Élimination β -réductrice des 1,1-dihalo alditols promue par le chlorure de chrome(II) ²³	8
Schéma 11. Réduction d'alcènes 1,1-difluorés avec Red-Al [®]	9
Schéma 12. Synthèse stéréosélective d'alcool monofluoroallylique par réduction au LiAlH ₄	9
Schéma 13. Hydrodéstannylation de fluorovinylstannanes ^{27,28}	10
Schéma 14. Fluoration électrophile des sels de trifluoroborates vinyliques ²⁹	10
Schéma 15. Fluoration assistée par une quantité stoechiométrique de sel d'Ag des acides vinylboroniques avec Selectfluor ^{®30}	11
Schéma 16. Synthèse des (<i>E</i>)- β -fluorostyrènes via un couplage de type Suzuki-Miyaura ³¹	11
Schéma 17. Synthèse d'un monofluoroalcène trisubstitué par réaction d'oléfination de Wittig ^{33,34}	12
Schéma 18. Synthèse de bromofluoroalcènes trisubstitués 1.16 par réaction de Wittig avec formation <i>in situ</i> du sel de phosphonium ³⁶	13
Schéma 19. Oléfination de type Julia-Kocienski utilisant des une BT-sulfone 1.17 menant aux monofluoroalcènes trisubstitués ³⁸	13
Schéma 20. Oléfination de type Julia-Kocienski rapportée par Hu.....	14
Schéma 21. Oléfination de Julia-Kocienki entre TBT-sulfone alkylées 1.19 et aldéhydes..	14
Schéma 22. Synthèse d'amines de Weinreb α -fluorovinyls par oléfination de Julia-Kocienki.....	14

Schéma 23. Synthèse d'esters α,β -insaturés- α -fluorés et d'amides de Weinreb employant les <i>bis</i> -trifluorométhylphényle (BTFP) sulfones 1.21 et 1.22 ⁴¹	15
Schéma 24. Oléfination de Julia-Kocienki utilisant des alkyles-1-phényl-1H-tétrazol-5-yl sulfones 1.23 ⁴²	15
Schéma 25. Réaction d'oléfination entre nitrones et sulfoximines ⁴³	16
Schéma 26. Réaction d'oléfination utilisant l'addition de LiCF ₂ Br aux aldéhydes puis une élimination de l'alcool ⁴⁴	17
Schéma 27. Oléfination d'hydrazone en bromofluoroalcènes terminaux ⁴⁵	17
Schéma 28. Halofluoration-déhydrofluoration d'alcènes	18
Schéma 29. Iodofluoration d'alcynes terminaux	18
Schéma 30. Hydrofluoration d'alcyne catalysée par l'or	19
Schéma 31. Synthèse de l'isomère <i>E</i> du sel de (β -fluorovinyl)iodonium	19
Schéma 32. Synthèse de l'isomère <i>Z</i> du sel de (β -fluorovinyl)iodonium.....	20
Schéma 33. Réduction d'un difluoroalcène géminale par une source d'hydrure	20
Schéma 34. Réduction d'un difluoroalcène géminale utilisant Red-Al [®]	21
Schéma 35. Stannyl, germyl ou silyldésulfonylations radicalaires	21
Schéma 36. Conversion d' α -fluorovinylstannanes aux halogénures α -fluorovinyls correspondants	22
Schéma 37. Couplages de Suzuki des 1-halogéno-1-fluorostyrènes	23
Schéma 38. Conversion de sels de (β -fluorovinyl)iodonium 1.36 à l'iodure correspondant 1.37	23
Schéma 39. Couplage de Suzuki des β -iodo- α -fluoroalcènes	23
Schéma 40. Couplage de type Negishi appliquée aux halogénures de 1-fluorovinyle.....	24
Schéma 41. Couplage de Stille des β -bromo- β -fluorostyrènes 1.38	24
Schéma 42. Couplage de Stille des 1-fluorovinylstannanes	25
Schéma 43. Réaction de type Nozaki-Hiyama-Kishi des (<i>E</i>)-1-bromo-1-fluoroalcènes 1.39	26
Schéma 44. Fluoration des vinylstannanes avec XeF ₂	26
Schéma 45. Fluorodésilylation des allényltriméthylsilanes 1.40	26
Schéma 46. Substitution de fluorure allylique sur un <i>gem</i> -difluorure allylique	27

Schéma 47. Activation de lien C-F allylique par le palladium décrite par le groupe Paquin	27
Schéma 48. Substitution de fluor allylique utilisant la catalyse au rhodium	28
Schéma 49. Découverte de l'addition d'organolithiens aux β,β -difluorostyrènes- α -silylés.	31
Schéma 50. Méthode de Burton	31
Schéma 51. Nouveaux α -iodo- β,β -difluorostyrènes synthétisés via la méthode de Burton .	32
Schéma 52. Synthèse des β,β -difluorostyrènes- α -silylés	32
Schéma 53. Résultats initiaux pour la séquence d'addition d'organolithiens/élimination sur les substrats β,β -difluorostyrènes- α -silylés	33
Schéma 54. Hypothèse mécanistique expliquant la formation généralement majoritaire de l'isomère <i>Z</i> lors d'addition d'organolithiens/élimination sur les substrats β,β -difluorostyrènes- α -silylés	33
Schéma 55. Réaction de bromation/désilicobromation en séquence ⁹⁵	35
Schéma 56. Résultats initiaux : bromation/désilicobromation appliquée aux substrats fluorés	35
Schéma 57. Transformations du bromure vinylique 1.56 catalysées par le palladium	38
Schéma 58. Synthèse de nouveaux α -iodo- β,β -difluorostyrènes selon la méthode de Burton	49
Schéma 59. Synthèse du palladium tetrakistriphénylphosphine inspirée de la méthode de Coulson	50
Schéma 60. Synthèse de β,β -difluorostyrènes- α -silylés 2.12 additionnels	50
Schéma 61. Test d'addition de Superhydrure [®] à 0 °C	51
Schéma 62. Comparaison des mécanismes de bromation après addition d'hydrure ou d'organolithien	53
Schéma 63. Réaction de couplage de type Suzuki-Miyaura à l'issue stéréochimique inattendue	54
Schéma 64. Couplage de type Suzuki-Miyaura menant à un produit contaminé	54
Schéma 65. Couplage de type Suzuki-Miyaura utilisant les conditions développées par le groupe de Fu ¹¹⁴	55
Schéma 66. Deux exemples de synthèse diastéréosélective des (<i>E</i>)- β -fluorostyrènes	76
Schéma 67. Synthèse du (<i>Z</i>)- β -fluorostyrène par irradiation UV et solvolysé	77

Schéma 68. Réduction radicalaire du (<i>E</i>)-bromofluorostyrène 3.12 à l'aide de l'hydruire de tributylétain.....	77
Schéma 69. Conversion de l'iode vinylique en groupement trialkylsilyl avec génération de styrènes indésirables	78
Schéma 70. Séquences d'addition d'hydruire/bromation/désilicobromation infructueuses..	79
Schéma 71. Synthèse de 3.5h <i>via</i> une réduction du lien <i>sp</i> ² C-Br vinylique par une réaction catalysée au palladium	79
Schéma 72. Isomérisation de 3.5c lors de la réduction du lien <i>sp</i> ² C-Br vinylique par une réaction catalysée au palladium	80
Schéma 73. Synthèse de monofluoroalcène trisubstitué <i>via</i> addition d'organolithien/protodésilylation.....	81
Schéma 74. Tentative de synthèse du trifluoroiodoéthane à partir du trifluoroéthanol.....	104
Schéma 75. Synthèses infructueuses de l'iodure vinylique 4.8	104
Schéma 76. Synthèse infructueuse de l'iodure vinylique 4.8 à l'aide d'hydruire de lithium	105
Schéma 77. Addition infructueuse d'hydruire réducteur au substrat 4.9	105
Schéma 78. Tentative de synthèse du vinylsilanol 4.18	105
Schéma 79. Tentative de synthèse du <i>gem</i> -diiodure vinylique 4.19	106
Schéma 80. Tentative de génération de l'acide vinylboronique 4.20	106
Schéma 81. Essai initial de couplage de type Suzuki-Miyaura avec le substrat 4.8	107
Schéma 82. Sensibilité du groupement TMS vinylique dans les conditions de couplage..	107
Schéma 83. Resilylation des produits de protodésilylation	107
Schéma 84. Tentative de couplage de type Suzuki-Miyaura du substrat 4.8 utilisant le palladium sur charbon activé.....	108
Schéma 85. Couplage de type Suzuki-Miyaura du substrat 4.9 utilisant le palladium sur charbon activé.....	108
Schéma 86. Tentative de couplage de Negishi vers 4.1a	110
Schéma 87. Couplages de type Suzuki-Miyaura inspirés des conditions réactionnelles du groupe de Fu sur le substrat 4.8	110
Schéma 88. Conditions de couplage de type Suzuki-Miyaura traditionnelles avec des acides aryleboroniques fonctionnalisés	111

Schéma 89. Conditions de couplage de type Suzuki-Miyaura traditionnelles avec l'acide phénylboronique et le substrat 4.9	111
Schéma 90. Couplages de type Suzuki-Miyaura traditionnels sur le substrat 4.9 avec des acides aryleboroniques fonctionnalisés	112
Schéma 91. Conditions de couplage de type Suzuki-Miyaura traditionnelles modifiées et appliquées au substrat 4.9	113
Schéma 92. Test de l'impact de l'addition d'acétate de palladium sur les couplages de type Suzuki-Miyaura	114
Schéma 93. Diminution de la charge de Pd(PPh ₃) ₄ à 1 mol %	114
Schéma 94. Synthèse du pinacolboronate 4.24	117
Schéma 95. Le pinacolboronate 4.24 dans une réaction de couplage de type Suzuki-Miyaura traditionnelle optimisée	118
Schéma 96. Conditions de couplage des pinacolboronates appliquées sans succès à 4.9 ..	118
Schéma 97. Synthèse du précatalyseur de Buchwald 4.14	118
Schéma 98. Test initial des conditions de couplage de type Suzuki-Miyaura développées par le groupe de Buchwald	119
Schéma 99. Séquence de bromation-désilicobromation utilisée sur un substrat β,β -difluorostyrène- α -silylé.....	121
Schéma 100. Formation inattendue de trifluoroaryléthane 4.16	121
Schéma 101. Sources de fluorures inorganiques utilisées pour la protodésilylation de 4.2f	122
Schéma 102. Synthèse des dérivés esters sulfoniques 4.26-27 du trifluoroéthanol	122
Schéma 103. Tentative de formation des trialkylvinylsilanes 4.28	123
Schéma 104. Tentative de formation du trialkylvinylsilanes 4.29 à partir du trifluoroéthanol	123
Schéma 105. Tentative de formation du trialkylvinylsilanes 4.30 en utilisant l'hydrure de lithium comme base	123
Schéma 106. Formation des trialkylvinylsilanes 4.30 et 4.29	124
Schéma 107. Tentatives de couplage de type Suzuki-Miyaura sur le substrat 4.29	124
Schéma 108. Tentatives de couplage traditionnel modifié de type Suzuki-Miyaura sur le substrat 4.29	125

Schéma 109. Conditions de couplage de type Suzuki-Miyaura utilisant le palladium sur charbon activé sur le substrat 4.30	125
Schéma 110. Conditions de couplages de la littérature compatibles avec des vinylsilanes testées sur le substrat 4.29	126
Schéma 111. Conditions de couplage de type Suzuki-Miyaura développées par le groupe de Fu appliquées au substrat 4.29	126
Schéma 112. Conditions réactionnelles du groupe de Hong appliquées à 4.30	126
Schéma 113. Addition d'hydrure et d'organolithien au substrat 4.30	127
Schéma 114. Synthèse de substrats esters vinyliques 4.33 et 4.34	127
Schéma 115. Synthèse du pré-catalyseur 4.35 ¹⁵⁷	128
Schéma 116. Tentatives de couplage du substrat 4.34 ou de tosylate de trifluoroéthanol 4.27 avec l'acide phénylboronique	128
Schéma 117. Tentatives de couplage du substrat 4.27 utilisant le pré-catalyseur 4.35	129
Schéma 118. Synthèse des produits β,β -difluorostyrènes- α -silylés à partir des produits de couplage de type 4.36	129
Schéma 119. Résumé des synthèses diastéréosélectives de monofluoroalcènes développées par le laboratoire Paquin	143
Schéma 120. Méthode alternative de synthèse des monofluoroalcènes trisubstitués.....	144
Schéma 121. Sels de lithium en tant qu'additifs pour la réaction d'addition d'organolithiens β,β -difluorostyrènes- α -silylés ¹⁶¹	144
Schéma 122. Effet observé sur les réactions d'addition d'organolithiens ou d'hydrure au substrat 5.2 lors d'ajout de sels de lithium.....	145
Schéma 123. Effet observé sur les réactions d'addition d'organolithiens au substrat 5.3 lors d'un ajout de sels de lithium	146
Schéma 124. Vers la synthèse des monofluoroalcènes alkylesubstitués	147
Schéma 125. Synthèse de monofluoroalcène utilisant des substrats esters sulfoniques dérivés du trifluoroéthanol.....	148

List of Schemes

Scheme 1. Stereoselective Approach to 1,1-Diaryl-2-fluoroethenes.....	43
Scheme 2. Initial Results	44
Scheme 3. Stereoselective Approaches to Both Isomers of β -fluorostyrenes	71
Scheme 4. Synthesis of <i>trans</i> - β -Fluorostyrene Derivatives ^{a,b}	72
Scheme 5. Mechanistic Hypothesis	73
Scheme 6. Synthesis of <i>cis</i> - β -Fluorostyrene Derivatives ^{a,b}	74
Scheme 7. Diels-Alder of Both Isomers of β -Fluorostyrene with 1,3-Diphenylisobenzofuran	75
Scheme 8. Various monofluoroalkenes accessible from silylated 2,2-difluorostyrene derivatives.....	96
Scheme 9. Synthetic approaches to silylated 2,2-difluorostyrene derivatives.....	96
Scheme 10. Preparation of 2,2-difluoro-1-iodo-1-silylethenes 4.8-11	98
Scheme 11. Transformations of silylated 2,2-difluorostyrene derivative 4.2f	102

Chapitre 1. Introduction

1.1 L'atome de fluor, ses propriétés physiques et électroniques¹

L'atome de fluor a la configuration électronique suivante : ($1s^2, 2s^2, 2p^5$). Ceci, combiné à son petit rayon atomique (1,47 sur l'échelle de Van der Waals, comparé à 1,20 pour H, 1,70 pour C, et 1,52 pour O) et à son électronégativité de 3,98 sur l'échelle de Pauling, fait en sorte que le fluor forme la liaison la plus forte que le carbone peut faire avec un autre atome (soit 486 KJ/mol, versus 414 KJ/mol pour C-H et 348 KJ/mol pour C-C). Cela est dû au caractère fortement ionique de la liaison C-F qui reste, malgré tout, une liaison covalente. Puisque le fluor a une taille relativement petite et une carence d'un électron dans ses orbitales de valence, il forme des interactions caractérisées par un excellent recouvrement de ses orbitales $2s$ et $2p$ avec celles du carbone (de niveau d'énergie similaire). Une autre propriété marquante du fluor par rapport aux autres halogènes est sa faible polarisabilité ($0,557 \times 10^{-24} \text{ cm}^{-3}$, versus 0,667 pour H, 2,18 pour Cl, 3,05 pour Br et 4,7 pour I).

Toutes ces caractéristiques particulières, et parfois même extrêmes, comparées aux autres atomes du tableau périodique, expliquent que la présence d'un atome de fluor a un impact important sur les propriétés physiques et chimiques des composés organiques fluorés. Ces effets seront abordés aux sections appropriées de cette thèse.

1.2 Généralités sur le fluor dans les composés organiques

Il n'y a que 18 composés organiques fluorés naturels (biotiques) rapportés dans la littérature, par opposition à plus de 3500 composés organiques halogénés naturels.² Ainsi, la plupart des composés organiques fluorés doivent être synthétisés par l'homme.

¹ (a) Hiyama, T. dans *Organofluorine Compounds; Chemistry and Applications*, Yamamoto, H. (Éd.), Springer, 2000. (b) Kirsch, P. dans *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, Wiley-VCH: Weinheim, 2004.

² Deng, H.; O'Hagan, D.; Schaffrath, C. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 773.

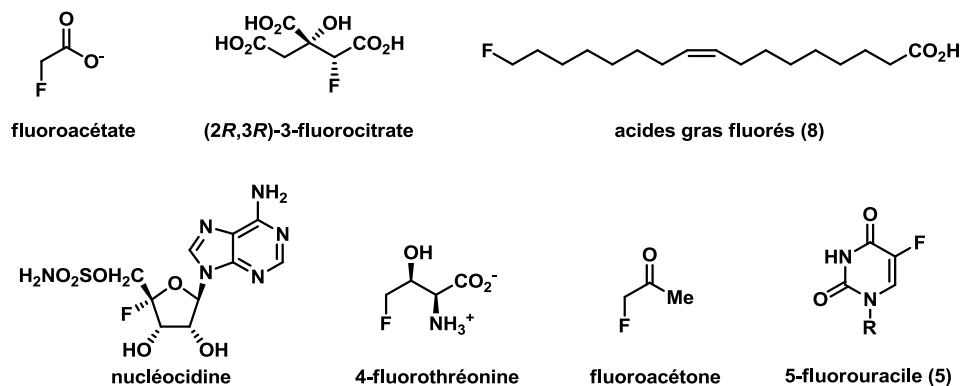


Schéma 1. Composés organiques fluorés retrouvés dans la nature

Un motif fluoré particulièrement intéressant est le motif monofluoroalcène. Il importe de préciser qu'il existe 3 catégories de monofluoroalcènes : les monofluoroalcènes disubstitués, trisubstitués et tétrasubstitués (Schéma 2).

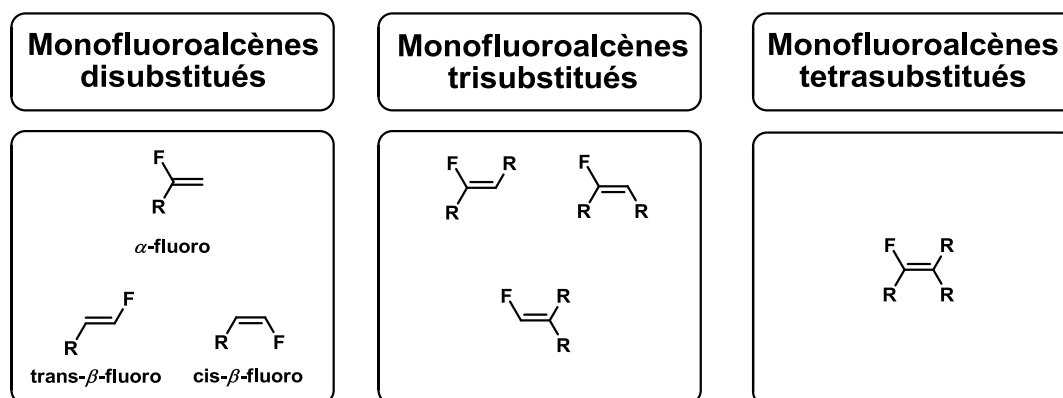


Schéma 2. Catégories de monofluoroalcènes

Certains monofluoroalcènes sont reconnus comme pouvant être utilisés en tant qu'isostères de la liaison peptidique (Schéma 3).³ Ils représentent une mimique plus fiable au niveau

³ (a) Taguchi T. et Yanai H. dans *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Ojima, I., Éd.; Blackwell Publishing Inc., **2009**, 257. (b) Dutheuil, G.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecoucke, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1290. (c) Couve-Bonnaire, S.; Cahard, D.; Pannecoucke, X. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1151. (d) Niida, A.; Tomita, K.; Mizumoto, M.; Tanigaki, H.; Terada, T.; Oishi, S.; Otaka, A.; Inui, K.; Fujii, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 613. (e) Abraham, R. J.; Ellison, S. L. R.; Schonholzer, P.; Thomas, W. A. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2101. (f) Wipf, P.; Henninger, T. C.; Geib, S. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6088. (g) Welch, J. T.; Lin, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 291. (h) Dugave, C.; Demange, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2475. (i) Allmendinger, T.; Furet, P.; Hungerbuhler, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7297.

stérique et au niveau électronique du lien amide que les alcènes, qui sont aussi connus pour être parfois utilisés en tant qu'isostère du lien amide.

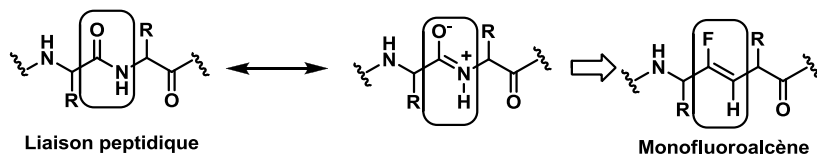


Schéma 3. Monofluoroalcène en tant qu'isostère de la liaison peptidique

Il n'est donc pas surprenant que certains monofluoroalcènes soient des composés bioactifs. Le Schéma 4 démontre quelques exemples de produits bioactifs contenant le motif monofluoroalcène.⁴ Des monofluoroalcènes di-, tri- et tétrasubstitués possèdent une activité pharmacologique variée, allant d'agents anti-bactériens^{5,6} aux agents anticancéreux,^{7,8} en passant par l'inhibiteur de fusion du VIH⁹ et les composés anti-diabétiques.^{10,11}

⁴ Landelle, G.; Bergeron, M.; Turcotte-Savard, M.-O.; Paquin, J.-F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2867.

⁵ Sciotti, R. J.; Pliushchev, M.; Wiedeman, P. E.; Balli, D.; Flamm, R.; Nilius, A. M.; Marsh, K.; Stolarik, D.; Jolly, R.; Ulrich, R.; Djuric, S. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2121.

⁶ Asahina, Y.; Iwase, K.; Iinuma, F.; Hosaka, M.; Ishizaki, T. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3194.

⁷ Osada, S.; Sano, S.; Ueyama, M.; Chuman, Y.; Kodama, H.; Sakaguchi, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 605.

⁸ Kanazawa, J.; Takahashi, T.; Akinaga, S.; Tamaoki, T.; Okabe, M. *Anti-Cancer Drugs* **1998**, *9*, 653.

⁹ Oishi, S.; Kamitani, H.; Kodera, Y.; Watanabe, K.; Kobayashi, K.; Narumi, T.; Tomita, K.; Ohno, H.; Naito, T.; Kodama, E.; Matsuoka, M.; Fujii, N. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2872.

¹⁰ Edmondson, S. D.; Wei, L.; Xu, J.; Shang, J.; Xu, S.; Pang, J.; Chaudhary, A.; Dean, D. C.; He, H.; Leiting, B.; Lyons, K. A.; Patel, R. A.; Patel, S. B.; Scapin, G.; Wu, J. K.; Beconi, M. G.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2409.

¹¹ Deng, T.; Shan, S.; Li, Z. B.; Wu, Z. W.; Liao, C. Z.; Ko, B.; Lu, X. P.; Cheng, J.; Ning, Z. Q. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, *28*, 1192.

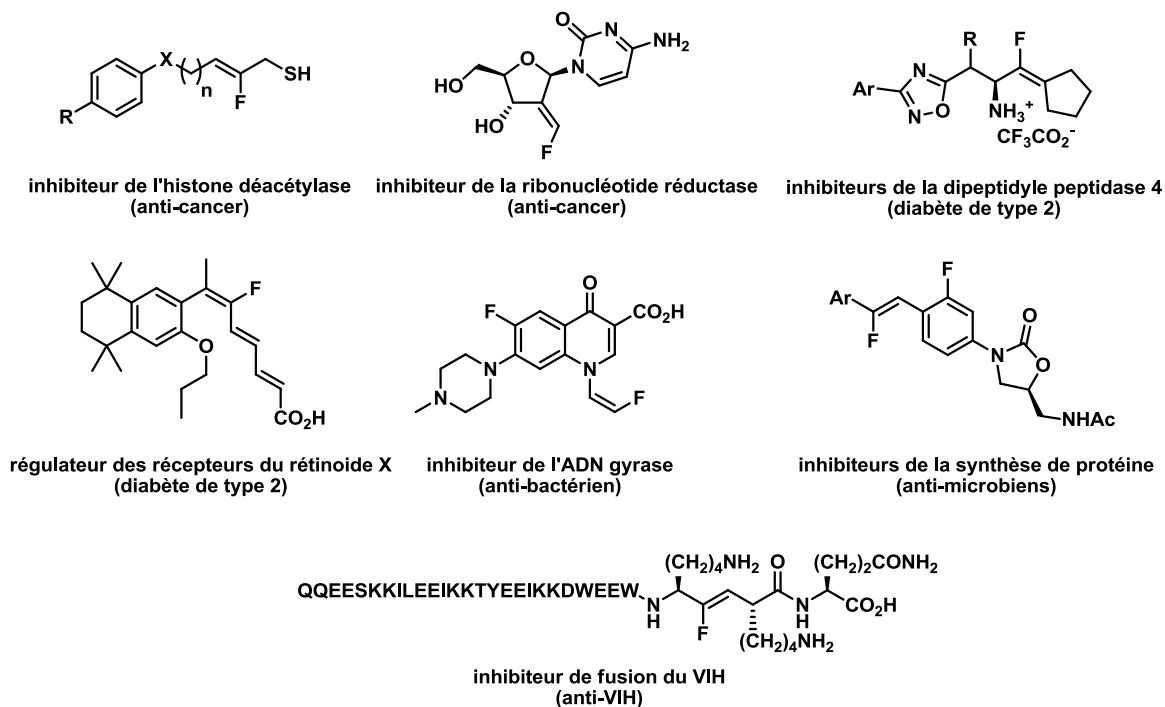


Schéma 4. Exemples de fluoroalcène possédant une activité pharmacologique

En tout, 30 à 40 % des composés organiques utilisés en agrochimie contiennent au moins un atome de fluor. Cette proportion est de 20 à 25 % dans l'industrie pharmaceutique.¹² Il importe donc d'avoir des méthodes de synthèse sélectives et efficaces menant aux molécules organiques fluorées. C'est la raison pour laquelle le laboratoire Paquin s'intéresse au développement de nouvelles méthodes d'accès aux composés organiques fluorés.

1.3 Revue de la littérature sur les méthodes de synthèse de monofluoroalcènes

Voici un résumé des méthodes d'accès existantes menant aux monofluoroalcènes di- et trisubstitués. Cette section n'est pas une revue complète de la littérature, mais couvre bien la plupart des méthodes d'intérêt en ce qui a trait au reste des travaux présentés aux chapitres suivants.

¹² Thayer, A. M. *Chem. Eng. News*, **2006**, 84, 15.

1.3.1 Synthèses des monofluoroalcènes disubstitués

Il existe 2 types de monofluoroalcènes disubstitués. Les α -fluoroalcènes ou les β -fluoroalcènes disubstitués (Schéma 5). Dans le contexte des travaux du laboratoire Paquin, décrits au chapitre 3, seuls les β -monofluoroalcènes disubstitués étaient ciblés. Ainsi, cette section ne traitera que de quelques méthodes de synthèse existantes avant la parution de l'article présenté au chapitre 3. Certaines méthodes menant aux acrylates d'alkyles ou aux acrylonitriles seront volontairement omises puisque ces produits fluorés sont différents des cibles du laboratoire Paquin.¹³

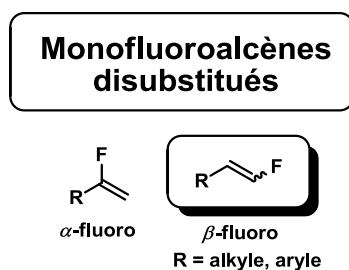


Schéma 5. Catégories de monofluoroalcènes disubstitués

Les oléfinations de type Wittig sont la première catégorie de réactions traitées dans cette section. La synthèse de monofluoroalcènes terminaux en utilisant des réactions d'oléfination de type Wittig a été bien développée par le passé, mais les réactions donnent fréquemment des rendements modérés et de mauvaises sélectivités.¹⁴ En 1969, Schlosser a rapporté que l'ylure de fluorométhylène **1.1** pouvait réagir avec divers aldéhydes pour former les β -fluorostyrènes (rendements modestes et des ratios diastéréoisomériques *E/Z* de 50 : 50) (Schéma 6).¹⁵ Par contre, l'utilisation du fluorure de perchlore (FCIO₃), un réactif extrêmement dangereux et explosif, est nécessaire pour effectuer la synthèse de l'ylure fluoré. Dans le même ordre d'idées, Schlosser et Christmann ont aussi rapporté la

¹³ Les méthodes de synthèse d' α -monofluoroalcènes ou d'acrylates d'alkyles et d'acrylonitriles, ainsi que les méthodes jugées moins performantes ou pertinentes en ce qui concerne les monofluoroalcènes trisubstitués, sont résumées dans la revue de littérature citée à la référence 4. Les monofluoroalcènes tétrasubstitués ne seront pas abordés, mais se retrouvent, eux aussi, décrits en détails dans une section de la revue mentionnée ci-dessus.

¹⁴ Pour des exemples, voir : a) Burton, D. J.; Greenlimb, P. E. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2796. b) El-Khoury, M.; Wang, Q.; Schlosser, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9047. c) Wang, Q.; Wei, H. X.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3263.

¹⁵ Schlosser, M.; Zimmermann, M. *Synthesis* **1969**, 75.

préparation de fluoroalcènes à partir de β -oxydoylure en utilisant FCIO_3 afin de préparer l'ylure fluoré et d'induire le réarrangement formant les produits désirés.¹⁶ Plus tard, Burton et Wiemers ont découvert que l'utilisation du DAST avec le sel d'hydroxyméthyltriphenylphosphonium tétrafluoroborate permet un accès plus sûr, plus propre et efficace aux sels de tétrafluoroborate des ylures de fluorométhylène.¹⁷

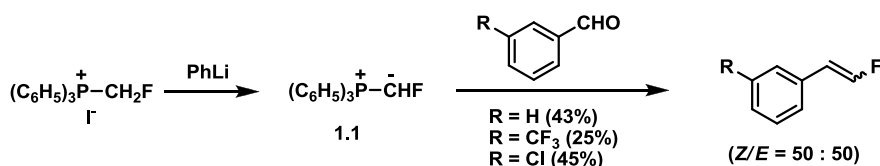


Schéma 6. Réaction d'oléfination de type Wittig de l'ylure de fluorométhylène **1.1**

L'oléfination de type Wittig-Horner a elle aussi été une méthode de choix pour la formation de β -monofluoroalcènes. Van der Gen rapporte l'utilisation de l'oxyde de (fluorométhyle)diphénylphosphane **1.2**.¹⁸ Ce réactif est préparé à partir de (diphénylphosphino)méthyle *p*-toluènesulfonate et de fluorure de potassium. L'ylure réagit avec des aldéhydes aliphatiques ou aromatiques pour former les oxydes (α -fluoro- β -hydroxyalkyl)phosphane avec une faible diastéréosélectivité (ratio = 1 : 1 à 3 : 1). Les diastéréoisomères sont souvent séparables par chromatographie sur gel de silice et peuvent être convertis en fluoroalcènes par traitement avec NaHMDS (Schéma 7).

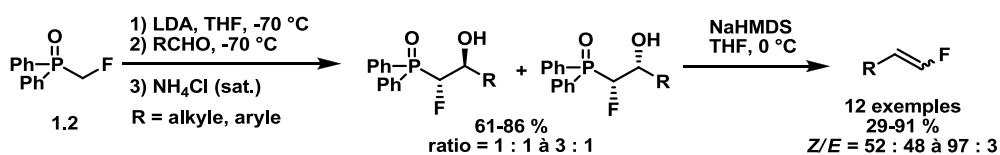


Schéma 7. Oléfination de type Wittig-Horner utilisée pour la formation de β -monofluoroalcènes

Récemment, Hu et collaborateurs ont rapporté une oléfination du type Julia-Kociensky pouvant servir de méthode efficace de préparation des monofluoroalcènes terminaux.¹⁹ Parmi les différentes hétéroarylsulfones testées, la 1-*t*-Bu-1*H*-tétrazol-5-yl fluorométhyle

¹⁶ Schlosser, M.; Christmann, K.-F. *Synthesis* **1969**, 38.

¹⁷ Burton, D. J.; Wiemers, D. M. *J. Fluorine Chem.* **1985**, 27, 85.

¹⁸ Van Steenis, J. H.; van der Gen, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 897.

¹⁹ Zhu, L. G.; Ni, C. F.; Zhao, Y. C.; Hu, J. B. *Tetrahedron* **2010**, 66, 5089.

sulfone **1.3** a semblé être le synthon fluorométhylidène le plus efficace pour effectuer la synthèse des β -monofluoroalcènes avec de bons rendements et des sélectivités *Z/E* basses (Schéma 8). Une bonne sélectivité peut être obtenue pour chaque isomère à l'aide d'un choix approprié de conditions réactionnelles (solvant, température, base, additifs, etc.). Par exemple, la réaction du 2-naphthaldéhyde avec un système de solvants polaires (DMF/HMPA, 2 : 1) à -78 °C fournit un ratio de 75 : 25 en faveur de l'isomère *E* (ratio qui est plutôt de 42 : 58 dans le THF), alors qu'un système de solvant moins polaire (éther-toluène, 1 : 2) donne principalement l'isomère *Z*.¹⁹ En 2010, Olah et Prakash ont rapporté une oléfination de type Julia-Kociensky en conditions douces avec une monofluorométhyle arylsulfone permettant la préparation de monofluoroalcènes en tant que mélange d'isomères.²⁰ Les aromatiques fonctionnalisés, les hétérocycles, de même que les aldéhydes aliphatiques sont tolérés.

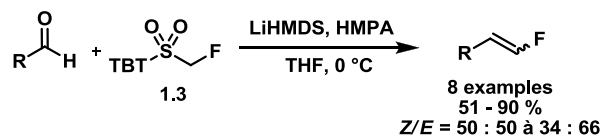


Schéma 8. Oléfination de type Julia-Kociensky utilisant une TBT-sulfone¹⁹

La préparation de β -monofluoroalcènes par élimination de groupe sulfoxyde à partir d' α -fluoroalkyle sulfoxydes a été largement utilisée même si cette élimination nécessite souvent des conditions dures. La pyrolyse des α -fluorosulfoxydes **1.6** a formé des mélanges d'isomères de β -fluoroalcènes avec des rendements variables entre 62 et 95 % (Schéma 9).^{21,22} Ces α -fluorosulfoxydes sont obtenus par alkylation du fluorométhylsulfoxyde **1.4**²¹ ou après fluoration du dithioacétal **1.5** avec HgF₂ et traitement subséquent au *m*-CPBA.²²

²⁰ Prakash, G. K. S.; Shakhmin, A.; Zibinsky, M.; Ledneczki, I.; Chacko, S.; Olah, G. A. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1192.

²¹ Reutrakul, V.; Rukachaisirikul, V. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 725.

²² Purrington, S. T.; Pittman, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3901.

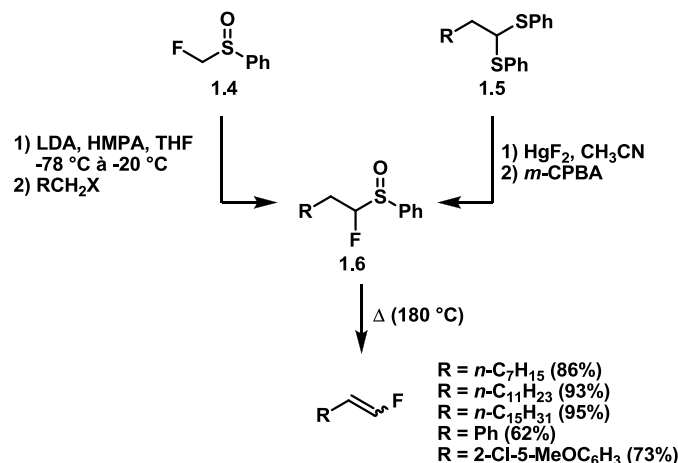


Schéma 9. Formation de β -fluoroalcènes par pyrolyse d' α -fluorosulfoxydes^{21,22}

Une solution intéressante au problème de régiosélectivité a été rapportée par Leon, Suarez et collaborateurs, qui utilisent une élimination β -réductrice des 1,1-dihalo alditols **1.7** promue par le chlorure de chrome(II) (Schéma 10).²³ Cette méthode est limitée aux composés *gem*-dihalo, qui sont accessibles en 2 étapes à partir d'hydrates de carbone. La réaction est compatible avec les fonctionnalités présentes dans les alditols de départ en plus de ne pas affecter les centres stéréogéniques. Les β -fluoroalcènes **1.8** sont ainsi préparés avec de bons rendements (79-99 %) mais les sélectivités *Z/E* sont, au mieux, basses.

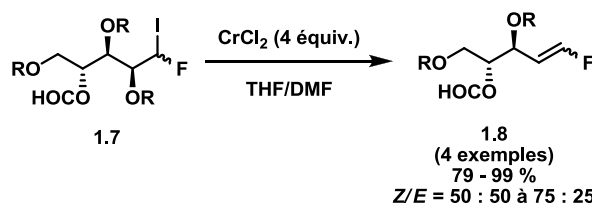


Schéma 10. Élimination β -réductrice des 1,1-dihalo alditols promue par le chlorure de chrome(II)²³

Les alcènes 1,1-difluorés sont des substrats adéquats pour les réactions d'addition/élimination. Ils peuvent, par exemple, réagir avec diverses sources d'hydrure ce qui permet le remplacement d'un des atomes de fluor vinylique par un atome d'hydrogène. En 1979, le groupe de Burton rapporte la réduction d'alcènes 1,1-difluorés **1.9** avec Red-

²³ Leon, E. I.; Paz, N. R.; Riesco-Fagundo, C.; Suarez, E. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10706.

Al[®] comme méthode pour accéder aux β -fluoroalcènes avec de bonnes stéréosélectivités ($E/Z = 83 : 17$ à $93 : 7$, Schéma 11).²⁴

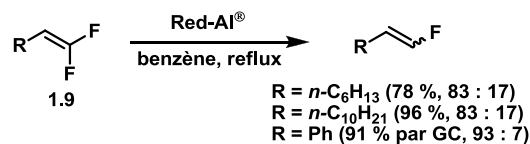


Schéma 11. Réduction d'alcènes 1,1-difluorés avec Red-Al[®]

Des travaux plus récents de Tellier, Sauvêtre et collaborateurs ont démontré qu'un traitement des alcools allyliques 3,3-difluorés **1.10** avec le méthyllithium suivi d'une réduction avec LiAlH₄ ont permis la synthèse stéréosélective d'alcool monofluoroallylique **1.11** ($E/Z = 95 : 5$, Schéma 12)^{25,26} avec des rendements bruts estimés de 80 à 90 %. Ces β -fluoroalcènes sont instables puisqu'ils subissent une migration allylique. Toutefois, des transformations synthétiques subséquentes sont possibles si les produits bruts sont utilisés rapidement.

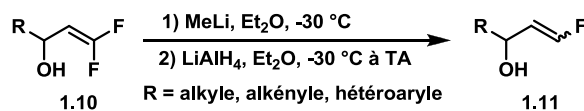


Schéma 12. Synthèse stéréosélective d'alcool monofluoroallylique par réduction au LiAlH₄

Les fluorovinylstannanes **1.12** peuvent subir une hydrodéstannylation en présence de méthoxyde de sodium dans un mélange méthanol/THF,²⁷ ou simplement lors d'un reflux dans l'acide chlorhydrique 6 N.²⁸ Dans chacun des cas, les (*Z*)- β -fluoroalcènes sont obtenus avec rétention de configuration et de bons rendements (Schéma 13).

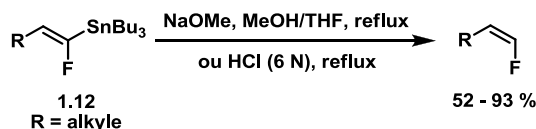
²⁴ Hayashi, S.; Nakai, T.; Ishikawa, N.; Burton, D. J.; Nae, D. G.; Kesling, H. S. *Chem. Lett.* **1979**, 983.

²⁵ Tellier, F.; Sauvetre, R. *Tetrahedron. Lett.* **1995**, 36, 4223.

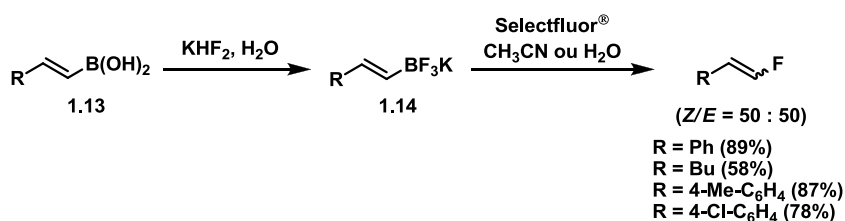
²⁶ Tellier, F.; Sauvetre, R. *J. Fluorine Chem.* **1996**, 76, 181.

²⁷ McCarthy, J. R.; Huber, E. W.; Le, T.-B.; Laskovics, F. M.; Matthews, D. P. *Tetrahedron* **1996**, 52, 45.

²⁸ Berkowitz, D. B.; De la Salud-Bea, R.; Jahng, W.-J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1821.

Schéma 13. Hydrodéstannylation de fluorovinylstannanes^{27,28}

En 1997, Olah et collaborateurs ont rapporté une méthode pratique de synthèse non-sélective des β -fluoroalcènes par fluoration électrophile des sels de trifluoroborates vinyliques.²⁹ Alors que la réaction du Selectfluor[®] avec les acides vinyloboroniques **1.13** est lente et que les produits sont contaminés par des produits secondaires non-fluorés, les sels de trifluoroborates vinyliques (*E*)-**1.14** ont donné les β -fluoroalcènes correspondants avec de bons rendements. Toutefois, la perte de stéréochimie est complète (Schéma 14).

Schéma 14. Fluoration électrophile des sels de trifluoroborates vinyliques²⁹

Plus récemment, le groupe de Ritter a découvert la fluoration assistée par une quantité stoechiométrique de sel d'argent des acides vinyloboroniques **1.13** avec Selectfluor[®] (Schéma 15).³⁰ En comparaison avec les travaux d'Olah, une rétention complète de stéréochimie est ici observée, ce qui est dû à la présence de métal de transition qui permet une séquence de transmétallation stéréospécifique/fluoration/élimination réductrice. Toutefois, seulement deux exemples de monofluoroalcènes disubstitués et un seul exemple trisubstitué sont représentés dans leur article, puisque la grande majorité des autres exemples sont des acides aryle et hétéroarylboroniques.

²⁹ Petasis, N. A.; Yudin, A. K.; Zavialov, I. A.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Synlett* **1997**, 606.

³⁰ Furuya, T.; Ritter, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2860.

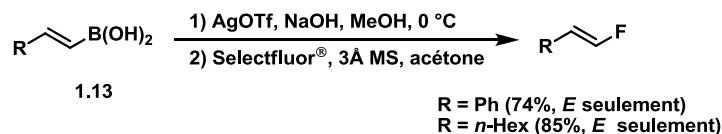


Schéma 15. Fluoruration assistée par une quantité stoechiométrique de sel d'Ag des acides vinylboroniques avec Selectfluor^{®30}

Un exemple de synthèse de β -fluorostyrène à partir d'halogénure vinylique via une séquence d'échange halogène-lithium/fluoruration électrophile est aussi représenté à la section 3.4.1.

Finalement, une méthode tout récemment publiée par Hong permet de synthétiser des (*E*)- β -fluorostyrènes purs en 4 étapes à partir du trifluoroéthanol. Tout d'abord, le tosylate d'énol **1.16** est formé en 3 étapes et l'isomère *E* est isolé de l'isomère *Z*, puis un couplage de type Suzuki-Miyaura est effectué pour donner les (*E*)- β -fluorostyrènes avec d'excellents rendements et rétention de la configuration (Schéma 16).³¹

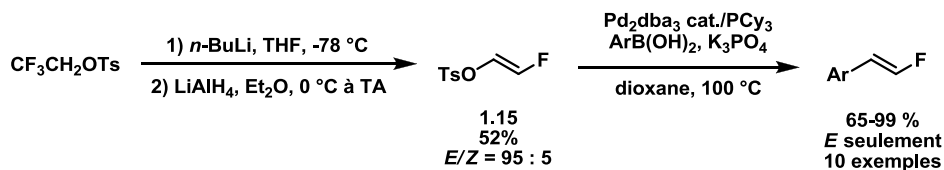


Schéma 16. Synthèse des (*E*)- β -fluorostyrènes via un couplage de type Suzuki-Miyaura³¹

En conclusion pour cette section, il est important de noter que le motif β -fluoroalcène disubstitué est difficile à synthétiser avec de bons rendements et un bon contrôle de la stéréochimie. Les méthodes de synthèse les plus efficaces en terme de haute sélectivité et de bons rendements s'avèrent être l'addition/élimination à l'aide d'hydrure sur les motifs 1,1-difluoroalcène, la fluoruration électrophile d'alcènes métallés et le couplage de synthons fluorés avec rétention de la stéréochimie.

³¹ Zhang, H.; Zhou, C. B.; Chen, Q. Y.; Xiao, J. C.; Hong, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 560.

1.3.2 Synthèses des monofluoroalcènes trisubstitués

Cette section consiste en un bref résumé de méthodes de la littérature permettant d'accéder aux monofluoroalcènes trisubstitués. Plusieurs méthodes menant à des motifs trop précis (acrylates, acrylonitriles, alcènes faisant partie d'un cycle...) ou ne donnant pas de bons rendements ont été volontairement omises.⁴

Les premiers exemples de synthèse de fluoroalcènes trisubstitués par une réaction de Wittig ont été rapportés par Schlosser en 1969.^{15,32} L'ylure était préparé avec FCIO_3 , mais cette limitation synthétique a été contournée par l'utilisation de $(\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{F})\text{BF}_4$, un sel de phosphonium qui est synthétisé en 2 étapes avec un rendement élevé.¹⁷ Ce réactif reste, de nos jours, une solution de choix pour la synthèse de monofluoroalcènes trisubstitués terminaux au départ de cétones (Schéma 17).^{33,34}

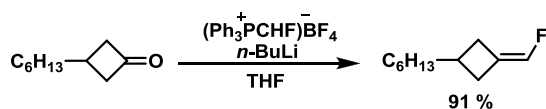


Schéma 17. Synthèse d'un monofluoroalcène trisubstitué par réaction d'oléfination de Wittig^{33,34}

De manière similaire, des bromofluoroalcènes terminaux peuvent être synthétisés par une réaction de Wittig assistée par le zinc qui procède par la formation du sel de phosphonium *in situ*.³⁵ Pannecoucke et ses collaborateurs ont plus tard remplacé la poudre de zinc activée par le diéthylzinc pour augmenter le rendement des réactions d'aldéhydes ou de cétones non-activées, même si les bromofluoroalcènes **1.16** sont alors obtenus avec des sélectivités *E/Z* modérées (Schéma 18).³⁶ Des protocoles de résolution peuvent permettre l'obtention des deux isomères séparés, moyennant un rendement moins élevé.³⁶

³² Schlosser, M.; Christmann, K. F. *Synthesis* **1969**, *1*, 38.

³³ Du, Z.; Haglund, M. J.; Pratt, L. A.; Erickson, K. L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8880.

³⁴ Roversi, E.; Scopelliti, R.; Solari, E.; Estoppey, R.; Vogel, P.; Brana, P.; Menendez, B.; Sordo, J. A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1336.

³⁵ Burton, D. J.; Yang Z. Y.; Qiu, W. M. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1641.

³⁶ Lei, X. S.; Dutheuil G.; Pannecoucke X.; Quirion, J. C. *Org Lett.* **2004**, *6*, 2101.

