THÈSE

Pour l'obtention du Grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE POITIERS

(Faculté des Sciences Fondamentales et Appliquées)
(Diplôme National - Arrêté du 25 mai 2016)

Ecole Doctorale : Chimie, Écologie, Géosciences et AgroSciences « *Théodore Monod* »

Secteur de Recherche : Chimie organique, minérale et industrielle

Présentée par :

Maxime Artault

****

Fonctionnalisation de liaisons C-H en milieu superacide

****

Directeurs de Thèse :
Sébastien Thibaudeau, Agnès Mingot

****

Soutenue le 04/11/21 devant la Commission d'Examen

****

JURY

Dr. Elisabet Duñach	Directeur de recherche, Université de Nice	Examinatrice
Dr. Frédéric Leroux	Directeur de recherche, Université de Strasbourg	Rapporteur
Pr. Philippe Jubault	Professeur des universités, Université de Rouen	Rapporteur
Pr. Sébastien Thibaudeau	Professeur des universités, Université de Poitiers	Directeur de Thèse
Dr. Agnès Mingot	Maître de conférences, Université de Poitiers	Co-Directrice de Thèse

Remerciements

Je tiens à remercier tout d'abord les membres de mon jury, les rapporteurs, Dr. Frédéric Leroux et Pr. Philippe Jubault, l'examinatrice, le Dr. Elisabet Duñach d'avoir accepté de lire et d'évaluer mes travaux de thèse pour discuter ce projet. C'est votre expertise et votre regard sur ce que j'ai pu réaliser pendant ces trois ans qui donneront une juste valeur à mes travaux.

J'adresse mes plus sincères remerciements à mes deux directeurs de thèse, le Pr. Sébastien Thibaudeau et au Dr. Agnès Mingot pour m'avoir recruté dès le M2 et m'avoir fait confiance tout au long de ces trois années et demie.

Sébastien : Un grand merci pour ces magnifiques années de thèse, j'ai beaucoup appris à tes côtés aussi bien chimiquement qu'humainement. Ta gentillesse, ta rigueur et ton engagement à l'égard de l'équipe superacide m'ont beaucoup touché et m'ont toujours donné l'envie d'aller plus loin et de me surpasser. Tu es un homme de parole et je sais que les gens qui sont passés dans l'équipe peuvent te faire confiance pour la suite. Pour tout ce que je sais et ce que je ne saurais pas… Merci !

Agnès : Tu es la maman des superacides, tu sais trouver les mots quand ça ne va pas avec toi un problème qui semble insurmontable devient facile à résoudre. Si on rentre dans ton bureau de mauvaise humeur, on ressort de très bonne humeur. T'avoir à mes côtés durant ces années fût un vrai plaisir et avec tout ce que j'ai appris auprès de toi, j'en sors grandi ! En te souhaitant de belles et heureuses années et encore Merci !!

Paul : Que serait cette Thèse sans Paul Bourbon ? Pas la mienne, c'est sûr… Une grande (large) rencontre, c'est certain. Au-delà de toutes les soirées qu'on a pu faire, des innombrables messages échangés, des bons moments, des mauvais moments, il y a une aventure humaine que des mots peinent à décrire. Si j'ai pu aller au bout de ma thèse, si j'ai pu accomplir tout ça c'est aussi grâce à toi ! Cette aventure se termine après trois ans de vie commune… J'imagine que c'est le début d'une nouvelle ! Avec de la volonté et de la rigueur, tu peux faire beaucoup de choses Paul ! Je te souhaite des années tranquilles… on se reverra et Merci encore !!

La Taillée : Mon cher La Taillée, c'est une vraie chance pour moi de t'avoir eu pendant mon stage de M2 et en première année. Malgré quelques vendredis laborieux, je garde un excellent souvenir de tous ces moments passés avec toi ! Et c'est toujours un réel plaisir de te voir en dehors du laboratoire et surtout chez toi! Il me faudrait une thèse pour tout dire alors simplement…. Merci !!

Bastien : Et oui ça fait trois ans et demi que tu as la chance, l'honneur de côtoyer ma bonne humeur et mon enthousiasme permanent ! Les meilleures choses ont une fin… Merci beaucoup Bastien de m'avoir supporté, (et réciproquement) de m'avoir beaucoup appris humainement et chimiquement. Nos discussions sont souvent intéressantes, peu importe le sujet, tes avis bien que tranchés sont souvent justes. A la prochaine ! (Tu es un gros bourrin !).

Ludivine : Ah Ludivine, mi-sucre mi-superacide, ce n'est jamais facile d'avoir une double casquette, j'ai pourtant toujours trouvé que tu t'en sortais très bien. J'ai beaucoup apprécié ta présence au laboratoire et toujours été impressionné par ton organisation ! Quel plaisir de te voir venir faire du Rubiks dans notre bureau ! Merci !

Zahra : Zahra, j'imagine que ça a été un vrai plaisir pour toi de travailler avec quelqu'un d'aussi tolérant que moi ! T'embêter dans le laboratoire ça va beaucoup me manquer ! Je te souhaite beaucoup de réussite dans ton nouveau projet ! Merci pour tout !

Didi : Apala Adrien Bessaguet, ça commence à faire un bout de temps qu'on se connait ! Tu fais partie des murs de ma thèse sans toi elle serait surement différente ! Ta volonté inébranlable face à l'adversité pousse à l'admiration et c'est toujours un vrai plaisir de discuter avec toi pour parler de choses sérieuses ou d'autres… Je te souhaite plein de réussite et de trouver le post doc de tes rêves. Merci pour tout ! Ton champion Maxime.

Yvain : Yvain, comme tu le sais : Le plaisir de ta rencontre est un évènement dont je me lasse rarement ! Je t'ai déjà dit beaucoup de choses mais je pourrais rajouter mon admiration face à ta mémoire extraordinaire pour citer avec une précision absolue des réactifs utilisés lors de ton 3 éme TP à l'IUT, ce qui commence à dater. Merci pour toutes ces qualités humaines !

Rémi : « Tavernier, à boire où je tue le chien », c'est un peu facile mais bon aha ! Ah Rémi, tu es surement bien placé pour savoir que la vie est pleine de surprises hein ! C'est

toujours un plaisir de parler avec toi que ça soit de Formule 1 ou d'autres choses ! J'ai toujours trouvé très impressionnant, ta démarche à vouloir comprendre un système dans son entièreté ! Merci pour tous les bons moments !

Poussin : Ah Poussin, comment peut-il y avoir autant de gentillesse en un seul homme ? Ta rencontre fût une expérience enrichissante pour moi ! Merci pour tout (De me raccompagner chez moi quand je ne suis pas en forme aha, toujours au rendez-vous pour aller courir etc.)…. Apéro et bon week-end !

Anthony : Anthony, la gentillesse incarnée, toujours le sourire et de bonne humeur. Un vrai plaisir pour moi d'avoir eu la chance de te côtoyer dans le laboratoire. Discuter avec toi, c'est toujours un bon moment. Aux souvenirs de la course à pied !

Emeline : Ah Emeline pendant 1 an, nous t'avons attendu et nous avons bien fait car tu es enfin arrivée ! Bien que discrète c'est toujours un plaisir pour moi de discuter avec toi. Ta quantité de travail, ton organisation et ta gentillesse m'ont toujours impressionné, je te souhaite deux belles années de thèse restantes ! Et surtout peu importe ce que tu fais par la suite, soit heureuse en le faisant !

Emanuela : Emanuela quando leggerai queste righe, non sarò più a Poitiers. Anche se non sei rimasto a lungo, hai segnato la mia tesi. Sei un grande chimico e un grande amico. Spero di rivederti beri! grazie

Fred : Ah, M.Lecornué vous croisez dans le couloir, c'est la promesse d'une discussion élégante et raffinée qui peut dans le pire des cas dévier vers la chimie. Merci pour votre enseignement et tous les bons moments passés au labo !

Hélene : Hélene ça fait plus de trois ans qu'on se connaît déjà ! Merci pour tout et je te souhaite d'heureuses années !

Mélissa : Tu auras eu la chance de m'avoir à côté et en face de toi pendant 6 mois. Cela a été pour moi une chouette expérience ! Tu es curieuse, drôle et toujours de bonne humeur. J'en suis convaincu, tu as tout pour faire une thèse incroyable !

Dylan : Mon premier stagiaire ! Merci pour le boulot que tu as fait pour moi ! Cela m'a servi pendant la rédaction ! Je te souhaite de trouver ce qu'il plaît et de réussir dedans ! Tu en as les moyens, tu es un bosseur !

Beubeu : Monsieur Guichard, ça fait un moment qu'on se connaît ! Toujours un plaisir de vous croiser à la machine à café ou en RMN ! Merci d'avoir grandement contribué à faire vivre Picta'Science avec tout le bureau de l'époque ! Je te souhaite plein de bonheur et finir cette thèse en beauté ! Merci pour les bons moments et les soirées chez toi !

Benjamin : Ah Benjamin, tu amènes le sud dans le laboratoire. C'est toujours un vrai plaisir de discuter avec toi, c'est toujours intéressant ! Le sourire et la bonne humeur font partie de toi, un avis souvent tranché mais assumé jusqu'au bout ! J'espère que tu es content de cette aventure poitevine ! Au plaisir de se revoir et beaucoup de réussite pour la suite !

Chad : Ah Chad, je te revois avec émotion face à la colonne de 10 g pour ton premier jour de stage en L3. Il y a eu bien du chemin pour nous deux aujourd'hui ! C'est toujours un plaisir de parler avec toi, les sujets ne se tarissent pas ! Puis cette volonté inébranlable pour aller faire du sport, je suis admiratif ! Au plaisir de te revoir !

Alexandra : Alex, tu fais partie des murs toi aussi, c'est toujours un plaisir de discuter avec toi ! Je te souhaite bon courage et d'être heureuse dans ce que tu feras après !

Wei : Alala Wei, la maîtrise de ton Français est incroyable. Tu es quelqu'un de très brillant en plus d'être un grand chimiste. J'espère que tu arriveras à faire ce qu'il te plaît !

Van : Van, j'ai toujours été admiratif de ta volonté, de ton organisation et du temps que tu passes à travailler. Et tu es d'une gentillesse exceptionnelle…. Bon courage pour la suite et la rédaction de manuscrit !

Zakaria : Zak, la chimie des sucres n'a maintenant plus de secret pour toi (ou plus beaucoup) ! C'est toujours sympa de discuter avec toi ! Je te souhaite bon courage pour la rédaction de ton manuscrit, je sais que ce n'est pas le plus facile pour toi, mais ça ira, j'en suis sûr !

Kassandra : Un grand merci pour toutes les manips que tu as fait et pour être restée jusqu'à très tard en RMN, cela m'a été d'une grande aide ! Je te souhaite beaucoup de bonheur pour la suite !

Sébastien P : Sébastien, c'est toujours un plaisir de parler avec toi, j'ai beaucoup appris en t'écoutant ! J'ai toujours été impressionné par ta recherche. Merci au prof, au

chercheur et à l'humain ! Je reconnais avoir eu peur une fois ou deux. Néanmoins, tes cris de terreur sont toujours délicieux à entendre ! Merci pour tout !

Isabelle : Ah Isabelle, qu'est-ce que j'aime te croiser dans le couloir, ta gentillesse et ta bonne humeur sont toujours rafraichissantes ! Nos discussions vont me manquer ! Les trois ans sont bien passés vite… Merci pour tout et profite bien de ta petite famille !

Brigitte : Ah Brigitte, tu es partie si jeune à la retraite… Ma fin de Thèse n'a pas été si facile sans le plaisir quotidien de t'embêter. Cela a été pour moi un vrai plaisir de côtoyer pendant tout ce temps ! En te souhaitant une belle et heureuse retraite… Merci !

Jérôme : M. Désiré, j'ai toujours été admiratif de votre maîtrise de l'ironie… Piquant, juste, tranchant parfois sucré… ! C'est toujours un plaisir de te croiser et de discuter avec toi Jérôme ! Je te souhaite une bonne continuation à Poitiers et merci !

Un grand merci à tous les gens que j'ai pu côtoyer au laboratoire : Flavie, Zoé, Nicolas, Laetitia, Lilian, Yves, Achmet, Camilo, Ling, Naresh, Hamze et tous ceux que j'ai oubliés.

Merci aussi à Lola et Alexandre pour votre immense investissement dans l'association Picta'Science.

Je tiens à remercier également tout le personnel administratif et technique de l'IC2MP pour sa gentillesse, sa disponible et son efficacité, et sans qui ce travail ne serait pas possible.

Je remercie également toutes les personnes rencontrées durant mes heures d'enseignement, ce fût une expérience riche et plaisante.

Merci aussi à mon propriétaire Roland Guitton pour m'avoir logé si près du laboratoire, à toutes ses histoires et son art du bricolage.

Enfin je tiens à remercier mes parents et toute ma famille pour leurs soutiens durant ces trois ans. Alice, j'ai toujours été impressionné par ta réussite et je suis fière de toi, fait ce qui te rendra heureuse.

« *Combattu souvent*, *battu parfois*, *abattu jamais* »

François Athanase Charette de La Contrie

Abréviations

A
Å : Ångström
ALH : Accepteur de liaisons hydrogènes
AQN : Anthraquinone

D
d : doublet
dd : doublet de doublet
ddt : doublet de doublet de triplet
ddd : doublet de doublet dédoublet
dq : doublet de quadruplet
DAST : Diéthylaminosulfure
DCM : Dichloroéthane
DFT : Density Fonctionna Therory
DRX : Diffraction des Rayons X
DME : Diméthoxyéthane
DMF : *N*,*N*-Diméthylformamide
DMSO : Diméthylsulfoxyde

E
EtOAc : Acétate d'éthyle
eq. : Equivalent

H
Ho : Fonction d'acidité de Hammet
HF/Pyr **:** HF/Pyridine
HFIP : Hexafluoroisopropanol
HRMS : Hight Resolution Mass Spectrometry

I
IC_{50} : Concentration inhibitrice médiane

M
Mp : Point de fusion
m : multiplet

N
NFSI : *N*-Fluorobenzenesulfonimide
NHDPI : *N*,*N*-dihydroxypyromellitimide
NIS : *N*-Iodosuccinimide
NMM : *N*-méthylmorpholine
Ns : Nosyle

O
OMS : Organisation mondiale de la santé

P
PE : Ether de pétrole
PC : Photocatalyseur
pH : potentiel hydrogène
Phth : Phtalimide
Piv : Pivalyle

Q
q : quadruplet

R
Rf : Rapport frontal

S
SET : Single Electron Transfert
s : singulet

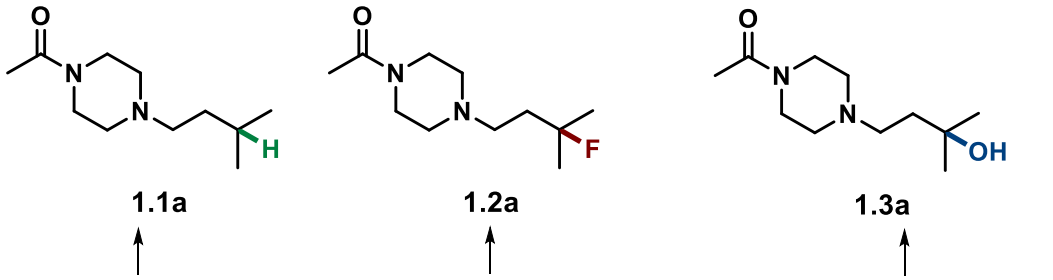
T
t : triplet
TBAF : Fluorure de tétra-n-butylammonium
TBHP : Hydroperoxyde de tert-butyle
TBPB : Benzoateperoxyde de tert-butyle
Ts : Tosyle
TfO : Triflate

Nomenclature

Pour faciliter la compréhension du lecteur, la numérotation des molécules sera faite de la manière suivante :

- Le premier chiffre fera référence au Chapitre où la molécule apparait pour la première fois
- Le second chiffre fait référence à la nature de la molécule : substrat ou produit, si il est égale à **1** c'est un substrat de départ, s'il est supérieur à **1** c'est un produit, le chiffre **2** fait référence au premier produit dans le manuscrit, le chiffre **3** au second produit etc.
- La lettre fera référence à la série de la molécule, si l'on arrive à la lettre **z**, la numérotation reprend avec **aa** puis **ab** et ainsi de suite.

Exemple :



Sommaire

Sommaire

Introduction générale 1

Généralités 7

1. L'atome de fluor 9

1.1. Propriétés physico-chimiques de l'atome de fluor 11

1.1.1. Electronégativité et taille de l'atome de fluor 11

1.2. Effets sur les intermédiaires réactionnels 12

1.2.1. Carbocations 12

1.2.2. Carbanions 12

1.2.3. Radicaux 12

1.3. Etude sur la conformation 13

1.3.1. Effet gauche 13

1.3.2. Interaction dipôle-dipôle 13

1.3.3. Interaction charge-dipôle 14

1.4. Influence de l'atome de fluor en chimie médicinale 14

1.4.1. Impact sur la lipophilie 14

1.4.2. Impact sur le pKa 16

1.4.3. Impact sur la formation de liaisons hydrogène 16

1.4.4. Impact sur la stabilité métabolique 17

1.4.5. Impact sur la biodisponibilité 18

1.5. Intérêt de l'atome fluor dans les composés azotés 19

Chapitre 1 21

1. Activation de liaisons Csp^3-H 23

1.1. Fluoration de liaisons Csp^3-H par des sources électrophiles de fluor 26

1.1.1. Fluoration de liaisons Csp^3-H par catalyse à base de palladium 26

1.1.1.1. Généralités 26

1.1.1.2. Méthodes de fluoration de liaisons Csp^3-H utilisant du palladium 27

1.2. Fluoration de liaisons Csp^3-H par un intermédiaire radicalaire 31

1.2.1. Généralités 31

1.2.1.1. Méthode non photocatalytique 32

1.2.1.2. Méthode photocatalytique 34

1.2.2. Fluoration de liaisons Csp^3-H par des sources de fluor nucléophile 39

2. Les milieux superacides 43

2.1. Généralités 43

2.2. Acide fluorhydrique 44

2.3. Mélange HF/SbF_5 45

2.4. Carbocations 46

2.5. Superélectrophile 47

2.6. Activation de liaisons Csp^3-H à l'aide d'un superélectophile en milieu superacide .. 48

3. Résultats et discussions 51

3.1. Résultats préliminaires du laboratoire 51

3.2. Optimisation des conditions opératoires 54

3.3. Etude mécanistique (RMN in situ) 55

3.3.1. Généralités 55

3.3.2. Etude RMN *in situ* 56

3.4. Développement de la méthode 60

3.4.1. Impact de la distance entre le site de protonation et la liaison C-H 60

3.4.2. Etude de la réactivité des composés carbonylés 62

3.4.3. Réactivité de composés azotés et impact de la fonction 65

3.4.4. Etude de la régiosélectivité de la réaction 69

3.5. Piégeage du carbocation par des nucléophiles externes 75

3.6. Application à des composés élaborés 76

3.7. Exploitation d'un superélectrophile de type ammonium-carbénium 78

4. Conclusion et perspectives 81

Chapitre 2 85

1. Etat de l'art : Réactivité de superélectrophiles instables en milieu superacide 87

1.1. Dication et stabilité. 87

1.2. Répulsions de charge 88

1.2.1. Carbénium-carbénium 88

1.2.2. Phosphonium-carbénium 89

1.3. Répulsion de charges et formation de carbocations plus stables 90

1.3.1. Oxazoline 90

1.3.2. Ammonium-carbénium 91

1.3.2.1. Travaux de Klumpp 91
1.3.2.2. Travaux de Rovis 98
1.4. Résultat préliminaire du laboratoire 101
1.5. Objectifs du projet 101
2. Résultats et discussions 103
2.1. Voie intramoléculaire 103
2.1.1. Optimisation des conditions opératoires et étude de la réactivité 103
2.1.1.1. Influence de l'acidité du milieu 103
2.1.1.2. Influence de la température 104
2.1.1.3. Influence du temps de réaction 105
2.1.2. Etude mécanistique 106
2.1.2.1. Expérience RMN in situ à basse température 106
2.1.2.2. Expérience de deutération 111
2.1.2.3. Mécanisme 112
2.1.3. Développement de la méthode 113
2.1.3.1. Groupements protecteurs 113
2.1.3.2. Formation de sultames 116
2.1.3.3. Nature de la liaison C-H activée 118
2.1.3.4. Nature de l'insaturation nucléophile 120
2.1.4. Piégeage par des nucléophiles externes 124
2.2. Voie Intermoléculaire 126
2.2.1. Etude sur les sulfonamides 126
2.2.1.1. Optimisation 126
2.2.1.2. Evaluation de la méthode 130
2.2.2. Etude sur les amines 134
2.2.2.1. Concept du projet 134
2.2.2.2. Application du concept 135
2.3. Applications des différentes méthodes sur des molécules élaborées. 137
3. Conclusion et perspectives 140
Chapitre 3 145
1. Etat de l'art 147
1.1. Le motif CF_2H en chimie médicinale 147
1.2. Le motif CF_2Me en chimie médicinale 150
1.2.1. Un bioisostère de OMe 150
1.2.2. Intérêt en chimie médicinale 151
1.3. Méthodes pour accéder à des composés gem-difluoroéthylés aromatiques 155

1.3.1. Formation de liaisons Csp^2-CF_2Me par des sources de fluor nucléophile ou électrophile 155
1.3.1.1. gem-Difluoroéthylation d'alcynes vrais 155
1.3.1.2. gem-Difluoration de cétones benzyliques 157
(i) Sélenium 157
(ii) DAST 157
(iii) Deoxofluor 158
(iv) Zinc 158
1.3.1.3. gem-Difluoration de dithiolane benzylique 159
1.3.1.4. gem-Difluoration de fonction éthyle aromatique 161
1.3.2. Substitution de groupements activés en utilisant des sources de « CF_2Me ». 165
1.3.2.1. Réactifs de Grignard 165
(i) Cobalt 165
(ii) Fer 165
1.3.2.2. Sels de diaryliodonium 166
1.3.2.3. Acides boroniques 167
1.3.2.4. Halogènes 168
1.3.3. Fonctionnalisation Csp^2-H directe de composés aromatiques 170
1.3.3.1. Sulfinate de Baran 170
1.3.3.2. Application de la méthode 171
1.4. Objectifs du projet 171
2. Résultats et discussions 172
2.1. Résultats préliminaires du laboratoire 172
2.2. Preuve de concept 174
2.3. Optimisation des conditions opératoires 174
2.3.1. Etude de l'acidité 175
2.3.2. Etude de l'impact du temps de réaction et de la température 177
2.3.3. Etude de l'impact du complexe HF/Pyr 179
2.4. Etude mécanistique 181
2.4.1. Expérience RMN in situ à basse température 181
2.4.1.1. Rôle du trichloroéthane 181
2.4.1.2. Réactivité du produit gem-difluoré 184
2.4.1.3. Etude des intermédiaires clés dans la réaction d'optimisation 189
2.4.1.4. Etude de la régiosélectivité 192
2.4.2. Mécanisme 193
2.5. Développement de la méthode 195
2.5.1. Etude de dérivés d'acétanilide 195
2.5.2. Etude de composés azotés benzyliques et homobenzyliques 199
2.5.3. Etude de fonction oxindole 201

2.5.4. Etudes de substrat dérivées d'indoline et d'indole 203
2.6. Evaluation de composés élaborés 205
3. Conclusion et perspectives 209
Conclusion générale 213
Partie expérimentale 219
1. Tools and methods 221
1.1. Follow-up of reactions and purifications 221
1.2. Analytics tools 221
1.2.1. NMR analysis 221
1.2.2. Physico-chemical analysis 221
1.2.3. Use of HF and SbF_5 in superacidic medium 222
2. Chapter 1 223
2.1. Synthesis of starting materials 223
2.2. Superacidic reactions and products characterizations 251
3. Chapter 2 270
3.1. Synthesis of starting materials 270
3.2. Superacidic reactions and products characterizations 304
4. Chapter 3 328
4.1. Synthesis of starting materials 328
4.2. Superacidic reactions and products characterizations 340
Bibliographie 367

Introduction générale

Isolé pour la première fois il y a 135 ans par Henri Moissan, **l'atome de fluor** est devenu un élément incontournable des sociétés modernes comme en témoignent ses nombreuses applications dans divers domaines. Ses propriétés uniques influencent de manière considérable les caractéristiques physiques ou chimiques d'une molécule, à tel point qu'on le retrouve dans un grand nombre de médicaments.

A l'inverse de **l'atome de fluor** qui est quasiment inexistant dans les composés naturels, **l'atome d'azote** est abondant dans la nature, il a un rôle central dans les processus biologiques qui gouvernent le vivant. Dans ce contexte, la construction d'édifices azotés possédant un ou plusieurs atomes de fluor est un domaine en pleine expansion et qui présente encore aujourd'hui de nombreux challenges.

Parmi les nombreuses méthodes permettant de synthétiser des molécules, **la fonctionnalisation directe de liaison C-H** est un outil puissant qui évite de nombreuses étapes de synthèse et permet d'accéder à des molécules complexes rapidement, notamment *via* la fonctionnalisation tardive de molécules élaborées.

En 1994, George Andrew Olah est lauréat du prix Nobel de chimie pour « sa contribution dans la chimie des carbocations », ce prix récompense également la technologie qu'il a utilisé tout au long de sa vie : **les milieux superacides**. Dans ces milieux, les molécules organiques ont une réactivité originale, et notamment les composés azotés, ceci permettant d'accéder à des molécules très complexes en peu d'étapes.

Les travaux présentés dans ce manuscrit visaient à développer des méthodes, complémentaires ou originales, de fluoration directe de liaison C-H sur des composés azotés en exploitant le caractère singulier des milieux superacides, et notamment l'utilisation d'intermédiaires superélectrophiles.

Dans la partie introductive du manuscrit, des généralités concernant l'atome de fluor et ses applications en chimie médicinale seront décrites.

La première partie portera sur une méthode développée permettant d'activer et de fluorer des liaisons Csp^3-H non activées de composés azotés par activation superélectrophile en milieu superacide. Cette étude comportera, un état de l'art des méthodes existantes et de l'utilisation des milieux superacide dans le domaine, et notamment l'acide fluoroantimonique (HF/SbF_5). Par la suite, l'ensemble des résultats obtenus et les

mécanismes liés à cette réaction élucidés à l'aide d'analyses RMN *in situ* et d'évaluation de substrats marqués seront présentés

La seconde partie aura pour objet la valorisation du phénomène de répulsion de charge en milieu superacide en allant de la formation de composés cycliques jusqu'à l'accès à des molécules fluoroalkylés à partir de composés azotés insaturés. Après une partie bibliographique portant sur l'impact de la répulsion de charges vis-à-vis de la réactivité de molécules azotées, un résultat préliminaire sera exploité. Une étude RMN *in situ* permettra de mettre en évidence un intermédiaire cationique clé ouvrant la voie au développement de la méthode. Les résultats obtenus seront présentés en distinguant des travaux menés sur des sulfonamides par voie intra et intermoléculaire et sur des amines par voie intermoléculaire.

Finalement, la dernière partie de ce projet portera sur l'introduction régiosélective et directe du motif -CF_2Me sur une position Csp^2-H *via* une réaction de substitution électrophile aromatique en milieu superacide. Une première partie bibliographique présentera l'intérêt de ce groupement en chimie médicinale puis une seconde sur l'ensemble des méthodes permettant d'accéder à ce motif sur des composés aromatiques. En s'inspirant des travaux passés du laboratoire, une méthode originale pour introduire le motif -CF_2Me sera développé. Une fois de plus, l'analyse RMN *in situ* permettra d'élucider les mécanismes réactionnels avec l'identification d'intermédiaires cationiques clés, la méthode sera valorisée en commençant par des composés simples jusqu'à la fonctionnalisation de molécules à haute valeur ajoutée.

Généralités

1. L'atome de fluor

En 1906, Henri Moissan est lauréat du prix Nobel de chimie. Il est récompensé pour ses travaux portant sur l'isolement du fluor élémentaire (1886). À la suite de cette découverte, le fluor connait de nombreuses applications dans des domaines aussi variés que les fluides réfrigérants, la chimie des matériaux (Téflon®) ou bien encore l'armement avec l'enrichissement de combustible nucléaire dans le cadre du projet Manhattan.[1] Il faudra attendre 1953 pour voir apparaitre le premier exemple d'un médicament fluoré : la fludrocortisone qui est utilisée pour traiter l'hypertension (Figure 1a).[1]

Aujourd'hui, l'atome de fluor a une place indispensable dans le processus de recherche de nouveaux médicaments. Depuis des décennies, le pourcentage de médicaments fluorés sur le marché ne fait qu'augmenter passant de 2% au début des années 70 à 25% de nos jours. Il est aussi intéressant de noter que parmi les cinq médicaments les plus vendus au monde, trois contiennent un atome de fluor. Par exemple, le Lipitor (atorvastatine) est un médicament qui génère plusieurs milliards de dollars par an, il est utilisé pour soigner les personnes présentant un taux de cholestérol élevé (Figure 1b).[1]

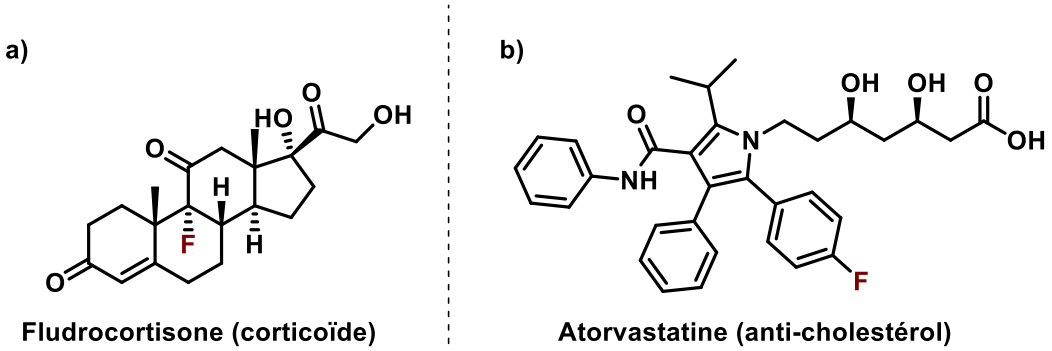


Figure 1 : Exemples de composés bioactifs fluorés

Du fait de ses caractéristiques uniques, le fluor modifie considérablement les propriétés physiques, chimiques et biologiques d'une molécule. Ces dernières années, l'introduction de cet atome sur une molécule, s'est révélée être une stratégie efficace pour moduler les propriétés de substances bioactives tels que des composés phytosanitaires ou

[1] Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (4), 2432–2506.

pharmaceutiques.[2] Pour comprendre précisément le rôle du fluor, il faut rappeler ses caractéristiques physico-chimiques et leurs impacts sur une molécule.

Dans la suite du manuscrit, nous nous intéresserons à une partie des propriétés de l'atome de fluor et à son influence en chimie médicinale.

[2] Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (21), 8315–8359.

1.1. Propriétés physico-chimiques de l'atome de fluor

1.1.1. Electronégativité et taille de l'atome de fluor

L'atome de fluor est l'élément le plus électronégatif du tableau périodique des éléments avec une électronégativité s'élevant à 3.98 (selon l'échelle de Pauling). Son fort pouvoir attracteur peut modifier les propriétés chimiques d'une molécule (pKa, lipophilie). Le rayon de van der Waals da l'atome de fluor est intermédiaire entre ceux de l'atome d'hydrogène et de l'atome d'oxygène. Il en est de même pour la longueur de liaison carbone-fluor par rapport aux longueurs des liaisons carbone-oxygène et carbone-hydrogène. Ainsi, la substitution d'un atome d'hydrogène ou d'un atome d'oxygène par un atome de fluor modifie peu la géométrie d'une molécule (Tableau 1).

Une autre caractéristique de l'atome de fluor est son énergie de dissociation d'une liaison établie avec l'atome de carbone qui est très élevée. Par conséquent, la liaison C-F est très stable. Ainsi, la liaison CH_3-F est plus forte de 5,0 kcal.mol^{-1} par rapport à la liaison CH_3-H (Tableau 1). La substitution d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor sur une position spécifique peut permettre d'éviter des processus d'oxydations métaboliques néfastes à l'efficacité d'un médicament.

Tableau 1 : Propriétés physiques d'éléments chimiques[3,4,5]

	H	*C*	*O*	***F***
Electronégativité (Pauling)	2,20	2,55	3,44	**3,98**
Rayon de van der Walls (Å)	1,20	1,70	1,52	**1,47**
Longueur de liaison X-CH_3 (Å)	1,057	1,535	1,425	**1,382**
Energie de dissociation X-CH_3 (kcal.mol^{-1})	103,1	88,0	90,2	**108,1**

[3] Bondi, A. *J. Phys. Chem.* **1964**, *68* (3), 441–451.
[4] Hanrahan, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (16), 5585–5585.
[5] Dean, J. A.; Lange. *Lange's Handbook of Chemistry, 15th ed*; McGraw-Hill: New York, 1999.

1.2. Effets sur les intermédiaires réactionnels

1.2.1. Carbocations

L'influence d'un atome de fluor sur la stabilité d'un carbocation va changer en fonction de la position de l'un par rapport à l'autre.[6] Si le fluor est porté par l'atome de carbone chargé, l'effet mésomère donneur va stabiliser le carbocation et ce malgré l'effet inductif attracteur déstabilisant. Pour les positions adjacentes, les effets inductifs attracteurs du fluor vont fortement déstabiliser le carbocation (Figure 2).

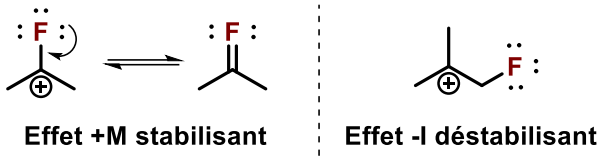


Figure 2 : Influence des effets électroniques du fluor sur la stabilité du carbocation

1.2.2. Carbanions

De manière analogue aux carbocations, il faut distinguer la position de l'atome de fluor pour discuter de la stabilité des carbanions. Lorsque l'atome de fluor est porté par l'atome de carbone chargé, ce dernier est déstabilisé. En effet, l'interaction entre l'orbitale p du carbanion et les doublets non liants du fluor entraînent une répulsion de charges déstabilisante (Figure 3). Ici, le carbanion gem-fluoré peut subir une α-élimination pour conduire à un carbène.[6]

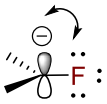


Figure 3 : Déstabilisation d'un carbanion gem-fluoré

A l'inverse, un carbanion en position β d'un atome de fluor va être stabilisé par effet -I et par hyperconjugaison.[7] Ce type de carbanion favorise les réactions de β-élimination.

1.2.3. Radicaux

Les radicaux β-fluorés sont déstabilisés par l'effet inductif attracteur du fluor. Dans le cas de radicaux α-fluorés, il y a une compétition entre l'effet mésomère donneur stabilisant et

[6] Jean-Pierre Bégué; Danièle Bonnet-Delpon. *Chimie bioorganique et médicinale du fluor - CNRS Editions*; 2006.
[7] Alabugin, I. V.; Gomes, G. dos P.; Abdo, M. A. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2019**, *9* (2), e1389.

l'effet inductif attracteur déstabilisant. La comparaison des valeurs d'énergie de dissociation des liaisons C-H conduisant à la formation des radicaux •CH_3, •CH_2F, •CHF_2 et •CF_3 confirme cet effet. Dans le cas, du radical •CF_3, l'effet mésomère n'est pas suffisant pour compenser les effets attracteurs des trois atomes de fluor (Tableau 2).[6]

Tableau 2 : Energie de dissociation de la liaison C-H de dérivés fluorés[8]

Radicaux	$^{\bullet}CH_3$	$^{\bullet}CH_2F$	$^{\bullet}CHF_2$	$^{\bullet}CF_3$
E_{C-H} (kcal.mol^{-1})	104,8	101,2	103,3	106,7

1.3. Etude sur la conformation

La présence d'un atome de fluor au sein d'une molécule peut entraîner des répercussions sur la conformation de cette dernière.[9]

1.3.1. Effet gauche

Dans le cas d'atomes vicinaux situés sur une chaîne alkyle, c'est le conformère dit gauche qui est en général observé. Le 1,2-difluoroéthane illustre assez bien cet effet. En effet, la conformation gauche (0,0 kcal.mol^{-1}) est plus stable que la conformation anti (1,8 kcal.mol^{-1}) qui devrait normalement être stabilisé du fait de la gêne stérique et électronique. Cette préférence résulte de l'hyperconjugaison entre l'orbitale σ* antiliante de la liaison C-F et l'orbitale σ liante de la liaison C-H adjacente, le recouvrement orbitalaire étant optimal pour la conformation gauche (Figure 4).[9,10]

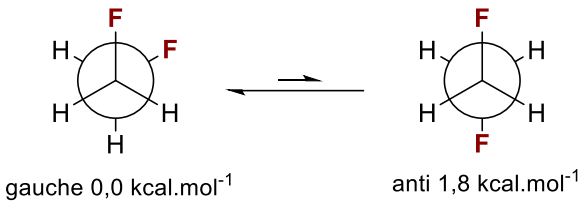


Figure 4 : Effet gauche du 1,2-difluoroéthane

1.3.2. Interaction dipôle-dipôle

La forte polarisation de la liaison C-F induit un moment dipolaire très important sur les molécules fluorées. De ce fait, le dipôle créé par la liaison C-F peut jouer un rôle primordial

[8] Dolbier, W. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96* (5), 1557–1584.
[9] O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (2), 308–319.
[10] Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (2), 320–330.

dans la conformation d'une molécule. À titre d'exemple, pour les composés de type *α*-fluoroamides, la conformation *anti* est fortement favorisée par rapport à la conformation *syn*, avec une différence d'énergie de l'ordre de 7,5 kcal.mol^{-1} entre les deux conformations (Figure 5).[9]

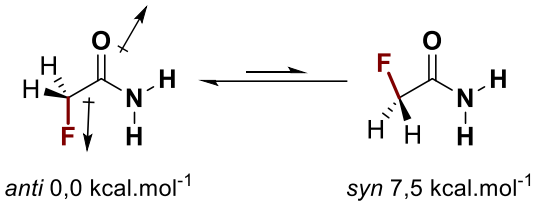


Figure 5 : Interactions dipôle-dipôle sur des dérivés de α-fluoroamides

1.3.3. Interaction charge-dipôle

Un autre type d'effet pouvant influencer la conformation de composés fluorés est l'interaction charge-dipôle. Elle est caractérisée par une interaction entre la liaison C-F fortement polarisée et une liaison entre un carbone (ou un hydrogène) et un atome chargé de cette liaison. Des études sur la conformation d'un composé 3-fluoropipéridinium ont montré que le conformère axial était plus stable que le conformère équatorial. (Figure 6).[11]

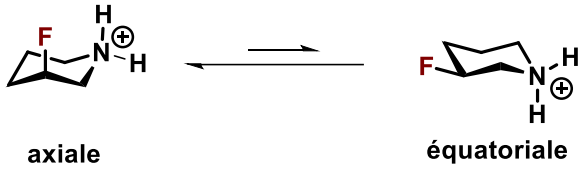


Figure 6 : Conformation préférentielle de l'ion ammonium de la 3-fluoropipéridine

1.4. Influence de l'atome de fluor en chimie médicinale

1.4.1. Impact sur la lipophilie

Le caractère lipophile d'une molécule est primordial en chimie médicinale. Il est à l'origine de nombreux paramètres importants comme l'absorption, le passage des membranes plasmiques et donc la diffusion du principe actif dans les organes et les cellules.[10]

Pour comparer la lipophilie des molécules, le logarithme du coefficient de partage P (log P) entre l'eau et l'octanol est utilisé. Plus le log P est élevé, plus la molécule sera lipophile. Il

[11] Sun, A.; Lankin, D. C.; Hardcastle, K.; Snyder, J. P. *Chem. Weinh. Bergstr. Ger.* **2005**, *11* (5), 1579–1591.

est couramment admis qu'un atome de fluor augmente le caractère lipophile d'une substance. Ceci n'est vrai que pour les composés aromatiques et plus généralement lorsque les atomes de fluor se situent en α d'atomes ou de systèmes qui possèdent des électrons π. Par exemple, le fluorobenzène est plus lipophile que le benzène. À l'inverse, l'ajout d'atomes de fluor sur des composés aliphatiques diminue la lipophilie et augmente l'hydrophobicité. À un tel point que les molécules aliphatiques hautement fluorées ne sont ni solubles dans l'eau, ni dans l'octanol, elles forment une troisième phase (Tableau 3).

Tableau 3 : Différences de log P entre des molécules fluorées et leurs analogues hydrogénés[6,12]

C_6H_5-X	log P_x - log P_H	Alcanes	log P_F - log P_H
F	0,14		
CF_3	0,88	CH_3-CHF_2	- 1,06
OCF_3	1,04	$CH_3(CH_2)CH_3$-CH_2F	- 0,78
SCF_3	1,44		

Müller *et al* ont étudié la variation du log P vis-à-vis de la fluoration d'une chaîne alkyle portée par une fonction indole. Les résultats expérimentaux montrent un effet lié à position du fluor sur la chaîne propyle, le composé portant des atomes de fluor vicinaux étant moins lipophile que l'isomère difluoro géminé en bout de chaîne.[13] Les auteurs expliquent cette observation par un effet gauche entre les deux atomes de fluor vicinaux favorisant une conformation qui oriente dans le même sens les dipôles de la liaison C-F (Figure 7). Ainsi, un moment dipolaire de 1,63 D est observé pour l'analogue vicinal contre 1,16 D pour le composé géminé. De plus, certaines molécules étudiées dans cet article montrent une meilleure solubilité et une meilleure stabilité métabolique vis-à-vis de l'analogue non-fluoré.

[12] Smart, B. E. *J. Fluor. Chem.* **2001**, *109* (1), 3–11.
[13] Huchet, Q. A.; Kuhn, B.; Wagner, B.; Kratochwil, N. A.; Fischer, H.; Kansy, M.; Zimmerli, D.; Carreira, E. M.; Müller, K. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (22), 9041–9060.

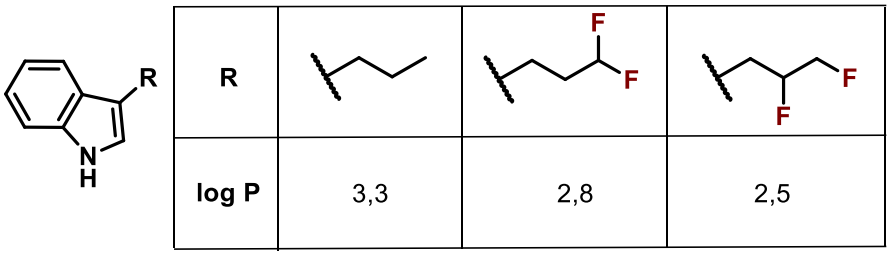


Figure 7 : Evaluation du log P sur des dérivés fluorés d'indole

1.4.2. Impact sur le pKa

Le fluor étant très électroattracteur, les atomes d'hydrogène à proximité voient leur acidité fortement augmenter et donc le pKa des molécules diminuer. Ainsi, l'ajout d'atomes de fluor va impacter le pKa de fonctions acides ou encore de sels d'ammonium (Tableau 4). La modification du pKa d'une molécule, laisse envisager de nouvelles interactions entre la substance active et son environnement.[6,10]

Tableau 4 : Influence de l'atome de fluor sur le pKa de fonctions

Acides carboxyliques	**pKa**
CH_3COOH	4,76
CF_3COOH	0,52
Sels d'ammonium	**pKa**
$H_3N^{\oplus}CH_3$	10,7
$H_3N^{\oplus}CF_3$	5.7

1.4.3. Impact sur la formation de liaisons hydrogène

La forte électronégativité de l'atome de fluor et la présence de trois paires d'électrons non liantes suggèrent que les composés fluorés peuvent être de bons accepteurs de liaisons hydrogène. Pourtant, celui-ci n'en forme que de très faibles, la majorité des exemples de la littérature mentionnant les liaisons F···H sont des liaisons de type intramoléculaire. En effet, cette interaction nécessite une distance interatomique F···H inférieure à 2,5 Å. Par exemple, le groupe de Leckta a mis en évidence la formation d'une forte liaison F···H en utilisant une

molécule de type cage (Figure 8). Ainsi, la distance de la liaison a pu être déterminée (1,94 Å).[9,14]

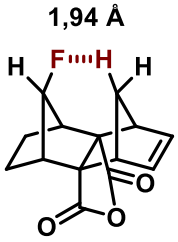


Figure 8 : Exemple de liaison hydrogène avec un atome de fluor

1.4.4. Impact sur la stabilité métabolique

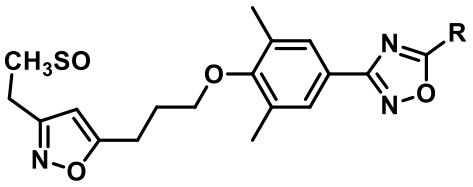
Pour un organisme humain, l'administration d'une substance active est considérée comme invasive. La réponse physiologique consiste à détoxifier puis éliminer le médicament par métabolisation. Une familles d'enzymes qui est impliquée dans ce processus sont les cytochromes P450, ces derniers ont recours à des processus d'oxydation ciblant des sites métaboliquement labiles.[10]

Pour un médicament, dans la majorité des cas, une faible stabilité métabolique aura donc tendance à inhiber l'efficacité de ce dernier. Pour minimiser ce phénomène, il faut réduire le nombre de positions métaboliquement labiles et donc oxydables.

Une stratégie consiste à introduire des motifs fluorés qui sont plus stables vis-à-vis des processus oxydants. La stabilité de la liaison C-F est un des facteurs qui peut expliquer cet effet de l'atome de fluor.

Dans le cadre du développement de médicament pour traiter les picornavirus, la molécule WIN-54954 et son analogue fluoré ont été évalués. Cette étude a montré le rôle de l'atome de fluor qui ralentit les processus d'oxydations métaboliques. En effet, lorsque le motif CH_3 est remplacé par CF_3, le temps de demi-vie est multiplié par cinq (Figure 9).[15]

[14] Struble, M. D.; Strull, J.; Patel, K.; Siegler, M. A.; Lectka, T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (1), 1–6.
[15] Diana, G. D.; Rudewicz, P.; Pevear, D. C.; Nitz, T. J.; Aldous, S. C.; Aldous, D. J.; Robinson, D. T.; Draper, T.; Dutko, F. J.; Aldi, C.; Gendron, G.; Oglesby, R. C.; Volkots, D. L.; Reuman, M.; Bailey, T. R.; Czerniak, R.; Block, T.; Roland, R.; Oppermann, J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38* (8), 1355–1371.



R	$T_{1/2}$ (min)
$-CH_3$	30
$-CF_3$	>150

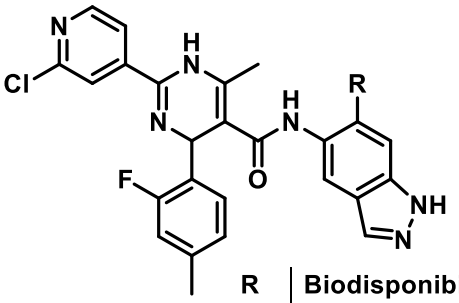
Figure 9 : Influence de la présence d'atomes de fluor sur la stabilité métabolique d'une substance active

1.4.5. Impact sur la biodisponibilité

La biodisponibilité est la proportion d'un médicament qui va atteindre la circulation sanguine sans avoir subi de modification. Dans le cas d'une injection de la substance par voie intraveineuse, la biodisponibilité est de 100%.[10]

L'administration d'un médicament par voie orale conduit à une diminution de la biodisponibilité. Le fluor peut influencer de manière significative ce paramètre.

Par exemple, une étude sur des inhibiteurs de kinases a montré que l'incorporation d'un atome de fluor sur un motif dihydropyrimidine permet d'augmenter la biodisponibilité de 7 à 49%. L'analogue fluoré obtenu est utilisé dans le traitement des maladies cardiovasculaires (Figure 10).[16]



R	Biodisponibilité
H	7%
F	49%

Figure 10 : Influence de l'atome de fluor sur la biodisponibilité d'un médicament

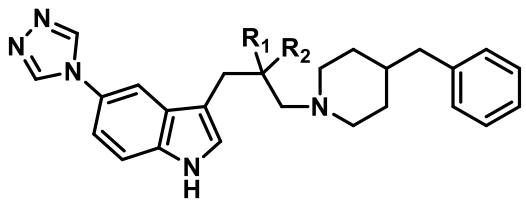
[16] Sehon, C. A.; Wang, G. Z.; Viet, A. Q.; Goodman, K. B.; Dowdell, S. E.; Elkins, P. A.; Semus, S. F.; Evans, C.; Jolivette, L. J.; Kirkpatrick, R. B.; Dul, E.; Khandekar, S. S.; Yi, T.; Wright, L. L.; Smith, G. K.; Behm, D. J.; Bentley, R.; Doe, C. P.; Hu, E.; Lee, D. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (21), 6631–6634.

1.5. Intérêt de l'atome fluor dans les composés azotés

Plus de 75% des médicaments approuvés par la FDA sont des composés contenant au moins un atome d'azote.[17] Dans ce contexte, les amines fluorées sont des motifs de premier ordre pour la découverte de nouveaux médicaments.[18]

En effet, l'introduction d'un atome de fluor sur un site voisin d'une amine d'un composé bioactif permet de diminuer sa basicité et d'augmenter sa biodisponibilité. La diminution de la basicité va rendre plus difficile la protonation de l'amine et défavoriser la formation de l'ion ammonium correspondant en milieu physiologique et permettant un passage plus aisé des membranes plasmiques.

Par exemple, l'incorporation d'atomes de fluor en position β de l'azote d'une pipéridine a permis de diminuer le pKa d'un composé utilisé pour traiter des maux de têtes et ainsi améliorer sa biodisponibilité (Figure 11).[19]



R_1	R_2	pKa
H	H	9,7
H	F	8,7
F	F	6,7

Figure 11 : Influence du fluor sur la biodisponibilité de composés azotés

Cette étude bibliographique reflète l'intérêt de l'atome de fluor comme un élément de choix dans la conception de nouveaux médicaments, notamment lorsqu'il est incorporé à des composés azotés.

[17] Kerru, N.; Gummidi, L.; Maddila, S.; Gangu, K. K.; Jonnalagadda, S. B. *Molecules* **2020**, *25* (8), 1909.
[18] Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (14), 5822–5880.
[19] van Niel, M. B.; Collins, I.; Beer, M. S.; Broughton, H. B.; Cheng, S. K. F.; Goodacre, S. C.; Heald, A.; Locker, K. L.; MacLeod, A. M.; Morrison, D.; Moyes, C. R.; O'Connor, D.; Pike, A.; Rowley, M.; Russell, M. G. N.; Sohal, B.; Stanton, J. A.; Thomas, S.; Verrier, H.; Watt, A. P.; Castro, J. L. *J. Med. Chem.* **1999**, *42* (12), 2087–2104.

Chapitre 1

Fonctionnalisation de liaisons Csp^3-H non activées en milieu superacide

1. Activation de liaisons Csp^3-H

En réponse aux besoins croissants des secteurs agrochimiques et pharmaceutiques, de nombreuses méthodes de formation de liaisons C-F ont été développées ces dernières années.[20] En 2020, 25% des nouveaux médicaments approuvés par « the Food and Drug Administration » contenaient un atome de fluor.[21]

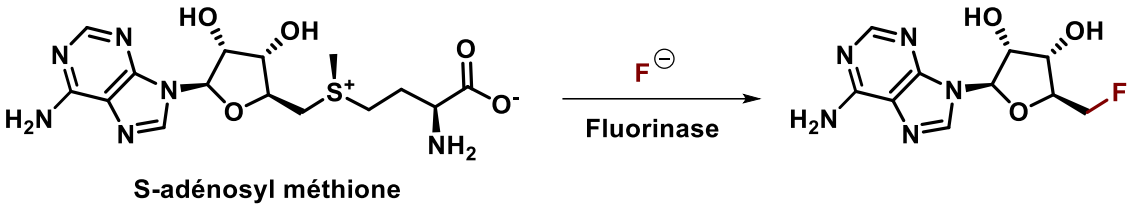
Parmi les nombreuses méthodes permettant de former des liaisons C-F, la fluoration de liaisons C-H a été l'une des stratégies les plus étudiées ces dernières années.[22] En comparaison aux méthodes classiques de fluoration (Balz-Schiemann, deoxofluoration ou encore de substitution), la C-H fluoration ne requiert aucune étape de pré-fonctionnalisation du substrat de départ, ce qui en fait une méthode de choix pour des stratégies de fluoration tardive de molécules bioactives.

Dans ce contexte, nous nous focaliserons sur la fluoration de liaisons Csp^3-H non activées des composés azotés aliphatiques. La fonctionnalisation de ce type de liaisons est un défi, la difficulté d'activation réside d'une part dans le caractère inerte de cette liaison et d'autre part dans la sélectivité du site d'activation.[23] Cette sélectivité peut être contrôlée par la présence de groupes fonctionnels orienteurs sur la molécule ou par la présence de ligands spécifiques. La forte réactivité de l'atome d'azote occasionne également de nombreuses réactions secondaires indésirables, ceci rendant d'autant plus difficile l'activation sélective des liaisons Csp^3-H de composés azotés.

Les fonctionnalisations sélectives de liaisons C-H désactivées sont souvent basées ou inspirées des méthodes enzymatiques. La fluorinase est la seule enzyme connue associée à la synthèse de composés fluorés. En présence de fluor nucléophile, elle permet de former une liaison C-F par substitution nucléophile sur un carbone préfonctionnalisé de la S-adénosyl méthionine. (Figure 12).[24]

---

[20] Champagne, P. A.; Desroches, J.; Hamel, J.-D.; Vandamme, M.; Paquin, J.-F. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (17), 9073–9174.
[21] de la Torre, B. G.; Albericio, F. *Molecules* **2021**, *26* (3), 627.
[22] Szpera, R.; Moseley, D. F. J.; Smith, L. B.; Sterling, A. J.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (42), 14824–14848.
[23] Crabtree, R. H. *J Chem Soc Dalton Trans* **2001**, No. 17, 2437–2450.
[24] Dong, C.; Huang, F.; Deng, H.; Schaffrath, C.; Spencer, J. B.; O'Hagan, D.; Naismith, J. H. *Nature* **2004**, *427* (6974), 561–565.



S-adénosyl méthione

Figure 12 : Action de la fluorinase sur la S-adénosyl méthione

L'absence d'enzyme spécifique à la C-H fluoration a conduit à des stratégies de fluoration détournées. Une méthode consiste à combiner la spécificité du cytochrome P450 monooxygénase à insérer un oxygène dans une liaison C-H désactivée suivie d'une deoxyfluoration de l'alcool résultant, en utilisant un agent de déoxyfluoration classique comme le trifluorure de diéthylaminosulfure (DAST). Cette approche « chimio-enzymatique » permet d'insérer de manière sélective un atome de fluor sur des molécules cibles ayant un intérêt en chimie médicinale.[25] En s'inspirant de cette stratégie, des méthodes de C-H fluoration directes ont été développées (Figure 13a). La substitution d'une fonction alcool par un atome de fluor impactant fortement la lipophilie des molécules, cette stratégie est également mise à profit à partir d'alcools bioactifs.[26]

Elles sont classées en deux catégories basées selon leur mode d'activation, à savoir :

- Des méthodes catalytiques utilisant des métaux de transitions capables d'activer des liaisons Csp^3-H.
- Des méthodes exploitant un intermédiaire radicalaire résultant de l'activation de la liaison Csp^3-H (Figure 13b).

Les différentes méthodes seront discutées en les classant selon ces deux catégories avec d'une part, les méthodes utilisant des sources électrophiles de fluor et d'autre part l'utilisation de sources nucléophiles de fluor. Bien qu'elles représentent une grande partie de la bibliographie, les méthodes d'activation de liaisons C-H activées (benzyliques, allyliques et vinyliques) ne seront pas discutées dans cette partie.

[25] Rentmeister, A.; Arnold, F. H.; Fasan, R. *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5* (1), 26–28.
[26] Glyn, R. J.; Pattison, G. *J. Med. Chem.* **2021**, *64* (14), 10246–10259.