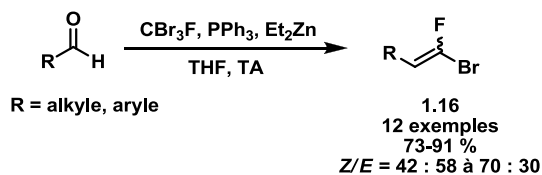


Schéma 18. Synthèse de bromofluoroalcènes trisubstitués **1.16** par réaction de Wittig avec formation *in situ* du sel de phosphonium³⁶

L'oléfination de type Julia-Kocienski est une réaction couramment utilisée pour la synthèse d'alcènes.³⁷ En 2003, Lequeux, Pazenok et collaborateurs ont rapporté la synthèse de fluoroalcènes inspirée par la procédure de Julia en utilisant la 2-(1-fluoroéthyl)sulfonyl-1,3-benzothiazole (**1.17**, une BT-sulfone). Cette méthode permet la formation de fluoroalcènes tri- et tétrasubstitués (rendements bons à modérés), bien que des sélectivités *Z/E* faibles sont rapportées (Schéma 19).³⁸

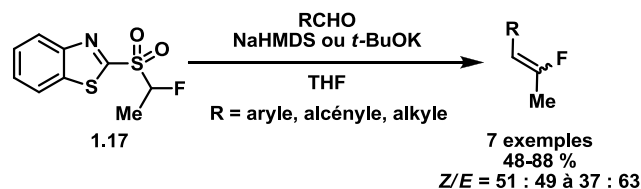


Schéma 19. Oléfination de type Julia-Kocienski utilisant des une BT-sulfone **1.17** menant aux monofluoroalcènes trisubstitués³⁸

Depuis les premiers exemples d'oléfination de Julia-Kocienski utilisant des sulfones fluorées, plusieurs améliorations ont été décrites par divers groupes de recherche.³⁹ L'utilisation de 1-*tert*-butyl-1H-tétrazol-5-yl fluorométhylsulfone **1.18** en tant que réactif pour la fluorooléfination de Julia-Kocienski a récemment été décrite par le groupe de Hu.¹⁹ Des monofluoroalcènes terminaux ont été synthétisés en faisant réagir des cétones avec la TBT-sulfone **1.18**, donnant ainsi accès aux monofluoroalcènes trisubstitués avec des rendements bons à modérés, bien que les sélectivités *Z/E* observées restent modérées (Schéma 20).

³⁷ Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2563.

³⁸ Chevie, D.; Lequeux, T.; Demoute, J. P.; Pazenok, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8127.

³⁹ a) Zajc, B.; Kumar R. *Synthesis* **2010**, 1822. b) Aissa, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1831.

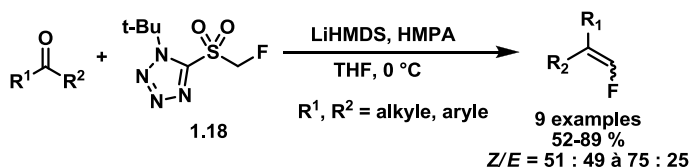
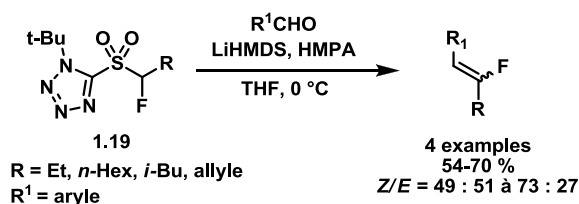
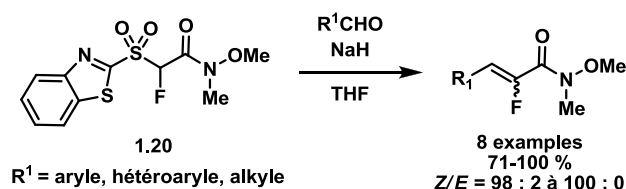


Schéma 20. Oléfination de type Julia-Kocienski rapportée par Hu

L'alkylation de la TBT-sulfone (**1.18** vers **1.19**) et son utilisation subséquente dans une oléfination de type Julia-Kocienski avec des aldéhydes permet la formation de monofluoroalcènes trisubstitués avec des rendements modérés à acceptables avec peu ou pas de stéréosélectivité (Schéma 22).¹⁹

Schéma 21. Oléfination de Julia-Kocienski entre TBT-sulfone alkylées **1.19** et aldéhydes

En 2009, le groupe de Zajc a développé la synthèse d'amides de Weinreb α -fluorovinyles en utilisant une sulfone portant un groupe benzothiazolyle (BT) **1.20**.⁴⁰ Des conditions réactionnelles utilisant l'hydrure de sodium dans le THF à température pièce ont permis la condensation *Z*-sélective des BT-sulfones **1.20** avec divers aldéhydes (Schéma 22).

Schéma 22. Synthèse d'amides de Weinreb α -fluorovinyles par oléfination de Julia-Kocienski

Najera et ses collaborateurs ont rapporté la synthèse d'esters α,β -insaturés- α -fluorés et d'amides de Weinreb en employant des *bis*-trifluorométhylphényle (BTFP) sulfones (**1.21**

⁴⁰ Ghosh A. K.; Banerjee S.; Sinha S.; Kang S. B.; Zajc B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3689.

et **1.22**). Les esters sont formés avec des rendements variables (modérés à excellents) et généralement de bonnes sélectivités en faveur de l'isomère *Z*. Quant aux amides de Weinreb, elles sont obtenues avec des rendements modérés quoique la formation exclusive de l'isomère *Z* est observée (Schéma 23).⁴¹

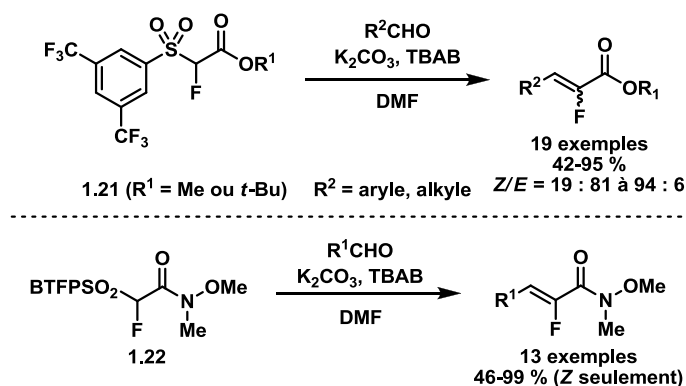


Schéma 23. Synthèse d'esters α,β -insaturés- α -fluorés et d'amides de Weinreb employant les bis-trifluorométhylphényle (BTFP) sulfones **1.21** et **1.22**⁴¹

Le groupe de Zajc a utilisé des alkyles-1-phényl-1H-tétrazol-5-yl sulfones (PT-sulfones, **1.23**) pour l'oléfination de type Julia-Kocienski d'aldéhydes (Schéma 24).⁴² La stéréosélectivité de la réaction dépend fortement de la structure de l'aldéhyde et de la sulfone de départ. Le remplacement de la base par KHMDS permet la réaction à des températures aussi basses que $-60\text{ }^\circ\text{C}$ à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Dans certains cas, il est même possible de moduler la stéréosélectivité en modifiant les conditions réactionnelles. Les produits sont tout de même obtenus avec de bons rendements.

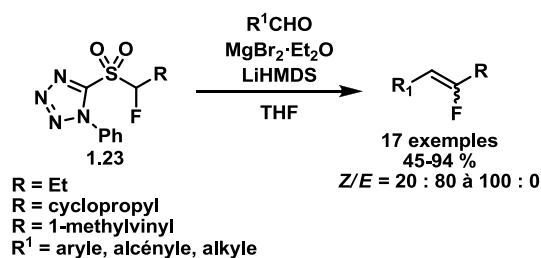


Schéma 24. Oléfination de Julia-Kocienski utilisant des alkyles-1-phényl-1H-tétrazol-5-yl sulfones **1.23**⁴²

⁴¹ Alonso D. A.; Fuensanta M.; Gomez-Bengoia E.; Najera C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1823.

⁴² Ghosh, A. K.; Zajc, B. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8531.

Zhang et ses collaborateurs ont décrit la réaction des sulfoximines **1.24** (équivalents de sulfoxydes) avec des nitrones **1.25** (équivalents d'aldéhydes) (Schéma 25). Cette réaction est avantageuse car l'élimination des portions soufrées et azotées prend place spontanément pour former les fluoroalcènes arylesubstitués. Toutefois, la préparation des sulfoximines et des nitrones peut prendre plusieurs étapes.⁴³

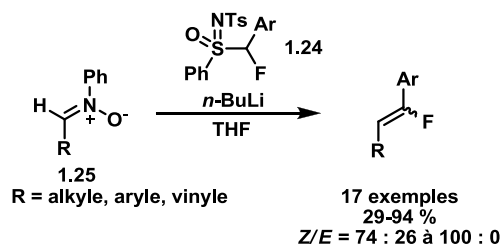


Schéma 25. Réaction d'oléfination entre nitrones et sulfoximines⁴³

En 1998, Shimizu et ses collaborateurs ont rapporté la synthèse de bromofluoroalcènes dans une séquence à 3 étapes.⁴⁴ LiCFBr₂, préparé à partir de CBr₃ et de *n*-BuLi sous les conditions de Barbier à -130 °C, réagit avec des aldéhydes pour former les alcools (**1.26**) qui sont ensuite acétylés. Les acétates (**1.27**) subissent ensuite une élimination, formant ainsi les bromofluoroalcènes avec une sélectivité *E* dans le cas des aldéhydes aromatiques. Pour les aliphatiques, l'alcool **1.26** (R = Ph(CH₂)₂) a été converti au tosylate (**1.28**) et l'élimination a formé le bromofluoroalcène *Z*. Cette méthode offre de meilleures sélectivités que les réactions de Wittig modifiées présentées précédemment. Elle requiert cependant un nombre d'étapes qui mènent à des rendements globaux de 51-63 %.

⁴³ Zhang W.; Huang, W.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 9858.

⁴⁴ Shimizu, M.; Yamada, N.; Takebe, Y.; Hata, T.; Kuroboshi, M.; Hiyama T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2903.

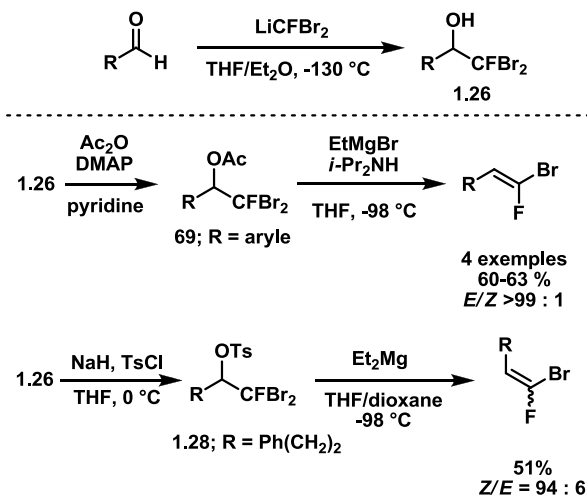


Schéma 26. Réaction d'oléfination utilisant l'addition de LiCF_2Br aux aldéhydes puis une élimination de l'alcool⁴⁴

Nenajdenko et ses collègues ont fait une oléfination en un pot d'aldéhydes aromatiques pour former les 1-bromo-1-fluorostyrènes (Schéma 27).⁴⁵ Les aldéhydes sont d'abord convertis en hydrazones **1.29** avant l'ajout de CBr_3F et d'une quantité catalytique de CuCl . Les produits désirés sont obtenus (rendements de 48 à 95 %) avec des ratios *E/Z* de 64 : 36 à 95 : 5. Lorsque des styrènes sont les produits désirés, cette méthode est alors comparable aux réactions de Wittig modifiées en termes de simplicité, avec l'avantage d'avoir des sélectivités quelque peu supérieures. Des voies alternatives utilisant des CFCs à la place de CBr_3F sont aussi rapportées.^{46,47}

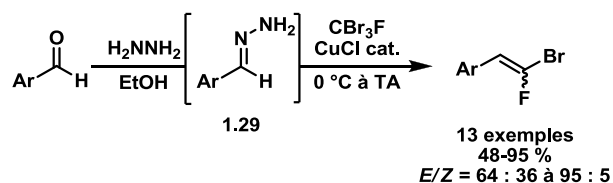


Schéma 27. Oléfination d'hydrazone en bromofluoroalcènes terminaux⁴⁵

⁴⁵ Shastin, A. V.; Muzalevsky, V. M.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko V. G.; *Mendeleev Commun.*, **2006**, 16, 179.

⁴⁶ Korotchenko, V. N.; Shastin, A. V.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S.; *Tetrahedron*, **2001**, 57, 7519.

⁴⁷ Nenajdenko, V. G.; Shastin, A. V.; Korotchenko, V. N.; Varseev, G. N.; Balenkova, E. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 302.

L'addition *anti* d'un halogène et d'un fluor sur un lien C=C double (bromofluoration^{48,49,50} et iodofluoration^{48,51}) et l'élimination subséquente de H-X provoquée par une base est une stratégie largement utilisée pour la préparation de fluoroalcènes trisubstitués. Ces alcènes peuvent être préparés en tant qu'isomère seul (rendement modérés pour 2 étapes) si l'isomère approprié de l'alcène de départ est utilisé (Schéma 28).

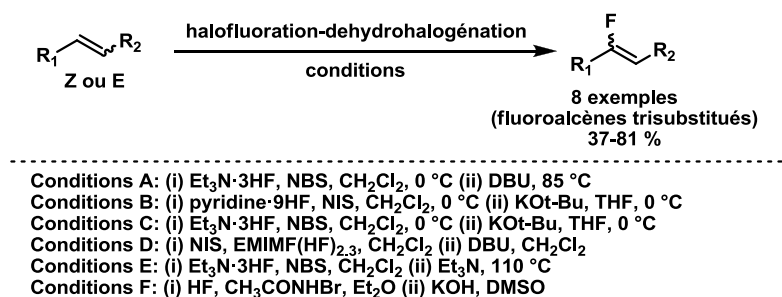


Schéma 28. Halofluoration-déhydrofluoration d'alcènes

La conversion des alcynes en halogénures fluorovinyls est une façon pratique de former un synthon fluoré qui pourra être fonctionnalisé dans des étapes subséquentes. Peu d'exemples ont été rapportés, et dans la plupart des cas, l'utilisation de composés dangereux, peu accessibles et/ou dispendieux s'avère nécessaire.⁵² De ces méthodes, l'iodofluoration de Rolando⁵³ vaut la peine d'être mentionnée. Cette réaction utilise le tétrafluoroborate de *bis*(pyridine)iodonium⁵⁴ ainsi que le pyridinium de polyfluorure d'hydrogène (Schéma 29).

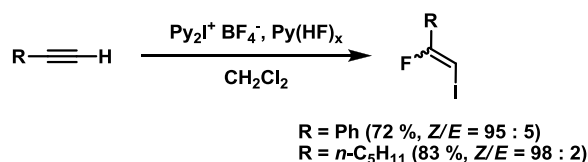


Schéma 29. Iodofluoration d'alcynes terminaux

⁴⁸ Wong, O. A.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8377.

⁴⁹ Suga, H.; Hamatani, T.; Guggisberg, Y.; Schlosser, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4255.

⁵⁰ Dolensky, B.; Kirk, K. L.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3468.

⁵¹ Yoshino, H.; Matsubara, S.; Oshima, K.; Matsumoto, K.; Hagiwara, R.; Ito, Y. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 121.

⁵² Hara, S. dans *Fluorine-Containing Synthons*, Soloshonok, V. A. (Ed.), ACS Symposium Series 911, American Chemical Society, Washington, **2005**, 120.

⁵³ Eddarir, S.; Francesch, C.; Mestdagh, H.; Rolando, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 741.

⁵⁴ Chalker, J. M.; Wood, C. S. C.; Davis, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16346.

Mis à part les substrats pauvres en électrons, l'hydrofluoration d'alcynes internes n'a été rapportée que par Sadighi et ses collaborateurs en 2007.⁵⁵ Leurs complexes de fluorure d'Au(I) peuvent effectuer une addition *trans* sur la triple liaison ce qui permet l'hydrofluoration d'alcynes en présence de Et₃N·3HF (Schéma 30). Les (Z)-fluoroalcènes **1.30** sont obtenus (63-86 %) mais la régiosélectivité de la réaction est parfois problématique (formation de **1.31**).

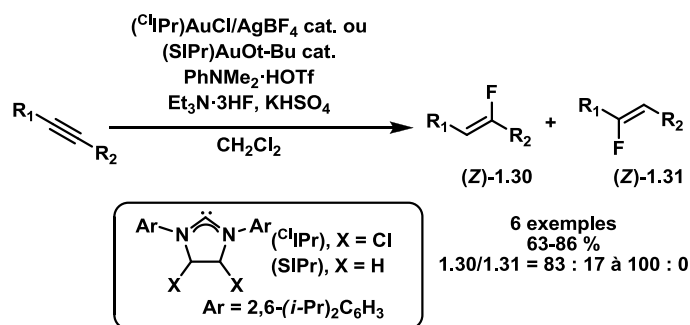


Schéma 30. Hydrofluoration d'alcyne catalysée par l'or

Les sels de (β -fluorovinyl)iodoniums sont connus comme étant des substrats pour diverses réactions de couplage. Chacun des isomères peut être préparé de façon stéréosélective. Le traitement d'alcynes aliphatiques terminaux avec le difluorure de *p*-iodotoluène et HBF₄·Et₂O permet la formation de (*E*)-**1.32** (76-85 %, Schéma 31).⁵⁶

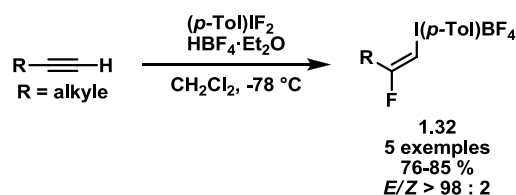


Schéma 31. Synthèse de l'isomère *E* du sel de (β -fluorovinyl)iodonium

⁵⁵ Akana, J. A.; Bhattacharyya, K. X.; Mueller, P.; Sadighi, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7736.

⁵⁶ Yoshida, M.; Kawakami, K.; Hara, S. *Synthesis* **2004**, 2821.

Le désavantage principal de cette réaction est la nécessité de préparation du difluorure de *p*-iodotoluène, qui doit être accomplie par une voie risquée ou peu conveniente.⁵⁷ L'isomère *Z* **1.33** est obtenu par réaction de sels d'alcynyliodoniums avec une source de HF. Yoshida et Hara ont choisi le HF en solution aqueuse (20 %) ce qui leur a permis d'obtenir des sels de (β -fluorovinyl)iodoniums (43-84 %, Schéma 32), mais l'utilisation de Et₃N·3HF est aussi possible (un exemple seulement, 71 % de rendement).^{58,59}

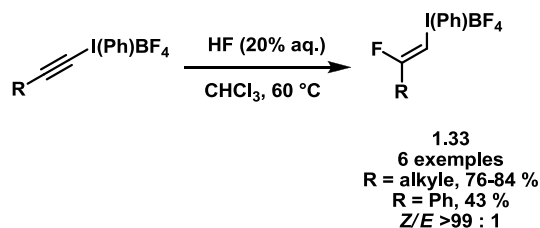


Schéma 32. Synthèse de l'isomère *Z* du sel de (β -fluorovinyl)iodonium

La première réaction de réduction d'un difluoroalcène géminale par une source d'hydrure a été rapportée en 1979.²⁴ Cinq exemples sont décrits, utilisant Red-Al[®] comme source d'hydrure. Quatre de ces exemples donnent accès à des monofluoroalcènes disubstitués *E*, alors que le cinquième exemple (Schéma 33) donne un monofluoroalcène trisubstitué avec une sélectivité modérée en faveur de l'isomère *E*.

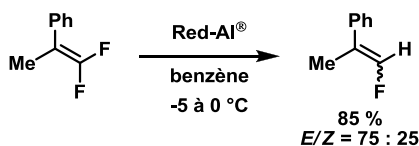


Schéma 33. Réduction d'un difluoroalcène géminale par une source d'hydrure

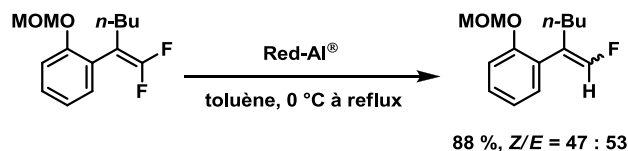
Ichikawa et ses collègues rapportent un exemple de réduction d'un difluoroalcène géminale utilisant Red-Al[®] (Schéma 34).⁶⁰ Le produit est obtenu avec 88 % de rendement et une sélectivité *Z/E* très basse. Heureusement, les isomères étaient séparables par chromatographie.

⁵⁷ Hara, S.; Yoshida, M.; Fukuhara, T.; Yoneda, N. *Chem. Commun.* **1998**, 965.

⁵⁸ Yoshida, M.; Komata, A.; Hara, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8636.

⁵⁹ Yoshida, M.; Osafune, K.; Hara, S. *Synthesis* **2007**, 1542.

⁶⁰ Ichikawa, J.; Wada, Y.; Fujiwara, M.; Sakoda, K. *Synthesis* **2002**, 1917.

Schéma 34. Réduction d'un difluoroalcène géminale utilisant Red-Al[®]

Les α -fluorovinyles sulfones **1.34**, surtout obtenues par réaction HWE, peuvent être converties en stannanes, germanes et silanes correspondants via une réaction de désulfonation radicalaire. Ces composés sont des substrats utiles pour des réactions de couplage croisé. La désulfonation s'effectue rarement sans érosion de la stéréochimie des mélanges initiaux d'isomères.

Des changements dans les ratios E/Z sont parfois observés pour les substrats trisubstitués.^{61, 62} En ce qui a trait à la silyl⁶³ ou germyldésulfonation,^{63, 64} une augmentation de la sélectivité pour l'isomère E est rapportée. Les rendements de stannyldésulfonation⁶⁵ sont généralement au-dessus de 90 %, alors qu'ils sont plus variables pour la silyl (42-90 %) et la germyldésulfonation (50-90 %) (Schéma 35).

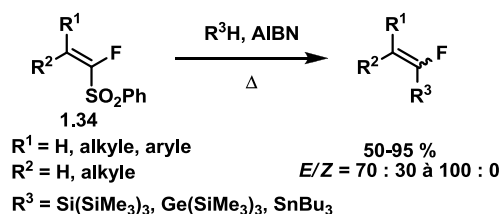


Schéma 35. Stannyl, germyl ou silyldésulfonations radicalaires

Alors que les α -fluorovinylstannanes **1.35** peuvent être directement utilisés dans des réactions de couplage, la conversion de ces derniers aux halogénures correspondants a

⁶¹ Andrei, D.; Wnuk, S. F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 405.

⁶² Wnuk, S. F.; Sacasa, P. R.; Lewandowska, E.; Andrei, D.; Cai, S.; Borchardt, R. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5424.

⁶³ Wnuk, S. F.; Garcia, P. I.; Wang, Z. Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2047.

⁶⁴ Wang, Z. Z.; Gonzalez, A.; Wnuk, S. F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5313.

⁶⁵ (a) Voir ref 26. (b) Sano, S.; Kuroda, Y.; Saito, K.; Ose, Y.; Nagao, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11881.

parfois été préférée. Les iodures, bromures et chlorures sont obtenus par traitement avec NIS, NBS ou Cl₂, respectivement. Ces réactions sont généralement stéréospécifiques et les rendements pour l'iodo et la bromodestannylation varient de 83 à 97 % (Schéma 36).^{61,62}

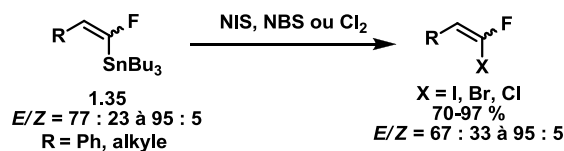


Schéma 36. Conversion d' α -fluorovinylstannanes aux halogénures α -fluorovinyls correspondants

L'hydrodestannylation est utilisée pour synthétiser des monofluoroalcènes trisubstitués. Trois protocoles différents sont rapportés par McCarthy²⁷ : 1) méthoxyde de sodium à reflux dans le méthanol/THF, 2) fluorure de césium dans l'ammoniaque méthanolique et 3) ammoniaque méthanolique. Ces conditions sont en ordre décroissant de réactivité.

Les monofluoroalcènes trisubstitués portant un halogénure vinylique ou un groupement tributylétain sont des précurseurs polyvalents d'alcènes tri- et tétrasubstitués via des réactions de couplages croisé catalysées par des métaux de transition. Les couplages de type Suzuki, Negishi, Stille, et Heck peuvent être effectués, menant ainsi à une grande diversité de molécules fluorées.

En 1999, McCarthy et ses collaborateurs ont décrit le premier exemple de couplage de type Suzuki-Miyaura entre un acide arylboronique et les 1-bromo-1-fluorostyrènes *E* ou *Z*.⁶⁶ Cette méthode requiert toutefois la purification préalable des mélanges d'isomères de 1-bromo-1-fluorostyrènes par GC préparatif. Néanmoins, plusieurs acides boroniques ont été couplés avec rétention de configuration (Schéma 37). Un exemple de couplage de chlorure de 1-fluorovinyle (mélange d'isomères) est aussi rapporté. Le groupe de Burton suggère une alternative à la purification par GC préparatif en utilisant une réaction de réduction cinétique sur un mélange d'isomères *E/Z* 50 : 50 à l'aide de palladium et HCO₂H/Bu₃N/DMF dans le but d'obtenir les produits *Z*. L'obtention des 1-bromo-1-

⁶⁶ Chen, C.; Wilcoxon, K.; Strack, N.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 827.

fluoroalkenes s'effectue par irradiation photochimique (254 nm) à température ambiante.⁶⁷ Un couplage de type Suzuki-Miyaura mène, par la suite, aux (*E*)-fluorostilbènes (rendements excellents, basés sur la quantité d'isomères *Z* présents au départ de la séquence résolution cinétique/couplage).

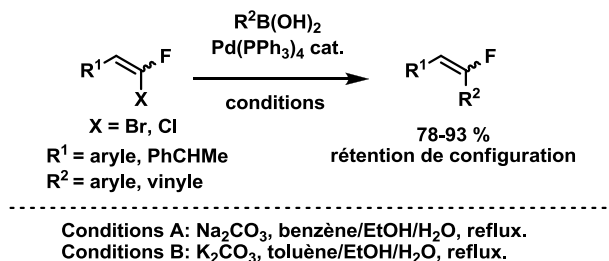


Schéma 37. Couplages de Suzuki des 1-halogéno-1-fluorostyrènes

Les sels de (β -fluorovinyl)iodonium **1.36** peuvent être convertis aux iodofluoroalcènes **1.37** correspondant avec 5 mol % de CuI et une quantité stoechiométrique de KI (Schéma 38). Les iodofluoroalcènes sont par la suite de bons partenaires de couplage de Suzuki (Schéma 39).^{58,68}

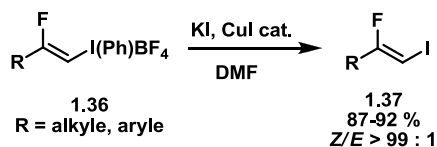


Schéma 38. Conversion de sels de (β -fluorovinyl)iodonium **1.36** à l'iodure correspondant **1.37**

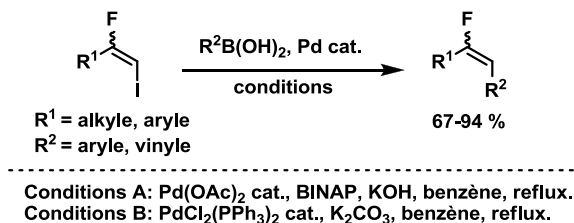


Schéma 39. Couplage de Suzuki des β -iodo- α -fluoroalcènes

⁶⁷ Xu, J. J.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3743.

⁶⁸ Yoshida, M.; Ota, D.; Fukuhara, T.; Yoneda, N.; Hara, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 384.

En 2006, Wnuk et ses collaborateurs ont rapporté une nouvelle méthode d'alkylation de type Negishi appliquée aux halogénures de 1-fluorovinyle, ce qui s'avère être une stratégie intéressante d'utilisation des nucléophiles de type carbanion sp^3 (réactifs alkylzincs) pour accéder aux monofluoroalcènes trisubstitués.⁶¹ Les alkylzincs primaires ont donné de meilleurs résultats, mais des alkylzincs tertiaires peuvent aussi être utilisés avec un ajustement de la source de Pd. Cette stratégie a été utilisée lors de la synthèse d'analogues d'hydrates de carbones possédant une activité biologique.⁶⁹

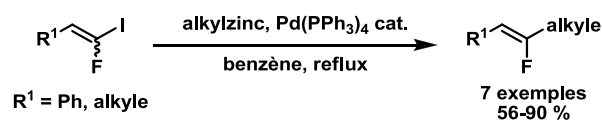


Schéma 40. Couplage de type Negishi appliquée aux halogénures de 1-fluorovinyle

Les 1-bromo-1-fluoroalcènes **1.38** sont aussi des substrats performants pour d'autres réactions de couplage catalysées par des métaux de transition. En ce sens, McCarthy⁷⁰ et Burton⁶⁷ ont développé des conditions efficaces pour le couplage de β -bromo- β -fluorostyrènes aux composés organométalliques d'étain (Schéma 41).

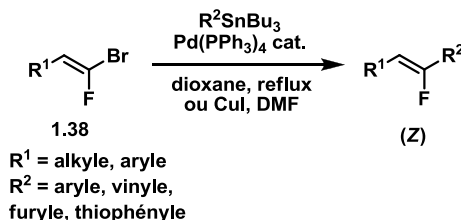


Schéma 41. Couplage de Stille des β -bromo- β -fluorostyrènes **1.38**

Les 1-fluorovinylstannanes sont aussi des partenaires de couplage efficaces pour la préparation de fluoroalcènes trisubstitués. McCarthy a décrit un couplage de Stille co-catalysé par le Pd/CuI permettant la formation de diastéréoisomères purs (rendements élevés à excellents) de fluoroalcènes au départ d'iodures d'aryles, de vinyles ou de

⁶⁹ Wnuk, S. F.; Lalama, J.; Garmendia, C. A.; Robert, J.; Zhu, J.; Pei, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5090.

⁷⁰ Chen, C.; Wilcoxon, K.; Huang, C. Q.; Strack, N.; McCarthy, J. R. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *101*, 285.

chlorures d'acides.^{71,72} Le chloroformate d'éthyle a aussi été employé comme partenaire de couplage lors d'une synthèse d'un inactivateur de l'enzyme PLP (pyridoxal phosphate).²⁸

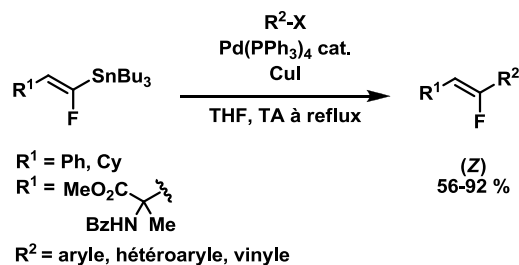


Schéma 42. Couplage de Stille des 1-fluorovinylstannanes

Les réactions de couplage croisé appliquées aux organogermanes sont peu courantes malgré le fait que le germanium est situé entre le silicium (couplage d'Hiyama) et l'étain (couplage de Stille) dans le tableau périodique. Malgré la réactivité plus faible du lien carbone-germanium, Wnuk rapporte la préparation de germanes fluorovinyls à partir des sulfones fluorovinyls et rapporte aussi leurs couplages croisés au palladium avec des halogénures d'aryles et de vinyles.^{63,64}

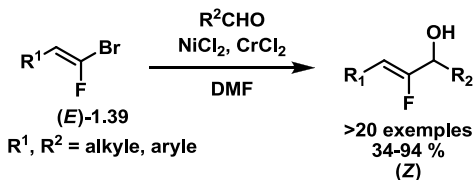
Pannecoucke et ses collaborateurs ont développé une réaction de type Nozaki-Hiyama-Kishi dans laquelle les (*E*)-1-bromo-1-fluoroalcènes **1.39** réagissent avec des aldéhydes pour former des alcools 2-fluoroallyliques (Schéma 43).⁷³ Les alcènes *Z* donnent de faibles rendements (si ils réagissent) des alcools (*E*)-2-fluoroallyliques car il y a formation lente de l'espèce alcénylchrome. Ainsi, la réaction est limitée aux (*E*)-1-bromo-1-fluoroalcènes **1.39**. Des rendements de 34-94 % sont obtenus, excluant les réactions d'alcènes ou d'aldéhydes pauvres en électrons. Des résultats similaires ont été obtenus par le groupe de Taguchi.⁷⁴

⁷¹ Chen, C.; Wilcoxon, K.; Zhu, Y. F.; Kim, K. I.; McCarthy, J. R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3476.

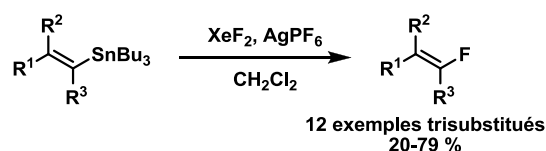
⁷² Chen, C.; Wilcoxon, K.; Kim, K. I.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7677.

⁷³ Dutheil, G.; Lei, X. S.; Pannecoucke, X.; Quirion, J. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1911.

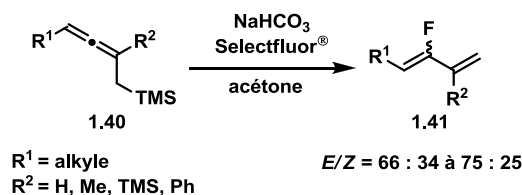
⁷⁴ Saito, A.; Nakagawa, M.; Taguchi, T. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1166.

Schéma 43. Réaction de type Nozaki-Hiyama-Kishi des (*E*)-1-bromo-1-fluoroalcènes **1.39**

La fluoration stéréospécifique des vinylstannanes utilisant le XeF₂ en présence de sels d'argent (AgPF₆ ou AgOTf) a été étudiée par Tius et son collaborateur. Les rendements pour les fluoroalcènes trisubstitués varient de 20 à 79 % (Schéma 44).⁷⁵ En dépit du coût élevé de ces réactifs, Wipf et ses collaborateurs ont utilisé cette méthode pour la synthèse d'isostères de peptides.⁷⁶

Schéma 44. Fluoration des vinylstannanes avec XeF₂

Le groupe de Gouverneur a décrit, en 2005, la fluorodésilylation des allényltriméthylsilanes **1.40** produisant les 2-fluoro-1,3-diènes **1.41** (Schéma 45). Le mécanisme suggéré est la fluoration du carbone central de l'allène pour générer un cation fluoroallylique qui élimine ensuite le groupement silylé pour générer le diène. Malgré des rendements variables (11-89 %) et des sélectivités modestes (*E/Z* de 67 : 33 à 75 : 25), cette méthode est la première donnant accès à ce type de produit sans recourir à un synthon fluoré.⁷⁷

Schéma 45. Fluorodésilylation des allényltriméthylsilanes **1.40**

⁷⁵ Tius, M. A.; Kawakami, J. K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3997.

⁷⁶ Wipf, P.; Xiao, J. B.; Geib, S. J. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1605.

⁷⁷ Pacheco, M. C.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1267.

En 1965, Tsuji a démontré qu'un complexe π -allylpalladium, généré à partir de chlorure allylique, pouvait subir une alkylation avec un nucléophile carbone.⁷⁸ Des versions catalytiques ont depuis été développées avec divers métaux de transition et divers groupes partants. Toutefois, peu d'exemples de substitutions allyliques sur des *gem*-difluorures allyliques sont rapportés. Shi et Kirihara ont rapporté des réactions de ce type sur l'intermédiaire **1.42**. Dans chaque cas, la substitution allylique inattendue du fluorure mène aux fluoroalcènes avec des rendements de 40-50 % (Schéma 46).^{79,80}

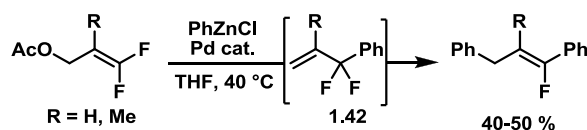


Schéma 46. Substitution de fluorure allylique sur un *gem*-difluorure allylique

En 2010, le groupe Paquin a rapporté un autre exemple d'activation de lien C-F allylique par le palladium. Dans ce cas, la réaction se produit en passant par un complexe de fluorure de π -allylpalladium qui subit l'attaque nucléophile d'une amine pour former des β -aminofluoroalcènes **1.43** (Schéma 47). De fortes sélectivités *Z* et des rendements élevés (86-97 %) sont obtenus pour les amines secondaires.⁸¹

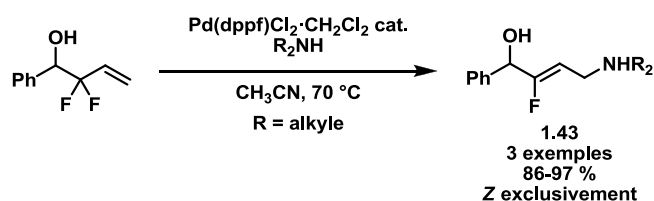


Schéma 47. Activation de lien C-F allylique par le palladium décrite par le groupe Paquin

⁷⁸ Tsuji, J.; Takahashi H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387.

⁷⁹ Shi, G. Q.; Huang, X. H.; Zhang, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6305.

⁸⁰ Kirihara, M.; Takuwa, T.; Okumura, M.; Wakikawa, T.; Takahata, H.; Momose, T.; Takeuchi, Y.; Nemoto, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 885.

⁸¹ Pigeon, X.; Bergeron, M.; Barabe, F.; Dube, P.; Frost, H. N.; Paquin, J.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1123.

Un autre exemple de substitution allylique utilisant le rhodium a été rapporté. Murakami et ses collaborateurs ont examiné la réaction catalytique d'une espèce Rh^I avec des esters arylboroniques activés par réactifs de Grignard. Cette réaction permet la formation de fluoroalcènes terminaux avec une diastéréosélectivité nettement en faveur de l'isomère *E* ($E/Z >95 : 5$). Les rendements sont élevés (80-83 %) mais la réaction serait limitée aux substrats possédant un substituant aryle à la position 2 du motif 3,3-difluoropropène (Schéma 48).⁸²

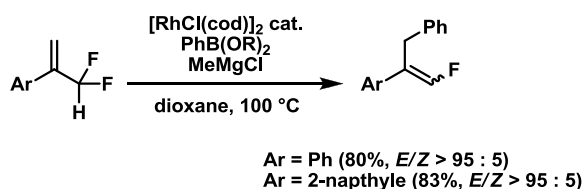


Schéma 48. Substitution de fluor allylique utilisant la catalyse au rhodium

Les groupes de Otaka, Fujii et Taguchi ont développé une série de réactions qui donnent accès principalement aux *Z*-fluoroalcènes via une défluoration réductrice non-catalysée. Ces travaux furent effectués dans l'objectif de découvrir de nouvelles voies d'accès pour la synthèse d'isostères fluoroalcènes de dipeptides.^{3c} La première classe de réaction est une réduction par transfère d'un seul électron qui s'effectue sur les composés carbonylés α,β -insaturés- γ,γ -difluorés **1.44** à l'aide de complexes de cuivre ou d'iodure de samarium (Tableau 1).^{83,84,85} L'étape de réduction forme un fluoroalcène portant une charge négative et qui peut piéger un électrophile au carbone α .

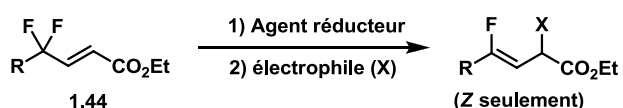
⁸² Miura, T.; Ito, Y.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **2008**, 37, 1006.

⁸³ Otaka, A.; Watanabe, H.; Yukimasa, A.; Oishi, S.; Tamamura, H.; Fujii, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5443.

⁸⁴ Okada, M.; Nakamura, Y.; Saito, A.; Sato, A.; Honkawa, H.; Taguchi, T. *Chem. Lett.* **2002**, 28.

⁸⁵ Otaka, A.; Watanabe, J.; Yukimasa, A.; Sasaki, Y.; Watanabe, H.; Kinoshita, T.; Oishi, S.; Tamamura, H.; Fujii, N. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1634.

Tableau 1. Défluoruration réductrice non-catalysée



Entrée	Agent réducteur	Électrophile (X)	Rendement (%)	Ref.
1	Me ₂ Cu(CN)Li ₂ ·2LiBr·2LiCl	(H, H ₂ O) ^b	95	83
2	Me ₂ CuLi	(H, H ₂ O) ^b	70	84
3	SmI ₂	<i>t</i> -BuOH (H)	90-94	85
4	Me ₂ Cu(CN)Li ₂ ·2LiBr·2LiCl	MeI (Me)	81	83
5	Me ₂ Cu(CN)Li ₂ ·2LiBr·2LiCl ^a	- (Me) ^c	64	83
6	SmI ₂	(EtO ₂ C) ₂ O (CO ₂ Et)	76	85
7	Me ₂ CuLi	MeI (Me)	75-95	84

^a Agité sous atmosphère d'O₂ après réduction. ^b Proton de l'eau à l'extraction. ^c Le groupe méthyle vient du cuprate

Fujii et ses collaborateurs ont réalisé l'addition de groupements alkyles au carbone α à l'aide de complexes Cu-Al, mais ces réactions sont limitées par la disponibilité des réactifs trialkylaluminiums en plus de n'être applicable qu'aux substrats possédant un alcool à la position δ (Tableau 2).^{84,86} L'utilisation de cuprate pour introduire la chaîne alkyle est une alternative intéressante (Tableau 2, entrée 3). Les substrats peuvent aussi être réduits par LiAlH₄/Me₃Al, mais l'alcool en δ est nécessaire pour l'atteinte de bonnes sélectivités (Tableau 2, entrée 4-5).⁸⁷

En conclusion pour cette section, les monofluoroalcènes trisubstitués sont de loin la classe de monofluoroalcène la plus courante dans la littérature. Heureusement, plusieurs méthodes pour les obtenir sont polyvalentes et ont de larges étendues réactionnelles. En général, les monofluoroalcènes trisubstitués peuvent être synthétisés en tant qu'isomère pur car une quantité raisonnable de méthodes sont presque complètement stéréosélective ou stéréospécifiques. Un survol de la littérature permet de constater que les méthodes suivantes sont les plus couramment rencontrées : les réactions d'oléfination, les

⁸⁶ Okada, M.; Nakamura, Y.; Saito, A.; Sato, A.; Horikawa, H.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5845.

⁸⁷ Nakamura, Y.; Okada, M.; Horikawa, H.; Taguchi, T. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *117*, 143.

éliminations, les couplages croisé catalysés par métaux de transition, et les réductions de motifs *gem*-difluorure allyliques.

Tableau 2. Addition de groupements alkyles par une substitution de fluorure allylique non-catalysée

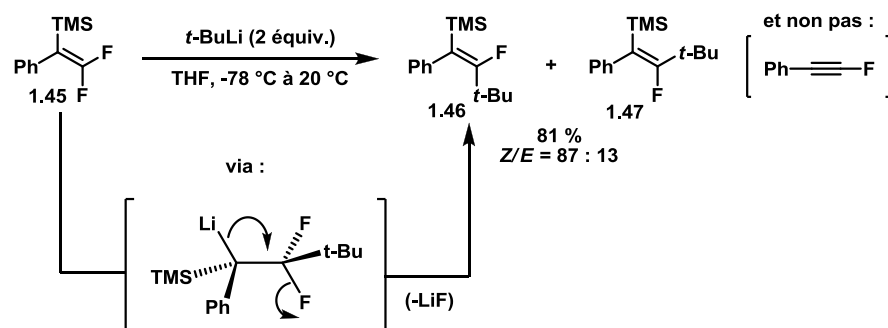
Entrée	R ¹	X	Agent réducteur	Rendement (%)	Z/E	Ref.
1	OH	Me	Me ₃ Al/CuI·2LiCl	65-98	>95:5	86
2	OH	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu ₃ Al/CuI·2LiCl	62-78	>95:5	86
3	OH	<i>n</i> -Bu	Me ₃ Al/ <i>n</i> -Bu ₂ CuLi	58	93:7	86
4	H	H	LiAlH ₄ /Me ₃ Al	90	55:45	87
5	OH	H	LiAlH ₄ /Me ₃ Al	84-90	~82:18	87

1.4 Addition d'organolithiens aux β,β -difluorostyrènes- α -silylés

La découverte de l'addition des réactifs organolithiens, suivie de la perte de fluorure de lithium, est accidentelle. Grégory Landelle travaillait alors sur l'élaboration d'une méthode de synthèse des monofluoroalcynes substitués par un groupe aryle.⁸⁸ Une tentative d'activation du groupement silylé du substrat **1.45** à l'aide d'un réactif organolithien a alors été effectuée dans l'espoir d'éliminer par la suite un fluor et d'obtenir l'alcyne. Des produits majoritaires inattendus ont toutefois été isolés. Ces produits étaient les isomères *Z*-**1.46** et *E*-**1.47** du produit d'addition du *tert*-butyllithium/perte de LiF sur le substrat β,β -difluorostyrènes- α -silylé (Schéma 49).⁸⁹ Cette découverte a donné lieu à un nouveau projet de recherche sur l'élaboration de nouvelles voies de synthèse diastéréosélective des monofluoroalcènes.

⁸⁸ Landelle, G. *Thèse de doctorat*, **2011**, p. 26-34

⁸⁹ Landelle, G. *Thèse de doctorat*, **2011**, p. 54.

Schéma 49. Découverte de l'addition d'organolithiens aux β,β -difluorostyrènes- α -silylés

La synthèse des substrats β,β -difluorostyrènes- α -silylés est effectuée via la formation d' α -iodo- β,β -difluorostyrènes **1.49**. Cette méthode, développée par Burton, consiste en la formation d'un intermédiaire vinylzincique **1.48** à partir du 1,1,1-trifluoro-2-iodoéthane, qui subit par la suite un couplage de type Negishi lors d'une réaction avec divers iodures d'aryles (Schéma 50).⁹⁰

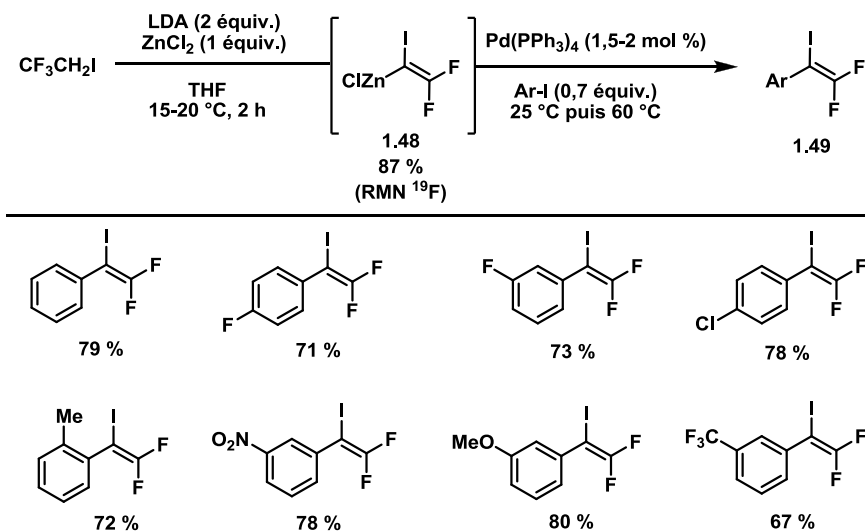
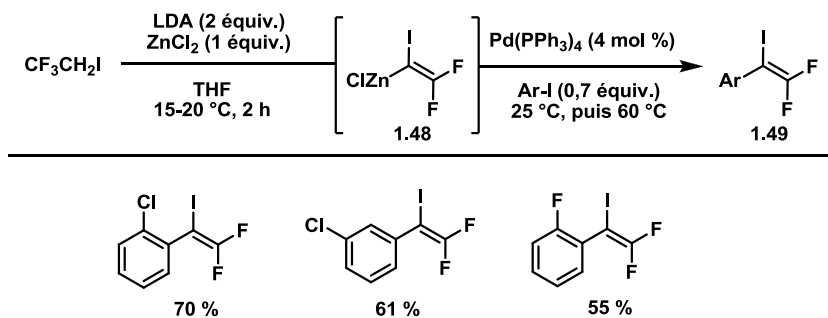


Schéma 50. Méthode de Burton

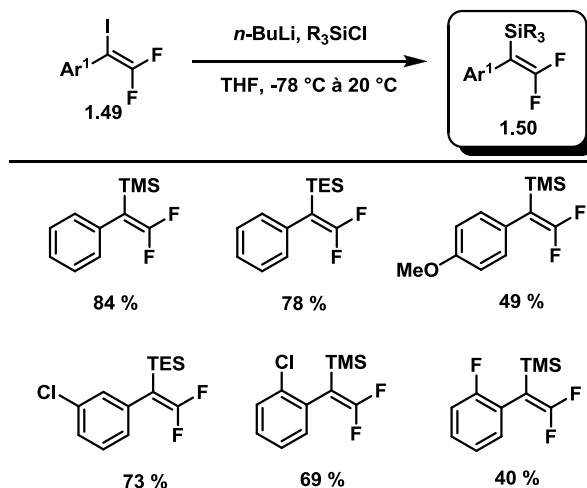
Pour les besoins de nos synthèses, l'étendue de la méthode de Burton a été élargie, en modifiant légèrement les conditions de Burton au niveau de la quantité de catalyseur utilisée (Schéma 51).⁹¹

⁹⁰ Anilkumar, R.; Burton, D. J. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 457.

⁹¹ Landelle, G.; Champagne, P.-A.; Barbeau, X.; Paquin, J.-F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 681.

Sch\u00e9ma 51. Nouveaux α -iodo- β,β -difluorostyr\u00e8nes synth\u00e9tis\u00e9s via la m\u00e9thode de Burton

L'\u00e9tape finale menant aux β,β -difluorostyr\u00e8nes- α -silyl\u00e9s **1.50** est un \u00e9change halog\u00e8ne/lithium de l'iodure vinylique **1.50**, suivit d'une substitution nucl\u00e9ophile au niveau d'un chlorotrialkylsilane (Sch\u00e9ma 52).⁹¹

Sch\u00e9ma 52. Synth\u00e8se des β,β -difluorostyr\u00e8nes- α -silyl\u00e9s

Des tests de s\u00e9quence d'addition d'organolithiens/\u00e9limination furent effectu\u00e9s afin de v\u00e9rifier la capacit\u00e9 d'organolithiens autres que le *tert*-butyllithium \u00e0 s'ajouter sur les substrats β,β -difluorostyr\u00e8nes- α -silyl\u00e9s. Dans la plupart des cas, les produits d'addition/\u00e9limination sont obtenus avec un exc\u00e8s diast\u00e9roisom\u00e9riques en faveur de l'isom\u00e8re *Z* (Sch\u00e9ma 53).⁹¹

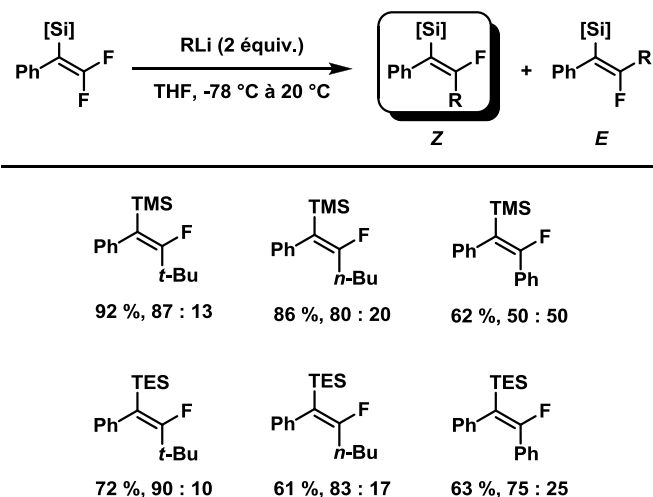


Schéma 53. Résultats initiaux pour la séquence d'addition d'organolithiens/élimination sur les substrats β,β -difluorostyrènes- α -silylés

Cette sélectivité accrue en faveur de l'isomère Z peut s'expliquer par divers effets stéréoélectroniques dus à la présence d'un atome de silicium et de 2 atomes de fluor.

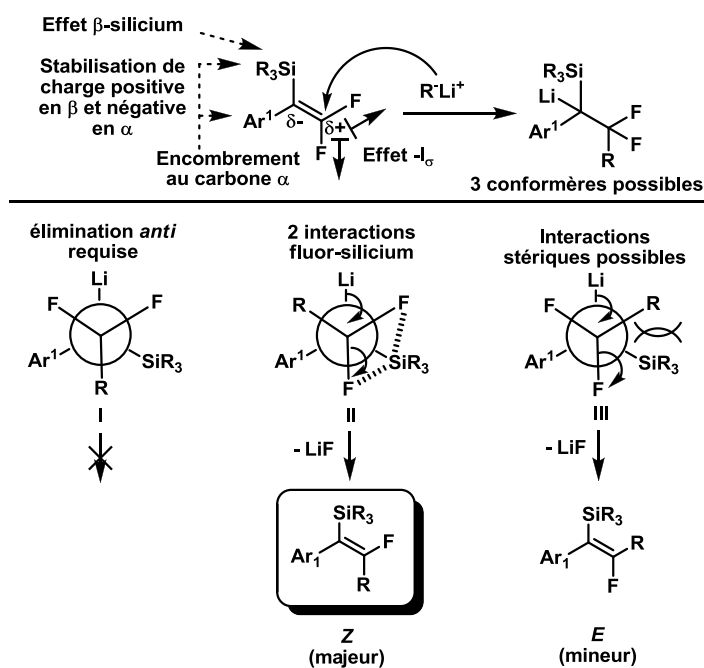


Schéma 54. Hypothèse mécanistique expliquant la formation généralement majoritaire de l'isomère Z lors d'addition d'organolithiens/élimination sur les substrats β,β -difluorostyrènes- α -silylés

Au Schéma 54, on observe que le positionnement des 2 fluors terminaux sur l'alcène polarise la liaison C=C par effet inductif électroattracteur,^{1a} rendant ainsi le carbone terminal vulnérable aux attaques nucléophiles.⁹² L'atome de silicium provoque quant à lui un effet β -silicium, qui stabilise les charges positives au carbone β en plus de stabiliser les charges négatives au carbone α .⁹³ La présence du groupement trialkylsilyl engendre aussi un encombrement stérique important au carbone α , qui est aussi lié à un groupement aromatique potentiellement encombrant. Ainsi, tout nucléophile verrait son addition favorisée au carbone terminal du styrène, pour générer un produit d'addition pouvant se retrouver sous trois formes (**I**, **II**, et **III**, Schéma 54). La forme **I** n'a pas la paire d'électrons (sous forme de lien C-Li) en *anti* par rapport à un lien C-F. L'élimination est alors défavorisée, surtout à basse température. La forme **II** a les 2 fluors en conformation *gauche* par rapport au groupement silylé. Ainsi, il pourrait y avoir 2 interactions spatiales favorables (Si \cdots F) envers cette conformation.⁹⁴ De plus, la charge négative se trouve *anti* par rapport à un lien C-F, ce qui rend l'élimination plus favorable par rapport à **I**. L'élimination de LiF à partir de **II** forme l'isomère *Z* qui est le produit majeur observé dans la plupart des réactions d'addition d'organolithiens/élimination. La forme **III**, quant à elle, ne bénéficie que d'une seule interaction (Si \cdots F) en plus de subir des tensions de torsion dues à la conformation *gauche* du groupe R par rapport au groupement silylé. Cette forme **III** possède une charge négative se trouvant en *anti* par rapport à un lien C-F, ce qui rend l'élimination plus favorable par rapport à **I**. Ainsi, l'élimination de LiF à partir de la forme **III** serait responsable de la formation de l'isomère *E*, produit minoritaire observé dans la plupart des réactions d'addition d'organolithiens/élimination.

⁹² Pour des exemples de réactions d'additions de nucléophiles sur un =CF₂ terminal : (a) Voir ref. 24. (b) Voir ref. 25. (c) Voir ref. 65a. (d) Suda, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1421. (e) Vinson, W. A.; Prickett, K. S.; Spahic, B.; Demontellano, P. R. O. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4661. (f) Shi, G.-q.; Huang, X.-h. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5401. (g) Percy, J. M.; Wilkes, R. D. *Tetrahedron* **1997**, 53, 14749. (h) Yamazaki, T.; Hiraoka, S.; Kitazume, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1157. (i) Hiraoka, S.; Yamazaki, T.; Kitazume, T. *Synlett* **1997**, 1997, 669. (j) Watanabe, S.; Sugahara, K.; Fujita, T.; Sakamoto, M.; Kitazume, T. *J. Fluorine Chem.* **1993**, 62, 201. (k) Voir ref. 60. (l) Kim, J.; Zhang, Y.; Ran, C.; Sayre, L. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 1444.

⁹³ (a) Chan, T. H.; Fleming, I. *Synthesis* **1979**, 761. (b) Colvin, E. W. *Silicon Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press Limited, London, **1988**. (c) Wierschke, S. G.; Chandrasekhar, J.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1496.

⁹⁴ (a) Martin, S.; Sauvetre, R.; Normant, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1984**, 264, 155. (b) Huang, X.-h.; He, P.-y.; Shi, G.-q. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 627.

Puisque les produits d'addition d'organolithiens/élimination comportent toujours une liaison Si-C qui ne se trouve généralement pas dans les produits à intérêt biologique, il importait de trouver une façon de remplacer le groupement trialkylsilyl par un groupement plus polyvalent, idéalement donnant accès rapidement à une grande variété de monofluoroalcènes tri- et tétrasubstitués. Des recherches dans la littérature révélèrent qu'une séquence réactionnelle de bromation de la liaison C=C, suivie d'une désilicobromation fournit le bromure vinylique correspondant avec inversion de la configuration au carbone terminal (Schéma 55).⁹⁵

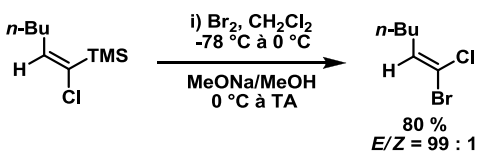


Schéma 55. Réaction de bromation/désilicobromation en séquence⁹⁵

Les résultats initiaux de l'utilisation de cette séquence réactionnelle sur les substrats fluorés **1.51** et **1.53** réservaient une surprise. Dans le cas de l'utilisation d'un substrat *Z* pur, un produit *Z* pur (**1.52**, Schéma 56) est obtenu ce qui correspond à une conservation de la configuration au carbone terminal, soit l'inverse de ce qui est observé au Schéma 55.

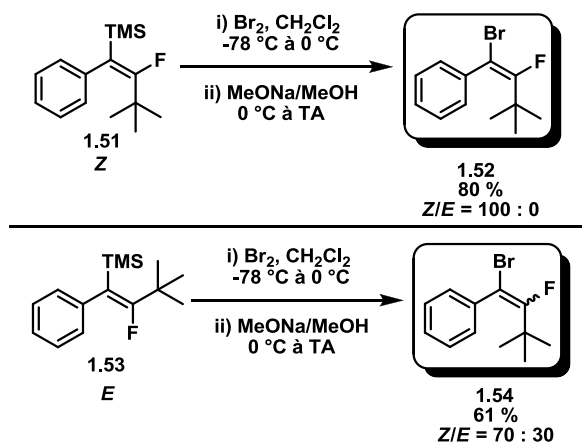


Schéma 56. Résultats initiaux : bromation/désilicobromation appliquée aux substrats fluorés

⁹⁵ Fisher, R. P.; On, H. P.; Snow, J. T.; Zweifel, G. *Synthesis* **1982**, 127.

Pour ce qui est du substrat *E* (**1.53**), il subit la séquence de bromation/désilicobromation avec une inversion importante mais incomplète de la configuration en faveur du produit *Z* (**1.54**, Schéma 56). Ce phénomène permet l'enrichissement de mélanges *Z/E* obtenus après l'étape d'addition d'organolithiens/élimination vers les produits bromures vinyliques *Z* (**1.55**, Tableau 3). Ainsi, les réactions d'addition d'organolithiens/élimination puis de bromation/désilicobromation furent effectuées en séquence réactionnelle, avec une purification sur gel de silice seulement après la désilicobromation. Cette purification permet même de séparer les isomères *Z* et *E* du bromure vinylique.

Dans le but de prouver que les bromofluoroalcènes **1.55** peuvent être transformés en monofluoroalcènes, différentes réactions de couplage au palladium ont été testées. En effet, les bromures vinyliques sont de bons substrats candidats à l'addition oxydante sur les métaux de transitions.⁹⁶ Ainsi, un couplage de type Suzuki-Miyaura,⁹⁷ un autre de type Sonogashira,⁹⁸ et une réduction catalysée par le palladium en présence d'acide formique en tant que source d'hydrure réducteur⁹⁹ furent réalisés (Schéma 57). Toutes ces réactions procèdent avec conservation de la géométrie du monofluoroalcène par rapport au substrat **1.56**.

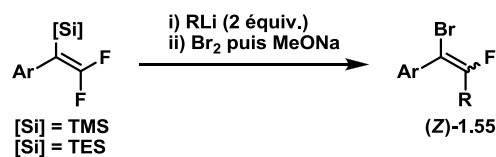
⁹⁶ Ariafard, A.; Lin, Z. *Organometallics* **2006**, *25*, 4030.

⁹⁷ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

⁹⁸ Mori, A.; Shimada, T.; Kondo, T.; Sekiguchi, A. *Synlett* **2001**, 0649.

⁹⁹ Xu, J.; Burton, D. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 831.

Tableau 3. Préparation de **Z-1.55** via une procédure séquentielle d'addition d'organolithiens/élimination puis de bromation/désilicobromation



Entrée	Substrat	Produit	Rendement (%) ^a	Ratio <i>Z/E</i> ^b
1			76	> 97/3
2			68	96/4
3			90	76/24
4			72	88/12
5			69	93/7
6			81	88/12
7			72	85/15
8			72	81/19
9			65	78/22

^a Rendements isolés des isomères combinés; ^b Déterminés par spectroscopie RMN ¹⁹F et ¹H des produits bruts

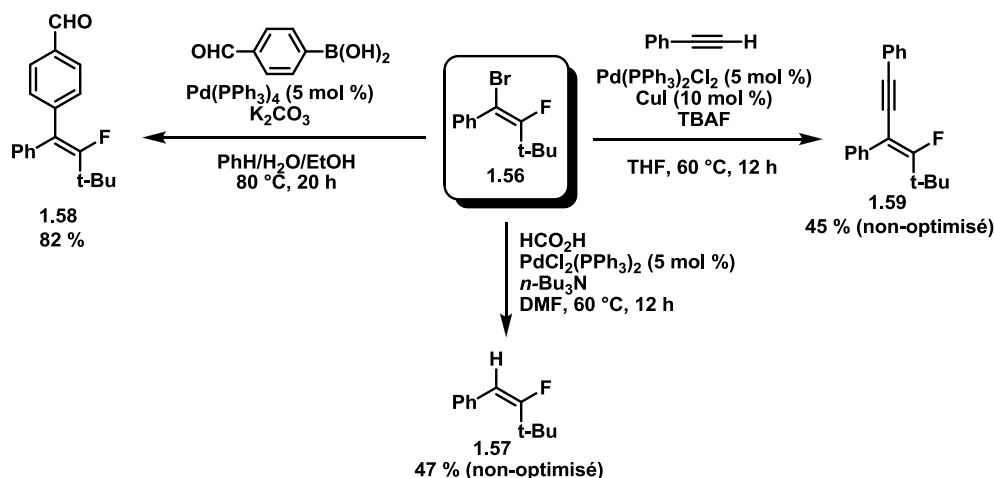


Schéma 57. Transformations du bromure vinylique **1.56** catalysées par le palladium

Les résultats obtenus dans la section 1.4 constituaient une base intéressante de synthèse diastéréosélective de monofluoroalcènes tri- et tétrasubstitués (**1.57**, **1.58** et **1.59**, respectivement). Ces résultats donnèrent l'espoir qu'avec de légères modifications à la voie synthétique déjà établie, il serait aussi possible de synthétiser plusieurs autres types de monofluoroalcènes.

1.5 Objectifs

Suite au survol de la littérature (section 1.3) et aux travaux précédents du laboratoire Paquin (section 1.4), nous avons pu constater plusieurs faits intéressants. Tout d'abord, la littérature ne présente pas un grand choix de méthodes de synthèse diastéréosélectives de monofluoroalcènes di- et tri- substitués menant à un seul isomère du produit désiré. Bien que certaines méthodes modérément ou peu diastéréosélectives existent tout en étant relativement efficaces, elles ne sont pas toujours une option à privilégier. Dans la plupart des cas, les mélanges de diastéréoisomères obtenus ne sont généralement pas séparables par chromatographie sur gel de silice. La plupart des laboratoires n'ayant pas accès à des appareils de chromatographie préparative, il est préférable d'opter pour une voie de synthèse diastéréosélective ne fournissant que l'isomère désiré en fin de synthèse. Il est aussi important de comprendre que certaines méthodes, bien qu'intéressantes, emploient des réactifs rares et/ou coûteux, ou dont les précurseurs ne sont pas commerciaux, ce qui ajoute au nombre d'étapes synthétiques menant au produit désiré. D'autres méthodes plus

sélectives ne le sont que grâce à un groupement fonctionnel directeur présent sur un motif bien précis de substrat. Ces méthodes ne sont donc pas polyvalentes car elles sont limitées quant au type de substrat utilisable.

Suite à ces constatations, il semblait impératif de développer de nouvelles méthodes de synthèse diastéréosélective des monofluoroalcènes menant à tous les isomères de ces différents monofluoroalcènes di- et trisubstitués au départ de réactifs communs et abordables tout en contournant les limitations mentionnées ci-dessus.

Ainsi, le chapitre 2 décrit la synthèse de monofluoroalcènes trisubstitués, plus précisément les 1,1-diaryle-2-fluoroéthènes, alors que le chapitre 3 présente la synthèse des β -fluorostyrènes *cis* et *trans*, des monofluoroalcènes disubstitués. Le chapitre 4 traite, quant à lui, d'une nouvelle méthode de synthèse des β,β -difluorostyrènes- α -silylés, qui servent de précurseurs communs aux monofluoroalcènes di- tri- ou tétrasubstitués.

Chapitre 2. Stereocontrolled Access to Unsymmetrical 1,1-Diaryl-2-fluoroethenes

Accès stéréocontrôlé aux 1,1-diaryle-2-fluoroéthènes non-symétriques

Grégory Landelle, Marc-Olivier Turcotte-Savard, Judikaëlle Marterer, Pier Alexandre Champagne, and Jean-François Paquin*

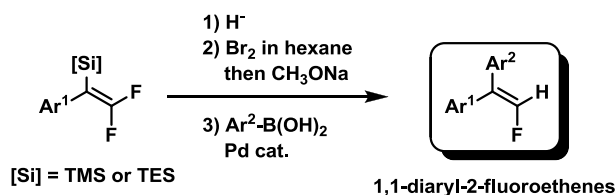
Canada Research Chair in Organic and Medicinal Chemistry, Département de chimie,
1045 avenue de la Médecine, Université Laval, Québec, QC, Canada G1V 0A6

Publié dans la revue *Organic Letters* **2009**, *11*, 5406-5409.

Résumé

Une méthode simple et efficace de synthèse stéréocontrôlée des 1,1-diaryle-2-fluoroéthènes est rapportée. Premièrement, les 1-aryle-1-bromo-2-fluoroéthènes sont générés via une réaction d'addition d'hydrure/élimination à partir des β,β -difluorostyrènes- α -silylés, suivie d'une séquence réactionnelle de bromation/désilicobromation. La réaction subséquente de couplage de Suzuki-Miyaura avec une variété d'acides boroniques donne accès aux 1,1-diaryle-2-fluoroéthènes.

Abstract



A simple and effective method for stereocontrolled preparation of 1,1-diaryl-2-fluoroethenes is reported. First, 1-aryl-1-bromo-2-fluoroethenes are generated using an addition/elimination reaction of hydride to silylated β,β -difluorostyrene derivatives followed by a bromination/desilicobromination reaction. Subsequent Suzuki–Miyaura coupling with a variety of boronic acids gives access to the desired 1,1-diaryl-2-fluoroethenes.

2.1 Introduction

1,1-Disubstituted-2-fluoroethenes (**2.1-2.3** in Figure 1) are of interest in medicinal chemistry because they can be used, for example, in the design of mechanism-based enzyme inhibitors.¹⁰⁰ Although a few methods for the stereoselective preparation of **2.1** (R^1

¹⁰⁰(a) McDonald, I. A.; Lacoste, J. M.; Bey, P.; Wagner, J.; Zreika, M.; Palfreyman, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3354. (b) McCarthy, J. R.; Jarvi, E. T.; Matthews, D. P.; Edwards, M. L.; Prakash, N. J.; Bowlin, T. L.; Mehdi, S.; Sunkara, P. S.; Bey, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1127. (c) See ref. 1b. (d) Berlowitz, D. B.; Karukurichi, K. R.; de la Salud-Bea, R.; Nelson, D. L.; McCune, C. D. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 731. (e) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delphon, D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*; Wiley & Sons: Hoboken, 2008.

$\neq R^2$)^{101,102,103} and **2.2**^{104,105} exist, to the best of our knowledge, no method for the stereoselective preparation of **2.3** ($R^1 \neq R^2$) has been reported.¹⁰⁶ Regardless of this synthetic shortcoming, bioactive 1,1-diaryl-2-fluoroethenes (i.e., **2.4** and **2.5** in Figure 1) have been reported (as a *E/Z* mixture).¹⁰⁷

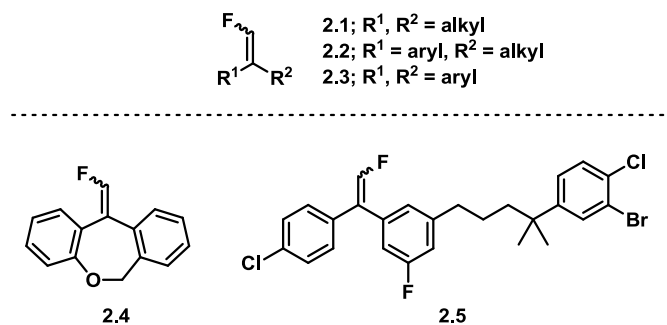


Figure 1. Terminal Fluoroalkenes and Bioactive 1,1-Diaryl-2-fluoroethenes

2.2 Results and Discussion

We have recently reported an addition/elimination reaction of organolithium reagents to silylated β,β -difluorostyrene derivatives (**2.6** or **2.7** in Scheme 1) followed by a bromination/desilicobromination reaction as a simple and effective synthetic approach to a wide range of bromofluoroalkenes (*Z/E* up to >97/3). These were then submitted to a number of Pd-catalyzed transformations giving access to both tri- and tetrasubstituted fluoroalkenes.⁹¹ On the basis of these results, we envisioned that the addition/elimination

¹⁰¹ (a) McCarthy, J. R.; Matthews, D. P.; Stemerick, D. M.; Huber, E. W.; Bey, P.; Lippert, B. J.; Snyder, R. D.; Sunkara, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7439. (b) See ref. 27.

¹⁰² For a non-selective method for the preparation of **1** ($R^1 \neq R^2$), see ref. 75.

¹⁰³ For the preparation of **1** with $R^1 = R^2$, see ref. 33.

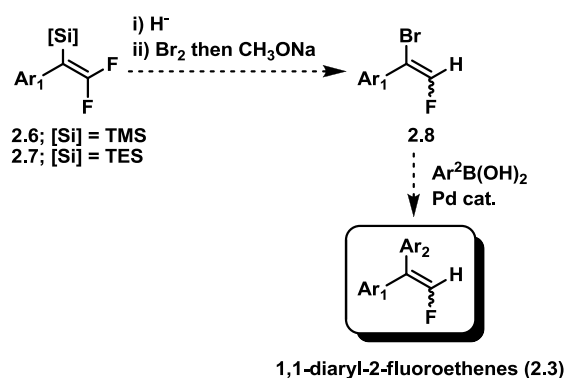
¹⁰⁴ See : (a) ref. 101a. (b) Ref. 82.

¹⁰⁵ For non-selective or moderately selective methods for the preparation of **2**, see (a) ref 14a. (b) See ref. 24. (c) see ref 22. (d) ref. 102. (e) Greedy, B.; Gouverneur, V. *Chem. Commun.* **2001**, 233. (f) See ref 60.

¹⁰⁶ For examples of methodology for the preparation of **3** with $R^1 = R^2$, see (a) Bornstein, J.; Blum, M. S.; Pratt, Jr., J. J. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1210. (b) Bergmann, E. D.; Moses, P.; Neeman, N.; Cohen, S.; Kaluszynier, A.; Reuter, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4174. (c) Silversmith, E. F.; Smith, D. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 427. (d) Beltrame, P.; Beltrame, P. L.; Cereda, M. L.; Lazzerini, G. *J. Chem. Soc. (B)* **1969**, 1100. (e) Boys, M. L.; Collington, E. W.; Finch, H.; Swanson, S.; Whitehead, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3365. (f) Matthews, D. P.; Miller, S. C.; Jarvi, E. T.; Sabol, J. S.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3057. (g) Satoh, T.; Takano, K.; Someya, H.; Matsuda, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7097. (h) Asakura, N.; Usuki, Y.; Iio, H. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *124*, 81.

¹⁰⁷ (a) Coghlan, M. J.; Green, J. E.; Grese, T. A.; Jadhav, P. K.; Matthews, D. P.; Steinberg, M. I.; Fales, K. R.; Bell, M. G. WO 2004052847 A2, 2004. (b) Katsuta, Y.; Hirobe, H.; Namite, Y. JP 60209503 A, 1985.

reaction of hydride nucleophile followed by a bromination/desilicobromination reaction could potentially generate stereoselectively 1-aryl-1-bromo-2-fluoroethenes (**2.8**)¹⁰⁸ (Scheme 1). A Suzuki-Miyaura coupling with a variety of boronic acids would give access to the desired 1,1-diaryl-2-fluoroethenes (**2.3**). Herein, we report the first stereocontrolled method for the preparation of 1,1-diaryl-2-fluoroethenes. This short and simple synthetic sequence (only five steps from commercially available CF₃CH₂I) provides an effective synthetic approach to a wide range of 1,1-diaryl-2-fluoroethenes with good to excellent stereocontrol (up to 97/3).



Scheme 1. Stereoselective Approach to 1,1-Diaryl-2-fluoroethenes

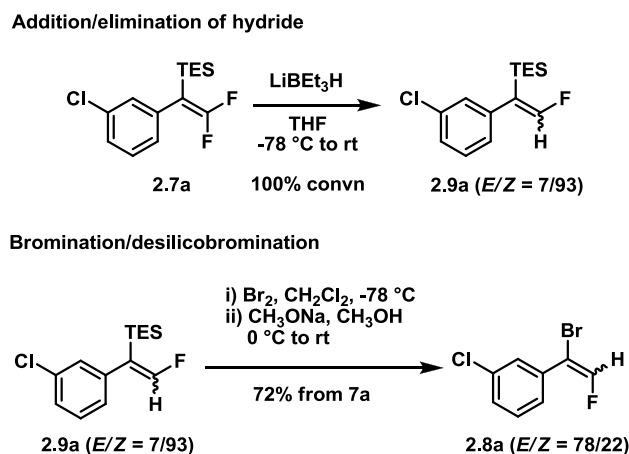
The idea was initially tested on compound **2.7a** (Scheme 2). The addition, using LiHBET₃ as the hydride source, proceeded smoothly to afford a crude mixture of the desired fluoroalkene **2.9a** with complete conversion and with an excellent selectivity of 7/93 in favor of the (*Z*)-isomer.¹⁰⁹ The preference for the (*Z*)-isomer was expected on the basis of our previous work on the addition of organolithium reagents to **2.6** or **2.7**. However, it is difficult at this point to rationalize the fact that a higher selectivity is observed with a hydride nucleophile as compared to an organolithium reagent, and experiments are underway in order to understand this trend.

Submission of the mixture to bromination/desilicobromination condition⁹⁵ resulted in inversion of the stereochemistry with loss of selectivity (**2.9a**; *E/Z* = 7/93 → **2.8a**; *E/Z* =

¹⁰⁸ The synthesis of **2.8** (Ar¹ = Ph) as a 50/50 *E/Z* mixture has been reported, see ref 29.

¹⁰⁹ The stereochemistry of the major product was confirmed by ¹H-¹⁹F NOESY (HOESY) experiment. See the Supporting Information for more details.

78/22). This result follows the stereochemical path expected for this transformation but is in clear contrast with our previous work where retention was observed with isomeric enrichment.

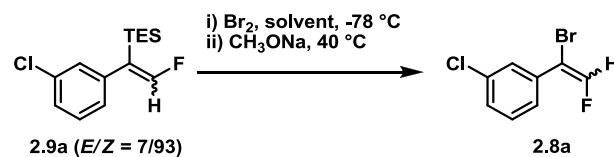


Scheme 2. Initial Results

Solvent is known to influence the stereoselectivity in the bromination of styrene derivatives.¹¹⁰ We therefore decided to examine various solvents as shown in Table 1 with the hope of finding a solvent that would not result in a loss of selectivity. The use of MeOH resulted in a complete loss of selectivity (entry 2), while using Et₂O gave **2.8a** with retention of configuration and loss of selectivity (entry 3). Finally, hexane was found to be the solvent of choice for the bromination/desilicobromination step since inversion was observed with little stereochemical erosion (entry 4). The variation in selectivity for the bromination/desilicobromination reaction might be due to a change in mechanism in the bromination step (bromonium-like vs carbocation-like),¹¹¹ and we are currently investigating this reaction in more details.

¹¹⁰ (a) Ruasse, M.-F.; Dubois, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1977. (b) Ruasse, M.-F.; Zhang, B. L. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3207. (c) Ruasse, M.-F.; Lefebvre, E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3210. (d) Ruasse, M.-F.; Motallebi, S. *J. Phys. Org. Chem.* **1991**, *4*, 527.

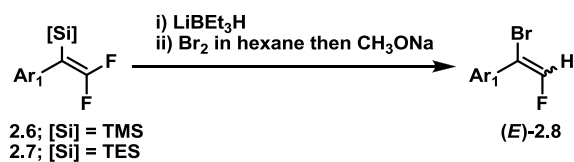
¹¹¹ (a) Brook, A. G.; Duff, J. M.; Reynolds, W. F. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *121*, 293. (b) Miller, R. B.; McGarvey, G. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4424. (c) See ref. 93b.

Table 1. Optimization of the Bromination/Desilicobromination Step.^a

Entry	Solvent	Result	
		Conv'n (%) ^b	E/Z ^b
1	CH ₂ Cl ₂	100	78/22
2	MeOH	28	50/50
3	Et ₂ O	30	37/63
4	Hexane	100	92/8

^a See Supporting Information for details concerning the reaction conditions; ^b Determined by ¹⁹F NMR and/or ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude product.

Having optimized the bromination/desilicobromination step, we next investigated the scope of the addition/elimination reaction of hydride followed by a bromination/desilicobromination reaction as presented in Table 2. In general, the bromofluoroalkenes were isolated in good to excellent yield (up to 86% for 2 steps) with good to excellent stereocontrol (up to 97/3) in favor of the (*E*)-isomer.¹⁰⁹ It is important to note that in most cases both geometrical isomers were easily separable by simple flash chromatography. The reaction is applicable to a number of substrates with either an electron-rich or electron-poor aryl substituent, although silylated β,β -difluorostyrene derivatives with a substituent at the 2 position of the aryl group resulted in slightly reduced selectivity (entries 8 and 9). Practically, whereas the bromofluoroalkenes (**2.8**) with an electron-neutral or electron-rich aryl group were stable upon storage at room temperature, the ones with an electron-poor aryl had the tendency to decompose upon standing at room temperature. Nevertheless, they could be used successively in a Suzuki-Miyaura cross-coupling if they were used promptly (*Vide infra*).

Table 2. Formation of 1-Aryl-1-bromo-2-fluoroethenes (**2.8**)^a

Entry	Substrate	Product	Yield (%) ^b	<i>E/Z</i> ^c
1	 2.6b	 2.8b	73	95/5
2	 2.7b	 2.8b	61	94/6
3	 2.6c	 2.8c	51	89/11
4	 2.6d	 2.8d	0 (68) ^d	(92/8) ^d
5	 2.6a	 2.8a	78	97/3
6	 2.7a	 2.8a	86	92/8
7	 2.6e	 2.8e	60	93/7
8	 2.6f	 2.8f	57	78/22
9	 2.6g	 2.8g	68	86/14

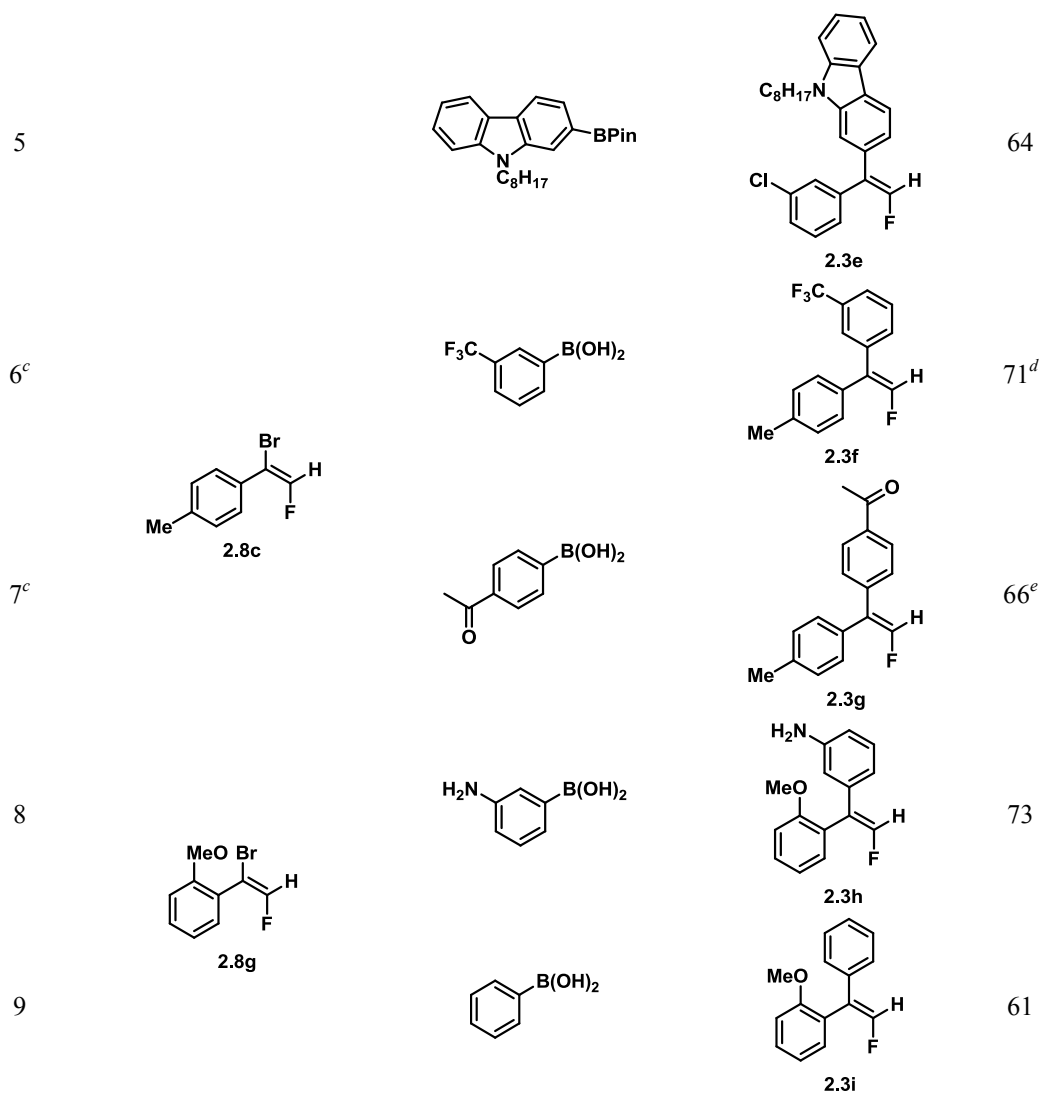
^a See Supporting Information for details concerning the reaction conditions; ^b Isolated yield of the combined isomers for the 2 steps; ^c Determined by ¹⁹F NMR and/or ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude product; ^d The desired bromoalkene **2.8d** (*E/Z* = 92/8) was contaminated by 32% of an unidentified and inseparable side-product.

The 1-aryl-1-bromo-2-fluoroethenes (**2.8**) were then subjected to standard Suzuki-Miyaura conditions⁹⁷ with a variety of arylboronic acids giving access to a wide range of 1,1-diaryl-2-fluoroethenes (**2.3**) in moderate to excellent yields (Table 3).¹⁰⁹ It is interesting to note that this approach permits the stereocontrolled preparation of 1,1-diaryl-2-fluoroethenes with little steric differentiation at the aryl groups (e.g., entry 2 or 7) that would be challenging to discriminate otherwise. In addition, the versatility of this methodology allows the synthesis of both stereoisomers (e.g., **2.3a/2.3d**) by simple changes in the synthetic sequence.

Table 3. Synthesis of 1,1-Diaryl-2-fluoroethenes (**3**)^a

Reaction scheme: (E)-2.8 (Ar₁-C(Br)=C(H)F) reacts with Ar₂B(OH)₂ in the presence of Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, PhH/H₂O/EtOH at 80 °C to yield 2.3 (Ar₁-C(Ar₂)=C(H)F).

Entry	Substrate	ArB(OH) ₂	Product	Yield (%) ^b
1				69
2				67
3				65
4				88



^a See Supporting Information for details concerning the reaction conditions; ^b Isolated yield; ^c Compound **2.8c** with *E/Z* = 89/11 was used; ^d Isolated as a *E/Z* mixture (98/2); ^e Isolated as a *E/Z* mixture (92/8).

In conclusion, we have described the first stereocontrolled method for the preparation of 1,1-diaryl-2-fluoroethenes. This short and simple synthetic sequence (only five steps from commercially available $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$) provides an effective synthetic approach to a wide range of 1,1-diaryl-2-fluoroethenes with good to excellent stereocontrol (up to 97/3). First, 1-aryl-1-bromo-2-fluoroethenes are generated using an addition/elimination reaction of hydride to silylated β,β -difluorostyrene derivatives followed by a bromination/desilicobromination reaction. For the latter transformation, hexane was found to be the key solvent for the conservation of the selectivity. Subsequent Suzuki-Miyaura coupling with a variety of boronic acids gives access to the desired 1,1-diaryl-2-fluoroethenes. Further expansion of

the scope, mechanistic studies and application of this methodology for the synthesis of bioactive compounds are currently underway.

2.3 Acknowledgement

This work was supported by the Canada Research Chair Program, the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, the Canada Foundation for Innovation, Merck Frosst Centre for Therapeutic Research, the Fonds de recherche sur la nature et les technologies, and the Université Laval. We thank Pierre-Luc T. Boudreault (Research group of Prof. Mario Leclerc, Université Laval) for a generous donation of *N*-octyl-9*H*carbazole-2-boronic acid pinacol ester.

2.4 Annexe

2.4.1 Synthèse des précurseurs fluorés

Deux nouveaux α -iodo- β,β -difluorostyrènes **2.10** sont synthétisés selon la méthode de Burton précédemment mentionnée (Schéma 58).⁹⁰

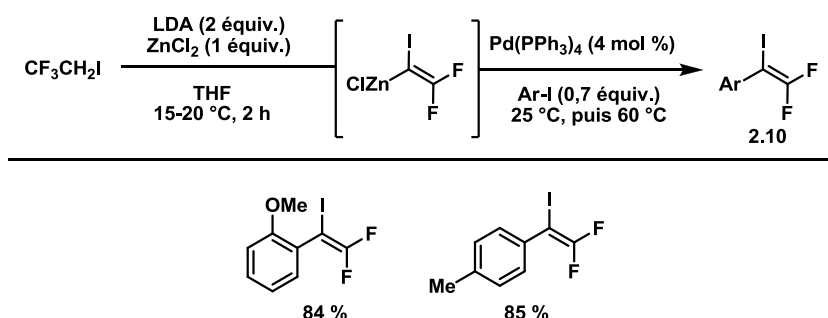


Schéma 58. Synthèse de nouveaux α -iodo- β,β -difluorostyrènes selon la méthode de Burton

À ce moment-ci, il importe de préciser que le palladium tetrakistriphénylphosphine **2.11** - utilisé dans notre synthèse des α -iodo- β,β -difluorostyrènes **2.10** et dans nos réactions de couplage de type Suzuki-Miyaura est synthétisé en utilisant la procédure décrite par Coulson.¹¹² Ce catalyseur de palladium doit être gardé au congélateur sous argon sous

¹¹² Coulson, D. R.; Satek, L. C.; Grim, S. O. Dans *Inorganic Syntheses*; John Wiley & Sons, Inc.: **2007**, p 121.

peine de voir son activité catalytique réduire avec le temps. Un catalyseur moins actif cause parfois une conversion incomplète des iodures d'aryles dans la méthode de Burton. L'iodure d'aryle restant dans un brut réactionnel est difficile, souvent même impossible à retirer du produit par chromatographie sur gel de silice et/ou par distillation sous pression réduite.

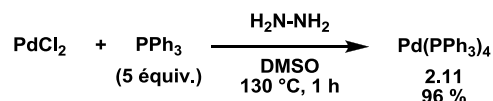


Schéma 59. Synthèse du palladium tetrakis(triphényl)phosphine inspirée de la méthode de Coulson

Quelques nouveaux β,β -difluorostyrènes- α -silylés **2.12** sont aussi synthétisés en utilisant la méthode précédemment décrite par notre laboratoire.⁹¹

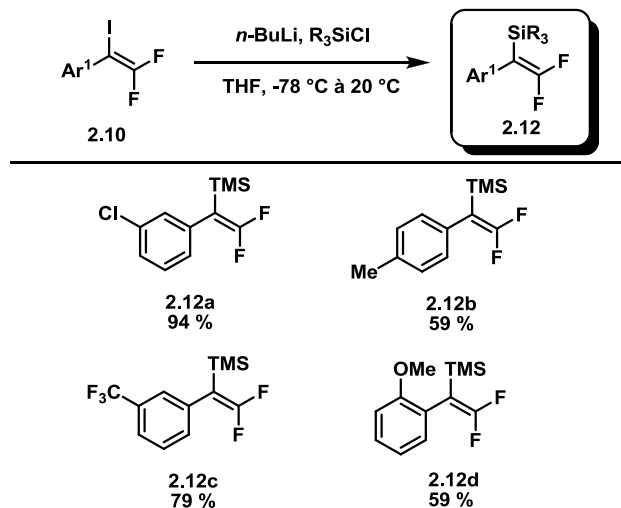


Schéma 60. Synthèse de β,β -difluorostyrènes- α -silylés **2.12** additionnels

Les rendements modérés de certains produits peuvent être attribués à leur incompatibilité au *n*-butyllithium qui se trouve en excès (1,5 équiv.) dans cette réaction de formation des β,β -difluorostyrènes- α -silylés (**2.12**). Certains composés comme **2.12b** et **2.12d** (Schéma 60) peuvent être déprotonés en position benzylique ou en *ortho* d'un groupement électrodonneur, tel un méthoxy.

2.4.2 Réactivité des β,β -difluorostyrènes- α -silylés

Puisque la littérature présente plusieurs exemples d'additions d'hydrures sur des alcènes comportant un $=CF_2$ terminal,⁹² il nous paraissait logique de tenter leur addition sur nos substrats β,β -difluorostyrènes- α -silylés **2.12**. Superhydrure[®] (triéthyleborohydride de lithium), en solution dans le THF (1 M), a été choisi comme source d'hydrure dû à sa puissance et à sa sélectivité.¹¹³ Des tests d'addition d'hydrure à -78 °C (Scheme 2) et à 0 °C (Schéma 61) donnent le même résultat, soit une conversion complète du substrat et un ratio *E/Z* des produits de 7/93.

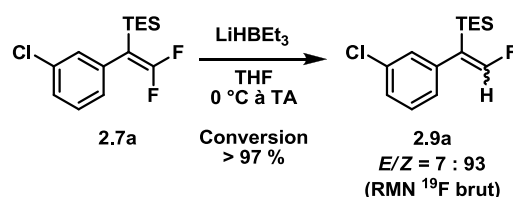


Schéma 61. Test d'addition de Superhydrure[®] à 0 °C

Il a toutefois été décidé de conserver le protocole d'addition à -78 °C pour le reste des entrées de l'article, au cas où d'autres substrats portant des substituants différents aient une réactivité moins grande face à l'hydrure, ou donnent une moins bonne sélectivité *E/Z* lors de la formation des produits d'addition.

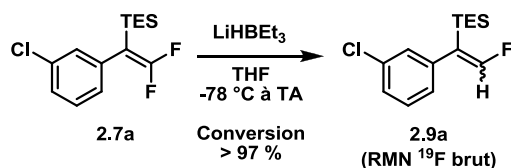
Un test de reproductibilité a été effectué pour **2.9a** via l'addition d'hydrure sur le substrat **2.7a**. Les ratios *E/Z* observés varient de 95 : 5 à 98 : 2. Ensuite, les produits bruts obtenus au Tableau 4 furent réutilisés pour tester l'étape de bromation.

Les résultats de ces tests sont rapportés dans le Tableau 5. L'entrée 2 donne un résultat surprenant, mais nous avons préféré continuer d'effectuer nos bromations à l'abri de la lumière afin d'éviter la formation de sous-produits indésirables lorsque la réaction est effectuée sur d'autres substrats. On remarque aussi une légère incidence positive lorsque l'addition de la solution de brome est très lente (entrée 4 par rapport à 3). Finalement, en

¹¹³ Zaidlewicz, M.; Brown, H. C. "Lithium Triethylborohydride", *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, **2001**.

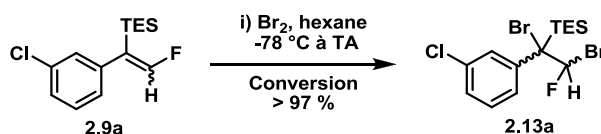
doublant la quantité de brome ajoutée (entrée 5), nous constatons l'apparition de produits indésirables en RMN ^{19}F , probablement attribuable à la bromation subséquente du cycle aromatique (polybromation). Une bromation dans l'acide acétique avait aussi été tentée, mais la conversion était largement incomplète après le retour de la réaction à température ambiante.