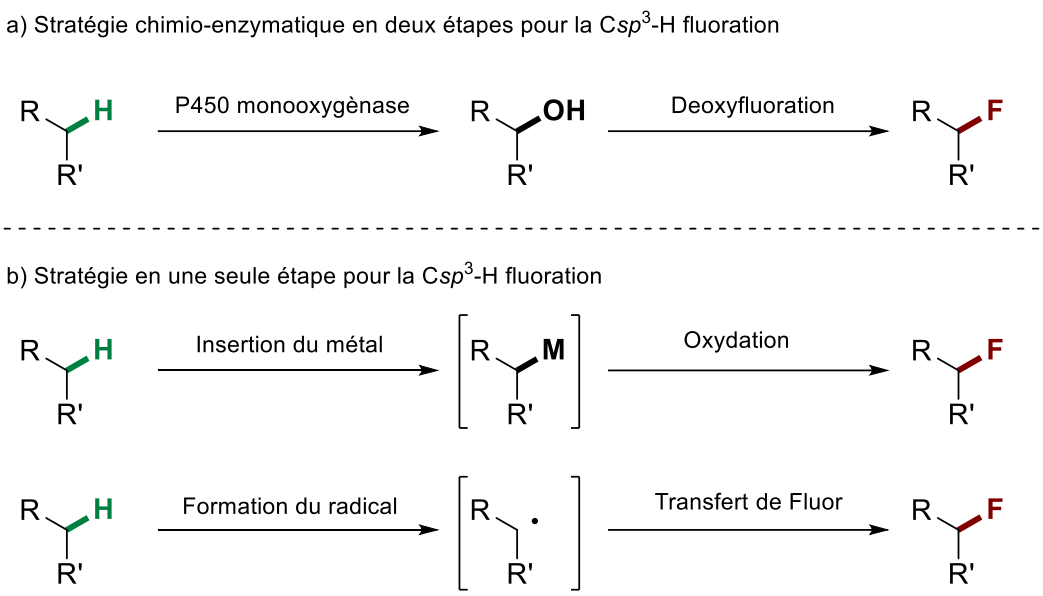


Figure 13: Stratégies de fluoration de liaisons Csp³-H

1.1. Fluoration de liaisons Csp^3-H par des sources électrophiles de fluor

1.1.1. Fluoration de liaisons C*sp*^{3}-H par catalyse à base de palladium

1.1.1.1. Généralités

L'utilisation des métaux de transitions pour activer des liaisons C-H est un domaine très étudié.[27] À ce jour, le palladium a été le plus utilisé pour effectuer des réactions de C-H fluoration, notamment avec le développement de la catalyse par le Pd(II) *via* du Pd(IV) hypervalent.[28,29]

L'activation de liaisons C*sp*^{3}-H par catalyse au Pd(II) s'avère plus complexe que l'activation de liaisons C*sp*^{2}-H. La grande flexibilité d'une structure portée par des carbones sp^3 s'accompagne d'un besoin d'énergie supplémentaire pour la cyclopalladation. De plus, la fonctionnalisation de liaisons C*sp*^{2}-H est précédée d'une pré-coordination du palladium sur le système π de l'arène, ce qui n'est pas possible pour une liaison C*sp*^{3}-H d'un composé aliphatique. Par exemple, il est beaucoup plus facile d'activer des liaisons C*sp*^{3}-H benzyliques ou ayant un hétéroatome à proximité, que des liaisons non activées ou éloignées d'atomes coordinants.

Le groupe de Sanford a étudié la formation de liaisons C*sp*^{3}-F sur des complexes fluoroalkylé de Pd(IV).[30] Ainsi, la formation de liaisons C*sp*^{3}-F passe par une étape d'élimination réductrice du complexe cationique fluoré de Pd(IV) pentacoordiné qui conduit exclusivement au produit fluoré aliphatique, le composé aromatique fluoré n'est pas observé (Figure 14).

[27] Wencel-Delord, J.; Dröge, T.; Liu, F.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (9), 4740–4761.
[28] Eisenstein, O.; Milani, J.; Perutz, R. N. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (13), 8710–8753.
[29] Park, H.; Verma, P.; Hong, K.; Yu, J.-Q. *Nat. Chem.* **2018**, *10* (7), 755–762.
[30] Racowski, J. M.; Gary, J. B.; Sanford, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (14), 3414–3417.

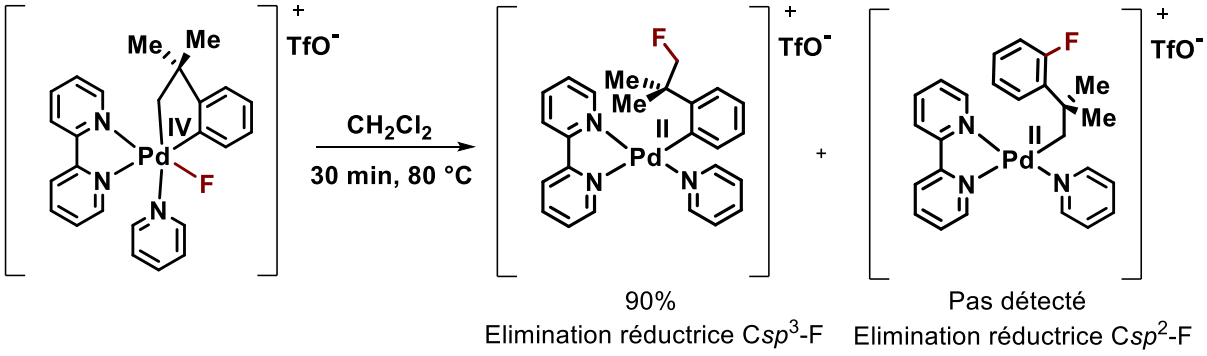


Figure 14 : Formation de liaisons Csp³-H par élimination réductrice d'un complexe de Pd(IV)

1.1.1.2. Méthodes de fluoration de liaisons Csp³-H utilisant du palladium

Le groupe de Shi est l'un des premiers à décrire une méthode de fluoration diastéréosélective de dérivés d'acides α-aminés sur des positions C*sp*³-H désactivées en position β de l'atome l'azote.[31] L'utilisation d'un groupement bidentate permet de bloquer la conformation du complexe de Pd (IV) par encombrement stérique et d'obtenir sélectivement le produit *anti* après une étape d'élimination réductrice (Figure 15).

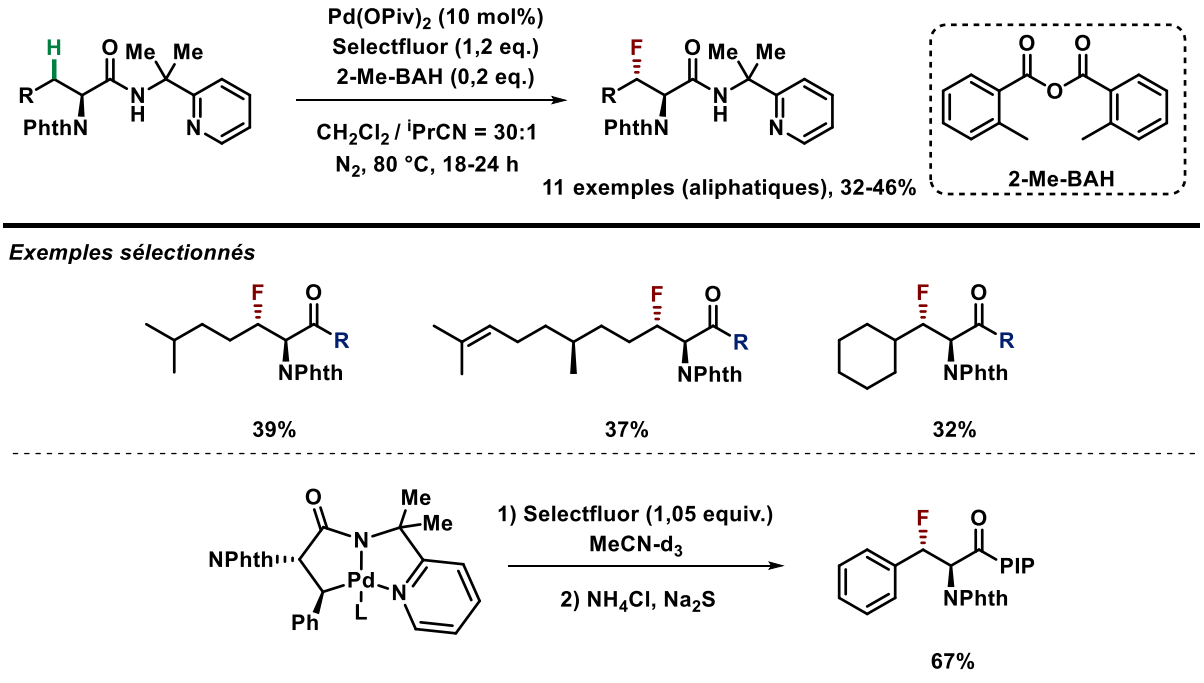


Figure 15 : Fluoration diastéréosélective d'acides α-aminés par le groupe de Shi

Peu de temps après le groupe de Shi, le groupe de Yu a publié des travaux similaires. Cependant, ils n'utilisent pas un groupement directeur bidentate, mais un auxiliaire monodentate et un ligand externe de type quinoléine. Dans la majorité des réactions de C-H

[31] Zhang, Q.; Yin, X.-S.; Chen, K.; Zhang, S.-Q.; Shi, B.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (25), 8219–8226.

activation catalysées au Pd(II), les ligands externes sont jugés inutiles. En effet, le groupement directeur est suffisamment fort pour engager directement l'étape de cyclopalladation. Ici, l'amide est faiblement coordinant au palladium et le groupement directeur monodentate laisse libre un site de coordination, celui-ci peut donc être occupé par un ligand externe. En l'absence du ligand aucun produit n'est observé (Figure 16).[32]

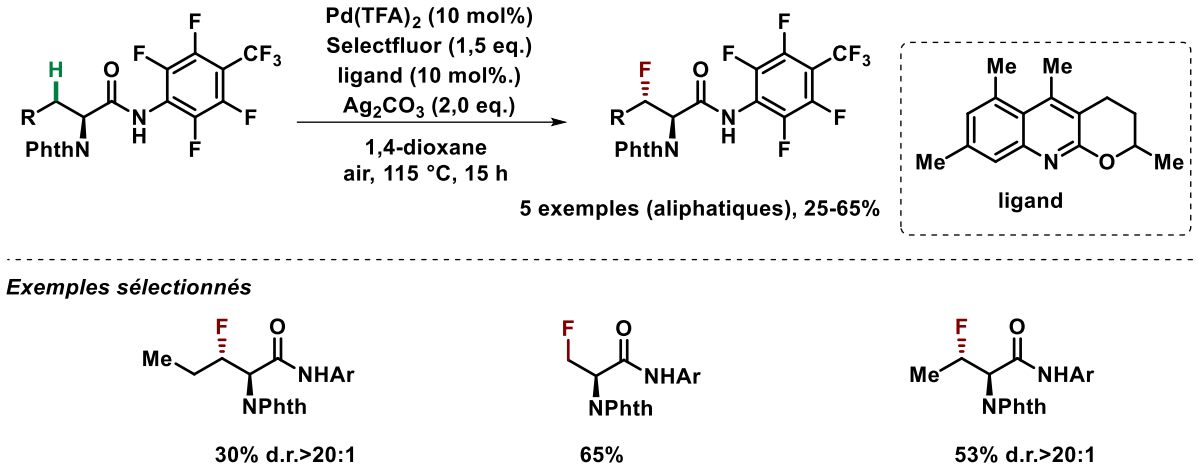


Figure 16 : Fluoration diastéréosélective d'acides α-aminés par le groupe de Yu

La fluoration de liaisons Csp^3-H désactivées de composés aliphatiques en position β de groupements fonctionnels a également été reportée par le groupe de Ge.[33] Les travaux du groupe de Shi ont été repris en employant le même groupement directeur dérivé de pyridine. La méthode a été étendue à des amides aliphatiques. Les rendements ont été améliorés par ajout d'additifs à base de fer et d'argent (Figure 17).

[32] Zhu, R.-Y.; Tanaka, K.; Li, G.-C.; He, J.; Fu, H.-Y.; Li, S.-H.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (22), 7067–7070.
[33] Miao, J.; Yang, K.; Kurek, M.; Ge, H. *Org. Lett.* **2015**, *17* (15), 3738–3741.

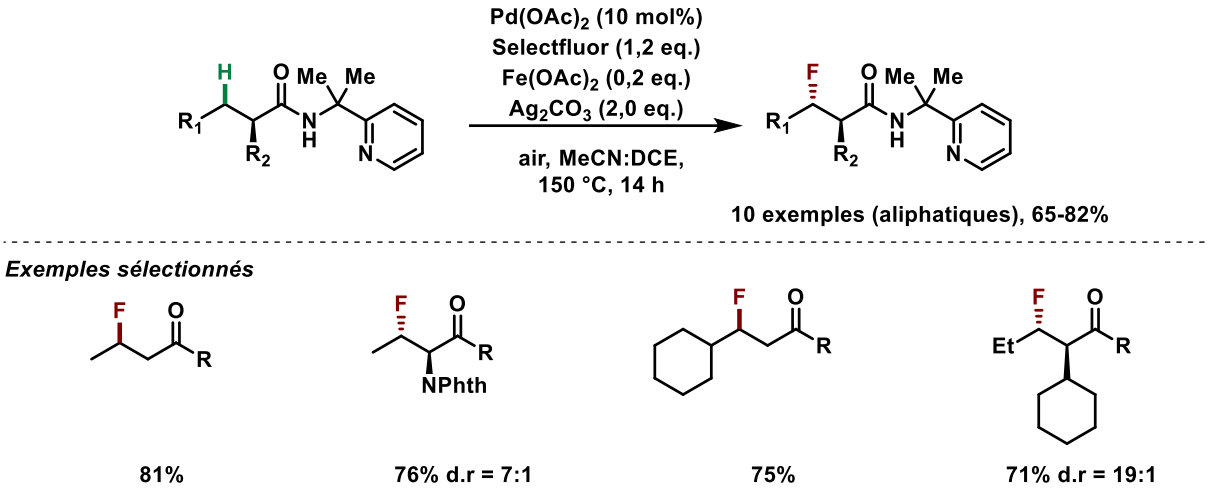


Figure 17 : Fluoration de liaisons Csp³-H désactivées par Ge et ses collaborateurs

Le groupe de Xu utilise un groupement directeur bidentate de type « 8-aminoquinoline ». Les résultats sont analogues à ceux de Yu et Shi. Toutefois, le nombre de composés aliphatiques compatibles avec cette réaction est plus grand. L'ajout d'un additif d'argent est toujours nécessaire pour améliorer les rendements. L'amide final peut être hydrolysé, pour obtenir l'acide carboxylique avec un rendement de 78% (Figure 18).[34]

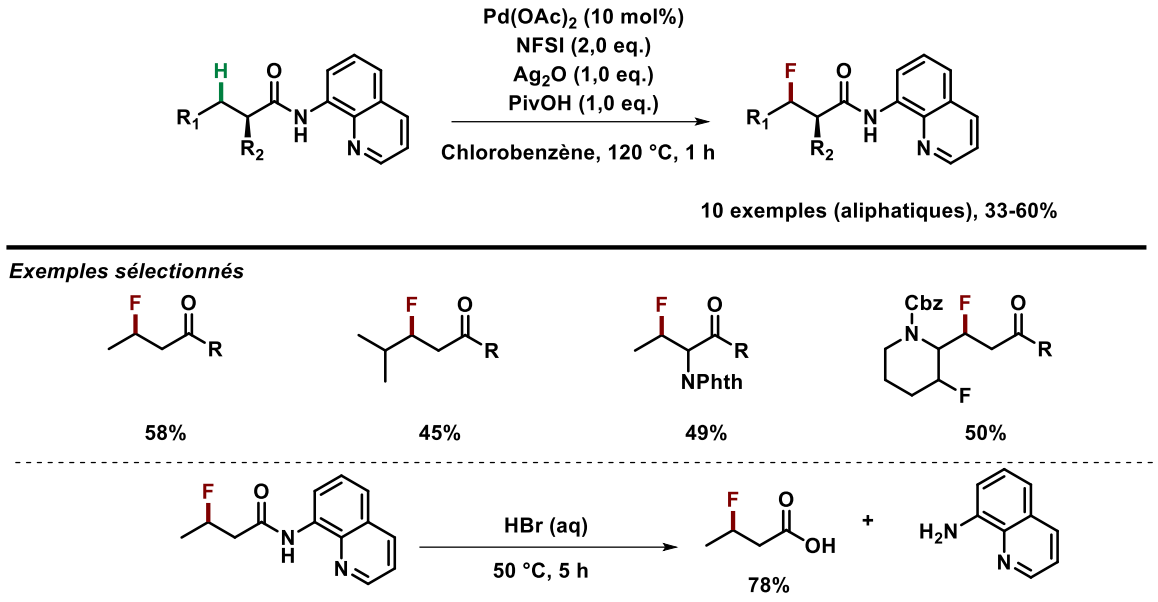


Figure 18 : Fluoration de liaisons Csp³-H désactivées par Xu et ses collaborateurs

L'unique exemple de fluoration de liaisons C*sp*³-H en position *γ* de l'azote utilisant du palladium, a été reporté par le groupe de Yu en 2020. La méthode a été développée sur une large gamme d'amines libres. Contrairement aux procédures précédentes, le groupement

[34] Zhu, Q.; Ji, D.; Liang, T.; Wang, X.; Xu, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17* (15), 3798–3801.

directeur est externe à la molécule, ceci évite la contraignante préfonctionnalisation du substrat de départ. De plus, les amines libres sont normalement problématiques car réactives vis-à-vis des agents de fluoration électrophile employés pour ce type de réactions. Dans ce contexte, les travaux de Jin-Quan Yu présentent donc une avancée majeure (Figure 19).[35]

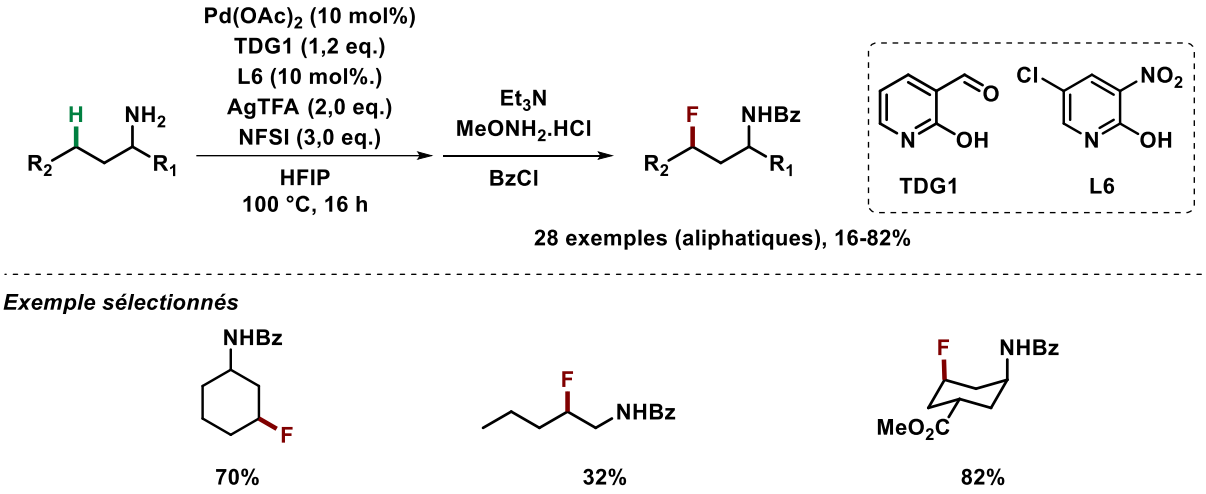


Figure 19 : Fluoration de liaisons Csp^3-H désactivées sur des amines libres par Yu

[35] Chen, Y.-Q.; Singh, S.; Wu, Y.; Wang, Z.; Hao, W.; Verma, P.; Qiao, J. X.; Sunoj, R. B.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**.

1.2. Fluoration de liaisons Csp^3-H par un intermédiaire radicalaire

1.2.1. Généralités

Une stratégie alternative à la catalyse par les métaux de transition pour fluorer des liaisons C*sp*^{3}-H de composés azotés aliphatiques est d'utiliser un intermédiaire radicalaire. Pour cette catégorie de réaction, l'espèce radicalaire est formée après un transfert d'atome d'hydrogène (HAT). Un atome de fluor est ensuite transféré d'un donneur de fluor (électrophile ou nucléophile) vers le centre radicalaire.[36,37]

La sélectivité des réactions radicalaires est plus difficile à prédire que celle employant du Pd(II). Elle peut varier en fonction des conditions opératoires. Toutefois, des paramètres connus peuvent influencer ce type de réaction. Tout d'abord l'énergie de dissociation d'une liaison peut expliquer une certaine réactivité. Les liaisons C-H sur des positions aliphatiques, allyliques et benzyliques sont réactives alors que celles sur les positions vinyliques et aromatiques sont inertes. Les effets stériques contribuent également à la sélectivité, les liaisons C-H les plus dégagées étant les plus réactives (Figure 20).[38,39]

Dans cette étude, les réactions radicalaires seront divisées en deux catégories : la première porte sur une stratégie sans photocatalyse et la seconde sur une stratégie avec photocatalyse.

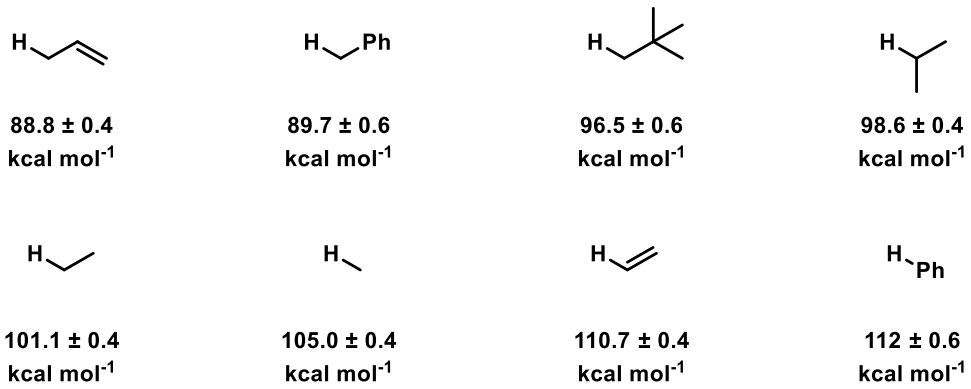


Figure 20 : Enthalpie de dissociation expérimentale de liaisons C-H

[36] Stateman, L. M.; Nakafuku, K. M.; Nagib, D. A. *Synthesis* **2018**, *50* (8), 1569–1586.
[37] Nobile, E.; Castanheiro, T.; Besset, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60* (22), 12170–12191.
[38] Bernardi, R.; Galli, R.; Minisci, F. *J. Chem. Soc. B Phys. Org.* **1968**, *0* (0), 324–325.
[39] Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36* (4), 255–263.

1.2.1.1. Méthode non photocatalytique

Les travaux pionniers du groupe de Sammis sur la génération de radicaux par décarboxylation sont primordiaux dans le domaine de la fluoration radicalaire.[40] Peu de temps après Sammis, le groupe de Leckta réalisa pour la première fois une fluoration radicalaire de liaisons Csp^3-H sur des composés aliphatiques à l'aide de Selectfluor® et de complexe de Cu(I).[41]

En 2013, le groupe d'Inoue décrit pour la première fois la fluoration radicalaire d'une liaison Csp^3-H désactivée en position *γ* d'un composé azoté aliphatique. La fluoration de ce dérivé d'adamantane a été possible en combinant un initiateur de radicaux le *N*,*N*-dihydoxypyromellitimide (NHDPI) avec du Selectfluor®.[42] Le NDHPI est oxydé par le radical cation issu du Selectfluor® *in situ* pour générer un radical *N*-oxyde. Ce dernier va abstraire l'hydrogène en *γ* de l'azote , l'intermédiaire radicalaire formé réagit avec le Selectfluor® pour conduire au produit fluoré. Finalement, le Selectfluor® sous sa forme radical cation régénère le radical *N*-oxyde, le cycle est ainsi entretenu (Figure 21).

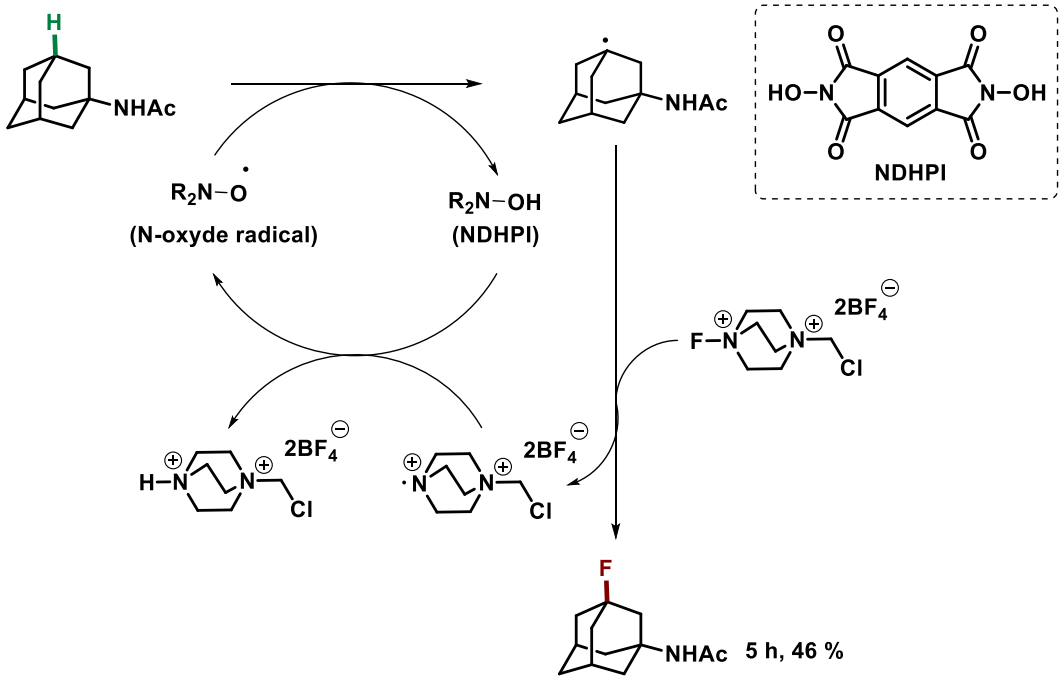


Figure 21 : Fluoration C-H d'un dérivé d'adamantane par le groupe d'Inoue

[40] Rueda-Becerril, M.; Chatalova Sazepin, C.; Leung, J. C. T.; Okbinoglu, T.; Kennepohl, P.; Paquin, J.-F.; Sammis, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (9), 4026–4029.
[41] Bloom, S.; Pitts, C. R.; Miller, D. C.; Haselton, N.; Holl, M. G.; Urheim, E.; Lectka, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (42), 10580–10583.
[42] Amaoka, Y.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2013**, *15* (9), 2160–2163.

Tang et ses collaborateurs ont développé une méthode de fluoration de liaisons Csp^3-H sélective en position δ d'un amide, en utilisant du persulfate de potassium et du Selectfluor®. L'anion persulfate est connu pour se décomposer en radical anion sulfate par chauffage.[43] Le radical anion obtenu oxyde la liaison C-H tertiaire du motif isopropyle (**I**). Le radical (**II**) obtenu est stabilisé par effet inductif donneur des groupements méthyles.[44] Le Selectfluor® réagit alors avec le radical pour former une liaison C-F (formation de **III**) (Figure 22).[45]

Pour prouver le potentiel de la méthode, la fluoration sélective d'un anticancéreux a été réalisée avec un rendement de 33%. La molécule contient un alcool libre et une double liaison activée, mais ces positions ne sont pourtant pas fonctionnalisées. Les auteurs expliquent cette sélectivité par une relative gêne stérique (Figure 22).

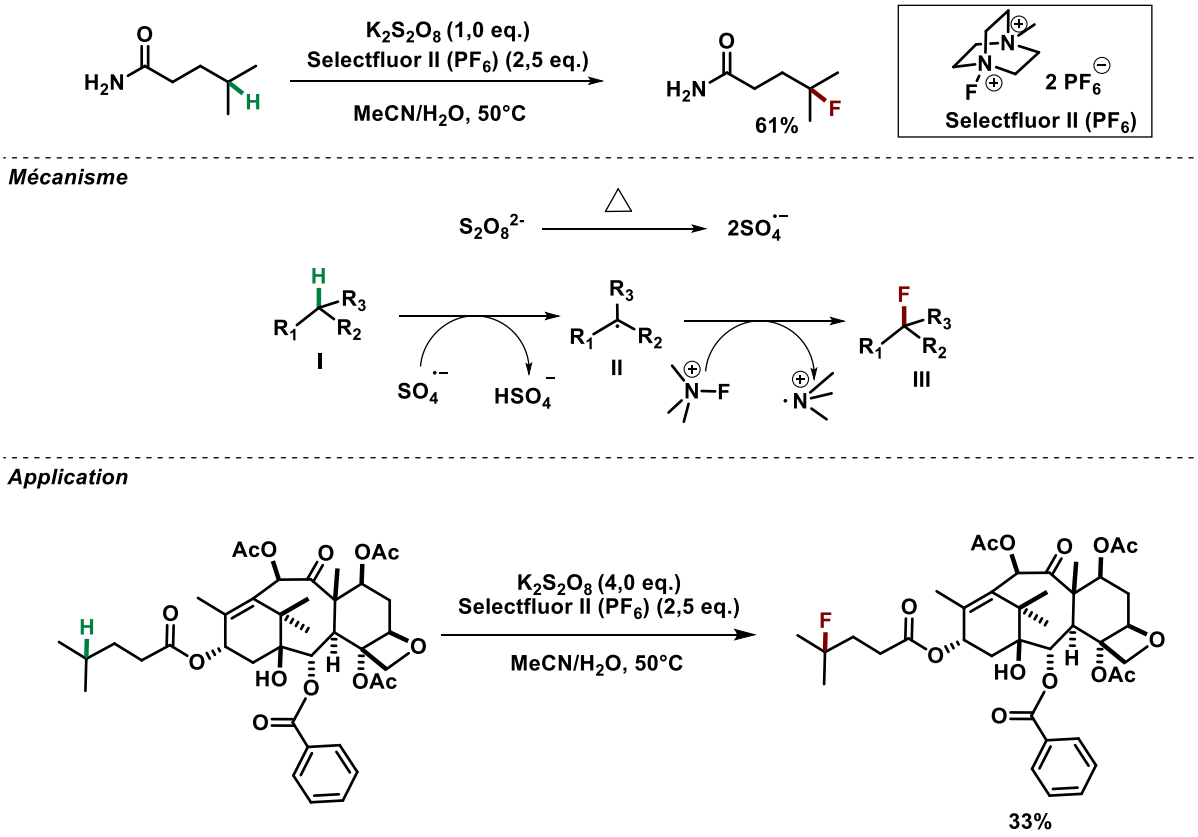


Figure 22 : Fluoration de liaisons Csp^3-H par le groupe de Tang

En 2020, le groupe de Cook a décrit une méthode de fluoration sélective d'amides en position δ sur des liaisons Csp^3-H désactivées. C'est une réaction radicalaire de type 1,5 HAT

[43] House, D. A. *Chem. Rev.* **1962**, *62* (3), 185–203.
[44] Zhang, X.; Guo, S.; Tang, P. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2* (7), 806–810.
[45] Lantano, B.; Postigo, A. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15* (47), 9954–9973.

catalysée par du fer où la source de fluor électrophile est portée par le substrat de départ (Figure 23).[46]

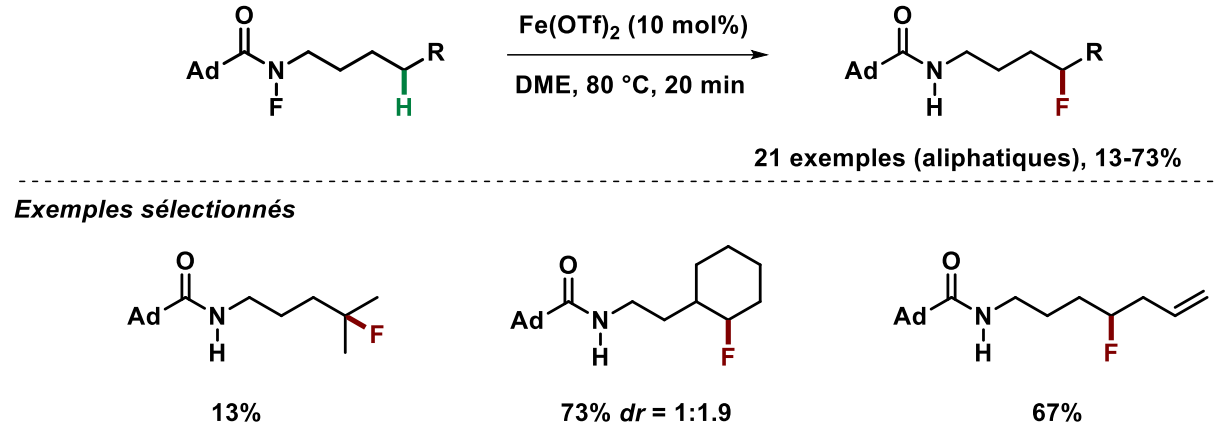


Figure 23 : Fluoration de liaisons Csp^3-H par le groupe de Cook (Ad = Adamantane)

1.2.1.2. Méthode photocatalytique

Britton et ses collaborateurs ont reporté la fluoration directe du bisulfate d'ester de méthyle de la leucine par voie photochimique.[47]

Cette réaction permet d'obtenir le bisulfate ester de méthyle de la *γ*-fluoroleucine, en une seule étape avec un rendement de 90%. Elle a lieu en présence d'un photocatalyseur, le decatungstate de tétrabutyle ammonium et du NFSI sous irradiation UV à 365 nm (Figure 24).[48]

Tout d'abord, le complexe de tungstène est activé par voie photochimique pour donner une espèce excitée ayant un temps de vie court. Cette dernière conduit rapidement à un intermédiaire plus stable noté W*. Cette espèce permet un transfert d'hydrogène avec le dérivé de la leucine pour conduire à un intermédiaire radicalaire réactif et à $W_{10}O_{32}^{5-}H^+$. Par la suite, l'intermédiaire réagit avec le NFSI pour conduire au produit fluoré. Finalement un transfert d'hydrogène permet de récupérer le complexe de tungstène, ainsi le cycle est entretenu (Figure 24).

[46] Pinter, E. N.; Bingham, J. E.; AbuSalim, D. I.; Cook, S. P. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (4), 1102–1106.
[47] Halperin, S. D.; Kwon, D.; Holmes, M.; Regalado, E. L.; Campeau, L.-C.; DiRocco, D. A.; Britton, R. *Org. Lett.* **2015**, *17* (21), 5200–5203.
[48] Halperin, S. D.; Fan, H.; Chang, S.; Martin, R. E.; Britton, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (18), 4690–4693.

Cette réaction à des applications de premier ordre. En effet, la *δ*-fluoroleucine est un synthon clé dans la synthèse de l'Odanacatib. Cette molécule permet de lutter contre l'ostéoporose et les métastases osseuses.

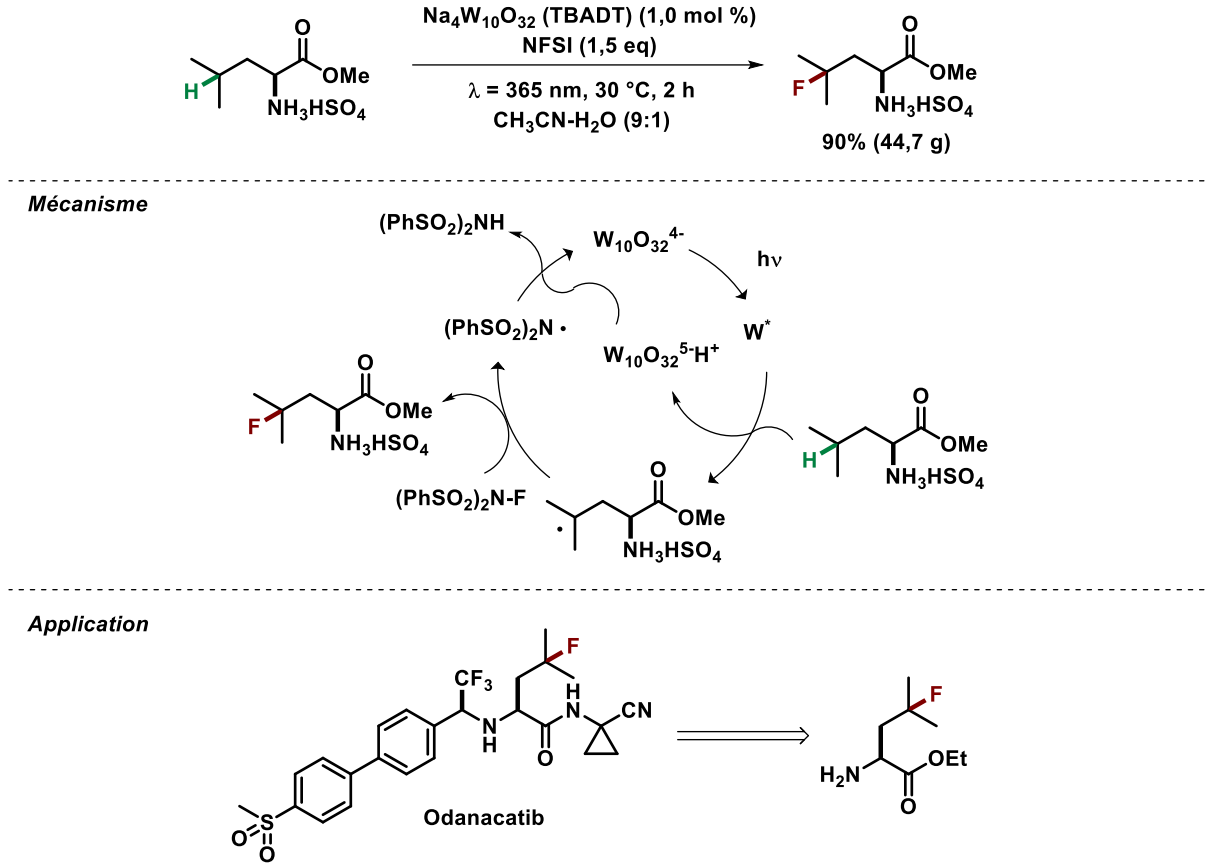


Figure 24 : Stratégie de C-H fluoration par photocatalyse du groupe de Britton

Cette méthodologie a pu être appliquée pour effectuer la ^{18}F-fluoration d'acides aminés libres et de peptides.[49,50] Le [^{18}F]NFSI développé par le groupe de Gouverneur a été utilisé. Les molécules obtenues sont de potentiels candidats comme agents de marquage au ^{18}F pour la tomographie par émission de positons.

Récemment, le groupe de Hamashima a décrit la fluoration de liaisons C*sp*^{3}-H sur des des dérivés de phtalimide avec du Selectfluor® sans photocatalyseur externe, ni additif. Ici, le phtalimide agit comme un photocatalyseur interne.[51] En effet, la méthode bien que

[49] Nodwell, M. B.; Yang, H.; Čolović, M.; Yuan, Z.; Merkens, H.; Martin, R. E.; Bénard, F.; Schaffer, P.; Britton, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (10), 3595–3598.
[50] Yuan, Z.; Nodwell, M. B.; Yang, H.; Malik, N.; Merkens, H.; Bénard, F.; Martin, R. E.; Schaffer, P.; Britton, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (39), 12733–12736.
[51] Egami, H.; Masuda, S.; Kawato, Y.; Hamashima, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20* (5), 1367–1370.

conduisant à de bons rendements et à une bonne sélectivité n'est pas compatible avec d'autres groupements protecteurs (Figure 25).

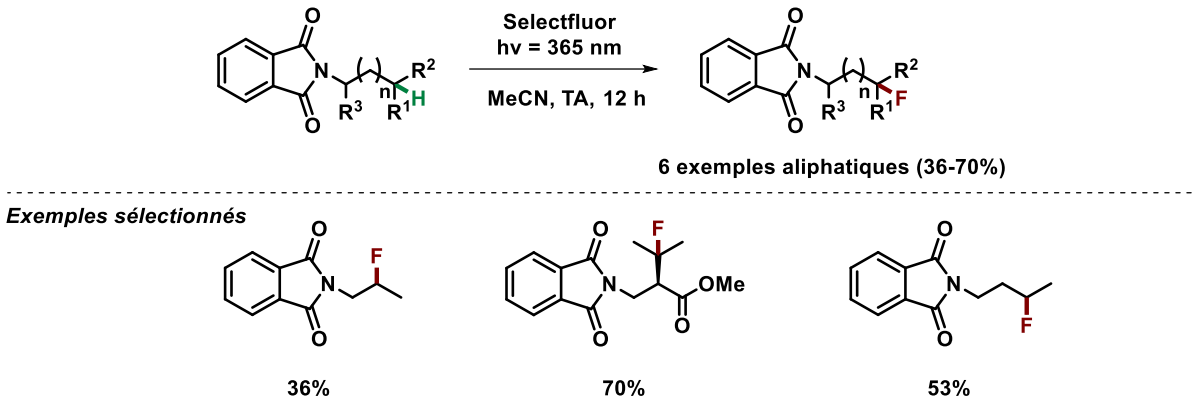


Figure 25 : Fluoration de liaisons Csp³-H désactivées par le groupe de Hamashima

Le groupe de Tan a développé une réaction photocatalytique appliquée à la fluoration de liaisons C*sp*^{3}-H basée sur l'utilisation du Selectfluor® et d'un photocatalyseur l'anthraquinone (AQN). Cette réaction est sélective de liaisons C*sp*^{3}-H riches en électrons du fait de la participation du radical cation Selecfluor® lors de l'abstraction de l'hydrogène. (Figure 26).[52]

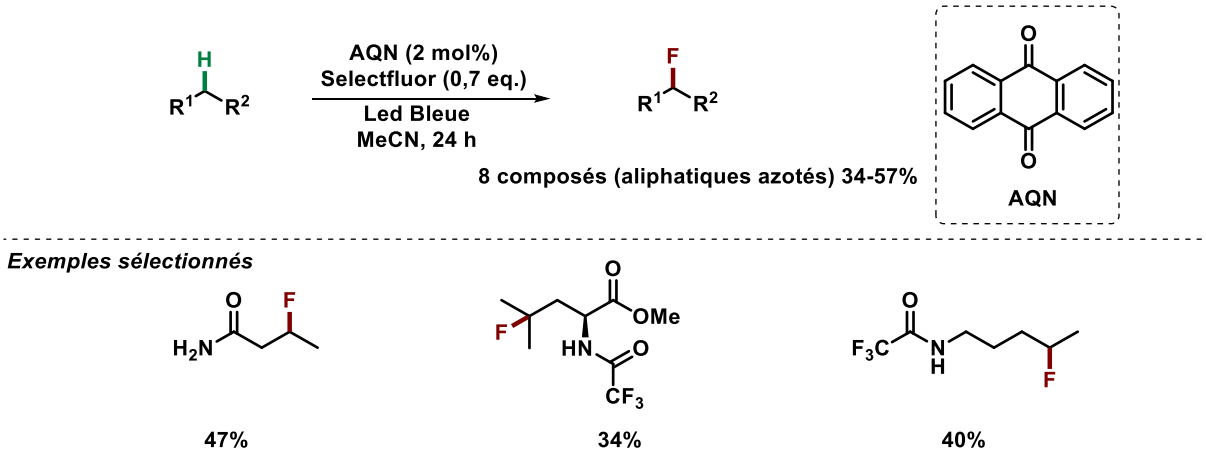


Figure 26 : Photofluoration d'amide à l'aide d'anthraquinone par le groupe de Tan

En 2018, le groupe de Leonori reporte une méthode photocatalytique permettant de fluorer sélectivement des liaisons C*sp*^{3}-H désactivées en partant de dérivés d'oximes pour obtenir des amides fluorés. Cette procédure a été développée en utilisant un catalyseur photocatalytique à base d'iridium, une source électrophile de fluor (Selectfluor®) et du

[52] Kee, C. W.; Chin, K. F.; Wong, M. W.; Tan, C.-H. *Chem Commun* **2014**, *50* (60), 8211–8214.

carbonate de césium comme base (Cs_2CO_3). Ainsi, la méthode a permis d'accéder à une grande variété de composés azotés fluorés en position *γ* ou *δ* (Figure 27).[53]

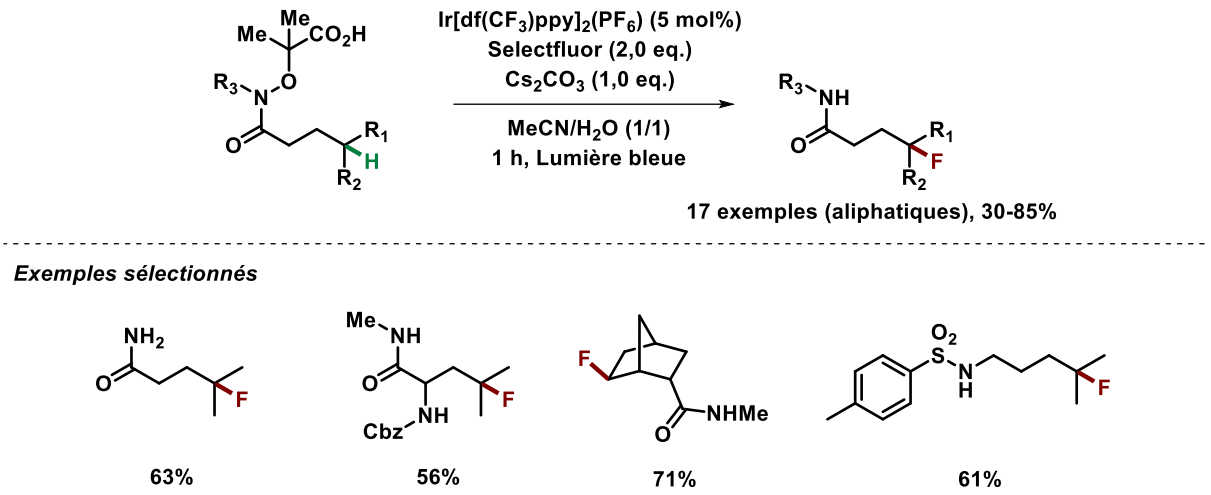


Figure 27 : Fluoration de liaisons Csp³ désactivées par le groupe de Leonori

Pour obtenir les molécules avec un fluor en position *γ*, le mécanisme passe par un transfert 1,5 d'hydrogène et par un transfert 1,6 d'hydrogène pour les positions *δ*. Tout d'abord, l'acide carboxylique réagit avec une base pour donner le carboxylate correspondant. Ce dernier réagit avec le photocatalyseur excité et après perte de CO_2 et d'acétone, un radical amidyle est obtenu. Après un transfert 1,5 d'hydrogène, le radical alkyle réagit avec la source de fluor électrophile pour donner le produit fluoré souhaité. Finalement, le radical Selectfluor® va réoxyder le photocatalyseur et ainsi le cycle est entretenu (Figure 29).

[53] Morcillo, S. P.; Dauncey, E. M.; Kim, J. H.; Douglas, J. J.; Sheikh, N. S.; Leonori, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (39), 12945–12949.

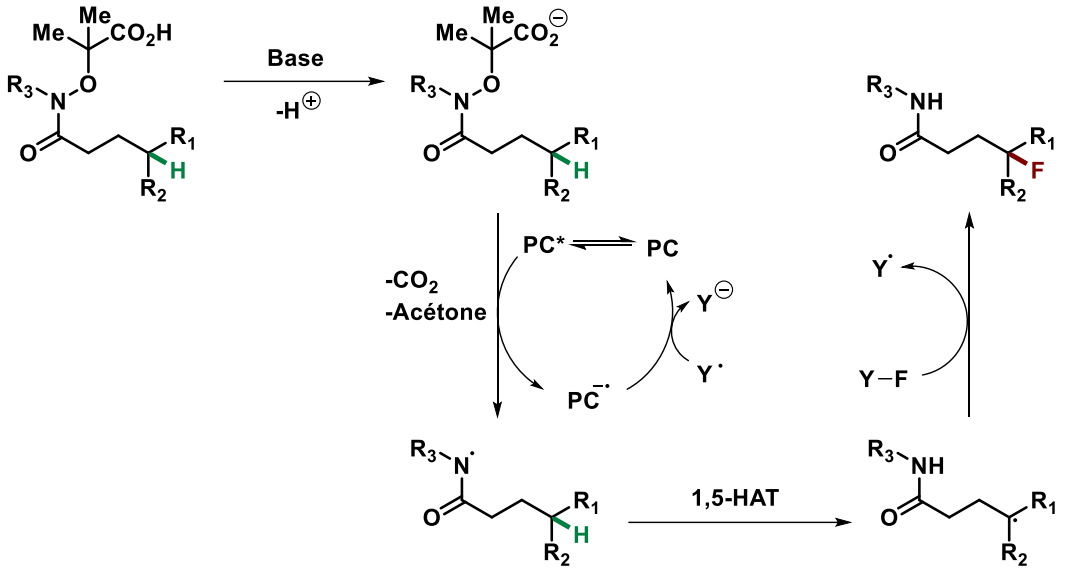


Figure 28 : Mécanisme de fluoration passant un transfert 1,5 d'hydrogène

En 2021, le groupe de Chen a développé une méthode pour fluorer sélectivement en position *δ* des liaisons C*sp*^{3}-H désactivées sur des sulfonamides en utilisant du Selectfluor® et un photocatalyseur à base de ruthénium. L'étude mécanistique suggère une oxydation de l'atome d'azote par le complexe de ruthénium préalablement excité, suivie d'une 1,5 HAT. Le radical alkyle formé est piégé par une source de fluor électrophile. Le sulfonamide fluoré est finalement obtenu (Figure 29).[54]

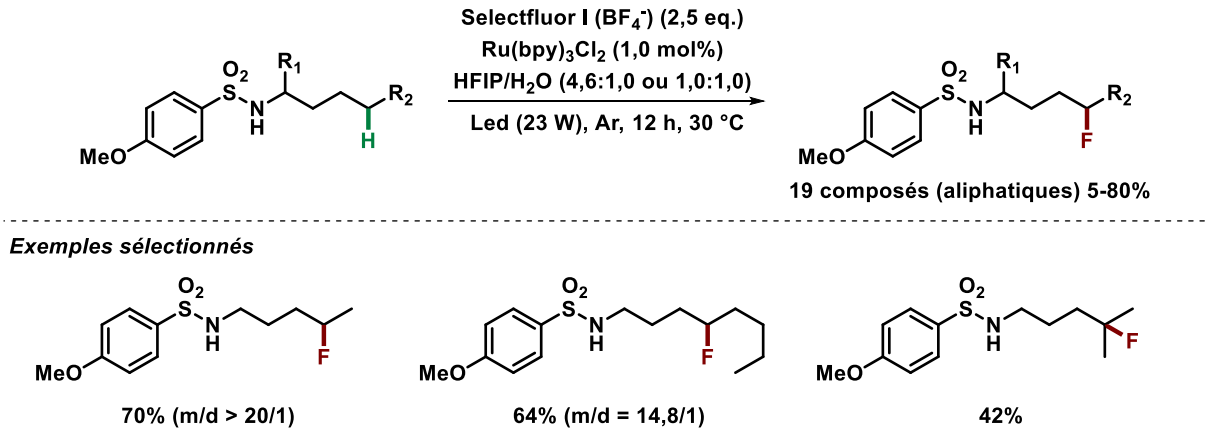


Figure 29 : Fluoration de sulfonamides par le groupe de Chen (m = monofluoration, d = difluoration)

[54] Deng, Z.; Zhao, Z.; He, G.; Chen, G. *Org. Lett.* **2021**, *23* (9), 3631–3635.

1.2.2. Fluoration de liaisons Csp^3-H par des sources de fluor nucléophile

La fluoration de liaisons Csp^3-H sur des composés aliphatiques par des porphyrines à base de manganèse a été décrite pour la première fois par le groupe de Groves. Cette méthode utilise des sources de fluor nucléophile qui sont appréciées pour leurs faibles coûts et leurs transpositions possibles en radiochimie ^{18}F. Cette stratégie s'inspire des réactions d'halogénation par des enzymes métalliques. Elle est appliquée à la C-H fluoration et à la C-H ^{18}F-radiofluoration de composés aliphatiques.[55]

Un mécanisme général de ce type de réaction est présenté Figure 30. L'espèce active oxoMn(V)-F est formée à partir du précatalyseur Mn(III)Cl, d'une source de fluor (AgF) et du iodosobenzène comme oxydant. Cette espèce abstrait un hydrogène du substrat de départ pour former un centre carboné radicalaire et le complexe Mn(IV)OH. Après un échange de ligand OH/F sur le manganèse, l'espèce Mn(IV)F_2 transfère un des atomes de fluor sur l'espèce radicalaire, le produit fluoré est ainsi formé.

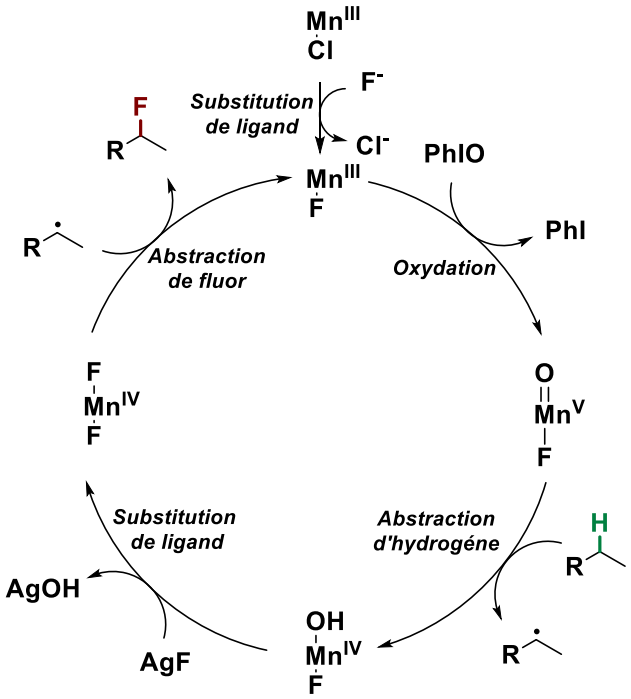


Figure 30 : Schéma général pour la C-H fluoration de composés aliphatiques avec des porphyrines à base de manganèse

[55] Matthews, M. L.; Neumann, C. S.; Miles, L. A.; Grove, T. L.; Booker, S. J.; Krebs, C.; Walsh, C. T.; Bollinger, J. M. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2009**, *106* (42), 17723–17728.

Le premier exemple sur un composé azoté aliphatique a été décrit par le groupe de Groves en 2012. Un amide désactivé a été fluoré en position *γ* avec un rendement de 51% en utilisant une porphyrine de manganèse dans des conditions optimisées (Figure 31).[56]

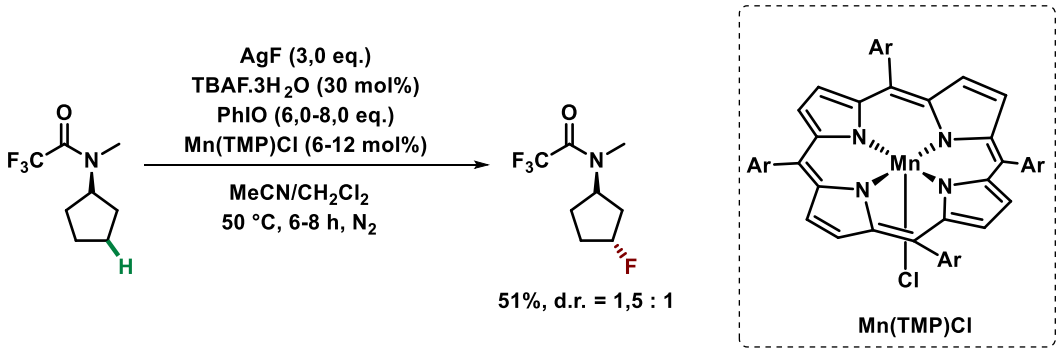


Figure 31 : Fluoration d'une liaison Csp³-H d'un amide par une porphyrine de Groves

Groves et ses collaborateurs ont développé cette technologie pour effectuer du marquage ^{18}F sur des composés azotés aliphatiques bioactifs de manière sélective malgré les nombreuses liaisons C*sp*^{3}-H désactivées et fonctions présentes (Figure 32).[57]

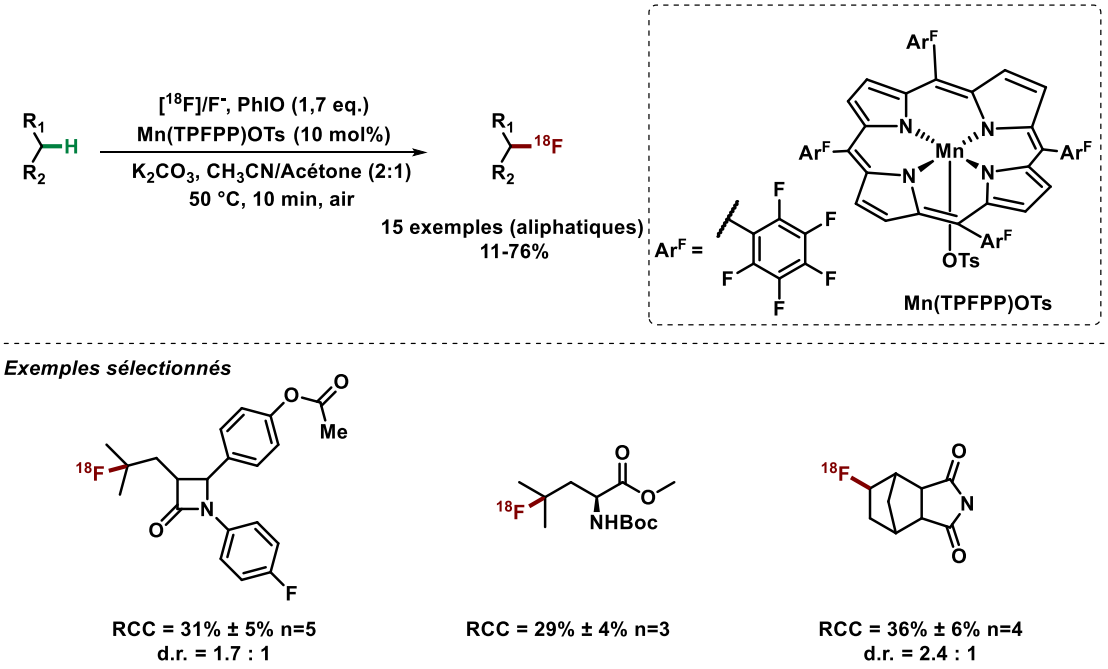


Figure 32 : ^{18}F-Fluoration de composés aliphatiques azotés ayant une activité biologique (RCC : conversion radiochimique, n = nombre d'itération)

[56] Liu, W.; Huang, X.; Cheng, M.-J.; Nielsen, R. J.; Goddard, W. A.; Groves, J. T. *Science* **2012**, *337* (6100), 1322–1325.