Tableau 4. Test de reproductibilité d'addition d'hydrure/élimination



Entrée	<i>E/Z</i> (RMN ^{19}F)
1	95 : 5
2	98 : 2
3	96 : 4
4	98 : 2
5	95 : 5

Tableau 5. Tests de variations des conditions de bromation de l'alcène **2.9a**



Entrée	Conditions	Ratio de produits (RMN ^{19}F)
1 ^a	Conditions standards	90 : 10
2 ^b	Bromation non-protégée de la lumière	96 : 4
3 ^c	Addition de brome sur 25 minutes (5 fois plus long)	95 : 5
4 ^d	3 équivalents de brome	89 : 4 : 7 ^e

^a **2.9a** ratio *E/Z* = 96 : 4. ^b **2.9a** ratio *E/Z* = 98 : 2. ^c **2.9a** ratio *E/Z* = 98 : 2. ^d **2.9a** ratio *E/Z* = 95 : 5. ^e 7 % de produit non-identifié, possiblement un produit de polybromation

La réaction de bromation/désilicobromation décrite dans le chapitre 1.4 a été réutilisée ici. Toutefois, comme le « Table 1 » et le « Table 2 », de la section 2.2 le démontrent, le solvant de la réaction a été changé pour de l'hexane, celui-ci offrant une sélectivité plus

marquée pour un des isomères, tout en gardant une conversion complète du substrat. Le changement de solvant semble être dicté par un changement de mécanisme de la réaction de bromation. Nos hypothèses mécanistiques à ce sujet sont décrites dans le Schéma 62.¹¹⁰ La forme bromonium serait favorisée lorsque le groupement R est un hydrogène (comme dans le cas d'addition d'hydrure), et que le solvant utilisé lors de la bromation est non-polaire (comme l'hexane). Dans ce cas, l'addition du brome correspondrait à une addition *syn* sur la liaison double (ouverture du bromonium). La désilicobromation subséquente, une élimination *anti*, formerait le produit *E*, produit d'inversion de configuration, qui est le produit majeur obtenu dans tous les cas (Table 2). La voie de l'intermédiaire « carbocation » est plutôt favorisée lorsqu'un groupe R = alkyle, aryle a été ajouté à l'étape d'addition, via l'addition d'un réactif organolithien. Les solvants polaires et/ou coordinants favorisent eux aussi cette voie réactionnelle. Dans ce cas, le groupement silylé peut venir stabiliser le carbocation par hyperconjugaison du lien C-Si vers l'orbitale *p* libre du carbone en position β . Ainsi, l'addition de brome est *syn* par rapport à la liaison double. La désilicobromation subséquente, une élimination *anti*, mène au produit *Z*, un produit de rétention de la géométrie au carbone terminal. Ces produits *Z* sont les produits majeurs obtenus dans tous les cas décrits par le Tableau 3, de la section 1.4.⁹¹

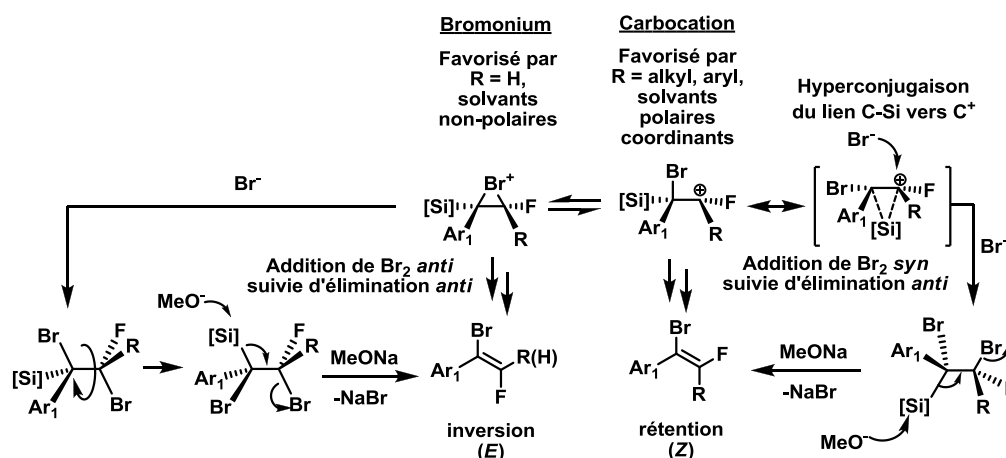


Schéma 62. Comparaison des mécanismes de bromation après addition d'hydrure ou d'organolithien

La réaction de couplage de type Suzuki-Miyaura était inspirée de celle des travaux précédents de notre groupe (Schéma 57).⁹⁷ Cette réaction donne généralement les produits

attendus, avec rétention de la configuration de l'alcène par rapport aux substrats bromures vinyliques de départ. Une exception à ceci est représentée au Schéma 63. Dans ce cas, au départ d'un bromure vinylique *E* pur, un mélange *E/Z* (68 : 32) du produit final a été obtenu. Nous émettons l'hypothèse que, dans ce cas, puisque le bromure vinylique **2.8b** a été utilisé dix jours après avoir été synthétisé, il a pu subir une isomérisation partielle⁹⁵ menant à un mélange *E/Z* du substrat, mélange qui a lui-même été converti en mélange d'isomères *E/Z* correspondant à suite au couplage de type Suzuki-Miyaura. Nous avons en effet observé que dans plusieurs autres cas, les bromures vinyliques s'isomérisent ou se décomposent relativement rapidement, ils doivent donc être utilisés rapidement dans des transformations subséquentes.

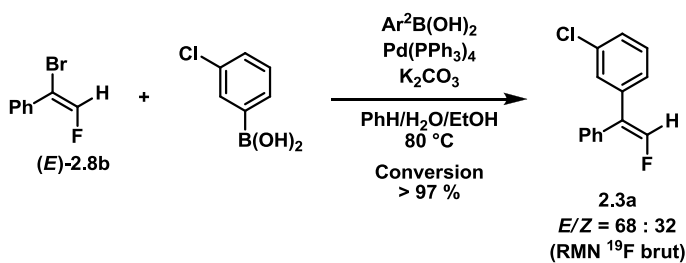


Schéma 63. Réaction de couplage de type Suzuki-Miyaura à l'issue stéréochimique inattendue.

Dans un autre cas, la réaction de couplage de type Suzuki-Miyaura fonctionne bien pour former le produit désiré, mais ce dernier est contaminé par au moins un produit inséparable par chromatographie sur gel de silice (Schéma 64).

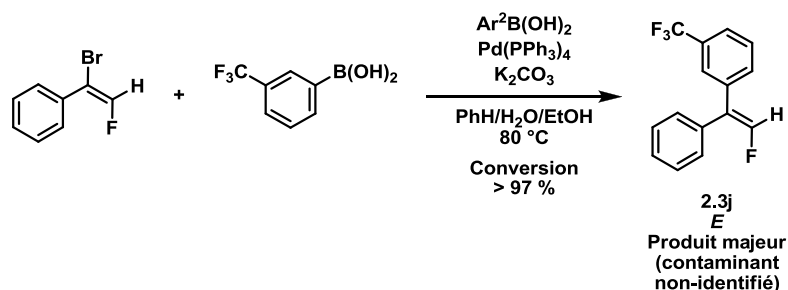


Schéma 64. Couplage de type Suzuki-Miyaura menant à un produit contaminé

Un test de conditions alternatives pour la réaction de couplage de type Suzuki-Miyaura a été effectué. Ces conditions étaient inspirées de conditions développées par le groupe de Fu (Schéma 65).¹¹⁴ Malgré une conversion complète, seulement 40 % de produit a été isolé, ce qui nous a dissuadés de réutiliser ces conditions.

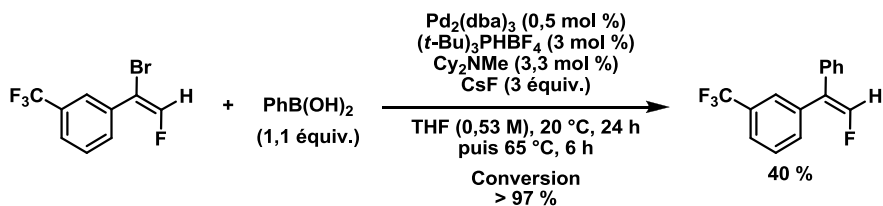


Schéma 65. Couplage de type Suzuki-Miyaura utilisant les conditions développées par le groupe de Fu¹¹⁴

¹¹⁴ Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4295.

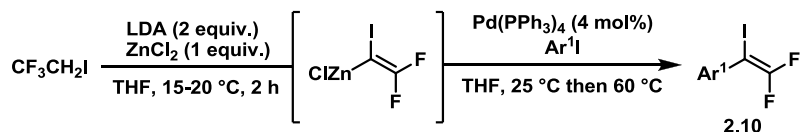
2.5 Supporting Information Available

General experimental procedures, specific details for representative reactions, and isolation and spectroscopic information for the new compounds prepared. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

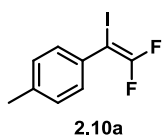
Stereocontrolled Access to Unsymmetrical 1,1-Diaryl-2-fluoroethenes

1. General information: The following includes general experimental procedures, specific details for representative reactions and spectroscopic information for the new compounds prepared. All reactions were carried out under a nitrogen atmosphere with dry solvents under anhydrous conditions. ^1H , ^{13}C , and ^{19}F NMR spectra were recorded on a VARIAN Inova 400 or BRUKER Avance 300 in CDCl_3 at ambient temperature using tetramethylsilane (^1H NMR) or residual CHCl_3 (^1H and ^{13}C NMR) as the internal standard, or CFCl_3 (^{19}F NMR) as the external standard. Infrared spectra were recorded on a Bomem FT-IR MB-Series spectrometer. High-resolution mass spectra were obtained on a LC/MS-TOF Agilent 6210 using atmospheric pressure photoionization ionization (APPI). Low-resolution mass spectra were obtained on a ThermoFisher Scientific Trace GC Ultra with a ITQ 900 Ion Trap mass spectrometer.

2. Synthesis of the α -iodo- β,β -difluorostyrenes

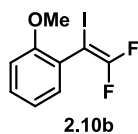


All the α -iodo- β,β -difluorostyrenes were prepared according to the protocol reported by Burton^{90,91} The data for the α -iodo- β,β -difluorostyrenes not described previously are given below.



1-(2,2-difluoro-1-iodovinyl)-4-methylbenzene. Following Burton's protocol^{90,91} on a 16 mmol scale of 4-iodotoluene, the desired product (1.92

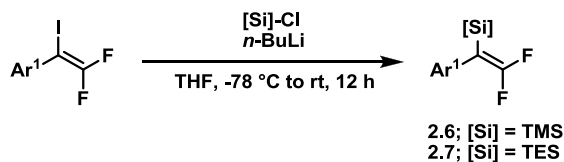
g, 85%) was isolated as an amber oil by distillation of the crude mixture under reduced pressure in a Kügelrohr apparatus (boiling point: 66-72 °C at 2 mmHg). IR (neat) $\nu = 2924, 1710, 1263, 1249, 977, 896, 813, 618 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, 2H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.12 (d, 2H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 2.33 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 152.9 (dd, $J_{\text{C-F}} = 297 \text{ Hz}$, $J_{\text{C-F}} = 283 \text{ Hz}$), 138.8, 131.1, 129.7, 129.3, 48.7 (dd, $J_{\text{C-F}} = 29 \text{ Hz}$, $J_{\text{C-F}} = 28 \text{ Hz}$), 21.3; ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -71.2 (d, 1F, $J = 27 \text{ Hz}$), -78.4 (d, 1F, $J = 27 \text{ Hz}$); GC/MS calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_2\text{I} [\text{M}]^+$ 280.05, found 280.05.



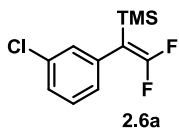
1-(2,2-difluoro-1-iodovinyl)-2-methoxybenzene. Following Burton's protocol^{90,91} on a 10.4 mmol scale of 2-iodoanisole, the desired product (2.57 g, 84%) was isolated as a brown liquid by distillation of the crude mixture

under reduced pressure in a Kügelrohr apparatus (boiling point: 115-120 °C at 2 mmHg). IR (neat) $\nu = 2838, 1724, 1598, 1491, 1260, 979, 895, 753 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.20 (m, 2H), 6.95-6.79 (m, 2H), 3.80 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 157.1, 152.6 (dd, $J_{\text{C-F}} = 296 \text{ Hz}$, $J_{\text{C-F}} = 283 \text{ Hz}$), 131.6, 130.9, 122.7, 120.7, 111.4, 55.7, 41.4 (t, $J = 32 \text{ Hz}$); ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -74.2 (d, 1F, $J = 25 \text{ Hz}$), -76.4 (d, 1F, $J = 25 \text{ Hz}$); GC/MS calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_2\text{IO} [\text{M}]^+$ 295.95, found 296.01

3. Synthesis of the α -silylated- β,β -difluoroalkenes



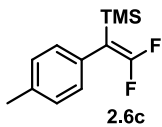
All the α -silylated- β,β -difluoroalkenes were prepared according to the protocol reported previously.² The data for the α -silylated- β,β -difluoroalkenes not described previously are given below.



(1-(3-chlorophenyl)-2,2-difluorovinyl)trimethylsilane (2.6a). Following the reported procedure² on a 2.76 mmol scale using TMSCl , the desired product (644 mg, 94%) was isolated as a colorless oil by flash

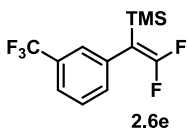
chromatography using 100% hexane. IR (neat) $\nu = 2960, 1696, 1595, 1472, 1407, 1252,$

843, 783 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 0.16 (s, 9H) ; ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 155.8 (dd, $J_{\text{C-F}} = 308$ Hz, $J_{\text{C-F}} = 287$ Hz), 136.8, 134.3, 129.8, 129.3, 127.5, 126.9, 87.4 (dd, $J_{\text{C-F}} = 35$ Hz, $J_{\text{C-F}} = 5$ Hz), 0.8 ; ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -69.9 (d, 1F, $J = 25$ Hz), -77.4 (d, 1F, $J = 25$ Hz) ; HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{Si}$ [M^*] $^+$ 246.0443, found 246.0459



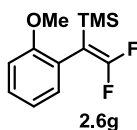
(2,2-difluoro-1-p-tolylvinyl)trimethylsilane (2.6c). Following the reported procedure² on a 6.86 mmol scale using TMSCl , the desired product (917 mg, 59%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100%

hexane. IR (neat) $\nu = 2960, 1732, 1610, 1511, 1253, 1217, 1018, 844$ cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz), 6.95 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz), 2.33 (s, 3H), 0.13 (s, 9H) ; ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 155.5 (dd, $J_{\text{C-F}} = 306$ Hz, $J_{\text{C-F}} = 286$ Hz), 136.0, 131.5, 129.4, 129.1, 128.9, 21.1, -1.0 ; ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -71.2 (d, 1F, $J = 28$ Hz), -78.3 (d, 1F, $J = 28$ Hz) ; HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{Si}$ [M^*] $^+$ 226.0989 found 226.0989



(2,2-difluoro-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)vinyl)trimethylsilane (2.6e). Following the reported procedure² on a 4.9 mmol scale using TMSCl , the desired product (1.08 g, 79%) was isolated as a pink oil by

flash chromatography using 100% hexane. IR (neat) $\nu = 2925, 1692, 1333, 1244, 1217, 1167, 1131, 843$ cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.45 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.37 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 0.19 (s, 9H) ; ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 155.8 (dd, $J_{\text{C-F}} = 308$ Hz, $J_{\text{C-F}} = 287$ Hz), 135.7 (m), 132.4, 130.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.5$ Hz), 128.8, 125.7 (m), 123.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz), 118.7, 87.3 (m), -1.2 (m) ; ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -63.0 (s, 3F), -69.8 (d, 1F, $J = 23$ Hz), -77.1 (d, 1F, $J = 23$ Hz) ; HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{Si}$ [M^*] $^+$ 280.07067, found 280.08459

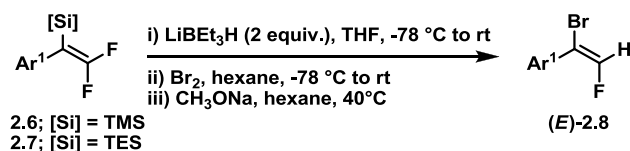


(2,2-difluoro-1-(2-methoxyphenyl)vinyl)trimethylsilane (2.6g). Following the reported procedure² on a 3.6 mmol scale using TMSCl , the desired product (523 mg, 59%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using

100% hexane. IR (neat) $\nu = 2959, 1693, 1492, 1251, 1234, 1030, 842, 751$ cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.86 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 3.79

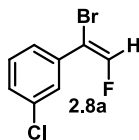
(s, 3H), 0.10 (s, 9H) ; ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 156.8, 154.9 (dd, $J_{\text{C-F}} = 307$ Hz, $J_{\text{C-F}} = 283$ Hz), 130.7, 128.2, 123.7 (d, $J = 9$ Hz), 120.7, 110.6, 84.4 (dd, $J_{\text{C-F}} = 37$ Hz, $J_{\text{C-F}} = 5$ Hz), 55.3, -1.0 ; ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -71.8 (d, 1F, $J = 26$ Hz), -77.9 (d, 1F, $J = 27$ Hz) ; HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{OSi}$ [M^*] $^+$ 242.0939, found 242.0941

4. General procedure for the addition/elimination reaction of hydride followed by a bromination/desilicobromination reaction

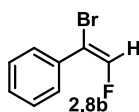


(E)-(1-bromo-2-fluorovinyl)arene – General protocol: To a stirred solution of α -silylated- β,β -difluoroalkenes (1 mmol) and THF (9 mL) at -78 °C was added dropwise LiHBEt_3 (1 M in THF, 2 mmol) under N_2 . After 20 min at -78 °C, the reaction mixture was allowed to warm to rt over 1 h. H_2O and Et_2O were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 \times). The aqueous phase was neutralized with saturated aqueous NH_4Cl and extracted further with Et_2O (2 \times). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated. The crude material was directly used without purification for the bromination/desilicobromination reaction. To a stirred solution of the crude material in hexane (9 mL) at -78 °C was added in the dark, under N_2 , a 1 M solution of bromine (1.5 mmol) in hexane while maintaining the temperature during the addition below -60 °C. The mixture was stirred for 30 min at -78 °C, gradually warmed to 0 °C, stirred for 30 min and finally warmed to rt for 30 min. The reaction mixture was then heated at 40 °C and treated with 1.5 M solution of NaOMe in MeOH (4 mmol). The resultant mixture was stirred for 4 h at the same temperature. H_2O (15 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 \times). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated. The crude material was purified with flash chromatography to give the desired product. Practically, the bromofluoroalkenes (**2.8**) with an electron-neutral or electron-rich aryl group were stable upon storage at room temperature and could be completely characterized. The ones with an electron-poor aryl had the tendency to decompose upon standing at room temperature and some of them could not be properly and

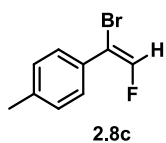
completely characterized. However, they could be used successively in a Suzuki-Miyaura cross-coupling if they were used promptly.



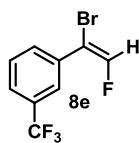
(E)-1-(1-bromo-2-fluorovinyl)-3-chlorobenzene (2.8a). Following the general procedure on a 0.33 mmol scale of **2.6a**, the desired product (59 mg, 78%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100% hexane. IR (neat) $\nu = 2974, 2932, 1571, 1474, 1427, 1262, 1098, 727 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.10 (d, 1H, $J_{\text{H-F}} = 81 \text{ Hz}$); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 146.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 278 \text{ Hz}$), 134.6 (d, $J = 16 \text{ Hz}$), 129.8, 129.4, 129.3 (d, $J = 6 \text{ Hz}$), 127.4 (d, $J = 6 \text{ Hz}$), 108.9 (d, $J = 20 \text{ Hz}$), 59.9; ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -111.1 (d, 1F, $J_{\text{F-H}} = 81 \text{ Hz}$); HRMS-APPI calcd for $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrClF} [\text{M}^*]^+$ 233.9247, found 233.9275



(E)-1-(1-bromo-2-fluorovinyl)benzene (2.8b). Following the general procedure on a 0.47 mmol scale of **2.6b**, the desired product (69 mg, 73%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100% hexane. IR (neat) $\nu = 2956, 2877, 1598, 1449, 1416, 1092, 720, 685 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, 2H, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 7.37 (m, 3H), 7.10 (d, 1H, $J_{\text{H-F}} = 82 \text{ Hz}$); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 145.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 275 \text{ Hz}$), 133.1 (d, $J = 2 \text{ Hz}$), 129.3, 128.6, 127.6, 110.4 (d, $J = 20 \text{ Hz}$); ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -113.1 (d, 1F, $J_{\text{F-H}} = 82 \text{ Hz}$); HRMS-APPI calcd for $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrF}_4 [\text{M}^*]^+$ 199.9637, found 199.9672

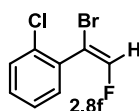


(E)-1-(1-bromo-2-fluorovinyl)-4-methylbenzene (2.8c). Following the general procedure on a 0.62 mmol scale of **6c**, the desired product (137 mg, 51%, $E/Z = 89/11$) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using 100% pentane. IR (neat) $\nu = 2925, 1639, 1609, 1511, 1186, 1007, 901, 821 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, 2H, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.18 (d, 2H, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.05 (d, 1H, $J_{\text{H-F}} = 82 \text{ Hz}$), 2.36 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 145.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 276 \text{ Hz}$), 139.2, 130.0, 129.4, 129.0, 129.0, 128.9, 110.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 20 \text{ Hz}$), 21.3; ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -113.6 (d, 1F, $J = 81 \text{ Hz}$); GC/MS calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrF} [\text{M}^*]^+$ 213.97934, found 214.02



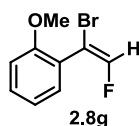
(E)-1-(1-bromo-2-fluorovinyl)-3-(trifluoromethyl)benzene (2.8e).

Following the general procedure on a 0.37 mmol scale of **2.6e**, the desired product (60 mg, 60%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100% hexane. IR (neat) $\nu = 2961, 1645, 1437, 1329, 1252, 1168, 1130, 844 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.64 - 7.46 (m, 2H), 7.13 (d, 1H, $J_{\text{H-F}} = 81$ Hz); ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -63.0 (s, 3F), -110.9 (d, 1F, $J = 80$ Hz); GC/MS calcd for $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrF}_4$ $[\text{M}]^+$ 268.96, found 269.00



(E)-1-(1-bromo-2-fluorovinyl)-2-chlorobenzene (2.8f).

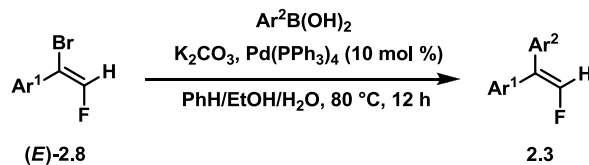
Following the general procedure on a 0.2 mmol scale of **2.6f**, the desired product (27 mg, 57%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100% hexane. IR (neat) $\nu = 2975, 1571, 1475, 1427, 1383, 804, 676 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.04 (d, 1H, $J_{\text{H-F}} = 81$ Hz); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 146.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 274$ Hz), 132.4, 131.4, 130.7, 130.0, 126.9, 105.4 (d, $J = 25$ Hz); ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -109.8 (d, 1F, $J_{\text{F-H}} = 81$ Hz); HRMS-APPI calcd for $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrClF}$ $[\text{M}^*]^+$ 233.9247, found 233.9268



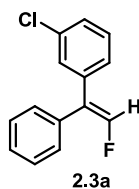
(E)-1-(1-bromo-2-fluorovinyl)-2-methoxybenzene (8g) (Table 2, entry 9).

Following the general procedure on a 0.97 mmol scale of **6g**, the desired product (154 mg, 68%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 5% diethyl ether/hexane. IR (neat) $\nu = 2940, 2843, 1688, 1591, 1482, 1439, 812, 624 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (m, 3H), 6.99 (d, 1H, $J_{\text{H-F}} = 81$ Hz), 6.80 (m, 1H), 3.86 (s, 3H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 156.2, 146.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 271$ Hz), 135.7, 133.8, 131.5, 124.3, 112.9, 103.8 (d, $J = 26$ Hz), 56.3; ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -109.8 (d, 1F, $J_{\text{F-H}} = 80$ Hz); HRMS-APPI calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrFO}$ $[\text{M}^*]^+$ 229.9743, found 229.9723

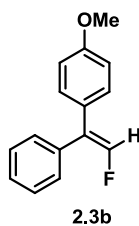
5. General procedure for the cross coupling of (1-bromo-2-fluorovinyl)arene with arylboronic acids



(E)-1,1-diaryl-2-fluoroethenes – General protocol: To a stirred solution of the (*E*)-(1-bromo-2-fluorovinyl)arene (1 mmol) in benzene (12 mL), EtOH (3 mL) and H₂O (3 mL) was added, under N₂, potassium carbonate (3 mmol), arylboronic acid (1.5 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (10 mol%). The mixture was heated for 12 h at 80 °C. The reaction mixture was then cooled to rt, diluted with ethyl acetate (10 mL) and washed with H₂O (2×15 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated. The crude material was purified with flash chromatography to give the desired product.

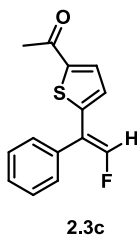


(E)-1-chloro-3-(2-fluoro-1-phenylvinyl)benzene (2.3a). Following the general procedure on a 0.12 mmol scale of **2.8b**, the desired product (20 mg, 69%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100% hexane. IR (neat) $\nu = 3060, 2957, 1638, 1593, 1566, 1495, 1089, 786 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.23 (m, 8H), 7.13 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 6.97 (d, 1H, *J*_{H-F} = 82 Hz); ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 146.5 (d, *J*_{C-F} = 265 Hz), 139.2 (d, *J* = 8 Hz), 134.7, 131.9, 130.0, 129.9 (d, *J* = 4 Hz), 128.9 (d, *J* = 4 Hz), 128.6, 128.3, 128.2, 127.1 (d, *J* = 3 Hz), 125.7 (d, *J* = 6 Hz); ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -126.9 (d, 1F, *J*_{F-H} = 82 Hz); HRMS-APPI calcd for C₁₄H₁₀ClF [M^{*}]⁺ 232.0455, found 232.0478



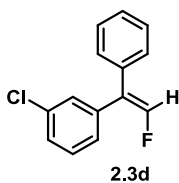
(E)-1-(2-fluoro-1-phenylvinyl)-4-methoxybenzene (2.3b). Following the general procedure on a 0.2 mmol scale of **2.8b**, the desired product (30 mg, 67%) was isolated as a pale yellow oil by flash chromatography using ethyl acetate/hexane (1:12). IR (neat) $\nu = 2933, 1641, 1608, 1511, 1443, 1293, 1172, 1084 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.28 (m, 5H), 7.18 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.94 (d, 1H, *J*_{H-F} = 84 Hz), 6.89 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 3.83 (s, 3H); ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 159.4, 145.1 (d, *J*_{C-F} = 269 Hz), 135.5 (d, *J*_{C-F} = 1 Hz), 131.0 (d, *J*_{C-F} = 4.5 Hz), 129.9, 129.8, 129.8, 129.7, 128.2,

127.7, 114.0, 113.9, 55.3 ; ^{19}F (400 MHz, CDCl_3) δ -129.9 (d, 1F, $J_{\text{F-H}} = 84$ Hz) ; HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FO}$ [M^*] $^+$ 228.09504, found 228.0947



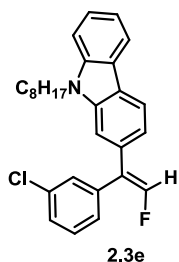
(E)-1-(5-(2-fluoro-1-phenylvinyl)thiophen-2-yl)ethanone (2.3c). Following the general procedure on a 0.2 mmol scale of **2.8b**, the desired product (32 mg, 65%) was isolated as an orange oil by flash chromatography using ethyl acetate/hexane (2:5). IR (neat)

$\nu = 3430, 2925, 1656, 1443, 1415, 1357, 1273, 932$ cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 7.48 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 7.42 – 7.29 (m, 2H), 7.18 (d, 1H, $J_{\text{H-F}} = 81$ Hz), 7.05 (m, 1H), 6.81 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 2.49 (s, 3H) ; ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 190.7, 146.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 274$ Hz), 132.6, 132.5, 129.5 (d, $J = 3$ Hz), 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 127.1, 26.9 ; ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -124.4 (d, 1F, $J_{\text{F-H}} = 81$ Hz) ; HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FOS}$ [M^*] $^+$ 246.0515, found 246.0524



(Z)-1-chloro-3-(2-fluoro-1-phenylvinyl)benzene (2.3d). Following the general procedure on a 0.22 mmol scale of **2.8a**, the desired product (45 mg, 88%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100% hexane. IR (neat)

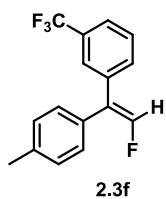
$\nu = 3061, 3031, 1638, 1594, 1564, 1494, 1181, 697$ cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 7.47 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7.37 (m, 3H), 7.32 (d, 2H, $J = 5$ Hz), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.99 (d, 1H, $J_{\text{H-F}} = 83$ Hz) ; ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 146.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 271$ Hz), 141.5, 136.6 (d, $J = 8$ Hz), 134.4, 130.0 (d, $J = 5$ Hz), 129.7, 128.9 (d, $J = 12$ Hz), 128.8, 128.4, 128.2, 127.5, 125.5 (d, $J = 5$ Hz) ; ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -126.7 (d, 1F, $J_{\text{F-H}} = 83$ Hz) ; HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClF}$ [M^*] $^+$ 232.0455, found 232.0481



(Z)-2-(1-(3-chlorophenyl)-2-fluorovinyl)-9-octyl-9H-carbazole.

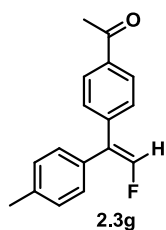
Following the general procedure on a 0.26 mmol scale of **2.8a**, the desired product (71 mg, 64%) was isolated as a yellow viscous oil by flash chromatography using 100% hexane. IR (neat)

$\nu = 3061, 2926, 1595, 1563, 1474, 1327, 1085, 745 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (dd, 2H, $J = 13 \text{ Hz}, J = 8 \text{ Hz}$), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.31 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.08 (d, 1H, $J_{\text{H-F}} = 84 \text{ Hz}$), 7.07 (dd, 1H, $J = 8 \text{ Hz}, J = 1 \text{ Hz}$) ; ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 148.1, 142.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 271 \text{ Hz}$), 140.6, 137.5, 134.2, 133.7, 133.6, 129.9, 129.8, 129.4, 128.1, 127.9, 125.9, 122.7, 122.5, 120.4, 119.8, 119.1, 109.0, 108.8, 43.1, 31.8, 29.3, 29.1, 28.9, 27.3, 22.6, 14.1 ; ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -126.5 (d, 1F, $J_{\text{F-H}} = 83 \text{ Hz}$) ; HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClFN} [\text{M}^*]^+$ 433.1973, found 433.1991



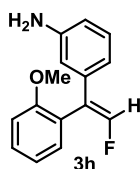
(E)-1-(2-fluoro-1-p-tolylvinyl)-3-(trifluoromethyl)benzene (2.3f).

Following the general procedure on a 0.23 mmol scale of **8c**, the desired product (26 mg, 71%, $E/Z = 92:8$) was isolated as a light yellow oil by flash chromatography using 100% pentane. IR (neat) $\nu = 2926, 1441, 1514, 1332, 1168, 1129, 1075, 825 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62 – 7.37 (m, 4H), 7.24 – 7.15 (m, 4H), 6.95 (d, 1H, $J_{\text{H-F}} = 83 \text{ Hz}$), 2.37 (s, 3H) ; ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 146.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 270 \text{ Hz}$), 138.2, 138.1, 132.1, 129.6, 129.5, 129.2, 129.0, 125.3 (m), 124.5 (m), 21.3 ; ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -62.8 (s, 3F), -126.5 (d, 1F, $J_{\text{F-H}} = 84 \text{ Hz}$) ; HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_4 [\text{M}^*]^+$ 280.08751, found 280.0893



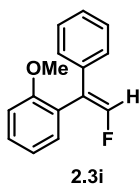
(E)-1-(4-(2-fluoro-1-p-tolylvinyl)phenyl)ethanone (2.3g). Following the general procedure on a 0.23 mmol scale of **2.8c**, the desired product (39 mg, 66%) was isolated as a yellow solid by flash chromatography using ethyl acetate/hexane (1:4). IR (neat)

$\nu = 3085, 1677, 1513, 1267, 1187, 1173, 1070, 830 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, 2H, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.33 (d, 2H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.24 – 7.16 (m, 4H), 7.01 (d, 1H, $J_{\text{H-F}} = 83 \text{ Hz}$), 2.60 (s, 3H), 2.38 (s, 3H) ; ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 197.6, 146.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 270 \text{ Hz}$), 142.2 (d, $J = 8 \text{ Hz}$), 137.7 (d, $J = 122 \text{ Hz}$), 131.4, 129.6 (d, $J = 4 \text{ Hz}$), 129.4, 129.1, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 125.8 (d, $J = 6 \text{ Hz}$), 26.6, 21.3 ; ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -126.1 (d, 1F, $J = 82 \text{ Hz}$) ; HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FO} [\text{M}^*]^+$ 254.1107, found 254.1083



(Z)-3-(2-fluoro-1-(2-methoxyphenyl)vinyl)aniline (3h). Following the general procedure on a 0.15 mmol scale of **8g**, the desired product (27 mg, 73%) was isolated as a pale yellow viscous oil by flash chromatography using 35% ethyl acetate/hexane. IR (neat)

$\nu = 3459, 3372, 2982, 1731, 1603, 1486, 1251, 730 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (dd, 1H, $J = 8.7 \text{ Hz}, J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.40 (d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.28-6.92 (m, 6H), 6.82 (d, 1H, $J_{\text{H-F}} = 82 \text{ Hz}$), 6.70-6.55 (m, 3H), 3.78 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 156.8, 146.8, 146.5, 146.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 263 \text{ Hz}$), 141.7, 133.7, 130.2, 129.4 (d, $J = 22 \text{ Hz}$), 127.7, 124.2, 117.3, 114.3, 113.6 (m), 111.7, 56.0; ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -125.9 (d, 1F, $J_{\text{F-H}} = 83 \text{ Hz}$); HRMS-APPI cald for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO} [\text{M}^*]^+$ 243.1059, found 243.1031

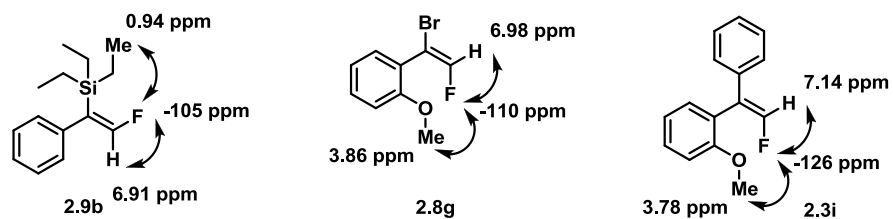


(Z)-1-(2-fluoro-1-phenylvinyl)-2-methoxybenzene (2.3i). Following the general procedure on a 0.17 mmol scale of **2.8g**, the desired product (24 mg, 61%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 5% diethyl ether/hexane. IR (neat)

$\nu = 2974, 2856, 1606, 1486, 1275, 1248, 1142, 677 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (m, 3H), 7.40 (d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.48-7.38 (m, 3H), 7.31 (m, 3H), 7.14 (d, 1H, $J_{\text{H-F}} = 84 \text{ Hz}$), 7.06 (d, 1H, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 3.78 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 156.8, 146.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 264 \text{ Hz}$), 140.5, 136.8, 133.7, 130.3, 128.7, 128.4, 128.0, 127.4, 128.8, 126.7 (m), 124.2, 111.3, 55.9; ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -125.8 (d, 1F, $J_{\text{F-H}} = 84 \text{ Hz}$); HRMS-APPI cald for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FO} [\text{M}^*]^+$ 228.0950, found 228.0943

6. Determination of the stereochemistry

The stereochemistry of the major product for fluoroalkene **9b**, 1-aryl-1-bromo-2-fluoroethene **8g** and 1,1-diaryl-2-fluoroethene **3i** was unambiguously confirmed by NMR ^1H - ^{19}F NOESY (HOESY) experiments.



(Z)-triethyl(2-fluoro-1-phenylvinyl)silane (2.9b). Compound **2.9b** was directly obtained from **2.7b** (0.4 mmol) after the addition of LiHBEt_3 . The product (48 mg, 52%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100% hexane. IR (neat) $\nu = 3077, 2954, 1611, 1490, 1415, 1238, 1100, 761 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (m, 3H), 7.08 (d, 2H, $J = 7 \text{ Hz}$), 6.92 (d, 1H, $J_{\text{H-F}} = 93 \text{ Hz}$), 0.94 (t, 9H, $J = 8 \text{ Hz}$), 0.68 (q, 6H, $J = 8 \text{ Hz}$); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 155.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 264 \text{ Hz}$), 138.2 (d, $J = 20 \text{ Hz}$), 128.6 (d, $J = 2 \text{ Hz}$), 128.2, 126.2, 121.6 (d, $J = 22 \text{ Hz}$), 7.24, 3.59; ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -104.8 (d, 1F, $J_{\text{F-H}} = 93 \text{ Hz}$); HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{FSi} [\text{M}^*]^+$ 236.1397, found 236.1447

Chapitre 3. Stereoselective Synthesis of Both Stereoisomers of β -Fluorostyrene Derivatives from a Common Intermediate

Synthèse stéréosélective des deux stéréoisomères des dérivés β -fluorostyrènes à partir d'un intermédiaire commun

Grégory Landelle, Marc-Olivier Turcotte-Savard, Laetitia Angers, and Jean-François Paquin*

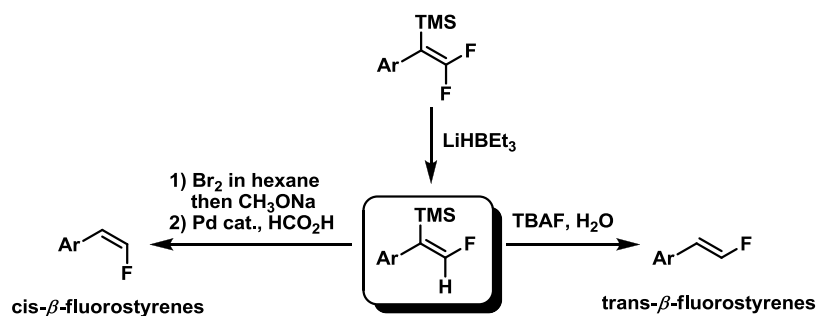
Canada Research Chair in Organic and Medicinal Chemistry, Département de chimie
1045 avenue de la Médecine, Université Laval, Québec, QC, Canada G1V 0A6

Publié dans la revue *Organic Letters* **2011**, *13*, 1568-1571.

Résumé

Cet article décrit la synthèse stéréosélective de chacun des isomères *cis* et *trans* des dérivés β -fluorostyrènes à partir d'intermédiaires réactionnels communs : les (*Z*)-1-aryle-2-fluoro-1-(triméthylsilyl)éthènes. Les isomères *trans* sont obtenus par remplacement stéréospécifique du groupement silylé en présence d'eau et d'une source de fluorure. Les isomères *cis*, quant à eux, sont préparés via une séquence de bromation/désilicobromation, suivie par la réduction du lien C-Br vinylique nouvellement formé. Une transformation stéréosélective de chacun des stéréoisomères est aussi présentée.

Abstract



The stereoselective synthesis of both *cis*- and *trans*- β -fluorostyrene derivatives from a common intermediate, (*Z*)-1-aryl-2-fluoro-1-(trimethylsilyl)ethenes, is described. The *trans* isomers are obtained by a stereospecific replacement of the silyl group in the presence of water and a fluoride source, whereas the preparation of the *cis* isomers is achieved by a bromination/desilicobromation sequence followed by reduction of the newly created C–Br bond. A stereoselective transformation of both stereoisomers of β -fluorostyrene is also presented.

3.1 Introduction

Addition of fluorine atoms on a bioactive molecule is often used to modulate its solubility, lipophilicity, metabolic stability, conformation, hydrogen-bonding ability, or chemical reactivity. Thus, the number of drugs or agrochemicals with at least one fluorine atom has

increased dramatically over the past decade.^{115,116} It is therefore not surprising that a parallel interest in the development of novel methods for the synthesis of organofluorine compounds has been observed. For this purpose, two complementary approaches are generally employed: formation of a C-F bond from a suitable functional group with a fluorinating reagent or functionalization of simple and readily available fluorinated synthons.^{115a}

In regard to the second approach, one simple fluorinated synthon that is surprisingly missing from the toolbox is β -fluorostyrene (*trans* or *cis*) and its derivatives. Indeed, a wide range of diversified fluorinated synthons could be obtained from β -fluorostyrenes if a practical and stereoselective access to them was available. While numerous synthetic routes to β -fluorostyrenes¹¹⁷ have been described, the majority are either nonselective¹¹⁸ or display low to high selectivity.¹¹⁹ This is problematic since, in most cases, it is impossible to separate the isomers by flash chromatography, and this mixture of geometrical isomers may impact the stereochemical purity of the product generated by a further transformation. Methods providing exclusively one isomer are rare with two notable exceptions.^{30,120} Indeed, while the fluorination of *trans*- β -lithiostyrene generated from *trans*- β -iodostyrene with PhSO₂N(F)t-Bu is a known transformation,¹²⁰ when we tried to reproduce this result

¹¹⁵ For selected book/reviews/accounts, see (a) ref. 1a and references therein. (b) Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3. (c) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2004**, *106*, 6119. (d) Shimizu, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214. (e) See ref 12. (f) Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013. (g) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 992. (h) Prakash, G. K. S.; Hu, J. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 921. (i) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881. (j) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320. (k) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359. (l) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1.

¹¹⁶ For our own efforts in this area, see: (a) Bélanger, É.; Cantin, K.; Messe, O.; Tremblay, M.; Paquin, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1034. (b) Bélanger, É.; Houzé, C.; Guimond, N.; Cantin, K.; Paquin, J.-F. *Chem. Commun.* **2008**, 3251. (c) Ref. 91. (d) Landelle, G.; Turcotte-Savard, M.-O.; Marterer, J.; Champagne, P. A.; Paquin, J.-F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5406. (e) See ref. 81.

¹¹⁷ For a review on the synthesis of terminal monofluoroalkenes including β -fluorostyrenes, see van Steenis, J. H.; van der Gen, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2117.

¹¹⁸ (a) See ref. 15. (b) Inbasekaran, M.; Peet, N. P.; McCarthy, J. R.; LeTourneau, M. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 678. (c) See ref. 29. (d) Wang, Q.; Wei, H.-x.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3263. (e) Zhu, L.; Ni, C.; Zhao, Y.; Hu, J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5089. (f) Prakash, G. K. S.; Shakhmin, A.; Zibinsky, M.; Ledneczki, I.; Chacko, S.; Olah, G. A. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1192.

¹¹⁹ (a) See ref. 16. (b) See ref. 14a. (c) See ref. 24. (d) Cox, D. G.; Gurusamy, N.; Burton, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2811. (e) See ref. 22. (f) Uno, H.; Sakamoto, K.; Semba, F.; Suzuki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 210. (g) Galli, C.; Guarnieri, A.; Koch, H.; Mencarelli, P.; Rappoport, Z. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4072. (h) Kataoka, K.; Tsuboi, S. *Synthesis* **2000**, 452. (i) See ref. 18. (j) See ref. 105e.

¹²⁰ (a) Lee, S.-H.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2445. (b) Lee, S.-H.; Riediker, M.; Schwartz, J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, *19*, 760.

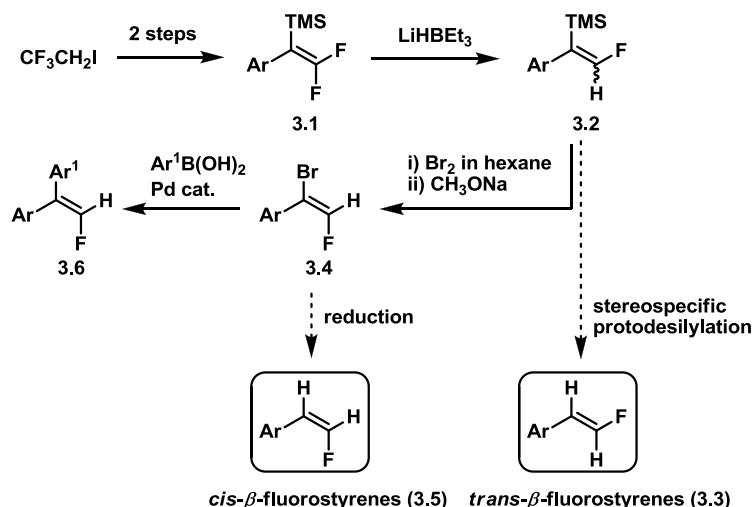
using NFSI instead,¹²¹ we obtained a moderate conversion (55%) of an inseparable mixture (ca. 1:1) of *trans*- β -fluorostyrene and styrene.¹²² More recently, a silver(I) triflate mediated transformation of styrylboronic acid into *trans*- β -fluorostyrene using Selectfluor was reported by Ritter.³⁰ To the best of our knowledge, no stereocontrolled access to the *cis* isomer has ever been reported.

3.2 Results and Discussion

We have recently described the first stereocontrolled method for the preparation of 1,1-diaryl-2-fluoroethenes (**3.6**, Scheme 1).^{116d} First, 1-aryl-1-bromo-2-fluoroethenes (**3.4**) are generated using an addition/elimination reaction of hydride to silylated β,β -difluorostyrene derivatives (**3.1**) followed by a bromination/desilicobromination sequence. Subsequent Suzuki-Miyaura coupling with a variety of boronic acids gives access to the desired 1,1-diaryl-2-fluoroethenes. Based on these results, we envisioned that the intermediate **3.2** could potentially be used as a common precursor to give direct and stereoselective access to both isomers of β -fluorostyrene derivatives. We report herein that the *trans*- β -fluorostyrene derivatives (**3.3**) can be prepared by a stereospecific replacement of the silyl group in the presence of water and a fluoride source whereas the preparation of *cis*- β -fluorostyrenes (**3.5**) can be achieved by the reduction of the C-Br bond created from the bromination/desilicobromination sequence of **3.2** (Scheme 3).

¹²¹ PhSO₂N(F)*t*-Bu is not commercially available and has to be prepared using elemental Fluorine

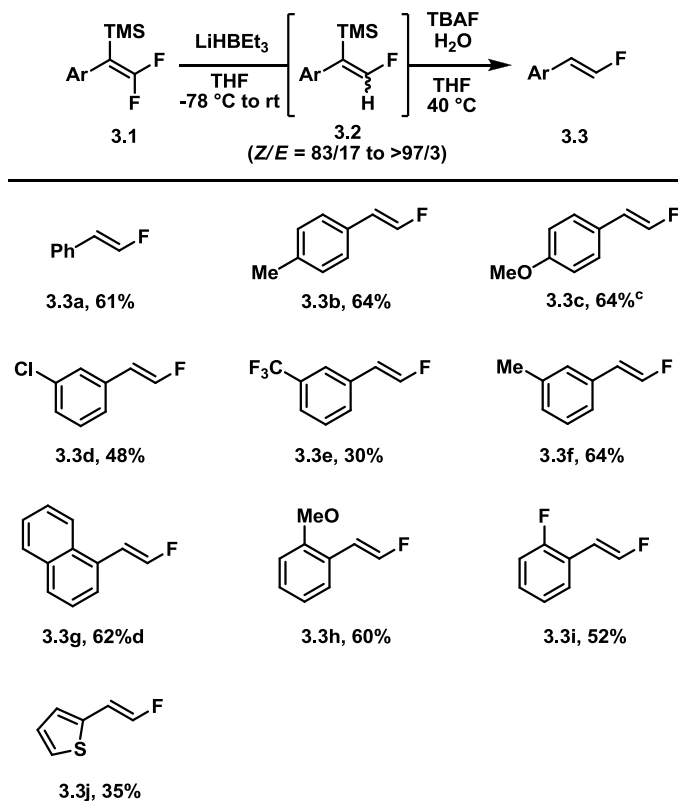
¹²² Marterer, J.; Paquin, J.-F. *Unpublished results*.



Scheme 3. Stereoselective Approaches to Both Isomers of β -fluorostyrenes

Our strategy for the synthesis of *trans*- β -fluorostyrenes relied on protodesilylation of **3.2** with retention of the alkene geometry.¹²³ The requisite (*Z*)-1-aryl-2-fluoro-1-(trimethylsilyl)ethenes (**3.2**) were prepared using an addition/elimination reaction of hydride to silylated β,β -difluorostyrene derivatives (**3.1**) as described previously^{116d} and were used crude after an aqueous workup. A survey of various experimental conditions for the stereospecific protodesilylation led to the finding of the optimal conditions [TBAF, H₂O (2 equiv), THF, 40 °C]. The scope of the addition/ elimination reaction of a hydride followed by a stereospecific protodesilylation is presented in Scheme 2. In all the cases, the β -fluorostyrenes were isolated in moderate to good yields in two steps (averages of 55-80% per step) as the *trans* isomer only (*vide infra*). Notably, with the exception of **3.3a**, the synthesis of pure *trans* isomers of **3.3b-h** have not been reported before while **3.3i** and **3.3j** were unknown compounds though potentially interesting fluorinated synthons. It should be noted that all of these compounds display significant volatility rendering their isolation on a small scale (0.4-1.4 mmol) challenging.

¹²³ (a) See ref. 93a. (b) Oda, H.; Sato, M.; Morizawa, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3257. (c) Ref. 93b and references therein.



^a See Supporting Information for details concerning the reaction conditions; ^b Isolated yield of the fluorostyrene for 2 steps (from **1**); ^c The product is contaminated with ca. 2% of 4-ethynylanisole; ^d Estimated yield by NMR as the product is contaminated with ca. 30% of 1-ethylnaphthalene.