[57] Liu, W.; Huang, X.; Placzek, M. S.; Krska, S. W.; McQuade, P.; Hooker, J. M.; Groves, J. T. *Chem. Sci.* **2018**, *9* (5), 1168–1172.

Récemment, le groupe de Muñiz a reporté une méthode de fluoration sur des sulfamides et sulfonamides par catalyse à l'iode hypervalent. Ici, la source de fluor utilisée est nucléophile ($NEt_3.3HF$). Le mécanisme proposé dans la publication fait état de deux intermédiaires clés possibles : le premier est un carbocation situé au pied du motif isopropyle, le second intermédiaire possède un bon groupe partant sous la forme d'un iode hypervalent, toujours au pied du motif isopropyle. Dans les deux cas, il est nécessaire d'avoir une source de fluor nucléophile pour obtenir le produit fluoré (Figure 33).[58]

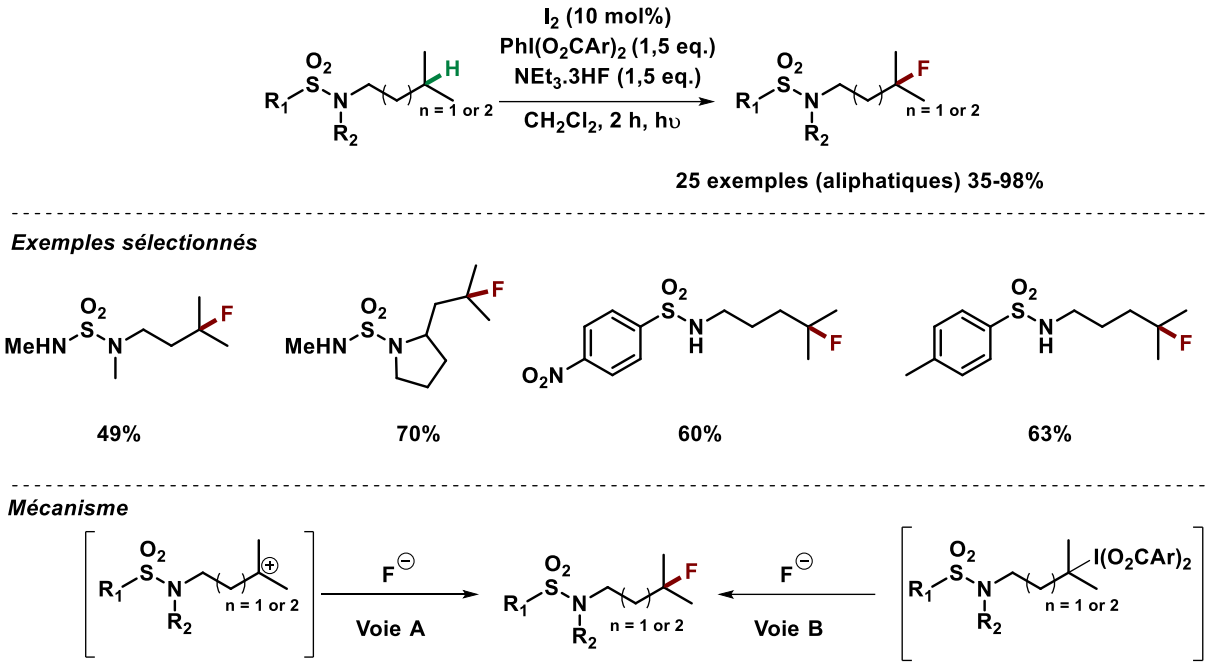


Figure 33 : Fluoration de liaisons Csp^3-H désactivées par le groupe de Muñiz (Ar = 3-chlorobenzène)

L'état de l'art décrit précédemment montre qu'il y a un intérêt à développer une méthode complémentaire de fluoration de liaisons C*sp*^{3}-H sur des composés azotés aliphatiques en utilisant une source de fluor nucléophile. En effet, seulement deux méthodes utilisent des ions fluorures comme source de fluor. De plus, selon les auteurs précédemment cités, les sources de fluor nucléophile présentent plusieurs avantages vis-à-vis de leurs analogues électrophiles :

- Un faible coût.
- Peu de problèmes de solubilité.

[58] Bafaluy, D.; Georgieva, Z.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (34), 14241–14245.

- Une compatibilité avec des groupements riches en électrons.
- Très peu de produits secondaires.
- Application en radiochimie ^{18}F.

Dans ce contexte, l'objectif des travaux qui vont suivre visent à utiliser le potentiel de la chimie superacide pour proposer une stratégie de fluoration de liaisons Csp^3-H utilisant une source de fluor nucléophile comme alternative aux méthodes de fluoration décrites précédemment.

2. Les milieux superacides

2.1. Généralités

Le terme « superacide » est apparu pour la première fois en 1927 dans un article publié par Conant et Hall.[59] Ce n'est pourtant que dans les années 1960 que le terme a été réutilisé par le professeur George Olah. Par la suite, Gillespie proposa une définition pour les superacides de Brønsted : « *tout milieu plus acide que l'acide sulfurique à 100% est considéré comme un superacide* ».[60] Cette définition est complétée par le professeur George Olah pour les acides de Lewis : « *tout milieu plus acide que le chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) est considéré comme un superacide* ».

Ces milieux ont été utilisés pour étudier les systèmes cationiques comme les carbocations, qui peuvent posséder dans ces milieux une longue durée de vie. Ils ont ainsi pu être observés notamment par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.[61] La forte contribution de George A. Olah dans ce domaine lui a valu le prix Nobel de chimie en 1994.

Contrairement aux milieux aqueux, l'acidité des milieux superacides ne peut pas être déterminée par la concentration en ion $[H_3O^+]$.[62] La fonction de Hammet H_0, qui caractérise l'acidité des milieux acides très forts ou superacides est déterminée par l'Équation 1, où B est une base faible.

$$H_0 = pK_{BH^+} - log\frac{[BH^+]}{[B]}$$

Équation 1: Fonction d'acidité de Hammet

Les milieux sont dits « superacides » lorsque la valeur de H_0 est inférieure à -12, cette limite correspondant à la valeur de H_0 pour l'acide sulfurique pur.

Ainsi, une très large gamme de superacides peut être obtenue, des superacides de Brønsted, des superacides de Lewis et des combinaisons des deux. La Figure 34 présente une large gamme de superacides avec leurs valeurs H_0 associés.

[59] Hall, N. F.; Conant, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49* (12), 3047–3061.
[60] Gillespie, R. J.; Peel, T. E.; Robinson, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (20), 5083–5087.
[61] *G. K. S. Prakash , P. v. R. Schleyer, Stable Carbocation Chemistry , 1997, John Wiley and Sons ; New York*.
[62] *G. A. Olah, K. S. Prakash, A. Moln ar, J. Sommer, Superacid chemistry , 2009, 2nd Edition John Wiley and Sons ; New York*.

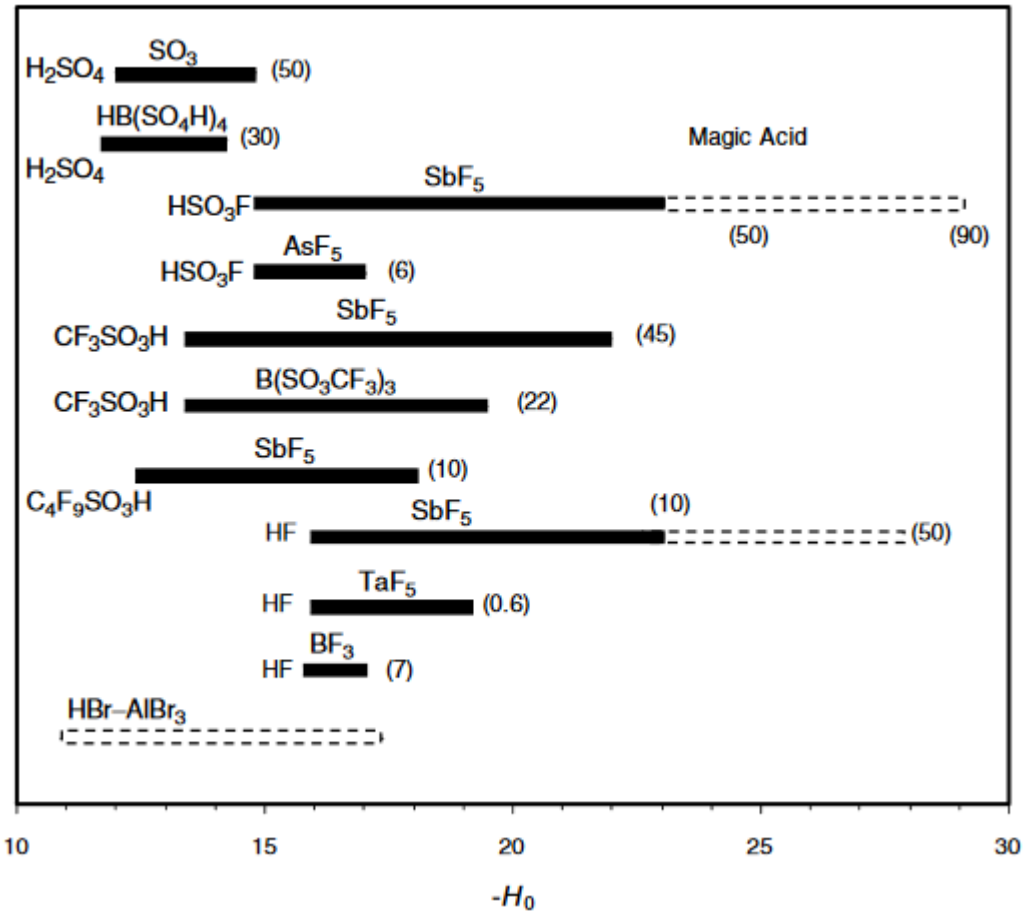


Figure 34 : Gammes d'acidité pour différents superacides. Les barres pleines sont obtenues par mesures expérimentales grâce à des indicateurs et celles en pointillés sont des valeurs estimées par mesures cinétiques. Entre parenthèses est indiqué le pourcentage molaire de l'acide de Lewis.

Au laboratoire, la chimie développée se base principalement sur l'utilisation de trois superacides, l'acide trifluorométhanesulfonique (CF_3SO_3H), l'acide fluorhydrique pur (HF) et l'acide fluoroantimonique (HF/SbF_5). Les deux derniers seront plus particulièrement étudié dans la suite du manuscrit.

2.2. Acide fluorhydrique

L'acide fluorhydrique anhydre (HF) est un superacide caractérisé par une valeur de H_0 de -15, sous sa forme liquide. Il est constitué de polymères de molécule de HF reliées entre elles par des fortes liaisons hydrogène. Ces polymères sont constitués en moyenne de 7

molécules de HF avec des chaînes coudées et une ramification relativement faible (8%) (Figure 35).[63]



Figure 35 : Structure 3D de HF anhydre déterminée par calcul Monte Carlo modeling.

2.3. Mélange HF/SbF_5

Le milieu HF/SbF_5 est le milieu superacide liquide le plus fort connu à ce jour. Il a l'avantage de permettre d'obtenir une des plus larges gammes d'acidité, avec un H_0 variant entre -15 (pour HF pur) et -24 en fonction de la concentration de SbF_5 dans le mélange.

Dans ce mélange, des complexes anioniques d'antimoine sont formés et conduisent à l'ionisation d'HF. Bonnet et Masherpa ont étudiés la nature de ces complexes.[64] Ils ont démontré que pour une faible concentration de SbF_5, l'espèce SbF_6^- est majoritaire, alors que pour une forte concentration de SbF_5, l'espèce $Sb_2F_{11}^-$ est majoritaire (Figure 36).

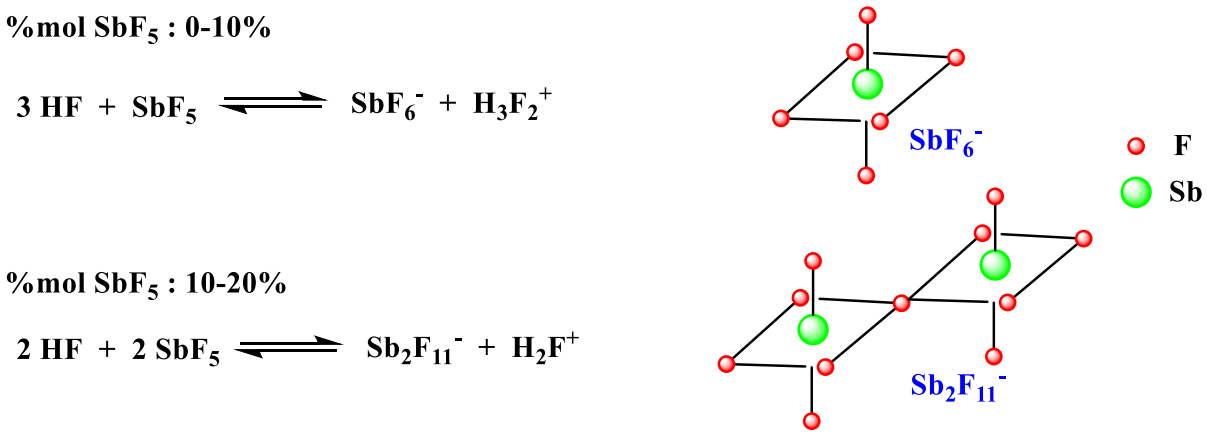


Figure 36 : Espèces majoritaires dans le milieu HF/SbF_5 en fonction de la concentration en SbF_5

[63] McLain, S. E.; Benmore, C. J.; Siewenie, J. E.; Urquidi, J.; Turner, J. F. C. *Angew. Chem.* **2004**, *116* (15), 1986–1989.
[64] Bonnet, B.; Mascherpa, G. *Inorg. Chem.* **1980**, *19* (3), 785–788.

L'acidité et la très faible nucléophilie des milieux superacides est telle qu'elle permet de générer des cations stables ou polyprotonés.

2.4. Carbocations

Dans la chimie des carbocations, on distingue deux catégories (Figure 37) : [65]

- Les ions carbénium qui sont caractérisés par une géométrie plane trigonale lorsqu'ils ne sont pas soumis à un encombrement stérique ou structural et un carbone central hybridé sp^2 qui est déficient en électrons.
- Les ions carbonium qui sont des intermédiaires pour la formation des ions carbénium. Ils sont définis comme des ions hypercoordinés, c'est-à-dire possédant 8 électrons de valence.

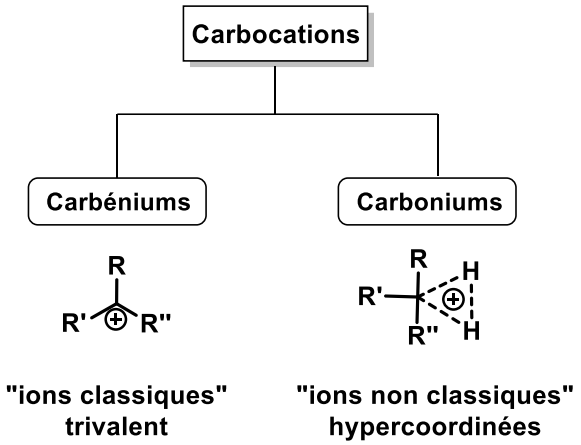


Figure 37 : Classification des carbocations

En 1967, Olah a montré qu'en milieu superacide, le proton est suffisamment fort pour activer des liaisons Csp^3-H d'alcanes.[66] En effet, l'ion carbénium correspondant a été observé par analyse spectroscopique RMN. Pour expliquer la formation de ce dernier, il faut se référer au concept de σ-basicité de Olah. La liaison σ se comporte comme une base et peut partager ses électrons avec le proton du milieu pour former un intermédiaire carbonium à trois centres et deux électrons (Figure 38).[67] Récemment, une étude théorique de Peter Dinér propose une voie alternative pour expliquer l'activation de liaison C-H en

[65] Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (3), 808–820.
[66] Olah, G. A.; Lukas, Joachim. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (18), 4739–4744.
[67] Sommer, J.; Bukala, J. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26* (7), 370–376.

milieu superacide, elle passerait par un état de transition sans la formation de l'ion carbonium.[68]

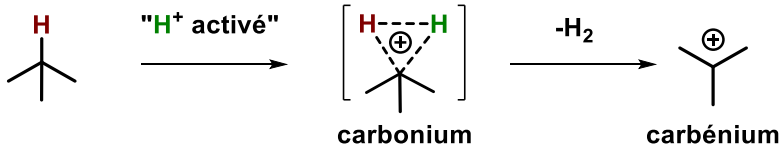


Figure 38 : Réaction d'activation d'alcanes par protonation

L'activation de liaisons C-H en milieu superacide peut également être réalisée grâce à des électrophiles activés ou « superélectrophiles ».

2.5. Superélectrophile

Le concept d'électrophile est défini par Ingold comme une espèce déficiente en électron. En milieu superacide, la formation d'une charge supplémentaire sur un composé électrophile monocationique résultant d'une protonation supplémentaire par le milieu ou d'une complexation avec l'acide de Lewis est possible, ceci conduisant à une espèce réactive dite « superélectrophile ».

L'espèce polycationique ou superélectrophile ainsi obtenue peut réagir avec de faibles nucléophiles tels que des ions fluorures solvatés du milieu ou des aromatiques peu nucléophiles.

Il existe différentes classes de superélectrophiles qui peuvent être classés en 2 catégories :

- Les superélectrophiles *« distoniques »* qui possèdent des charges portées par des atomes différents et distants d'au moins deux atomes (Figure 39).
- Les superélectrophiles *« gitoniques »* qui peuvent être *géminaux* avec un même carbone qui porte les deux charges, *vicinaux* ou deux atomes différents sont chargés et reliés directement l'un à l'autre et les *1,3-dications* où les charges sont séparées par un atome (Figure 39).

[68] Dinér, P. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116* (40), 9979–9984.

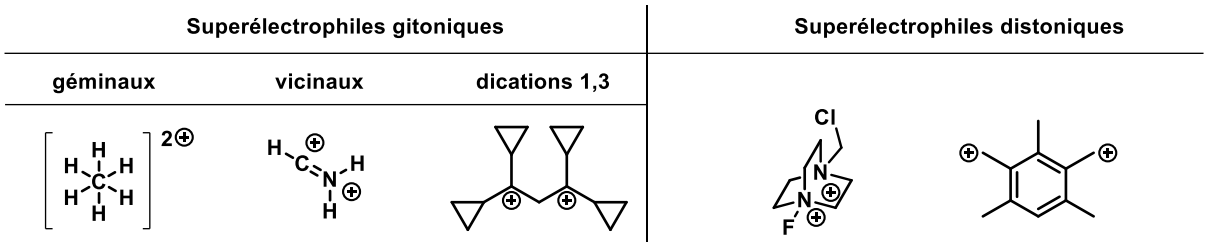


Figure 39 : Exemples de superélectrophiles[69,70,71,72]

Dans la suite de cette étude, nous nous focaliserons sur les superélectrophiles de type ammonium-carbénium qui sont des intermédiaires clés pour la synthèse de dérivés azotés fluorés en milieu superacide.

Par exemple, au laboratoire la fluoration de dérivés d'anilines a été réalisée en milieu superacide. Ici, la double protonation du substrat de départ conduit à un superélectrophile de type ammonium-carbénium. Malgré le caractère très peu nucléophile des ions fluorures du milieu superacide (SbF_6^- ,$Sb_2F_{11}^-$,…), la proximité de la charge de l'ion ammonium rend le carbocation très électrophile permettant sa fluoration (Figure 40).[73]

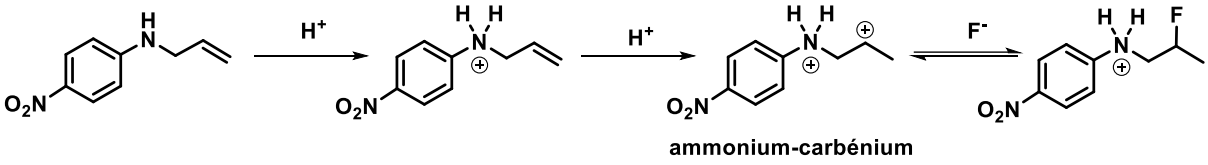


Figure 40 : Hydrofluoration de dérivés d'anilines en milieu superacide

2.6. Activation de liaisons Csp^3-H à l'aide d'un superélectophile en milieu superacide

Dans les années 1990, le groupe de Sommer a étudié le système $HF/SbF_5/CCl_4$ pour réaliser la carbonylation du propane. Dans les conditions optimisées, l'oxocarbénium correspondant a été observé avec une conversion de 50%. Ce dernier provient de la réaction entre le monoxyde de carbone et l'ion carbénium qui a été activé par le mélange $HF/SbF_5/CCl_4$. En l'absence de CCl_4, il n'y a pas de conversion. Ce n'est donc pas le proton du

[69] Lammertsma, K.; Olah, G. A.; Barzaghi, M.; Simonetta, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104* (24), 6851–6852.
[70] Sato, Y.; Yato, M.; Ohwada, T.; Saito, S.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (11), 3037–3043.
[71] Olah, G. A.; Reddy, V. P.; Rasul, G.; Surya Prakash, G. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (43), 9994–9998.
[72] Olah, G. A.; Shamma, T.; Burrichter, A.; Rasul, G.; Prakash, G. K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (14), 3407–3408.
[73] Compain, G.; Bonneau, C.; Martin-Mingot, A.; Thibaudeau, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (9), 4463–4472.

mélange superacide qui active la liaison C-H mais une espèce réactive provenant de CCl_4 (Figure 41). [74]

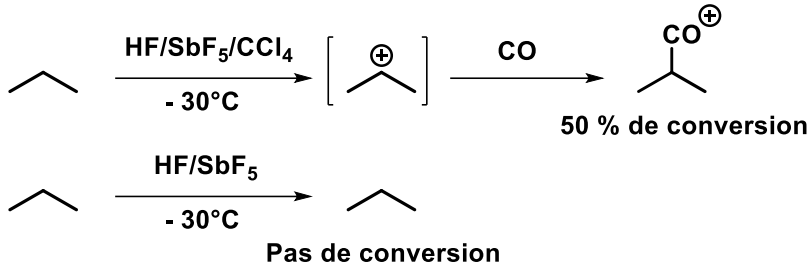


Figure 41 : Carbonylation du propane en milieu superacide

Le tétrachlorure de carbone est connu pour réagir avec SbF_5 pour former le cation trichlorométhyle « CCl_3^+ ».[75] Sommer a montré que la réactivité des dérivés chlororométhylés suit l'ordre suivant : CCl_3^+ > $CHCl_2^+$ >> CH_2Cl^+, cette observation est surprenante. Pour chaque atome de chlore supplémentaire les carbocations correspondants sont d'autant plus stabilisés (par effet mésomère donneur), l'espèce la plus stable « CCl_3^+ » devrait donc être théoriquement la moins réactive, or elle ne l'est pas. Pour l'expliquer, Olah suggère une seconde activation de l'espèce « CCl_3^+ », soit par complexation avec SbF_5 ou soit par protonation pour conduire à un superélectrophile très réactif capable d'activer des liaisons C-H : le tricholorométhyle dication ou « CCl_3^+ activé» (Figure 42).[76]

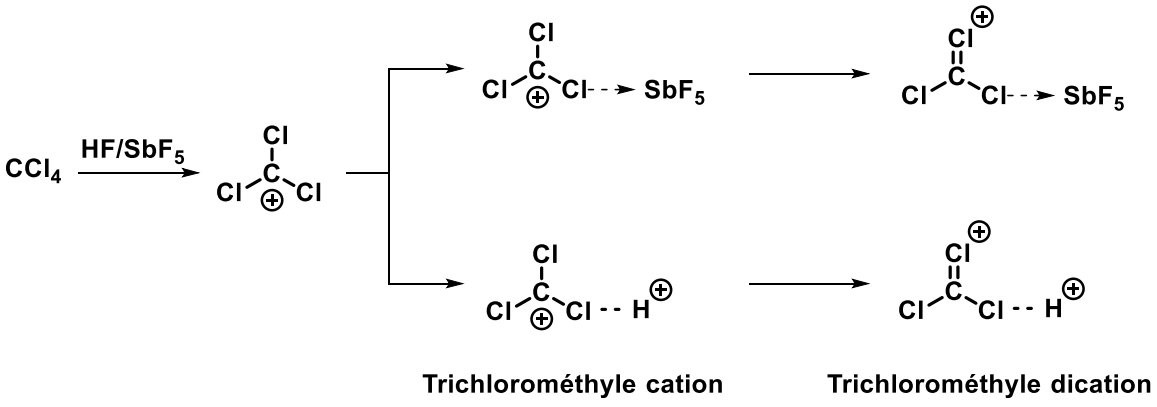


Figure 42 : Formation du superélectrophile « CCl_3^+ activé »

[74] Culmann, J.-C.; Simon, M.; Sommer, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, No. 16, 1098–1100.
[75] Vancik, H.; Percac, K.; Sunko, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (20), 7418–7419.
[76] Olah, G. A.; Rasul, G.; Yudin, A. K.; Burrichter, A.; Chistyakov, A. L.; Stankevich, I. V.; Akhrem, I. S.; Gambaryan, N. P.; Vol'pin, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (6), 1446–1451.

Ce superélectrophile activé va s'insérer dans une liaison C-H pour former un ion carbonium qui va conduire après perte de chloroforme à un ion carbénium (Figure 43).

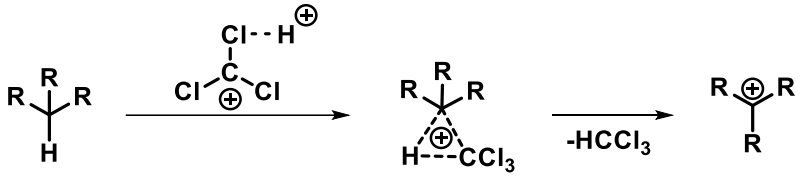


Figure 43 : Formation d'ion carbénium par activation superélectrophile avec « CCl_3^+ activé »

Un exemple d'activation de liaisons Csp^3-H par l'utilisation de CCl_3^+ activé est la synthèse de la vinflunine à partir de la vinolrebine. La vinflunine (Javlor™) découverte au laboratoire par le professeur J-C. Jacquesy est un anticancéreux utilisé pour traiter le cancer de la vessie.

Il a été montré que la réaction passe par la formation d'un dérivé chloré qui après activation de la liaison Csp^3-H conduit à un ion α-chlorenium, qui part suite de réactions de fluoration et d'échange chlore-fluor donne le composé difluoré analogue (Figure 44).[77]

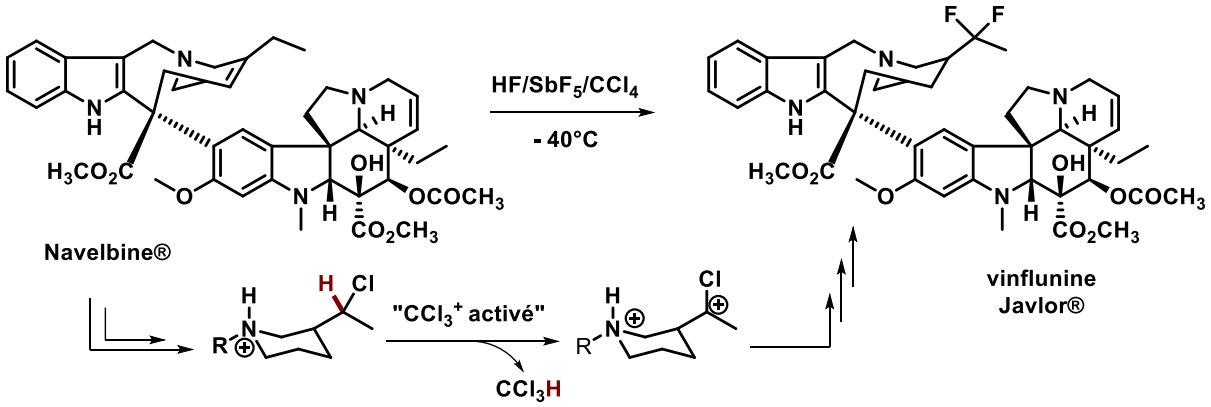


Figure 44 : Synthèse de la vinflunine en milieu superacide

Fort de ces résultats antérieurs, l'objectif de cette étude vise à effectuer la fluoration de liaisons Csp^3-H de dérivés azotés aliphatiques en milieu superacide à l'aide de CCl_4 et d'évaluer la sélectivité et le potentiel de cette réaction.

[77] Fahy, J.; Duflos, A.; Ribet, J.-P.; Jacquesy, J.-C.; Berrier, C.; Jouannetaud, M.-P.; Zunino, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (36), 8576–8577.

3. Résultats et discussions

3.1. Résultats préliminaires du laboratoire

En se basant sur les travaux de Sommer,[67] des méthodes de fluoration de liaisons Csp^3-H sur des chaînes alkyles possédant une fonction amide, cétone, imine et nitrile ont été développées au laboratoire en utilisant le système $HF/SbF_5/CCl_4$.[78,79] Par exemple pour l'amide, l'activation puis l'isomérisation de la chaîne conduit à la formation de produits fluorés et hydroxylés avec des rendements respectifs de 10 et 55% (Figure 45).

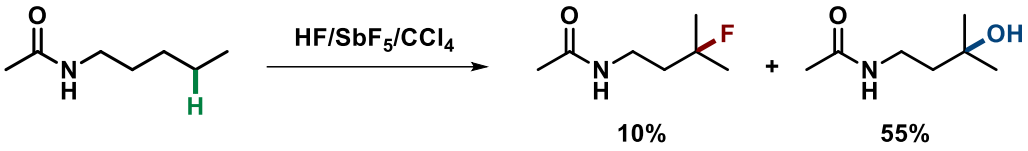


Figure 45 : Réactivité d'un amide dans les conditions $HF/SbF_5/CCl_4$

Pour comprendre cette réactivité, un mécanisme est proposé. Après protonation de la fonction en milieu HF/SbF_5, la liaison la plus riche en électrons, éloignée de la fonction protonée réagit avec le superélectrophile pour former un ion carbonium intermédiaire qui va donner l'ion carbénium secondaire correspondant.[80] Ce dernier va s'isomériser en un ion tertiaire plus stable, qui peut être piégé par les ions fluorures pour conduire à un intermédiaire fluoré protoné. Des travaux ont montré que le carbocation tertiaire et l'intermédiaire fluoré sont en équilibre dans le milieu. Ainsi, le produit fluoré est obtenu après hydrolyse de l'intermédiaire correspondant, le composé hydroxylé étant obtenu suite à l'hydrolyse de l'ion carbénium (Figure 46).

[78] Martin, A.; Jouannetaud, M.-P.; Jacquesy, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (17), 2967–2970.
[79] Thibaudeau, S.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Jacquesy, J. C. *Tetrahedron* **2002**, *58* (33), 6643–6649.
[80] Gillespie, R. J.; Birchall, T. *Can. J. Chem.* **1963**, *41* (1), 148–155.

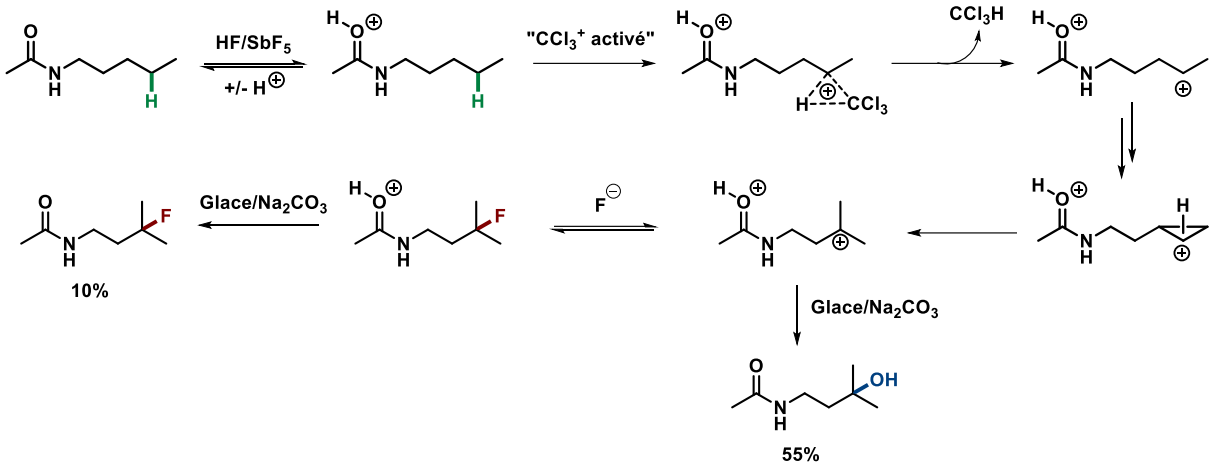


Figure 46 : Mécanisme proposé pour l'activation de liaisons Csp^3-H en milieu superacide en présence de CCl_4

Des résultats similaires ont été observés pour des fonctions nitriles, imines et cétones, les ions secondaires générés par activation C*sp*^{3}-H en milieu HF/SbF_5 et en présence de CCl_4, s'isomérisent systématiquement en ion tertiaire plus stable. Ainsi, la génération du carbocation directement sur une position tertiaire devrait permettre d'éviter l'étape d'isomérisation qui peut conduire à des réactions secondaires sur des composés plus élaborés.

De plus, les travaux précédents ne conduisent qu'à de modestes rendements en composés fluorés, les ions fluorures étant complexés par SbF_5, ils sont faiblement nucléophiles. Comme suggéré par Klumpp, la difficulté d'un nucléophile faible à substituer ce type de cation peut être directement corrélée au caractère électrophile du dication formé.[81] Ainsi, la diminution de la distance entre la charge et l'ion carbénium pourrait exalter le caractère électrophile de ce dernier, favorisant la fluoration et défavorisant l'équilibre avec la forme cationique.

Dans ce contexte, ce projet vise à activer des liaisons C*sp*^{3}-H de composés azotés à l'aide du système HF/SbF_5/CCl_4. Le fort caractère électrophile du dication ammonium-carbénium généré devrait permettre de piéger les ions fluorures sous forme complexée du milieu HF/SbF_5 (Figure 47).

[81] Naredla, R. R.; Klumpp, D. A. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (9), 6905–6948.

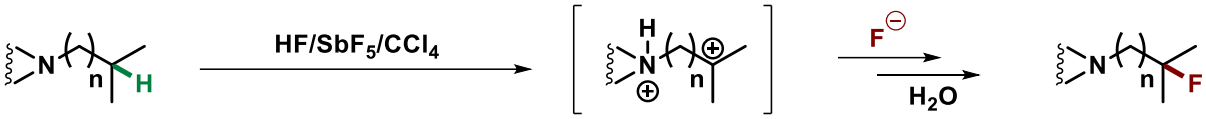
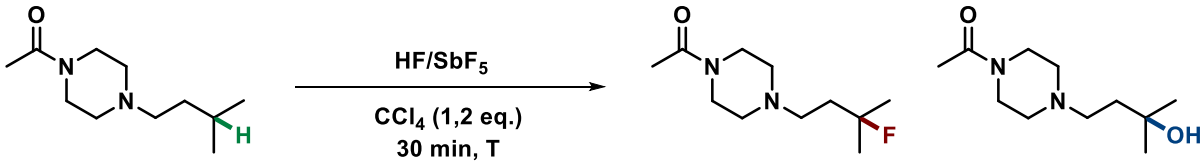


Figure 47 : Objectif du projet

3.2. Optimisation des conditions opératoires

La *N*-acétyl-*N*-isopentylpipérazine **1.1a** a été choisie comme substrat modèle et a été soumise aux conditions superacides afin d'optimiser la réaction (Tableau 5).

Tableau 5 : Optimisation de la réaction d'activation/fluoration



1.1a **1.2a** **1.3a**

Entrée	Acidité (mol % SbF_5)[a]	T (°C)	Produits Rdt[b] (% RMN ^1H)[c]
1	4	-20	**1.2a** (0%), **1.3a** (0%)
2[d]	12	-20	**1.2a** (23%), **1.3a** (2%)
3[d]	12	-40	**1.2a** (25%), **1.3a** (0%)
4	22	-20	**1.2a** (62%), **1.3a** (25%)
5	22	0	**1.2a** (58%), **1.3a** (30%)
6	22	-40	**1.2a** 55% (62%), **1.3a** 18% (25%)
7[e]	22	-40	**1.2a** (0%), **1.3a** (0%)
8[f]	22	-40	**1.2a** 69% (100%), **1.3a** (0%)

[a] Le pourcentage molaire de SbF_5 est calculé à partir du rapport volumique de HF et de SbF_5 (Ex : HF/SbF_5 (v/v ; 7/1) correspond à 4 mol% SbF_5. [b] Produit isolé par flash chromatographie sur gel de silice. [c] Les pourcentages correspondent au ratio des produits calculé par analyse RMN ^1H du brut réactionnel. [d] 25% de conversion calculé par analyse RMN ^1H du brut réactionnel. [e] Sans CCl_4. [f] Après réaction, HF/Pyr (70/30, v/v) a été ajouté et le milieu reste sous agitation pendant 1 h à la même température.

A basse acidité (4 mol% SbF_5) aucune réaction n'est observée (Tableau 5, entrée 1). L'acidité du milieu n'est certainement pas suffisante pour permettre l'activation de CCl_4 et en conséquence, l'activation de la liaison C-H. Pour une acidité de 12 mol% SbF_5 à -20 °C, la liaison Csp^3-H est activée pour conduire aux produits fluoré **1.2a** et hydroxylé **1.2b** avec une conversion de 25% (Tableau 5, entrée 2).

Pour les mêmes conditions avec une température de -40 °C, le produit fluoré **1.2a** est le seul observé avec une faible conversion (Tableau 5, entrée 3). Dans le but de favoriser l'activation, l'acidité a été augmentée jusqu'à 22 mol% SbF_5, le produit fluoré **1.2a** devient majoritaire. Cependant, le ratio produit fluoré/produit hydroxylé demeure constant, quelques soient les conditions réactionnelles utilisées (Tableau 5, entrées 4-6).

En l'absence de CCl_4, à cette même acidité, aucune réaction n'a lieu. Dans ces conditions, le proton « superacide » seul ne permet pas d'activer la liaison Csp^3-H au pied de l'isopropyle, cette dernière est trop fortement désactivée par l'ion ammonium voisin. Ceci confirme la nécessité d'un superélectrophile pour activer la liaison C-H (Tableau 5, entrée 7).

Finalement, la réaction est réalisée en présence de CCl_4 et avec ajout dans le milieu réactionnel de l'agent de fluoration HF/Pyr, le produit fluoré **1.2a** peut être obtenu exclusivement avec un rendement isolé de 69% (Tableau 5, entrée 8).

Ainsi, les conditions optimisées sont : HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) avec 1,2 équivalents de CCl_4 pendant 30 min à -40 °C. Pour obtenir sélectivement le produit fluoré, le réactif d'Olah est ajouté après 30 min de réaction et le mélange réactionnel est laissé sous agitation 1 h à la même température.

3.3. Etude mécanistique (RMN in situ)

3.3.1. Généralités

Le mécanisme de la réaction postulé est identique à celui présenté Figure 46. Néanmoins, des études RMN *in situ* à basse température ont été réalisées pour confirmer la présence des ions postulés.

En milieu superacide, les composés cationiques peuvent être stables du fait de la faible nucléophilie des contre-ions. La durée de vie de ces espèces peut donc être considérablement augmentée.

Au laboratoire, cette méthode est utilisée pour observer des intermédiaires de réactions et ainsi mieux comprendre les mécanismes mis en jeu. Pour ce faire, le composé de départ est dissous dans le mélange superacide à la température de réaction. Une fraction du mélange est introduit dans un tube en Téflon® qui est inséré dans un tube RMN en verre. Le tube est ensuite mis dans un Dewar refroidi à la température de réaction pour le

transport jusqu'à un spectromètre Brucker 400 MHz qui est lui aussi refroidi à la température de réaction. (Figure 48).



Figure 48 : Procédure pour la RMN in situ en milieu superacide

3.3.2. Etude RMN *in situ*

Tout d'abord, le comportement de CCl_4 dans le milieu HF/SbF_5 a été évalué. Pour réaliser cette expérience, un volume de 64 µL de CCl_4 est ajouté dans un mélange de 1 mL HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) à -40 °C. (Figure 49).

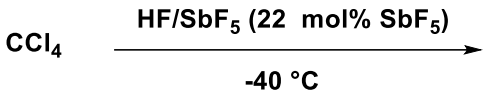


Figure 49 : Réactivité de CCl_4 en milieu HF/SbF_5

Aucune espèce n'est détectée en RMN ^{1}H. Le spectre RMN ^{13}C montre la présence de deux espèces (Figure 50) :

- Un singulet à 235,5 ppm qui correspond à l'ion CCl_3^+, en accord avec les données de la littérature.[75]
- Un triplet à 123,9 ppm avec une constante de couplage de 322,3 Hz, ce dernier correspondrait à la formation du Freon-12 en solution (dichlorodifluorométhane).

L'espèce cationique « CCl_3^+ activé » n'a pas été observée, la durée de vie de cet intermédiaire doit être très courte, son observation n'est pas possible dans nos conditions.

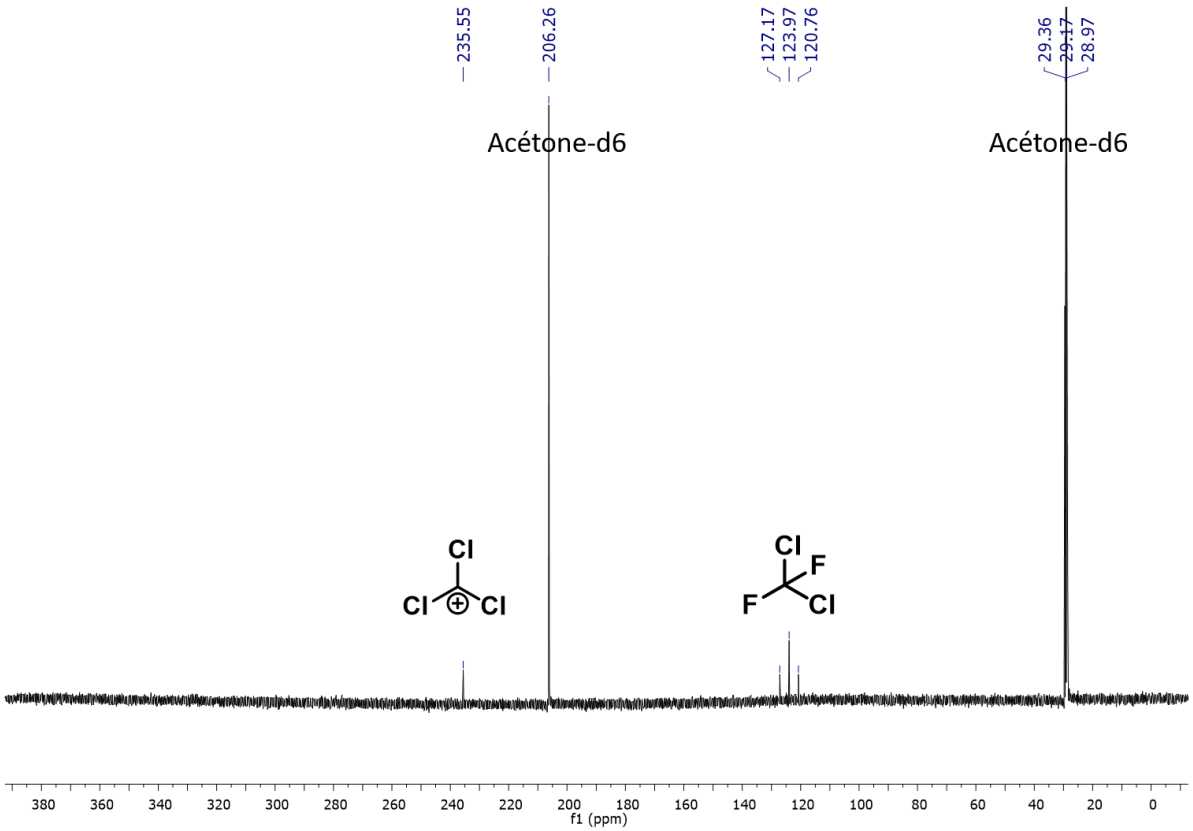


Figure 50 : Spectre RMN ^{13}C in situ de CCl_4 dans HF/SbF_5 à -40 °C

Le dication ammonium-carbénium qui a été postulé (Figure 47) est l'intermédiaire clé du mécanisme. Afin de l'observer, l'isopentylamine a été soumis aux conditions superacides. Ce substrat a été choisi afin de minimiser la formation d'espèces polycationiques secondaires qui pourraient compliquer l'analyse. L'isopentylamine (200 µL) est introduite dans un réacteur en Téflon® contenant : 1 mL de HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) et 167 µL de CCl_4 à -40 °C (Figure 51).

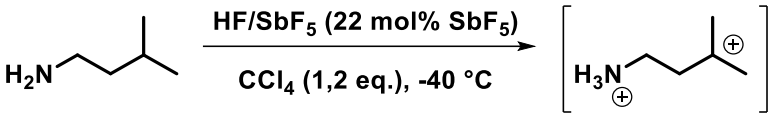


Figure 51 : Réactivité de l'isopentylamine en milieu superacide

En RMN ^1H on observe :

- Un singulet large d'intensité 3 à 4,59 ppm qui correspond aux protons de l'ion l'ammonium.
- Un singulet d'intensité 2 à 3,01 ppm qui correspond au CH_2 en position α de l'ion ammonium.

- Un massif d'intensité 8 à 2,40 ppm qui correspond aux CH_2 en position β de l'ion ammonium et aux CH_3 du motif isopropyle.

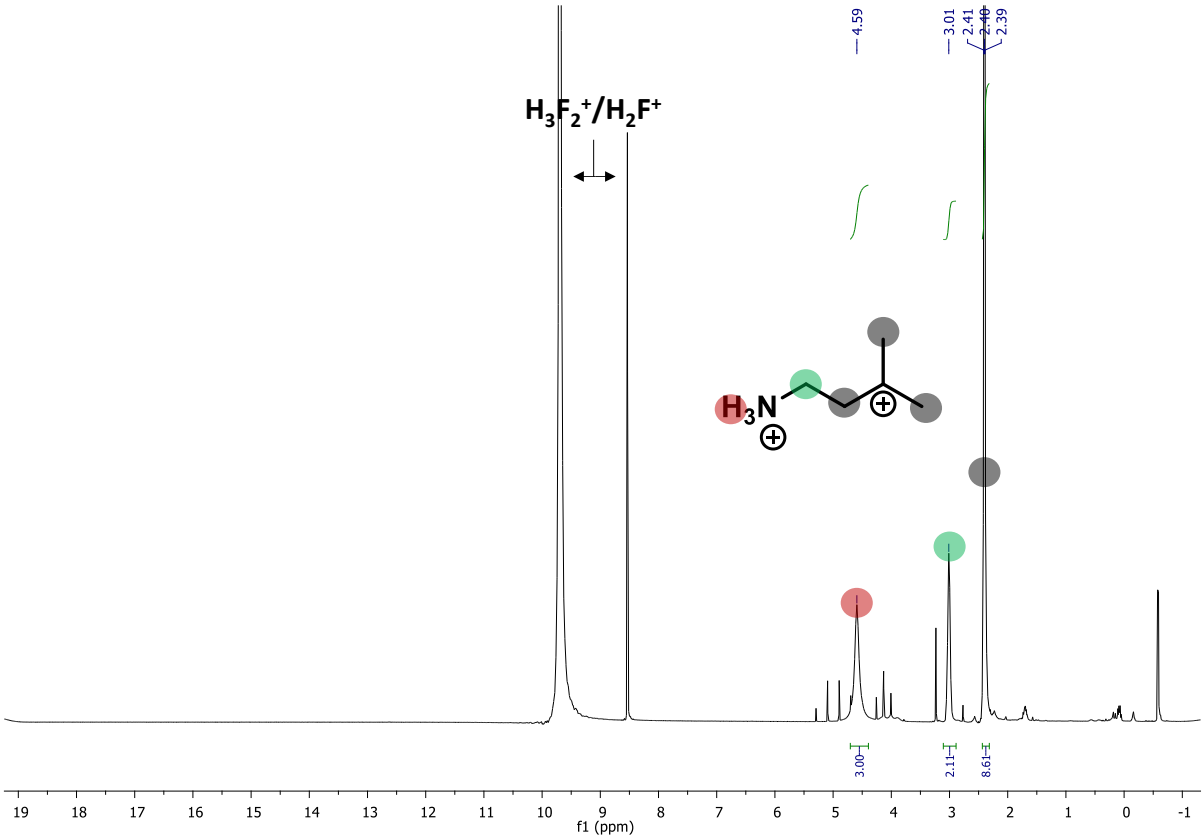


Figure 52 : Spectre RMN ^1H in situ de l'isopentylamine dans $HF/SbF_5/CCl_4$ à -40 °C

En RMN ^{13}C on observe :

- Un singulet à 329,4 ppm qui correspond au carbocation tertiaire postulé.
- Des signaux entre 53,7 et 35,5 ppm qui sont caractéristiques des CH_2 et CH_3 de la chaîne alkyle.

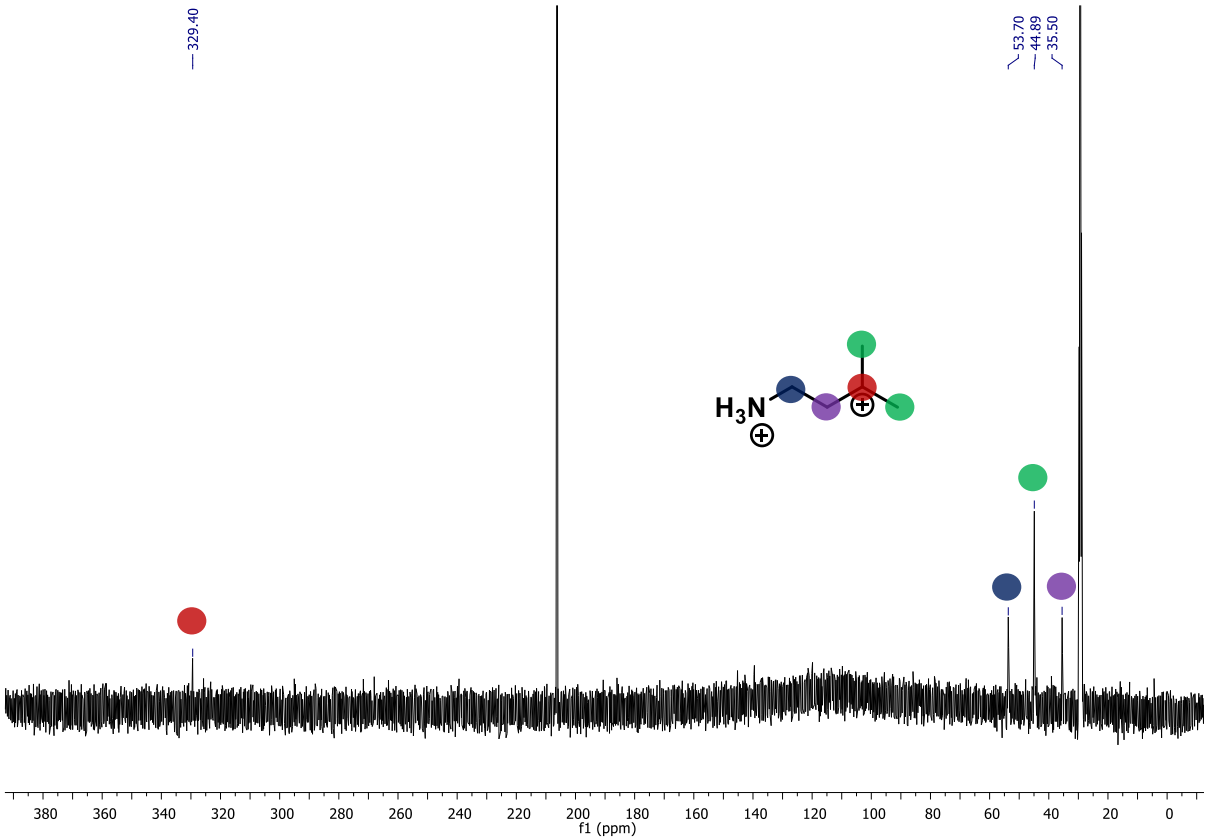


Figure 53 : Spectre RMN ^{13}C in situ de l'isopentylamine dans $HF/SbF_5/CCl_4$ à -40 °C

Les résultats obtenus lors des analyses RMN *in situ* à basse température confirme le mécanisme postulé. Le dication ammonium-carbénium est généré par l'espèce « CCl_3^+ activé » lors d'une abstraction d'hydrure. Le caractère superélectrophile du carbocation formé lui permet alors d'être piégé par des nucléophiles très faibles à l'image des ions fluorures du milieu.

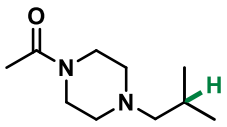
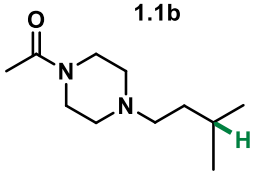
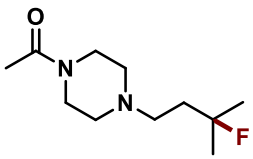
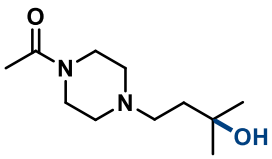
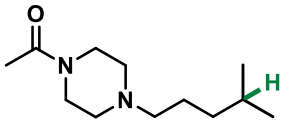
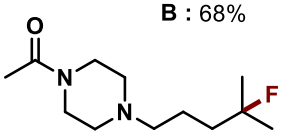
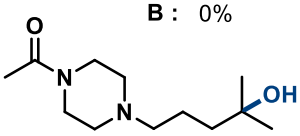
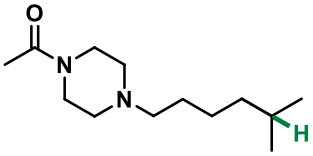
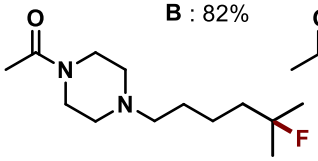
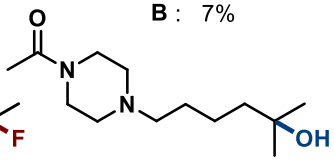
3.4. Développement de la méthode

3.4.1. Impact de la distance entre le site de protonation et la liaison C-H

Afin d'étudier le potentiel de cette réaction d'activation de liaisons Csp^3-H en milieu superacide, l'impact de la distance entre la fonction amine protonée et le carbone portant la liaison C-H activable a été étudié. Ainsi, des dérivés du substrat modèle **1.1a** ont été synthétisés et soumis aux différentes conditions optimisées (avec et sans HF/Pyr). Le Tableau 6 présente ces résultats.

Tableau 6 : Réactivité de N-alkyle N-acétylpipérazine présentant différentes longueurs de chaîne carbonée



Entrée	Substrats	Condition[a]/Produits Rdt (%)[b]	
1	 1.1b	**A** : Pas de réaction **B** : Pas de réaction	
2[c]	 1.1a	 **1.2a** **A :** 55% **B :** 68%	 **1.3a** **A :** 18% **B :** 0%
3[d]	 1.1c	 **1.2c** **A** : 32% **B** : 82%	 **1.3c** **A** : 28% **B** : 7%
4[d]	 1.1d	 **1.2d** **A :** 16% **B :** 63%	 **1.3d** **A :** 33% **B :** 24%

[a] Condition **A**: HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) ; CCl_4 (1,2 eq.), 30 min, -40 °C. Condition **B**: HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5), CCl_4 (1,2 eq), 30 min, -40 °C puis HF/Pyr 1 h, -40 °C. [b] Produit isolé par flash chromatographie sur gel de silice. [c] 87% de conversion. [d] Conversion complète.