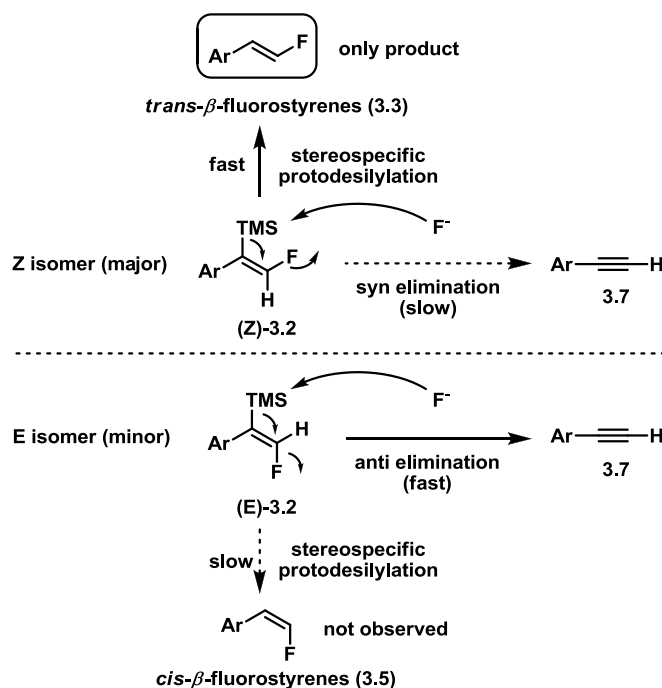
Scheme 4. Synthesis of *trans*- β -Fluorostyrene Derivatives^{a,b}

The only side products isolated are the corresponding alkynes (**3.7**). Interestingly, the fluorostyrenes were always isolated as single isomers even though the crude intermediates **3.2** were not totally isomerically pure (*Z/E* = 83/17 to >97/3) depending on the substitution pattern.¹²⁴ A possible explanation for this phenomenon is found in Scheme 3 where we postulate that the minor isomer (*(E)*-**3.2**) is kinetically destroyed under the reaction conditions. Indeed, the fact that we do not observe the *cis* isomer seems to indicate that the *anti*-elimination between the silyl group and the fluorine atom is facile¹²⁵ under those conditions and kinetically overrides the stereospecific protodesilylation. On the contrary, in

¹²⁴ See Supporting Information for more details.

¹²⁵ (a) Bach, R. D.; Evans, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1374 and references therein. (b) Cho, B. R.; Cho, N. S.; Lee, S. K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2230 and references therein.

(*Z*)- **3.2**, the silyl group and the fluorine atom are *cis* to one another which would disfavor the elimination over the stereospecific protodesilylation. However, the fact that the amount of alkyne (**3.7**) isolated exceeds the percentage of (*E*)-**3.2** detected in the crude mixture indicates that the elimination is still a competing process.

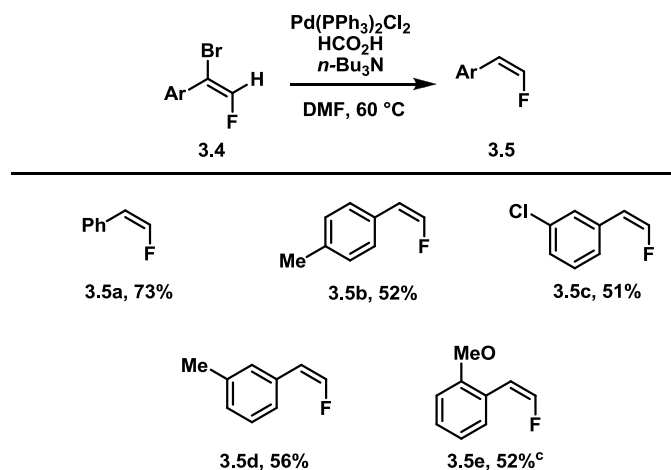


Scheme 5. Mechanistic Hypothesis

For the preparation of the *cis*-fluorostyrenes, we envisioned a palladium-catalyzed reduction of the C-Br bond⁹⁹ of 1-aryl-1-bromo-2-fluoroethenes (**3.4**). The latter were prepared using an addition/elimination reaction of hydride to silylated β,β -difluorostyrene derivatives (**3.1**) followed by a bromination/desilicobromination reaction to afford **3.4** in 51-86% yields (**3.1** \rightarrow **3.4**, Scheme 1).^{116d}

The scope of the synthesis of *cis*- β -fluorostyrenes (**3.5**) from the reduction of 1-aryl-1-bromo-2-fluoroethenes (**3.4**) is presented in Scheme 6. In all the cases, the β -fluorostyrenes were isolated in moderate to good yields (56-73%) as the *cis* isomer only indicating that no scrambling of the geometry occurred at the reduction with the exception of **3.5e** where ca.

3% of the *trans* isomer was observed. Here again, with the exception of **3.5a**,¹²⁶ the synthesis of the pure *cis* isomer of **3.5b-e** had not been reported before.



^a See Supporting Information for details concerning the reaction conditions; ^b Isolated yield of the fluorostyrene; ^c The product is contaminated with ca. 3% of the *trans* isomer.

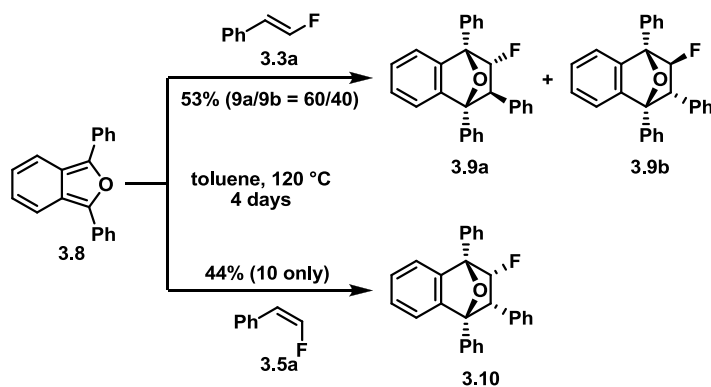
Scheme 6. Synthesis of *cis*- β -Fluorostyrene Derivatives^{a,b}

To illustrate the potential utility of *trans*- and *cis*- β -fluorostyrenes as fluorinated synthons, their Diels-Alder reaction with 1,3-diphenylisobenzofuran (**3.8**) was examined (Scheme 5).¹²⁷ When *trans*- β -fluorostyrene (**3.3a**) was used, a moderate yield of the cycloadduct (**3.9**) was isolated as an *endo/exo* mixture (60/40) with respect to the fluorine atom.¹²⁸ Using *cis*- β -fluorostyrene (**3.5a**) led to the pure *endo* isomer (**3.10**) in 44% yield. This transformation illustrates the rationale for a stereoselective access to both isomers of β -fluorostyrene without which diastereoselective preparation of the cycloadducts (**3.9** and **3.10**) would have been difficult.

¹²⁶ Goumans, T. P. M.; van Alem, K.; Lodder, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 435.

¹²⁷ (a) Ernet, T.; Haufe, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7251. (b) Ernet, T.; Maulitz, A. H.; Würthwein, E.-U.; Haufe, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1929.

¹²⁸ For other examples where the selectivity of a Diels-Alder reaction is influenced by the presence of a fluorine atom, see (a) Crowley, P. J.; Percy, J. M.; Stansfield, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8237. (b) Percy, J. M. *Top. Curr. Chem.* **1997**, 193, 131. (c) Ito, H.; Saito, A.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 9, 1979. (d) Ito, H.; Saito, A.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 9, 1988. (e) Haufe, G. in *Vinyl Fluorides in Cycloadditions, in Fluorinated Synthons*, Soloshonok, V. (Ed.), ACS Symposium Series, Vol. 911, American Chemical Society, Washington, **2005**, 155.



Scheme 7. Diels-Alder of Both Isomers of β -Fluorostyrene with 1,3-Diphenylisobenzofuran

In conclusion, we have described a stereoselective method for the preparation of both *cis*- and *trans*- β -fluorostyrene derivatives from a common intermediate, (*Z*)-1-aryl-2-fluoro-1-(trimethylsilyl)ethenes. The short and simple synthetic sequences provide an effective synthetic approach to both stereoisomers of a wide range of β -fluorostyrene derivatives with excellent stereocontrol. Further expansion of the scope and application of this methodology for the preparation of novel fluorinated synthons are currently underway.

3.3 Acknowledgement

This work was supported by the Canada Research Chair Program, the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, the Canada Foundation for Innovation, the Fonds de recherche sur la nature et les technologies (FQRNT), Merck Frosst Centre for Therapeutic Research, FQRNT Centre in Green Chemistry and Catalysis, and the Université Laval.

3.4 Annexe

3.4.1 Précédents de la littérature

À notre connaissance, il n'y avait que deux exemples de synthèse diastéréosélective des (*E*)- β -fluorostyrènes et aucun exemple de synthèse efficace (*Z*)- β -fluorostyrènes au moment de nos travaux sur la synthèse diastéréosélective des (*E*) et (*Z*)- β -fluorostyrènes. Pour ce qui

est de la première méthode de synthèse de (*E*)- β -fluorostyrènes, elle consiste en une fluoration électrophile de l'acide (*E*)-styrylboronique assistée par une quantité importante de sel d'argent (I).³⁰ La source de fluor électrophile est le Selectfluor[®]. Malgré l'utilisation de cette méthodologie sur plusieurs autres acides boroniques, l'obtention du fluorostyrène **3.3a** est le seul exemple de synthèse de fluorostyrène de cet article.

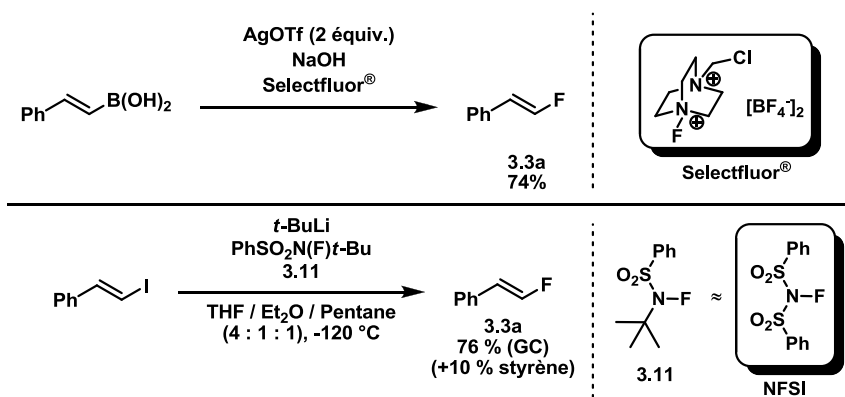


Schéma 66. Deux exemples de synthèse diastéréosélective des (*E*)- β -fluorostyrènes

En ce qui a trait à la seconde méthode de synthèse représentée au Schéma 66, elle consiste en un échange lithium-iodure sur le (*E*)-iodostyrène à l'aide du *tert*-butyllithium à -120 °C, suivie d'une fluoration électrophile utilisant **3.11**, un analogue du NFSI qui n'est pas commercialement disponible et qui doit être synthétisés à partir de fluor gazeux.^{120b} La réaction de fluoration produit 76 % du fluoroalcène désiré **3.3a** qui est accompagné de 10 % du styrène non-fluoré correspondant formant ainsi un mélange inséparable. Cette méthodologie n'est appliquée qu'à deux autres exemples de synthèses diastéréosélectives de monofluoroalcènes (*E*) disubstitués.

La synthèse du (*Z*)- β -fluorostyrène **3.5a** a été rapportée deux fois, à notre connaissance, dans la littérature. Dans les deux cas, le rendement final n'est pas précisé. La première synthèse s'effectue au départ avec le tribromofluorométhane, qui, en présence de triphénylphosphine et de benzaldéhyde, participe à une réaction d'oléfination de Wittig. Un rendement de 15 % d'un mélange *E/Z* (5 : 4) est obtenu à la fin de la réaction, après purification sur gel de silice. Une purification sur GC préparatif est nécessaire pour séparer les 2 diastéréoisomères. L'isomère *E* du bromofluorostyrène **3.12** est ensuite irradié de

lumière ultraviolette ce qui cause l'excitation du lien C-Br et sa rupture homolytique. Il y a formation d'un radical vinylique qui réagit par solvolysse avec le méthanol pour former le (*Z*)- β -fluorostyrène comme seul isomère observé (Schéma 67).

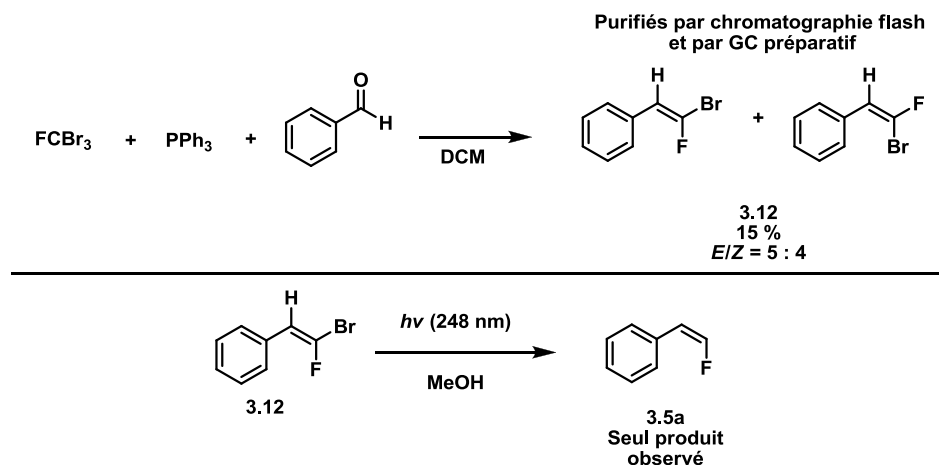


Schéma 67. Synthèse du (*Z*)- β -fluorostyrène par irradiation UV et solvolysse

Dans un autre exemple, le (*E*)-bromofluorostyrène **3.12** est réduit au (*Z*)- β -fluorostyrène **3.5a** en présence d'AIBN et d'hydruure de tributylétain (Schéma 68).^{119g}

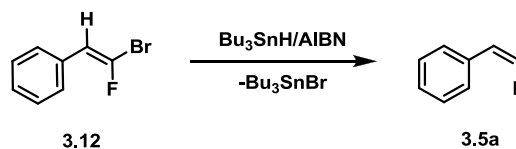


Schéma 68. Réduction radicalaire du (*E*)-bromofluorostyrène **3.12** à l'aide de l'hydruure de tributylétain

Ces deux seuls exemples de synthèse de (*Z*)-fluorostyrène ne représentent pas des méthodes synthétiques attrayantes dus aux faibles rendements et à l'obligation de recourir au GC préparatif pour isoler chaque isomère du substrat servant à l'étape réactionnelle finale.

3.4.2 Expériences complémentaires

La conversion des iodures vinyliques en groupement trialkylsilyle n'est pas toujours aisée. Il y a parfois formation de quantités variables de produits de réduction (**3.14** et **3.15**) tel que

représenté au Schéma 69. Ces styrènes indésirables sont généralement très difficilement séparables des produits silylés, que ce soit par chromatographie sur gel de silice ou par distillation. Il est toutefois possible de purifier **2.6g** par cristallisations successives à basse température.

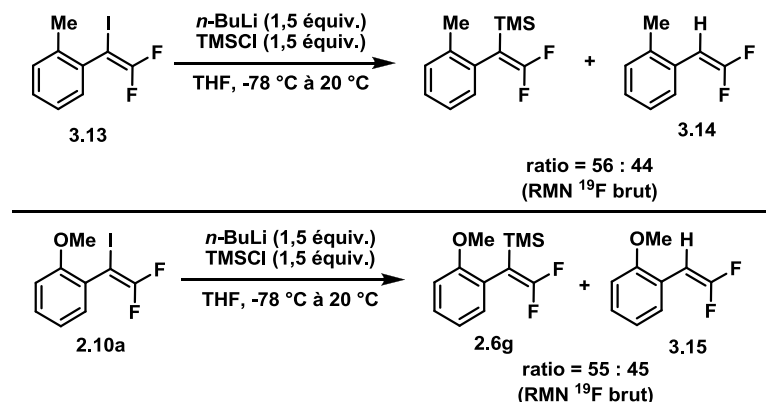


Schéma 69. Conversion de l'iode vinylique en groupement trialkylsilyl avec génération de styrènes indésirables

Même si la séquence réactionnelle de bromation/désilicobromation fonctionne généralement bien, cette séquence est parfois problématique avec certains produits (Schéma 70). Dans le cas de **3.4e**, malgré le fait qu'il a été obtenu avec succès dans l'article, une tentative précédente de bromation/désilicobromation a donné un mélange de produits inséparables, contenant probablement un ou plusieurs produits de polybromation puisque le groupement aryle est relativement riche en électrons dû à la présence du groupement méthoxy. Dans le second cas, même si **3.4f** est observé à la fin de la séquence, le ratio *E/Z* de 55 : 45 est insatisfaisant. Dans le troisième cas, le ratio final observé (*E/Z* = 96 : 4) donne lieu à un rendement isolé de **3.4c** de seulement 33 %, qui rappelle la volatilité et la difficulté de manipulation des fluoroalcènes de faible masse moléculaire. Dans le dernier cas, le ratio *Z/E* après addition d'hydrure n'est pas donné car il y a superposition des signaux de chaque isomère en RMN ^{19}F . Malgré le succès de cette étape réactionnelle, la bromation/désilicobromation génère de multiples produits indésirables.

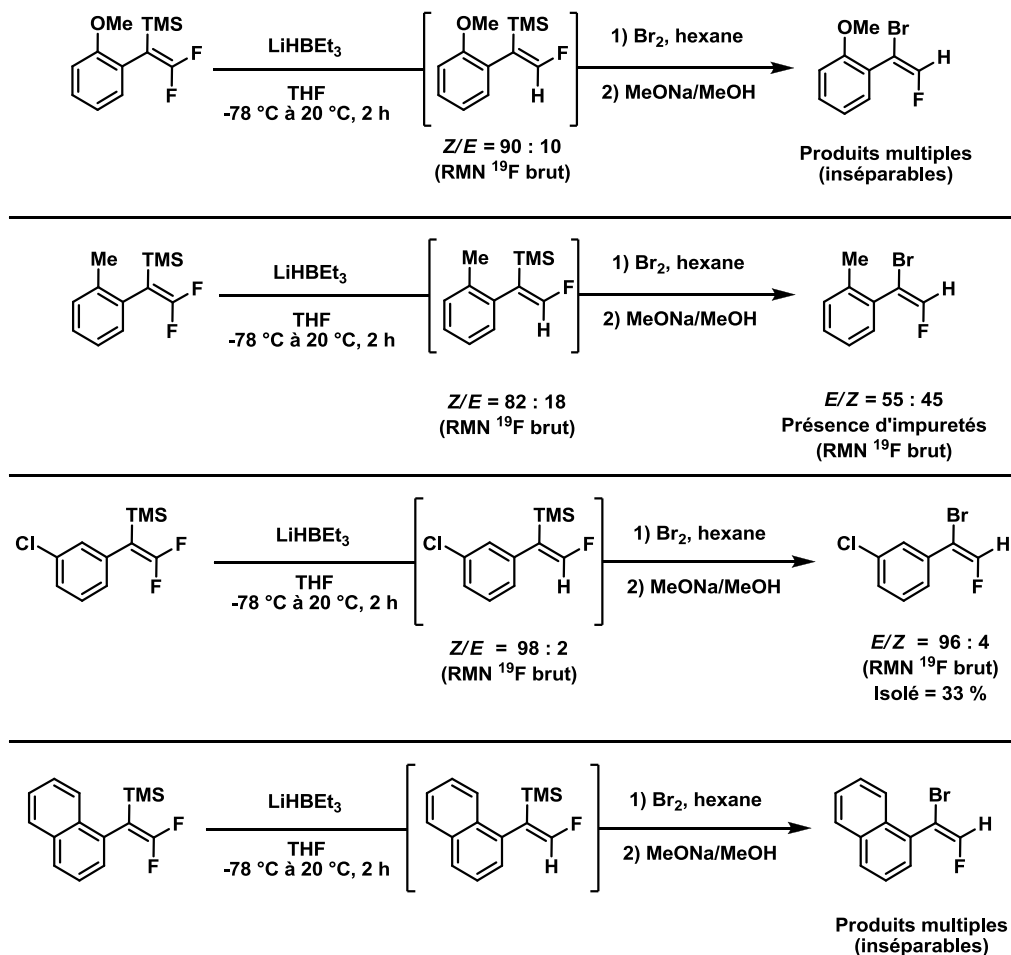
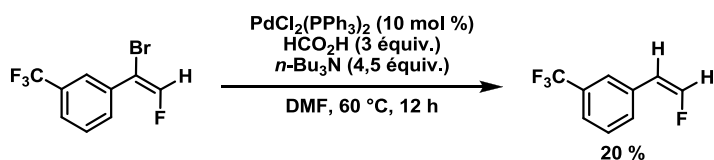


Schéma 70. Séquences d'addition d'hydrure/bromation/désilicobromation infructueuses

Dans le cas de la réduction du lien sp^2 C-Br vinylique par une réaction catalysée par le palladium utilisant l'acide formique,⁹⁹ quelques produits furent obtenus avec des rendements ou des sélectivités insatisfaisantes. Tout d'abord, le substrat **3.4h** subit la réduction avec une conversion complète, mais le rendement isolé n'est que de 20 % (Schéma 71). Cela est dû à la volatilité élevée des *cis*- β -fluorostyrènes de faible masse moléculaire.

Schéma 71. Synthèse de **3.5h** via une réduction du lien sp^2 C-Br vinylique par une réaction catalysée au palladium

Un autre problème, rencontré par accident lorsqu'une réaction ne put être arrêtée après les 12 h habituelles, est l'isomérisation du produit de réduction **3.5c** après 72 h à 60 °C. Ainsi, un ratio $Z/E = 81 : 19$ a été isolé à la fin de la réaction (Schéma 72). Cette isomérisation n'est généralement pas observée si le temps réactionnel habituel est respecté.

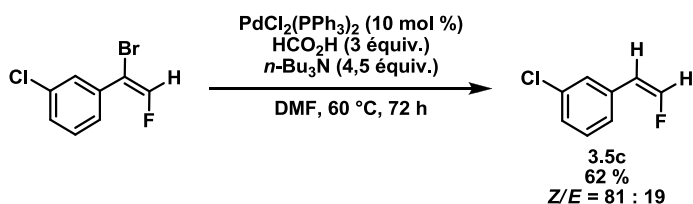


Schéma 72. Isomérisation de **3.5c** lors de la réduction du lien sp^2 C-Br vinylique par une réaction catalysée au palladium

Pour terminer ce sous-chapitre, une réaction test a été effectuée en ouverture vers un projet de synthèse de monofluoroalcènes trisubstitués ayant une géométrie différente et complémentaire à celle observée pour les produits 1,1-diaryle-2-fluoroéthènes synthétisés au chapitre 2. Ainsi, nous avons pensé que l'addition d'un réactif organolithien sur un substrat β,β -difluorostyrènes- α -silylé, suivie de la protodésilylation précédemment décrite au chapitre 3 nous permettrait d'accéder à une classe différente de fluoroalcènes trisubstitués. Tel que prévu, le produit **3.17** attendu est obtenu avec un rendement RMN modéré en tant qu'isomère *E* pur (Schéma 73), ce qui constitue un exemple initial important pour la suite de nos travaux dans cette voie.

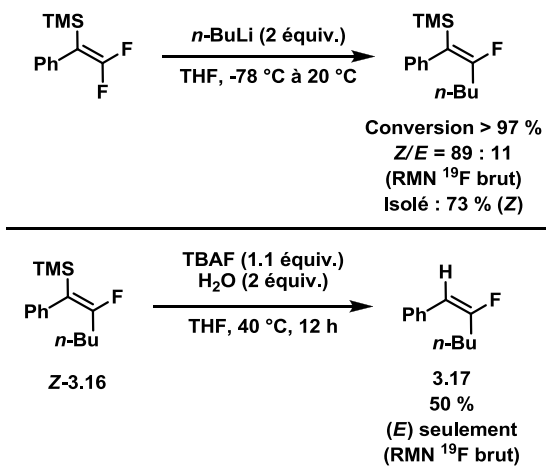


Schéma 73. Synthèse de monofluoroalcène trisubstitué via addition d'organolithien/protodésilylation

3.5 Supporting Information Available

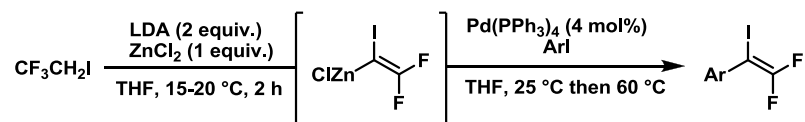
General experimental procedures, specific details for representative reactions, and isolation and spectroscopic information for the new compounds prepared. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

Table of content

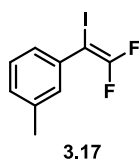
1. General information, SI-2
2. Synthesis of the α -iodo- β,β -difluorostyrenes, SI-2
3. Synthesis of the α -silylated- β,β -difluoroalkenes, SI-3 to SI-4
4. General procedure for the addition/elimination reaction of hydride followed by a bromination/desilicobromination reaction, SI-4 to SI-5
5. General procedure for the addition/elimination reaction of hydride followed by a protodesilylation reaction, SI-5 to SI-8
6. Procedure for the reduction with formic acid, SI-8 to SI-9
7. Determination of the stereochemistry, SI-10
8. Diels-Alder reaction with 1,3-diphenylisobenzofuran SI-10
9. ^1H and ^{13}C spectrum, SI-11

1. General information: The following includes general experimental procedures, specific details for representative reactions and spectroscopic information for the new compounds prepared. All reactions were carried out under a nitrogen atmosphere with dry solvents under anhydrous conditions. ^1H , ^{13}C , and ^{19}F NMR spectra were recorded on a VARIAN Inova 400 or BRUKER Avance 300 in CDCl_3 at ambient temperature using tetramethylsilane (^1H NMR) or residual CHCl_3 (^1H and ^{13}C NMR) as the internal standard, or CFCl_3 (^{19}F NMR) as the external standard. Infrared spectra were recorded on a Bomem FT-IR MB-Series spectrometer. High-resolution mass spectra were obtained on a LC/MS-TOF Agilent 6210 using atmospheric pressure photoionization ionization (APPI). Low-resolution mass spectra were obtained on a ThermoFisher Scientific Trace GC Ultra with a ITQ 900 Ion Trap mass spectrometer.

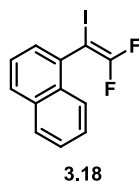
2. Synthesis of the α -iodo- β,β -difluorostyrenes



All the α -iodo- β,β -difluorostyrenes were prepared according to the protocol reported by Burton^{90,91} The data for the α -iodo- β,β -difluorostyrenes not described previously are given below.



1-(2,2-difluoro-1-iodovinyl)-3-methylbenzene (3.17). Following Burton's protocol^{90,91} on a 7.7 mmol scale of 3-iodotoluene, the desired product (1.82 g, 85%) was isolated as a pink oil by flash chromatography using 100% hexane. IR (neat) $\nu = 3038, 2861, 1706, 1485, 1258, 1178, 981, 695 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 152.8 (dd, $J_{\text{C-F}} = 298 \text{ Hz}$, $J_{\text{C-F}} = 282 \text{ Hz}$), 138.3, 133.8, 130.3, 129.5, 128.4, 126.8, 48.4 (dd, $J = 29 \text{ Hz}$, $J = 27 \text{ Hz}$), 21.3; ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -70.8 (d, 1F, $J = 26 \text{ Hz}$), -77.8 (d, 1F, $J = 26 \text{ Hz}$); GC/MS calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_2\text{I}$ $[\text{M}]^+$ 280.05, found 280.93.



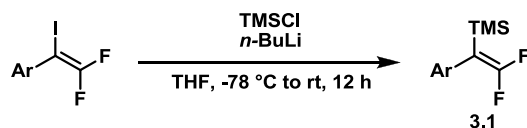
1-(2,2-difluoro-1-iodovinyl)naphthalene (3.18). Following Burton's protocol^{90,91} on a 6 mmol scale of 1-iodonaphthalene, the desired product (1.65 g, 87%) was isolated as a pink oil by flash chromatography using 100% hexane. IR (neat) $\nu = 3059, 1720, 1508, 1262, 1241, 1095, 968, 780 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, 1H, $J = 9 \text{ Hz}$), 7.92 (t, 2H, $J = 9 \text{ Hz}$), 7.65 (t, 1H, $J = 7 \text{ Hz}$), 7.60-7.53 (2H, m), 7.48 (t, 1H, $J = 7 \text{ Hz}$); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 153.3 (dd, $J_{\text{C-F}} = 295 \text{ Hz}$, $J_{\text{C-F}} = 285 \text{ Hz}$), 150.4, 134.2, 131.3 (dd, $J = 9 \text{ Hz}$, $J = 2 \text{ Hz}$), 130.1, 128.8, 128.5 (m), 126.9, 126.8, 125.8, 125.2, 43.1 (d, $J = 31 \text{ Hz}$); ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) -73.6 (d, 1F, $J = 24 \text{ Hz}$), -75.6 (d, 1F, $J = 24 \text{ Hz}$); HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_2\text{I}$ $[\text{M}^*]^+$ 315.9561, found 315.9558.



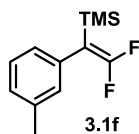
2-(2,2-difluoro-1-iodovinyl)thiophene (3.19). Following Burton's protocol^{90,91} on a 7.7 mmol scale of 2-iodothiophene, the desired product (1.42 g, 68%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100%

hexane. IR (neat) $\nu = 3106, 1698, 1517, 1424, 1275, 1197, 979, 699 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (dd, 1H, $J = 5.1 \text{ Hz}, J = 0.9 \text{ Hz}$), 7.24 (m, 1H), 7.05 (m, 1H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 153.1 (dd, $J_{\text{C-F}} = 302 \text{ Hz}, J_{\text{C-F}} = 284 \text{ Hz}$), 140.2 (d, $J = 14 \text{ Hz}$), 129.7, 127.2, 127.0, 42.1 (dd, $J = 36 \text{ Hz}, J = 27 \text{ Hz}$); ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -71.0 (d, 1F, $J = 18 \text{ Hz}$), -72.4 (d, 1F, $J = 18 \text{ Hz}$); GC/MS calcd for $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2\text{IS}$ $[\text{M}]^+$ 272.05, found 272.99.

3. Synthesis of the α -silylated- β,β -difluoroalkene

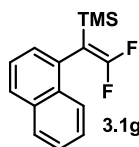


All the α -silylated- β,β -difluoroalkenes were prepared according to the protocol reported previously.² The data for the α -silylated- β,β -difluoroalkenes not described previously are given below.



(2,2-difluoro-1-*m*-tolylvinyl)trimethylsilane (3.1f). Following the reported procedure² on a 6 mmol scale using TMSCl, the desired product (1.07 g, 79%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100% hexane.

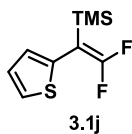
IR (neat) $\nu = 3038, 2959, 1692, 1606, 1269, 1225, 1021, 842 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.18 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 0.17 (s, 9H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 155.5 (dd, $J_{\text{C-F}} = 306 \text{ Hz}, J_{\text{C-F}} = 286 \text{ Hz}$), 137.9, 134.5 (d, $J = 9 \text{ Hz}$), 129.7, 128.2, 127.2, 126.1, 87.7 (dd, $J_{\text{C-F}} = 33 \text{ Hz}, J_{\text{C-F}} = 4 \text{ Hz}$), 21.4, 0.9; ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -71.0 (d, 1F, $J = 28 \text{ Hz}$), -78.4 (d, 1F, $J = 28 \text{ Hz}$); HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{Si}$ $[\text{M}^*]^+$ 226.0989, found 226.1028



(2,2-difluoro-1-(naphthalen-1-yl)vinyl)trimethylsilane (3.1g). Following the reported procedure² on a 1.57 mmol scale using TMSCl, the desired product (407 mg, 98%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography

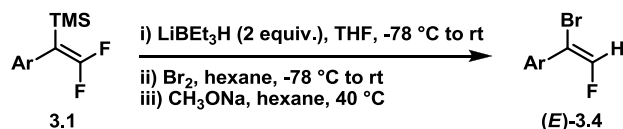
using 100% hexane. IR (neat) $\nu = 3060, 2959, 1691, 1270, 1252, 1017, 916, 843 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (m, 2H), 7.84 (d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.62-7.46 (m, 3H), 7.28 (d, 1H, $J = 7 \text{ Hz}$), 0.23 (s, 9H), 0.17 (s, 9H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 155.2 (dd, $J_{\text{C-F}} = 308 \text{ Hz}, J_{\text{C-F}} = 287 \text{ Hz}$),

134.1, 132.3 (m, 2C), 129.0, 128.8, 127.5, 126.7 (m, 2C), 126.3, 126.2, 125.7, 124.0, 85.7 (dd, $J = 35$ Hz, $J = 3$ Hz), -0.8 ; ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -68.0 (d, 1F, $J = 25$ Hz), -77.2 (d, 1F, $J = 25$ Hz) ; HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{Si}$ [M^*] $^+$ 262.0989, found 262.0990

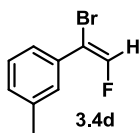


(2,2-difluoro-1-(thiophen-2-yl)vinyl)trimethylsilane (3.1j). Following the reported procedure² on a 4.3 mmol scale using TMSCl , the desired product (655 mg, 70%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100% hexane. IR (neat) $\nu = 3075, 2959, 1682, 1524, 1434, 1251, 1014, 845$ cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 6.99 (dd, 1H, $J = 4.8$ Hz, $J = 3.6$ Hz), 6.79 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz), 0.22 (s, 9H) ; ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 155.8 (dd, $J_{\text{C-F}} = 311$ Hz, $J_{\text{C-F}} = 288$ Hz), 135.2 (d, $J = 13$ Hz), 126.9, 126.2, 124.7, 81.6, -0.9 ; ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -66.5 (d, 1F, $J = 19$ Hz), -74.6 (d, 1F, $J = 18$ Hz) ; HRMS-APPI calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{F}_2\text{SSi}$ [M^*] $^+$ 218.0397 found 218.0424

4. General procedure for the addition/elimination reaction of hydride followed by a bromination/desilicobromination reaction



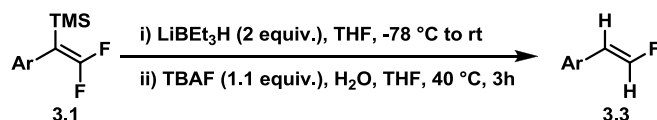
All the 1-aryl-1-bromo-2-fluoroethenes were prepared according to the protocol reported previously.^{115d} The data for the 1-aryl-1-bromo-2-fluoroethenes not described previously are given below.



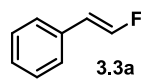
(E)-1-(1-bromo-2-fluorovinyl)-3-methylbenzene (3.4d). Following the general procedure on a 3.16 mmol scale of **3.1f**, the desired product (472 mg, 70%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100% hexane. IR (neat) $\nu = 3097, 2922, 1704, 1603, 1486, 1166, 1086, 782$ cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.08 (d, 1H, $J_{\text{H-F}} = 82$ Hz), 2.39 (s, 3H) ; ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 145.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 277$ Hz), 138.1, 132.8, 129.9, 129.6 (d, $J = 5$ Hz), 128.2, 126.2 (d, $J = 5$ Hz), 110.4 (d, $J = 19$ Hz), 21.4 ; ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -

113.1 (d, 1F, $J_{F-H} = 83$ Hz) ; HRMS-APPI calcd for $C_9H_8BrF [M^*]^+$ 213.9793, found 213.9818

5. General procedure for the addition/elimination reaction of hydride followed by a protodesilylation reaction

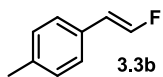


(E)-Fluorostyrene derivatives – General protocol: To a stirred solution of α -silylated- β,β -difluoroalkenes **3.1** (1 mmol) and THF (9 mL) at -78 °C was added dropwise $LiHBEt_3$ (1 M in THF, 2 mmol) under N_2 . After 20 min at -78 °C, the reaction mixture was allowed to warm to rt over 1 h. H_2O and Et_2O were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 \times). The aqueous phase was neutralized with saturated aqueous NH_4Cl and extracted further with Et_2O (2 \times). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated. The crude material was directly used without purification for the protodesilylation reaction. To a stirred solution of the crude material in THF (9 mL) and H_2O (2 mmol) at rt was added tetrabutylammonium fluoride (1 M in THF, 1.1 equiv). The reaction mixture was heated to 40 °C for 3 h and then cooled down to rt (For substrate bearing an electron-rich aryl group, TBAF was added slowly over 1 h at 40 °C in order to reduce the formation of the corresponding alkyne). H_2O (10 mL) and Et_2O (10 mL) were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 \times) and pentane (1 \times). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated. The crude material was purified with flash chromatography to give the desired product.

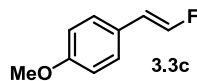


(E)-(2-fluorovinyl)benzene (3.3a). Following the general procedure on a 1.4 mmol scale of (2,2-difluoro-1-phenylvinyl)trimethylsilane, the desired product (104 mg, 61%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100% pentane. IR (neat) $\nu = 3296, 3063, 2856, 1658, 1447, 1095, 920, 675$ cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (m, 5H), 7.21 (dd, 1H, $J_{H-F} = 83$ Hz, $J_{H-H} = 11$ Hz), 6.43 (dd, 1H, $J_{H-F} = 19$ Hz, $J_{H-H} = 11$ Hz) ; ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 150.4 (d, $J_{C-F} = 259$ Hz), 132.2, 128.8,

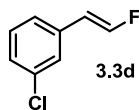
127.5, 126.2, 113.9 (d, $J = 16$ Hz) ; ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -130.3 (dd, 1F, $J_{\text{F-H}} = 83$ Hz, $J_{\text{F-H}} = 19$ Hz) ; HRMS-APPI calcd for $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}$ [M^*] $^+$ 122.0532, found 122.0538



(E)-1-(2-fluorovinyl)-4-methylbenzene (3.3b). Following the general procedure on a 1.1 mmol scale of (2,2-difluoro-1-*p*-tolylvinyl)trimethylsilane, the desired product (95 mg, 64%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100% pentane. IR (neat) $\nu = 3298, 2924, 1663, 1514, 1454, 1089, 911, 798$ cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.16 (m, 4H), 7.17 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 84$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 11$ Hz), 6.40 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 20$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 11$ Hz), 2.37 (s, 3H) ; ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 150.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 260$ Hz), 137.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 3$ Hz), 132.3, 129.7, 126.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 3$ Hz), 113.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 16$ Hz), 21.4 ; ^{19}F (400 MHz, CDCl_3) δ -131.7 (dd, 1F, $J_{\text{F-H}} = 83$ Hz, $J_{\text{F-H}} = 20$ Hz) ; HRMS-APPI calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}$ [M^*] $^+$ 136.0688, found 136.0737

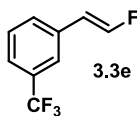


(E)-1-(2-fluorovinyl)-4-methoxybenzene (3.3c). Following the general procedure on a 1.03 mmol scale of (2,2-difluoro-1-(4-methoxyphenyl)vinyl)trimethylsilane, the desired product (100 mg, 64% contaminated with ca. 2% of 4-ethynylanisole) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using diethyl ether/pentane (2:98). IR (neat) $\nu = 3294, 2958, 1661, 1511, 1465, 1085, 911, 835$ cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.11 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 84$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 12$ Hz), 6.86 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6.36 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 20$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 11$ Hz), 3.81 (s, 3H) ; ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 149.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 256$ Hz), 133.6, 127.3 (d, $J = 3$ Hz), 114.3, 113.3 (d, $J = 15$ Hz), 55.3 ; ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -133.1 (dd, 1F, $J_{\text{F-H}} = 84$ Hz, $J_{\text{F-H}} = 20$ Hz) ; HRMS-APPI calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{FO}$ [M^*] $^+$ 152.0637, found 152.0656

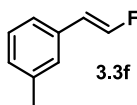


(E)-1-chloro-3-(2-fluorovinyl)benzene (3d). Following the general procedure on a 0.81 mmol scale of (1-(3-chlorophenyl)-2,2-difluorovinyl)trimethylsilane, the desired product (61 mg, 48%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100% pentane. IR (neat) $\nu = 3298, 2959, 1660, 1596, 1476, 1105, 915, 779$ cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ

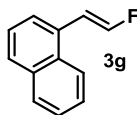
7.24 (m, 3H), 7.17 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 82$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 11$ Hz), 7.13 (m, 1H), 6.35 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 19$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 12$ Hz); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 151.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 263$ Hz), 134.7 (d, $J = 8$ Hz), 134.4, 130.0, 127.5 (d, $J = 2$ Hz), 126.1 (d, $J = 2$ Hz), 124.4 (d, $J = 3$ Hz), 112.9 (d, $J = 17$ Hz); ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -127.8 (dd, 1F, $J_{\text{F-H}} = 83$ Hz, $J_{\text{F-H}} = 19$ Hz); HRMS-APPI calcd for $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClF} [\text{M}^*]^+$ 156.0142, found 156.0153



(E)-1-(2-fluorovinyl)-3-(trifluoromethyl)benzene (3.3e). Following the general procedure on a 0.89 mmol scale of (2,2-difluoro-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)vinyl)trimethylsilane, the desired product (49 mg, 30%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100% pentane. IR (neat) $\nu = 3083, 2931, 1663, 1593, 1448, 1337, 1200, 913$ cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56-7.40 (m, 4H), 7.23 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 82$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 11$ Hz), 6.44 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 19$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 12$ Hz); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 151.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 263$ Hz), 133.6 (d, $J = 13$ Hz), 129.3, 128.9, 125.9 (d, $J = 21$ Hz), 124.1 (m), 122.9 (m), 122.1, 113.0 (d, $J = 16$ Hz); ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -63.1 (s, 3F), -127.0 (dd, 1F, $J_{\text{F-H}} = 83$ Hz, $J_{\text{F-H}} = 19$ Hz); HRMS-APPI calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_4 [\text{M}^*]^+$ 190.0406, found 190.0380

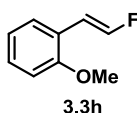


(E)-1-(2-fluorovinyl)-3-methylbenzene (3.3f). Following the general procedure on a 1.1 mmol scale of (2,2-difluoro-1-*m*-tolylvinyl)trimethylsilane (**3.1f**), the desired product (95 mg, 64%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100% pentane. IR (neat) $\nu = 3034, 2922, 1703, 1659, 1606, 1489, 1075, 917$ cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.22 (m, 1H), 7.24 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 83$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 11$ Hz), 7.13 (m, 3H), 6.43 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 19$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 11$ Hz), 2.4 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 150.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 258$ Hz), 138.4, 132.6 (d, $J = 13$ Hz), 128.7, 128.3, 126.9 (d, $J = 3$ Hz), 123.3 (d, $J = 3$ Hz), 113.9 (d, $J = 16$ Hz), 21.4; ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -130.5 (d, 1F, $J_{\text{F-H}} = 84$ Hz, $J_{\text{F-H}} = 19$ Hz); HRMS-APPI calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{F} [\text{M}^*]^+$ 136.0688, found 136.0697

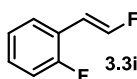


(E)-1-(2-fluorovinyl)naphthalene (3.3g). Following the general procedure on a 0.70 mmol scale of (2,2-difluoro-1-(naphthalen-1-yl)vinyl)trimethylsilane

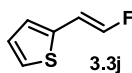
(**3.1g**), the desired product (103 mg, yield of **3.3g** is 62%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100% pentane. IR (neat) $\nu = 3297, 3059, 1654, 1590, 1508, 1102, 916, 775 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (m, 1H), 7.88 (d, 2H, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.54 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.01 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 29 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 11 \text{ Hz}$); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 150.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 263 \text{ Hz}$), 133.6 (d, $J = 10 \text{ Hz}$), 131.3, 129.3, 128.6, 128.3, 126.3, 126.1, 125.6, 124.1, 119.8, 111.5 (d, $J = 15 \text{ Hz}$); ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -123.8 (d, 1F, $J_{\text{F-H}} = 87 \text{ Hz}$, $J_{\text{F-H}} = 16 \text{ Hz}$); HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F} [\text{M}^*]^+$ 172.0688, found 172.0704



(E)-1-(2-fluorovinyl)-2-methoxybenzene (3.3h). Following the general procedure on a 0.83 mmol scale of (2,2-difluoro-1-(2-methoxyphenyl)vinyl)trimethylsilane, the desired product (74 mg, 60%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100% pentane. IR (neat) $\nu = 3005, 2838, 1657, 1599, 1493, 1246, 1077, 915 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 86 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 11 \text{ Hz}$), 7.24 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 6.54 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 22 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 11 \text{ Hz}$); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 156.8, 151.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 258 \text{ Hz}$), 128.4 (dd, $J = 9 \text{ Hz}$, $J = 2 \text{ Hz}$), 121.6 (d, $J = 11 \text{ Hz}$), 131.4, 120.8, 110.8, 110.5 (d, $J = 18 \text{ Hz}$), 55.3; ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -125.2 (dd, 1F, $J = 87 \text{ Hz}$, $J = 23 \text{ Hz}$); HRMS-APPI calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{FO} [\text{M}^*]^+$ 152.0637, found 152.0648

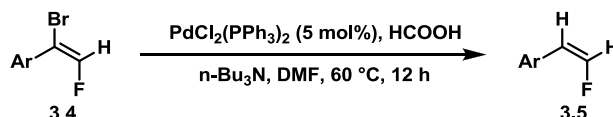


(E)-1-fluoro-2-(2-fluorovinyl)benzene (3.3i). Following the general procedure on a 1.05 mmol scale of (2,2-difluoro-1-(2-fluorophenyl)vinyl)trimethylsilane, the desired product (76 mg, 52%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100% pentane. IR (neat) $\nu = 3085, 2959, 1660, 1489, 1455, 1118, 915, 753 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 84 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 11 \text{ Hz}$), 7.14-6.86 (m, 4H), 6.27 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 21 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 11 \text{ Hz}$); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 161.3 (dd, $J_{\text{C-F}} = 250 \text{ Hz}$, $J_{\text{C-F}} = 3 \text{ Hz}$), 153.6 (dd, $J_{\text{C-F}} = 260 \text{ Hz}$, $J_{\text{C-F}} = 11 \text{ Hz}$), 129.9, 129.8 (m), 125.5 (d, $J = 3 \text{ Hz}$), 117.2, 116.9, 109.5 (d, $J = 20 \text{ Hz}$); ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -113.8 (m, 1H), -123.0 (dm, 1F, $J_{\text{F-H}} = 84 \text{ Hz}$); HRMS-APPI calcd for $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_2 [\text{M}^*]^+$ 140.0438, found 140.0444

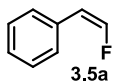


(E)-2-(2-fluorovinyl)thiophene (3.3j). Following the general procedure on a 1.01 mmol scale of (2,2-difluoro-1-(thiophen-2-yl)vinyl)trimethylsilane (**3.1j**), the desired product (49 mg, 35%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100% pentane. IR (neat) $\nu = 3073, 2959, 1659, 1465, 1201, 1103, 905, 694 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 83 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 11 \text{ Hz}$), 7.15 (d, 1H, $J = 5 \text{ Hz}$), 7.03-6.90 (m, 2H), 6.55 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 17 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 11 \text{ Hz}$); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 149.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 261 \text{ Hz}$), 134.9 (d, $J = 13 \text{ Hz}$), 127.4, 125.8 (d, $J = 6 \text{ Hz}$), 123.8 (d, $J = 3 \text{ Hz}$), 108.1 (d, $J = 20 \text{ Hz}$); ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -129.6 (dd, 1F, $J_{\text{F-H}} = 83 \text{ Hz}$, $J_{\text{F-H}} = 18 \text{ Hz}$); HRMS-APPI calcd for $\text{C}_6\text{H}_5\text{FS} [\text{M}^*]^+$ 128.0096, found 128.0104

6. Procedure for the reduction with formic acid

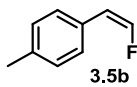


(Z)-Fluorostyrene derivatives – General protocol: To a stirred solution of $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 mmol) and $n\text{-Bu}_3\text{N}$ (4.5 mmol) in DMF (7 mL) was added a solution of 1-aryl-1-bromo-2-fluoroethene **3.4** (1 mmol) in DMF (2 mL) under N_2 . After 5 min at rt, formic acid (3 mmol) was added and the reaction mixture was heated for 12 h at $60 \text{ }^\circ\text{C}$. Et_2O (10 mL) and H_2O (20 mL) were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 \times). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated. The crude material was purified with flash chromatography to give the desired product.