En premier lieu, le substrat **1.1b** n'a donné lieu à aucune réaction, l'ion ammonium semble désactiver trop fortement la liaison C-H tertiaire du motif isopropyle (Tableau 6, entrée 1). En augmentant la distance d'un méthylène entre l'amine et le carbone tertiaire, l'activation devient possible. Le produit fluoré **1.2a** est formé majoritairement, l'ajout du réactif d'Olah en fin de réaction conduit exclusivement à **1.2a** sans formation du produit hydroxylé **1.3a** (Tableau 6, entrée 2). Avec le substrat **1.1c**, la distance entre l'amine tertiaire et la fonction isopropyle est augmentée. Ce composé est très réactif, la conversion est totale, le produit hydroxylé **1.3c** voit son rendement augmenté et celui du produit fluoré **1.2c** diminue. L'ajout de HF/Pyr permet d'obtenir le produit fluoré **1.2c** avec un rendement de 82% (Tableau 6, entrée 3).

Finalement, le substrat **1.1d** où les deux sites sont éloignés d'un méthylène supplémentaire confirme la tendance, avec une augmentation du rendement en produit hydroxylé **1.3d** et une diminution du rendement en produit fluoré **1.2d** (Tableau 6, entrée 4).

Compte tenu de ces résultats, il semble qu'une distance minimale de deux méthylènes soit nécessaire entre le site de protonation et la liaison C-H pour que la fonctionnalisation soit possible. Cette liaison C-H doit être suffisamment riche en électrons et donc suffisamment éloignée de la fonction protonée pour que la réaction soit possible (Tableau 6, entrée 2).

En ce qui concerne l'augmentation de la distance, on observe deux choses : la conversion du substrat de départ augmente de 87% à 100%, mais surtout cette conversion se fait en faveur du produit hydroxylé (Tableau 6, entrée 3 et 4).

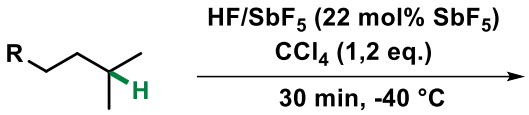
Le gain de conversion s'explique par l'éloignement entre la fonction protonée et la position de la liaison Csp^3-H « activable » : plus l'ion ammonium est loin, plus la liaison σ est riche en électron et plus le « CCl_3^+ » activé va pouvoir capter ces électrons et s'insérer dans la liaison C-H pour réaliser l'activation.

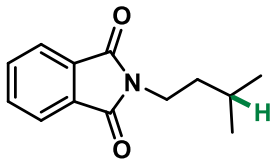
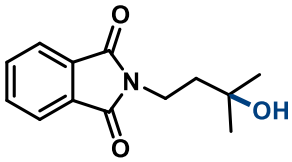
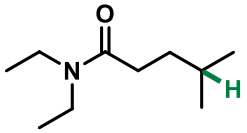
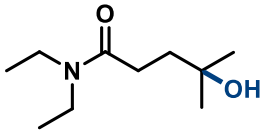
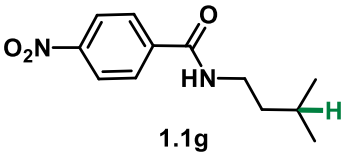
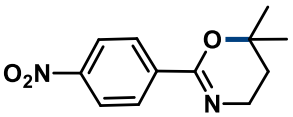
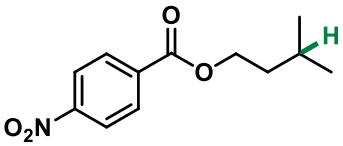
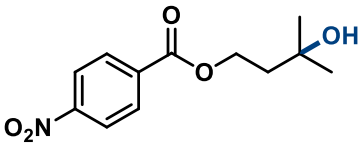
En revanche, l'éloignement des charges (ion ammonium - ion carbénium) semble diminuer le caractère superélectrophile du cation, défavorisant le piégeage par les ions fluorures solvatés peu nucléophiles du milieu ou par les fluorures du complexe HF/Pyr. Le carbocation non piégé est hydroxylé lors de l'hydrolyse du milieu réactionnel.

3.4.2. Etude de la réactivité des composés carbonylés

Compte-tenu de la *O*-protonation des amides, imides et esters en milieu superacide, il est intéressant d'évaluer leur réactivité dans les conditions optimisées (Tableau 7).

Tableau 7 : Réactivité d'imide, d'amides et d'ester en milieu superacide



Entrée	Substrats	Produits Rdt (%)[a]
1	 1.1e	 1.2e 93%
2	 1.1f	 1.2f 98%
3	 1.1g	 1.2g 95%
4	 1.1h	 1.2h 81%

[a] Produits isolés par flash chromatographie sur gel de silice.

Les composés **1.1e, 1.1f** et **1.1h** conduisent exclusivement aux composés hydroxylés **1.1e**, **1.2f** et **1.2h** analogues avec des rendements allant de 81% à 98% (Tableau 7, entrées 1,2 et 4).

Un mécanisme a été postulé pour expliquer la formation exclusive de produits hydroxylés. Le composé **A** peut conduire après protonation et activation au dication **B.** Les fonctions amides, ester et imide protonées sont connues pour exister en solution superacide

en équilibre avec leurs formes neutres.[82,83,84] Le dication **B** peut alors être considéré en équilibre avec le monocation **C**, lui-même stabilisé sous la forme d'un ion carboxonium **D**, après participation du carbonyle sous forme neutre**.** Les fluorures du milieu, sous forme de complexe, ne sont pas assez nucléophiles pour piéger ce monocation et c'est lors de l'hydrolyse que les produits hydroxylés vont être formés. Un comportement analogue peut être proposé pour expliquer la réactivité du composé **1**.**1g** (Tableau 7, entrée 3). En effet, l'ion formé intermédiairement est stable dans le milieu. La dihydro-1,3-oxazine **1.2g** est obtenue après hydrolyse avec un rendement de 95%.

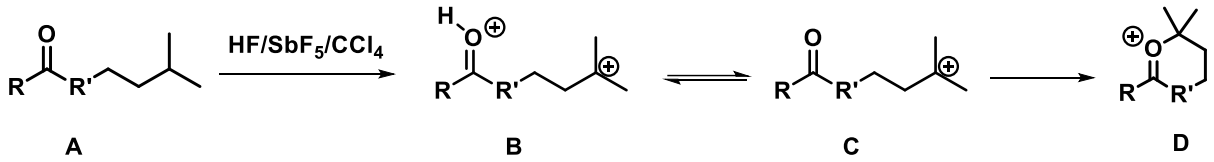
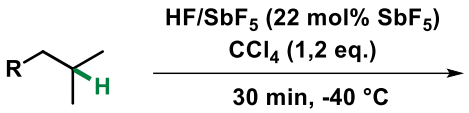


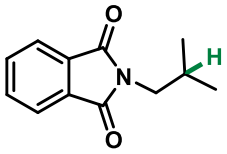
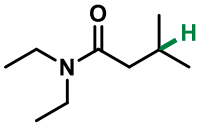
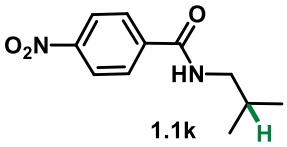
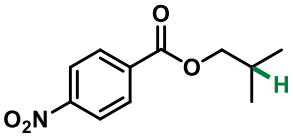
Figure 54 : Mécanisme postulé pour expliquer la formation des alcools

[82] Sudmeier, J. L.; Schwartz, K. E. *Chem. Commun. Lond.* **1968**, *0* (24), 1646–1648.
[83] Olah, G. A.; Hartz, N.; Rasul, G.; Burrichter, A.; Prakash, G. K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (24), 6421–6427.
[84] Olah, G. A.; Schlosberg, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (23), 6464–6467.

Par la suite, la réactivité des composés analogues à ceux du Tableau 7 présentant une distance moindre entre la fonction azotée et la liaison C-H a été évaluée (Tableau 8).

Tableau 8 : Réactivité d'amides et d'imides pour un méthylène



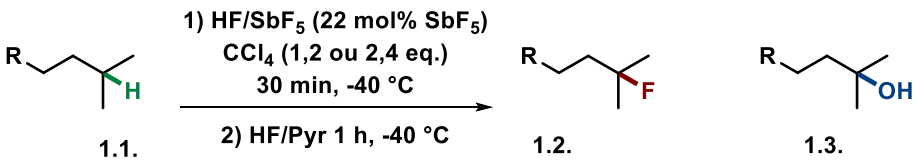
Entrée	Substrats	Produits Rdt (%)
1	 1.1i	Pas de réaction
2	 1.1j	Pas de réaction
3	 1.1k	Pas de réaction
4	 1.1l	Pas de réaction

Pour l'ensemble des molécules qui ont été testées (Tableau 8, entrées 1-4), aucune réaction n'a eu lieu. La distance entre l'ion oxonium et le site d'activation semble être trop proche. La liaison Csp^3-H tertiaire est trop fortement désactivée par la charge, l'activation de cette liaison n'est donc pas possible. Ces résultats confirment l'hypothèse d'une distance minimale pour que l'activation soit possible.

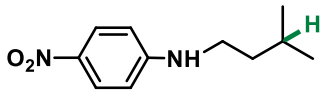
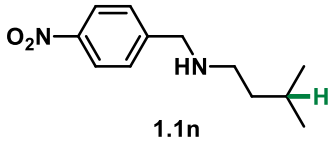
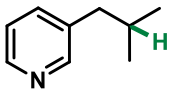
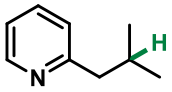
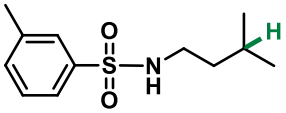
3.4.3. Réactivité de composés azotés et impact de la fonction

La méthode a été étendue à des substrats azotés simples (Tableau 9).

Tableau 9 : Réactivité de composés azotés et impact de la fonction



1.1. 1.2. 1.3.

Entrée	Substrats	Produits Rdt[a] (% RMN ^{1}H)[b]	
1	 1.1m	1.2m **A**[c] : (37%) **B**[c] : (67%) **C**[c] : 77%(89%)	1.3m **A** : (11%) **B** : (12%) **C** : (0%)
2	 1.1n	1.2n **A** : (76%) **B** : (70%) **C** : 92%(96%)	1.3n **A** : (18%) **B** : (14%) **C** : 0%
3	 1.1o	1.2o **C** : 73% (91%)	1.3o **C** : (9%)
4	 1.1o'	Pas de réaction	
5[d]	 1.1p	1.2p **C** : 59% (38%)	1.3p **C** : (8%)

[a] Produit isolé par flash chromatographie sur gel de silice. [b] Les pourcentages correspondent au ratio des produits calculé par analyse RMN ^{1}H du brut réactionnel. [c] Condition **A**: HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5), CCl_4 (1,2 eq.), 30 min, -40 °C. Condition **B**: HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5), CCl_4 (2,4 eq.), 30 min, -40 °C. Condition **C**: HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5), CCl_4 (2,4 eq.), 30 min, -40 °C puis HF/Pyr 1 h, -40 °C. [d] Conversion incomplète.

Dans un premier temps, l'aniline **1.1m** est testée dans les conditions classiques **A** avec une conversion de 48%. La quantité de CCl_4 est augmentée jusqu'à 2,4 équivalents pour accroître cette conversion (condition **B**) jusqu'à 91% avec la formation majoritaire du produit fluoré **1.2m**. Le produit hydroxylé **1.3m** est minoritaire. Il est à noter qu'un produit chloré est observé dans le brut réactionnel. En effet, le tétrachlorure de carbone libère des ions chlorures nucléophiles qui peuvent piéger le carbocation formé. Afin d'éviter toutes

réactions secondaires (produits hydroxylés, chlorés et d'élimination) (Figure 55), le réactif d'Olah est ajouté en fin de réaction (condition **C**).

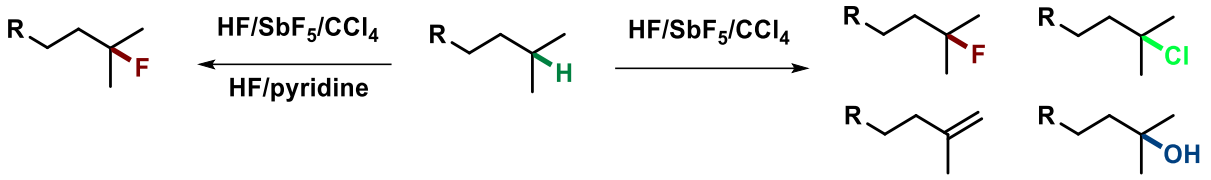


Figure 55 : Formation des produits secondaires en milieu superacide et à l'hydrolyse

Dans ces conditions, le produit fluoré **1.2m** est isolé avec un rendement de 77% (Tableau 9, entrée 1).

La benzylamine **1.1n** est convertie à 94% dans les conditions **A** et dans les conditions **C** le produit fluoré **1.2n** est isolé avec un rendement de 92% (Tableau 9, entrée 2). Ce résultat est surprenant, la benzylamine **1.1n** est plus basique que l'aniline **1.1m**, la présence de l'ion ammonium est donc favorisé et l'activation devrait être plus difficile. Dans ce cas, la protonation du groupement nitro sur la 4-nitroaniline, qui a déjà été observée par RMN *in situ*, expliquerait une si faible réactivité du dérivé de l'aniline testée.[73]

Par la suite, le dérivé de la pyridine **1.1o** a été soumis aux conditions optimisées **C** et le composé fluoré **1.2o** a été isolé avec un rendement de 73% (Tableau 9, entrée 3). Un composé analogue **1.1o'** a également été testé et bien qu'il semble répondre aux critères définis pour réaliser une activation de liaison C-H, aucune réaction n'a été observée (Tableau 9, entrée 4). Cette non-réactivité peut être expliquée par une délocalisation de la charge, générée après protonation de l'atome d'azote, défavorisant l'activation de la liaison Csp^3-H (Figure 56).

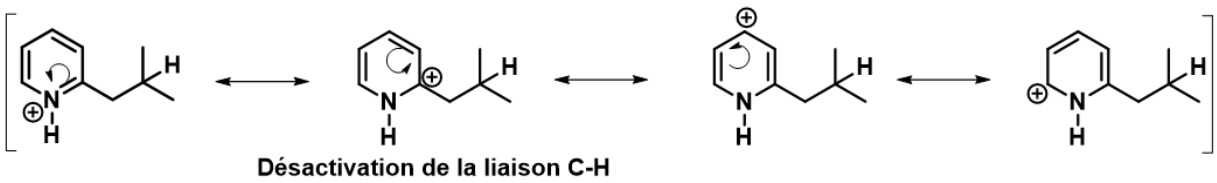
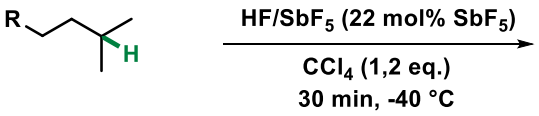


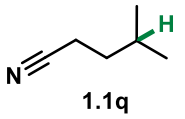
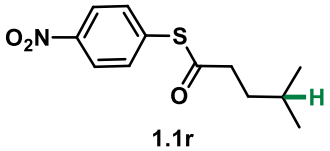
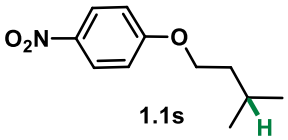
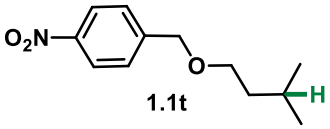
Figure 56 : Réactivité d'un dérivé de la pyridine en milieu superacide

Finalement, le sulfonamide **1.1p** conduit dans les conditions optimisées **C** au produit fluoré **1.2p** avec un rendement de 38% (Tableau 9, Entrée 5).

Le Tableau 10 présente les résultats d'une autre série de substrats pour étudier la compatibilité des fonctions chimiques (azotées ou non) avec les conditions optimisées en milieu superacide.

Tableau 10 : Réactivité de composés présentant différentes fonctions



Entrée	Substrats	Produits
1	 1.1q	Mélange complexe[a]
2	 1.1r	Mélange complexe[a]
3	 1.1s	Mélange complexe[a]
4	 1.1t	Pas de réaction

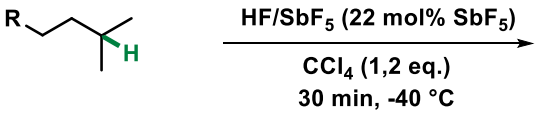
[a] L'analyse du brut réactionnel par RMN ^{1}H donne lieu à un mélange complexe de produits non identifiables.

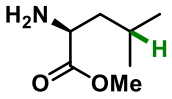
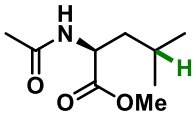
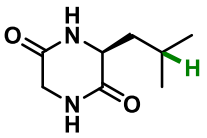
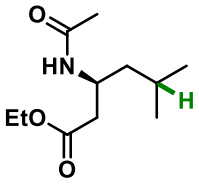
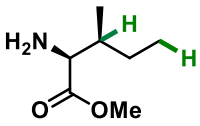
Le composé **1.1q** conduit à un mélange complexe, cette forte réactivité peut s'expliquer par une polymérisation du substrat (Tableau 10, entrée 1). En effet, une fonction nitrile peut s'additionner sur un carbénium *via* une réaction de Ritter en milieu superacide.[85] Dans le cas du thioester **1.1r**, et du phénol **1.1s**, les composés sont trop réactifs dans le milieu et conduisent à un mélange complexe (Tableau 10, entrées 2 et 3). De manière surprenante, l'éther benzylique **1.1t** ne réagit pas**.** En effet, si le dérivé de la benzylamine **1.1n** réagit, l'éther benzylique moins basique devrait réagir. Pour expliquer ce résultat, une possible complexation du « CCl_3^+ activé » par l'atome d'oxygène a été envisagée (Tableau 10, entrée 4).

[85] Ichikawa, Y. *Synlett* **1991**, *1991* (10), 715–716.

Par la suite, des dérivés de *L*-Leucine ont été évalués dans les conditions optimisées (Tableau 11).

Tableau 11: Réactivité de dérivés d'acides aminés dans les conditions superacides



Entrée	Substrats	Produits
1	 1.1u	Pas de réaction
2	 1.1v	Pas de réaction
3	 1.1w	Pas de réaction
4	 1.1x	Pas de réaction
5	 1.1y	Pas de réaction

La leucine méthyl ester **1.1u** ne réagit pas (Tableau 11, entrée 1). Afin d'augmenter la distance entre la fonction protonée et la liaison C-H, le composé **1.1v** a été acétylé. Ce dernier a été soumis aux conditions optimisées et aucune réactivité n'a été constatée. En effet, la double protonation de la fonction amide et de la fonction ester peuvent fortement désactiver la liaison C-H. Pour minimiser cet effet, les substrats **1.1w** et **1.1x** ont été soumis aux conditions superacides. Cependant, ces derniers sont non-réactifs dans les conditions réactionnelles (Tableau 11, entrée 3 et 4). Sans surprise, l'activation en position *α* sur le

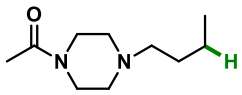
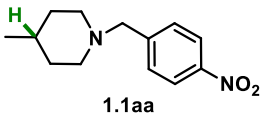
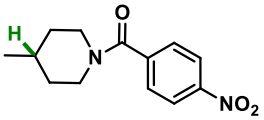
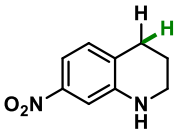
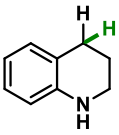
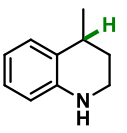
composé **1.1y** n'est pas possible et vient confirmer les résultats précédents (Tableau 11, entrée 5).

3.4.4. Etude de la régiosélectivité de la réaction

L 'impact des substituants portés par le carbone lié à la liaison C-H a été étudié. Les composés ont été synthétisés puis leur réactivité évaluée dans les conditions opératoires optimisés (Tableau 12).

Tableau 12 : Impact des substituants géminés à la liaison C-H



Entrée	Substrats	Produits Rdt (%)
1	 1.1z	Pas de réaction
2	 1.1aa	Pas de réaction
3	 1.1ab	Mélange complexe[a]
4	 1.1ac	Pas de réaction
5	 1.1ad	Pas de réaction
6	 1.1ae	Mélange complexe[a]

[a] L'analyse du brut réactionnel par RMN ^{1}H montre la formation d'un mélange complexe de produits non identifiables

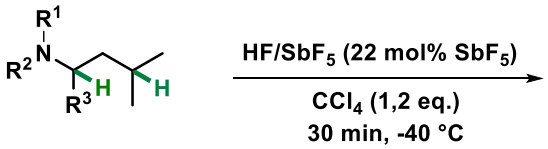
Dans un premier temps, l'activation de la liaison Csp^3-H du méthylène n'a pas été observée sur le substrat **1.1z** (Tableau 12, entrée 1), l'absence d'un groupement méthyle diminue le caractère σ-basique de la liaison C-H. Dans un second temps, la capacité d'activer des liaisons Csp^3-H sur un carbone tertiaire en position 4 d'un motif pipéridine a été évaluée. Le composé **1.1ac** ne réagit pas, cette non-réactivité peut s'expliquer par la proximité spatiale de l'ion ammonium avec la liaison C-H, cette distance est plus faible que dans le cas des chaînes carbonées linéaires (Tableau 12, entrée 2).

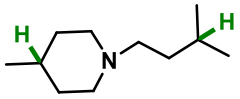
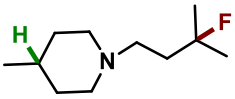
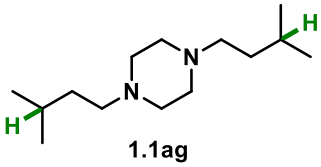
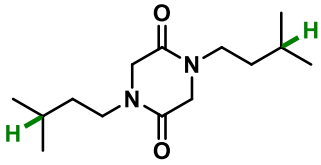
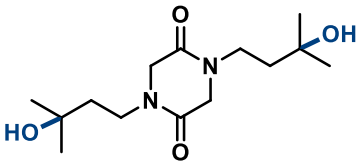
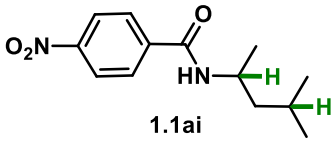
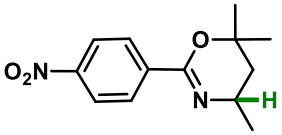
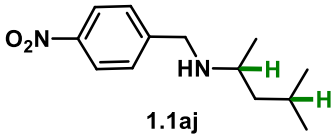
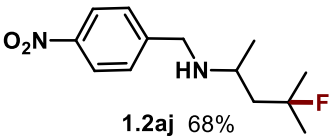
L'analogue amide **1.1ab** conduit à un mélange complexe de produits, l'éloignement des charges semble permettre d'activer la liaison, l'ion carbénium formé est cependant trop réactif (Tableau 12, entrée 3). Aucune réaction n'a été observée pour le composé **1.1ac**. En effet, la présence du groupement nitro désactive fortement la liaison Csp^3-H, son caractère σ-basique est trop fortement diminué, l'activation n'a donc pas lieu (Tableau 12, entrée 4). Afin de comprendre l'influence du groupement nitro, le composé **1.1ad** a été évalué et aucune réaction n'a eu lieu, l'activation ne semble possible que sur des liaisons C-H tertiaires (Tableau 12, entrée 5).

Finalement, le composé **1.1ae** qui porte un groupement méthyle en position 4 de la tétrahydroquinoline a été testé. Dans ce cas, la réaction conduit à un mélange complexe de produits (Tableau 12, entrée 6). L'activation et la fonctionnalisation d'une liaison Csp^3-H sur une position benzylique semble donc difficile à contrôler dans nos conditions.

L'étude s'est ensuite portée sur la sélectivité de la réaction entre deux liaisons Csp^3-H. Précédemment, nous avons vu qu'il n'était pas possible d'activer la liaison C-H en position 4 d'un motif pipéridine (Tableau 12, Entrée 2). Ceci laisse envisage la possibilité d'activer sélectivement les chaînes aliphatiques linéaires (Tableau 13)

Tableau 13 : Etude de la sélectivité de la réaction d'activation



Entrée	Substrats	Produits Rdt (%)[a]
1[b]	 1.1af	 1.2af 42%
2	 1.1ag	Pas de réaction
3[c]	 1.1ah	 1.2ah 78%
4	 1.1ai	 1.2ai 92%
5[b]	 1.1aj	 1.2aj 68%

[a] Les produits sont isolés par flash chromatographie sur gel de silice. [b] HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5), CCl_4 (1,2 eq.), 30 min, -40 °C puis HF/Pyr 1 h, -40 °C. [c] HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5), CCl_4 (3,0 eq.), 30 min, -40 °C.

Le composé **1.1af** a été testé et conduit exclusivement au produit **1.2af** avec un rendement de 42% (Tableau 13, entrée 1). Le motif pipérazine **1.1ag** ne réagit pas. L'hypothèse d'une double protonation désactivant trop fortement les liaisons Csp^3-H est envisagée (Tableau 13, entrée 2). Afin d'éloigner les charges potentielles, la dicétopipérazine

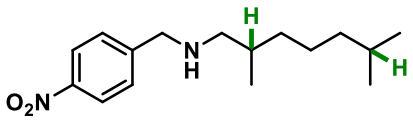
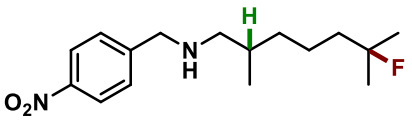
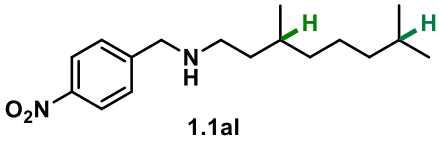
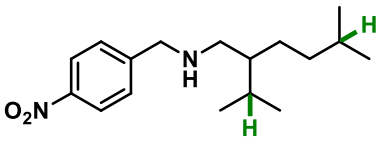
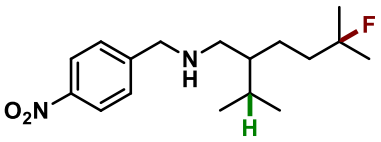
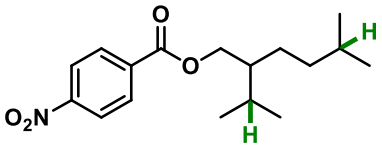
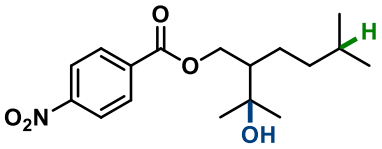
1.1ah a été testée (3 équivalents de CCl_4), le composé dihydroxylé **1.2ah** a été obtenu avec un rendement de 78% (Tableau 13, entrée 3).

Enfin, la sélectivité d'activation de la liaison C-H entre une position *α* et une position *γ* a été évaluée. L'amide **1.1ai** est sans surprise activé sélectivement sur la position *γ* pour conduire à la dihydrooxazine **1.2ai** avec un rendement de 92% (Tableau 13, entrée 4). Il en est de même pour la benzylamine **1.1aj** qui donne exclusivement le produit fluoré **1.2aj** avec un rendement de 68% (Tableau 13, entrée 5). L'activation d'une liaison C-H en position *α* est difficile, la proximité de l'ion ammonium va « protéger » cette liaison.

Finalement, la régiosélectivité de la réaction a été évaluée sur des composés plus élaborés dans les conditions optimisées (Tableau 14).

Tableau 14 : Sélectivité de la réaction sur des composés élaborés



Entrée	Substrats	Produits Rdt (%)[a]
1[b]	 1.1ak	 **1.2ak** 66%
2[c]	 1.1al	Mélange complexe
3[b]	 1.1am	 **1.2am** 75%
4[d]	 1.1an	 **1.2an** 48%

[a] Les produits sont isolés par flash chromatographie sur gel de silice. [b] HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5), CCl_4 (1,2 eq.), 30 min, -40 °C puis HF/Pyr 1 h, -40 °C. [c] L'analyse du brut réactionnel par RMN ^1H montre la formation d'un mélange complexe de produits non identifiable. [d] 6% du produit hydroxylé sur la position la plus éloignée ont été isolé.

Un composé dérivé du mélonal **1.1ak** a été testé pour évaluer la sélectivité de la réaction en présence d'un carbone tertiaire en position β de l'atome d'azote, vis-à-vis d'une position activable plus lointaine. La liaison C-H en β est trop fortement désactivée et c'est la position la plus éloignée qui est activée puis fluorée pour conduire au composé **1.2ak** avec un rendement de 66% (Tableau 14, entrée 1).

Par la suite, un dérivé du citronellol **1.1al** a été évalué avec deux positions activables. Cette forte réactivité conduit à la formation d'un mélange complexe de produits (Tableau 14, entrée 2). Le composé **1.1am** a été testé, la position la plus éloignée a été activée pour conduire au produit **1.2am** avec un rendement de 75% (Tableau 14, entrée 3), cette

sélectivité s'explique par la présence de l'ammonium généré qui a un effet désactivant sur la liaison Csp^3-H la plus proche.

Finalement, l'ester **1.1an** a été testé et le produit hydroxylé **1.2an** a été formé sur la position la plus proche avec un rendement de 48% parmi d'autres composés polaires non purifiés (Tableau 14, entrée 4). Dans ce cas, une compétition entre les différentes positions activables peut être envisagée. La protonation de l'ester, différente de l'amine explique également l'activation de la chaîne isopropyle la plus proche. L'ion ainsi formé est stabilisé sous forme d'ion carboxonium cyclique après piégeage par la forme neutre de l'ester (Figure 57).

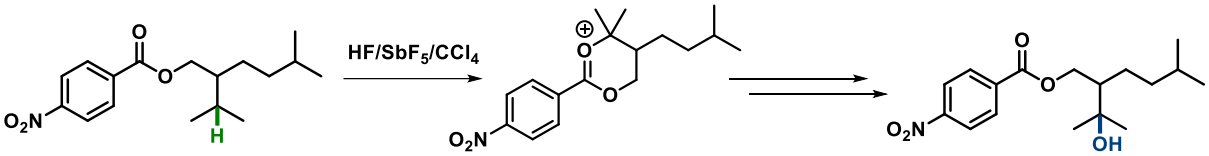
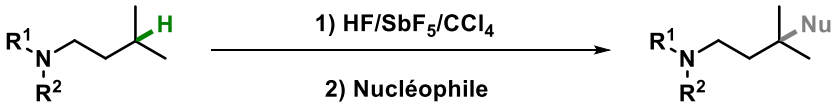


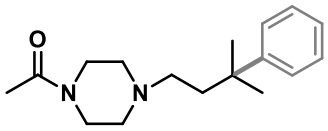
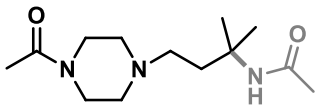
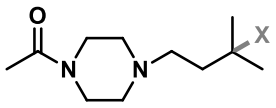
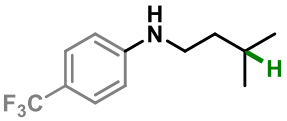
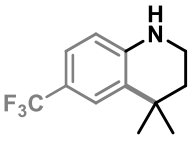
Figure 57 : Stabilisation de l'ester sous de carboxonium cyclique

3.5. Piégeage du carbocation par des nucléophiles externes

Les différents résultats obtenus ont démontré que le milieu superacide en présence de CCl_4 rend possible l'activation et la fonctionnalisation de liaisons Csp^3-H non activées de composés azotés. Cependant, le carbocation formé, dans les conditions utilisées, n'est piégé que par deux types de nucléophiles, l'eau lors de l'hydrolyse et les ions fluorure solvatés du milieu ou provenant du réactif de Olah, conduisant respectivement à des produits hydroxylé et fluoré. Afin d'étendre le potentiel de la méthode, d'autres nucléophiles ont été testés (Tableau 15).

Tableau 15 : Piégeage du carbocation par des nucléophiles variés



Entrée	Nucléophiles	Produits Rdt (%)[a]
1[b]		 **1.4a** 72%
2[b]		 **1.5a** 81%
3[b]		 **1.6a** 92%, X = D/H, 9/1
4[c]	 **1.1ao**	 **1.2ao** 80%

[a] Les produits sont isolés par flash chromatographie sur gel de silice. [b] HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5), CCl_4 (1,2 eq.), 10 min, -20 °C puis Nucléophile (excès ou 2,0 eq.), 10 min, 0 °C. [c] HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5), CCl_4 (1,2 eq.), 30 min, -40 °C.

Le substrat modèle **1.1a** a été soumis aux conditions suivantes : HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) en présence de CCl_4 à -20 °C pendant 10 min puis un nucléophile externe est ajouté à 0 °C et l'ensemble est laissé sous agitation pendant 15 min.

L'ajout de benzène dans le milieu (en excès) conduit à l'arylation de la liaison Csp^3-H *via* une réaction de Friedel-Crafts, le produit **1.4a** est ainsi formé avec un rendement de 72% (Tableau 15, entrée 1). Le dication ammonium-carbénium formé est suffisamment électrophile pour être piégé par des nucléophiles faibles. L'acétonitrile s'additionne également sur l'ion carbénium pour conduire à l'acétamide **1.5a** avec un rendement de 81% *via* une réaction de Ritter (Tableau 15, entrée 2).

En milieu superacide, les ions carbénium peuvent également jouer le rôle de superélectrophile et activer une liaison C-H d'un alcane. Ce concept appliqué au cyclohexane-d_{12} permet d'effectuer des réactions de deutération.[86] Ainsi, le produit **1.6a** a été obtenu avec un rendement de 92% dans un mélange produit deutéré/produit hydrogéné 9/1 (Tableau 15, entrée 3).

Finalement, l'aniline **1.1ao** a été évaluée**,** le carbocation généré a été piégé par la fonction aromatique *via* une réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire, le groupement trifluorométhyle n'est donc pas assez désactivant vis-à-vis de l'arène en comparaison du motif nitro (voir le substrat **1.1m**), le produit cyclique **1.2ao** a été obtenu avec un rendement de 80% (Tableau 15, entrée 4).

3.6. Application à des composés élaborés

Une des ambitions de ce projet est de fonctionnaliser des molécules élaborées comme des composés bioactifs et/ou naturels.[87] Ceci permettrait d'accéder à de nouvelles structures qui n'auraient pas ou peu d'alternatives de synthèse à l'image de la vinflunine. Dans ce contexte une série de substrats d'intérêts ont été testés dans les conditions optimisées.

Dans un premier temps, la réactivité de stéroïdes et d'alcaloïdes **1.1ap** et **1.1aq** a été évaluée, aucune réaction n'est observée. En effet, ces familles de composés sont connues pour leurs relatives stabilités en milieu superacide.[86] Par la suite, un composé naturel le Sclareolide **1.1ar** conduit à un mélange complexe de produit. Un dérivé de la vitamine E **1.1as** a également donné un mélange de produits, probablement dû aux nombreuses

[86] Lafitte, C.; Jouannetaud, M.-P.; Jacquesy, J.-C.; Fahy, J.; Duflos, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (45), 8281–8282.
[87] Börgel, J.; Ritter, T. *Chem* **2020**, *6* (8), 1877–1887.

liaisons Csp^3-H facilement activables. Inspiré par les travaux de White,[88] l'étude s'est portée sur un dérivé de l'Efavirenz **1.1at**, qui n'a conduit qu'à un mélange complexe de produits. La présence d'un alcyne qui est facilement protonable en milieu superacide pourrait expliquer un résultat aussi peu concluant. Finalement, des composés bioactifs ont été évalués, le Saquinavir **1.1au** porte un groupement protecteur de type Boc qui est connu pour réagir en milieu acide, ceci peut expliquer la trop forte réactivité de ce substrat dans le milieu HF/SbF_5. L'Aliskiren **1.1av** est lui aussi dégradé dans le milieu (Figure 58).

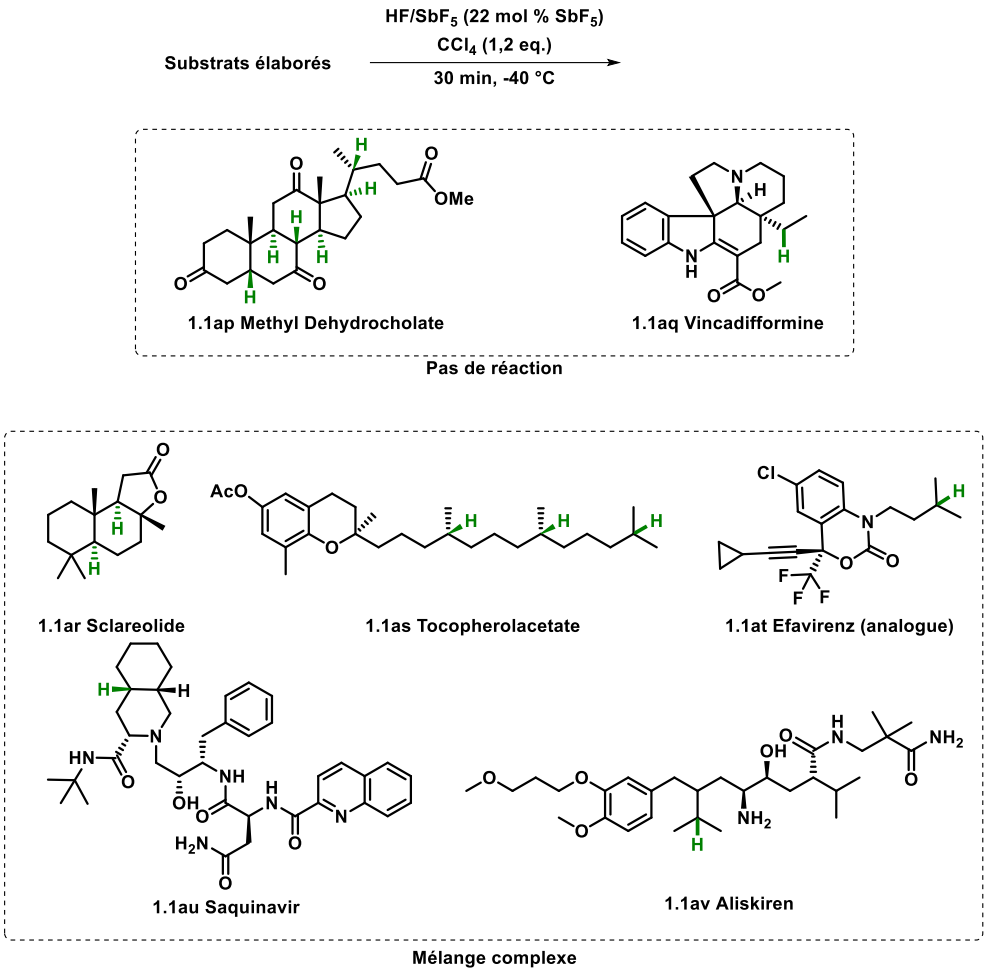


Figure 58 : Tentative d'application de la méthode à des composés élaborés

Malgré, les nombreuses tentatives effectuées, aucune molécule élaborée n'a pu être fonctionnalisée tardivement. Afin de valoriser la méthode, le caractère abstracteur d'hydrure des superélectrophiles de type ammonium-carbénium va être étudié pour réaliser des réactions de fonctionnalisation de liaisons Csp^3-H en milieu superacide comme

[88] Chambers, R. K.; Zhao, J.; Delaney, C. P.; White, M. C. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362* (2), 417–423.

alternative à CCl_4. Pour développer cette nouvelle méthode, nous nous sommes inspirés de résultats préliminaires obtenus au laboratoire.

3.7. Exploitation d'un superélectrophile de type ammonium-carbénium

Au laboratoire, un résultat surprenant a été obtenu dans le cadre de la mise au point d'une réaction tandem de cyclisation/fluoration. De manière classique, le composé **A** réagit et c'est le produit **C** qui est obtenu après activation d'un des alcènes qui est ensuite piégé par le second, après une réaction d'isomérisation, le carbocation obtenu est piégé par les ions fluorures du milieu. Ici, le produit **C** n'est pas obtenu et c'est la lactone **B** qui a été formée à partir de l'aminoester insaturé **A** avec un rendement de 15%. (Figure 59).[89]

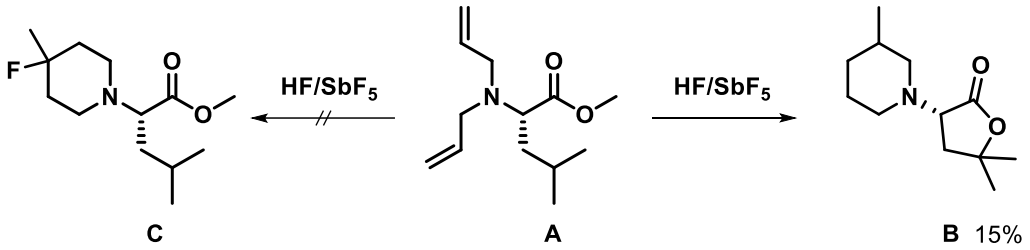


Figure 59: Réaction de cyclisation à partir d'une amine diallylique

Afin d'expliquer la formation de cette lactone **B**, un mécanisme est proposé (Figure 60). Le substrat de départ **A** est d'abord protoné sur l'amine qui est la fonction la plus basique, un des alcènes est ensuite activé. L'ion carbénium formé réagit avec le second alcène, un intermédiaire cyclique portant un carbocation secondaire est ainsi formé. Le caractère superélectrophile du dication ammonium-carbénium généré lui permet d'abstraire un hydrure du motif isopropyle. Le carbocation tertiaire résultant est piégé par le groupement carbonyle sous sa forme neutre pour conduire à la lactone **B** après hydrolyse du milieu.

[89] Vardelle, E.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Bachmann, C.; Marrot, J.; Thibaudeau, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (16), 6025–6034.

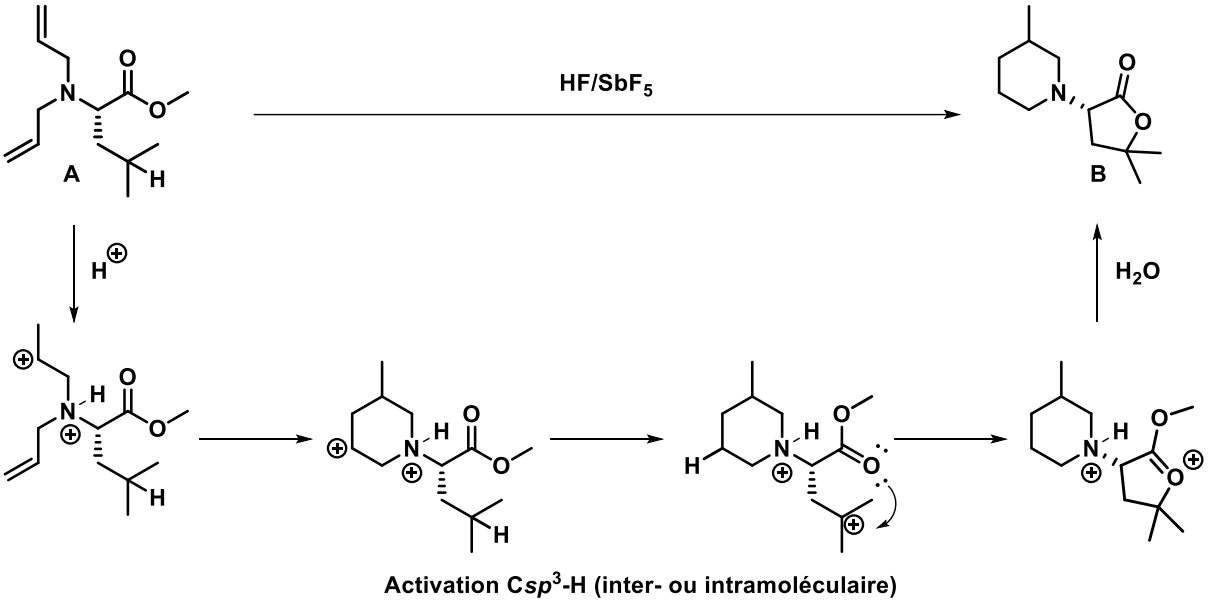


Figure 60: Activation Csp^3-H via un dication ammonium-carbénium

Fort de ces résultats préliminaires, le caractère superélectrophile des dications ammonium-carbénium pour activer des liaisons C-H a été évalué. La réactivité du substrat modèle **1.1a** a été testée en présence d'un excès d'allylamine (source du superélectrophile ammonium-carbénium correspondant) dans un mélange HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5) pendant 30 min à -20 °C. Dans ces conditions le produit fluoré **1.2a** a été obtenu avec un rendement de 95 % (Figure 61).

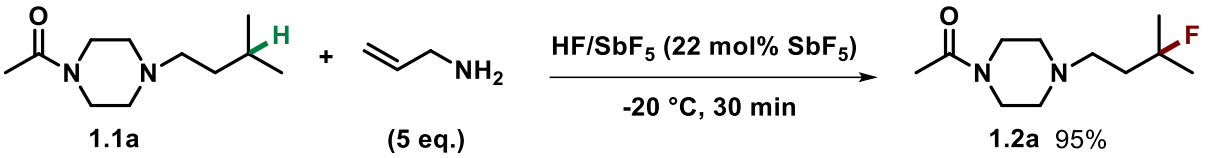


Figure 61 : Evaluation du caractère superélectrophile de l'allylamine pour activer des liaisons C-H

Afin de mieux comprendre cette nouvelle réactivité, le substrat **1.1aw** a été évalué dans les conditions superacides suivantes : HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5) pendant 15 min à 0 °C. Le produit fluoré **1.2aw** a été obtenu avec un rendement de 40%. L'insertion du fluor sur la chaîne aliphatique s'accompagne d'une réduction de la chaîne allyle en propyle (Figure 62).

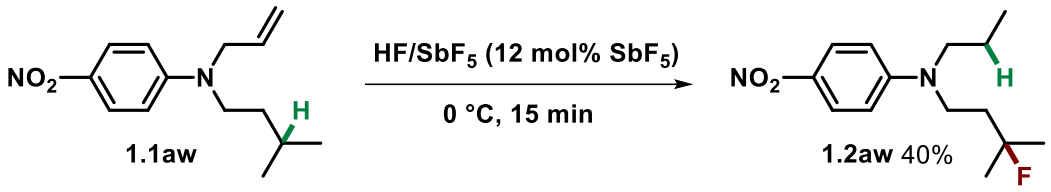


Figure 62 : Activation d'une liaison Csp^3-H en milieu superacide à l'aide d'un dication ammonium-carbénium (1)

La réactivité du dérivé de la Leucine **1.1ax** a été évaluée dans les conditions superacides suivantes : HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5) pendant 120 min à 0 °C. La liaison C-H tertiaire a été activée par l'ammonium-carbénium généré pour conduire à la lactone **1.2ax** avec un rendement de 60% (Figure 63), la formation de la chaîne réduite conforte cette hypothèse. Dans les deux cas, le mécanisme est analogue à celui de la Figure 60. En comparaison à CCl_4, l'activation par des dications ammonium-carbénium est prometteuse. En effet, le composé **1.1u** analogue à **1.1ax** n'est pas activé en présence de CCl_4. Il faut néanmoins prendre en compte le fait que la réaction d'activation est intramoléculaire dans le cas **1.1ax.**

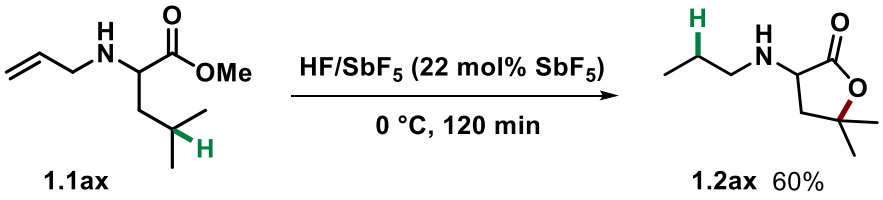


Figure 63 : Activation d'une liaison Csp^3-H en milieu superacide à l'aide d'un dication ammonium-carbénium (2)

4. Conclusion et perspectives

Ces travaux avaient pour objet l'étude de la réactivité de dérivés azotés aliphatiques en milieu superacide, en se basant sur un mode d'activation de type superélectrophile en présence de CCl_4, dans le but de fluorer des liaisons Csp^3-H désactivées. Une étude bibliographique a mis en évidence l'intérêt d'une méthode complémentaire de fluoration de liaisons Csp^3-H en utilisant une source de fluor nucléophile.

Après des études préliminaires sur un dérivé de pipérazine utilisé comme substrat modèle, des conditions optimisées permettant d'activer et de fonctionnaliser des liaisons C-H ont été déterminées. Dans tous les cas où la réaction de fonctionnalisation a lieu, les produits obtenus sont hydroxylés et fluorés dans des proportions liées à la réactivité du dication superélectrophile formé. Plus celui-ci sera réactif plus il sera piégé par les ions « fluorures » pourtant peu nucléophiles du milieu. Les dications non piégés *in situ* réagissent à l'hydrolyse et conduisent aux produits hydroxylés obtenus. Par ailleurs, une étude mécanistique valide la formation du dication ammonium-carbénium dans le milieu $HF/SbF_5/CCl_4$

Une première étude a alors été réalisée en faisant varier la distance entre le site de protonation et la liaison C-H activable. Ainsi pour que la fonctionnalisation de la liaison C-H tertiaire soit possible, celle-ci doit être située à minima en position *γ* de la fonction protonée. L'augmentation de cette distance conduit à une meilleure réactivité. Cependant, les charges générées sont alors plus éloignées, le superélectrophile est moins réactif et la proportion d'alcool augmente au détriment du produit fluoré. Les produits fluorés sont obtenus exclusivement par addition du réactif d'Olah après formation du carbocation.

Cette méthode, appliquée à des amides, imides et esters, permet de générer le produit hydroxylé de manière exclusive, l'ion carbénium tertiaire étant stabilisé par la forme neutre du carbonyle pour conduire à l'alcool analogue après hydrolyse du milieu. Dans le cas d'amines ou de sulfonamides, il n'y a pas de stabilisation, c'est le produit fluoré qui est obtenu. L'activation de dérivés d'acides aminés n'est pas possible avec notre méthode. Une forte désactivation de la liaison Csp^3-H provenant d'une possible double protonation de la fonction amino-ester peut expliquer ces résultats.

Par la suite, le motif portant la liaison Csp^3-H a été étudié, les différentes positions (benzyliques, méthyléniques) ciblées n'ont pas conduit à des résultats satisfaisants. Le motif isopropyle semble être la seul fonction qui permet de générer un carbocation suffisamment stable pour éviter des réactions secondaires. L'étude de la sélectivité entre différentes positions sur une même molécule a permis de montrer qu'il était possible de contrôler la régiosélectivité de la réaction en utilisant une fonction ester ou une amine benzylique.

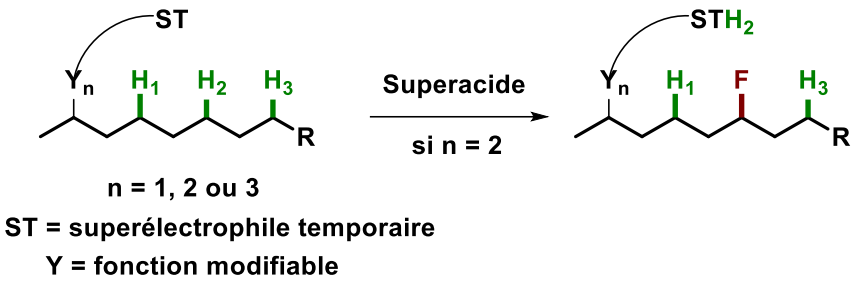
L'étude de différents types de nucléophiles a permis d'étendre cette méthode à des réactions d'arylation, d'amination et de deutération.

Fort de ces résultats, nous avons tenté de fonctionnaliser de manière tardive des molécules élaborées. Malheureusement, les composés testés ne réagissent pas dans nos conditions ou conduisent à un mélange complexe de produits.

Finalement, nous avons montré le potentiel des dications amnonium-carbénium comme abstracteur d'hydrure par voie inter et intramoléculaire. Les résultats obtenus sont prometteurs notamment sur les dérivés d'acides aminés.

À la fin du projet, l'activation de la liaison Csp^3-H a été effectuée en utilisant une fonction allyle qui après protonation peut agir comme superélectrophile abstracteur d'hydrure. Cependant, l'une des limitations de ce système est l'obtention du motif propyle en fin de réaction. Ce groupement présente peu d'intérêt en synthèse.

En nous inspirant des travaux de Jin-Quan Yu utilisant des groupements directeurs temporaires pour fluorer des amines libres, une perspective de la méthode développée serait d'imaginer un système utilisant un bras directeur temporaire pouvant activer sélectivement des liaisons C-H en fonction de sa longueur de chaîne. Il devra également être clivable à la fin de la réaction, lors de l'hydrolyse par exemple. Ceci pourrait permettre de fluorer des positions habituellement inaccessibles sur des molécules permettant ainsi d'accéder à des composés fluorés originaux (Figure 64).



n = 1, 2 ou 3

ST = superélectrophile temporaire

Y = fonction modifiable

Figure 64 : Perspective pour l'activation sélective de liaisons Csp^3-H

Chapitre 2

Exploitation de la répulsion de charge au sein d'un dication de type ammonium-carbénium pour de nouvelles réactions en milieu superacide

Dans le Chapitre 1, notre approche concernant les superélectrophiles consistait à générer directement un intermédiaire stable pour exploiter son caractère fortement électrophile ou abstracteur d'hydrure. Toutefois, la nature polycationique de ces composés influence fortement leurs réactivités, notamment, les répulsions électrostatiques coulombiennes engendrées qui ont une importance majeure sur la régiosélectivité, la nature de certains réarrangements ou bien encore sur la formation de sous-produits. Dans la partie qui va suivre, nous allons nous intéresser aux réarrangements de superélectrophiles instables guidés par la répulsion cationique en milieu superacide.[81,90,91]

1. Etat de l'art : Réactivité de superélectrophiles instables en milieu superacide

1.1. Dication et stabilité.

Les effets de répulsions de charges peuvent avoir des conséquences surprenantes vis-à-vis de la stabilité d'édifices moléculaires.

Par exemple, le groupe de Olah a étudié l'impact d'ions halonium sur la stabilité de structure cubane.[92] Des dérivés dibromés et diiodés dicationiques ont été obtenus avec succès dans un mélange superacide $CH_3F/SbF_5/SO_2$. Les composés monohalogénés n'ont pas pu être obtenus dans les mêmes conditions. Les auteurs ont émis l'hypothèse suivante : le dication généré stabilise la structure du cubane notamment vis-à-vis des réactions de clivage en milieu superacide. Pour preuve, L'analogue monocationique ne permet pas cette stabilisation électrostatique du composé, un mélange de produits non identifiables est alors obtenu (Figure 65).

[90] Klumpp, D. A. *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14* (7), 2004–2015.
[91] Klumpp, D. A.; Anokhin, M. V. *Molecules* **2020**, *25* (14), 3281.
[92] Head, N. J.; Rasul, G.; Mitra, A.; Bashir-Heshemi, A.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (49), 12107–12113.

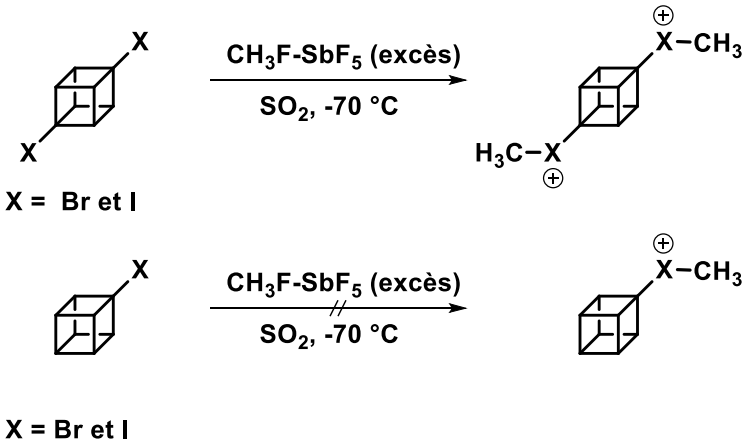


Figure 65 : Impact d'ions halonium sur la stabilité d'un dérive de cubane

Le phénomène de répulsion de charge peut stabiliser une molécule, mais aussi la déstabiliser. Pour former des espèces polycationiques instables, des milieux réactionnels forts comme les superacides sont nécessaires. L'instabilité de ce type d'intermédiaire initie des processus de réarrangements guidés par deux forces motrices : l'éloignement des charges d'une part et la formation de carbocations plus stables d'autre part. Ces processus conduisent souvent à la dégradation des molécules, dans certains cas un intermédiaire plus stable est obtenu et conduit à des structures originales.

1.2. Répulsions de charge

1.2.1. Carbénium-carbénium

Les travaux du groupe de Sorensen sur des composés bicycliques illustrent bien cette réactivité particulière.[93] Ainsi, un dication 1,5 a pu être généré en conditions superacides à partir de l'analogue dichloré. L'espèce dicationique obtenue est stable à -105 °C. Toutefois à -60 °C, le composé réagit et se réarrange. Des calculs DFT montrent que l'intermédiaire issu du réarrangement est plus stable que le dication de départ (-26,8 kcal.mol^{-1}). Cette stabilité s'explique par un éloignement des charges, la distance entre les deux cations est de 2,80 Å pour le dication initialement formé à -105 °C contre 3,58 Å pour l'intermédiaire final formé à -60 °C (Figure 66).

[93] Taeschler, C.; Sorensen, T. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (32), 5339–5341.

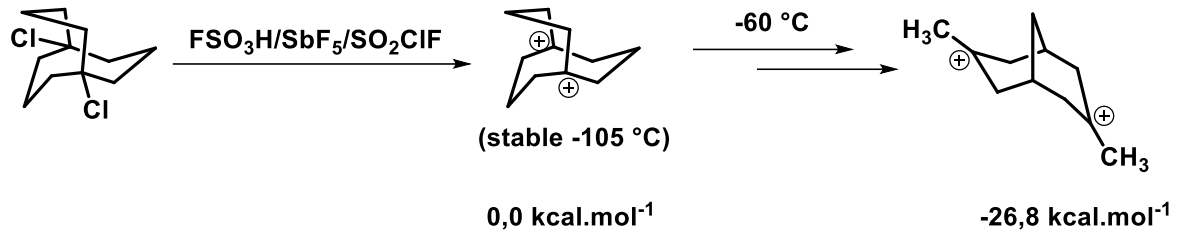


Figure 66 : Réarrangement d'un dication 1,5 de manxyle en milieu superacide

Un autre exemple de réarrangement guidé par la répulsion de charges a été étudié par Olah.[94] Un dérivé de diol a été évalué dans des conditions superacides et conduit à la formation d'un dication instable. Des réactions successives de transferts d'hydrogène et de méthyle donnent une espèce polycationique beaucoup plus stable.

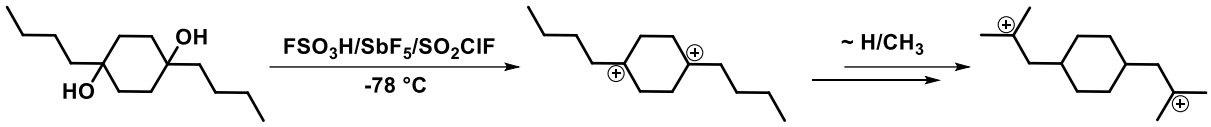


Figure 67 : Réarrangement d'un dérivé de diol en milieu superacide

1.2.2. Phosphonium-carbénium

L'étude de sels de phosphonium en milieu superacide par Klumpp et ses collaborateurs montre l'impact de la répulsion de charge *via* la protonation d'hétéroatome.[95] Ainsi, l'évaluation d'un ion phosphonium insaturé dans de l'acide trifluorométhanesulfonique (triflique) conduit à la formation d'un dication 1,4 qui se réarrange en dication 1,5 lui-même piégé par du benzène. Les deux ions carbénium étant secondaires, c'est bien la charge portée par l'ion phosphonium qui est à l'origine de la répulsion cationique pour engendrer un intermédiaire plus stable (Figure 68).

[94] Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Rawdah, T. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (19), 6127–6130.
[95] Zhang, Y.; Aguirre, S. L.; Klumpp, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (38), 6837–6840.

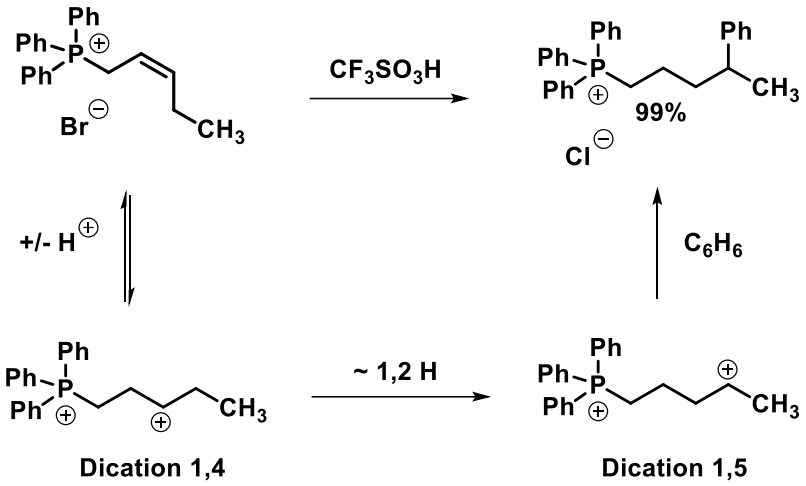


Figure 68 : Etude de la stabilité de dications phosphonium-carbénium en milieu superacide

1.3. Répulsion de charges et formation de carbocations plus stables

1.3.1. Oxazoline

Bien que la répulsion de charge soit un critère déterminant pour le réarrangement de composés polycationiques, elle est souvent couplée à la formation d'un ion carbénium plus stable.

Les travaux de Klumpp sur des dérivés de 2-oxazolines en milieu superacide montrent la synergie de ces deux forces. [96] Ainsi, une 2-oxazoline conduit en présence d'acide triflique et de benzène à un amide fonctionnalisé avec un rendement de 99% (Figure 69).

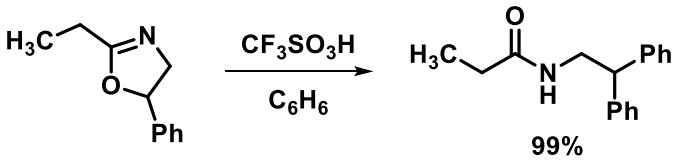


Figure 69 : Réactivité d'une 2-oxazoline dans CF_3SO_3H

Les auteurs expliquent ce résultat *via* le mécanisme suivant. Tout d'abord, les fonctions les plus basiques sont protonées formant un dication 1,3 cyclique. Ce dernier réagit est en équilibre avec une espèce ouverte portant un ion carbénium benzylique, lui-même piégé par le benzène *via* une réaction de Friedel-Crafts. L'ouverture du cycle est guidée par deux paramètres : l'instabilité de l'espèce polycationique cyclique due à la

[96] Klumpp, D. A.; Rendy, R.; McElrea, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (42), 7959–7961.

répulsion de charges et la formation d'un carbocation benzylique beaucoup plus stable (Figure 70).

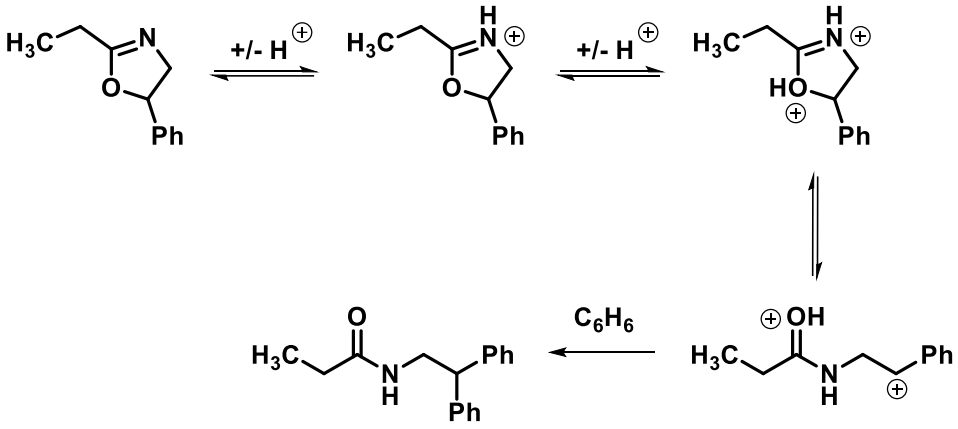


Figure 70: Mécanisme d'ouverture d'une oxazolidine en mileu superacide

L'ouverture d'hétérocycle en milieu superacide a également été étudié par le groupe de Kim.[97] Ici, des dérivés d'isoxazolidine réagissent avec $AlCl_3$ pour conduire à des acides thiohydroxamiques. La formation de ces derniers est expliquée *via* le mécanisme suivant : le superacide de Lewis va activer les fonctions les plus basiques. L'espèce dicationique ainsi générée est instable et la liaison C-O va se cliver pour conduire à un carbocation benzylique stable. Celui-ci est piégé par du benzène *via* une réaction de Friedel-Crafts, l'acide thiohydroxamique correspondant étant obtenu avec un rendement de 76% (Figure 71).

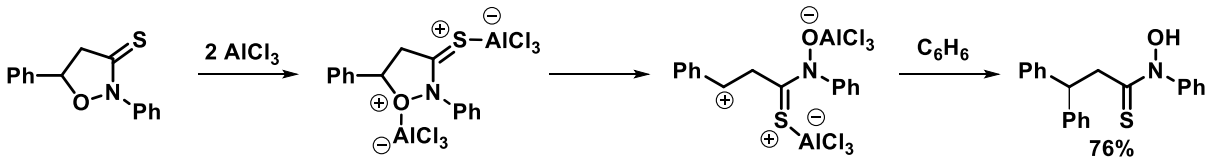


Figure 71 : : Mécanisme du clivage d'une thioisoxazolidine avec un superacide de Lewis

1.3.2. Ammonium-carbénium

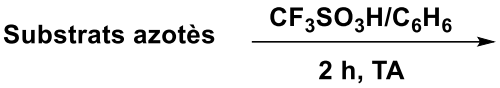
1.3.2.1. Travaux de Klumpp

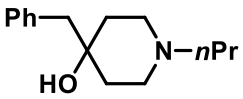
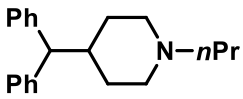
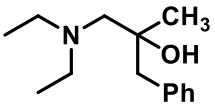
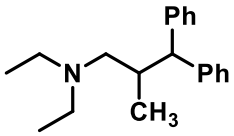
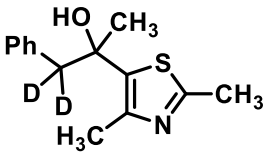
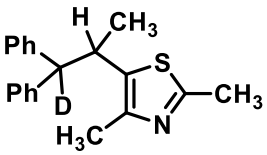
Dans le chapitre 1, nous avons exploité le caractère superélectrophile de dication ammonium-carbénium. Ce type d'intermédiaire est incontournable dans le développement de nouvelles réactions en milieu superacide.[98] Ainsi, ils ont été étudiés par le groupe de

[97] Youngwan Seo; Kyongtae Kim. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1995**, *16* (4), 356–359.
[98] Michelet, B.; Carreyre, H.; Lecornué, F.; Mingot, A.; Thibaudeau, S. *J. Fluor. Chem.* **2018**, *214*, 68–79.

Klumpp pour effectuer des réactions de Friedel-Crafts et de polycyclisation guidée par la répulsion de charge et la formation d'ions carbénium plus stables (Tableau 16).[99]

Tableau 16 : Réactivité de dications ammonium-carbénium



Entrées	Substrats	Produits	Rendements isolés
1			89%
2			95%
3			90%

Des aminos-alcools ont été évalués dans de l'acide triflique en présence de benzène pendant 2 h à température ambiante. Les produits phénylés sont obtenus avec des rendements presque quantitatifs. Ils sont issus d'un éloignement des charges suivi d'une réaction de Friedel-Crafts avec le benzène. Pour expliquer la formation de ces composés, les auteurs postulent une activation de l'alcool par protonation suivie d'un départ d'eau pour former des dications 1,3 ou 1,4 qui vont se réarranger en dication 1,4 ou 1,5 (Tableau 16, entrées 1 et 2). Pour comprendre la nature de cette réaction, un composé deutéré a été soumis aux conditions optimisées. La présence d'un atome d'hydrogène en position *α* de la position benzylique suggère un mécanisme de type dédeutération/protonation passant par un alcène intermédiaire, la formation de celui-ci étant favorisée par conjugaison avec les systèmes aromatiques adjacents (Figure 72).

[99] Li, A.; Kindelin, P. J.; Klumpp, D. A. *Org. Lett.* **2006**, *8* (6), 1233–1236.

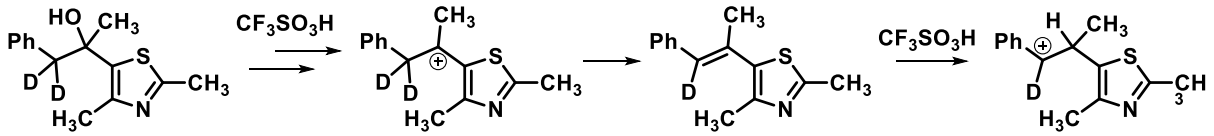


Figure 72 : Mécanisme du réarrangement d'un ion carbénium

La réaction est favorisée par la formation d'un ion carbénium benzylique et par la séparation de charges. Ce dernier facteur est clairement démontré lors de l'évaluation d'un dérivé d'une pyridine. L'éloignement des charges a pourtant lieu alors que le premier ion carbénium formé est benzylique. Ceci montre l'influence de l'ion ammonium généré qui va repousser la charge sur la position benzylique la plus éloignée. Ainsi, les auteurs obtiennent le produit correspondant avec un rendement de 97% (Figure 73).

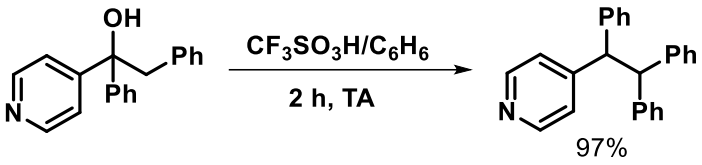


Figure 73 : Réactivité d'un dérivé d'une fonction pyridine en milieu superacide

Par la suite, Klumpp *et al* ont testé un dérivé de thiazole, ce dernier conduit à deux composés : le produit issu du piégeage de l'ion initialement formé et celui obtenu après répulsions des charges, leurs ratios varient en fonction de la température. De plus, lorsque le substrat de départ est mis en réaction dans l'acide triflique pendant 1 h et que le benzène est ajouté dans un second temps alors le produit issu de l'éloignement des charges est obtenu exclusivement (Figure 74).

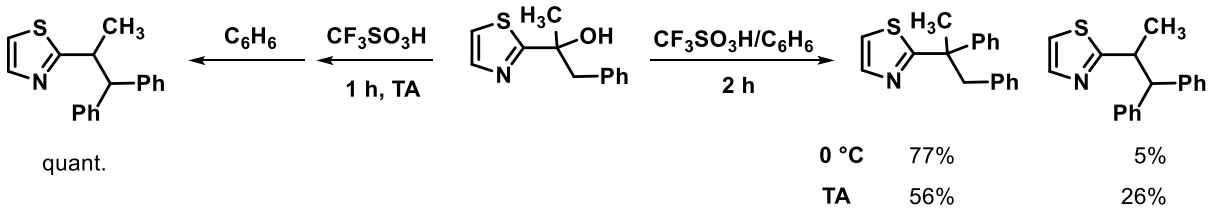


Figure 74 : Réactivité de fonction thiazole en milieu superacide

Ceci suggère que le composé issu de la répulsion cationique est le produit thermodynamique tandis que l'autre est le produit cinétique. Cette hypothèse est confirmée par des calculs DFT qui montrent que le carbocation benzylique est 16 kcal.mol^{-1} plus stable que le carbocation au pied du méthyle (Figure 75a). Finalement, les auteurs ont mis en évidence la stabilisation de l'intermédiaire portant un ion carbénium homobenzylique sous

forme d'ion phenonium et font l'hypothèse que cette stabilisation favorise le départ initial d'eau (Figure 75b).

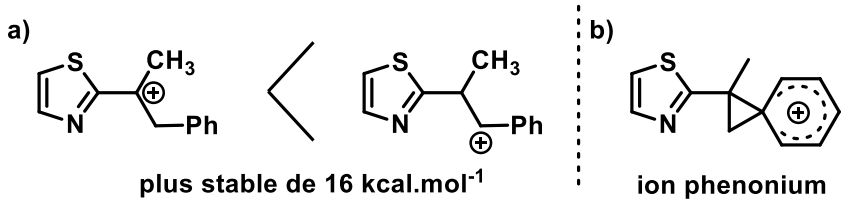


Figure 75 : Etude la stabilité de dications par des calculs DFT

Pour confirmer cette hypothèse, des dérivés de pyridine ont été évalués. Le premier composé conduit à la formation du produit arylé avec un rendement de 97%. Le second ne réagit pas, aucune fonctionnalisation en *α* de la pyridine n'est observée. Ceci va dans le sens d'une participation du phényle voisin qui favorise le départ d'eau par formation d'un ion phenonium (Figure 76).

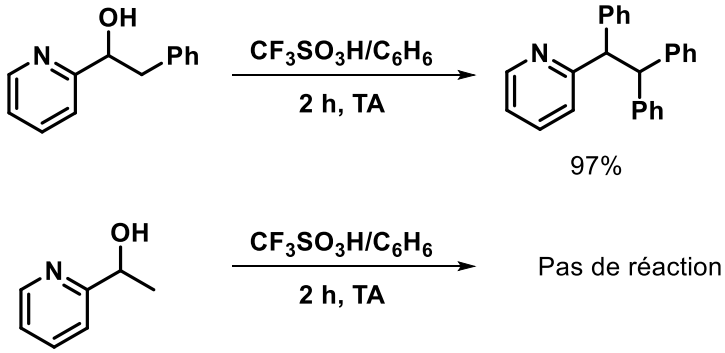


Figure 76 : Réaction confirmant la formation d'un phénonium

Cette réactivité singulière a été exploité par Klumpp *via* une réaction de polycyclisation. Ainsi, un dérivé de pyridine portant un phényle en position 4 est évalué et un produit dérivé de benzoisoquinoline a été obtenu avec un rendement de 93% (Figure 77).

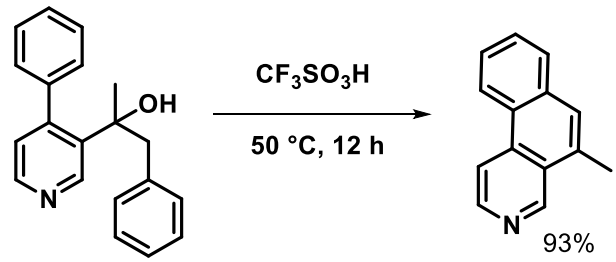


Figure 77 : Réaction de polycylisation en milieu superacide

Un mécanisme a été postulé par les auteurs pour expliquer cette réactivité. Les fonctions les plus basiques sont d'abord protonées, l'alcool activé conduit à un départ d'eau

(avec une possible assistance du groupement phényle). Un dication 1,4 de type ammonium-carbénium est obtenu et il va conduire à un cation plus stable de façon analogue au mécanisme de la Figure 72. Le carbocation benzylique formé est piégé par le phényle porté par la pyridine *via* une réaction de Friedel-Crafts. Enfin, les auteurs postulent une protonation en ipso de l'aryle conduisant à une élimination du benzène, le produit final est obtenu après déprotonation. Finalement, les forces motrices de cette réaction sont : l'éloignement des charges, la formation d'un carbocation benzylique et l'extension du système aromatique (Figure 78).

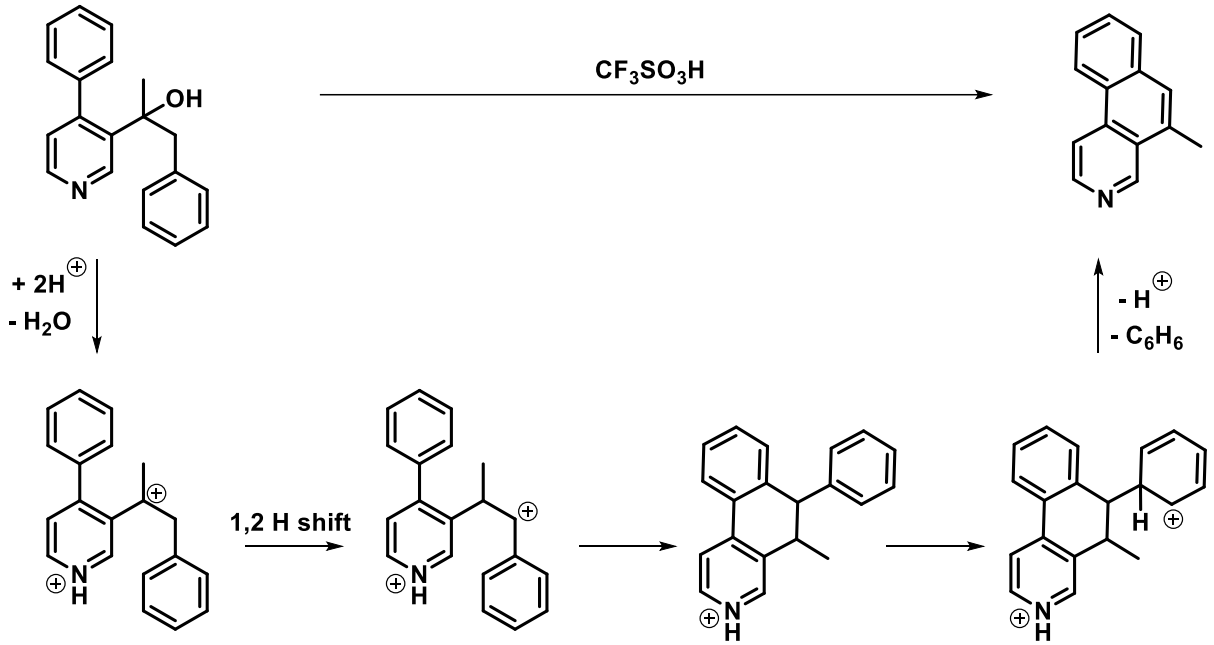


Figure 78 : Mécanisme pour la réaction de polycylisation

Dans une étude réalisée en 2010, Klumpp montre l'impact d'un groupement CF_3 vis-à-vis de la réactivité de superélectrophile de type ammonium-carbénium.[100] En effet, ce motif fluoré possède un très fort pouvoir électroattracteur qui peut entraîner une déstabilisation d'un ion carbénium a proximité. Cette interaction électronique peut influencer la régiosélectivité, la stéréosélectivité ou bien encore la chimiosélectivité d'une réaction.[101] Ainsi, la réactivité de la 2-trifluoroacetylepyridine a été évaluée dans de l'acide triflique à 25 °C en présence de benzène pendant 2 h. L'alcool benzylique correspondant a été obtenu (Figure 79).

[100] O'Connor, M. J.; Boblak, K. N.; Topinka, M. J.; Kindelin, P. J.; Briski, J. M.; Zheng, C.; Klumpp, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (10), 3266–3267.
[101] Fernandes, A. J.; Panossian, A.; Michelet, B.; Martin-Mingot, A.; Leroux, F. R.; Thibaudeau, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17* (1), 343–378.

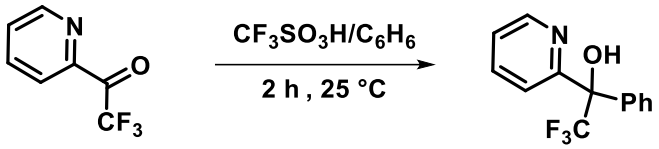


Figure 79 : Réactivité d'une trifluoroacetylepyridine en milieu superacide

Ce résultat peut sembler surprenant. En effet, nous avons vu précédemment qu'un alcool benzylique réagit en milieu superacide pour donner le carbocation correspondant. Les auteurs ont donc émis l'hypothèse que le motif CF_3 défavorise trop fortement cette réaction, son caractère électroattracteur inhibant alors le départ d'eau. Pour le confirmer, un composé analogue portant un groupement CH_3 à la place du groupement CF_3 a été testé dans les mêmes conditions. Dans ce cas, un produit diraylé issu d'une condensation est obtenu, le carbocation benzylique généré est beaucoup plus stable, et est piégé par le benzène. Ceci montre l'influence du motif CF_3 sur le cours de la réaction développée par Klumpp. (Figure 80).

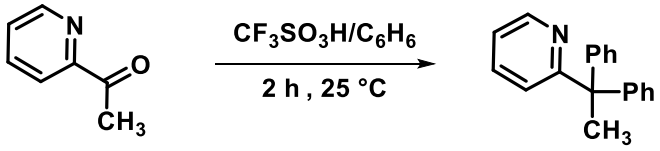


Figure 80 : Réactivité d'une acétylepyridine en milieu superacide

Les auteurs ont poussé leurs investigations en se demandant ce qu'il adviendrait si l'on formait le carbocation en position α du groupement trifluoré. Pour cela, les conditions opératoires ont été modifiées pour devenir plus drastiques avec une température de 60 °C et un temps de réaction d'une nuit, un composé biarylé a été obtenu avec un rendement de 78% (Figure 81).

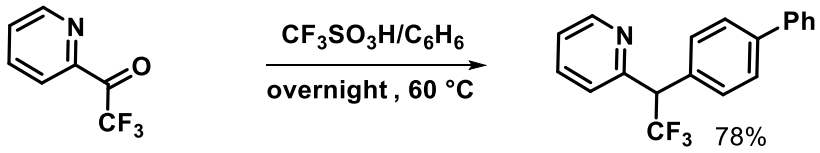


Figure 81 : Réaction de biarylation en milieu superacide

Pour expliquer ce résultat, un mécanisme a été postulé. Tout d'abord, l'azote de la pyridine puis la cétone sont protonées. Le carbone du carbonyle voit son électrophilie exaltée par la proximité de la charge et est piégé par le benzène du milieu. Après protonation de l'alcool formé, un départ d'eau conduit à la formation d'un dication en α du

motif CF_3. Le carbénium formé est très instable du fait de la répulsion des charges due à la proximité de l'ion ammonium d'une part et du fort pouvoir électroattracteur du groupement fluoré d'autre part. La charge est alors délocalisée en position para et réagit avec le benzène, le produit birarylé est obtenu après retour à l'aromaticité (Figure 82).

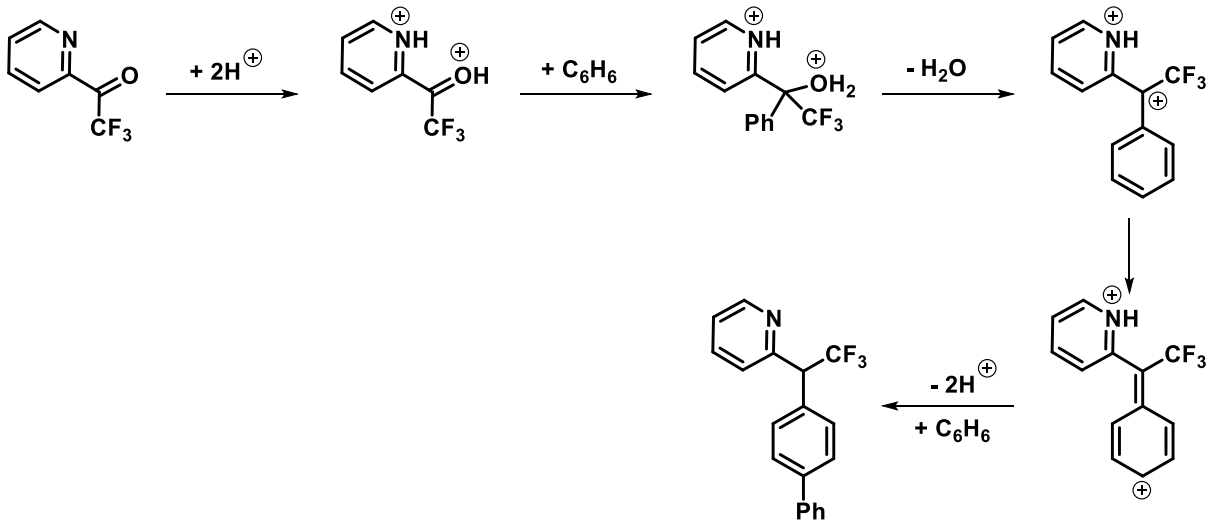


Figure 82 : Mécanisme pour la réaction de biarylation en milieu superacide

Dans la continuité de cette étude, Klumpp et ses collaborateurs ont développé une méthode basée sur la réactivité de composés tricationiques.[102] Un dérivé de trityle, portant un alcool sur le carbone benzylique et possédant deux groupements pyridine à la place des motifs phényles a été testé dans des conditions superacides optimisées. Un produit biarylé a été obtenu avec un rendement de 89% (Figure 83).

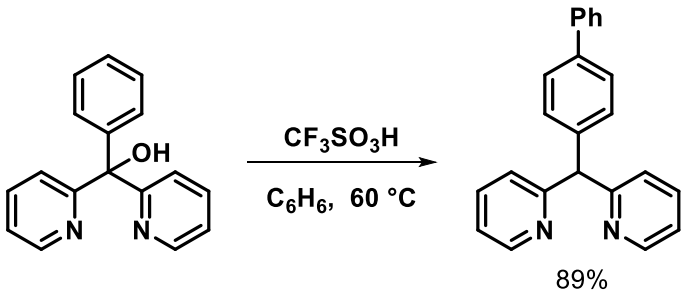


Figure 83 : Réactivité d'un dérivé de trityle en milieu superacide

Cette réactivité inhabituelle est expliquée par les auteurs *via* un mécanisme analogue à celui présenté Figure 82. Les fonctions basiques sont protonées puis après départ d'eau, un composé tricationique portant un ion carbénium trityle est formé, ce dernier est

[102] Naredla, R. R.; Zheng, C.; Nilsson Lill, S. O.; Klumpp, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (33), 13169–13175.

normalement stable. La présence des deux ions ammonium a proximité va fortement déstabiliser cette charge qui va être déplacée en position para du phényle. Finalement, le carbocation réagit avec le benzène pour conduire au produit final après retour de l'aromaticité (Figure 84).

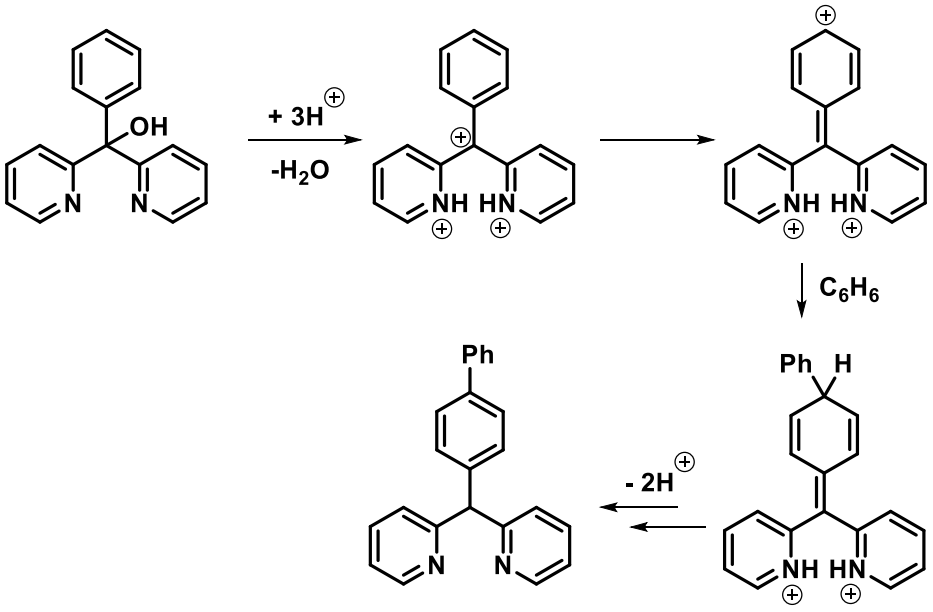


Figure 84 : Mécanisme proposé pour expliquer la réactivité de dérivés de trityle en milieu superacide

1.3.2.2. Travaux de Rovis

En 2019, le groupe de Rovis a développé une réaction de cycloaddition [4+1] par catalyse au Rh(III) pour accéder à des motifs pyrrolidines en utilisant des alcènes terminaux comme source de carbone et un dérivé d'hydroxylamine comme source d'azote. [103] Ici, les auteurs ont pu obtenir une grande variété de produits allant de composés simples jusqu'à des spiro-pyrrolidines avec des rendements allant de 40 à 73% (Figure 85).

[103] Lee, S.; Lei, H.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (32), 12536–12540.

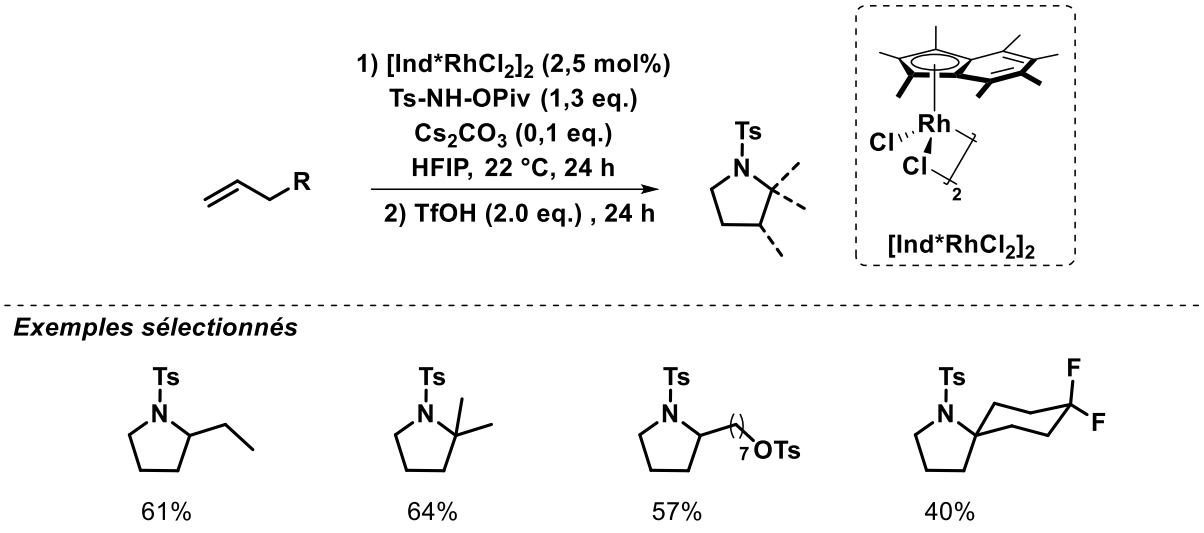


Figure 85 : Méthode de cycloaddition [4+1] pour accéder à des motifs pyrrolidines

Une des étapes clés de cette méthode est l'utilisation d'acide triflique en fin de réaction. En effet, celui-ci est ajouté 24 h après le début de la réaction pour réagir avec une aziridine formée intermédiairement. Pour confirmer son rôle, les auteurs ont effectué la réaction sans le superacide. L'aziridine a été isolée avec un rendement de 99%. Cette dernière est mise en réaction avec l'acide triflique dans HFIP, la pyrrolidine correspondante est bien obtenue avec un rendement de 75% (Figure 86).[104]

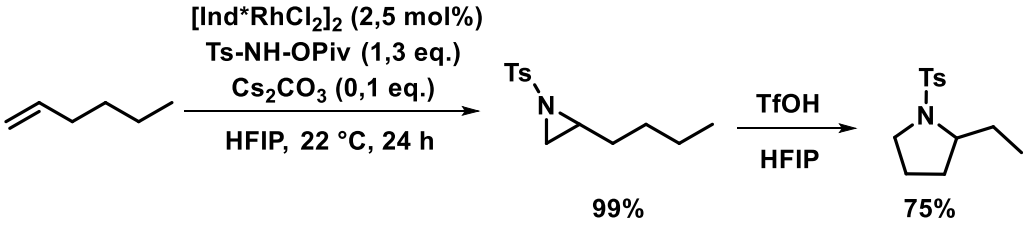


Figure 86 : Expérience mécanistique pour la formation de pyrrolidine

Rovis *et al* ont proposé un mécanisme pour expliquer la formation de ces produits. La première étape consiste en la coordination du *N*-pivalolyloxytosylamide avec le catalyseur au Rhodium (III) suivie de la formation d'un nitrène qui va réagir avec l'alcène terminal pour donner l'aziridine (non détaillée). Cette dernière s'ouvre en milieu acide pour former un ion carbénium secondaire. Par suite de déprotonation/protonation ou migration d'hydrure, un

[104] Bergmeier, S. C.; Katz, S. J.; Huang, J.; McPherson, H.; Donoghue, P. J.; Reed, D. D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (26), 5011–5014.

cation plus éloigné est généré puis piégé par l'azote pour conduire à la pyrrolidine correspondante (Figure 87).

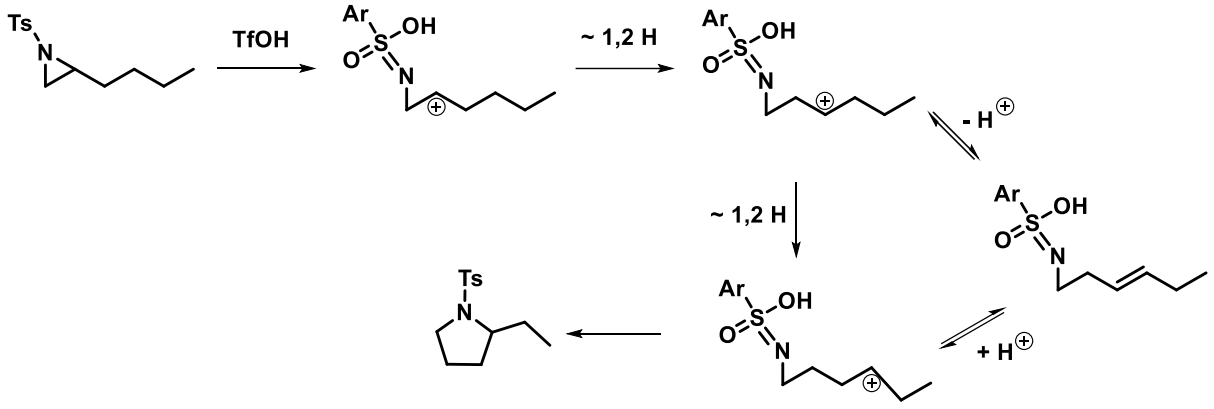


Figure 87 : Mécanisme proposé pour expliquer la réactivité d'une aziridine tosylé en milieu superacide

Dans ce mécanisme proposé par les auteurs, le doublet non liant de l'azote est conjugué au système π du sulfonamide par mésomérie avec la protonation d'un des atomes d'oxygènes. Cependant, des études ont montré qu'en milieu superacide, la protonation des sulfonamides s'effectue sur l'atome d'azote.[105,106] Nous envisageons donc que l'espèce décrite soit plutôt un dication de type ammonium-carbénium. Ainsi, le dication 1,3 se réarrangerait en dication 1,5 via un double transfert 1,2 d'hydrogène favorisé par la répulsion de charges (Figure 88).

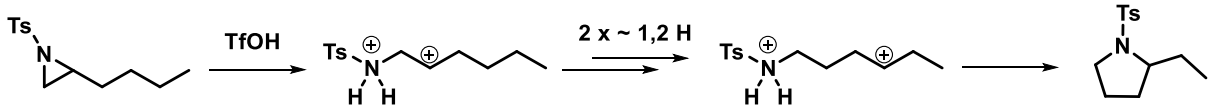


Figure 88 : Réactivité d'un dication de type ammonium-carbénium en milieu superacide

De même, l'absence de réactivité d'un composé *N*-allylique s'expliquerait par la protonation de l'azote qui désactiverait trop fortement l'alcène, l'acide triflique étant trop faible pour l'activer (Figure 89).

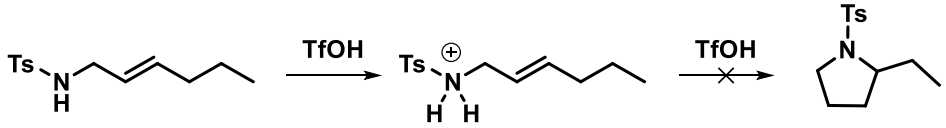


Figure 89 : Désactivation d'un alcène en milieu superacide via la formation d'un ion ammonium

[105] Laughlin, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (17), 4268–4271.
[106] Thibaudeau, S.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Karam, O.; Zunino, F. *Chem. Commun.* **2007**, No. 30, 3198–3200.

Cette étude bibliographique montre le potentiel des effets de répulsion de charges pour synthétiser de nouvelles molécules en milieu superacide. Notamment, l'exploitation d'ions ammonium-carbénium instables pour accéder à des intermédiaires valorisables.

1.4. Résultat préliminaire du laboratoire

Dans ce contexte, un résultat surprenant a été obtenu au laboratoire lors de l'étude de la réaction d'hydrofluoration d'alcène. Le sulfonamide **2.1a** a été soumis aux conditions superacides HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5) à 0°C pendant 10 min. La pyrrolidine **2.2a** est formée avec un rendement isolé de 60%, la structure a été confirmée par analyse DRX du cristal (Figure 90).

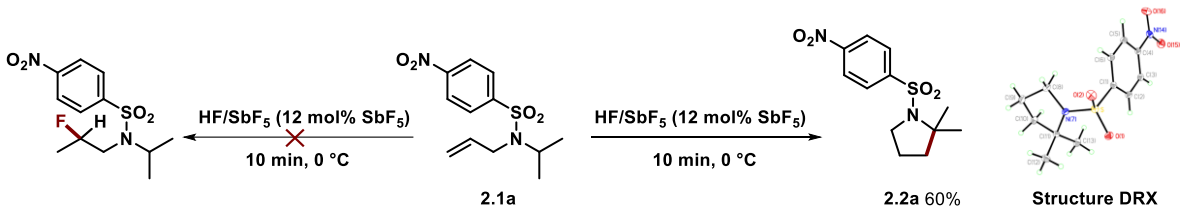


Figure 90 : Formation d'une pyrrolidine en milieu superacide

1.5. Objectifs du projet

Fort de l'étude bibliographique menée et de ce résultat préliminaire, nous nous sommes intéressés à cette réactivité originale. Les motifs pyrrolidines liés à des sulfonamides sont des motifs très répandus et les méthodes permettant leurs synthèses ont été largement étudiées avec de nombreuses applications. [107,108,109,110,111]

Les pyrrolidines sont aussi des motifs de choix en chimie médicinale. Les synthétiser de manière tardive sur des molécules élaborées pourrait s'inscrire dans la recherche exploratoire de médicaments.[112]

[107] Paz, N. R.; Rodríguez-Sosa, D.; Valdés, H.; Marticorena, R.; Melián, D.; Copano, M. B.; González, C. C.; Herrera, A. J. *Org. Lett.* **2015**, *17* (10), 2370–2373.
[108] Schlummer, B.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2002**, *4* (9), 1471–1474.
[109] Haskins, C. M.; Knight, D. W. *Chem. Commun.* **2002**, No. 22, 2724–2725.
[110] Martínez, C.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (28), 8287–8291.
[111] O'Broin, C. Q.; Fernández, P.; Martínez, C.; Muñiz, K. *Org. Lett.* **2016**, *18* (3), 436–439.
[112] Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (24), 10257–10274.

Dans ce contexte, notre objectif était avant tout fondamental : comprendre cette réactivité inhabituelle en superacide pour l'exploiter et lui trouver des applications qui n'auraient pas ou peu d'équivalent en chimie classique.

2. Résultats et discussions

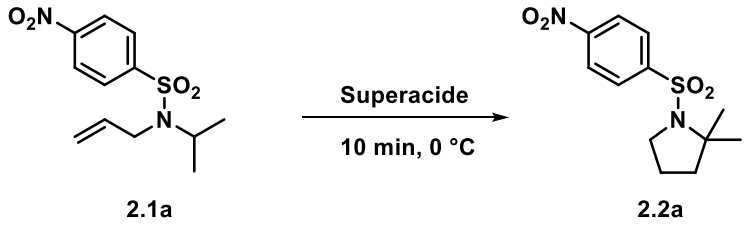
2.1. Voie intramoléculaire

2.1.1. Optimisation des conditions opératoires et étude de la réactivité

2.1.1.1. Influence de l'acidité du milieu

Compte tenu du résultat préliminaire obtenu et précédemment décrit, le composé **2.1a** a été choisi comme substrat modèle pour évaluer le potentiel de la réaction dans les conditions superacides (Tableau 17).

Tableau 17: Impact de l'acidité sur le cours de la réaction



2.1a **2.2a**

Entrée	Superacide	Rendement en 2.2a[a]
1	HF	-
2	TfOH	-
3	HF/SbF_5 (2 mol% SbF_5)	47%
4	HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5)	52%
5	HF/SbF_5 (8 mol% SbF_5)	64%
6	HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5)	60%
7	HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5)	59%

[a] Produit isolé par purification sur gel de silice.

Ce dernier ne réagit ni dans l'acide fluorhydrique anhydre ni dans l'acide triflique (Tableau 17, entrées 1 et 2). Le composé **2.1a** est entièrement récupéré après hydrolyse. Dans un second temps, l'acidité du milieu est augmentée. Avec un premier mélange HF/SbF_5 (2 mol% SbF_5), le substrat **2.1a** est totalement converti, et le produit **2.2a** est obtenu avec un rendement de 47% (Tableau 17, entrée 3). Par la suite, l'acidité du milieu a été

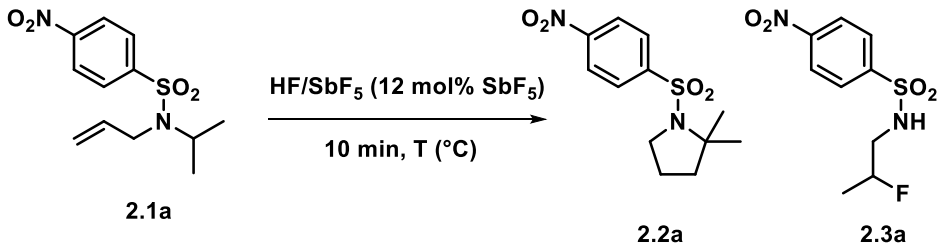
progressivement augmentée jusqu'à HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5), et dans tous les cas la pyrrolidine **2.2a** est obtenue avec des rendements allant de 52% à 64% (Tableau 17, entrées 4-6). Cette première étude montre que le système HF/SbF_5 est nécessaire pour que la réaction fonctionne. Finalement, l'acidité retenue est HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5).

2.1.1.2. Influence de la température

L'étude de l'influence de la température sur la réaction a été menée avec HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5) pour un temps de réaction de 30 min. À 0 °C, la réaction a lieu avec un rendement de 60% (Tableau 18, entrée 1).

Une diminution de la température s'accompagne d'une baisse de la conversion pour le produit cyclique à -20 °C (Tableau 18, entrée 2) jusqu'à la formation du produit hydrofluoré **2.3a** à -40 °C avec un rendement de 45% (Tableau 18, entrée 3). Ces résultats sont en accord avec la stabilité croissante de la liaison C-F à basse température dans le milieu superacide. Par ailleurs, la formation de ce produit secondaire permet de mettre en évidence la perte partielle du motif isopropyle dans ces conditions.

Tableau 18 : Influence de la température sur la réactivité



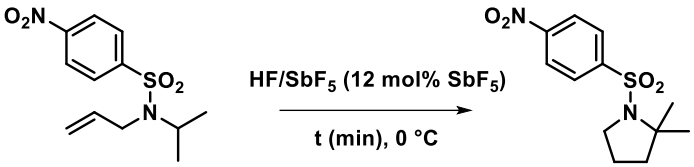
Entrée	T (°C)	Rtd(%)[a]	
		2.2a	2.3a
1	0 °C	60%	-
2	-20 °C	58%	-
3	-40 °C	19%	45%

[a] Produit isolé par purification sur gel de silice.

2.1.1.3. Influence du temps de réaction

Finalement, l'influence du temps sur le cours de la réaction a été étudiée pour une température de 0 °C et HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5). Quel que soit le temps de réaction (1 min, 10 min ou 60 min), la réaction conduit à la formation exclusive du produit cyclique avec des rendements similaires allant de 53 à 60% (Tableau 19, entrée 1-3). Le temps de réaction n'a donc pas d'impact significatif sur la réactivité, la réaction est pratiquement instantanée.

Tableau 19 : Influence du temps de réaction sur la réactivité

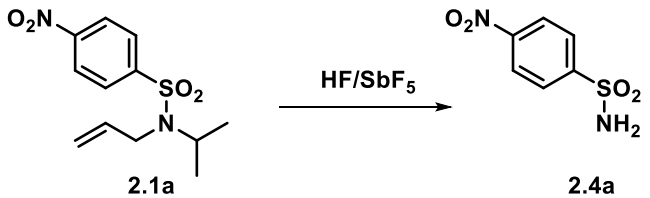


2.1a **2.2a**

Entrée	t (min)	Rdt (%)[a] 2.2a
1	1 min	56%
2	10 min	60%
3	60 min	53%

[a] Produits isolés par purification sur gel de silice.

Il est important de noter que les rendements obtenus ne vont jamais au-delà de 60%. Ceci s'explique par la présence d'un produit secondaire : le 4-nitrobenzène sulfonamide **2.4a** qui est observé lors de l'analyse RMN ^1H. La formation de ce dernier s'expliquerait par la faible stabilité de la liaison C-N d'un sulfonamide dans le milieu superacide HF/SbF_5 (Figure 91).



2.1a **2.4a**

Figure 91 : Formation du 4-nitrosulfonamide en milieu superacide

Pour comprendre la réactivité du composé **2.1a** dans le milieu superacide, une étude mécanistique a été menée.

2.1.2. Etude mécanistique

2.1.2.1. Expérience RMN in situ à basse température

Au regard de la réactivité des composés *N*-allyliques en milieu HF/SbF_5, la formation d'un motif pyrrolidine est surprenante. Pour comprendre et exploiter cette réaction, un travail mécanistique a été réalisé. Dans un premier temps, des études RMN *in situ* basse température ont été effectuées sur le substrat modèle **2.1a**, la réactivité de ce dernier a été évaluée à 0 °C dans un mélange HF/SbF_5 (22 mol % SbF_5). L'analyse des spectres RMN ^1H et ^{13}C a permis de mettre en évidence la formation d'un intermédiaire clé **A** (Figure 92).

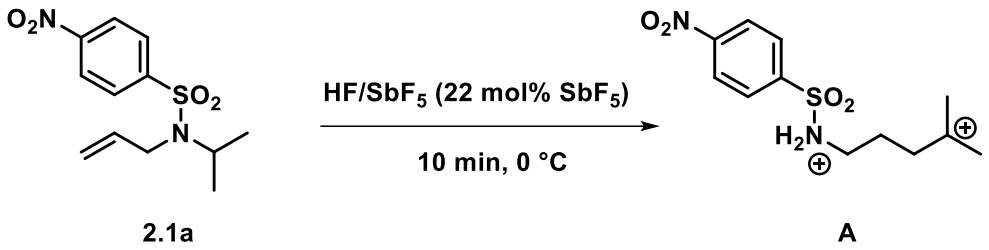


Figure 92 : Réactivité du N-allyl-N-isopropyl-4-nitrobenzènesulfonamide en milieu superacide

En RMN ^1H, on observe :

- Des signaux d'intensité 2 à 7,58 et 7,25 ppm correspondant aux protons de l'aromatique du groupement nosyle.
- Un signal d'intensité 2 à 6,52 ppm qui est caractéristique de la protonation de l'atome d'azote.
- Des signaux d'intensité 2 à 2,78, 2,42 et 1,13 ppm correspondant aux protons des méthylènes de la chaîne aliphatique
- Un signal d'intensité 6 à 2,43 ppm correspondant au groupement diméthyle en bout de chaîne.

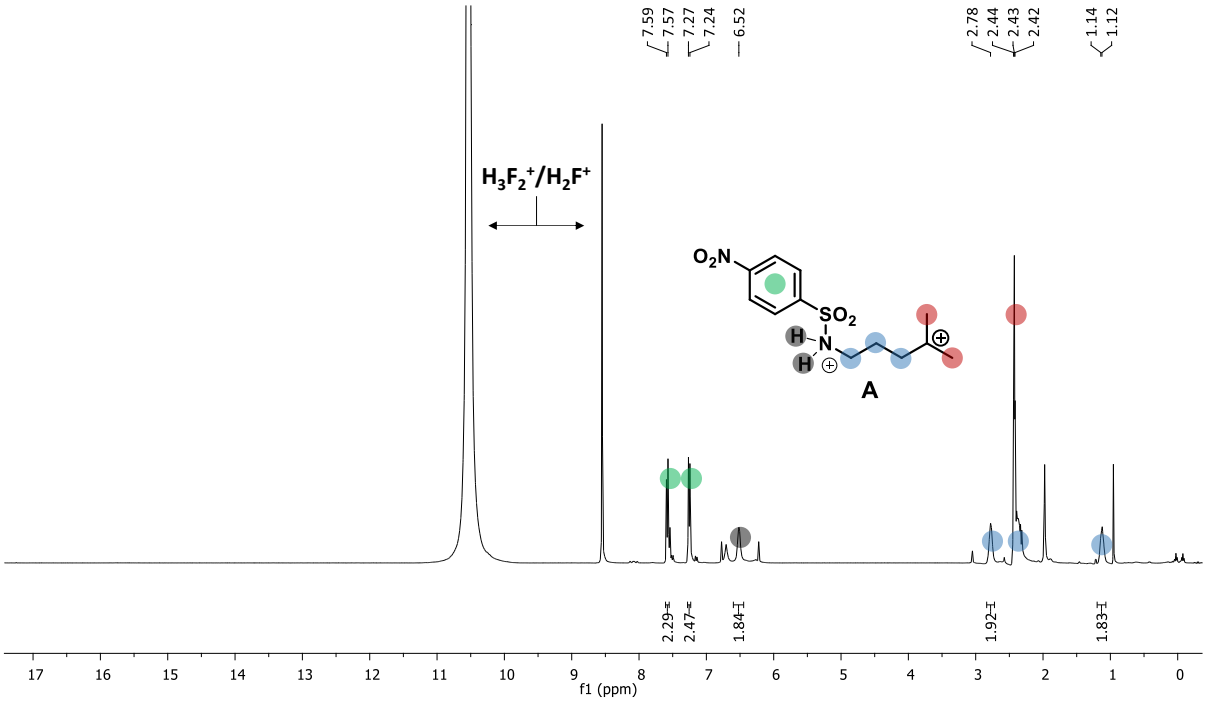


Figure 93 : Spectre RMN ^{1}H in situ de la N-allyl-N-isopropyl-4-nitrobenzènesulfonamide dans HF/SbF_5 à 0 °C

En RMN ^{13}C, on observe :

- Un singulet à 332,8 ppm qui correspond à l'ion carbénium tertiaire, l'absence de signal dans cette zone en Dept 135 confirmant cette attribution.
- Des signaux entre 150,0 et 120,0 ppm qui sont caractéristiques des carbones portés par le système aromatique.
- Un signal déblindé à 55,0 ppm correspond au méthylène en α du carbocation.
- Un singulet à 47,7 ppm correspondant au groupement diméthyle en bout de chaîne
- Des signaux à 43,3 et 21,9 ppm qui correspondent aux carbones des méthylènes restant.

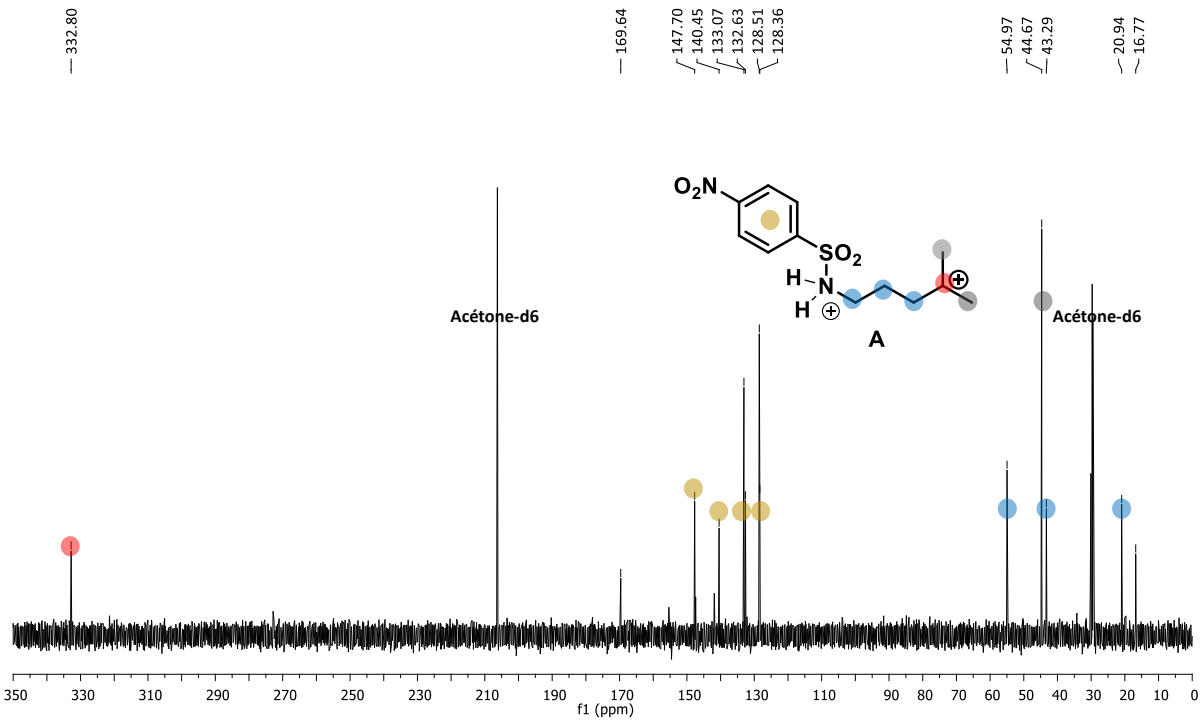


Figure 94 : Spectre RMN ^{13}C in situ de la N-allyl-N-isopropyl-4-nitrobenzènesulfonamide dans HF/SbF_5 à 0 °C

Ces observations confirment la formation de l'intermédiaire **A**. La présence de ce dication ammonium-carbénium dans le milieu réactionnel est inattendue. En accord avec les résultats du premier chapitre, le carbocation devrait être piégé par les ions fluorure du milieu ou bien par l'eau lors de l'hydrolyse. Pour comprendre le mécanisme mis en jeu, la pyrrolidine **2.2a** est introduite dans le milieu dans les mêmes conditions opératoires (22 mol% de SbF_5 dans HF anhydre à 0 °C) pour étudier sa stabilité (Figure 95).