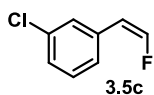


(Z)-2-(2-fluorovinyl)benzene (3.5a). Following the general procedure on a 0.34 mmol scale of (*E*)-(1-bromo-2-fluorovinyl)benzene, the desired product (31 mg, 73%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100% pentane. IR (neat) $\nu = 3085, 2856, 1644, 1590, 1432, 1058, 923, 693 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, 2H, $J = 7 \text{ Hz}$), 7.36 (t, 2H, $J = 7 \text{ Hz}$), 7.28 (d, 1H, $J = 7 \text{ Hz}$), 6.67 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 83 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 5 \text{ Hz}$), 5.62 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 45 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 5 \text{ Hz}$); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 148.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 270 \text{ Hz}$), 128.9, 128.8, 128.5, 127.5, 110.8; ^{19}F (376 MHz,

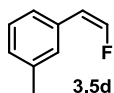
CDCl_3) δ -122.6 (dd, 1F, $J_{\text{F-H}} = 82$ Hz, $J_{\text{F-H}} = 45$ Hz) ; HRMS-APPI calcd for $\text{C}_8\text{H}_7\text{F} [\text{M}^*]^+$ 122.0531, found 122.0510



(Z)-1-(2-fluorovinyl)-4-methylbenzene (3.5b). Following the general procedure on a 0.58 mmol scale of (*E*)-1-(1-bromo-2-fluorovinyl)-4-methylbenzene, the desired product (38 mg, 52%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100% pentane. IR (neat) $\nu = 3026, 2923, 1663, 1514, 1387, 1236, 1017, 824$ cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.17 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6.64 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 83$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 5$ Hz), 5.61 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 45$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 5$ Hz), 2.37 (s, 3H) ; ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 147.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 269$ Hz), 137.4, 129.8, 129.2, 128.8 (d, $J = 7$ Hz), 110.7, 21.3 ; ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -123.4 (dd, 1F, $J_{\text{F-H}} = 83$ Hz, $J_{\text{F-H}} = 45$ Hz) ; HRMS-APPI calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{F} [\text{M}^*]^+$ 136.0688, found 136.0696

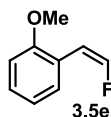


(Z)-1-chloro-3-(2-fluorovinyl)benzene (3.5c). Following the general procedure on a 0.81 mmol scale of (*E*)-1-(1-bromo-2-fluorovinyl)-3-chlorobenzene, the desired product (64 mg, 51%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100% pentane. IR (neat) $\nu = 2926, 2854, 1660, 1597, 1566, 1235, 1026, 791$ cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 7.26 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 83$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 5$ Hz), 5.59 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 44$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 5$ Hz) ; ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 149.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 274$ Hz), 134.3 (d, $J = 8$ Hz), 129.7, 128.8, 127.6, 126.9, 126.1, 109.8 ; ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -120.2 (dd, 1F, $J_{\text{F-H}} = 83$ Hz, $J_{\text{F-H}} = 45$ Hz) ; HRMS-APPI calcd for $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClF} [\text{M}^*]^+$ 156.0142, found 156.0160



(Z)-1-(2-fluorovinyl)-3-methylbenzene (3.5d). Following the general procedure on a 0.47 mmol scale of (*E*)-1-(1-bromo-2-fluorovinyl)-3-methylbenzene (**3.4d**), the desired product (35 mg, 56%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using 100% pentane. IR (neat) $\nu = 3052, 2923, 1662, 1606, 1491, 1235, 1027, 794$ cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.10 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6.65 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 83$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 5$

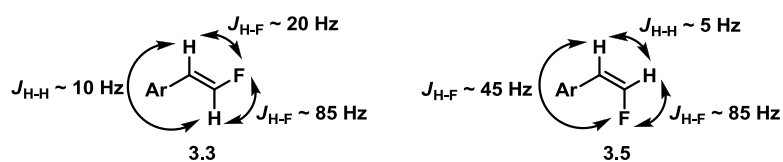
Hz), 5.60 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 45$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 5$ Hz), 2.37 (s, 3H) ; ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 148.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 267$ Hz), 138.3, 132.7, 129.8 (d, $J = 7$ Hz), 128.6, 128.5 (d, $J = 2$ Hz), 126.2 (d, $J = 7$ Hz), 111.1, 21.7 ; ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -122.6 (dd, 1F, $J_{\text{F-H}} = 83$ Hz, $J_{\text{F-H}} = 45$ Hz) ; HRMS-APPI calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{F} [\text{M}^*]^+$ 136.0688, found 136.0691



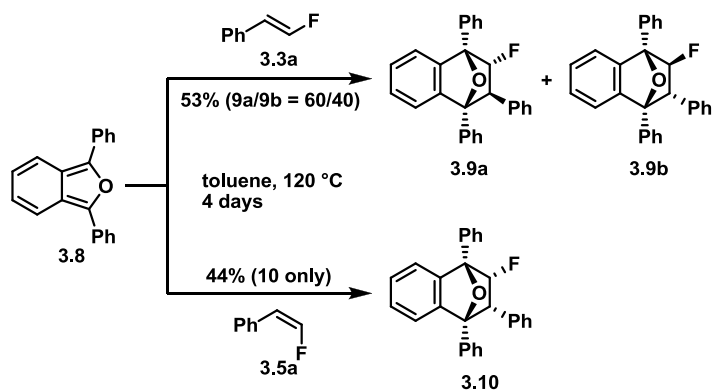
(Z)-1-(2-fluorovinyl)-2-methoxybenzene (3.5e). Following the general procedure on a 0.62 mmol scale of (*E*)-1-(1-bromo-2-fluorovinyl)-2-methoxybenzene, the desired product (49 mg, 52%) was isolated as a colorless oil by flash chromatography using diethyl ether/pentane (1:99). IR (neat) $\nu = 3073, 2838, 1661, 1599, 1488, 1247, 1016, 771$ cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.26 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 6.98 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 6.89 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6.70 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 84$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 6$ Hz), 6.08 (dd, 1H, $J_{\text{H-F}} = 46$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 6$ Hz), 3.85 (s, 3H) ; ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 156.3, 148.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 270$ Hz), 134.0 (d, $J = 19$ Hz), 130.6 (d, $J = 11$ Hz), 128.9, 120.9, 110.7, 104.5, 55.8 ; ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -124.3 (dd, 1F, $J_{\text{F-H}} = 84$ Hz, $J_{\text{F-H}} = 47$ Hz) ; HRMS-APPI calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{FO} [\text{M}^*]^+$ 152.0637, found 152.0640

7. Determination of the stereochemistry

The stereochemistry of the two isomers of β -fluorostyrenes **3.3** and **3.5** was unambiguously determined by examination of the coupling constants in ^1H and ^{19}F NMR.



8. Diels-Alder reaction with 1,3-diphenylisobenzofuran



The β -fluorostyrene (**3.3a** or **3.5a**, 0.2 mmol) and 1,3-diphenylisobenzofuran **3.8** (0.2 mmol) in toluene (1 mL) were heated in a sealed glass tube at 120 °C for 4 days. The solvent was removed under reduced pressure. After taking a ^{19}F NMR spectrum of the crude product, in order to determine the ratio of diastereoisomers, the desired product was isolated as a light yellow oil by flash chromatography using 8% ethyl acetate/hexane. The spectroscopic data were in agreement with the literature.^{127b}

Chapitre 4. Efficient synthesis of silylated 2,2-difluorostyrene derivatives through Suzuki-Miyaura cross-coupling of 2,2-difluoro-1-iodo-1-silylethenes

Synthèse efficace des dérivés 2,2-difluorostyrènes silylés par couplage croisé de type Suzuki-Miyaura des 1-iodo-2,2-difluoroéthènes-1-silylés

Marc-Olivier Turcotte-Savard, Jean-François Paquin*

Canada Research Chair in Organic and Medicinal Chemistry, Département de chimie,
1045 avenue de la Médecine, Université Laval, Québec, QC, Canada G1V 0A6

Article accepté par *Organic & Biomolecular Chemistry*, décembre 2012, OB-ART-11-2012-027221.R1.

Résumé

Cet article décrit une nouvelle séquence synthétique permettant la préparation de dérivés silylés des 2,2-difluorostyrènes. Cette nouvelle route présente de nombreux avantages sur la route originale, incluant une étendue réactionnelle plus vaste, des rendements plus élevés, une facilité de purification accrue et l'absence de produits secondaires désilylés. Une transformation inattendue d'un dérivé silylé de 2,2-difluorostyrène est aussi présentée.

Abstract

We report a new synthetic sequence for the preparation of silylated 2,2-difluorostyrene derivatives. This new route has numerous advantages over the previous one including enhanced scope, higher yields, ease of purification, and significant reduction of the amount of desilylated side-products. An unexpected transformation of a silylated 2,2-difluorostyrene derivative is also presented.

4.1 Introduction

Monofluoroalkenes are a subset of fluoroorganic compounds¹²⁹ that are of particular interest in medicinal chemistry. For example, this motif can, among other things, be used as an enol¹³⁰ or an amide bond mimic.¹³¹ It is not therefore surprising that a number of methods for their synthesis have been described in the literature over the years.¹³²

We have reported new methods for the preparation of tri- and tetrasubstituted monofluoroalkenes (**4.3**),⁹¹ *cis*- and *trans*- β -fluorostyrene (**4.4**) derivatives,¹³³ and unsymmetrical 2,2-diaryl-1-fluoroethenes (**4.5**)^{115d} based on the addition/elimination

¹²⁹ (a) See ref. 1a. (b) K. Uneyama, In *Organofluorine Chemistry*; Blackwell Publishing Ltd: Oxford, 2006. (c) See ref. 3a.

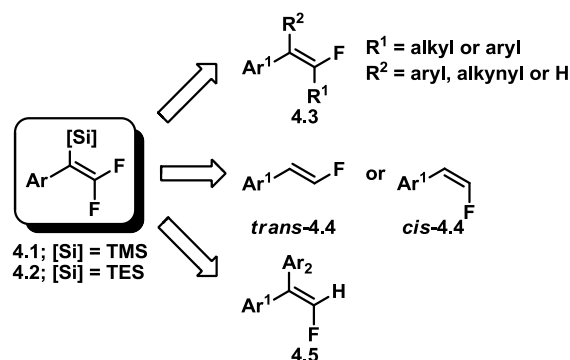
¹³⁰ For selected examples, see (a) Pirrung, M. C.; Ha, H. J.; Holmes, C. P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1543. (b) Pirrung, M. C.; Holmes, C. P.; Horowitz, D. M.; Nunn, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1020. (c) Pirrung, M. C.; Chen, J.; Rowley, E. G.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7103. (d) X. Li, S. M. Singh, V. Luu-The, J. Côté, S. Laplante and F. Labrie, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 55. (e) J. P. Burkhart, P. M. Weintraub, C. A. Gates, R. J. Resvick, R. J. Vaz, D. Friedrich, M. R. Angelastro, P. Bey and N. P. Peet, *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 929. (f) P. M. Weintraub, A. K. Holland, C. A. Gates, W. R. Moore, R. J. Resvick, P. Bey and N. P. Peet, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 427.

¹³¹ For selected examples, see ref. 3.

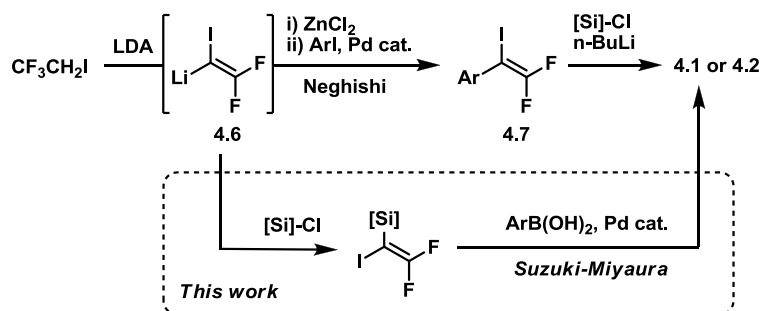
¹³² For reviews on the synthesis of monofluoroalkenes, see (a) ref 4. (b) Yanai, H.; Taguchi, T. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *30*, 5939.

¹³³ Landelle, G.; Turcotte-Savard, M.-O.; Angers, L.; Paquin, J.-F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1568.

reaction of organolithium reagents to silylated 2,2-difluorostyrene derivatives **4.1** or **4.2** (Scheme 8).¹³⁴ The requisite silylated 2,2-difluorostyrene derivatives **4.1** or **4.2** were prepared in two steps as shown in Scheme 9.¹³⁵



Scheme 8. Various monofluoroalkenes accessible from silylated 2,2-difluorostyrene derivatives



Scheme 9. Synthetic approaches to silylated 2,2-difluorostyrene derivatives

First, the 1-iodo-2,2-difluorostyrenes (**4.7**) were prepared from 2,2,2-trifluoro-1-iodoethane following Burton's procedure.⁹⁰ Conversion of the vinyl iodides (**4.7**) to the vinyl silanes was performed by *in situ* trapping of the vinyl lithium species (**4.6**) obtained through iodine/lithium exchange.¹³⁵ While a number of silylated 2,2-difluorostyrene derivatives (**4.1** or **4.2**) could be prepared, with low to good yields, using this route, on numerous occasions, the final compounds could not be obtained or were impure. More specifically, these limitations originated from the somewhat narrow scope for the Negishi cross-coupling (**4.6**

¹³⁴ For other approaches to monofluoroalkenes developed in our group, see (a) Ref 81. (b) Paquin, J.-F. *Synlett* **2011**, 289. (c) M. Bergeron, T. Johnson and J.-F. Paquin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 11112.

¹³⁵ For an alternative approaches to silylated 2,2-difluorostyrene derivatives, see (a) Okano, T.; Ito, K.; Ueda, T.; Muramatsu, H. *J. Fluorine Chem.* **1986**, *32*, 377. (b) Nakamura Y.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5894.

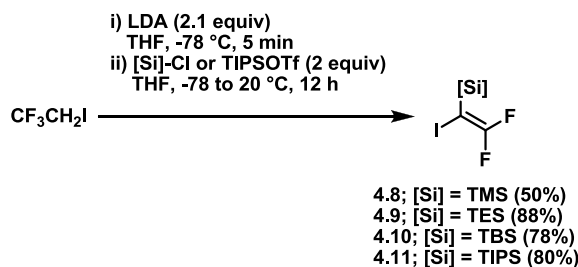
→ **4.7**), variable yield (due to LiF elimination on the intermediate **4.6**) and functional group incompatibility in the silyl group introduction step, and reduction (i.e.: compound **4.7** with H instead of I) which proved challenging to separate in certain cases while impossible to separate in others.

These fundamental limitations impeded us in the application of our methodologies for the synthesis of more functionalized monofluoroalkenes (i.e. **4.3-4.5**) and compelled us to find an alternative approach for the synthesis of silylated 2,2-difluorostyrene derivatives. Accordingly, we wondered if using a different sequence of events would allow us to circumvent the problems previously described. In this novel route, the vinyl lithium species (**4.6**) would be intercepted with a chlorotrialkylsilane¹³⁶ or trialkylsilane triflate to provide 2,2-difluoro-1-iodo-1-silylethenes. The latter would be used as substrate for Suzuki-Miyaura cross-coupling. Herein, we report the successful development of this sequence. Improvements over the previous method include enhanced scope, ease of purification, and significant diminution in the amount of reduced products.

4.2 Results and Discussion

We initially examined the preparation of 2,2-difluoro-1-iodo-1-silylethenes from 2,2,2-trifluoro-1-iodoethane (Scheme 10). Thus, subjecting 2,2,2-trifluoro-1-iodoethane to 2.1 equivalent of LDA in THF at -78 °C promoted an elimination followed by a deprotonation generating the vinyl lithium intermediate **4.6** that was trapped with an electrophilic trialkylsilane. Using chlorotrimethylsilane, the desired 2,2-difluoro-1-iodo-1-silylethene was obtained in 50% yield. The high volatility of **4.8** explains the lower isolated yield since the NMR yield (determined by ¹⁹F NMR using fluorobenzene as an internal standard) was over 90%. Using chlorotriethylsilane, compound **4.9** was obtained in 88% yield. Similarly, when *tert*-butyldimethylsilyl chloride and triisopropylsilyl triflate were used, the corresponding 2,2-difluoro-1-iodo-1-silylethenes **4.10** and **4.11** were obtained in 78% and 80% yield respectively.

¹³⁶ Coe, P. L. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 45.

Scheme 10. Preparation of 2,2-difluoro-1-iodo-1-silylethenes **4.8-11**

With these substrates in hand, we next investigated their behavior in Suzuki-Miyaura cross-coupling using phenylboronic acid (Table 4). With the trimethylsilyl substrate **4.8**, the product **4.1a** was isolated in 58% yield (entry 1). Here again, volatility of the product explains the moderate isolated yield. On the other hand, compound **4.2a** bearing a triethylsilyl was obtained in an excellent 91% yield whereas coupling of compound **4.10** gave **4.12a** in 68% yield. Reaction of **4.11** under those reaction conditions provided **4.13a** in 57% yield. Notably, for compound **4.2a** and **4.12a**, the overall yields from $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$ (80% and 53% respectively) represent good improvement from the ones obtained, also from $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$, using the previous approach (57% and 37% respectively).¹³³

Table 4. Preparation of silylated 2,2-difluorostyrenes

$\text{I}-\text{C}(\text{Si})=\text{C}(\text{F})_2 \xrightarrow[\text{toluene/EtOH/H}_2\text{O (3:1:1)}]{\text{PhB(OH)}_2 \text{ (1.5 equiv.)}, \text{Pd(PPh}_3)_4 \text{ (1 mol\%)}, \text{Na}_2\text{CO}_3 \text{ (3 equiv.)}} \text{Ph}-\text{C}(\text{Si})=\text{C}(\text{F})_2$
 80 °C, 5 h

4.8; [Si] = TMS
 4.9; [Si] = TES
 4.10; [Si] = TBS
 4.11; [Si] = TIPS

4.1a; [Si] = TMS
 4.2a; [Si] = TES
 4.12a; [Si] = TBS
 4.13a; [Si] = TIPS

entry	substrate	product	yield (%) ^a
1	4.8	4.1a	58
2	4.9	4.2a	91
3	4.10	4.12a	68
4	4.11	4.13a	57

^a Isolated yield.

We then decided to focus our effort on 2,2-difluoro-1-iodo-1-triethylsilylethene **4.9** as, in addition to the overall good yield obtained for its preparation, these substrates have been shown to behave equally well or slightly better in addition/elimination reactions than 2,2-

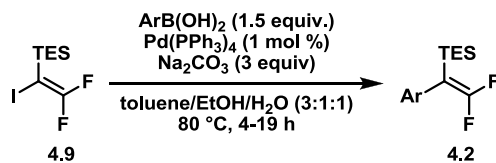
difluoro-1-iodo-1-trimethylsilylethene **4.8**.^{133,135} We were pleased to find that employing standard Suzuki-Miyaura cross-coupling, the reaction proceeded well with various arylboronic acids without any sign of removal of the silyl group, a concern owing to the basic conditions employed. In terms of scope, good to excellent yields were obtained for a wide range of arylboronic acids bearing various substituents at the 3 or 4 position. Notably, compounds **4.2d,e,j,k,l** would have been very difficult or impossible to prepare using the previous route due to functional group incompatibility with the use of *n*-BuLi in the silyl group introduction step. While these conditions proved general for 3- and/or 4-substituted arylboronic acids, the one bearing a substituent at the 2 position behave poorly. For instance, using 2-methoxyphenylboronic acid or 2-fluorophenylboronic acid provided moderate NMR yields whereas when 2-chlorophenylboronic acid was used, only trace amount of the desired product was observed. Also, in these cases, significant amount of desilylated material (i.e.: compounds **4.2n-p** with H instead of TES) was also observed in the crude NMR.

The limitations observed with the 2-substituted arylboronic acids prompted us to evaluate alternative reaction conditions. Of the ones screened, the condition reported by Buchwald using an XPhos-based precatalyst provided interesting results (Table 6).^{137,138} Indeed, moderate to good yields could be obtained for a wide range of 2-substituted arylboronic acids including the ones that did not proceed well with the original Suzuki-Miyaura conditions (compare Table 6, entries 1-3 with Table 5, entries 13-15).

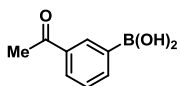
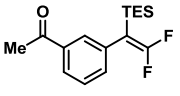
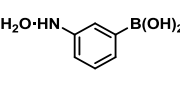
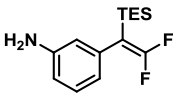
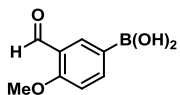
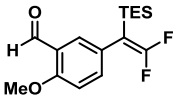
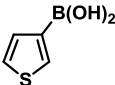
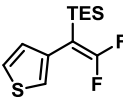
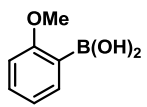
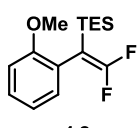
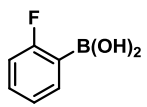
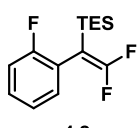
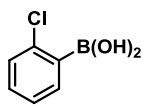
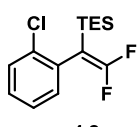
¹³⁷ Kinzel, T.; Zhang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14073.

¹³⁸ XPhos = 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

Table 5. Preparation of 1-triethylsilyl-2,2-difluorostyrene derivatives



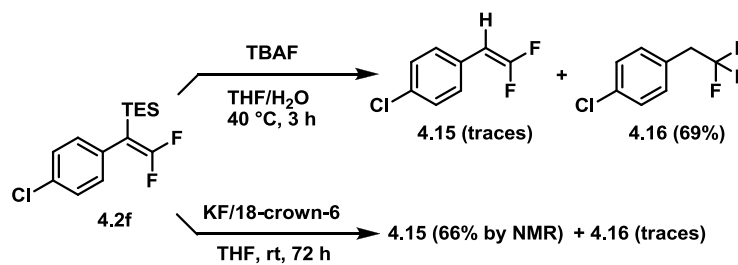
entry	substrate	product	yield (%) ^a
1 ^b			80
2			81
3			92
4			89
5			95
6			98
7			68
8 ^b			95

9			89
10 ^b			79
11			85
12			93
13			45 ^c
14 ^c			41 ^c
15 ^f			traces ^c

^a Isolated yield. ^b The reaction was performed using 3 mol % of Pd(PPh₃)₄. ^c NMR yield estimated by ¹⁹F NMR using fluorobenzene as an internal standard.

The silylated 2,2-difluorostyrene derivatives prepared above are useful building blocks since they can potentially be used for the preparation of a wide range of monofluoroalkenes.^{133,133,135} Nevertheless, we also investigated additional transformations and as such, we wondered if the silylated 2,2-difluorostyrene derivatives (**4.2**) could be used as precursors for the synthesis of 2,2-difluorostyrenes through a protodesilylation reaction as this transformation is known for similar compounds (Scheme 11).¹³³ In addition, 2,2-difluorostyrenes represent important fluorinated building blocks in organic synthesis

and material sciences.^{129,139,140} However, treating compound **4.2f** with TBAF in aqueous THF did not produce the expected 2,2-difluorostyrene **4.15**. Instead, compound **4.16**¹⁴¹ was observed as the major product (69% by NMR). It is worth noting that (2,2,2-trifluoroethyl)arenes are valuable synthetic targets for various applications in medicinal chemistry and material sciences.^{140a,142} Interestingly, using KF as the fluoride source in the presence of 18-crown-6 completely reverse the selectivity and a 66% NMR yield was observed for **4.15**.^{135a} At this point, the exact mechanism leading to **4.16** and the reason for a complete reversal in selectivity are unknown and will be the subject of further investigations.^{140a} Nonetheless, both reactions, after additional optimization, would represent synthetically useful modifications of silylated 2,2-difluorostyrene derivatives.



Scheme 11. Transformations of silylated 2,2-difluorostyrene derivative **4.2f**

Conclusions

In conclusion, we have reported a new synthetic sequence for the preparation of silylated 2,2-difluorostyrene derivatives. This new route has numerous advantages over the previous one including, in particular, an improved scope. In addition, an unexpected transformation of a silylated 2,2-difluorostyrene derivative into a (2,2,2-trifluoroethyl)arene was presented. The use of these newly accessible fluorinated building blocks in various reactions are underway and will be reported in due course.

¹³⁹ Souzy, R.; Ameduri B.; Boutevin, B. *Prog. Polym. Sci.* **2004**, *29*, 75.

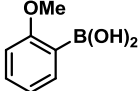
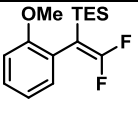
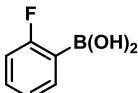
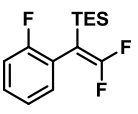
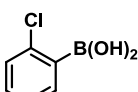
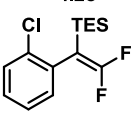
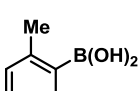
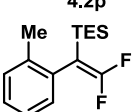
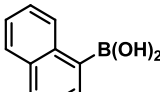
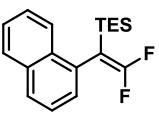
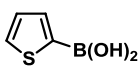
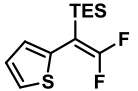
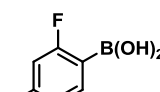
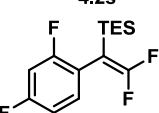
¹⁴⁰ For selected recent approaches to 2,2-difluorostyrenes, see (a) Surya Prakash, G. K.; Wang, Y.; Hu, J.; Olah, G. A.; *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1361. (b) Fujita, T.; Ichitsuka, T.; Fuchibe, K.; Ichikawa, J. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 986. (c) Lu, L.; Burton, D. J. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *133*, 16.

¹⁴¹ Duan, J.-X.; Chen, Q.-Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 725.

¹⁴² For selected recent synthetic routes to (2,2,2-trifluoroethyl)arenes, see (a) Kim, J. Shreeve, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2728. (b) Dubinina, G. G.; Furutachi, H.; Vicic, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8600. (c) Dubinina, G. G.; Ogikubo, J.; Vicic D. A. *Organometallics*, **2008**, *27*, 6233. (d) Kawai, H.; Furukawa, T.; Nomura, Y.; Tokunaga, E. Shibata, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3596. (e) Zhao Y.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *124*, 1057.

Table 6. Preparation of 1-triethylsilyl-2,2-difluorostyrene derivatives under Buchwald's conditions using 2-substituted arylboronic acids

$$\begin{array}{c}
 \text{4.14 (3 mol\%)} \\
 \text{ArB(OH)}_2 \text{ (1.5 equiv)} \\
 \text{K}_3\text{PO}_4 \text{ (2 equiv)} \\
 \xrightarrow[\text{40 }^\circ\text{C, 21 h}]{\text{THF/H}_2\text{O (1:2)}} \\
 \text{4.9}
 \end{array}
 \longrightarrow
 \begin{array}{c}
 \text{4.2} \\
 \text{XPhos-Pd-NH}_2 \\
 \text{Cl} \\
 \text{4.14}
 \end{array}$$

entry	substrate	product	yield (%) ^a
1			73
2			73
3			75
4			83
5			84
6			63
7			72

^a Isolated yield.

4.3 Acknowledgement

This work was supported by the Canada Research Chair Program, the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, the Canada Foundation for Innovation, the Fonds de recherche sur la nature et les technologies (FQRNT), FQRNT Centre in Green Chemistry and Catalysis (CGCC), FQRNT Research Network on Protein Function,

Structure and Engineering (PROTEO), and the Université Laval. We thank Laetitia Angers and Grégoire Lassalle-Claux for some initial experiments.

4.4 Annexe

4.4.1 Expériences complémentaires

Afin de faciliter notre approvisionnement en 1,1,1-trifluoro-2-iodoéthane et de diminuer les coûts de synthèse, une tentative de synthèse à partir du trifluoroéthanol a été tentée à l'aide de l'acide iodhydrique, mais sans succès malgré le chauffage à température élevée (Schéma 74).

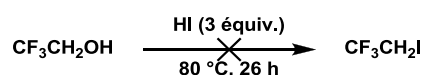


Schéma 74. Tentative de synthèse du trifluoroiodoéthane à partir du trifluoroéthanol

La synthèse de l'iodure vinylique **4.8** à partir du trifluoroiodoéthane et à l'aide de l'hydrure de sodium dans l'éther diéthylique ou le THF ne donne aucune trace du produit désiré (Schéma 75). Le remplacement du LDA par cette base aurait été avantageux au niveau du coût des réactifs, de la simplicité de mise en œuvre de la réaction et aussi au niveau de l'aisance de purification du produit final.

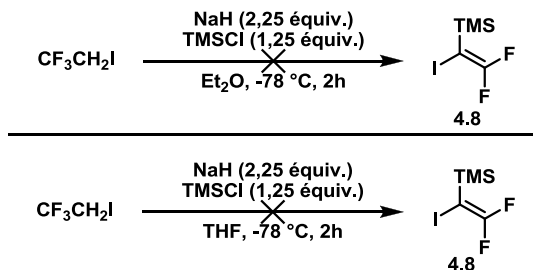


Schéma 75. Synthèses infructueuses de l'iodure vinylique **4.8**

Dans le même ordre d'idée, l'utilisation d'hydrure de lithium dans le THF n'a pas fourni le produit attendu (Schéma 76). Une recherche subséquente dans la littérature nous suggère plutôt la formation de TMS-H en tant que réaction indésirable.¹⁴³

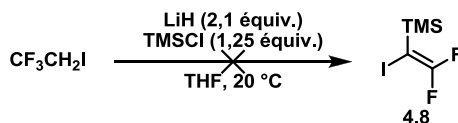


Schéma 76. Synthèse infructueuse de l'iodure vinylique **4.8** à l'aide d'hydrure de lithium

Une tentative d'addition d'hydrure réducteur au substrat **4.9** s'est soldée par un échec (Schéma 77). Le produit de cette réaction, si obtenu avec une certaine diastéréosélectivité, aurait représenté un substrat utile pour l'obtention rapide de β -fluorostyrènes.

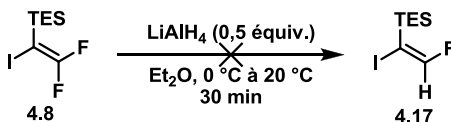


Schéma 77. Addition infructueuse d'hydrure réducteur au substrat **4.9**

La synthèse du vinylsilanol **4.18** a été tentée afin de pouvoir accéder aux transformations plus variées offertes par ce groupe fonctionnel plus polyvalent que les simples trialkylsilanes.¹⁴⁴ Malheureusement, le produit escompté n'est pas observé (Schéma 78).

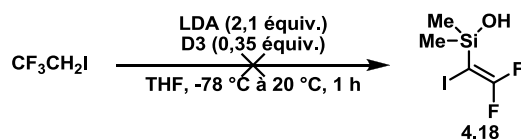


Schéma 78. Tentative de synthèse du vinylsilanol **4.18**

Le *gem*-diiodure vinylique **4.19** n'a pas été obtenu malgré deux essais de conditions réactionnelles différentes¹⁴⁵ (Schéma 79). Ce produit aurait pu permettre une

¹⁴³ a) Gilbert, A.; Cooper, G.; Shade, R. *Ind. Eng. Chem.* **1959**, *51*, 665. b) RU2006120268.

¹⁴⁴ Denmark, S. E.; Regen, C. S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1486 et références citées.

¹⁴⁵ a) Bo, Z.; Schluter, A. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2354. b) Durka, K.; Górka, J.; Kurach, P.; Luliński, S.; Serwatowski, J. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 2635.

monofonctionnalisation via échange métal-halogène, ce qui aurait pu mener à une variété plus grande d'alcènes difluorés en offrant une alternative aux réactions contenant la diisopropylamine (*i.e.* Schéma 78).

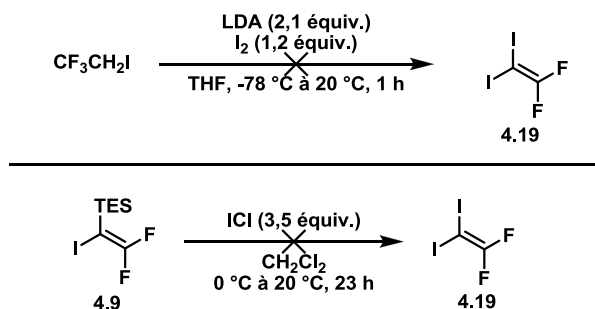


Schéma 79. Tentative de synthèse du *gem*-diodure vinylique **4.19**

Une autre alternative imaginée par la suite était de générer un acide boronique via un échange lithium-halogène.¹⁴⁶ Toutefois, notre tentative est restée vaine (Schéma 80). Ce produit aurait été un substrat fort utile pour les cas où les partenaires de couplage de Suzuki habituels (halogénures et pseudo-halogénures) sont disponibles commercialement alors que l'acide boronique correspondant ne l'est pas.

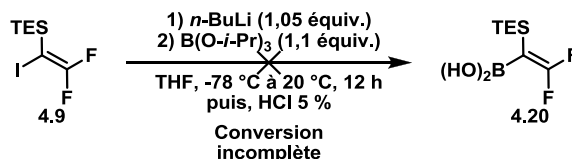
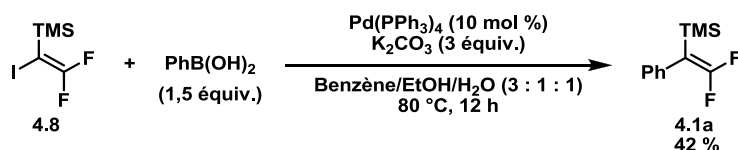


Schéma 80. Tentative de génération de l'acide vinyboronique **4.20**

Une fois l'iodure vinylique **4.8** obtenu, il fut testé dans une réaction de couplage de type Suzuki-Miyaura traditionnelle afin de tester sa réactivité (Schéma 81). Malheureusement, un rendement isolé de seulement 42 % (**4.1a**) a été obtenu malgré la conversion complète de **4.8**, ce qui a été attribué à la volatilité du substrat **4.8** et du produit de couplage **4.1a**.

¹⁴⁶ Zhdankin, V. V.; Persichini, P. J.; Zhang, L.; Fix, S.; Kiprof, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6705.

Schéma 81. Essai initial de couplage de type Suzuki-Miyaura avec le substrat **4.8**

Un autre essai dans des conditions semblables fonctionne aussi mais démontre un autre problème : le groupement TMS vinylique semble avoir de la difficulté à tolérer les conditions aqueuses basiques de la réaction de couplage. Ainsi, un mélange (ratio **4.1a/4.21** = 41 : 59) est observé (Schéma 82), ce qui est problématique car ces deux produits sont difficilement séparables par chromatographie sur gel de silice.

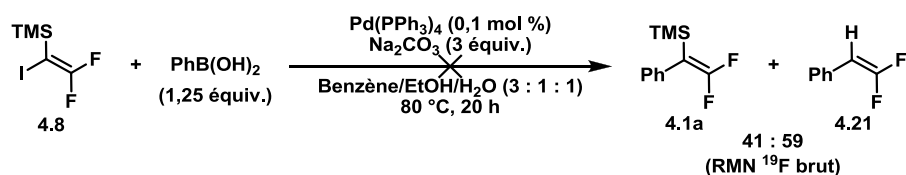


Schéma 82. Sensibilité du groupement TMS vinylique dans les conditions de couplage

Il est à noter que les produits **4.21**, **4.23**, et les autres ayant subi une protodésilylation peuvent être resilylés (Schéma 83). Cette réaction ne génère pas d'autres sous-produits. Cependant, cela rajoute une étape de synthèse et des purifications, rendant la synthèse globale de fluoroalcène moins élégante.

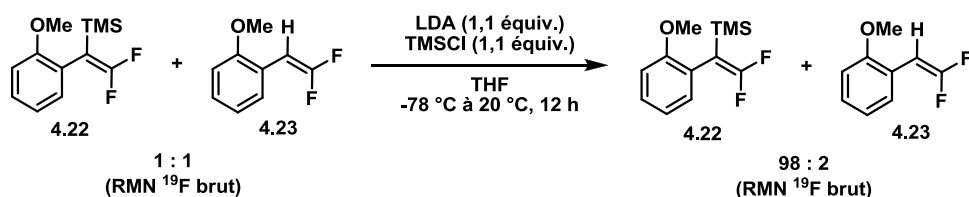


Schéma 83. Resilylation des produits de protodésilylation

Des conditions de couplage de type Suzuki-Miyaura utilisant le palladium sur charbon activé en tant que catalyseur¹⁴⁷ ont été testées sur le substrat **4.8** sans succès (Schéma 84).

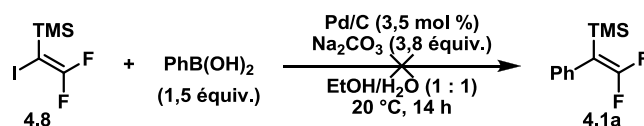


Schéma 84. Tentative de couplage de type Suzuki-Miyaura du substrat **4.8** utilisant le palladium sur charbon activé

Même en modifiant les conditions, le meilleur résultat obtenu pour le palladium sur charbon activé reste un rendement RMN ¹⁹F brut de 19 % pour le produit **4.2a** (Schéma 85).

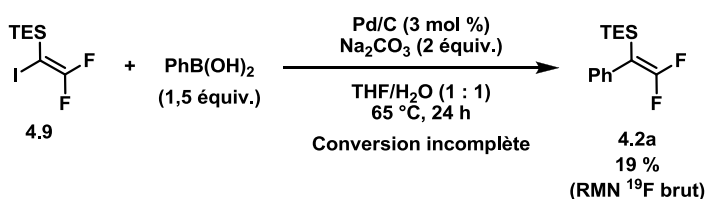


Schéma 85. Couplage de type Suzuki-Miyaura du substrat **4.9** utilisant le palladium sur charbon activé

Laetitia Angers, stagiaire à l'été 2010, a effectué une variété de réactions de couplage utilisant le palladium sur charbon activé. Les résultats de ses réactions sont résumés au Tableau 6. Malgré tous les essais, les rendements observés par RMN ¹⁹F ne sont jamais plus élevés que 67 % (entrée 2 avec substrat acide phénylboronique).¹⁴⁸

¹⁴⁷ a) Felpin, F. X.; Ayad, T.; Mitra, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2679. b) Sajiki, H.; Kurita, T.; Kozaki, A.; Zhang, G.; Kitamura, Y.; Maegawa, T.; Hirota, K. *Synthesis* **2005**, 852.

¹⁴⁸ Angers, L. *Résultats non-publiés*.

Tableau 6. Essais de conditions de couplages utilisant le palladium sur charbon activé effectués par Laetitia Angers

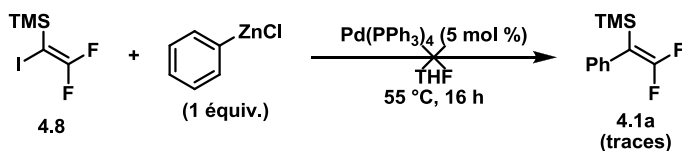
4.9

Entrée	Substrat	Solvant	Température (°C)	Durée (h)	Conversion (%)*	Rendement (%)*
1		EtOH / H ₂ O	20	21	11	11
		EtOH / H ₂ O	20	21	traces	traces
		EtOH / H ₂ O	20	21	22	traces
2		EtOH / H ₂ O	80	24	> 97	67
		EtOH / H ₂ O	80	24	> 97	23
3		THF / H ₂ O	20	27	40	26
		THF / H ₂ O	20	27	37	25
		THF / H ₂ O	20	27	29	16
4		THF / H ₂ O	65	6	68	46
		THF / H ₂ O	65	6	29	19
		THF / H ₂ O	65	6	81	65

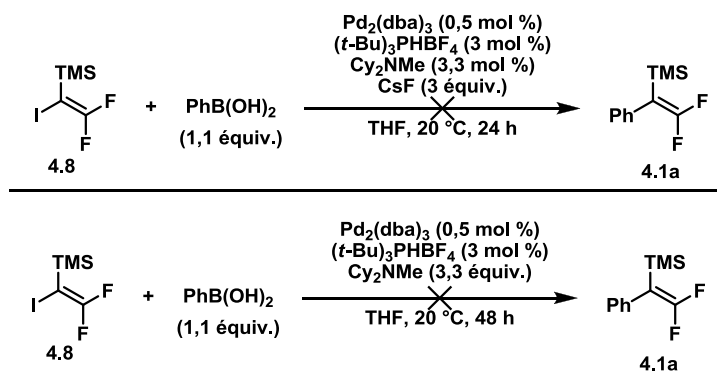
* Déterminés par RMN ¹⁹F

Une tentative de synthèse du produit **4.8** via un couplage de Negishi¹⁴⁹ a été effectuée dans l'espoir d'augmenter le rendement obtenu par rapport à celui du couplage de type Suzuki-Miyaura (Schéma 81). Malgré nos efforts, seulement des traces du produit **4.1a** sont observées à la fin de la réaction (Schéma 86).

¹⁴⁹ Miller, R. B.; Al-Hassan, M. I. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2121.

Schéma 86. Tentative de couplage de Negishi vers **4.1a**

D'autres conditions réactionnelles de couplage de type Suzuki-Miyaura ont été testées sur le substrat **4.8**. Ici, les conditions réactionnelles du groupe de Fu¹⁵⁰ ont été testées avec et sans fluorure de césium, mais sans succès dans les deux cas puisque le produit désiré n'est pas observé à la fin du temps réactionnel (Schéma 87).

Schéma 87. Couplages de type Suzuki-Miyaura inspirés des conditions réactionnelles du groupe de Fu sur le substrat **4.8**

Les conditions traditionnelles de couplage de type Suzuki-Miyaura ayant fonctionnées lors d'un essai préliminaire (Schéma 81) furent réutilisées avec des acides boroniques fonctionnalisés d'un groupement électrodonneur (*ortho*-méthoxy, **4.22**) et électroattracteur (*meta*-nitro) afin de voir l'impact sur les rendements des produits de couplage. Dans les deux cas, le rendement isolé est modéré, mais légèrement plus élevé que pour l'acide phényleboronique. Cependant, les rendements restent loin d'être satisfaisants (Schéma 88).

¹⁵⁰ Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1555.

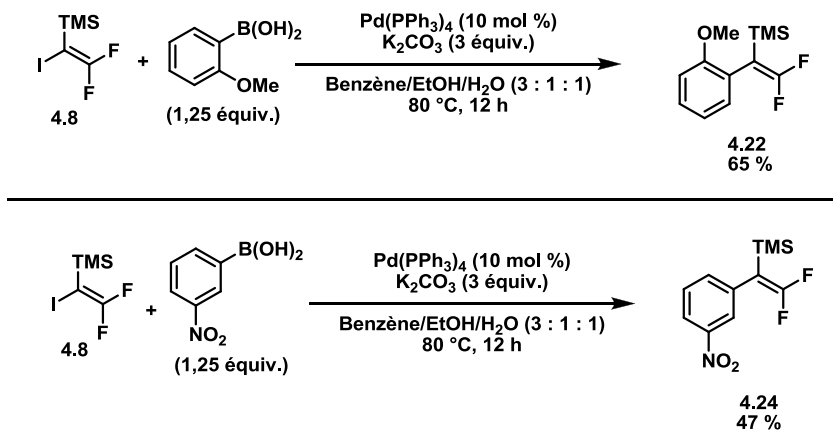


Schéma 88. Conditions de couplage de type Suzuki-Miyaura traditionnelles avec des acides aryleboroniques fonctionnalisés

Suite aux constatations que le substrat **4.8** est trop volatil et peu pratique, le substrat **4.9** portant un groupement TES lui a été préféré, car beaucoup moins volatil, plus stable et plus facile d'obtention avec de meilleurs rendements. Un test préliminaire des conditions traditionnelles de couplage de type Suzuki-Miyaura avec ce substrat et l'acide phényleboronique donna un excellent rendement isolé de 97 % (Schéma 89). Aucun produit de protodésilylation n'est observé.

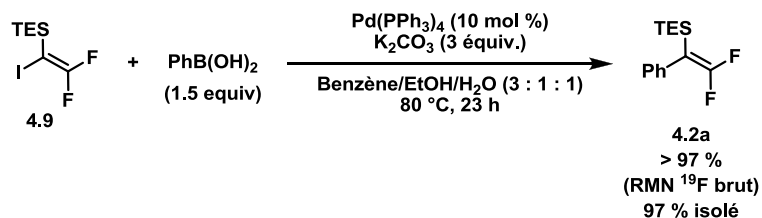


Schéma 89. Conditions de couplage de type Suzuki-Miyaura traditionnelles avec l'acide phényleboronique et le substrat **4.9**

Ce substrat **4.9** a été utilisé dans les conditions décrites au Schéma 88. Il est à noter que dans les deux cas, la conversion du substrat **4.9** est complète. Dans le premier cas, **4.2n** est obtenu avec un rendement RMN brut de 69 % probablement dû aux difficultés de couplages liées à l'encombrement stérique du groupement fonctionnel positionné en *ortho* ainsi que du groupement TES sur l'alcène fluoré. Le second produit **4.2i** est obtenu avec un rendement RMN brut de 89 % (Schéma 90). Ces résultats convaincants ouvraient

la porte à une optimisation des conditions réactionnelles avant de les appliquer plus largement à une variété d'acides boroniques.

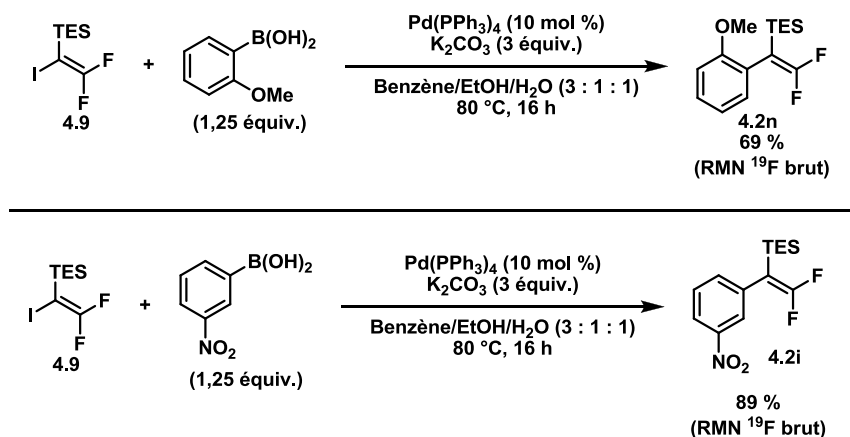


Schéma 90. Couplages de type Suzuki-Miyaura traditionnels sur le substrat **4.9** avec des acides aryleboroniques fonctionnalisés

Des modifications furent effectuées sur les conditions traditionnelles de couplages de type Suzuki-Miyaura précédemment décrites. Tout d'abord, la charge de catalyseur fut réduite à 3 mol % et 1 mol % d'acétate de palladium a été introduit afin d'équilibrer le nombre de ligands triphénylphosphine par palladium et de générer des sites de coordination libre pour favoriser le couplage de Suzuki-Miyaura. Ensuite, la base a été remplacée par le carbonate de sodium. Le benzène a été remplacé par du toluène, un solvant moins toxique et moins dommageable pour l'environnement.¹⁵¹ Dans les trois cas représentés au Schéma 91, la réaction est chauffée à 80 °C pour plus de 15 h, menant à une conversion complète du substrat **4.9** ainsi qu'une génération quantitative des produits (vérifiée par RMN ^{19}F des bruts réactionnels). Les rendements isolés sont très satisfaisants et représentent un premier pas vers des conditions réactionnelles désirables.

¹⁵¹ Alfonsi, K.; Colberg, J.; Dunn, P. J.; Fevig, T.; Jennings, S.; Johnson, T. A.; Kleine, H. P.; Knight, C.; Nagy, M. A.; Perry, D. A.; Stefaniak, M. *Green Chem.* **2008**, *10*, 31.