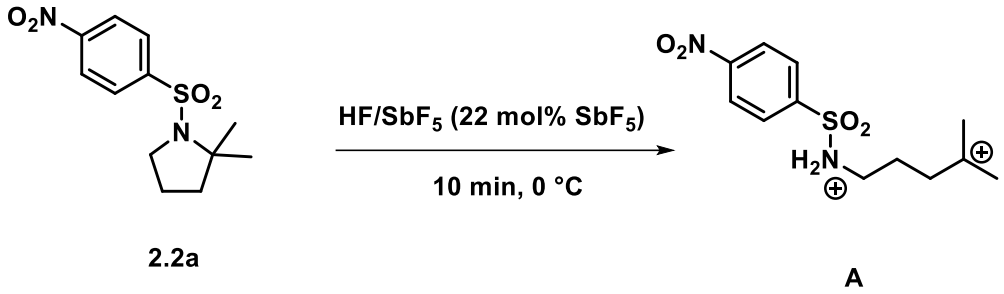


Figure 95 : Réactivité du dérivé de pyrrolidine dans le milieu HF/SbF_5

Les spectres RMN sont identiques à ceux obtenus précédemment. L'intermédiaire **A** est l'espèce majoritaire observée dans le milieu. Ceci montre que la liaison C-N du sulfonamide **2.2a** est peu stable dans le milieu HF/SbF_5.

Dans le Chapitre 1, le tétrachlorure de carbone a été utilisé pour générer des superélectrophiles de type ammonium-carbénium. Pour confirmer le rôle clé de **A** vis-à-vis de cette réaction, le substrat **2.1b** a été soumis aux conditions superacides optimisées et utilisées précédemment dans le chapitre 1 en présence de CCl_4. La pyrrolidine **2.2a** a été obtenue avec un rendement de 76% et aucune trace de produit fluoré ou hydroxylé n'a été obtenue. L'azote est donc suffisamment nucléophile pour piéger l'ion carbénium à un moment donné de la réaction (Figure 96).

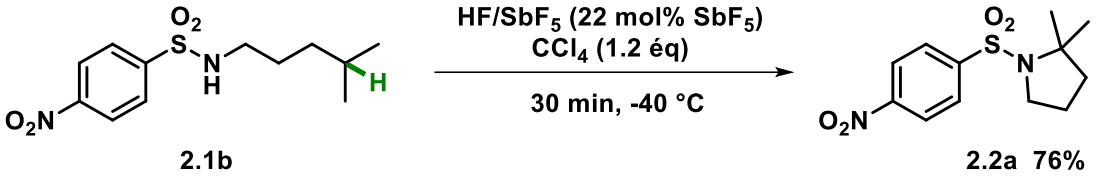


Figure 96 : Activation Csp^3-H d'un dérivé de sulfonamide

De plus, la formation de **A** dans le milieu superacide en partant du produit **2.2a** suggère une faible stabilité de la liaison C-N de la fonction sulfonamide possédant le motif isopropyle sur l'atome d'azote. Cette stabilité a été étudiée en évaluant la réactivité du *N*-isopropyl-4-nitrobenzènesulfonamide dans HF/SbF_5 à 0 °C (Figure 97) en RMN *in situ*.

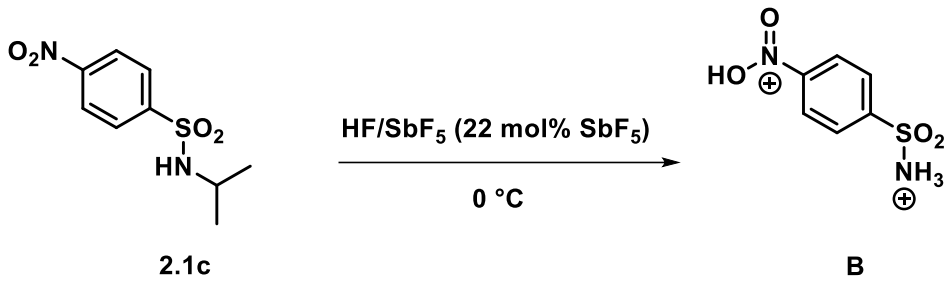


Figure 97 : Etude de la stabilité d'un sulfonamide en milieu superacide

En RMN ^1H, on observe (Figure 98) :

- Un singulet large à 15,85 ppm caractéristique de la protonation du groupement nitro.
- Des signaux d'intensités 2 à 7,58 et 7,25 ppm correspondant aux protons de l'aromatique du groupement nosyle.
- Un singulet large d'intensité 3 à 6,70 ppm qui correspond à la protonation de l'atome d'azote.

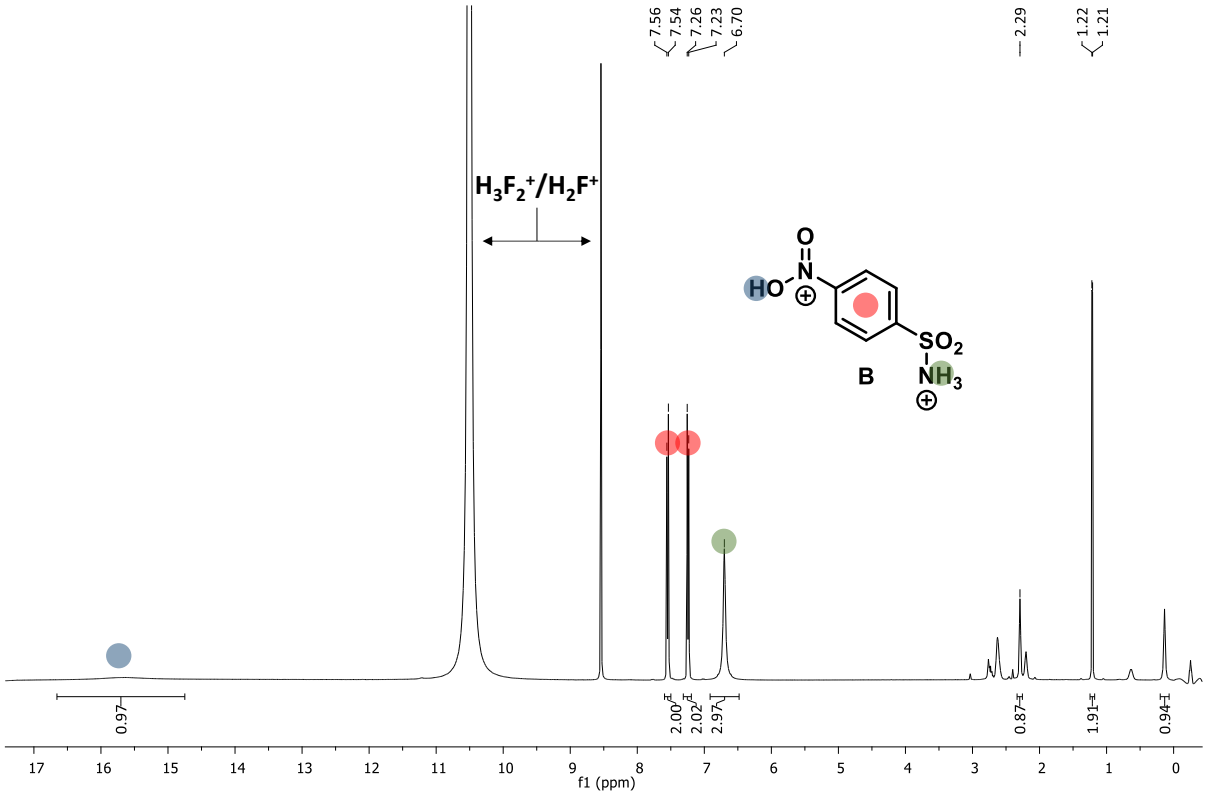


Figure 98 : Spectre RMN ^{1}H in situ du N-isopropyl-4-nitrobenzènesulfonamide dans HF/SbF_5 à 0 °C

En RMN ^{13}C, on observe (Figure 99) :

- Des signaux entre 150 et 120 ppm qui sont caractéristiques des carbones portés par le système aromatique.

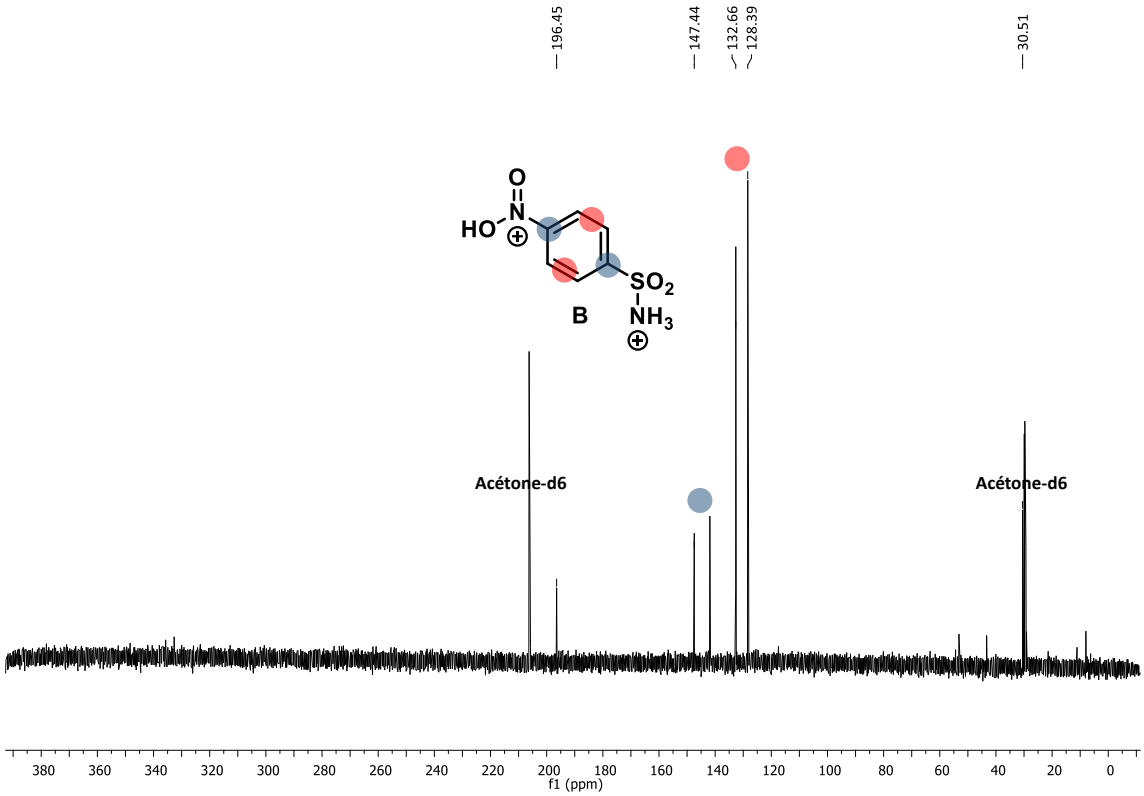


Figure 99 : Spectre RMN ^{13}C in situ du N-isopropyl-4-nitrobenzènesulfonamide dans HF/SbF_5 à 0 °C

L'intermédiaire cationique **B** a donc été formé. Ceci permet de conclure sur la faible stabilité de la liaison C-N de sulfonamides dans le milieu HF/SbF_5 et de faire l'hypothèse suivante : le rupture de la liaison C-N génère un cation isopropyle qui est piégé par la double liaison pour donner l'intermédiaire **A** après un réarrangement.

2.1.2.2. Expérience de deutération

Pour finaliser cette étude mécanistique, un substrat deutéré a été engagé en milieu superacide. La réactivité du composé **2.1d**, portant un deutérium sur le carbone tertiaire de l'isopropyle a été évaluée. Un mélange du produit deutéré **2.2d** et du produit **2.2a** a été obtenu avec un ratio 1 : 1 pour un rendement de 54%.

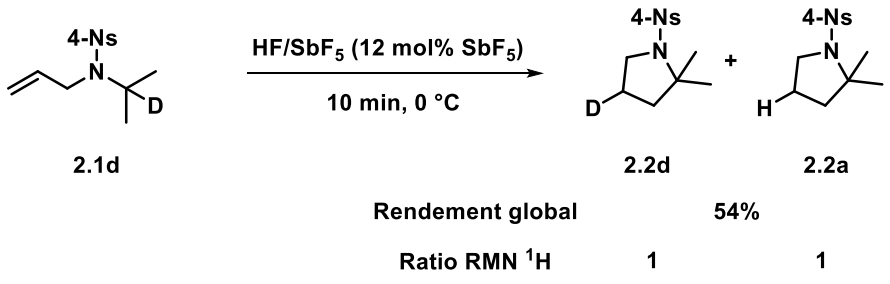


Figure 100 : Expérience avec des composés deutérés

Ici, la deutération est exclusive en position β de l'atome d'azote, ce résultat permet d'émettre une nouvelle hypothèse : le cation isopropyle piégé par la fonction allyle forme un dication 1,3 de type ammonium-carbénium qui pourrait se réarranger via un transfert 1,3 d'hydrure pour conduire à l'intermédiaire dicationique **A**. Bien que rare, les transferts 1,3 d'hydrure ont déjà été reportés dans la littérature en milieu superacide.[113] Ce réarrangement pourrait aussi être initié par un double transfert 1,2 d'hydrure. Cependant, l'absence de deutérium en position α du carbone quaternaire est une observation en défaveur de cette hypothèse. L'érosion de deutérium observée (c'est-à-dire la présence de **2.2a**) s'explique par des échanges H-D qui sont connus dans le milieu HF/SbF_5.[114]

2.1.2.3. Mécanisme

Compte tenu des résultats obtenus lors de cette étude, un mécanisme a été envisagé (Figure 101).

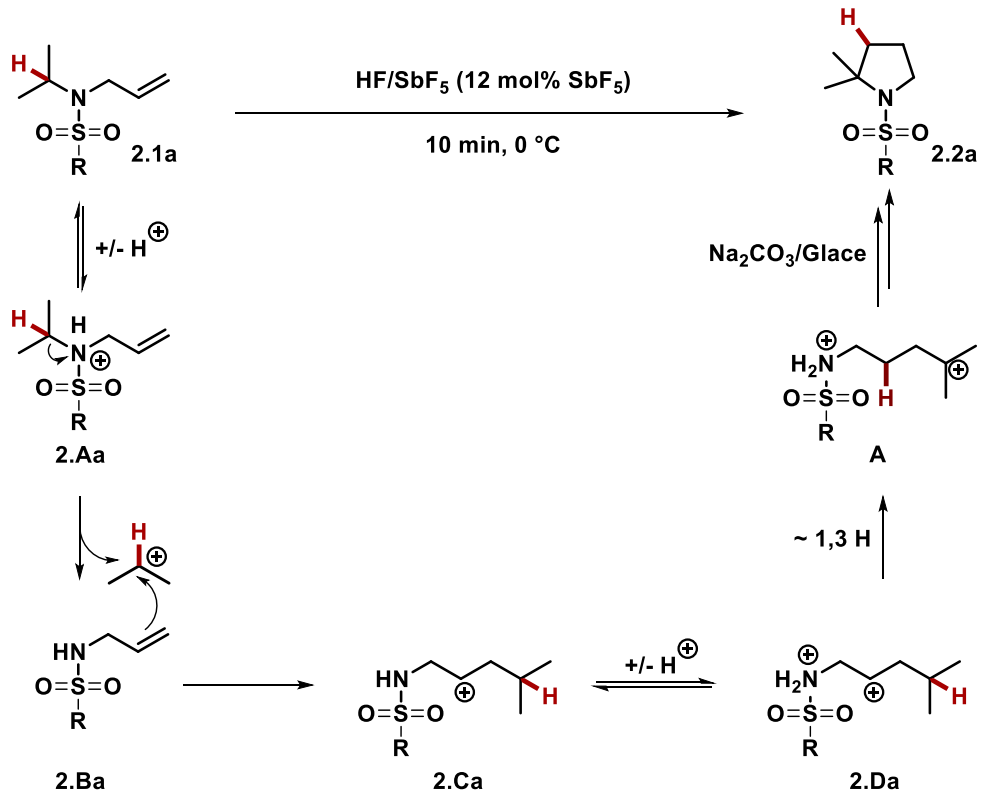


Figure 101 : Mécanisme postulé de la formation d'une pyrrolidine en milieu superacide

[113] Saunders, Martin.; Stofko, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (1), 252–253.
[114] Hogeveen, H.; Gaasbeek, C. J.; Bickel, A. F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1969**, *88* (6), 703–718.

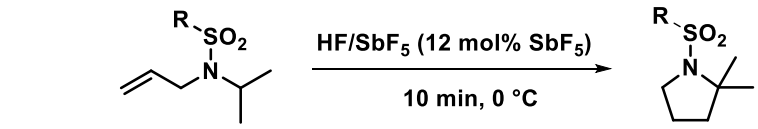
En milieu HF/SbF_5, le composé **2.1a** est en équilibre de protonation avec l'intermédiaire **2.Aa**. La liaison C-N entre l'atome d'azote et le groupement isopropyle de **2.Aa** va se rompre pour conduire à la formation du composé **2.Ba** et à la libération d'un cation isopropyle. Celui-ci est immédiatement piégé par l'alcène de l'intermédiaire **2.Ba** et après formation de l'ion ammonium, le dication gitonique **2.Da** est obtenu. Ce dernier n'est pas stable, il est secondaire et déstabilisé par la présence de l'ion ammonium voisin. Un transfert 1,3 d'hydrure va alors avoir lieu pour donner l'ion carbénium tertiaire **A** plus stable. Ce dernier a été observé en RMN *in situ* basse température. Finalement, le carbocation est piégé par l'atome d'azote lors de l'hydrolyse, la pyrrolidine **2.2a** est ainsi obtenue.

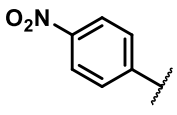
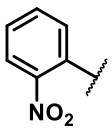
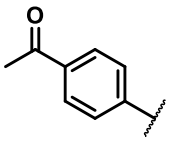
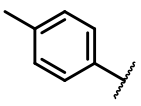
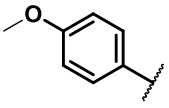
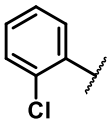
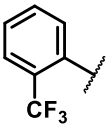
2.1.3. Développement de la méthode

2.1.3.1. Groupements protecteurs

Le potentiel de la méthode a été évalué en faisant varier différents groupements protecteurs sans modification des fonctions allyle et isopropyle. L'étude portera dans un premier temps sur des dérivés de sulfonamides (Tableau 20).

Tableau 20 : Réactivité de différents sulfonamides



R =				
Rdt(%)[a]	**2.2a** 60%	**2.2e** 51%	**2.2f** 64%	**2.2g** 57%
R =				
Rdt(%)[a]	**2.2h** 23%	**2.2i** 53%	**2.2j** 55%	**2.2k** 52%

[a] Produits isolés par purification sur gel de silice

Ainsi, le groupement mésyle **2.1e** conduit à la pyrrolidine **2.2e** avec un rendement isolé de 51%. Il en est de même pour le composé **2.1f** qui réagit pour donner le produit

cyclique **2.2f** avec un rendement de 64%. Le substrat **2.1g** portant un groupement acétate réagit de manière analogue au substrat modèle **2.1a** pour donner le produit **2.2g** avec un rendement isolé de 57%. La substitution par un groupement tosyle ne conduit qu'à 23% de rendement en produit cyclique **2.2h**. A l'inverse des composés précédents, le méthyle en position 4 ne désactive pas le noyau aromatique et ce dernier peut piéger le carbocation secondaire formé sur la fonction allyle via une réaction de Friedel-Crafts. Le composé **2.1i** porte un groupement méthoxy sur son noyau aromatique, ce motif est normalement activant. En conditions superacides, le groupement méthoxy est protoné et va désactiver le noyau aromatique, le produit **2.2i** est donc obtenu avec un rendement de 53%. Les substrats **2.1j** et **2.1k** portent sur l'aromatique des groupements chlorés et trifluorométhylés qui sont suffisamment désactivant pour conduire aux produits cycliques **2.2j** et **2.2k** avec des rendements respectifs de 55% et 52%.

La méthode a été testée sur un composé portant deux fonctions sulfonamide, le substrat **2.1l** a conduit à la formation de la double pyrrolidine **2.2l** avec un rendement de 40%

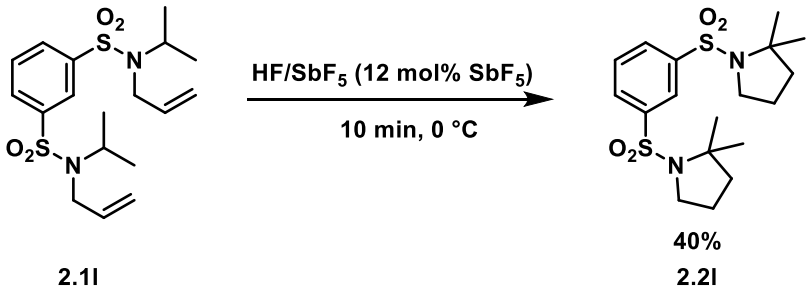
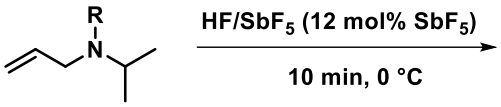
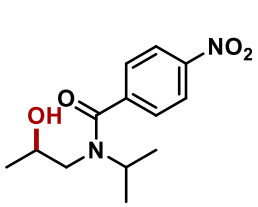
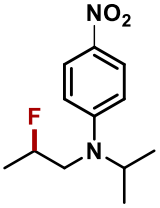
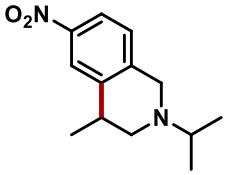


Figure 102 : Evaluation d'un composé difonctionnalisé

Afin de savoir si la réaction était applicable sur des amines/amides ou si elle reste spécifique des sulfonamides, l'influence du groupement azoté a été étudiée (Tableau 21).

Tableau 21 : Réactivité d'amines et d'amides



Produits			
Rdt[a]	**2.2m** 60%	**2.2n** 85%	**2.2o** 90%

[a] Produits isolé par purification sur gel de silice

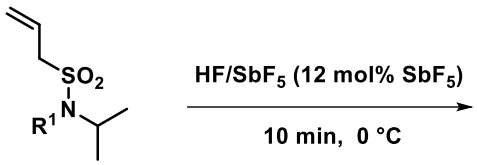
Tout d'abord l'azote a été protégé sous forme d'un amide **2.1m**, la réaction conduit à la formation de l'alcool **2.2m** avec un rendement de 60%. En effet, le carbocation formé *in situ* est piégé par le carbonyle sous forme d'un ion oxonium qui est ouvert à l'hydrolyse pour former l'alcool, de manière analogue aux résultats du Chapitre 1 .

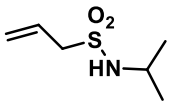
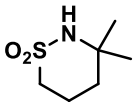
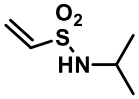
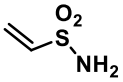
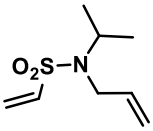
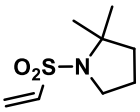
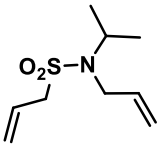
Dans le cas de l'aniline **2.1n**, c'est le produit issu de la réaction d'hydrofluoration **2.2n** qui est formé avec un rendement de 85%. Finalement, la benzylamine **2.1o** a été soumise aux conditions superacides pour donner la tétrahydroisoquinoline **2.2o** avec un rendement de 90%. Malgré la présence du groupement nitro, le noyau aromatique peut piégé le carbocation et conduire au produit **2.2o**. La méthode développée ne semble pas compatible avec les amines par voie intramoléculaire. Cette réactivité vis-à-vis des amines et amides, différentes de celles des sulfonamides peut s'expliquer par une plus grande stabilité de la liaison C-N entre l'atome d'azote et le motif isopropyle, en condition acide.

2.1.3.2. Formation de sultames

Par la suite, cette réaction a été exploitée pour synthétiser des dérivés de sultames. Le Tableau 22 compile les résultats obtenus.

Tableau 22 : Formation de sultames après des réactions d'activation/cyclisation en milieu superacide



Entrée	Substrats	Produit : Rdt (%)[a]
1		
	2.1p	**2.2p** 45%
2		
	2.1q	**2.2q** 41%
3		
	2.1r	**2.2r** 60%
4		Mélange complexe
	2.1s	

[a] Produit isolés par purification sur gel de silice

L'allyle sulfonamide **2.1p** a été testé dans les conditions optimisées précédemment et conduit après réaction au sultame **2.2p** avec un rendement de 45% (Tableau 22, Entrée 1). Dans le cas du vinyle sulfonamide **2.1q**, la réaction de cyclisation n'a pas lieu, l'éthènesulfonamide **2.2q** est récupéré avec un rendement de 41% (Tableau 22, entrée 2). Le caractère nucléophile de la fonction vinyle, conjuguée à la sulfonamide, ne semble pas assez fort pour piéger le cation isopropyle généré.

Le composé **2.1r** a été soumis aux conditions superacides et c'est le composé **2.2r** à cinq chaînons issus de la cyclisation avec le groupement allyle qui a été obtenu avec un

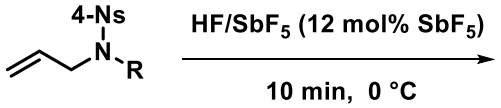
rendement de 60% (Tableau 22, entrée 3). Ceci confirme le résultat précédent et le caractère inerte de la fonction vinyle dans nos conditions.

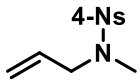
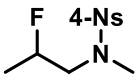
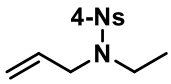
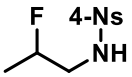
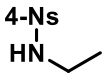
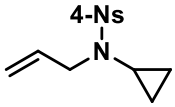
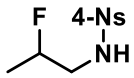
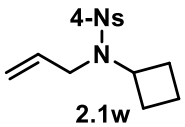
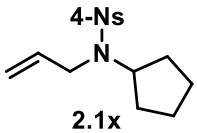
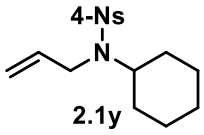
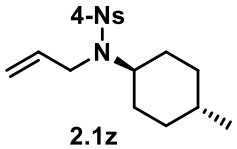
Finalement, le composé **2.1s** a été testé pour évaluer la compétition entre la formation de la pyrrolidine et du sultame, un mélange complexe de produits a été obtenu, les deux alcènes pouvant réagir pour former un produit cyclique qui serait instable dans nos conditions (Tableau 22, entrée 4).

2.1.3.3. Nature de la liaison C-H activée

Dans la suite de notre étude, l'impact de la nature de la liaison C-H activée a été étudié. La grande majorité des substrats testés porte le motif *N*-nosylallylamine comme structure de base (Tableau 23).

Tableau 23 : Impact de la nature de la liaison C-H en position α de l'atome d'azote



Entrée	Substrats	Produit : Rdt (%)[a]
1	 **2.1t**	 **2.2t** 65%
2	 **2.1u**	 **2.3a** 32%  **2.2u** 45%
3	 **2.1v**	 **2.3a** quant
4	 **2.1w**	Mélange complexe
5	 **2.1x**	Mélange complexe
6	 **2.1y**	Mélange complexe
7	 **2.1z**	Mélange complexe

[a] Produits isolés par purification sur gel de silice

La réactivité du composé **2.1t** a été tout d'abord testée. La formation d'un carbocation primaire n'étant pas favorable, c'est le produit hydrofluoré **2.2t** qui est formé avec un rendement de 65% (Tableau 23, entrée 1). Le substrat **2.1u** réagit pour conduire aux produit hydrofluoré **2.3a** et à la *N*-nosyléthènamine **2.2u**, cette dernière est issue du clivage du motif allylique (Tableau 23, entrée 2).

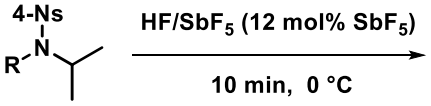
Dans la suite de notre étude, des composés cycliques ont été évalués. La substitution par un groupement cyclopropyle conduit à la formation du produit hydrofluoré **2.3a** de manière quantitative (Tableau 23, entrée 3). La taille du cycle a été augmentée en allant d'un cyclobutyle à un cyclohexyle (**2.1w** à **2.1z**). L'ensemble de ces composés réagissent en superacide pour donner des mélanges complexes de produits (Tableau 23, entrées 4-7). En effet, les cycles à 5 ou 6 chaînons sont connus pour s'isomériser en milieu superacide, la contrainte cyclique déstabilise le carbocation entrainant une trop grande réactivité de ce dernier.

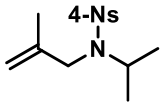
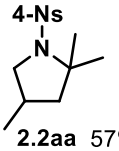
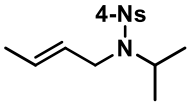
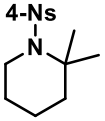
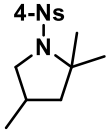
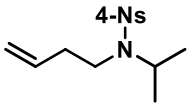
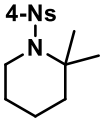
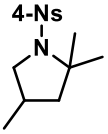
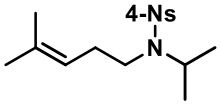
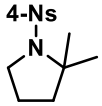
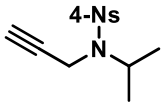
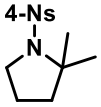
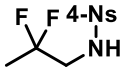
Cette étude montre qu'il est nécessaire d'avoir un motif isopropyle pour réaliser la réaction d'activation/cyclisation. Ce dernier est suffisamment stable pour ne pas polymériser dans le milieu et suffisamment réactif pour réagir avec la double liaison.

2.1.3.4. Nature de l'insaturation nucléophile.

Dans cette partie, la nature de l'insaturation nucléophile va être étudiée. Pour comprendre le rôle de ce motif, différents composés de départ ont été synthétisés avec pour motif de base le *N*-isopropyl-4-nitrobenzènesulfonamide (Tableau 24)

Tableau 24 : Evaluation de la nature du nucléophile



Entrée	Substrats	Produit : Rdt (%)[a]
1	 **2.1aa**	 **2.2aa** 57%
2	 **2.1ab**	 **2.2ab** 65[b] **47%**  **2.2aa** 35[b]
3	 **2.1ac**	 **2.2ab** 65[b] **50%**  **2.2aa** 35[b]
4	 **2.1ad**	 **2.2a** 68%
5	 **2.1ae**	 **2.2a** 21%  **2.2ae** 24%

[a] Produits isolés par purification sur gel de silice. [b] Ratio déterminé par analyse du spectre RMN ^{1}H.

Le sulfonamide **2.1aa** qui porte une chaîne 2-méthylpropène réagit dans le milieu pour former le produit **2.2aa** avec un rendement de 57% (Tableau 24, entrée 1). Le cation isopropylique est piégé en bout de chaîne pour générer un carbocation tertiaire qui va se réarranger après un transfert 1,3 d'hydrure. De manière surprenante, les composés **2.1ab** et **2.1ac** conduisent aux produits cycliques à 6 chaînons **2.2ab** et au produit à 5 chaînons **2.2aa**

avec un rendement de 47 à 50%. Les produits sont obtenus sous la forme d'un mélange inséparable avec un ratio molaire 65/35 (**2.1ab**/**2.1aa**) (Tableau 24, entrées 2 et 3).

La formation des deux composés peut s'expliquer de la façon suivante (Figure 103). Du fait de la protonation, la chaîne crotyle et la chaîne homoallylique sont en équilibre dans le milieu. La formation de la pipéridine est similaire au mécanisme de la Figure 101, le piégeage du cation propyle par l'insaturation suivi d'un transfert 1,3 d'hydrure conduit au produit obtenu. En ce qui concerne la pyrrolidine **2.2aa**, un double réarrangement est postulé: un transfert 1,2 d'alkyle suivi d'un transfert 1,2 d'hydrure.

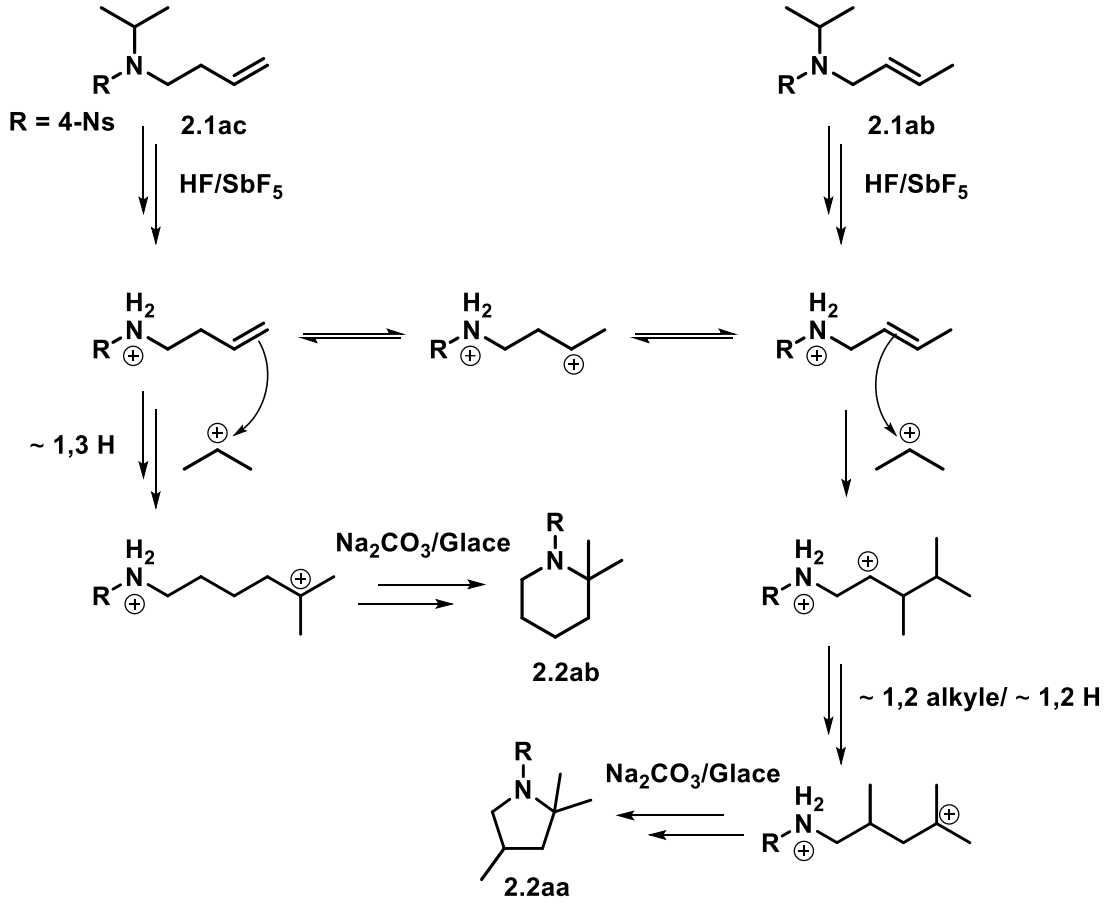


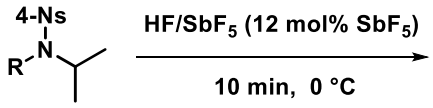
Figure 103 : Mécanisme pour la formation de pipéridine et pyrrolydine

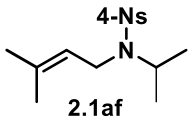
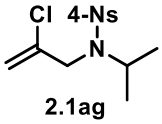
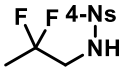
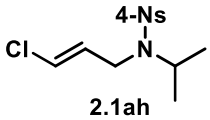
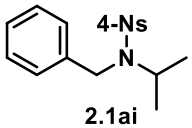
Le substrat **2.1ad** réagit dans le milieu pour former le produit cyclique **2.2a** avec un rendement de 68% après purification (Tableau 24, entrée 4). En effet, l'intermédiaire **A** est directement généré par protonation de la double liaison. Ce dernier est stable et c'est donc la pyrrolidine **2.2a** qui est obtenue.

L'alcyne **2.1ae** est évalué dans les conditions optimisées, le produit réduit **2.2a** est obtenu avec un rendement de 21% en mélange avec le produit difluoré **2.3a** qui a été isolé avec un rendement de 24% (Tableau 24, entrée 4). Celui-ci est issu de la réactivité connue des alcynes vrais dans le milieu HF/SbF_5. La formation du produit cyclique réduit est plus complexe, elle implique la réduction d'un cation vinylique. Une hypothèse serait que le caractère superélectrophile de l'espèce générée permettrait d'abstraire un hydrure sur une molécule voisine (comme vu dans le Chapitre 1), cela expliquerait aussi les faibles rendements obtenus.

Le Tableau 25 décrit une autre série de substrats avec une variation de l'insaturation nucléophile.

Tableau 25 : Evaluation de la nature du nucléophile (2)



Entrée	Substrats	Produit : Rdt (%)[a]
1	 2.1af	Mélange complexe
2	 2.1ag	 **2.2ae** 18%
3	 2.1ah	Mélange complexe
4	 2.1ai	 **2.4a** quant.

[a] Produits isolés par purification sur gel de silice

Le composé **2.1af** réagit pour donner un mélange complexe de produits non identifiables par analyse RMN ^1H. Les motifs prényles portés par des sulfonamides sont

décrits pour se cliver en milieu acide, ceci expliquerait un résultat peu concluant (Tableau 25, entrée 1).[115]

Le composé chloré **2.1ag** a réagi dans le milieu sans donner le composé cyclique attendu. Seul, le produit difluoré **2.2ae** a été isolé avec un rendement de 18% (Tableau 25, entrée 2). Le produit **2.1ah** qui porte une chaîne 3-chloroallyle est soumis aux conditions superacides (Tableau 25, entrée 3), l'analyse du brut réactionnel obtenu par RMN ^{1}H est trop complexe pour identifier des produits. Finalement, le composé **2.1aq** portant un groupement benzylique a été évalué, le cation isopropyle pourrait être piégé par l'aromatique *via* une réaction de Friedel-Crafts. Ici, le sulfonamide simple a été récupéré quantitativement. La liaison C-N entre le sulfonamide et le motif benzyle peut se rompre en condition superacide du fait de la stabilité du cation généré (Tableau 25, entrée 4).

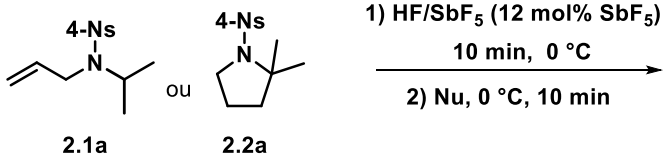
Finalement, le choix du nucléophile est assez restreint, ceci montre le caractère très spécifique de cette réaction vis-à-vis de la nature du nucléophile.

[115] Nikitjuka, A.; Nekrasova, A.; Jirgensons, A. *Synlett* **2015**, *26* (02), 183–186.

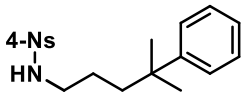
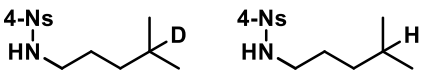
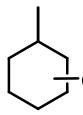
2.1.4. Piégeage par des nucléophiles externes

Pour conclure cette partie sur l'exploitation de cette réaction par voie intramoléculaire, la stabilité relative du dication **A** a été évalué en testant sa réactivité avec des nucléophiles externes (Tableau 26).

Tableau 26 : Piégeage du carbocation par d'autres nucléophiles.



2.1a **2.2a**

Entrée	Substrats	Nucléophiles	Produit : Rdt (%)[a]
1[b]	2.1a	HF/Pyr (excès)	2.2a/2.4a[c]
2	2.1a	MeCN (excès)	2.2a/2.4a[c]
3	2.1a	MeOH (excès)	2.2a/2.4a[c]
4	2.1a	 (excès)	 **2.5a** 61%
5	2.1a	 (2,0 eq.)	**2.2a** 25%[d] **2.5a** 34%[d]
6	2.1a	 d_{12} (2,0 eq.)	 **2.6a** 71% (4 : 1)[e] **2.1b**
7	2.2a	 d_{12} (2,0 eq).	**2.6a** 97% (4 : 1)[e] **2.1b**
8	2.1a	 d_{14} (2,0 eq.)	**2.6a** 64% (10 : 1)[e] **2.1b**

[a] Produits isolés par purification sur gel de silice ; [b] 1h de réaction après ajout de HF/Pyr ; [c] Les spectres RMN ^{1}H sont identiques à celui de la réaction d'optimisation ; [d] Rendements déterminés en utilisant la *p* anisaldehyde comme étalon interne ; [e] Ratios déterminés par analyse des spectres RMN ^{1}H.

Dans un premier temps, le réactif d'Olah en excès a été utilisé et après 1 h de réaction, c'est la pyrrolidine **2.2a** qui est obtenue. Le caractère nucléophile des ions fluorures provenant du complexe HF/Pyr étant avéré, l'hypothèse d'un dication qui ne serait pas assez « superélectrophile » serait plus probable. En effet, la distance de trois méthylènes

entre l'ion ammonium et le carbocation diminue son caractère électrophile (Tableau 26, entrée 1). Par la suite, nous avons utilisé l'acétonitrile et le méthanol comme sources de nucléophiles pour réaliser des réactions de Ritter et de méthanolyse. Dans les deux cas, les composés **2.2a** et **2.4a** sont les seuls produits observés en RMN ^{1}H, l'ajout de ces réactifs tamponne l'acidité du milieu, l'azote n'est plus protoné et piège l'ion carbénium (Tableau 26, entrées 2 et 3). Lorsque le benzène est utilisé en excès, le carbocation est piégé *via* une réaction de Friedel-Crafts pour former le composé **2.5a** avec un rendement de 61%. Lorsque, la réaction est réalisée avec deux équivalents de benzène, le produit cyclique **2.2a** et le composé **2.5a** sont obtenus avec des rendements respectifs de 25% et 34% (Tableau 26, entrées 4 et 5).

Finalement, le dication a été piégé par du deutérium provenant du cyclohexane-d_{12}, pour conduire au produit linéaire deutéré **2.6a** en mélange avec le produit hydrogéné **2.1b** avec un rendement de 71% pour un ratio 4:1. Le même résultat est obtenu en partant de la pyrrolidine **2.2a** avec un rendement de 97% (Tableau 26, entrées 6 et 7). Finalement, l'utilisation du methylcyclohexane-d_{14} conduit à un mélange de **2.6a** et **2.1b** avec un ratio 10:1 et un rendement de 64% (Tableau 26, entrée 8). Les réactifs deutérés sont activés par l'ion ammonium-carbénium comme vu dans le Chapitre 1, le methylcyclohexane-d_{14} conduit à de meilleurs résultats concernant le ratio en produit deutéré. En effet, la liaison Csp^3-D tertiaire du méthyle est beaucoup plus σ basique que les liaisons secondaires du cyclohexane-d_{12}, le dication ammonium-carbénium aura donc beaucoup plus de facilité à s'insérer dans la liaison C-D.

2.2. Voie Intermoléculaire

2.2.1. Etude sur les sulfonamides

Compte tenu des résultats précédents, nous nous sommes intéressés à développer la méthode par voie intermoléculaire. En effet, le mécanisme postulé sur la Figure 101 suggère qu'un dérivé de type *N*-allyle sulfonamide devrait pouvoir piéger un cation isopropyle généré par l'ajout d'un autre réactif, l'intermédiaire **A** serait ainsi obtenu.

2.2.1.1. Optimisation

Les travaux de George Olah ont montré que les dérivés halogénés et hydroxylés sont d'excellents candidats pour former des cations isopropyles en milieu superacide.[116] Ainsi, le 2-chloropropane a été choisi puis mis en réaction avec le *N*-allyl-4-nitrobenzènesulfonamide dans les conditions opératoires précédentes avec 1,2 équivalents de 2-chloropropane. La pyrrolidine **2.2a** a été obtenue avec un rendement de 23% contre 60% par voie intramoléculaire (Figure 104).

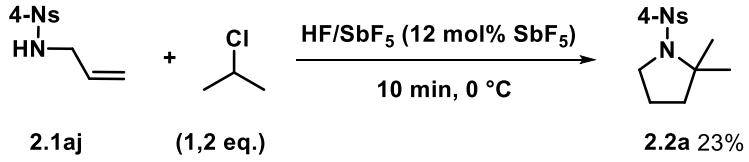


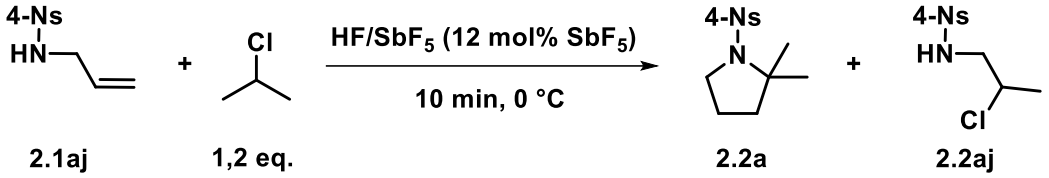
Figure 104 : Formation de la pyrrolidine par voie intermoléculaire

Ce résultat est une preuve du concept postulé précédemment, le cation isopropyle introduit *via* le 2-chloropropane est piégé par la fonction allyle. Fort de ce résultat préliminaire, nous avons décidé d'optimiser la méthode.

En chimie organique, l'ordre d'addition des différents réactifs est crucial, le milieu superacide ne fait pas exception. Le Tableau 27 présente les différentes procédures employées pour optimiser la réaction.

[116] Olah, G. A.; White, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (21), 5801–5810.

Tableau 27 : Optimisation de la procédure pour la réaction par voie intermoléculaire sur les sulfonamides.



2.1aj 1,2 eq. 2.2a 2.2aj

Entrée	Procédure[a]	Rendement isolé[b]
1	A	**2.2a** 23%
2	B	**2.2aj** 26%
3	C	**2.2a** 58%

[a] Procédure A : Le mélange superacide (HF/SbF_5) est versé dans le réacteur en Téflon, **2.1r** est ajouté dans le mélange puis le 2-chloropropane est ajouté ; Procédure B : Le mélange superacide (HF/SbF_5) est versé dans le réacteur en Téflon, le 2-chloropropane est ajouté dans le mélange puis **2.1aj** est ajouté ; Procédure C : **2.1aj** et le 2-chloropropane sont pesés dans le réacteur en Téflon, puis le mélange superacide (HF/SbF_5) est versé sur le mélange ; [b] Les produits ont été isolés par flash chromatographie sur gel de silice.

La procédure **A** dite « usuelle » consiste à ajouter les substrats successivement sur le milieu. Ici, le composé **2.1aj** est ajouté en premier puis le 2-chloropropane. Dans ces conditions le rendement est de 23% pour le produit cyclique **2.2a**, (Tableau 27, entrée 1). Ce résultat n'est pas surprenant, la présence du composé **2.1aj** seul dans le milieu facilite la rupture de le liaison C-N, le propyle cation ne peut donc pas être piégé.

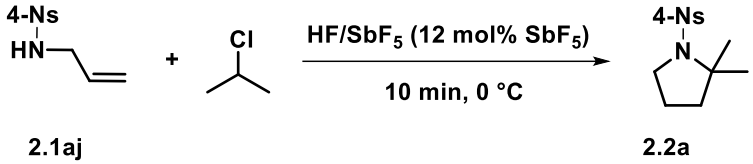
Pour résoudre ce problème, la procédure **B** a été employée avec l'ajout du 2-chloropropane avant le composé **2.1aj** pour que ce dernier puisse s'additionner directement sur le cation isopropyle formé préalablement. Ici, c'est le composé hydrochloré **2.2aj** qui a été obtenu avec un rendement de 26%, le carbocation secondaire formé sur l'allyle aurait été piégé par les ions chlorures libérés (Tableau 27, entrée 2). Les résultats des procédures **A** et **B** laissent à penser que les deux réactifs doivent réagir en même temps dans le milieu superacide pour que la réaction soit optimale.

Ainsi, la procédure **C** a été mise en place où les deux réactifs sont pesés préalablement et mélangés dans un réacteur en Téflon®. Le superacide est finalement ajouté sur le mélange. Dans ces conditions, le produit cyclique **2.2a** a été obtenu avec un rendement de 58% (Tableau 27, entrée 3). Ainsi, les conditions de réactions « pratiques »

ont été déterminées en utilisant la procédure **C** avec : HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5), 0 °C pendant 10 min et 1,2 équivalents de 2-chloropropane.

Par la suite, nous nous sommes intéressés à faire varier l'acidité du mélange pour évaluer l'impact sur la réactivité (Tableau 28).

Tableau 28 : Impact de l'acidité sur la réactivité.



2.1aj **2.2a**

Entrée	Superacide	Rendement isolé[a]
1	HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5)	**2.2a** 58%
2	HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5)	**2.2a** 54%
3	HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5)	**2.2a** 50%
4	HF/SbF_5 (2 mol% SbF_5)	**2.2a** 50%
5	HF (pur)	Pas de réaction
6	DCM/SbF_5 (12 mol% SbF_5)	Complexe
7	TfOH	Pas de réaction
8	HFIP/TfOH (10 mol% TfOH)	Pas de réaction
9[b]	$AlCl_3$ (2,0 eq. dans DCM)	**2.2a** 5%

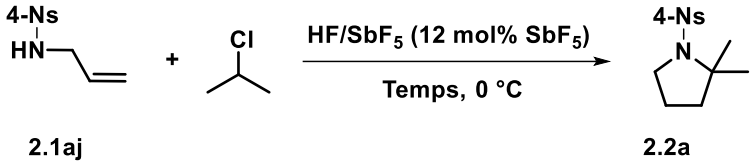
[a] Les produits ont été isolés par flash chromatographie sur gel de silice. [b] Rendement déterminé en RMN ^1H en utilisant le *p*-anisaldéhyde comme étalon interne.

Pour des acidités en HF/SbF_5 allant de 2 mol% à 22 mol% de SbF_5, le produit cyclique **2.2a** est obtenu avec des rendements allant de 50 à 58% (Tableau 28, entrées 1-4). La quantité de SbF_5 n'impacte pas les rendements obtenus, mais ce dernier reste nécessaire pour activer le 2-chloropropane. Pour preuve, en présence de HF pur, le substrat de départ ne réagit pas (Tableau 28, entrée 5). L'utilisation de DCM/SbF_5 donne un mélange complexe de produits (Tableau 28, entrée 6).

Lorsque l'acide triflique est utilisé, aucune réaction n'est observée, l'acidité n'est pas assez forte pour activer le 2-chloropropane (Tableau 28, entrées 7 et 8). Finalement, $AlCl_3$ a été utilisé et le produit cyclique **2.2a** a été obtenu avec un rendement de 5% (mesuré à l'aide d'un étalon interne). Ce résultat n'est pas surprenant, $AlCl_3$ est un superacide de Lewis connu pour activer des liaisons carbone-chlore, notamment lors d'une réaction de Friedel-Crafts (Tableau 28, entrée 9).

La réaction étant intermoléculaire, nous avons émis l'hypothèse que la cinétique de la réaction serait plus lente. Ainsi, les temps de réaction ont été étudiés (Tableau 29).

Tableau 29 : Impact du temps de réaction sur la réactivité.



2.1aj **2.2a**

Entrée	Temps (min)	Rendement isolé[a]
1	10 min	**2.2a** 58%
2	1 min	**2.2a** 56%
3	60 min	**2.2a** 50%

[a] Les produits ont été isolés par flash chromatographie sur gel de silice.

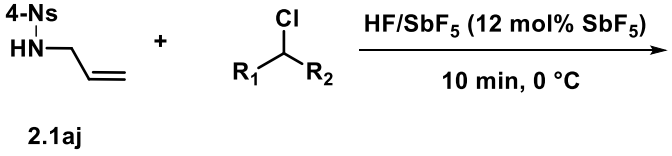
Pour un temps de réaction de 1 min, la pyrrolidine **2.2a** est obtenue avec un rendement de 56%, la réaction a donc une vitesse de réaction très rapide. L'intermédiaire **A** se forme instantanément (Tableau 29, entrée 2). Après 60 min de réaction, le produit cyclique **2.2a** est obtenu avec un rendement de 50%. (Tableau 29, entrée 3). A l'image de l'étude menée sur la réaction par voie intramoléculaire, le temps de réaction n'a pas un impact significatif sur la réactivité.

Cette étude d'optimisation donne les conditions optimales pour la réaction sur les sulfonamides par voie intermoléculaire. En suivant la procédure **C** du Tableau 27 avec : HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5) à 0 °C pendant 10 min.

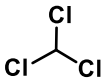
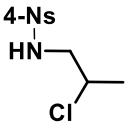
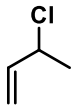
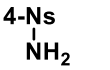
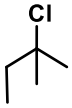
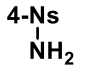
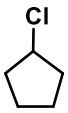
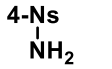
2.2.1.2. Evaluation de la méthode

Par la suite, nous nous sommes intéressés à faire varier la nature du précurseur de l'électrophile en utilisant différents composés chlorés (Tableau 30).

Tableau 30 : Impact de la nature de l'électrophile sur la réactivité (1)



2.1aj

Entrée	Electrophile	Produits
1[a]		 **2.2aj** 37%
2		 **2.4a** quant.
3		 **2.4a** quant.
4		 **2.4a** quant.

[a] Les produits ont été isolés par flash chromatographie sur gel de silice

Tout d'abord, le chloroforme a été utilisé comme précurseur d'électrophile et testé dans les conditions optimisées et c'est le produit hydrochloré **2.2aj** qui a été obtenu avec un rendement de 37%. Dans la Chapitre 1, il a été montré que l'espèce « $CHCl_2^+$ » activé, issu de $CHCl_3$ en milieu superacide, est un superélectrophile. Ce dernier devrait donc pouvoir réagir avec le double liaison, or c'est le produit issu de l'hydrochloration de l'alcène qui est obtenu. L'hypothèse d'un intermédiaire formé après piégeage du superélectrophile « $CHCl_2^+$ » activé par la double liaison qui serait peu stable dans nos conditions pourrait expliquer ce résultat. Ici, l'alcène est piégé après protonation par les chlorures libérés (Tableau 30, entrée 1).

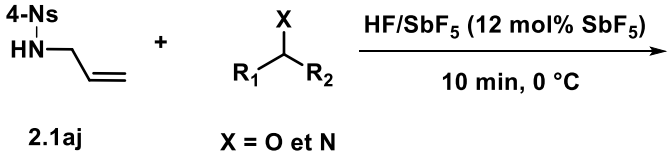
Le 3-chloro-1-butène a été évalué, il conduit à la formation exclusive du produit **2.4a**. Ce résultat peut s'expliquer par la grande stabilité du cation allylique qui peut se former

après activation du chlore en condition superacide et qui n'est donc pas assez électrophile pour réagir avec l'insaturation (Tableau 30, entrée 2).

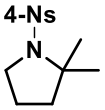
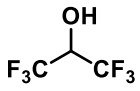
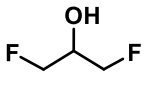
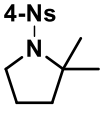
L'étude s'est poursuivie avec le 2-chloro-2-methylbutane, la désalkylation du substrat a été observée une fois de plus, le produit **2.4a** a été obtenu de manière quantitative. En effet, le carbocation tertiaire formé après activation du chlore est probablement trop stable pour réagir (Tableau 30, entrée 3). Finalement, le chlorocyclopentane a été utilisé pour tenter d'accéder à des composés spiraniques. Le résultat est peu concluant, la stabilité du carbocation formé pourrait expliquer cette non-réactivité (Tableau 30, entrée 4).

Par la suite, nous avons voulu étendre la méthode à des précurseurs d'électrophiles hydroxylés et azotés (Tableau 31).

Tableau 31 : Impact de la nature de l'électrophile sur la réactivité (2)



2.1aj **X = O et N**

Entrée	Electrophile	Produits[a]
1		 **2.2a** 63%
2		 **2.4a** quant.
3		 **2.4a** quant.
4		 **2.4a** quant.
5	 **2.1c**	 **2.2a** 44%

[a] Les produits ont été isolés par flash chromatographie sur gel de silice

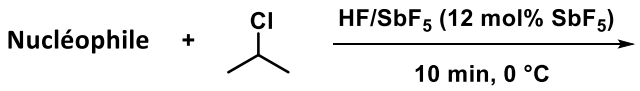
L'isopropanol a été évalué comme potentielle source de propyle cation, le produit cyclique **2.2a** a été obtenu avec un rendement de 63%. Ainsi, ce résultat confirme l'habilité des milieux acides à activer des fonctions alcools. (Tableau 31, entrée 1).

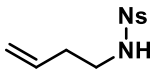
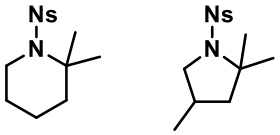
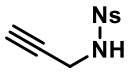
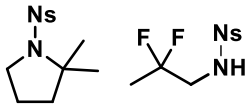
Dans un second temps, l'hexafluoroisopropanol a été testé dans les conditions optimisées. Le résultat est peu concluant. La formation du carbocation correspondant n'est pas favorable, les deux groupements trifluorométhylés en α de l'alcool sont trop désactivant du fait de leurs forts pouvoirs attracteurs, seul le produit désalkylé est formé (Tableau 31, entrée 2). Le 1,3-difluoropropan-2-ol conduit au même résultat. Les effets électroattracteurs des fluors défavorisent une fois de plus la formation du carbocation (Tableau 31, entrée 3).

Bien que robustes, les conditions superacides ne permettent pas de former un carbocation primaire, l'évaluation de l'éthanol a permis de le confirmer, ce dernier n'a pas été activé et le sulfonamide simple **2.4a** a été obtenu de manière quantitative (Tableau 31, entrée 4). L'étude basse température précédente a montré que la liaison C-N de **2.1c** se rompt dans le milieu HF/SbF_5, il peut donc être utilisé comme source de cation isopropyle. Ici, il conduit à la formation du produit cyclique **2.2a** avec un rendement de 44% (Tableau 31, entrée 5).

L'étude menée sur la réactivité par voie intramoléculaire a montré que le groupement allyle n'était pas le seul nucléophile possible. Ainsi, nous avons confirmé une partie des résultats obtenus précédemment (Tableau 32).

Tableau 32 : Impact de la nature du nucléophile



Entrée	Nucléophile	Produits[a]
1		
	2.1ak	**2.2ab** 30% **2.2aa**
		90[b] 10[b]
2		
	2.1al	**2.2a** 21% **2.2ae**13%

[a] Les produits ont été isolés par flash chromatographie sur gel de silice. [b] Ratio déterminé par analyse du spectre RMN ^{1}H.

Le composé homoallylique **2.1ak** conduit à la formation d'un mélange des produits **2.2ab** et **2.2aa** avec un rendement de 30% pour des ratios **2.2ab**/**2.2aa** de 9/1, ce résultat est conforme aux données du Tableau 24. L'alcyne **2.1al** a également donné des résultats confirmant ceux du Tableau 24 avec la formation de la pyrrolidine **2.2a** et du produit difluoré **2.2ae** avec des rendements respectifs de 21% et 13%. Une fois encore, la présence du produit cyclique **2.2a** induit une double réduction dans un milieu particulièrement oxydant.

Fort de ces résultats, la méthode par voie intermoléculaire a été appliquée sur des dérivés d'amines.

2.2.2. Etude sur les amines

2.2.2.1. Concept du projet

Le caractère nucléophile d'une fonction *N*-allyle en milieu superacide a été établie sur des sulfonamides par voie intra et intermoléculaire. Concernant les amines, l'insaturation est activée par protonation puis fonctionnalisée. La nouvelle réactivité développée liée à la formation du cation isopropyle est donc propre aux sulfonamides et ne fonctionne pas sur les amines par voie intramoléculaire. Cependant, le caractère nucléophile de ces dernières a déjà été observé lors du développement d'une réaction de cyclisation/fluoration en milieu superacide.[89] Il est donc envisageable d'appliquer la méthode développée par voie intermoléculaire sur des allyles amines pour lesquelles la protonation de l'azote est beaucoup plus forte que sur un sulfonamide. De plus, les réactions secondaires de désalkylation n'ont jamais été observées avec les amines en milieu superacide. Ainsi, une nouvelle hypothèse a été formulé (Figure 105).

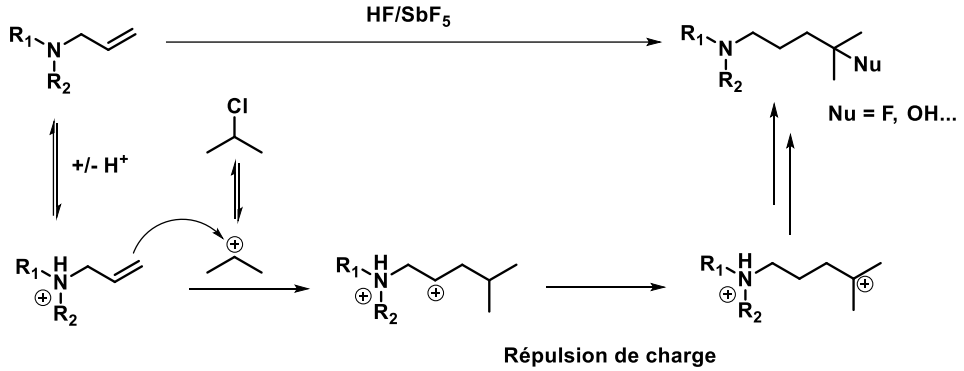


Figure 105 : Hypothèse concernant la réactivité d'une amine allyle dans les conditions superacide optimisées

L'amine serait tout d'abord protonée, le cation isopropyle issu du 2-chloropropane serait piégé par l'alcène. Ainsi, un carbocation secondaire serait formé, le carbocation tertiaire plus stable serait obtenu après un transfert 1,3 d'hydrure. Finalement, un dication de type superélectrophile serait formé. Le carbocation tertiaire n'aurait plus qu'à être piégé par une variété de nucléophiles et la forte protonation de l'amine devrait restreindre la réaction de cyclisation. Par exemple, il serait pour la première fois possible de réaliser une réaction intermoléculaire de fluoroalkylation d'alcène *via* les fluorures du milieu superacide.

2.2.2.2. Application du concept

Le développement de cette méthode n'a pas permis de mettre au point des conditions d'optimisation générales. Le processus est substrat dépendant. La réaction a pu être évaluée sur différents composés et a conduit à certains résultats exploitables.

L'aniline allylique **2.1am** a été placée dans HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5) pendant 10 min à 0 °C. Les résultats sont conformes à l'hypothèse formulée. Les produits fluoré et hydroxylé **2.2am** et **2.3am** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 33 et 28%. De manière analogue aux résultats du Chapitre 1, le dication ammonium-carbénium formé a été piégé par les ions fluorures du milieu et l'eau à l'hydrolyse (Figure 106)

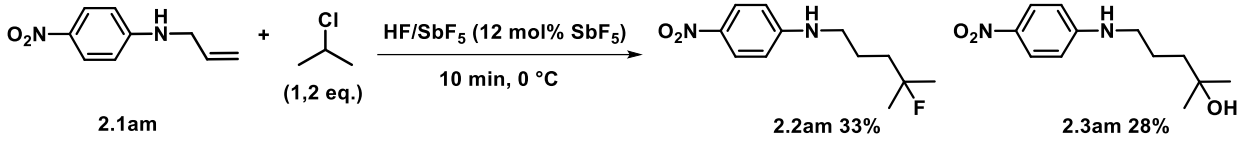


Figure 106 : Evaluation d'une aniline pour une nouvelle réactivité en milieu superacide

Des dérivés de *N*-acétyle-pipérazine ont également pu être testés. Le composé allylé **2.1an** réagit dans HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5) pendant 20 min à -40 °C avec 2,4 équivalents de 2-chloropropane. Les produits fluoré **1.2b** et hydroxylé **1.3b**, décrits au Chapitre 1, sont formés avec des rendements respectifs de 23 et 17%. Ces résultats modestes s'expliquent par la présence de produits résultant d'une hydrochloration et d'une hydrofluoration qui ont été observés en RMN ^{1}H dans le brut réactionnel (Figure 107). En effet, la fonction *N*-allyle après double protonation peut conduire à un superélectrophile très réactif qui va réagir avec les nucléophiles présents dans le milieu (chlorures et fluorures).

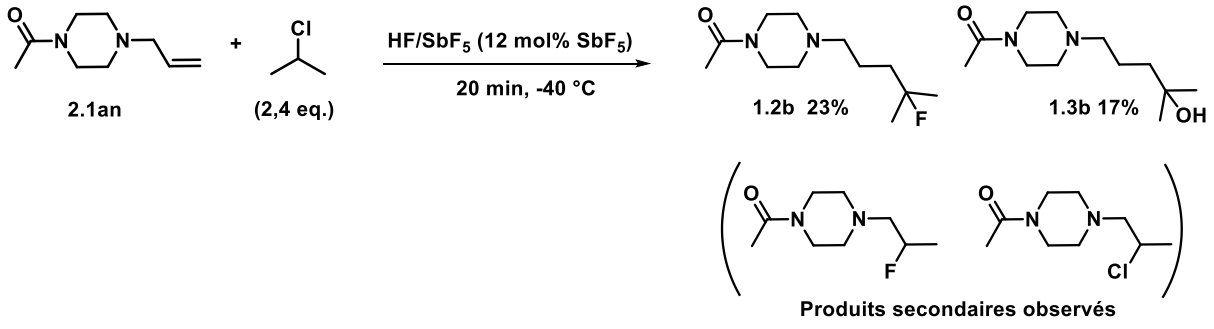


Figure 107 : Réactivité de la N-acétyl-N-allylpiperazine

L'analogue homoallylique **2.1ao** a également été testé avec HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5) pendant 10 min à 0 °C. Les composés fluorés **1.3b** et hydroxylés **1.3c** sont récupérés avec des

rendements de 32 et 33%. Les rendements sont améliorés (par rapport au composé **2.1an)**, l'ion carbénium secondaire généré sur l'alcène est ici beaucoup moins réactif du fait de l'éloignement de l'ion ammonium. Les produits secondaires sont donc peu présents.

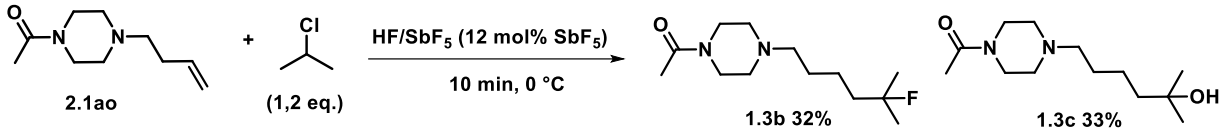


Figure 108 : Réactivité de la N-acétyl-N-homoallylpipérazine

Ces résultats modestes sur les amines montrent néanmoins le potentiel de la méthode. Afin de généraliser le concept sur tout type d'alcènes, le 4-nitrostyrène **2.1ap** a été soumis aux conditions suivantes : HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5) pendant 10 min à -40 °C avec 1,2 équivalents de 2-chloropropane puis HF/Pyr (7/3) pendant 30 min à -40 °C. Le produit fluoré **2.2ap** a été obtenu avec un rendement de 9%, la réaction conduit à un grand nombre de produits secondaires non identifiables (Figure 109).

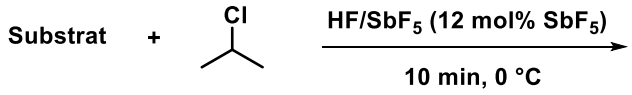


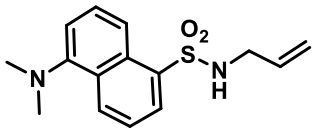
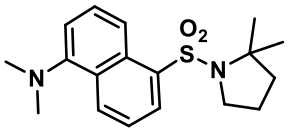
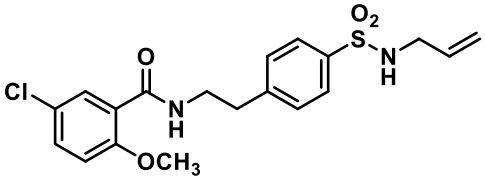
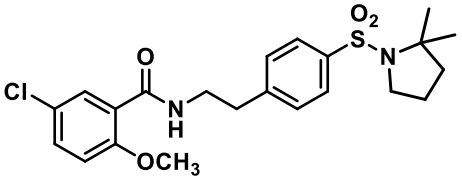
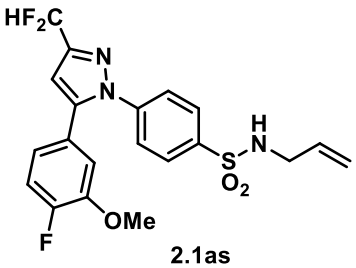
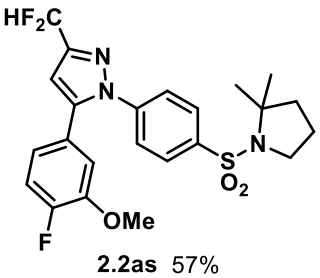
Figure 109 : Réactivité du 4-nitrostyrène en milieu superacide

2.3. Applications des différentes méthodes sur des molécules élaborées.

Le potentiel de cette méthode pour modifier sélectivement des motifs insaturés de molécules azotés élaborées a finalement été évalué (Tableau 33).

Tableau 33 : Evaluation de la méthode sur des composés élaborés (1)



Entrée	Substrats	Produits[a]
1	 **2.1aq**	 **2.2aq** 51%
2	 **2.1ar**	 **2.2ar** 50%
3	 **2.1as**	 **2.2as** 57%

[a] Les produits ont été isolés par flash chromatographie sur gel de silice

Tout d'abord, le composé **2.1aq** dérivé *N*-allylique du motif dansyle a été mis en réaction. Ce dernier en présence du 2-chloropropane conduit à la pyrrolidine **2.2aq** avec un rendement de 51% (Tableau 33, entrée 1). La molécule obtenue est fluorescente et peut trouver des applications en chimie médicinale pour faciliter des procédés analytiques.[117]

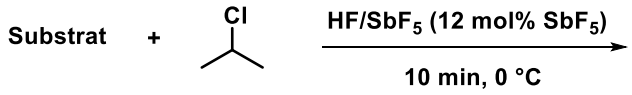
Dans un second temps, le sulfonamide **2.1ar** a été testé et permet d'obtenir le produit cyclique **2.2ar** avec un rendement de 50% (Tableau 33, entrée 2). Des analogues de

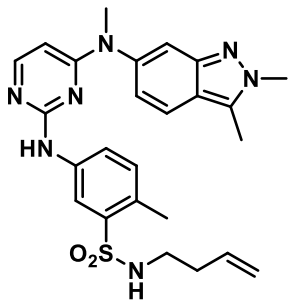
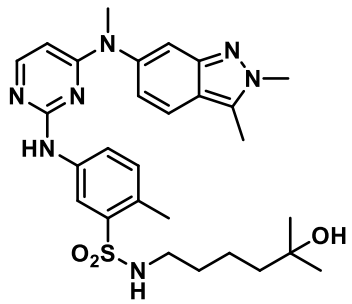
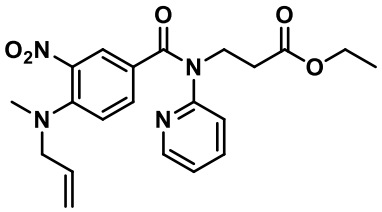
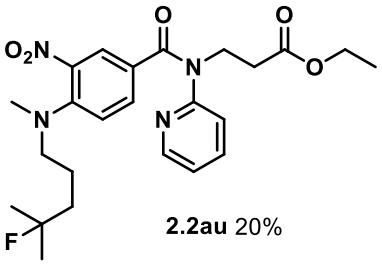
[117] Castellucci, N.; Sartor, G.; Calonghi, N.; Parolin, C.; Falini, G.; Tomasini, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9* (1), 417–424.

la structure obtenue sont décrits dans la littérature comme inhibiteur de l'inflammasome NLRP3 qui est impliqué dans de nombreuses pathologies tels que le diabète de type 2 ou des maladies neurodégénérative.[118,119]

Le substrat **2.1as** conduit lui aussi à une pyrrolidine avec un rendement de 57% (Tableau 33, entrée 3). Le produit **2.2as** obtenu est un analogue du Déracoxib qui est un anti-inflammatoire utilisé en médecine vétérinaire sur des canidés.[120]

Tableau 34: Evaluation de la méthode sur des composés élaborés (2)



Entrée	Substrats	Produits[a]
1	 **2.1at**	 **2.2at** 31%
2	 **2.1au**	 **2.2au** 20%

[a] Les produits ont été isolés par flash chromatographie sur gel de silice

Le composé **2.1at** a été testé dans les conditions optimisées, le produit hydroxylé **2.2at** a été obtenu avec un rendement de 31% (Tableau 34, entrée 1) . Ce résultat est surprenant, la réactivité de ce type de composé conduit normalement à un mélange de produits cycliques à 5 et 6 chaînons. A la différence des substrats précédents, le composé

[118] Fulp, J.; He, L.; Toldo, S.; Jiang, Y.; Boice, A.; Guo, C.; Li, X.; Rolfe, A.; Sun, D.; Abbate, A.; Wang, X.-Y.; Zhang, S. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (12), 5412–5423.
[119] Groslambert, M.; Py, B. F. *médecine/sciences* **2018**, *34* (1), 47–53.
[120] Millis, D. L.; Weigel, J. P.; Moyers, T.; Buonomo, F. C. *Vet. Ther. Res. Appl. Vet. Med.* **2002**, *3* (4), 453–464.

2.2at est polyfonctionnalisé et peut donc être polyprotoné dans les conditions superacides, ceci pourrait engendrer une désactivation de l'atome d'azote porté par le sulfonamide qui empêcherait la formation des cycles attendus. Le dication ammonium-carbénium finalement généré n'est pas assez électrophile pour piéger les fluorures du milieu (du fait d'un éloignement de charge trop important). C'est donc l'eau qui va piéger le carbocation tertiaire à l'hydrolyse. Le produit obtenu est un analogue du Pazopanib, ce dernier est un inhibiteur de la tyrosine-kynase qui peut être utilisé pour traiter le sarcome des tissus mous.[121]

Finalement, le dérivé d'aniline **2.1au** conduit au motif fluoré **2.2au** avec un rendement de 20%. Le faible rendement peut s'expliquer par la présence de l'ester facilement saponifiable. Le composé obtenu est l'analogue d'un précurseur du dabigatran qui est un anticoagulant oral direct utilisé en prévention de maladie thromboembolique. [122]

[121] Lee, A. T. J.; Jones, R. L.; Huang, P. H. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2019**, *4* (1), 1–10.
[122] Price Joel; Hynes Mark; Labinaz Marino; Ruel Marc; Boodhwani Munir. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2012**, *60* (17), 1710–1711.

3. Conclusion et perspectives

Les travaux qui ont été réalisés dans cette partie avaient pour ambition la compréhension de l'impact de la répulsion de charge sur la réactivité de dication de type ammonium-carbénium en exploitant la réactivité originale de dérivés de sulfonamides en milieu HF/SbF_5. En effet, dans une étude préliminaire portant sur la réactivité du *N*-allyl-*N*-isopropyl-4-nitrobenzènesulfonamide, un motif pyrrolidine était obtenu à la place du composé hydrofluoré attendu. Une étude RMN *in situ* basse température a mis en évidence la formation d'un dication de type ammonium-carbénium comme intermédiaire clé, celui-ci provenant de réarrangements successifs en milieu superacide.

Dans ce contexte, l'état de l'art concernant la formation et le réarrangement de dication de type ammonium-carbénium a été exploré. Les différents travaux reportés dans la littérature montrent le potentiel de ce type d'intermédiaires pour se réarranger en édifices originaux qui n'ont pas toujours d'équivalent en chimie conventionnelle. De plus, ces études montrent que deux forces motrices régissent cette réactivité : la répulsion de charge et la formation de carbocations plus stables.

Des études complémentaires ont permis de postuler un mécanisme : la protonation de l'atome d'azote de la fonction sulfonamide entraine la libération d'un cation isopropyle qui serait piégé par l'alcène allylique. Le dication 1,3 résultant se réarrangerait en dication 1,5 pour donner le motif pyrrolidine après une réaction de cyclisation entre l'atome d'azote et le cation.

L'étude s'est donc poursuivie avec l'optimisation des conditions opératoires sur notre substrat modèle : le *N*-allyl-*N*-isopropyl-4-nitrobenzènesulfonamide. Le paramètre le plus influent est la température, la diminution de celle-ci conduit à la formation d'un produit hydrofluoré secondaire. Néanmoins, des conditions optimisées ont été déterminées pour réaliser la réaction de cyclisation avec un rendement de 60%.

Par la suite, des groupements protecteurs ont été évalués. Les dérivés de sulfonamides conduisent à des résultats similaires lorsqu'ils portent un groupement désactivant sur l'aromatique. Des dérivés d'aniline, d'amide et benzylamine ont été évalués et aucune réaction de cyclisation n'a été observé. La réaction semble donc spécifique des sulfonamides par voie intramoléculaire.

La nature de l'électrophile a également été évaluée, et les résultats sont peu concluants pour l'ensemble des groupements évalués. Le cation isopropyle semble être le parfait compromis entre une trop forte stabilité qui lui ferait perdre son caractère électrophile et une trop faible stabilité qui entrainerait des réactions secondaires indésirables. De manière analogue, l'évaluation de la nature des nucléophiles a conduit à des résultats modestes avec la formation de composés à 5 ou 6 chaînons dans le meilleur des cas. Le piégeage du carbocation porté par l'isopropyle a été possible en utilisant des sources de deutérium et du benzène.

Dans un second temps, la réaction a été développée par voie intermoléculaire sur des sulfonamides avec l'utilisation d'une source externe de cation isopropyle : le 2-chloropropane. Une fois de plus les conditions opératoires ont été optimisées pour obtenir le produit cyclique. A l'exception de l'isopropanol et du *N*-isopropyle-4-nitrosulfonamide, l'ensemble des électrophiles externes évalués ont donné des résultats peu concluants.

Nous avons décidé d'exploiter malgré tout la répulsion de charge avec des amines portant des fonctions allyliques et homoallyliques. Ici, l'atome d'azote est plus basique et l'ion ammonium persistant en conditions superacides rend la cyclisation impossible. Les produits obtenus sont issus d'une réaction d'homologation de chaîne suivie d'une étape de fluoration en milieu superacide.

Finalement pour prouver le potentiel de la méthode, des composés élaborés ont été évalués et des produits cycliques, hydroxylés et fluorés ont été obtenus avec des rendements de bons à modestes. Les résultats obtenus sont prometteurs et mettent en évidence le potentiel de cette méthode originale d'homologation/fonctionnalisation sélective d'amines insaturées.

Un des résultats ouvrant des perspectives est la fonctionnalisation du 4-nitrostyrène. La méthode sous couvert d'optimisation pourrait être appliquée à une grande variété d'alcènes pour accéder à des composés fluorés originaux. Une autre application pourrait également être d'effectuer un allongement de chaîne et reformer un dérivé insaturé. Après hydrolyse, le composé obtenu pourrait être réintroduit dans le milieu et subir une nouvelle fois la réaction. Ainsi, la méthode permettrait de faire des réactions d'élongation de chaînes successives.

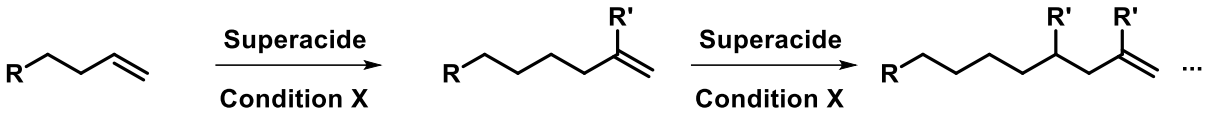


Figure 110 : Perspective pour la méthodologie développée

Chapitre 3

gem-Difluoroéthylation régiosélective et directe de composés aromatiques azotés en milieu superacide

Comme exposé précédemment l'atome de fluor à une place prépondérante en chimie, ceci étant principalement dû à ses nombreuses applications dans les domaines pharmaceutiques, agrochimiques et même en chimie des matériaux. Ces dernières années de nombreux motifs fluorés ont émergé (-CF_3,[123] -SF_5,[124] -OCF_3,[125] -SCF_3,[126] -CF_2H[127]…) et un grand nombre de méthodes ont été développées pour les insérer sur une large gamme de molécules. Parmi ces groupements, le motif -CF_2- est particulièrement intéressant, il est considéré comme un isostère de l'atome d'oxygène.[128] En effet, on considère que chaque liaison C-F « mime » un doublet non liant de l'atome d'oxygène. [129]

1. Etat de l'art

1.1. Le motif CF_2H en chimie médicinale

Le motif -CF_2H est devenu un élément majeur dans la recherche exploratoire de médicament.[127] On le retrouve par exemple dans des composés de premier ordre tels que le Déracoxib ou l'Éflornithine. Ce dernier agit contre la maladie du sommeil et est sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

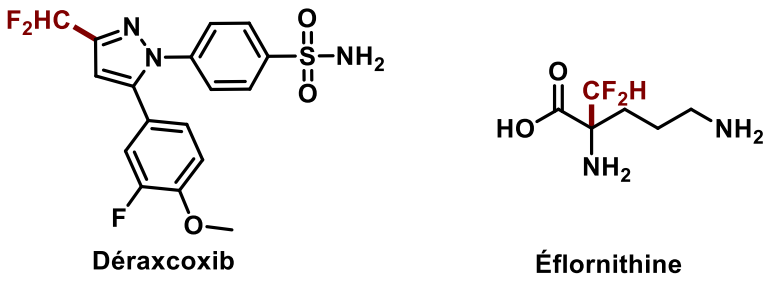


Figure 111 : Médicaments portant le motif -CF_2H

Ce groupement, à l'image des composés polyfluorés, permet de moduler la lipophilie d'une molécule. La spécificité de -CF_2H provient de son caractère donneur de liaison hydrogène pouvant stabiliser des conformations dans le cas de liaisons intramoléculaires.

[123] Zhu, W.; Wang, J.; Wang, S.; Gu, Z.; Aceña, J. L.; Izawa, K.; Liu, H.; Soloshonok, V. A. *J. Fluor. Chem.* **2014**, *167*, 37–54.
[124] Kanishchev, O. S.; Dolbier, W. R. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Scriven, E. F. V., Ramsden, C. A., Eds.; Heterocyclic Chemistry in the 21st Century; Academic Press, 2016; Vol. 120, pp 1–42.
[125] Besset, T.; Jubault, P.; Pannecoucke, X.; Poisson, T. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3* (8), 1004–1010.
[126] Landelle, G.; Panossian, A.; Pazenok, S.; Vors, J.-P.; Leroux, F. R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9* (1), 2476–2536.
[127] Sap, J. B. I.; Meyer, C. F.; Straathof, N. J. W.; Iwumene, N.; Ende, C. W. am; Trabanco, A. A.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50* (14), 8214–8247.
[128] Belhomme, M.-C.; Besset, T.; Poisson, T.; Pannecoucke, X. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21* (37), 12836–12865.
[129] Motherwell, W. B.; Tozer, M. J.; Ross, B. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, No. 19, 1437–1439.

Par exemple, le groupe de Brigaud a montré *via* l'étude d'un analogue difluorométhylé de la proline que la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire favorise une conformation cis de l'amide.[130]

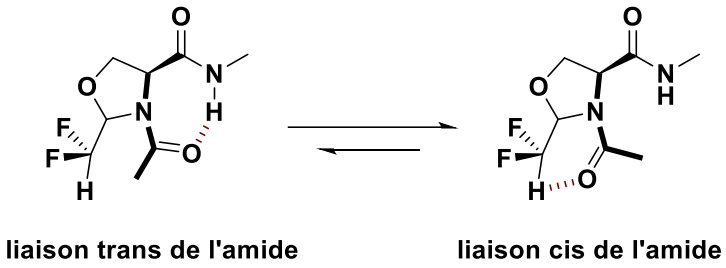


Figure 112 : Conformation préférentielle guidée par -CF_2H

Ce type de conformation peut être utilisé pour effectuer de la reconnaissance moléculaire sur des protéines. Dans ce contexte, des travaux ont été menés par Scola et ses collaborateurs pour développer des inhibiteurs de la protéine NS3 du virus de l'hépatite C.[131] Ils ont montré à l'aide d'analyse cristallographique la présence d'une liaison hydrogène entre un motif difluorométhyle (lié à un tripeptide) et l'oxygène du carbonyle de Leu 135 de l'enzyme.

L'étude menée entre la structure et l'activité de la molécule suggère que la liaison hydrogène entraine une inhibition de l'enzyme qui est 13 à 17 fois plus importante que celle des analogues -CF_3 et -CH_3 (Figure 113).

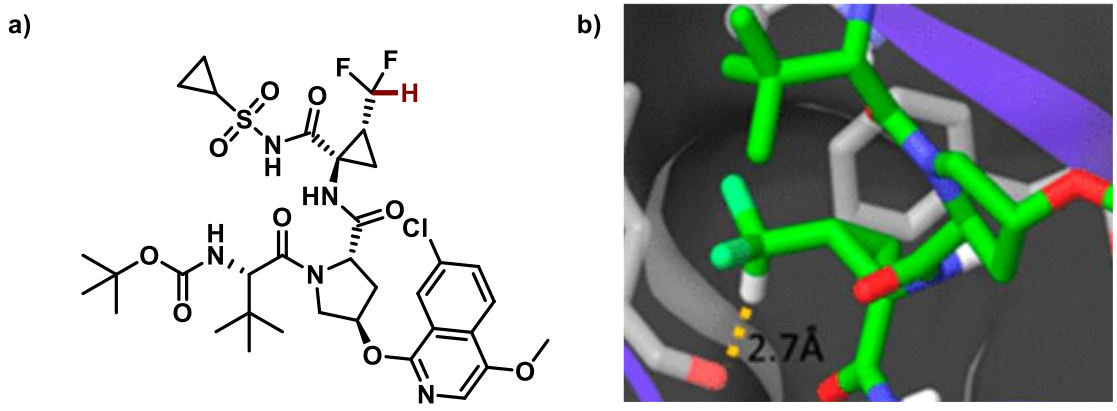


Figure 113 : a) Tripeptide difluorométhylé b) Liaison hydrogène entre Leu 135 et -CF_2H

[130] Malquin, N.; Rahgoshay, K.; Lensen, N.; Chaume, G.; Miclet, E.; Brigaud, T. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (83), 12487–12490.

[131] Zheng, B.; D'Andrea, S. V.; Sun, L.-Q.; Wang, A. X.; Chen, Y.; Hrnciar, P.; Friborg, J.; Falk, P.; Hernandez, D.; Yu, F.; Sheaffer, A. K.; Knipe, J. O.; Mosure, K.; Rajamani, R.; Good, A. C.; Kish, K.; Tredup, J.; Klei, H. E.; Paruchuri, M.; Ng, A.; Gao, Q.; Rampulla, R. A.; Mathur, A.; Meanwell, N. A.; McPhee, F.; Scola, P. M. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9* (2), 143–148.

Le groupement -CF_2H est souvent défini comme un bioisostère du motif -OH, les deux liaisons C-F mimant les doublets non liants tandis que l'hydrogène joue le rôle de donneur de liaison hydrogène. Par exemple, le groupe de Knaus a étudié des dérivés de Celecoxib où l'acide hydroxamique pouvait être mimé par une fonction N-CF_2H. L'IC_{50} obtenu pour le mime est pratiquement identique à celui du Celecoxib pour l'inhibition de la 5-lipoxygènase.[132]

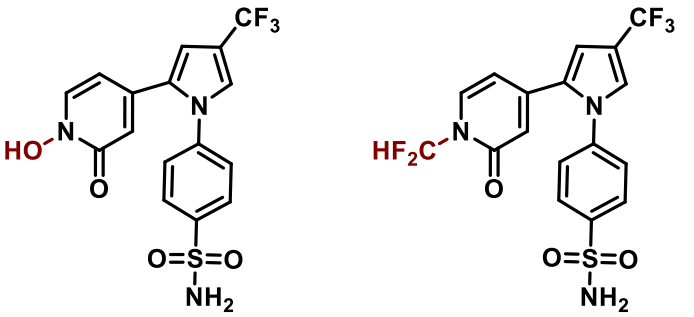


Figure 114 : Le motif -CF_2H comme bioisostère de -OH

Le domaine de recherche englobant ce motif -CF_2H est en plein essor et ils restent de nombreux verrous, comme le développement d'une méthode sélective pour introduire ce groupement dans des positions spécifiques. Le motif -CF_2Me a été récemment étudié et peut également être considéré comme un motif d'intérêt en chimie médicinale.

[132] Chowdhury, M. A.; Abdellatif, K. R. A.; Dong, Y.; Das, D.; Suresh, M. R.; Knaus, E. E. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (6), 1525–1529.

1.2. Le motif CF_2Me en chimie médicinale

1.2.1. Un bioisostère de OMe

Les groupements dérivés d'anisole se retrouvent assez couramment dans les structures de médicaments. Par exemple, le Diltiazem qui est un inhibiteur calcique utilisé pour traiter l'hypertension artérielle, porte ce groupement.[133] Une des problématiques de cette fonction en chimie médicinale est la réaction enzymatique de déméthylation sur le motif -OMe. L'enzyme la plus connue qui est impliquée dans ce processus est la CYP2D6 de la famille des cytochromes P450. [134] Une étude menée par le groupe de Christensen suggère fortement l'implication de CYP2D6 dans la réaction de *O*-déméthylation du Diltiazem (Figure 115).[135] Les métabolites engendrés peuvent dans le meilleur des cas inhiber l'efficacité thérapeutique de la substance et dans le pire des cas sont toxiques. C'est pour cela que les auteurs suggèrent de coupler l'utilisation de ce médicament avec des inhibiteurs de CYP2D6.

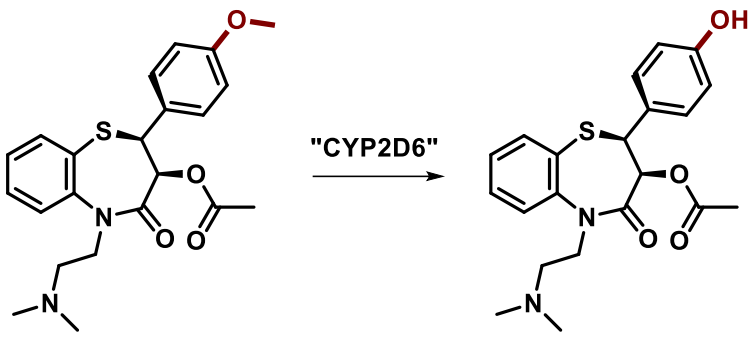


Figure 115 : Déméthylation du Diltiazem

De plus, des études ont montré la présence d'enzymes CYP2D6 dans le cerveau, l'action de cette dernière serait responsable de troubles du comportement. Par exemple, une étude a montré qu'un échantillon de personnes s'étant donné la mort volontairement présentait un taux d'enzyme CYP2D6 beaucoup plus importante que celles qui sont décédées de causes naturelles.[136] Pour expliquer ce constat, il a été suggéré que le CYP2D6

[133] Chaffman, M.; Brogden, R. N. *Drugs* **1985**, *29* (5), 387–454.
[134] Teh, L. K.; Bertilsson, L. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **2012**, *27* (1), 55–67.
[135] Molden, E.; Asberg, A.; Christensen, H. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2000**, *56* (8), 575–579.
[136] Zackrisson, A. L.; Lindblom, B.; Ahlner, J. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2010**, *88* (3), 354–359.

métabolise la 5-méthoxytryptamine en sérotonine, celle-ci étant connu pour provoquer des comportements agressifs et favoriser les suicides (Figure 116).[137]

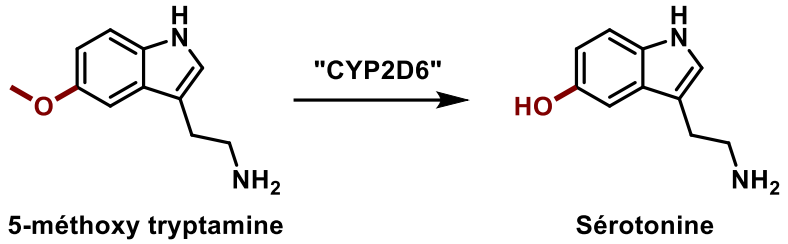


Figure 116 : Action d'une enzyme sur un dérivé de tryptamine

Dans ce contexte, il y a un intérêt à trouver un substituant métaboliquement plus stable que le groupement -OMe. Un des motifs les plus couramment utilisés pour le remplacer est la fonction difluoroéthyle (-CF_2Me) qui en est un bioisostère connu. En effet, Baran et ses collaborateurs ont modélisé l'anisole et son analogue difluoroéthylé, les données montrent un environnement stérique et électronique identique, la seule différence vient de la conformation du groupement méthyle qui est en dehors du plan de l'aromatique pour le composé fluoré (Figure 117).[138]

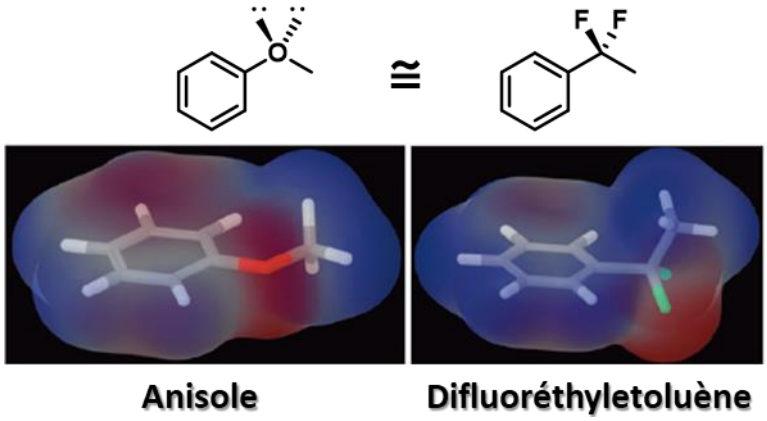


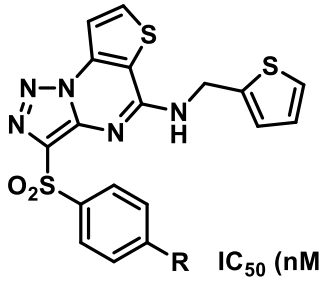
Figure 117 : Comparaison des environnements stériques et électroniques d'un composé -OMe et de son analogue -CF_2Me

1.2.2. Intérêt en chimie médicinale

La substitution d'un groupement -OMe par le motif -CF_2Me est reportée dans la littérature dans le cadre du processus de découverte de médicament. Par exemple, un dérivé difluoroéthylé de la triazolothiènopyrimidine qui est un inhibiteur de la protéine UT-B

[137] Bertilsson, L. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2010**, *88* (3), 304–305.
[138] Zhou, Q.; Ruffoni, A.; Gianatassio, R.; Fujiwara, Y.; Sella, E.; Shabat, D.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (14), 3949–3952.

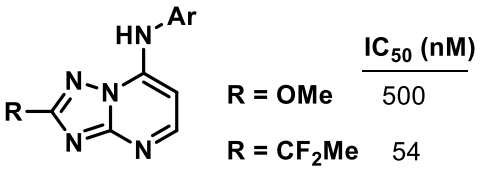
montre une meilleure stabilité métabolique (40 fois plus stable) et un IC_{50} bien plus faible (10 fois moins toxique) que l'analogue méthoxylé. De plus, la molécule fluorée est un potentiel candidat pour le traitement des insuffisances cardiaques ou de l'hypertension artérielle.[139]



R	IC_{50} (nM)	%metab
R = OMe	104	94
R = CF_2Me	14	4

Figure 118 : Intérêt du groupement -CF_2Me vis-à-vis de -OMe sur un composé élaboré

Le groupe de Phillips a évalué des dérivées de triazolopyrimidine comme potentiel antipaludique. L'analogue -CF_2Me montre un IC_{50} qui est 10 fois plus faible que celui du dérivé -OMe (Figure 119).[140]



	IC_{50} (nM)
R = OMe	500
R = CF_2Me	54

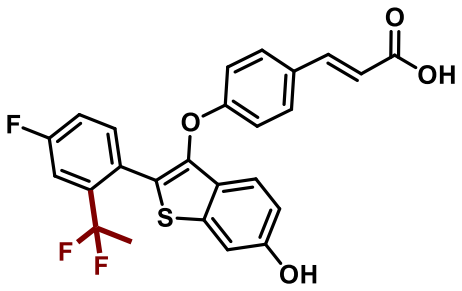
Figure 119 : Efficacité de composés fluorés et méthoxylés vis-à-vis de la malaria

Un composé 1,1-difluoroéthylé « LSZ 102 » a montré des résultats très encourageants lors de tests cliniques pour traiter le cancer du sein.[141] De plus, il a été établi que le motif CF_2Me a un rôle prépondérant pour lier cette molécule à un œstrogène responsable de l'apparition de tumeurs et de maladies neurodégénératives.

[139] Anderson, M. O.; Zhang, J.; Liu, Y.; Yao, C.; Phuan, P.-W.; Verkman, A. S. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (12), 5942–5950.

[140] Coteron, J. M.; Marco, M.; Esquivias, J.; Deng, X.; White, K. L.; White, J.; Koltun, M.; El Mazouni, F.; Kokkonda, S.; Katneni, K.; Bhamidipati, R.; Shackleford, D. M.; Angulo-Barturen, I.; Ferrer, S. B.; Jiménez-Díaz, M. B.; Gamo, F.-J.; Goldsmith, E. J.; Charman, W. N.; Bathurst, I.; Floyd, D.; Matthews, D.; Burrows, J. N.; Rathod, P. K.; Charman, S. A.; Phillips, M. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (15), 5540–5561.

[141] Tria, G. S.; Abrams, T.; Baird, J.; Burks, H. E.; Firestone, B.; Gaither, L. A.; Hamann, L. G.; He, G.; Kirby, C. A.; Kim, S.; Lombardo, F.; Macchi, K. J.; McDonnell, D. P.; Mishina, Y.; Norris, J. D.; Nunez, J.; Springer, C.; Sun, Y.; Thomsen, N. M.; Wang, C.; Wang, J.; Yu, B.; Tiong-Yip, C.-L.; Peukert, S. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (7), 2837–2864.



LSZ 102

Figure 120 : Composé difluoroéthylé en phase clinique pour traiter le cancer du sein

Le groupement -CF_2Me confère aux molécules qui le portent des propriétés pouvant changer de manière considérable leurs caractéristiques physico-chimiques et en faire de sérieux candidats dans le processus de recherche de nouveaux médicaments. Ainsi, ces dernières années des méthodes pour insérer ce motif sur des composés simples et bioactifs ont émergé. Dans ce cadre, nous allons nous intéresser à la formation de liaison Csp^2-CF_2Me sur des noyaux aromatiques. Les méthodes pour accéder à ce type de molécules sont divisées en trois catégories, à savoir (Figure 121) :

- Des méthodes de difluoration de fonctions chimiques (alcyne, cétone, éthyle…) en utilisant des sources électrophiles ou nucléophiles de fluor.
- Des méthodes de « substitution » de groupements activés en utilisant des sources de « CF_2Me ».
- Une méthode de fonctionnalisation Csp^2-H directe en utilisant une source de « CF_2Me ».

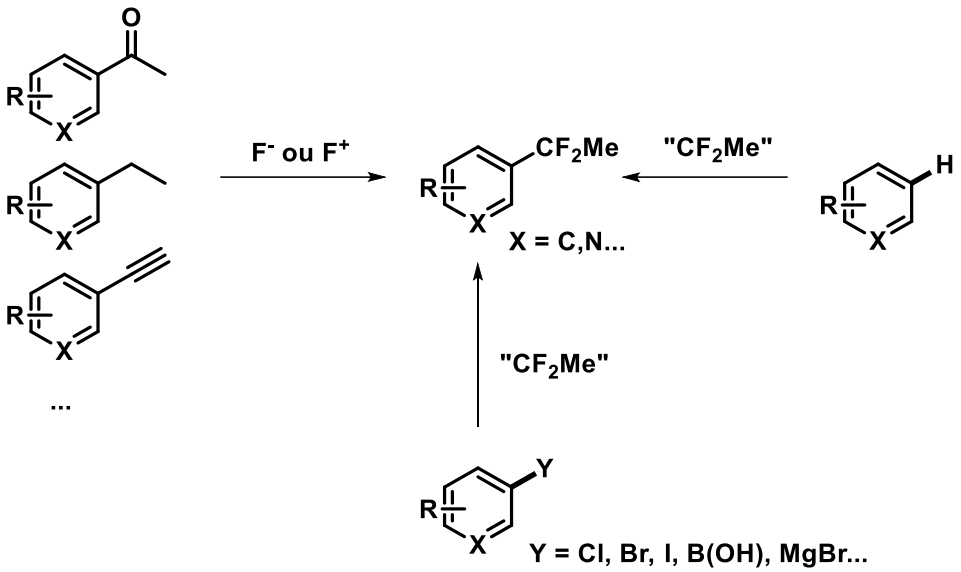


Figure 121 : Schéma général des méthodes pour former des liaisons Csp^2-CF_2Me sur des composés aromatiques

1.3. Méthodes pour accéder à des composés gem-difluoroéthylés aromatiques

1.3.1. Formation de liaisons Csp^2-CF_2Me par des sources de fluor nucléophile ou électrophile

1.3.1.1. gem-Difluoroéthylation d'alcynes vrais

En 1962, Matsuda et ses collaborateurs synthétisent le 1,1-difluoroéthylbenzène, il s'agit du premier exemple de motif -CF_2Me lié à une fonction aromatique.[142] Des mélanges HF/Et_2O ou HF/HgO ont été utilisés comme sources nucléophiles de fluor. La double hydrofluoration de l'alcyne du phénylacétylène a ainsi été réalisée (Figure 122).

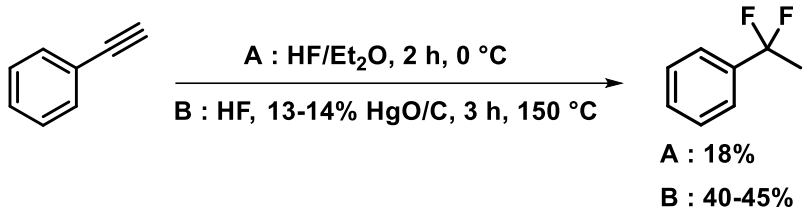


Figure 122 : Difluoration d'alcyne par le groupe de Matsuda

Pour ce type de réaction, le mécanisme commence par une première activation acide de l'alcyne pour donner un cation vinylique qui est piégé par le fluor nucléophile. L'ion fluorure de vinyle obtenu est activé une seconde fois pour donner un carbocation qui réagit de façon analogue avec l'ion fluorure pour conduire au composé *gem*-difluoré. Une des forces motrices de cette réaction est la formation successive de carbocations benzyliques qui sont relativement stables (Figure 123).[143]

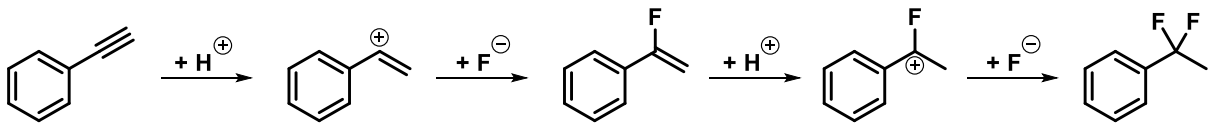


Figure 123 : Mécanisme pour la difluoration d'un alcyne

Plus récemment des systèmes HF/ALH (accepteur de liaison hydrogène) ont permis d'obtenir des résultats similaires. Par exemple le groupe de Yoneda a obtenu le 1,1-

[142] Matsuda, K.; Sedlak, J. A.; Noland, J. S.; Gleckler, G. C. *J. Org. Chem.* **1962**, *27* (11), 4015–4020.
[143] Cantet, A.-C.; Carreyre, H.; Gesson, J.-P.; Jouannetaud, M.-P.; Renoux, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (7), 2875–2878.

difluoroéthylbenzène avec un rendement de 97% en utilisant un mélange HF/Et_3N dans du DCM pendant 40 h à TA (Figure 124).[144]

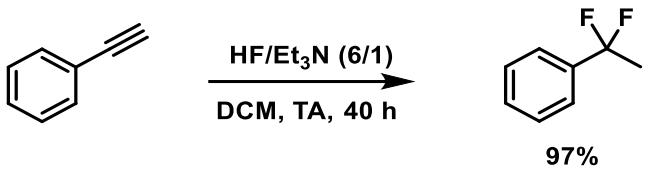


Figure 124 : Difluoration d'un alcyne avec HF/Et_3N

De manière analogue, le groupe de Senboku à réaliser la difluoration d'alcynes vrais en employant un mélange HF/Pyr. La méthode a été développée sur des composés arylés et biarylés avec des rendements allant de 49 à 84%.[145]

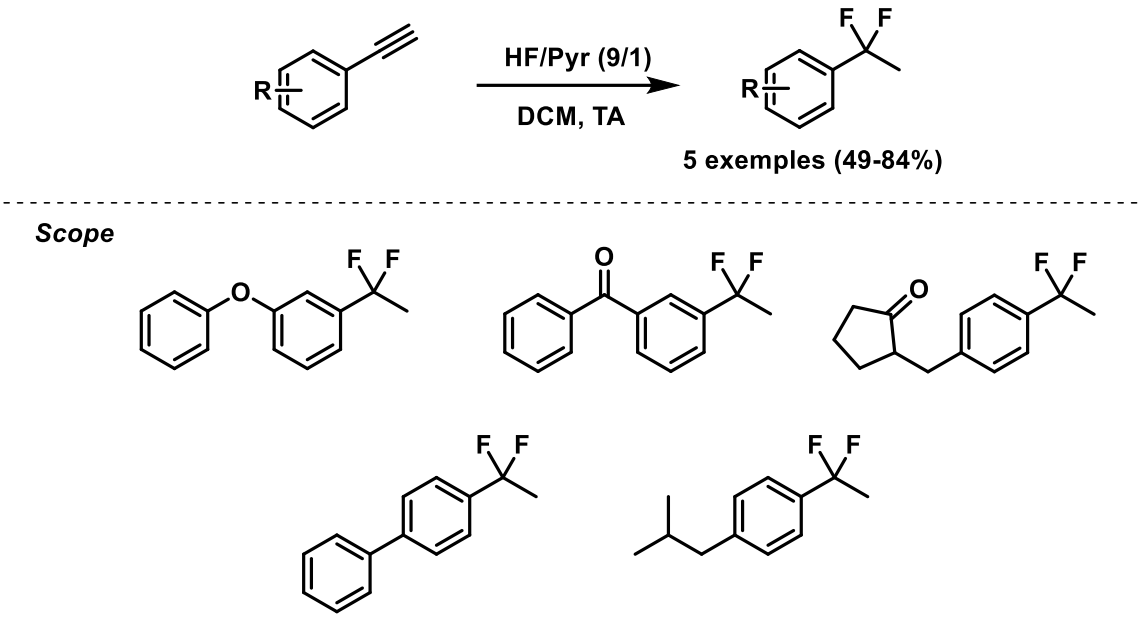


Figure 125 : Difluoration d'alcynes vrais par le groupe de Senboku

Finalement, l'étude d'un nouveau système HF/ALH en utilisant la *N*,*N*'-diméthylpropylèneurée (DMPU) comme accepteur de liaison hydrogène a été réalisée par le groupe de Hammond.[146] Celui-ci présente des applications pour la 1,1-difluoration d'alcynes vrais en utilisant un catalyseur à base d'or et $KHSO_4$. Cette méthode a été appliquée sur trois molécules avec des rendements allant de 81 à 89% (Figure 126). Il est important de noter que le DMPU possède de nombreux avantages par rapport aux accepteurs de liaisons

[144] Hara, S.; Kameoka, M.; Yoneda, N. *Synlett* **1996**, *1996* (6), 529–530.
[145] Yamauchi, Y.; Fukuhara, T.; Hara, S.; Senboku, H. *Synlett* **2008**, *2008* (3), 438–442.
[146] Okoromoba, O. E.; Han, J.; Hammond, G. B.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (41), 14381–14384.

hydrogènes couramment employés (Et_3N et pyridine) : une plus faible basicité, un caractère peu nucléophile et une plus faible capacité de coordination avec les métaux de transitions.

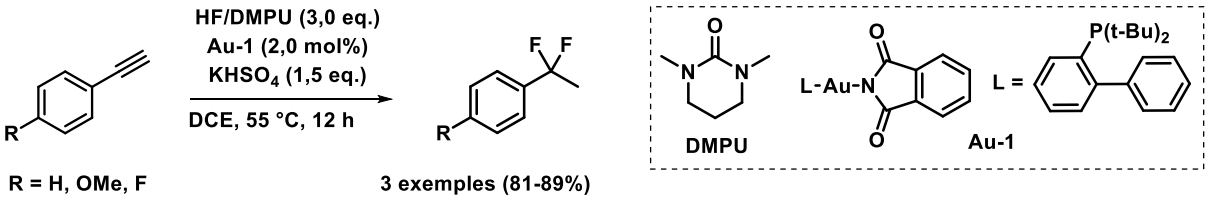


Figure 126 : Difluoration d'alcynes vrais par le groupe de Hammond

1.3.1.2. gem-Difluoration de cétones benzyliques

La fonctionnalisation de cétone en utilisant des sources nucléophiles de fluor est une stratégie très populaire pour accéder à des composés difluorés. Les travaux exploitants cette méthode ne se focalisent pas sur un seul type de fonction (comme le motif $-CF_2Me$) mais plutôt sur le groupement $-CF_2-$ de manière générale. Ainsi, les exemples de produits gem-difluoéthylés sont souvent issus de l'acétophénone.

(i) Sélenium

Un des premiers d'exemples de *gem*-difluoration d'acétophénone a été réalisé par le groupe de Olah en 1973.[147] Le tétrafluorure de sélénium a été utilisé (comme alternative à SF_4) dans du DCM à 47 °C pendant 6 h. Le produit 1,1-difluoroéthylé a été obtenu avec un rendement de 65% (Figure 127).

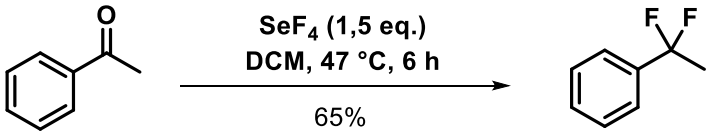


Figure 127 : Difluoration d'une cétone par SeF_4

(ii) DAST

En 1973, Middleton reporte la difluoration de cétone en utilisant du DAST (trifluorosulfure de diéthylamine) qui est un dérivé de SF_4 plus simple à utiliser. Le 1,1-difluoroéthylbenzène a été obtenu avec un rendement de 66% après 20 h de réaction à 60 °C dans du glyme (Figure 128).[148] Le groupe de Grée a reproduit cette expérience en utilisant

[147] Olah, G. A.; Nojima, M.; Kerekes, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (3), 925–927.
[148] Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (5), 574–578.

un liquide ionique comme solvant, le produit fluoré à été obtenu avec un rendement de 95% après 4 h de réaction à 50 °C (Figure 128).[149]

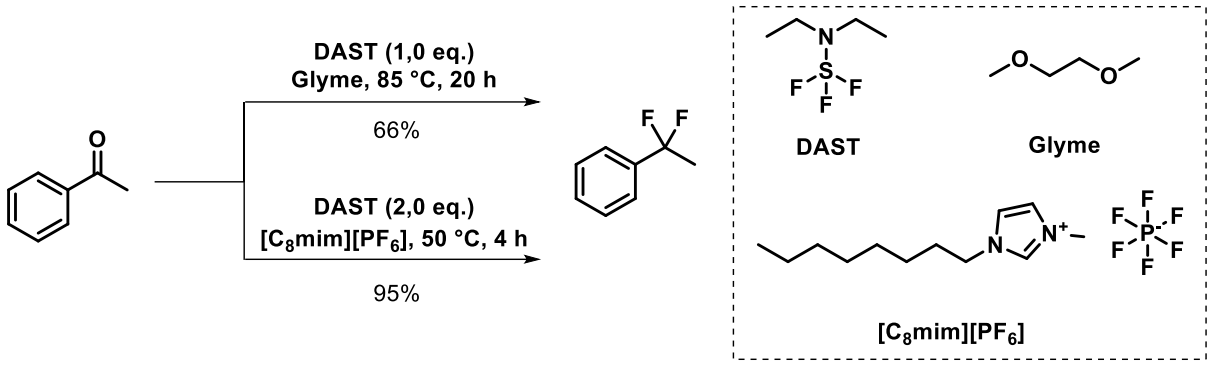


Figure 128 : Difluoration d'acétophenone en utilisant du DAST

(iii) Deoxofluor

Lal et ses collaborateurs ont reporté en 1999, la difluoration de l'acétophénone en employant du Deoxofluor, un analogue du DAST qui est plus stable thermiquement.[150] En effet, dans des conditions plus fortes que celles reportées précédemment, le composé 1,1-difluoré a été obtenu avec un rendement de 92% contre 65% pour la méthode utilisant du DAST (Figure 129).