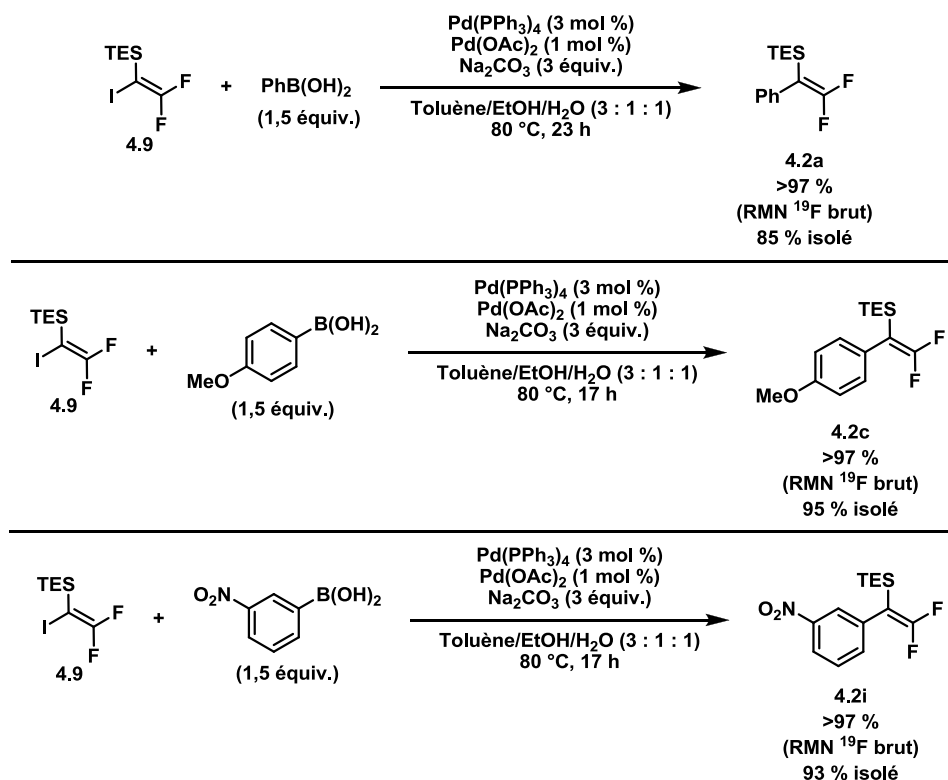


Schéma 91. Conditions de couplage de type Suzuki-Miyaura traditionnelles modifiées et appliquées au substrat **4.9**

Afin de vérifier si le succès des réactions décrites au Schéma 91 était attribuable à l'addition d'acétate de palladium, deux réactions tests ont été réalisées. Les deux conditions, avec ou sans acétate de palladium, sans changer les autres réactifs, donnent une conversion complète de l'iodure vinylique **4.9** en plus de donner le produit **4.2a** de façon quantitative (Schéma 92).

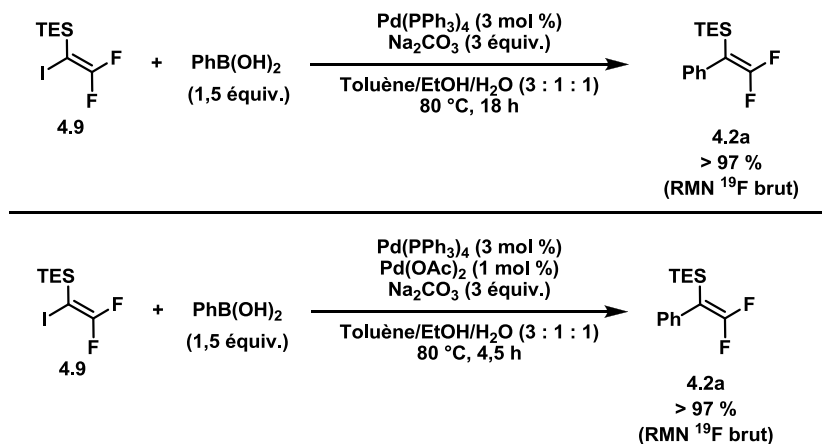


Schéma 92. Test de l'impact de l'addition d'acétate de palladium sur les couplages de type Suzuki-Miyaura

Pour pousser l'amélioration des conditions de couplage un peu plus loin, la charge de $\text{Pd(PPh}_3)_4$ a été diminuée à 1 mol % (encore une fois avec et sans ajout d'acétate de palladium) en plus de réduire considérablement le temps réactionnel. Encore une fois, les produits sont obtenus de façon quantitative dans tous les cas (Schéma 93). Les conditions sans ajout d'acétate de palladium furent conservées pour l'élaboration de l'article décrit au début du présent chapitre.

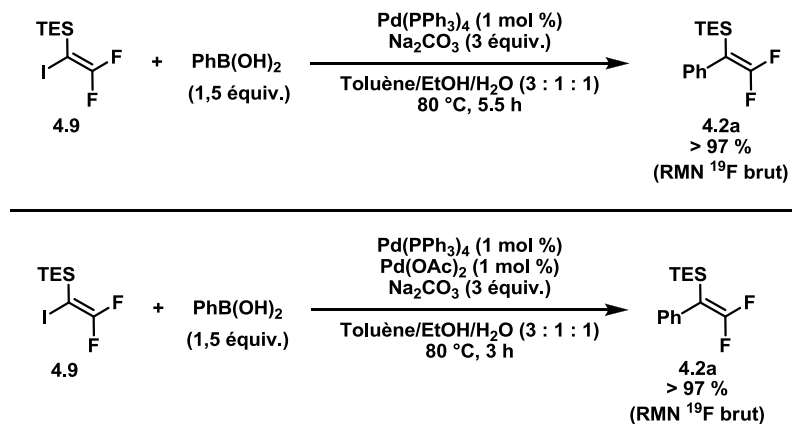


Schéma 93. Diminution de la charge de $\text{Pd(PPh}_3)_4$ à 1 mol %

Bien que les conditions de couplage de type Suzuki-Miyaura traditionnelles optimisées fonctionnent bien dans la plupart des cas présentés au début du chapitre 4, ces conditions ne suffisent pas à faire réagir tous les types d'acides boroniques. Les acides boroniques

n'ayant pas formés les produits attendus en rendements satisfaisants sous ces conditions sont représentés au Tableau 7. Seule l'entrée 4 génère une quantité acceptable du produit de couplage désiré (72 % par RMN), mais ce produit est accompagné d'une impureté non-identifiée et inséparable, qui est fort probablement un produit de couplage ayant subi un ou plusieurs couplages subséquent au bromure sp^2 . Il est tout de même intéressant de constater que la plupart de l'iodure vinylique de départ est converti au produit désiré, ce qui peut laisser présager qu'une optimisation plus approfondie nous permettrait de coupler successivement l'iodure vinylique puis, dans une autre réaction, un autre bloc au niveau du bromure d'aryle. Pour les entrées 1 à 3, une recherche dans la littérature via Reaxys montre plus d'une centaine de références utilisant ces acides boroniques avec succès¹⁵² dans des réactions de couplage de type Suzuki-Miyaura aux conditions différentes des nôtres. Quant aux acides hétéroaryleboroniques (entrées 6 à 8), ils sont reconnus dans la littérature comme étant moins stables¹⁵³ en milieu basique aqueux à température plus élevée qu'ambiante, soit le milieu réactionnel habituel de la réaction de couplage de type Suzuki-Miyaura. Il existe toutefois des conditions réactionnelles permettant l'obtention de rendements acceptables de leurs produits de couplage correspondants.

¹⁵² Le filtre de recherche de rendement réactionnel > 70 % a été utilisé dans chaque cas.

¹⁵³ a) Asano, S.; Kamioka, S.; Isobe, Y. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 272. b) See ref. 137.

Tableau 7. Conditions de couplage de type Suzuki-Miyaura traditionnelles optimisées avec des acides boroniques ne formant pas les produits désirés

Entrée	Acide boronique	Conversion de 4.9 (%, RMN ¹⁹ F)	Rendement (%, RMN ¹⁹ F)	Rendement (%, isolé)
1		> 97	44	-
2		0	0	-
3		83	39	-
4		> 97	72 (19) ^a	85 ^b
5		18	0	-
6		30	0 (5) ^c	-
7		37	16	-
8		28	0	-

^a Impureté non-identifiée^b Contaminé par une impureté non-identifiée et inséparable^c Produit de couplage protodésilylé

À ce sujet, une recherche de preuves de l'instabilité de certains acides boroniques a été effectuée. Un des articles trouvés^{153a} contenait la Figure 2. Cette figure démontre qu'après 5 minutes à 80 °C en milieu basique aqueux, l'acide 2-furylboronique est entièrement décomposé alors que 29 % du pinacolboronate correspondant est encore détecté.

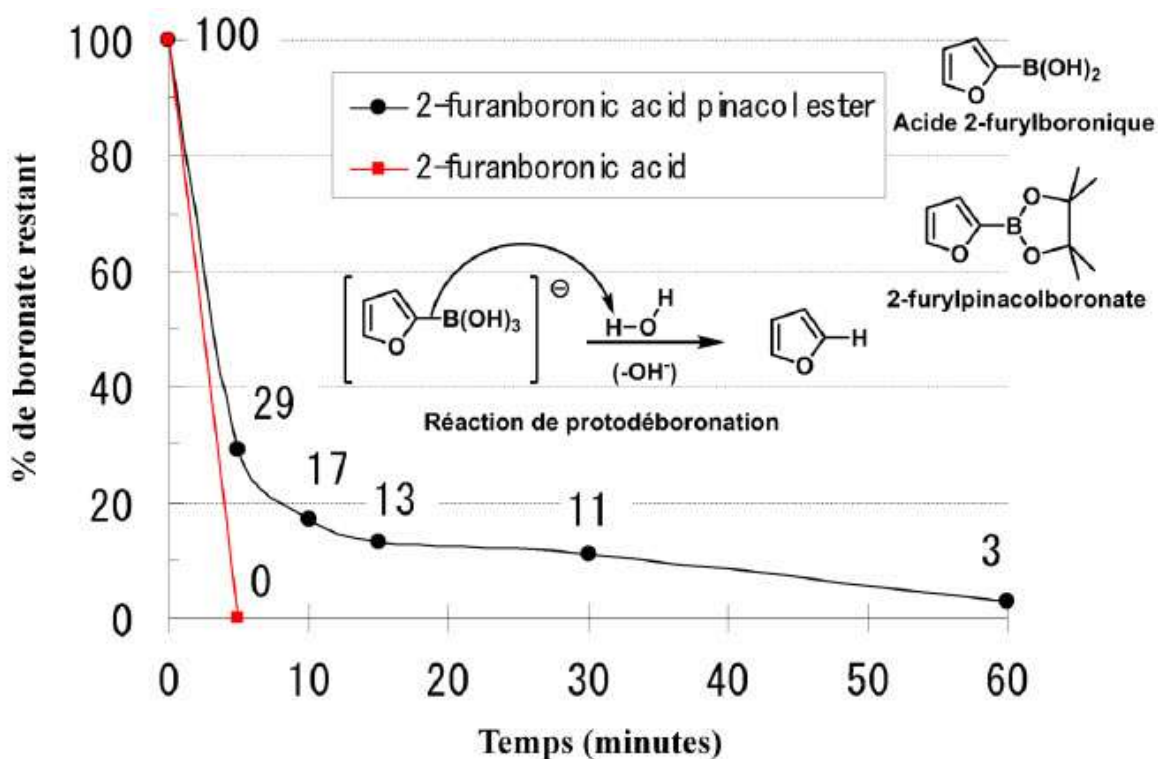


Figure 2. Stabilité (RMN ^1H) de l'acide 2-furylboronique et du 2-furylpinacolboronate en milieu basique aqueux à 80 °C^{153a}

La synthèse du pinacolboronate **4.24** a été effectuée tel que décrit au Schéma 94.¹⁵⁴ Cette méthode est particulièrement efficace car elle génère les pinacolboronates de manière propre et quantitative.

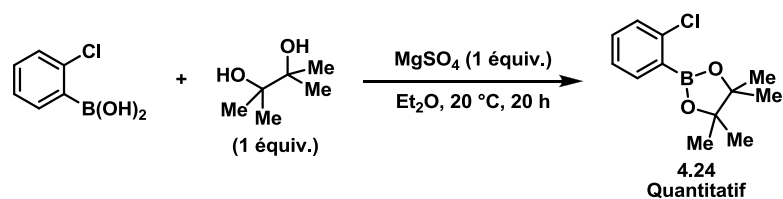


Schéma 94. Synthèse du pinacolboronate **4.24**.

Le pinacolboronate **4.24** fut utilisé comme substrat dans une réaction de couplage de type Suzuki-Miyaura traditionnelle optimisée, ne donnant que des traces du produit de couplage attendu (Schéma 95).

¹⁵⁴ Southwood, T. J.; Curry, M. C.; Hutton, C. A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 236.

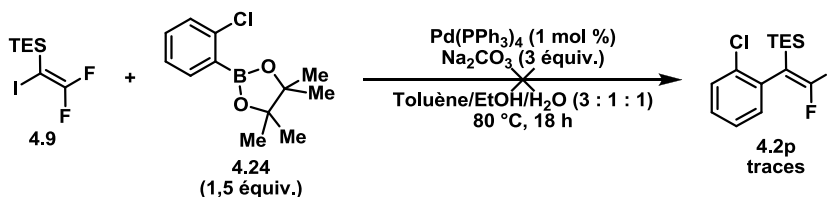


Schéma 95. Le pinacolboronate **4.24** dans une réaction de couplage de type Suzuki-Miyaura traditionnelle optimisée

Des conditions de couplage utilisées avec succès sur des pinacolboronates^{153a} furent testées sur **4.9** (Schéma 96). Malheureusement, malgré une conversion complète, de multiples produits fluorés furent détectés par RMN, comptant chacun pour une dizaine de pourcent de rendement ou moins. Il est possible que les chlorures d'aryles réagissent ici dans des couplages subséquents.

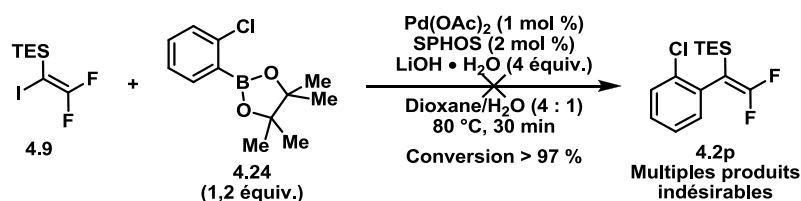


Schéma 96. Conditions de couplage des pinacolboronates appliquées sans succès à **4.9**

Le pré-catalyseur de Buchwald **4.14** a été synthétisé afin de tester les conditions de couplages développées par ce groupe sur des acides boroniques nous causant problème. La procédure de la littérature a été respectée.^{153b}

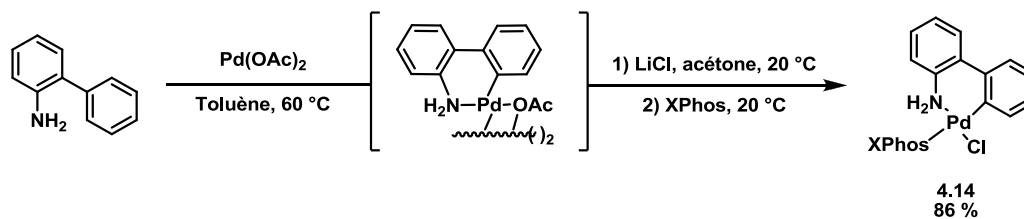


Schéma 97. Synthèse du pré-catalyseur de Buchwald **4.14**

Les conditions de couplage de type Suzuki-Miyaura développées par le groupe de Buchwald^{153b} ont été appliquées à l'acide 2-fluorophénylboronique et à **4.9** dans une réaction test (Schéma 98). Un rendement de 64 % a été obtenu pour le produit de couplage attendu **4.2o**, ce qui dépasse largement les résultats observés précédemment avec les conditions de Suzuki-Miyaura traditionnelles.

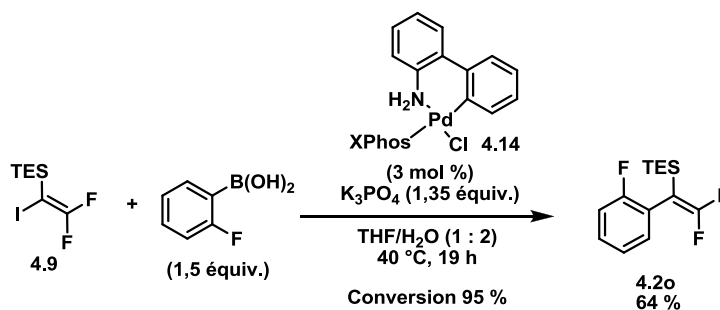


Schéma 98. Test initial des conditions de couplage de type Suzuki-Miyaura développées par le groupe de Buchwald

Les conditions de couplage développées par le groupe de Buchwald^{153b} ont permis la synthèse de plusieurs β,β -difluorostyrènes- α -silylés. Toutefois, ces conditions n'ont pas été suffisantes pour réussir la synthèse de tous les produits provenant d'acides boroniques moins stables. Quelques exemples de résultats insatisfaisants se retrouvent au Tableau 8.

Tableau 8. β,β -difluorostyrènes- α -silylés non-accessibles via la méthode de Buchwald

Entrée	Acide boronique	Conversion de 1 (%, RMN ¹⁹ F)	Rendement (brut, %, RMN ¹⁹ F)
1		28	3
2		17	0
3		64	41
4		> 97	93 ^a
5		23	0
6		81	68
7		49	30

^a Impureté inseparable en chromatographie sur gel de silice présente en RMN ¹H

Dans le but de montrer des utilités alternatives aux β,β -difluorostyrènes- α -silylés, des réactions menant à des produits différents de ceux décrits dans les articles précédents du groupe Paquin ont été effectuées. Tout d'abord, la séquence de bromation-désilicobromation utilisée précédemment après addition de nucléophile (organolithiens ou hydrures) a été ici utilisée directement sur un substrat β,β -difluorostyrène- α -silylé. Aucun produit désiré n'est observé et la conversion du substrat est largement incomplète (Schéma 99). Il est probable que l'alcène **4.2f** est trop pauvre en électrons pour attaquer une espèce « Br⁺ ». On remarque aussi que le groupement trialkylsilane subsiste malgré les conditions

de désilicobromation, ce qui suggère que la présence des 2 atomes de fluor renforce le lien C-Si sp^2 .

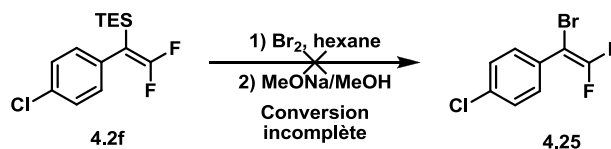


Schéma 99. Séquence de bromation-désilicobromation utilisée sur un substrat β,β -difluorostyrène- α -silylé

La protodésilylation de **4.2f** a aussi été tentée en utilisant TBAF. Toutefois, le produit escompté n'était pas observé dans le brut réactionnel. Un seul produit y était clairement visible, en dehors de traces du produit pourtant attendu **4.15**. Ce produit, isolé à 37 %, est le trifluoroaryléthane **4.16**, un produit complètement inattendu (Schéma 100). Le mécanisme de cette réaction demeure inconnu.

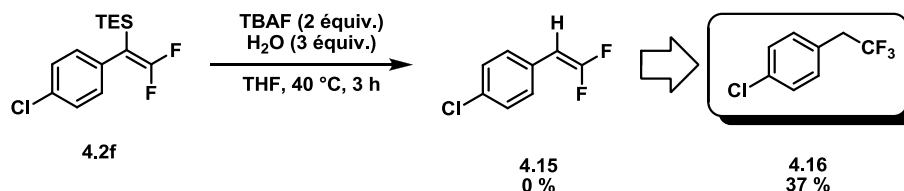
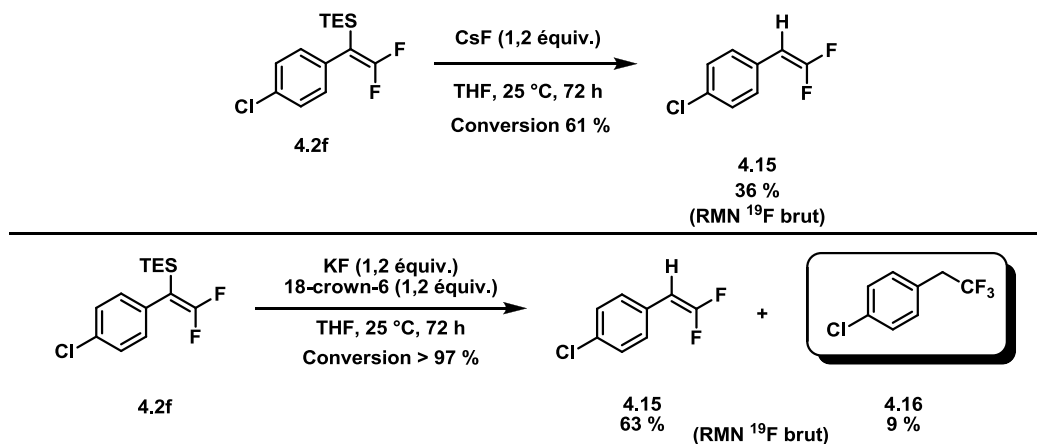


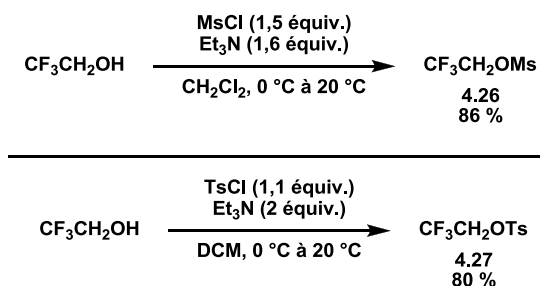
Schéma 100. Formation inattendue de trifluoroaryléthane **4.16**

D'autres sources de fluorures ont été utilisées afin de tenter d'obtenir les produits de protodésilylation désirés (Schéma 101). Le meilleur cas observé est l'utilisation de KF et d'un éther couronne, qui génère 63 % du produit de protodésilylation **4.15**, ainsi que 9 % du produit **4.16** décrit au schéma précédent.

Sch\u00e9ma 101. Sources de fluorures inorganiques utilis\u00e9es pour la protod\u00e9silylation de **4.2f**

4.4.2 Utilisation des substrats esters sulfoniques

L'utilisation du trifluoro\u00e9thanol comme substrat de d\u00e9part d'une synth\u00e8se de monofluoroalc\u00e8nes inspir\u00e9es par les travaux pr\u00e9c\u00e9dents serait avantageuse car ce substrat est beaucoup moins co\u00fbteux que le 1,1,1-trifluoro-2-iodo\u00e9thane. Toutefois, l'alcool doit \u00eatre converti en groupe partant du type ester sulfonique,¹⁵⁵ ce qui rajoute une \u00e9tape \u00e0 la s\u00e9quence synth\u00e9tique (Sch\u00e9ma 102). Dans le cas du m\u00e9sylate **4.26**, le rendement isol\u00e9 est plus \u00e9lev\u00e9, mais n\u00e9cessite des pr\u00e9cautions de manipulation et une distillation sous pression r\u00e9duite. Ce produit est aussi moins stable et plus difficile \u00e0 purifier que le tosylate correspondant.

Sch\u00e9ma 102. Synth\u00e8se des d\u00e9riv\u00e9s esters sulfoniques **4.26-27** du trifluoro\u00e9thanol

¹⁵⁵ a) Crossland, R. K.; Servis, K. L. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3195. b) Vastra, J.; Saint-Jalmes, L. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 194.

La formation des trialkylvinylsilanes à partir du mésylate de trifluoroéthanol n'est pas un succès. Aucun produit attendu n'est observé, et il y a décomposition du substrat (Schéma 103).⁶⁰

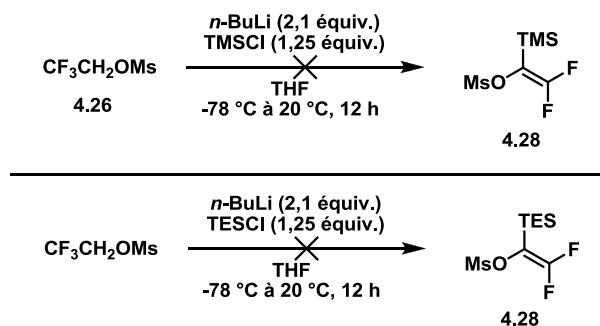


Schéma 103. Tentative de formation des trialkylvinylsilanes **4.28**

Une tentative de synthèse de **4.29** en séquence directe à partir du trifluoroéthanol a été tentée, mais sans succès (Schéma 104).

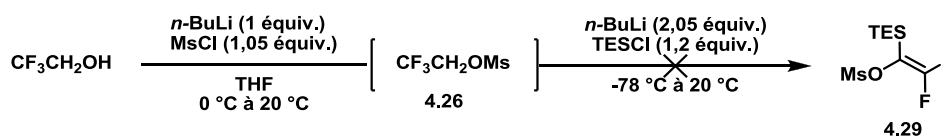


Schéma 104. Tentative de formation du trialkylvinylsilane **4.29** à partir du trifluoroéthanol

La formation du trialkylvinylsilane **4.30** à partir du tosylate **4.27** de trifluoroéthanol en utilisant l'hydruure de lithium comme base ne génère pas le produit attendu (Schéma 105).

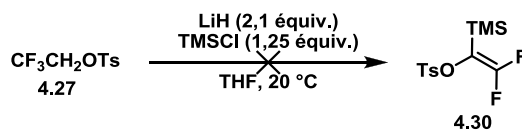


Schéma 105. Tentative de formation du trialkylvinylsilane **4.30** en utilisant l'hydruure de lithium comme base

Cependant, la formation des trialkylvinylsilanes à partir du tosylate de trifluoroéthanol s'effectue relativement bien en utilisant des conditions semblables à celles représentées au

Schéma 103 lorsque la réaction ne forme pas de produit de protodésilylation difficilement séparable des produits désirés (Schéma 106).

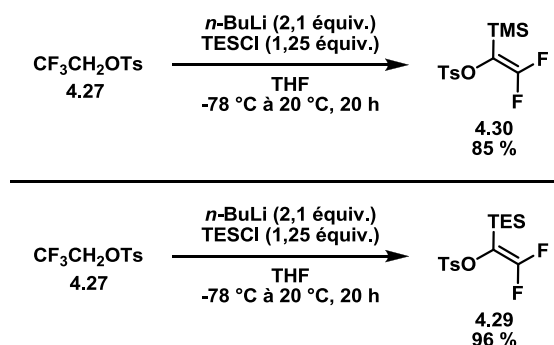


Schéma 106. Formation des trialkylvinylsilanes **4.30** et **4.29**

Les produits **4.30** et **4.29** sont des analogues « pseudo-halogénures » de **4.9**. Ainsi, il est raisonnable de penser qu'ils peuvent être utilisés en tant que substrat dans des réactions de couplage de type Suzuki-Miyaura. Les conditions traditionnelles sur 5 h ne donnèrent que 7 % de conversion du substrat **4.29**. Des conditions modifiées ont occasionné une conversion complète du substrat sans fournir le produit de couplage attendu (Schéma 107).

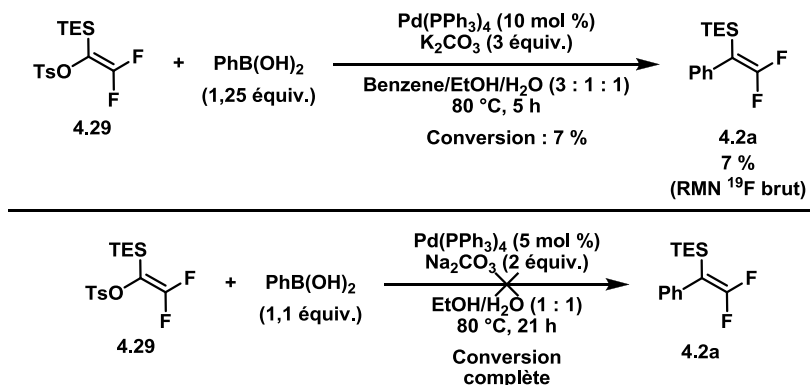


Schéma 107. Tentatives de couplage de type Suzuki-Miyaura sur le substrat **4.29**

Des conditions traditionnelles modifiées de type Suzuki-Miyaura n'ont donné, dans le meilleur des cas, qu'un mélange du produit désiré, du produit de couplage protodésilylé et du substrat protodésilylé dans un ratio de 0,7 : 1 : 1 (Schéma 108). Il semble donc

nécessaire de recourir à des conditions de couplage plus performantes, favorisant d'abord le couplage de type Suzuki-Miyaura par rapport à la protodésilylation.

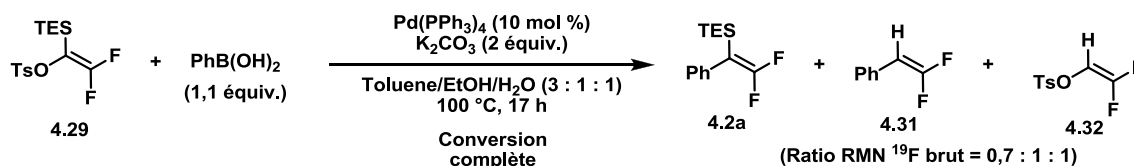


Schéma 108. Tentatives de couplage traditionnel modifié de type Suzuki-Miyaura sur le substrat **4.29**

La réaction du substrat **4.30** avec le palladium sur charbon activé¹⁴⁷ dans un couplage de type Suzuki-Miyaura en conditions douces (température ambiante) occasionne une conversion incomplète et ne produit que des traces de **4.1a** avec apparition du produit de protodésilylation du substrat (**4.32**, Schéma 109).

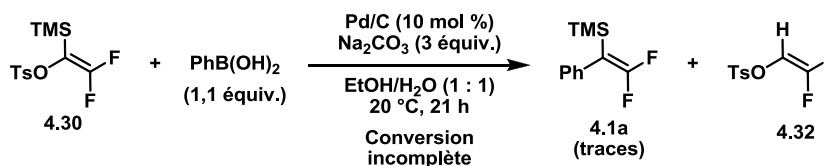


Schéma 109. Conditions de couplage de type Suzuki-Miyaura utilisant le palladium sur charbon activé sur le substrat **4.30**

Une recherche dans la littérature a été effectuée pour trouver des conditions de couplage qui tolèrent la présence d'un groupement vinylsilane sans en occasionner la protodésilylation. Un exemple de ces conditions a été trouvé et appliqué à notre substrat **4.29**,¹⁵⁶ mais sans succès. Une fois de plus, le produit majeur observé (**4.32**) provient de la protodésilylation du substrat (Schéma 110). Ce résultat est surprenant car **4.29** a un groupement TES, plus robuste que le TMS. Il est donc probable que la présence des 2 fluors terminaux occasionne des modifications stéréoélectroniques qui facilitent la réaction de protodésilylation aux dépend de la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura.

¹⁵⁶ Soderquist, J. A.; Colberg, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 27.

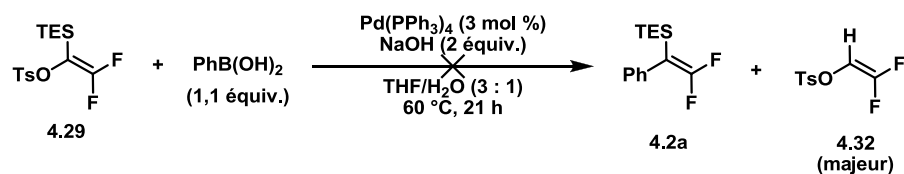


Schéma 110. Conditions de couplages de la littérature compatibles avec des vinylsilanes testées sur le substrat **4.29**

L'essai de deux types de conditions de couplage de type Suzuki-Miyaura développées par le groupe de Fu¹⁵⁰ n'occasionne que des conversions largement incomplètes et l'apparition de traces de produits de couplage (Schéma 111).

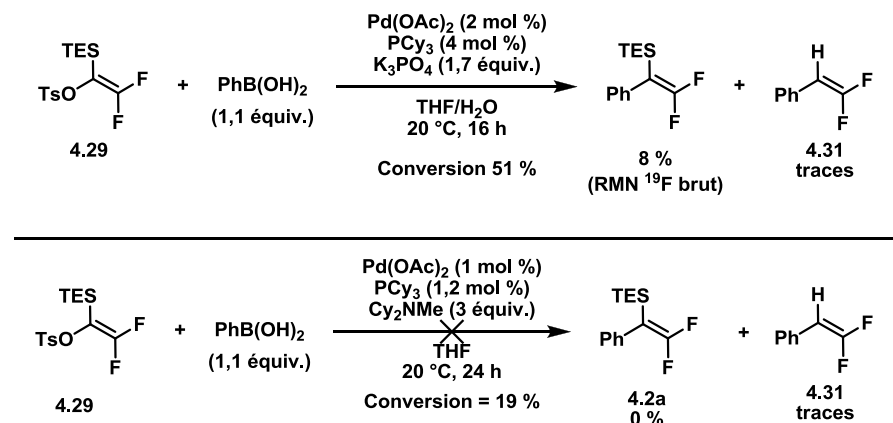


Schéma 111. Conditions de couplage de type Suzuki-Miyaura développées par le groupe de Fu appliquées au substrat **4.29**

Les tentatives de couplage de type Suzuki-Miyaura appliquées aux substrats **4.29** et **4.30** furent abandonnées lors de la parution d'un article couvrant la plupart de nos idées dans ce domaine.³¹ Malheureusement, l'essai des conditions réactionnelles décrites dans cet article sur **4.30** ne donne qu'un faible rendement du produit de couplage protodésilylé.

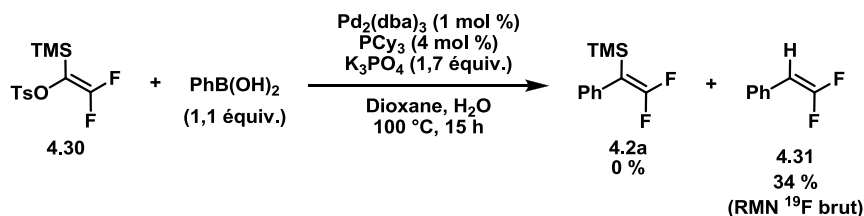


Schéma 112. Conditions réactionnelles du groupe de Hong appliquées à **4.30**

Afin de tester des transformations alternatives au couplage pour le substrat **4.30**, l'addition d'hydrure et d'organolithien fut testée sur ce dernier. Alors que l'addition d'hydrure fonctionne pour donner un rendement RMN de 67 % d'un mélange d'isomères à 95 : 5, l'addition d'organolithien ne fonctionne pas du tout (Schéma 113).

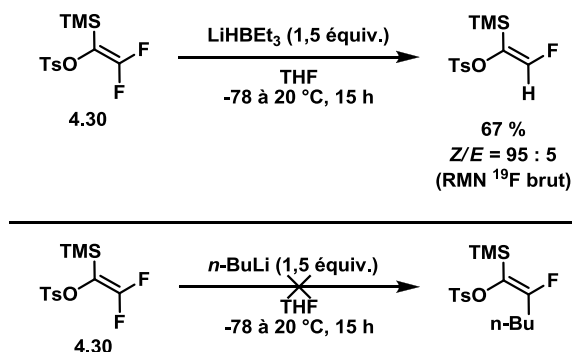


Schéma 113. Addition d'hydrure et d'organolithien au substrat **4.30**

Puisque la réaction de protodésilylation semblait prédominante dans la plupart des réactions de couplage des substrats **4.29** et **4.30**, la synthèse de substrats esters vinyliques **4.33** et **4.34** a été effectuée⁶⁰ afin d'obtenir des substrats sans groupement silylés (Schéma 114). L'idée étant d'effectuer un couplage de type Suzuki-Miyaura, puis d'installer le groupement trialkylsilyl immédiatement après. Alors que le mésylate **4.33** n'est isolé qu'à moins de 10 % de rendement, le tosylate est obtenu avec un rendement de 94 %.

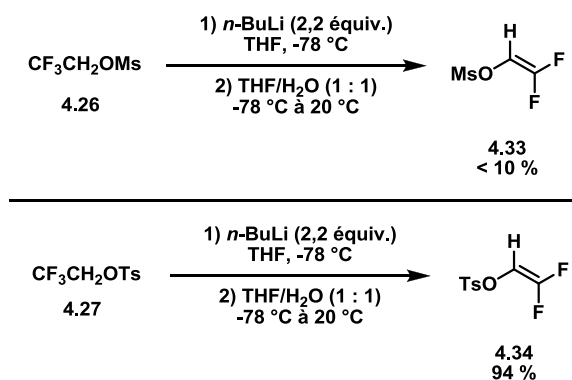


Schéma 114. Synthèse de substrats esters vinyliques **4.33** et **4.34**

La synthèse du pré-catalyseur **4.35**, connu pour permettre les couplages de réactifs portant un groupe ester sulfonique, a été effectuée selon la procédure retrouvée dans la littérature.¹⁵⁷

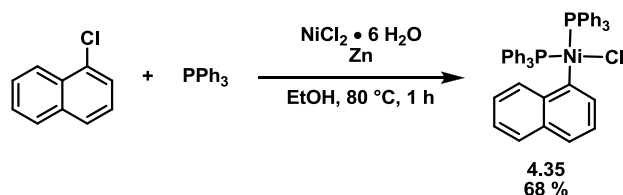


Schéma 115. Synthèse du pré-catalyseur **4.35**¹⁵⁷

L'utilisation du pré-catalyseur **4.35** dans des conditions inspirées par celles de la littérature¹⁵⁸ ne permet pas d'obtenir de couplage entre le substrat **4.34** ou le tosylate de trifluoroéthanol **4.27** (Schéma 116).

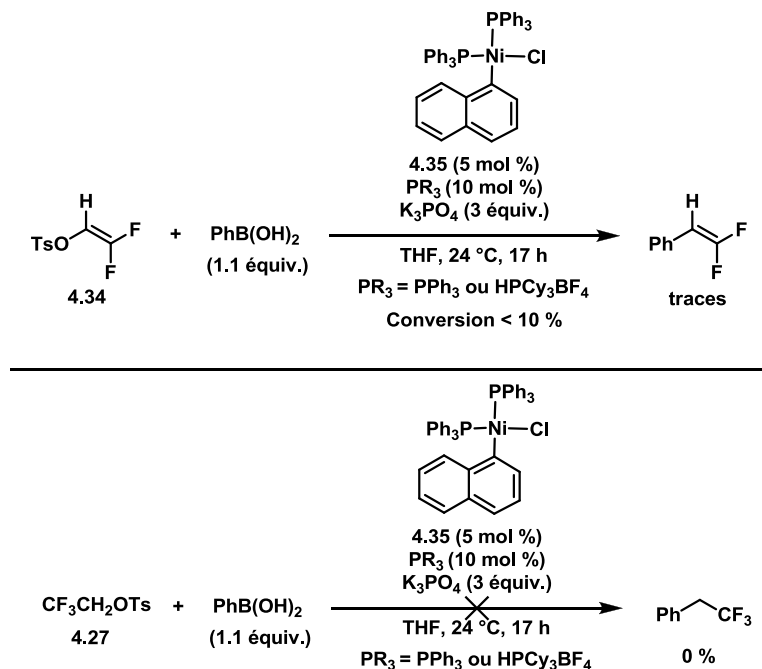


Schéma 116. Tentatives de couplage du substrat **4.34** ou de tosylate de trifluoroéthanol **4.27** avec l'acide phénylboronique

¹⁵⁷ Fan, X.-H.; Yang, L.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1467.

¹⁵⁸ Leowanawat, P.; Zhang, N.; Safi, M.; Hoffman, D. J.; Fryberger, M. C.; George, A.; Percec, V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2885.

Des conditions différentes inspirées de la littérature utilisant toujours le précatalyseur **4.35** ont été testées sur le substrat **4.27** mais toujours sans succès.¹⁵⁷

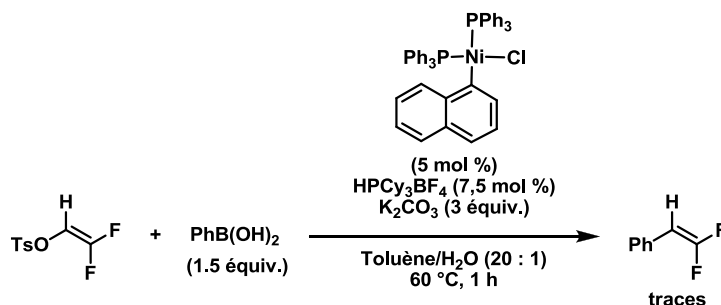


Schéma 117. Tentatives de couplage du substrat **4.27** utilisant le précatalyseur **4.35**

Malgré l'utilisation du précatalyseur **4.35** pour différents couplages dans la littérature dans des conditions douces et relativement vertes, nous n'avons eu aucun succès avec notre substrat **4.27** jusqu'à maintenant. Toutefois, il reste plusieurs variations imaginables à ces conditions afin d'obtenir des conversions complètes de substrat et de plus grandes quantités de produits. Par la suite, la synthèse des produits β,β -difluorostyrènes- α -silylés peut hypothétiquement s'effectuer en exposant les produits de couplage de type **4.36** à une base forte et à un chlorotrialkylsilane (Schéma 118).

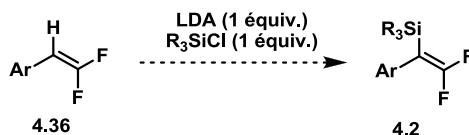


Schéma 118. Synthèse des produits β,β -difluorostyrènes- α -silylés à partir des produits de couplage de type **4.36**

4.5 Experimental

General: All reactions were carried out under an argon atmosphere with dry solvents when anhydrous conditions were required. ^1H , ^{13}C , and ^{19}F NMR spectra were recorded on an AGILENT DD2 500 MHz, VARIAN Inova 400 MHz or BRUKER Avance 300 MHz in CDCl_3 at ambient temperature using tetramethylsilane (^1H NMR) or residual CHCl_3 (^1H and ^{13}C NMR) as the internal standard, or CFCl_3 (^{19}F NMR) as the external standard.

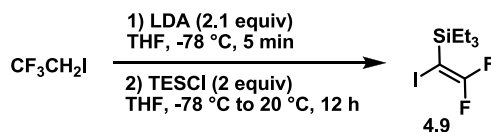
Infrared spectra were recorded on a Nicolet MagnaIR 850 spectrometer. High-resolution mass spectra were obtained on a LC/MS-TOF Agilent 6210 using atmospheric pressure photoionization ionization (APPI) or electrospray ionization (ESI). Low-resolution mass spectra were obtained on a ThermoFisher Scientific Trace GC Ultra with a ITQ 900 Ion Trap mass spectrometer using chemical ionization (CI) or electron impact (EI).¹⁵⁹



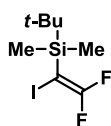
(2,2-difluoro-1-iodovinyl)trimethylsilane (4.8). To an oven-dried, nitrogen flushed 25 mL round-bottom flask was added successively dry, degassed diethyl ether (3 mL) and diisopropylamine (1.65 mL, 11 mmol, 2.2 equiv). The flask was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and *n*-butyllithium (4 mL of a 2.6 M in hexane, 10.5 mmol, 2.1 equiv) was added dropwise. In an oven-dried, nitrogen flushed 10 mL round-bottom flask were successively added via syringe: dry, degassed diethyl ether (3 mL), trifluoroiodoethane (493 μL , 5.0 mmol, 1 equiv) and chlorotrimethylsilane (790 μL , 6.25 mmol, 1.25 equiv.). This 10 mL round-bottom flask was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ using a dry ice/acetone bath. The content of the 10 mL round-bottom flask was transferred to the 25 mL flask, maintained at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, using a cannula and a nitrogen flow. The nitrogen pressure was regulated to allow a dropwise addition of the LDA solution. The reaction mixture was then allowed to return to room temperature over 14 h. The reaction was extracted using a solution of saturated sodium bicarbonate in water (10 mL) diluted with an extra 15 mL of water. The aqueous phase was extracted three times using pentane. The combined organic layers were concentrated. The crude mixture was filtered over a short (1.5 cm) plug of silica gel using four portions of pentane (15 mL each). The filtrate was concentrated under reduced pressure (with extra care taken to avoid reaching a vacuum stronger than 200 mbar) to give the product (660 mg, 50 %) as a colorless liquid. IR (neat) $\nu = 2961, 1667, 1252, 1227, 1004, 869, 840, 756\text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.19$ (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 155.5$ (dd, $J = 299.6, 291.1$ Hz), 43.7 (d, $J = 45.5$ Hz), -0.8 ; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -51.9$ (d, 1F, $J = 22$ Hz), -67.1 (d, 1F, $J = 22$ Hz); GC-MS (CI) m/z 262 (M^+ , 64%), 189 (68), 185 (55), 81 (50), 77 (66), 73 (88), 51 (100).

¹⁵⁹ HRMS analysis proved impossible to obtain for a number of compounds, even after intensive optimization of various parameters (concentration, solvent, ionisation mode, etc.). For those compounds, LRMS data were obtained using GC (either with CI or EI).

General procedure for the preparation of (2,2-difluoro-1-iodovinyl)trialkylsilanes 4.9-4.11

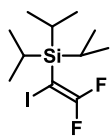


(2,2-difluoro-1-iodovinyl)triethylsilane (4.9). To an oven-dried, argon flushed, 50 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stir bar and covered with a rubber septum, was added, via syringe, diisopropylamine (3.22 mL, 21.7 mmol, 2.2 equiv). Dry, degassed THF (10 mL) was then added via syringe. The resulting solution was cooled to -78 °C in a dry ice/acetone bath. *n*-Butyllithium (6.6 mL of a 3.1 M in hexane, 20.7 mmol, 2.1 equiv) was added dropwise, and the solution was cooled back to -78 °C. Trifluoroiodoethane (1.00 mL, 9.84 mmol, 1 equiv) was added dropwise, and the resulting solution was stirred 5 minutes at -78 °C. Chlorotriethylsilane (1.98 mL, 11.8 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise, and the resulting mixture was allowed to warm back to room temperature over 12 h. The mixture was poured in an extraction funnel containing a cool HCl solution (10 % in water, 25 mL). The aqueous phase was extracted three times using small portions (25 mL) of diethyl ether. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and the solvents were evaporated. A pad of silica gel (approximately 2 cm in height) was pretreated with a solution of triethylamine in hexane (1:100) and flushed with a portion of pentane. The crude reaction mixture was then filtered over the short silica plug using 2 portions of pentane (20 mL each) as the eluent. Pentane was evaporated to give the product (2.64 g, 88 %) as a faintly yellow liquid. IR (neat) $\nu = 2956, 2877, 1698, 1681, 1225, 1002, 845, 721$ cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.97$ (t, 9H, $J = 7.9$ Hz), 0.75 (q, 6H, $J = 7.9$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 156.2$ (dd, $J = 299.9, 291.0$ Hz), 40.6 (d, $J = 47.3$ Hz), $7.0, 3.6$; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -50.4$ (d, 1F, $J = 22.2$ Hz), -67.2 (d, 1F, $J = 22.2$ Hz); GC-MS (CI) m/z 304 (M^+ , 4%), 247 (100), 219 (44), 203 (26).



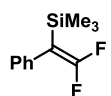
***tert*-Butyl(2,2-difluoro-1-iodovinyl)dimethylsilane (4.10).** According to the general procedure on a 0.33 mmol scale of 1-iodo-2,2,2-trifluoroethane using *tert*-butyldimethylsilyl chloride, the desired product (485 mg, 78%), a colorless

oil, was isolated via flash chromatography using 100% hexane as the eluent. IR (neat) $\nu = 2930, 2859, 1660, 1464, 1228, 997, 837, 774 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.96$ (s, 9H), 0.27 (br d, 6H, $J = 1.7 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 156.2$ (dd, $J = 300.0, 291.6 \text{ Hz}$), 39.8 (d, $J = 45.5 \text{ Hz}$), 26.8, -3.8; $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -49.6$ (d, 1F, $J = 20.2 \text{ Hz}$), -64.3 (d, 1F, $J = 20.2 \text{ Hz}$); GC-MS (EI) m/z 303 (M^+ , 4), 264 (7), 189 ($\text{C}_2\text{F}_2\text{I}$, 41) 79 (100).



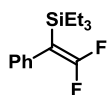
(2,2-Difluoro-1-iodovinyl)triisopropylsilane (4.11) According to the general procedure on a 4.65 mmol scale of 1-iodo-2,2,2-trifluoroethane using TIPS triflate, the desired product (1.28 g, 80%), a colorless oil, was isolated via flash chromatography using 100% hexane as the eluent. IR (neat) $\nu = 2945, 2867, 1687, 1652, 1463, 1224, 985, 882 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.39$ (m, 3H), 1.11 (d, 18H, $J = 7.5 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 156.3$ (dd, $J = 299.0, 291.3 \text{ Hz}$), 38.9 (d, $J = 47.3 \text{ Hz}$), 18.5, 12.4; $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -47.9$ (d, 1F, $J = 21.0 \text{ Hz}$), -65.0 (d, 1F, $J = 21.0 \text{ Hz}$); GC-MS (EI) m/z 345 (M^+ , 2%), 233 (24), 231 (28), 153 (19), 77 (100).

General procedure for the preparation of (2,2-difluoro-1-arylvinyl)trialkylsilane via a traditional Suzuki-Miyaura type cross-coupling reaction

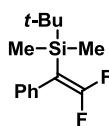


(2,2-difluoro-1-phenylvinyl)trimethylsilane (4.1a). To a 10 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stirbar and covered with a rubber septum, was added vinyl iodide (**4.8**) (86.1 mg, 0.33 mmol, 1 equiv). Phenylboronic acid (60.1 mg, 0.49 mmol, 1.5 equiv), sodium carbonate, (105 mg, 0.99 mmol, 3 equiv) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3.7 mg, 0.0033 mmol, 1 mol%) were quickly weighed and added to the reaction flask. The flask was stoppered with a septum, and submitted to 4 vacuum/argon cycles while it was cooled in an ice/water bath. Toluene (degassed under argon, 3 mL), 95 % EtOH (degassed under argon, 1 mL) and water (degassed under argon, 1 mL) were added successively via syringe. The reaction vessel was placed in an oil bath and warmed to $80 \text{ }^\circ\text{C}$ for 6 h. The reaction vessel was cooled down to room temperature, water (5 mL) was added, and the reaction mixture was extracted using three portions of Et_2O (5 mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered over a fritted glass funnel, and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified via flash

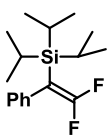
chromatography using 100% hexane as the eluent to give the desired product (40.4 mg, 58 %) as colorless oil. The spectroscopic data were identical as previously reported.⁹¹



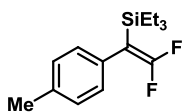
(2,2-difluoro-1-phenylvinyl)triethylsilane (4.2a). According to the general procedure on a 1.64 mmol scale of **4.9** on a 1.64 mmol scale, heating the reaction vessel at 80 °C for 4 h, the desired product (380 mg, 91 %) was isolated as a transparent oil via flash chromatography using 100% hexane as the eluent. The spectroscopic data were identical as previously reported.⁹¹



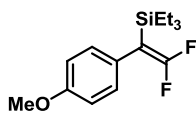
tert-butyl(2,2-difluoro-1-phenylvinyl)dimethylsilane (4.12a). According to the general procedure on a 0.33 mmol of **4.10**, heating the reaction vessel at 80 °C for 14 h, the desired product (57.0 mg, 68%) was isolated as a transparent oil via flash chromatography using 100% hexane as the eluent. IR (neat) $\nu = 2929, 2859, 1679, 1241, 1216, 1015, 808, 699 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.32$ (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.23 (m, 1H), 7.11 (br d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 0.94 (s, 9H), 0.11 (d, 6H, $J = 1.7$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 156.5$ (dd, $J = 306.6, 286.9$ Hz), 135.4 (dd, $J = 10.1, 2.3$ Hz), 129.6 (dd, $J = 2.9, 1.5$ Hz), 128.4, 126.5, 85.3 (dd, $J = 33.5, 3.7$ Hz), 27.0, 4.8; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -69.2$ (d, 1F, $J = 25.4$ Hz), -74.6 (d, 1F, $J = 25.4$ Hz); GC-MS (EI) m/z 254 (M^+ , 5%), 115 ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{Si}$, 100).



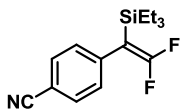
(2,2-difluoro-1-phenylvinyl)triisopropylsilane (4.13a). According to the general procedure on a 1.44 mmol scale of **4.11**, heating the reaction vessel at 80 °C for 3 h, the desired product (303 mg, 57%) was isolated as a colorless oil via flash chromatography using 100% hexane as the eluent. IR (neat) $\nu = 2945, 2867, 1675, 1464, 1214, 995, 919, 755 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.29$ (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.21 (m, 1H), 7.14 (br d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 1.20 (m, 3H), 1.04 (br d, 18 H, $J = 7.3$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 156.4$ (dd, $J = 306.2, 286.4$ Hz), 135.3 (dd, $J = 10.8, 2.4$ Hz), 129.7 (dd, $J = 2.8, 1.2$ Hz), 128.3, 126.5, 84.7 (dd, $J = 34.9, 4.1$ Hz), 18.7, 11.8; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -69.2$ (d, 1F, $J = 26.4$ Hz), -73.8 (d, 1F, $J = 26.4$ Hz); GC-MS (EI) m/z 296 (M^+ , 4%), 253 (39), 235 (23), 169 (30), 143 (77), 128 (60), 77 (100).



(2,2-difluoro-1-p-tolylvinyl)triethylsilane (4.2b). According to the general procedure on a 0.33 mmol scale of **4.9** using *p*-tolylboronic acid, heating at 80 °C for 17 h, the desired product (71.0 mg, 80%) was isolated as a transparent oil by flash chromatography using 100% hexane as the eluent. IR (neat) $\nu = 2955, 2876, 1681, 1510, 1215, 1002, 917, 812 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.11$ (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.96 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 2.32 (s, 3H), 0.93 (t, 9H, $J = 7.9$ Hz), 0.63 (q, 6H, $J = 7.9$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 155.9$ (dd, $J = 305.6, 286.7$ Hz), 135.9, 131.7 (dd, $J = 10.6, 2.2$ Hz), 129.0, 128.9 (dd, $J = 3.0, 1.4$ Hz), 84.8 (dd, $J = 34.4, 4.2$ Hz), 21.1, 7.1, 3.3; $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -70.7$ (d, 1F, $J = 28.2$ Hz), -78.1 (d, 1F, $J = 28.2$ Hz); HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{Si}$ $[\text{M}^*]^+$ 268.1453, found 268.1456.

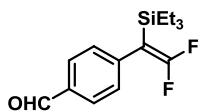


(2,2-difluoro-1-(4-methoxyphenyl)vinyl)triethylsilane (4.2c). According to the general procedure on a 0.33 mmol scale of **4.9** using 4-methoxyphenylboronic acid, heating the reaction vessel at 80 °C for 12 h, the desired product (75.3 mg, 81%) was isolated as a transparent oil via flash chromatography using hexane/ Et_2O (50:1) as the eluent. IR (neat) $\nu = 2955, 2876, 1680, 1509, 1243, 1211, 1002, 827 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.99$ (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.85 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 3.78 (s, 3H), 0.93 (t, 9H, $J = 7.8$ Hz), 0.62 (q, 6H, $J = 7.9$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 158.2, 156.0$ (dd, $J = 305.6, 285.9$ Hz), 130.0 (dd, $J = 3.0, 1.4$ Hz), 126.8 (dd, $J = 10.8, 2.0$ Hz), 113.8, 84.4 (dd, $J = 34.7, 4.3$ Hz) 55.1, 7.1, 3.3; $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -70.8$ (d, 1F, $J = 28.3$ Hz), -78.2 (d, 1F, $J = 28.3$ Hz); HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{OF}_2\text{Si}$ $[\text{M}^*]^+$ 284.1402, found 284.1414.

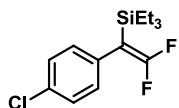


4-(2,2-difluoro-1-(triethylsilyl)vinyl)benzonitrile (4.2d). According to the general procedure on a 0.33 mmol scale of **4.9** using 4-cyanophenylboronic acid, heating the reaction vessel at 80 °C for 17 h, the desired product (85.3 mg, 92%) was isolated as a yellow oil via flash chromatography using hexane/ethyl acetate (15:1) as the eluent. IR (neat) $\nu = 2956, 2877, 2229, 1680, 1219, 1003, 833, 721 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.61$ (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.20 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 0.93 (t, 9H, $J = 7.9$ Hz), 0.64 (q, 6H, $J = 7.9$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 155.9$ (dd, J

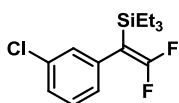
= 309.0, 287.2 Hz), 140.6 (dd, $J = 11.0, 2.0$ Hz), 132.4, 130.1 (dd, $J = 2.8, 1.3$ Hz), 119.0, 110.6, 85.1 (dd, $J = 36.8, 5.3$ Hz) 7.3, 3.4; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -68.5$ (d, 1F, $J = 22.9$ Hz), -75.9 (d, 1F, $J = 22.9$ Hz); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NSi}$ $[\text{M}]^+$ 279.1255, found 279.1253.



4-(2,2-difluoro-1-(triethylsilyl)vinyl)benzaldehyde (4.2e). According to the general procedure on a 0.33 mmol scale of **4.9** using 4-formylphenylboronic acid, heating the reaction vessel at 80 °C for 19 h, the desired product (82.4 mg, 89%) was isolated as a transparent oil via flash chromatography using hexane/ethyl acetate (10:1) as the eluent. IR (neat) $\nu = 2956, 2877, 1681, 1603, 1216, 1015, 917, 827$ cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 10.0$ (s, 1H), 7.84 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.26 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 0.94 (t, 9H, $J = 7.9$ Hz), 0.65 (q, 6H, $J = 7.9$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 191.6, 155.5$ (dd, $J = 308.6, 286.8$ Hz), 149.9 (dd, $J = 10.7, 2.0$ Hz), 134.6, 129.7, 129.6 (dd, $J = 2.8, 1.4$ Hz), 85.1 (dd, $J = 36.2, 5.1$ Hz), 7.0, 3.2; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -68.9$ (d, 1F, $J = 23.4$ Hz), -76.3 (d, 1F, $J = 23.4$ Hz); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{OSi}$ $[\text{M}]^+$ 282.1252, found 282.1246.

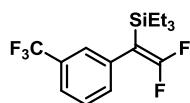


(1-(4-chlorophenyl)-2,2-difluorovinyl)triethylsilane (4.2f). According to the general procedure on a 3.3 mmol scale of **4.9** using 4-chlorophenylboronic acid, heating the reaction vessel at 80 °C for 14 h, the desired product (907 mg, 95%) was isolated as a transparent oil via flash chromatography using 100% hexane as the eluent. IR (neat) $\nu = 2956, 2877, 1681, 1489, 1216, 1091, 1013, 822$ cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.32$ (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.06 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 0.97 (t, 9H, $J = 7.9$ Hz), 0.68 (q, 6H, $J = 7.9$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 155.8$ (dd, $J = 307.9, 286.2$ Hz), 133.3 (dd, $J = 10.9, 2.1$ Hz), 132.4, 130.3 (m), 128.5, 84.3 (dd, $J = 35.8, 4.7$ Hz), 7.0, 3.2; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -69.7$ (d, 1F, $J = 25.8$ Hz), -77.1 (d, 1F, $J = 25.8$ Hz); HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{Si}$ $[\text{M}^*]^+$ 288.0907, found 288.0904.



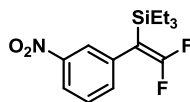
(1-(3-chlorophenyl)-2,2-difluorovinyl)triethylsilane (4.2g). According to the general procedure on a 0.33 mmol scale of **4.9** using 3-

chlorophenylboronic acid, heating the reaction vessel at 80 °C for 4 h, the desired product (93.0 mg, 98%) was isolated via flash chromatography using 100% hexane as the eluent.⁹¹



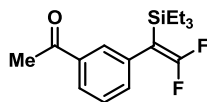
(2,2-difluoro-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)vinyl)triethylsilane (4.2h).

According to the general procedure on a 0.33 mmol scale of **4.9** using 3-trifluoromethylphenylboronic acid, heating the reaction vessel at 80 °C for 6 h, the desired product (71.9 mg, 68%) was isolated as a transparent oil via flash chromatography using 100% hexane as the eluent. IR (neat) $\nu = 2958, 2879, 1684, 1331, 1214, 1126, 1073, 801$ cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.46$ (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 0.93 (t, 9H, $J = 7.8$ Hz), 0.64 (q, 6H, $J = 7.9$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 156.1$ (dd, $J = 308.4, 286.6$ Hz), 135.9 (dd, $J = 11.0, 2.2$ Hz), 132.4 (m), 128.8, 128.6 (d, $J = 61.2$ Hz), 130.8 (d, $J = 32.2$ Hz), 125.8, 123.3 (q, $J = 3.8$ Hz), 84.7 (dd, $J = 36.6, 5.0$ Hz), 7.0, 3.2; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -63.1$ (s, 3F), -69.1 (d, 1F, $J = 24.4$ Hz), -76.6 (d, 1F, $J = 24.4$ Hz); GC-MS (CI) m/z 321 ($[\text{M}-\text{H}]^+$, 2%), 303 ($[\text{M}-\text{F}]^+$, 100), 265 (10), 237 (21), 179 (36).



(2,2-difluoro-1-(3-nitrophenyl)vinyl)triethylsilane (4.2i).

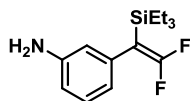
According to the general procedure on a 0.33 mmol scale of **4.9** using 3-nitrophenylboronic acid and 3 mol % of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, heating the reaction vessel at 80 °C for 17 h, the desired product (93.5 mg, 95%) was isolated as a yellow oil via flash chromatography using hexane/ethyl acetate (10:1) as the eluent. IR (neat) $\nu = 2952, 2877, 1682, 1528, 1346, 1221, 1002, 738$ cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.13$ -8.10 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.51 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.43 (br d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 0.95 (t, 9H, $J = 7.9$ Hz), 0.66 (q, 6H, $J = 7.9$ Hz); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 156.1$ (dd, $J = 309.1, 287.3$ Hz), 148.2, 136.8 (dd, $J = 11.3, 2.1$ Hz), 135.2 (dd, $J = 2.8, 1.3$ Hz), 123.8 (dd, $J = 3.1, 1.4$ Hz), 121.5, 84.8 (dd, $J = 37.4, 5.4$ Hz), 7.0, 3.2; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -68.5$ (d, 1F, $J = 22.6$ Hz), -75.9 (d, 1F, $J = 22.6$ Hz); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$ 299.1153, found 299.1153.



1-(3-(2,2-difluoro-1-(triethylsilyl)vinyl)phenyl)ethanone (4.2j).

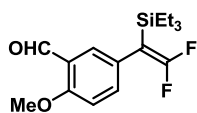
According to the general procedure on a 0.33 mmol scale of **4.9** using 3-

acetylphenylboronic acid, heating the reaction vessel at 80 °C for 19 h. The desired product (87.6 mg, 89%) was isolated as a transparent oil via flash chromatography using hexane/ethyl acetate (10:1) as the eluent. IR (neat) $\nu = 2956, 2877, 1682, 1279, 1203, 1002, 794, 721 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.83$ (ddd, 1H, $J = 7.8, 1.8, 1.2 \text{ Hz}$), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.42 (t, 1H, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.30-7.27 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 0.94 (t, 9H, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 0.64 (q, 6H, $J = 7.9 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 197.7, 155.9$ (dd, $J = 308.0, 286.2 \text{ Hz}$), 137.2, 135.4 (dd, $J = 10.8, 2.2 \text{ Hz}$), 133.6 (dd, $J = 2.9, 1.3 \text{ Hz}$), 128.7 (dd, $J = 3.0, 1.4 \text{ Hz}$), 128.5, 126.5, 84.7 (dd, $J = 35.8, 4.9 \text{ Hz}$), 26.5, 7.0, 3.2; $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -69.6$ (d, 1F, $J = 25.5 \text{ Hz}$), -77.0 (d, 1F, $J = 25.5 \text{ Hz}$); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{OSi}$ $[\text{M}]^+$ 296.1408, found 296.1414.



3-(2,2-difluoro-1-(triethylsilyl)vinyl)aniline (4.2k). According to the

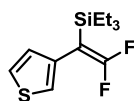
general procedure on a 0.33 mmol scale of **4.9** using 3-aminophenylboronic acid monohydrate and 3 mol % of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, heating the reaction vessel at 80 °C for 6 h. The desired product (70.0 mg, 79%) was isolated as a brown oil via flash chromatography using 100% CH_2Cl_2 as the eluent. IR (neat) $\nu = 2955, 2876, 1684, 1601, 1220, 1003, 780, 720 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.08$ (t, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 6.55 (m, 1H), 6.47 (d, 1H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 3.64 (d, 2H), 0.93 (t, 9H, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 0.63 (q, 6H, $J = 7.8 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 155.6$ (dd, $J = 307.1, 285.1 \text{ Hz}$), 146.2, 135.8 (dd, $J = 10.5, 2.12 \text{ Hz}$), 129.1, 119.4 (dd, $J = 2.6, 1.0 \text{ Hz}$), 115.7, 113.3, 85.0 (dd, $J = 34.3, 4.6 \text{ Hz}$), 7.1, 3.2; $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -70.6$ (d, 1F, $J = 28.4 \text{ Hz}$), -78.4 (d, 1F, $J = 28.4 \text{ Hz}$); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NSi}$ $[\text{M}]^+$ 269.1411, found 269.1421.



5-(2,2-difluoro-1-(triethylsilyl)vinyl)-2-methoxybenzaldehyde (4.2l).

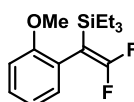
According to the general procedure on a 0.33 mmol scale of **4.9** using 3-formyl-4-methoxyphenylboronic acid, heating the reaction vessel at 80 °C for 19 h, the desired product (88.2 mg, 85%) was isolated as a yellow oil via flash chromatography using hexane/ethyl acetate (10:1) as the eluent. IR (neat) $\nu = 2955, 2876, 1677, 1494, 1235, 1115, 1019, 721 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 10.50$ (s, 1H), 7.55 (d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.27 (dd, $J = 8.57, 2.4 \text{ Hz}$), 6.96 (d, 1H, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 3.93 (s, 3H), 0.93 (t, 9H, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 0.63 (q, 6H, $J = 7.9 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 189.4, 160.4, 156.1$ (dd, $J =$

307.8, 286.3 Hz), 136.4, 128.6 (dd, $J = 3.1, 1.3$ Hz), 127.2 (dd, $J = 11.1, 2.2$ Hz), 124.6, 111.7, 83.9 (dd, $J = 36.0, 4.8$ Hz), 55.6, 7.0, 3.2; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -69.9$ (d, 1F, $J = 26.0$ Hz), -77.1 (d, 1F, $J = 26.0$ Hz); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$ 312.1357, found 312.1361.



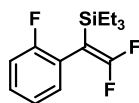
(2,2-difluoro-1-(thiophen-3-yl)vinyl)triethylsilane (4.2m). According to the general procedure on a 0.33 mmol scale of **4.9** using 3-thienylboronic acid, heating the reaction vessel at 80 °C for 6 h, the desired product (79.3 mg, 93%) was isolated as a transparent oil via flash chromatography using 100% hexane as the eluent. IR (neat) $\nu = 2955, 2876, 1681, 1237, 1002, 847, 786, 720$ cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.27$ (dd, 1H, $J = 4.9, 3.0$ Hz), 6.94 (dd, 1H, $J = 3.0, 1.3$ Hz), 6.87 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz), 0.93 (t, 9H, $J = 7.8$ Hz), 0.65 (q, 6H, $J = 7.9$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 155.8$ (dd, $J = 308.6, 285.7$ Hz), 133.7 (dd, $J = 10.9, 1.8$ Hz), 128.6 (dd, $J = 2.9, 1.6$ Hz), 125.0, 121.7 (dd, $J = 3.8, 1.6$ Hz), 80.0 (dd, $J = 37.3, 5.1$ Hz), 7.1, 3.3; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -68.6$ (d, 1F, $J = 25.0$ Hz), -76.4 (d, 1F, $J = 25.0$ Hz); HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{SSi}$ $[\text{M}^*]^+$ 260.0861, found 260.0866.

General procedure for the preparation of (2,2-difluoro-1-arylvinyl)trialkylsilane via a Suzuki-Miyaura type cross-coupling reaction using Buchwald's precatalyst (4.14)

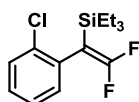


(2,2-difluoro-1-(2-methoxyphenyl)vinyl)triethylsilane (4.2n). To a 12 x 75 mm borosilicate test tube equipped with a magnetic stirbar and covered with a rubber septum, was added vinyl iodide (**4.9**) (100 mg, 0.33 mmol, 1 equiv), 2-methoxyphenylboronic acid (74.9 mg, 0.49 mmol, 1.5 equiv) and Buchwald's precatalyst **4.14**,¹³⁷ (7.8 mg, 0.0099 mmol, 3 mol%) The flask was stoppered with a septum, and submitted to 4 vacuum/argon cycles. THF (degassed under argon, 0.66 mL) and a solution of K_3PO_4 in water (degassed under argon, 0.5 M, 1.33 mL) are successively added via syringe. The reaction vessel was placed in an oil bath and warmed to 40 °C for 21 h. The reaction vessel was cooled down to room temperature, water (1 mL) was added, and the reaction mixture was extracted using three portions of Et_2O (1 mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered over a fritted glass funnel, which was

carefully rinsed with a small portion of Et₂O, and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified via flash chromatography using hexane/Et₂O (40:1) as the eluent to give the desired product (69.1 mg, 73 %) as a yellow oil. IR (neat) ν = 2954, 2876, 1687, 1492, 1253, 1116, 1004, 787 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.21-7.19 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.89 (td, 1H, J = 7.4, 1.1 Hz), 6.84 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 0.91 (t, 9H, J = 7.9 Hz), 0.60 (q, 6H, J = 7.9 Hz); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 156.7, 154.7 (dd, J = 306.8, 284.3 Hz), 130.5 (dd, J = 2.7, 1.4 Hz), 127.9, 123.6 (dd, J = 10.7, 1.9 Hz), 120.4, 110.4, 81.1 (dd, J = 37.3, 4.2 Hz), 55.0, 7.1, 3.3; ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ = -70.2 (d, 1F, J = 27.9 Hz), -76.9 (d, 1F, J = 27.9 Hz); GC-MS (EI) m/z 284 (M⁺, 2%), 255 ([M-C₂H₅]⁺, 100), 240 (23), 197 (22), 128 (45), 115 (C₆H₁₅Si, 69), 89 (24).

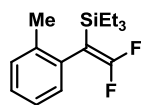


(2,2-difluoro-1-(2-fluorophenyl)vinyl)triethylsilane (4.2o). According to the general procedure on a 0.33 mmol scale of **4.9** using 2-fluorophenylboronic acid, the desired product (65.5 mg, 73%) was isolated as a transparent oil via flash chromatography using 100% hexane as the eluent. IR (neat) ν = 2955, 2878, 1685, 1490, 1249, 1104, 1004, 809, 754 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.27-7.20 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 3H), 0.97 (t, 9H, J = 7.9 Hz), 0.68 (q, 6H, J = 7.9 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 159.8 (d, J = 244.6 Hz), 155.3 (dd, J = 307.8, 286.0 Hz), 131.2, 128.4 (d, J = 7.8 Hz), 123.9 (d, J = 3.7 Hz), 122.3 (ddd, J = 16.9, 11.0, 2.0 Hz), 115.5 (d, J = 22.3 Hz), 78.9 (dd, J = 39.1, 4.1 Hz), 7.0, 3.2; ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ = -67.5 (dd, 1F, J = 22.6, 4.3 Hz), -75.4 (d, 1F, J = 22.6 Hz), -113.7 (m, 1F); GC-MS (EI) m/z 243 ([M-C₂H₅]⁺, 9%), 187 (10), 185 (17), 128 (100), 115 (C₆H₁₅Si, 19), 75 (28).

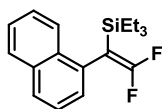


(1-(2-chlorophenyl)-2,2-difluorovinyl)triethylsilane (4.2p). According to the general procedure on a 0.33 mmol scale of **4.9** using 2-chlorophenylboronic acid, the desired product (71.2 mg, 75%) was isolated as a transparent oil via flash chromatography using 100% hexane as the eluent. IR (neat) ν = 2956, 2877, 1687, 1471, 1241, 1006, 925, 714 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.39-7.37 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.08-7.06 (m, 1H), 0.93 (t, 9H, J = 7.9 Hz), 0.65 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 155.1 (dd, J = 308.1, 286.1 Hz), 133.6 (dd, J = 11.5, 1.8 Hz), 130.8 (dd, J = 2.9, 1.3 Hz), 129.5, 128.0, 126.5, 83.0 (dd, J = 38.7, 4.7 Hz), 7.1, 3.4; ¹⁹F NMR

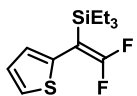
(470 MHz, CDCl₃) δ = -67.0 (d, 1F, J = 22.3 Hz), -76.7 (d, 1F, J = 22.3 Hz); GC-MS (CI) m/z 269 ([M-F]⁺, 8), 259 (11), 203 (21), 167 (24), 128 (100), 91 (13).



(2,2-difluoro-1-o-tolylvinyl)triethylsilane (4.2q). According to the general procedure on a 0.33 mmol scale of **4.9** using *o*-tolylboronic acid, the desired product (83.1 mg, 88%) was isolated as a transparent oil via flash chromatography using 100% hexane as the eluent. IR (neat) ν = 2955, 2877, 1683, 1242, 1216, 1008, 920, 754 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.20-7.15 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 0.92 (t, 9H, J = 7.9 Hz), 0.63 (q, 6H, J = 8.0 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 154.4 (dd, J = 306.8, 285.8 Hz), 136.0, 133.0 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz), 130.0, 129.2 (m), 126.7, 125.6, 83.4 (dd, J = 34.3, 3.5 Hz), 19.9, 7.1, 3.5; ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ = -68.3 (d, 1F, J = 27.1 Hz), -77.5 (d, 1F, J = 27.1 Hz); GC-MS (CI) m/z 297 ([M+H]⁺, 3%), 249 ([M-F]⁺, 11), 183 (25), 143 (100), 117 (74).



(2,2-difluoro-1-(naphthalen-1-yl)vinyl)triethylsilane (4.2r). According to the general procedure on a 0.33 mmol scale of **4.9** using naphthalene-1-boronic acid, the desired product (85.1 mg, 84%) was isolated as a transparent oil via flash chromatography using 100% hexane as the eluent. IR (neat) ν = 2955, 2876, 1681, 1219, 1007, 913, 799, 773 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.90 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.73 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H, J = 8.1, 7.1 Hz), 7.19-7.17 (m, 1H), 0.91 (t, 9H, J = 7.9 Hz), 0.62 (q, 6H, J = 7.7 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 154.9 (dd, J = 307.8, 286.5 Hz), 133.8, 132.0 (m), 128.4, 127.1, 126.4 (dd, J = 3.2, 1.2 Hz), 125.9, 125.8, 125.3, 125.2, 82.7 (dd, J = 35.3, 3.8 Hz), 7.2, 3.4; ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ = -66.9 (d, 1F, J = 24.8 Hz), -76.2 (d, 1F, J = 24.8 Hz); HRMS-APPI calcd for C₁₈H₂₂F₂Si [M*]⁺ 304.1459, found 304.1453.



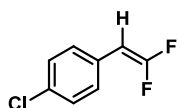
(2,2-difluoro-1-(thiophen-2-yl)vinyl)triethylsilane (4.2s). According to the general procedure on a 0.33 mmol scale of **4.9** using 1-thienylboronic acid, the desired product (54.4 mg, 63%) was isolated as a yellow oil via flash chromatography using 100% hexane as the eluent. IR (neat) ν = 2955, 2876, 1676, 1226, 1002, 866, 834, 722 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.21 (dd, 1H, J = 5.2, 1.2 Hz), 6.96 (dd, 1H, J

= 5.2, 3.5 Hz), 6.75 (dd, 1H, $J = 3.5, 1.1$ Hz), 0.94 (t, 9H, $J = 7.9$ Hz), 0.69 (q, 6H, $J = 7.9$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 156.3$ (dd, $J = 310.8, 287.6$ Hz), 135.3 (dd, $J = 12.5, 1.3$ Hz), 126.8, 126.1 (dd, $J = 3.1, 1.3$ Hz), 124.6, 79.0 (dd, $J = 40.4, 6.0$ Hz), 7.1, 3.2; ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) $\delta = -65.7$ (d, 1F, $J = 18.1$ Hz), -74.1 (d, 1F, $J = 18.1$ Hz); HRMS-APPI calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{SSi} [\text{M}^*]^+$ 260.0861, found 260,0864.



(1-(2,4-difluorophenyl)-2,2-difluorovinyl)triethylsilane (4.2t). According to the general procedure on a 0.33 mmol scale of **4.9** using 2,4-difluorophenylboronic acid, the desired product (69.2 mg, 72%) was isolated as a transparent oil via flash chromatography using 100% hexane as the eluent. IR (neat) $\nu = 2957, 2879, 1686, 1502, 1236, 1139, 970, 849$ cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.04$ -6.99 (m, 1H), 6.86-6.79 (m, 2H), 0.93 (t, 9H, $J = 7.9$ Hz), 0.64 (q, 6H, $J = 7.9$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 161.9$ (dd, $J = 248.0, 11.6$ Hz), 159.7 (dd, $J = 248.0, 12.2$ Hz), 155.5 (dd, $J = 309.0, 286.5$ Hz), 131.7 (m), 118.2 (m), 111.1 (dd, $J = 21.1, 3.6$ Hz), 104.0 (t, $J = 26.1$ Hz), 78.2 (dd, $J = 39.9, 5.2$ Hz), 7.0, 3.2; ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) $\delta = -67.1$ (dd, 1F, $J = 21.4, 4.3$ Hz), -74.9 (d, 1F, $J = 21.4$ Hz), -109.3 (m, 1F), -112.1 (m, 1F); GC-MS (EI) m/z 260 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$, 9%), 156 (12), 146 (100), 127 (59), 99 (38), 75 (29).

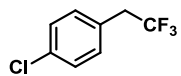
Transformation of silylated 2,2-difluorostyrene derivative **4.2f**.



1-chloro-2-(2,2-difluorovinyl)benzene (4.15). To a 16 x 100 mm borosilicate test-tube equipped with a magnetic stirbar and covered with a rubber septum were added substrate **4.2f** (150 mg, 0.52 mmol, 1 equiv), KF (36.2 mg, 0.62 mmol, 1.2 equiv), 18-crown-6 (165 mg, 0.62 mmol, 1.2 equiv), and THF (3.5 mL). The reaction was stirred at room temperature for 72 h. Water (10 mL) was added, and the reaction mixture was extracted using three portions of Et_2O (5 mL). The combined organic phases were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Crude ^{19}F NMR in CDCl_3 using fluorobenzene as an internal standard indicates complete conversion of **4.2f**, and 66 % of **4.15**, along with traces of **4.16**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.30$ (d, 2H, $J = 8.7$

Hz), 7.24 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 5.23 (dd, 1H, $J = 25.9, 3.6$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -81.6$ (dd, 1F, $J = 25.9, 29.8$ Hz), -84.0 (dd, 1F, $J = 29.8, 3.7$ Hz).¹⁶⁰

Procedure for the preparation of 1-chloro-4-(2,2,2-trifluoroethyl)benzene (4.16).



1-chloro-4-(2,2,2-trifluoroethyl)benzene (4.16). To a 16 x 100 mm borosilicate test-tube equipped with a magnetic stirbar and covered with a rubber septum were added substrate **4.2f** (250 mg, 0.87 mmol, 1 equiv), water (47 μL , 2.6 mmol, 3 equiv) and THF (7.8 mL). The tube was covered with the septum and TBAF (1.73 mL, 1 M solution in THF, 2 equiv) was added via syringe. The reaction vessel was warmed to 40 °C for 3 h. Water (20 mL) was added, and the reaction mixture was extracted using three portions of Et_2O (10 mL). The combined organic phases were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Crude ^{19}F NMR in CDCl_3 indicated complete conversion of **4.2f** and the characteristic triplet at -66.1 ppm for the CH_2CF_3 moiety as the only major signal (69% by NMR). The crude material was purified via flash chromatography using 100% hexane as the eluent to give the desired product **4.16** (62.5 mg, 37 %) as a colorless oil. IR (neat) $\nu = 2925, 1496, 1361, 1249, 1134, 1077, 1018, 800$ cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.32$ (m, 2H), 7.22 (br d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 3.32 (q, 2H, $J = 10.7$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 134.4, 131.6, 129.0, 128.7$ (q, $J = 3.0$ Hz), 125.6 (q, $J = 276.8$ Hz), 39.8 (q, $J = 30.0$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) $\delta = -66.1$ (t, 3F, $J = 10.7$ Hz); GC-MS (EI) m/z 194 (M^+ , 36%), 127 (32), 125 (100), 99 (13), 89 (37), 63 (14).

¹⁶⁰ Nenajdenko, V. G.; Varseev, G. N.; Korotchenko, V. N.; Shastin A. V.; Balenkova, E. S. *J. Fluorine Chem.*, **2003**, *124*, 115.

Chapitre 5. Conclusion

5.1 Conclusions générales

Les méthodes développées par le laboratoire Paquin ont permis la synthèse diastéréosélective de différents monofluoroalcènes notamment : les monofluoroalcènes tétrasubstitués, trisubstitués dont les 1-fluoro-2,2-diaryléthènes, et, finalement, les monofluoroalcènes disubstitués, plus précisément les (*E*) et (*Z*)- β -fluorostyrènes. Ces monofluoroalcènes peuvent être synthétisés au départ d'un substrat commun, les β,β -difluorostyrènes- α -silylés, qui sont eux-mêmes formés à partir du 2,2,2-trifluoro-1-iodoéthane, soit via la méthode de Burton, ou par la nouvelle voie synthétique expliquée au chapitre 4 (Schéma 119).

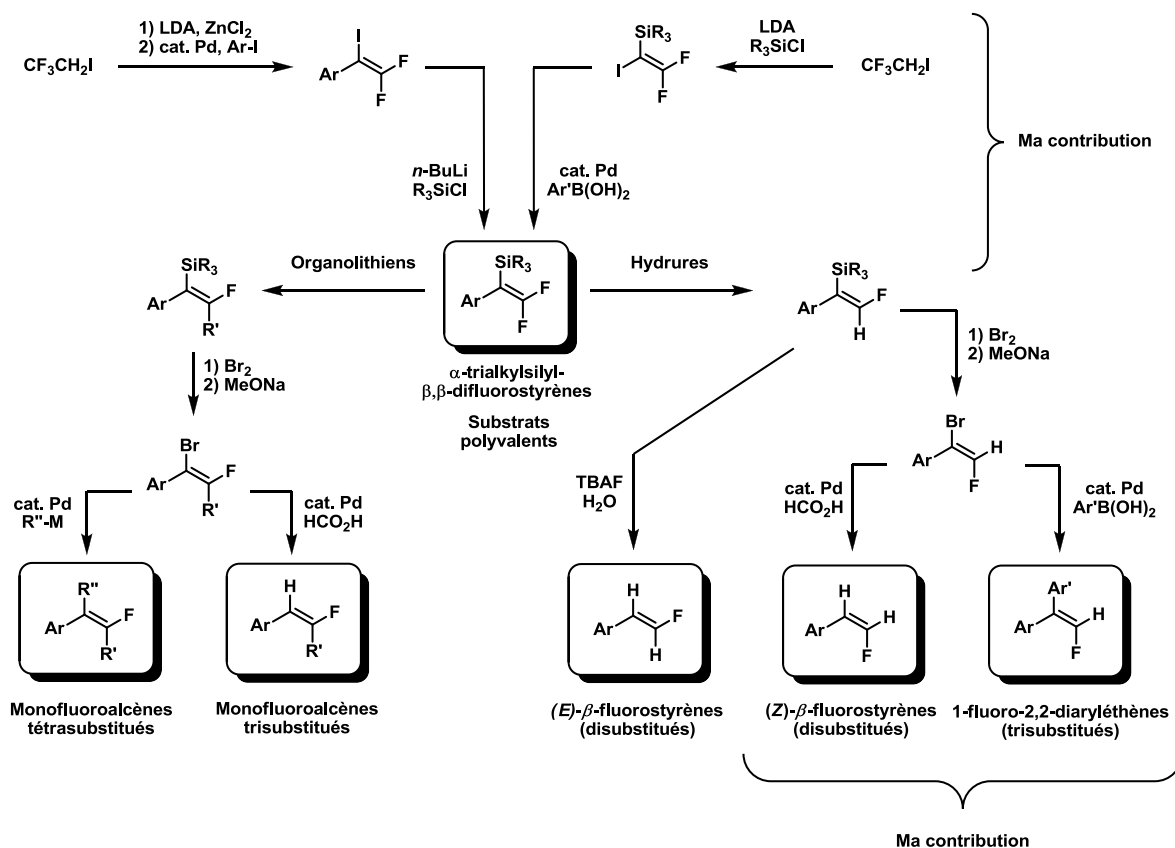


Schéma 119. Résumé des synthèses diastéréosélectives de monofluoroalcènes développées par le laboratoire Paquin

5.2 Perspectives futures

Afin de compléter les voies de synthèses représentées au Schéma 119, il serait possible d'effectuer l'optimisation et des tests d'étendue de la réaction représentée au chapitre 3.4.2, Schéma 73. Il s'agit simplement de faire l'addition d'organolithien aux β,β -difluorostyrènes- α -silylés et de terminer la séquence réactionnelle par un traitement au TBAF/H₂O. Cette séquence est plus courte et plus pratique que d'effectuer la séquence d'addition d'organolithien, bromation/désilicobromation, puis finalement la réduction catalysée au palladium décrite sur le Schéma 119.

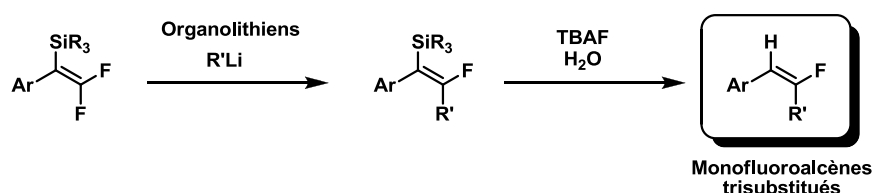


Schéma 120. Méthode alternative de synthèse des monofluoroalcènes trisubstitués

Au cours de ses travaux, Grégory Landelle a rapporté que l'ajout de sels de lithium lors de l'addition d'organolithiens aux β,β -difluorostyrènes- α -silylés permet d'améliorer le ratio *Z/E* des produits jusqu'à obtenir le produit *Z* exclusivement (Schéma 121).¹⁶¹

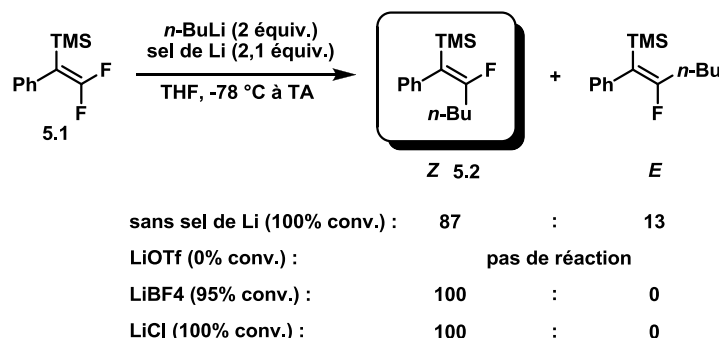


Schéma 121. Sels de lithium en tant qu'additifs pour la réaction d'addition d'organolithiens β,β -difluorostyrènes- α -silylés¹⁶¹

Il semble y avoir un effet bénéfique causé par la présence des sels de lithiums dans ces réactions d'additions. Toutefois, toutes tentatives réactionnelles subséquentes n'ont pas

¹⁶¹ Landelle, G. *Thèse de doctorat*, 2011, p. 153.

permis de comprendre quelle est la source de cet effet positif sur la sélectivité améliorée précédemment observée envers la formation de l'isomère *Z* (Schéma 122). Seule la réaction d'addition d'hydrure montre un ratio *Z/E* de 99 : 1, mais dans ce cas, la conversion n'était que de 19 %.

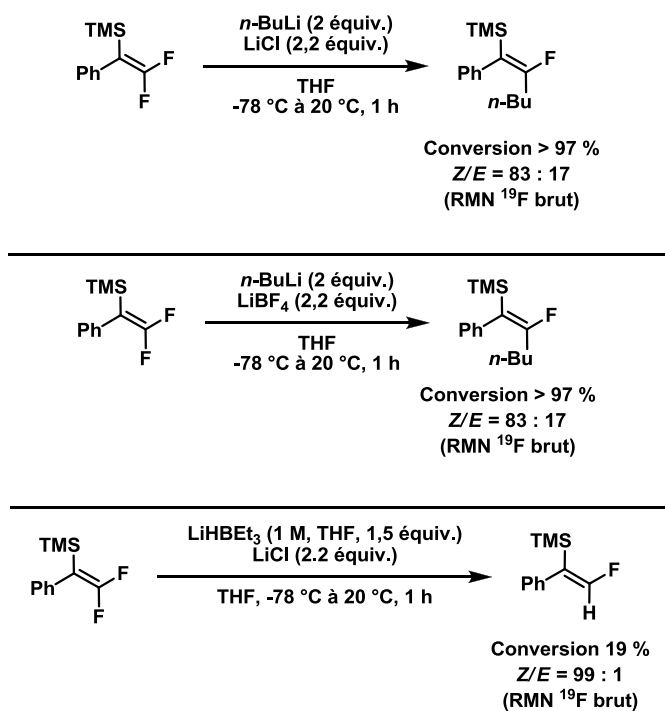


Schéma 122. Effet observé sur les réactions d'addition d'organolithiens ou d'hydrure au substrat 5.2 lors d'ajout de sels de lithium

L'effet des sels de lithium a aussi été testé sur le substrat 5.3 portant un groupement TES. Dans ce cas, l'ajout de chlorure de lithium donne une conversion complète vers un mélange de produits 5.4 (*Z/E* de 84 : 16) tandis que le tétrafluoroborate de lithium ne donne aucune conversion (Schéma 123).

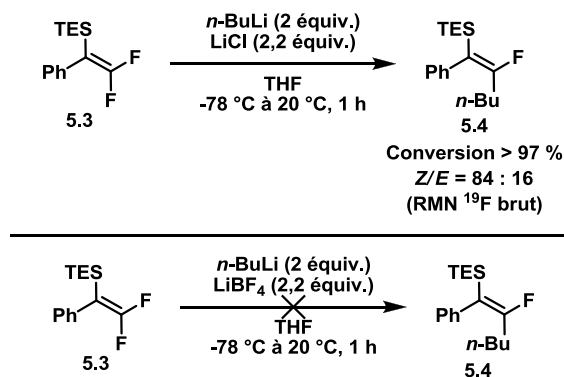


Schéma 123. Effet observé sur les réactions d'addition d'organolithiens au substrat **5.3** lors d'un ajout de sels de lithium

La compréhension des conditions menant à une sélectivité parfaite pour un des deux diastéréoisomères des produits d'addition d'organolithiens ou d'hydrure pourrait augmenter grandement l'intérêt des synthèses diastéréosélectives de monofluoroalcènes développées par le groupe Paquin en éliminant, entre autres, le défi relié aux étapes de séparation parfois délicate par purification sur gel de silice.

Malgré quelques tentatives préliminaires,¹⁶² le laboratoire Paquin demeure dans l'impossibilité d'arriver à appliquer les méthodes de synthèses décrites au chapitre 5.1 à la synthèse de monofluoroalcènes substitués par un groupement alkyle (à la place d'aryle). Il faudra donc trouver des substrats et des conditions adéquates pour accéder aux β,β -difluoroalcènes- α -silylés. Par la suite, il serait pratique de pouvoir accéder aux divers patrons de substitution (monofluoroalcènes di, tri, tétrasubstitués) via les méthodes précédemment décrites. Toutefois, nous n'avons aucun indice quant à la réactivité des β,β -difluoroalcènes- α -silylés. Cette réactivité devra donc être étudiée, car les sélectivités *E/Z* après addition-élimination d'hydrure ou d'organolithien peuvent varier (si elles s'effectuent en premier lieu).

¹⁶² Travaux de Grégoire Lasalle-Claux, résultats non publiés.

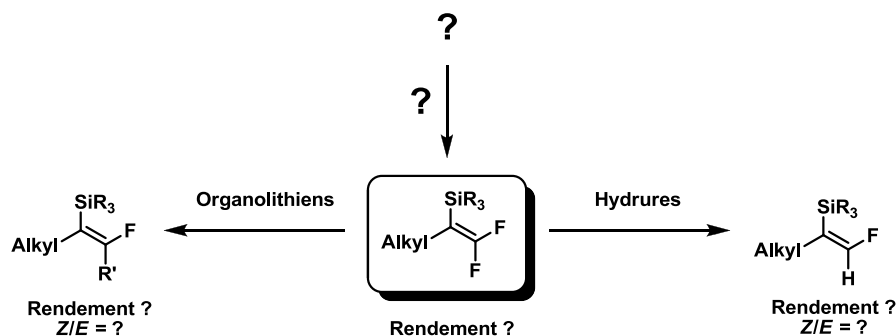


Schéma 124. Vers la synthèse des monofluoroalcènes alkylesubstitués

Dans un autre ordre d'idées, il importe de développer la synthèse diastéréosélective de monofluoroalcènes au départ du trifluoroéthanol et de ses dérivés esters sulfoniques (Schéma 125). Se faisant, le coût des réactifs de départ est diminué par rapport au trifluoroiodoéthane. Par la suite, il faut découvrir des conditions de couplage vertes, efficaces, utilisant un métal abordable pour rendre la méthode de synthèse des monofluoroalcènes plus accessible et attrayante. Par la suite, ces produits de couplages devront subir d'autres transformations pour atteindre divers motifs fluoroalcènes. Des travaux préliminaires dans ce sens sont décrits au chapitre 4.4.2.

Ainsi, les quelques idées suggérées dans ce dernier chapitre pourraient, si un jour réalisées, élargir l'accès à presque tous les monofluoroalcènes imaginables, permettant ainsi aux chercheurs d'envisager les méthodes développées par le laboratoire Paquin comme moyen d'accéder à de nouveaux produits bioactifs, ou à de nouveaux matériaux difficilement accessibles auparavant.

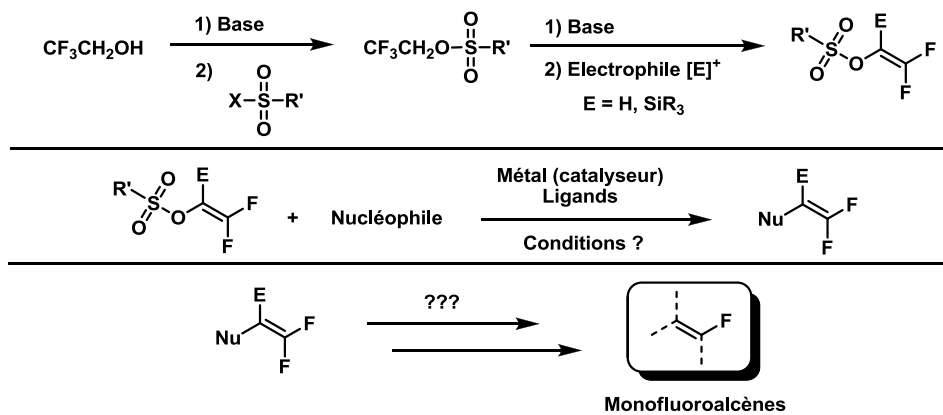


Schéma 125. Synthèse de monofluoroalcène utilisant des substrats esters sulfoniques dérivés du trifluoroéthanol