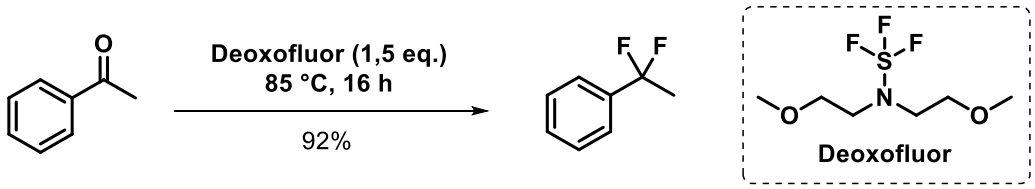


Figure 129 : Difluoration de l'acétophènone en utilisant du Deoxofluor

(iv) Zinc

Une méthode originale a été décrite par le groupe de Hu.[151] Des composés carbonylés ont été mis en réaction avec un mélange CF_2Br_2/Zn conduisant à des produits difluorés. Les auteurs postulent la formation d'un difluorocarbène, ce dernier réagit avec le carbonyle pour donner un ylure de difluorocarbonyle qui se décompose en CO et en un composé *gem*-difluoré. Dans ces conditions, le 1,1-difluoroéthylbenzène a été obtenu avec un rendement de 30% (Figure 130)

[149] Das, S.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (30), 5305–5307.
[150] Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F. M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (19), 7048–7054.
[151] Hu, C.-M.; Qing, F.-L.; Shen, C.-X. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1993**, No. 3, 335–338.

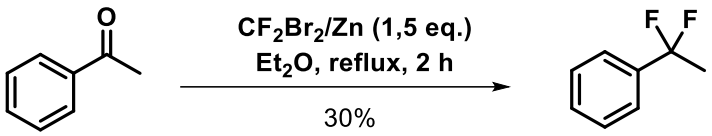


Figure 130 : Difluoration d'une cétone en utilisant une source de difluorocarbène

1.3.1.3. gem-Difluoration de dithiolane benzylique

Une stratégie alternative exploite la réactivité d'une version protégée d'un carbonyle : un dithiolane. La difluoration de cette espèce se fait dans des conditions plus douces avec un oxydant et une source de fluor nucléophile.

Ainsi, Olah et Prakash ont reporté, le système $NO^+BF_4^-$/HF/Pyr pour désulfurer puis fluorer des dérivés de dithiolanes.[152] Des analogues de 1,1-difluoroéthylbenzène ont été synthétisés avec des rendements allant de 71 à 92% (Figure 131).

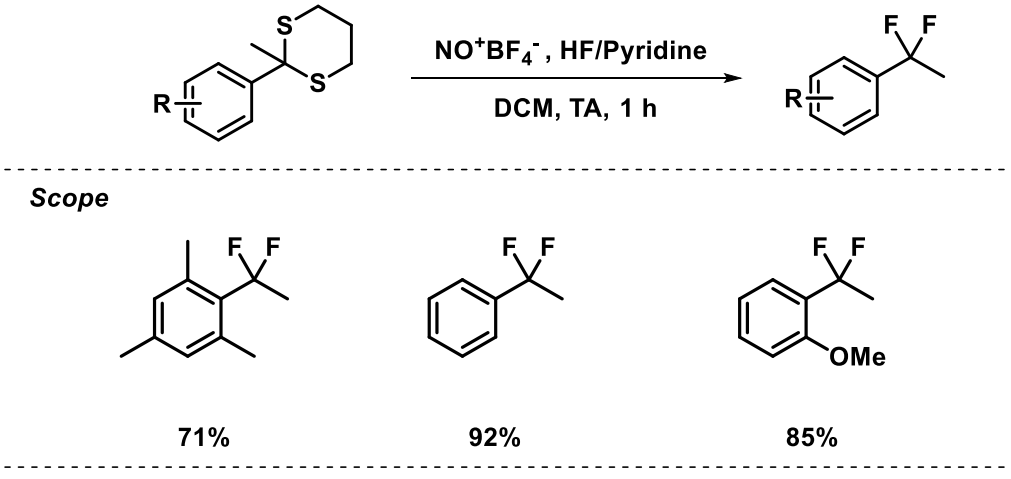


Figure 131 : Difluoration de dithiolanes avec un système $NO^+BF_4^-$/HF/Pyr

Cette méthodologie a été exploitée par le groupe de Bräse pour former des composés *gem*-difluorés.[153,154] Leur stratégie est basée sur un bras espaceur situé entre la fonction dithiolane et un support solide (une résine à base de polystyrène). Le *N*-iodosuccinimide est utilisé comme oxydant et HF/Pyr comme source de fluor nucléophile. La méthode a été développée sur plus de 25 exemples avec des rendements allant de 7 à 81%. Cette étude possède un fort potentiel en chimie combinatoire et pourrait s'inscrire dans la recherche exploratoire de nouveaux médicaments.

[152] York, C.; Surya Prakash, G. K.; Olah, G. A. *Tetrahedron* **1996**, *52* (1), 9–14.
[153] Wiehn, M. S.; Lindell, S. D.; Bräse, S. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11* (6), 960–981.
[154] Wiehn, M. S.; Lindell, S. D.; Bräse, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (42), 8120–8122.

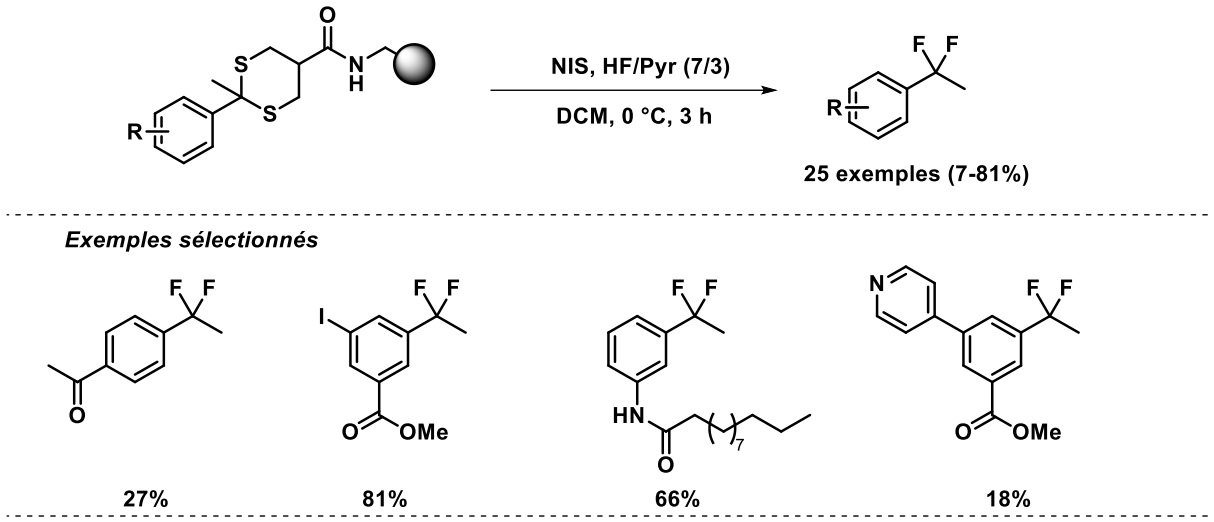


Figure 132 : Difluoration de dithiolanes par le groupe de Bräse

En 2014, Billard et Langlois ont publié une étude originale portant sur la difluoration de dithiolane à l'aide de l'hexafluorure d'uranium de (l'UF_6).[155] Ce dernier est un déchet de l'enrichissement nucléaire qui présente peu d'applications. Les auteurs ont montré qu'il pouvait être utilisé comme agent de fluoration. Des dérivés de 1,1-difluoroéthylbenzène ont été obtenus avec des rendements allant de 13 à 30% (Figure 133).

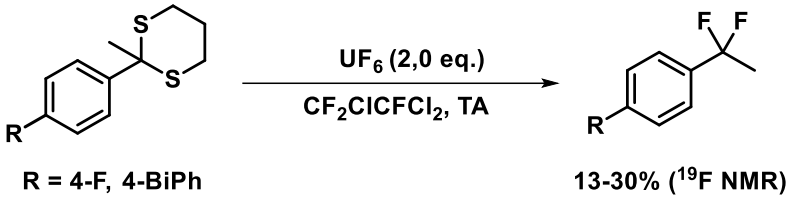


Figure 133 : Difluoration de dithianes en utilisant UF_6

[155] Roy, O.; Marquet, B.; Alric, J.-P.; Jourdan, A.; Morel, B.; Langlois, B. R.; Billard, T. *J. Fluor. Chem.* **2014**, *167*, 74–78.

Les méthodes présentées jusqu'à présent ont été reportées avant les années 2000 pour la grande majorité. À partir du milieu des années 2010, l'étude du groupement -CF_2Me a connu un renouveau avec le développement de nouvelles voies de synthèse qui vont être discutées dans cette partie.

1.3.1.4. gem-Difluoration de fonction éthyle aromatique

Récemment, des stratégies d'activation C*sp*^{3}-H benzylique de groupements éthyles en présence de fluor électrophile et nucléophile ont été développées.

Les premiers travaux ont été initiés par le groupe de Chen. Des composés mono et difluorés ont été obtenus à partir de dérivés d'éthylbenzène.[156] Leur stratégie est basée sur l'utilisation catalytique d'un photocatalyseur (Xanthone) et d'une source de fluor électrophile (Selectfluor® II). Des dérivés de 1,1-difluoroéthylbenzène ont été obtenus avec des rendements allant de 33 à 95% (Figure 134).

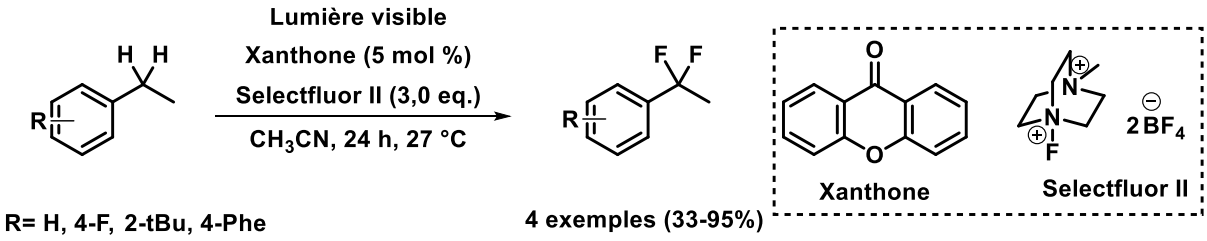


Figure 134 : Difluoration de dérivés d'éthylbenzènes par le groupe de Chen

Pour expliquer la formation de ces produits difluorés, un mécanisme a été postulé par les auteurs (Figure 135). La fonction cétone **IV** est tout d'abord activée par irradiation de lumière visible pour donner le composé excité **V.** Ce dernier va abstraire l'hydrogène benzylique du substrat **I** pour donner l'espèce radicalaire **II**. Le Selectfluor® est connu pour fluorer ce type d'intermédiaire *via* un processus radicalaire et permet d'obtenir l'espèce monofluorée **III**. Finalement, le radical cation **VIII** va réagir avec le radical aminium **VI** pour donner la cétone **IV**, le cycle catalytique est ainsi entretenu.

Un des défis de cette réaction consistait à effectuer une seconde fluoration. En effet, l'ajout d'un atome de fluor stabilise la liaison C-H géminée qui devient plus difficile à activer. En optimisant les conditions, les auteurs ont réussi à fluorer une seconde fois le composé **III** *via* un mécanisme identique.

[156] Xia, J.-B.; Zhu, C.; Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (46), 17494–17500.

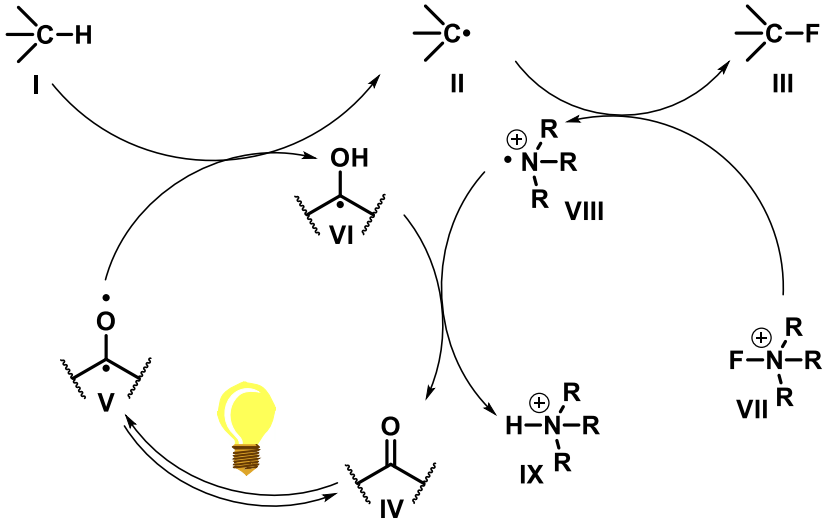


Figure 135 : Mécanisme pour la difluoration de groupements éthyle par photocatalyse

Le groupe de Tang a également travaillé sur l'activation C-H benzylique du motif éthyle pour effectuer une réaction de difluoration.[157] Celle-ci a été développée en utilisant $AgNO_3$ comme catalyseur en présence de persulfate de sodium et de Selectfluor®. Les auteurs ont consacré leurs efforts sur le motif -CF_2H avec plus de 24 exemples et seulement 3 exemples pour le groupement -CF_2Me avec des rendements allant de 71 à 84%. Le mécanisme est analogue à celui de la Figure 135 avec la formation d'un radical benzylique qui réagit avec le Selectfluor®. Les auteurs postulent que l'argent est oxydé en présence du persulfate de sodium, cette version oxydée serait capable d'abstraire un hydrogène pour former l'espèce radicalaire clé.

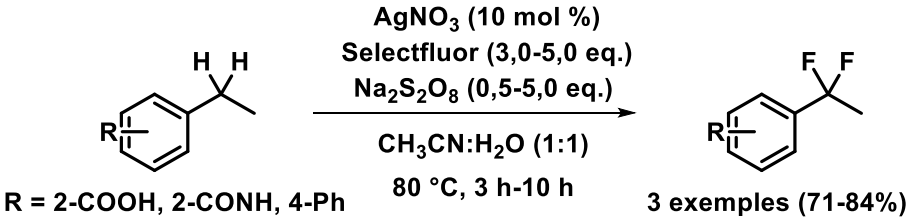


Figure 136 : Difluoration par le groupe de Tang

Dans la continuité des travaux de Tang, le groupe de Cai a développé une méthodologie qui utilise des conditions réactionnelles quasiment identiques, la différence portant sur l'absence de catalyseur à base d'argent dans ces conditions.[158] Leurs travaux ont visé plus particulièrement le motif -CF_2H et le groupement -CF_2Me dans une moindre mesure

[157] Xu, P.; Guo, S.; Wang, L.; Tang, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (23), 5955–5958.
[158] Ma, J.; Yi, W.; Lu, G.; Cai, C. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (10), 2890–2894.

avec seulement 2 exemples (rendements de 53 et 67%) (Figure 137). Cette étude montre que le catalyseur à base d'argent utilisé par Tan et ses collaborateurs n'est pas indispensable et à plutôt un rôle d'additif. Ici, les auteurs postulent que l'espèce clé est le radical anion $SO_4^{\cdot-}$ qui va abstraire l'hydrogène benzylique pour donner le radical correspondant, de manière analogue à ce qui a été vu dans le Chapitre 1 (Figure 22).

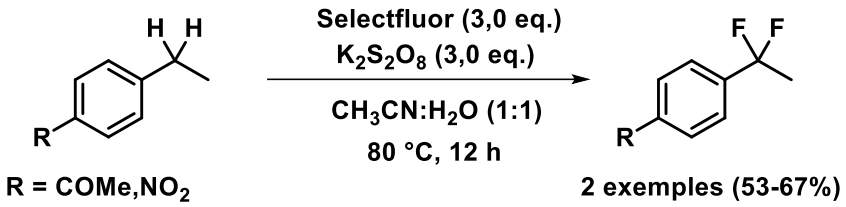


Figure 137 : Difluoration par le groupe de Cai

Le groupe de Musacchio a récemment publié une nouvelle méthode de fluoration d'un groupement éthyle en utilisant une source nucléophile de fluor.[159] Cette stratégie s'inscrit dans le cadre de la catalyse photoredox. Elle consiste à former un radical *via* une abstraction d'hydrogène suivie d'une réaction d'oxydation du radical en carbocation. Ici, il est nécessaire d'utiliser une source de fluor nucléophile pour piéger l'ion carbénium formé. Cette étude a conduit à la formation de 6 composés possédant des liaisons Csp^2-CF_2Me avec des rendements modestes allant de 15 à 35%. Cette réaction a été développée en utilisant le *tert*-butylperoxybenzoate (une source de radical) en présence d'un catalyseur à l'iridium et de $Et_3N.3HF$ comme source de fluor nucléophile sous irradiation de lumière bleue pendant 24 h à température ambiante (Figure 138).

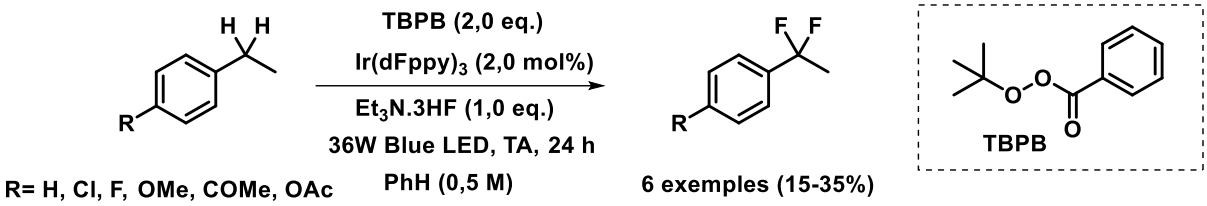


Figure 138 : Difluoration d'éthyle par le groupe de Musacchio

Pour expliquer cette réactivité, les auteurs ont postulé le mécanisme suivant. Le catalyseur à base d'iridium est photoexcité sous irradiation. L'espèce obtenue va réagir avec le TBPB pour former un radical qui va abstraire un hydrogène benzylique donnant le radical correspondant. Ce dernier est oxydé par l'intermédiaire cationique à base d'iridium

[159] Zhang, Y.; Fitzpatrick, N. A.; Das, M.; Bedre, I.; Yayla, H. G.; Lall, M. S.; Musacchio, P. **2021** *ChemRxiv*.

précédemment formé. Un carbocation benzylique est obtenu et il est piégé par le fluor nucléophile de $Et_3N.3HF$. L'espèce monofluorée réagit une seconde fois *via* le même mécanisme pour conduire au produit difluoré attendu (Figure 139).

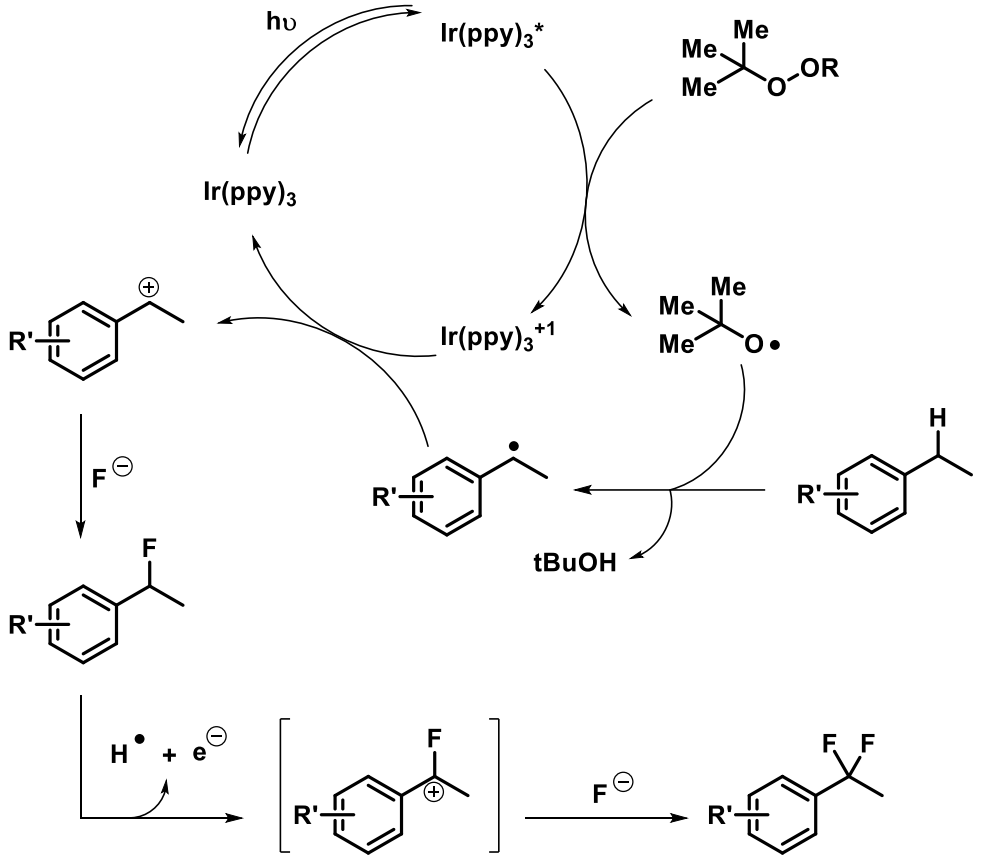


Figure 139 : Mécanisme pour la difluoration d'éthyle par le groupe de Musacchio

1.3.2. Substitution de groupements activés en utilisant des sources de « CF_2Me ».

Une alternative pour former des liaisons Csp^2-CF_2Me consiste à avoir un groupement réactif qui va être « remplacé » par une source de « CF_2Me ».

1.3.2.1. Réactifs de Grignard

(i) Cobalt

Par exemple le groupe de Yamakawa a décrit une réaction permettant d'accéder à des composés aromatiques 1,1-difluoroéthylés.[160] Cette méthode est basée sur l'utilisation d'un catalyseur de cobalt, un ligand diamine et d'un substrat bromé (CF_2MeBr) qui réagissent avec des réactifs de Grignard arylés pour conduire à des produits *gem*-difluorés. Dans ces conditions, une dizaine de composés fluorés ont été obtenus avec des rendements allant de 8 à 93% (Figure 140).

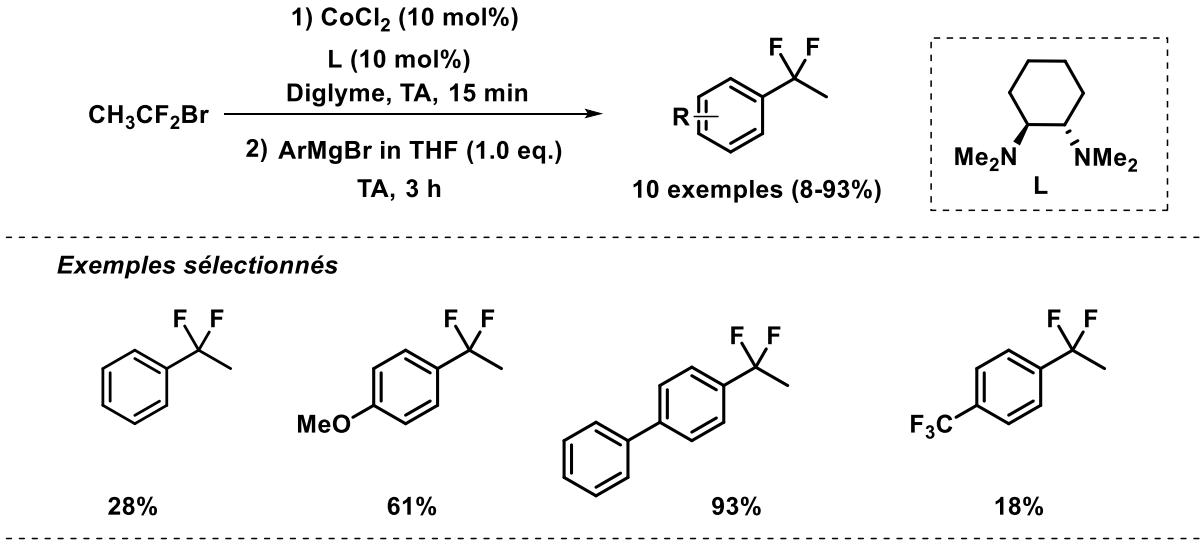


Figure 140 : 1,1-difluoroéthylation par le groupe de Yamakawa

(ii) Fer

Une étude similaire utilisant un catalyseur à base de fer a été menée par le groupe de Zhang pour accéder à des composés *gem*-difluorés.[161] Dans des conditions optimisées, les auteurs ont synthétisé 4 dérivés de 1,1-difluoroéthylbenzène avec des rendements allant de 60 à 93% (Figure 141).

[160] Ohtsuka, Y.; Yamakawa, T. *J. Fluor. Chem.* **2016**, *185*, 96–102.
[161] An, L.; Xiao, Y.-L.; Zhang, S.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (23), 6921–6925.

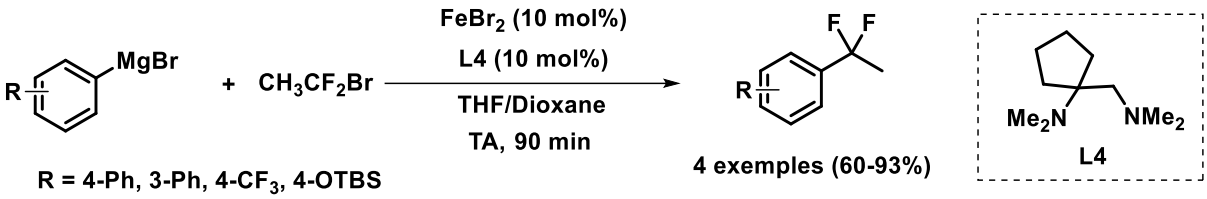


Figure 141 : 1,1-difluoration par le groupe de Zhang via un couplage au fer

1.3.2.2. Sels de diaryliodonium

Hu et ses collaborateurs ont développé une méthode à base de cuivre permettant d'accéder a une espèce 1,1-difluoroéthylé. L'espèce « $CuCF_2CH_3$ » formé *in situ* à partir de CuCl et de 1,1-difluoroéthylsilane a été utilisée pour réaliser des réactions de 1,1-difluoroéthylation en présence de sels de diaryliodonium.[162]

Cette étude a permis de synthétiser plus de 22 produits *gem*-difluorés avec des rendements allant de 40 à 91% (Figure 142). De plus, cette méthode tolère un grand nombre de fonctions chimiques et a été utilisée pour introduire le motif -CF_2Me sur des molécules bioactives. Par exemple, des dérivés fluorés d'estrone et de naproxen ont été obtenus, ceci prouvant l'efficacité et le potentiel de cette méthode dans un contexte de recherche en chimie médicinale.

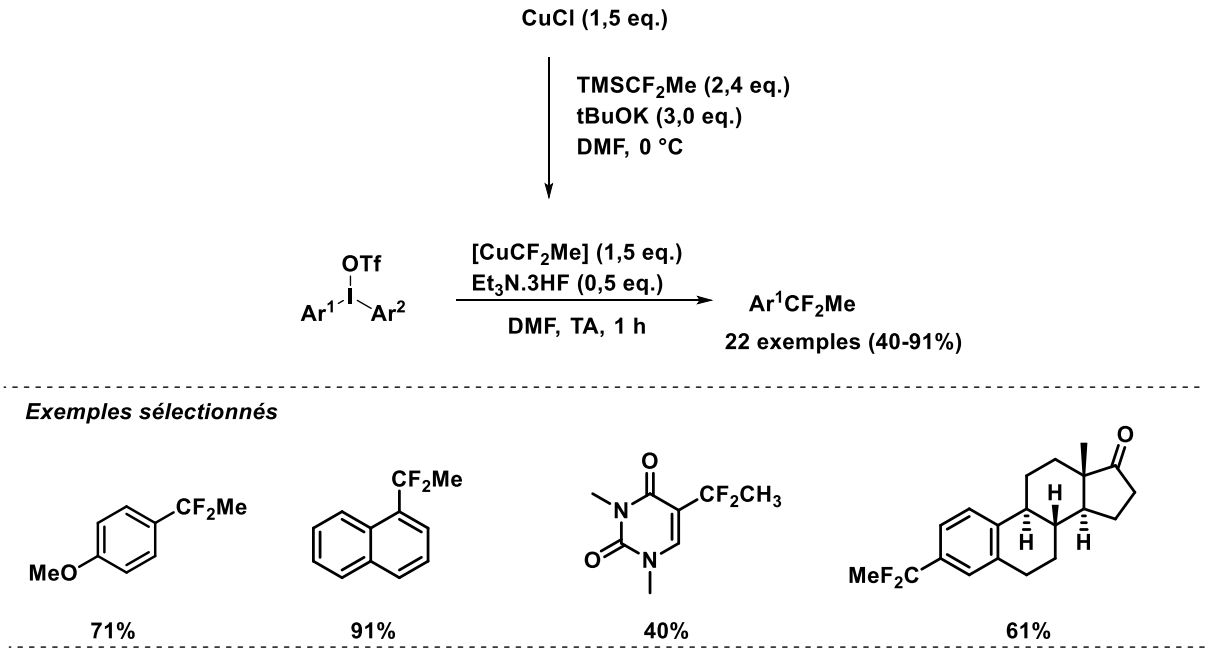


Figure 142 : Gem-difluoration d'arène par le groupe de Hu

[162] Li, X.; Zhao, J.; Wang, Y.; Rong, J.; Hu, M.; Chen, D.; Xiao, P.; Ni, C.; Wang, L.; Hu, J. *Chem. – Asian J.* **2016**, *11* (12), 1789–1792.

Pour expliquer cette réactivité les auteurs ont postulé un mécanisme. L'espèce Cu(I) va réagir avec le sel de diaryliodonium via une addition oxydante. L'intermédiaire formé "ArCu(III)CF_2CH_3" subit une réaction d'élimination réductrice pour donner le produit *gem*-difluoré (Figure 143).

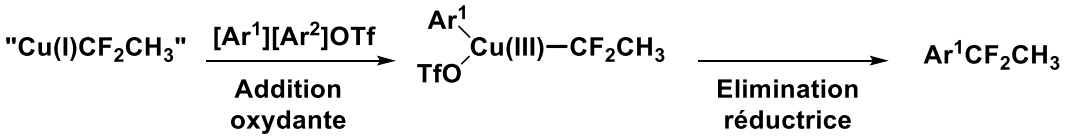


Figure 143 : Mécanisme postulé pour la 1,1 difluoroéthylation par le groupe de Hu

1.3.2.3. Acides boroniques

Dans la continuité des travaux précédemment cités, le groupe de Liu a développé la première méthode de 1,1-difluoéthylation d'acides boroniques avec CH_3CF_2Cl *via* une réaction catalysée par du nickel.[163] Cette réaction tolère un grand nombre de motifs (méthoxy, méthyle, hétérocycle…) et conduit aux produits *gem*-difluorés avec des rendements allant de 16 à 60% sur plus de 15 produits (Figure 44).

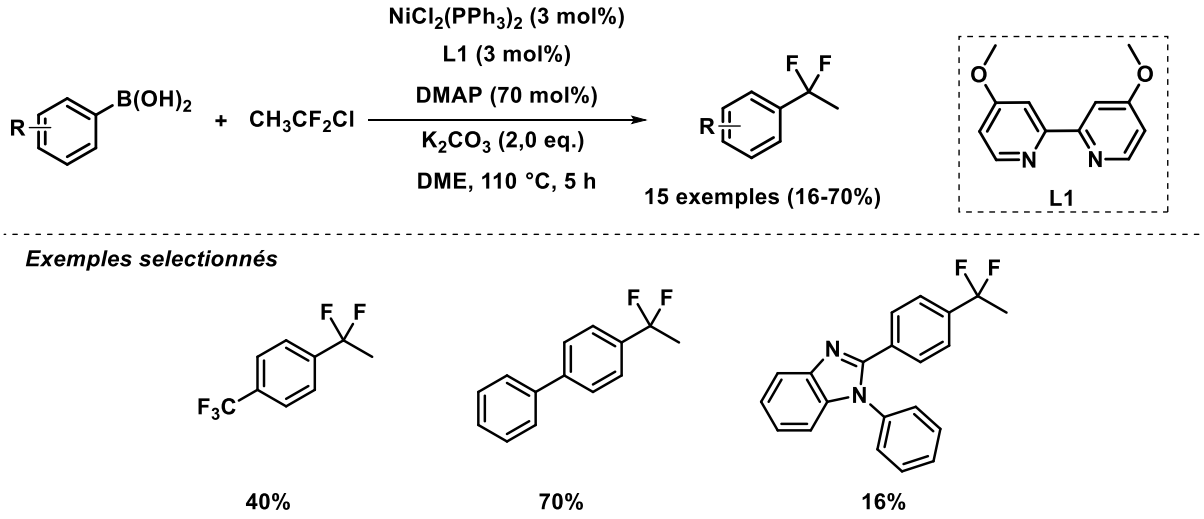


Figure 144 : Couplage d'un acide boronique catalysé par du Nickel pour accéder à des composés gem-difluorés

Des études mécanistiques ont été menées par les auteurs, un chemin réactionnel a été postulé. Dans un premier temps, l'intermédiaire $L_nNi(I)Cl$ (**A**) est généré *via* la médiamutation des espèces $L_nNi(0)$ et $L_nNi(II)Cl_2$, celui-ci est alors engagé dans une réaction de transmétallation avec un acide boronique. L'espèce **B** formé réagit avec CH_3CF_2Cl *via* un

[163] Liu, J.; Zhang, J.; Wu, C.; Liu, H.; Liu, H.; Sun, F.; Li, Y.; Liu, Y.; Dong, Y.; Li, X. *RSC Adv.* **2019**, *9* (49), 28409–28413.

transfert d'électron (SET) pour donner le radical CF_2CH_3 et l'espèce **C** (L_nNi(II)(Ar)(Cl)). Les deux espèces réagissent pour former le composé L_nNi(III)(Ar)(CF_2CH_3)(Cl) (**D**). Finalement, une réaction d'élimination réductrice conduit à la régénération de **A** pour entretenir le cycle et à la formation du produit *gem*-difluoré souhaité (Figure 145).

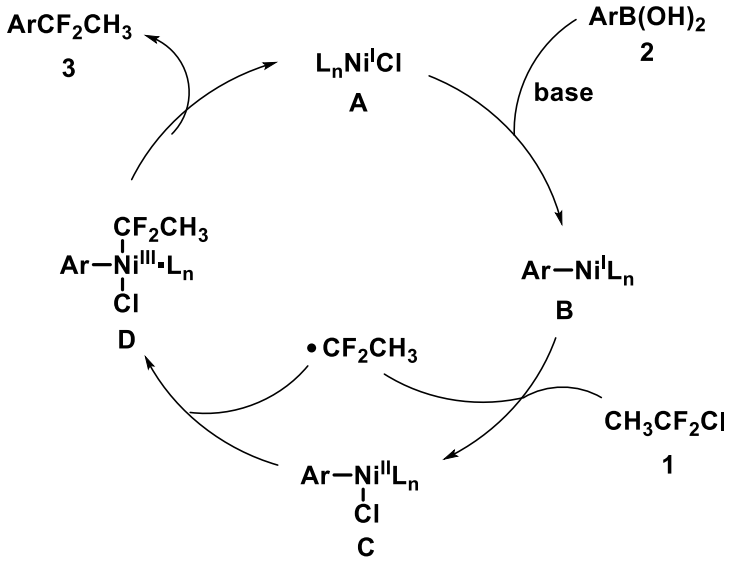


Figure 145 : Mécanisme de la difluoroéthylation d'un acide boronique via une réaction catalysée au nickel

Cette nouvelle réaction est une avancée majeure pour l'introduction du motif -CF_2Me sur un composé aromatique. Toutefois, elle est limitée par plusieurs facteurs : la quantité excessive de CF_2CH_3Cl (10 équivalents), des réactions de couplages secondaires et de protodéborylations.

1.3.2.4. Halogènes

Du fait de ces problématiques, le groupe de Liu a développé une stratégie alternative basée sur l'utilisation d'un catalyseur de nickel et de CF_2CH_3Cl mis en réaction avec des composés aromatiques halogénés.[164] Cette réaction a conduit à la synthèse de plus de 20 composés 1,1-difluoroéthylés sur des composés aromatiques avec des rendements allant de 39 à 80% (Figure 146).

La méthode fonctionne avec des dérivés iodés, bromés et chlorés et elle est également tolérante d'un grand nombre de fonctions chimique (sulfone, ester, acétate…). Le mécanisme mis en jeu est similaire à celui employant l'acide boronique, l'espèce réactive

[164] Liu, J.; Zhang, J.; Li, X.; Wu, C.; Liu, H.; Liu, H.; Sun, F.; Li, Y.; Liu, Y.; Li, X. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9* (3), 391–394.

étant le Ni(0). Ceci explique l'utilisation de Zn et $MgCl_2$ qui sont ici pour contrôler le degré d'oxydation du nickel.

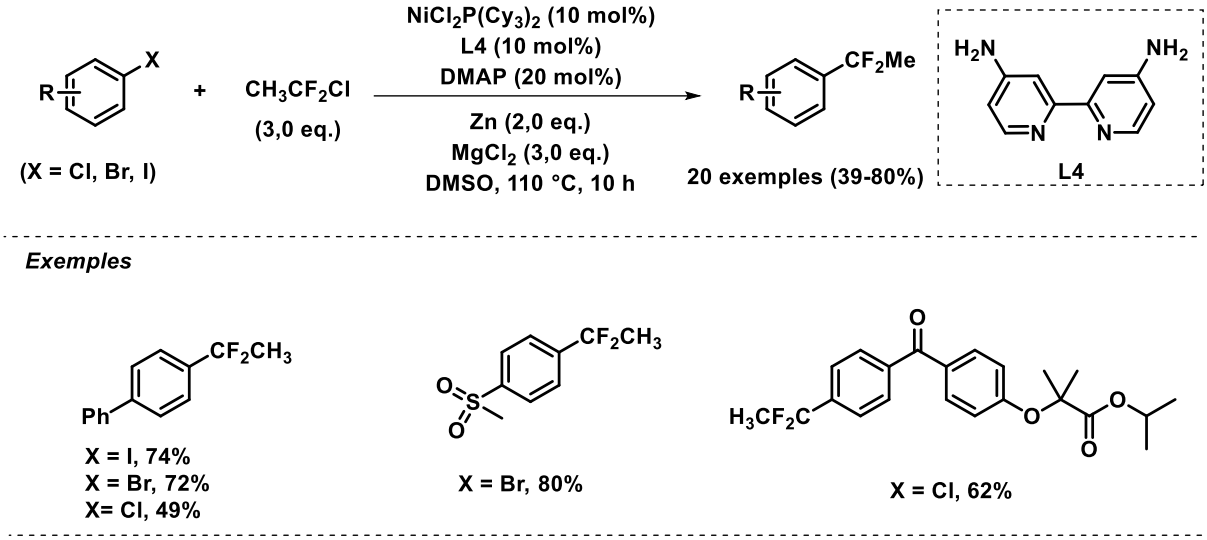


Figure 146 : 1,1-difluoroéthylation d'aromatiques halogénés par le groupe de Liu

Bien que très efficaces, l'ensemble des méthodes décrites précédemment nécessite au préalable la fonctionnalisation sélective du noyau aromatique visé. De fait, ces méthodes sont difficilement applicables à la fonctionnalisation directe et sélective de molécules élaborés d'intérêt.

1.3.3. Fonctionnalisation Csp^2-H directe de composés aromatiques

1.3.3.1. Sulfinate de Baran

Comme nous avons vu dans le Chapitre 1, la fonctionnalisation C-H est un outil de premier ordre pour accéder à des composés élaborés *via* des réactions de fonctionnalisation tardive de molécules. Dans ce contexte, les méthodes permettant de former des liaisons Csp^2-CF_2Me directement à partir de liaisons Csp^2-H sont très intéressantes.

A ce jour, il n'existe qu'une seule méthode qui a été développée par le groupe de Baran sur une grande variété d'hétérocycles azotés.[138] Cette réaction radicalaire est basée sur la réactivité du difluoroéthylsulfinate qui réagit avec des hétérocycles azotés en présence d'un oxydant fort : l'hydroperoxyde de tert-butyle. Dans des conditions optimisées avec $TsOH \cdot H_2O$ et $ZnCl_2$, les auteurs ont synthétisé plus de 21 hétérocycles azotés pour des rendements allant de 35 à 93% (Figure 147).

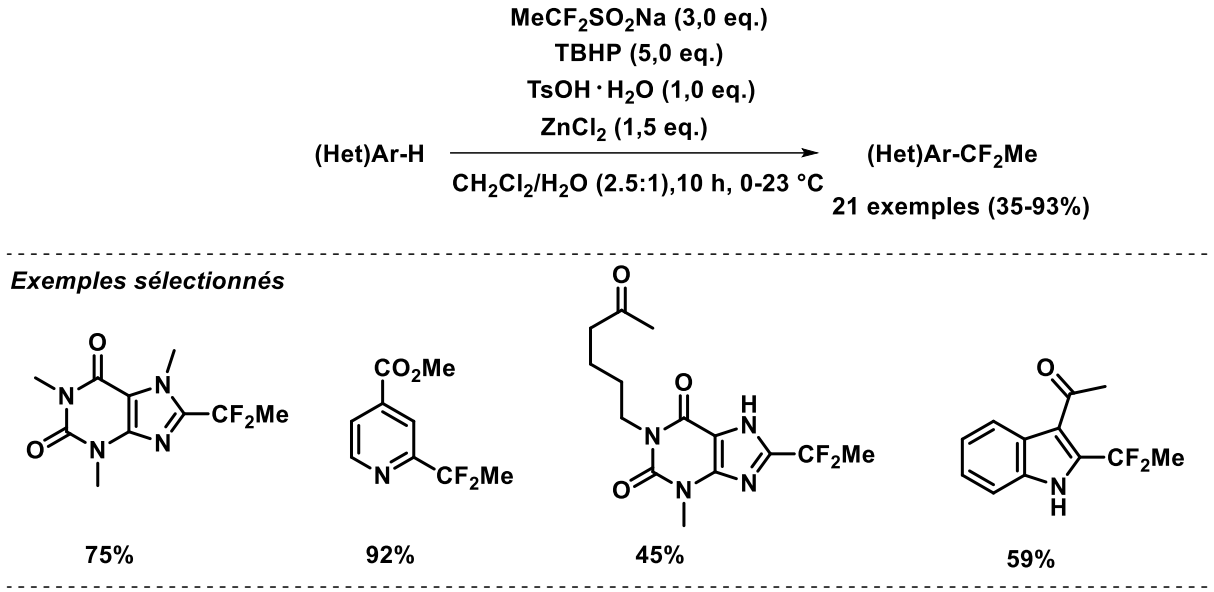


Figure 147 : Gem-difluoration d'hétérocycles azotés par le groupe de Baran

Les travaux développés par Baran sont pionniers dans ce domaine d'étude, ils ont provoqué un engouement pour le motif -CF_2Me en inspirant un bon nombre de travaux présentés précédemment.

1.3.3.2. Application de la méthode

En 2019, le groupe de Gopalakrishnan a utilisé cette nouvelle technologie pour effectuer des réactions de 1,1-difluoroéthylation directe sur des composés très élaborés.[165] Par exemple, la méthode a permis de fonctionnaliser de manière sélective un peptide non protégé sur une fonction histidine avec un rendement de 76%.

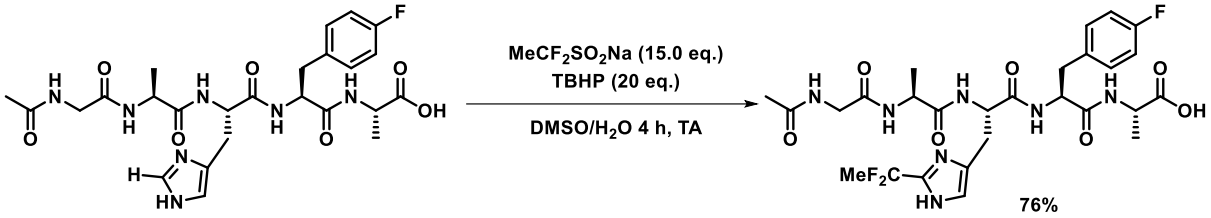


Figure 148 : 1,1-difluoroéthylation de peptide par le groupe de Gopalakrishnan en utilisant la méthode de Baran

1.4. Objectifs du projet

Cette étude bibliographique permet de proposer les conclusions suivantes :

- L'intérêt du motif $-CF_2Me$ en chimie médicinale est un argument pour développer des méthodes complémentaires dans le but d'introduire ce groupement sur des aromatiques.
- Il existe de nombreuses méthodes de fonctionnalisation indirecte qui nécessitent un groupement chimique déjà présent (alcanes, alcynes, cétones, halogènes, acides boroniques, réactifs de Grignard…).
- Il n'existe qu'une seule méthode de fonctionnalisation directe et qui est spécifique aux hétérocycliques azotés.
- Les exemples de fonctionnalisation tardive de molécules élaborées sont très rares.

Dans ce contexte, il y a donc un fort intérêt à développer une méthode complémentaire pour introduire directement le motif $-CF_2Me$ sur de composés aromatiques (simples et élaborés) à partir d'une liaison Csp^2-H.

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

2. Résultats et discussions

2.1. Résultats préliminaires du laboratoire

Dans le Chapitre 1, nous avons démontré le caractère superélectrophile et abstraire d'hydrure de l'espèce « CCl_3^+ » activée en milieu HF/SbF_5. Cet intermédiaire peut également réagir avec des nucléophiles comme des composés aromatiques *via* une réaction de Friedel-Crafts.

Au laboratoire des études ont été menées sur l'introduction du motif $-CF_3$ en milieu superacide HF/SbF_5.[166,167] Cette réaction a lieu en présence de CCl_4 et de composés aromatiques dérivés d'anilines, d'acétanilides, d'indoles et d'oxindoles. Le superélectrophile est piégé par le noyau aromatique, un motif $-CCl_3$ est ainsi formé, une succession d'échange chlore-fluor permet finalement d'accéder aux groupement $-CF_3$. Il est important de noter que l'ajout du réactif d'Olah est nécessaire pour que l'échange chlore-fluor soit total, sinon des produits intermédiaires dérivés de $-CCl_3$, $-CCl_2F$ et $CClF_2$ sont obtenus (Figure 149).

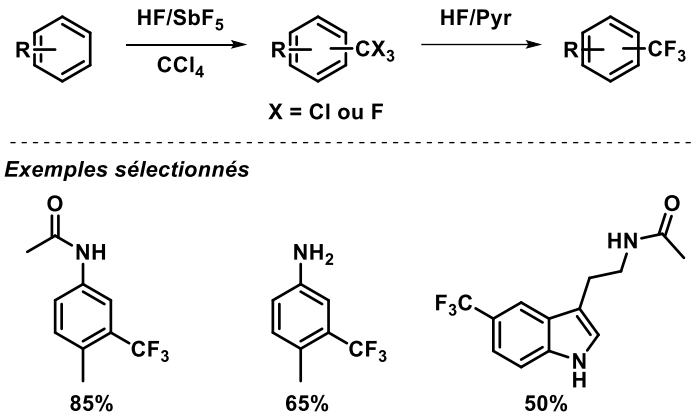


Figure 149 : Trifluométhylation de composés aromatiques en milieu superacide

Fort de ces résultats antérieurs, notre stratégie vise à utiliser le trichlorométhane (CCl_3Me) en milieu HF/SbF_5 pour former le superélectrophile « CCl_2Me^+ » activé. Ce dernier pourrait réagir avec un composé aromatique *via* une réaction de Friedel-Crafts et conduire après ajout du réactif d'Olah à des produits 1,1-difluoroéthylé aromatiques (Figure 150).

[166] Debarge, S.; Kassou, K.; Carreyre, H.; Violeau, B.; Jouannetaud, M.-P.; Jacquesy, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (1), 21–23.
[167] Debarge, S.; Violeau, B.; Bendaoud, N.; Jouannetaud, M.-P.; Jacquesy, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (9), 1747–1750.

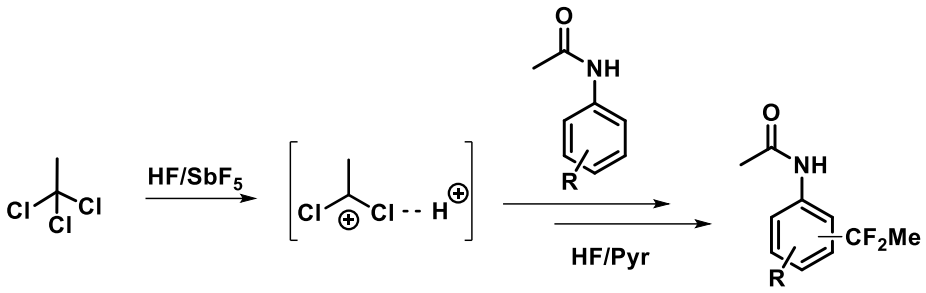


Figure 150 : Stratégie de difluoroéthylation aromatique en milieu superacide

2.2. Preuve de concept

Cette étude a commencé par la validation de ce concept à l'aide d'une expérience préliminaire. Ainsi, l'acétanilide **3.1a** a été choisie comme substrat modèle.

Ce dernier a été mis en réaction avec le trichloroéthane (CCl_3Me) dans un mélange HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5) à -40 °C pendant 30 min sans ajout de HF/Pyr. Cette réaction a conduit à la formation du produit acétylé **3.2a** (mélange de régioisomères p/m (1/0.1)) avec un rendement de 85%. Le produit difluoroéthylé **3.3a** visé a été observé sous forme de traces par analyse des spectres RMN ^1H et ^{19}F (mélange de régioisomère p/m (1/0.1)) (Figure 151).

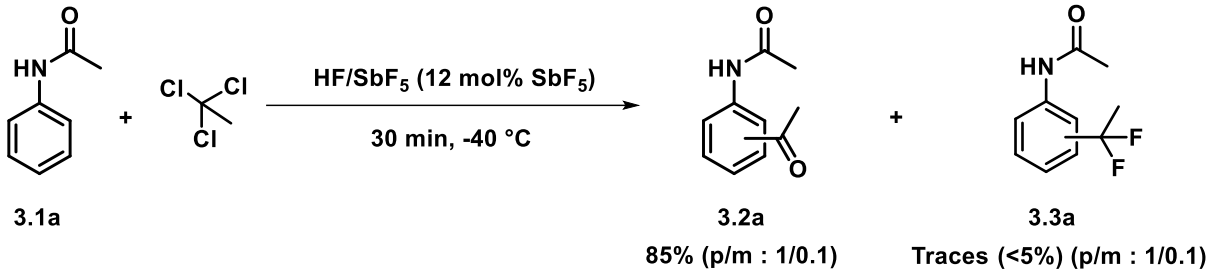


Figure 151 : Preuve de concept pour la réaction de 1,1-difluoroéthylation de composés aromatiques en milieu superacide

Ces résultats permettent de tirer plusieurs conclusions : la présence du composé **3.3a** valide les hypothèses postulant la formation d'un motif *gem*-difluoroéthyle en milieu superacide. Cependant, il est obtenu en très faible quantité et c'est la cétone **3.2a** qui est obtenue majoritairement. Lors de l'étude bibliographique, nous avons vu que les cétones sont des précurseurs du motif $-CF_2Me$, le caractère anhydre de notre réaction suggère fortement que la cétone se forme à l'hydrolyse et que le groupement $-CF_2Me$ n'est pas très stable en milieu acide. En effet, des études sur la stabilité de motif $-CF_2-$ ont montré que cette famille de molécules peut facilement s'hydrolyser en milieu acide.[168]

2.3. Optimisation des conditions opératoires

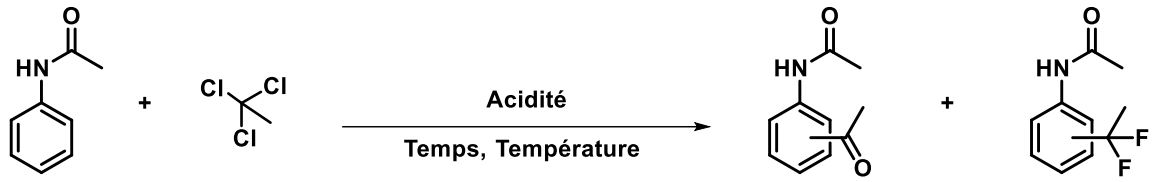
Fort de ce premier résultat très satisfaisant, un processus d'optimisation a été initié pour comprendre l'influence des différents paramètres sur cette réaction.

[168] Wang, L.; Wei, J.; Wu, R.; Cheng, G.; Li, X.; Hu, J.; Hu, Y.; Sheng, R. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4* (2), 214–223.

2.3.1. Etude de l'acidité

Tout d'abord, l''influence de l'acidité a été évaluée sur notre substrat modèle **3.1a**. Le Tableau 35 présente ces résultats.

Tableau 35 : Etude de l'influence de l'acidité pour la réaction de 1,1-difluoroéthylation



3.1a **3.2a (p/m : 1/0.1)** **3.3a (p/m : 1/0.1)**

Entrée	Acidité	Temps	Température	Produits[a,b,c]
1	HF (pur)	30 min	-40 °C	Pas de réaction
2	TfOH (pur)	120 min	TA	Pas de réaction
3	$AlCl_3$/DCM	120 min	TA	Pas de réaction
4	HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5)	30 min	-40 °C	**3.2a** 89%
5	HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5)	30 min	-40 °C	**3.2a** 85% **3.1a/3.3a (3/1)** 9%
6	HF/SbF_5 (8 mol% SbF_5)	30 min	-40 °C	**3.2a** 76% **3.1a/3.3a (1/2)** 19%
7	HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5)	30 min	-40 °C	**3.2a** 71% **3.1a/3.3a (1/1)** 24%
8	HF/SbF_5 (2 mol% SbF_5)	30 min	-40 °C	**3.2a** 14% **3.1a/3.3a (10/1)** 80%

[a] Produit isolé par flash chromatographie sur gel de silice. [b] Les composés **3.2a** et **3.3a** sont obtenus sous forme d'un mélange de régioisomère p/m : 1/0,1 déterminé par analyse des spectres RMN ^{19}F ou RMN ^{1}H. [c] Les composés **3.1a** et **3.3a** sont obtenus en un mélange inséparable, leur ratio est calculé par analyse RMN ^{1}H du brut réactionnel, le rendement est un rendement moyen calculé.

En l'absence de SbF_5, l'acide fluorhydrique (HF) seul n'est pas suffisant pour réaliser cette réaction (Tableau 35, entrée 1). Le superacide de Lewis doit être fortement impliqué dans l'activation du trichloroéthane, l'absence de réactivité en présence d'acide triflique (CF_3SO_3H) vient confirmer cette hypothèse (Tableau 35, entrée 2). Le chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) n'est pas assez fort pour activer le réactif chloré et c'est l'acétanilide de départ qui est

obtenue (Tableau 35, entrée 3). Le mélange HF/SbF_5 semble donc nécessaire pour que la réaction soit possible.

Ainsi, le mélange le plus acide HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) a été évalué, le produit **3.2a** est obtenu avec un rendement de 89% (Tableau 35, entrée 4). Aucune trace de molécules fluorées n'a été observée en analyse RMN ^{19}F. Ce résultat n'est pas surprenant, le milieu utilisé est le plus acide et le moins fluorant (les ions fluorures sont complexés sous forme de $Sb_2F_{11}^-$).

Lorsque l'acidité est diminuée jusqu'à 12 mol% SbF_5, le produit **3.2a** est isolé avec un rendement de 85% et un mélange du produit de départ **3.1a** et du produit fluoré **3.3a** est obtenu avec un ratio de 3/1 et un rendement moyen de 9% (Tableau 35, entrée 5). Ici, une faible quantité de produit fluoré est obtenue pour la première fois, la baisse de l'acidité étant concomitante avec une augmentation du pouvoir fluorant du milieu superacide.

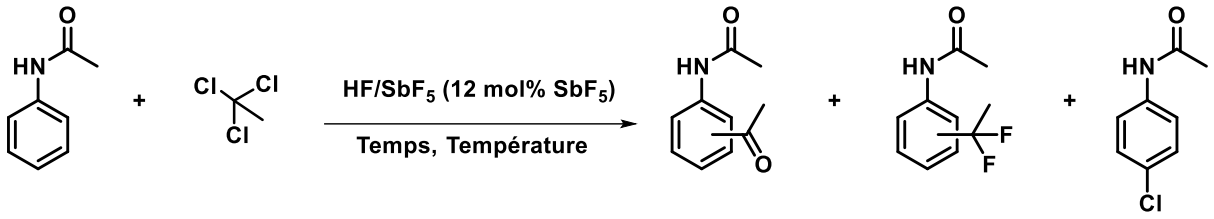
L'évaluation des mélanges HF/SbF_5 pour 8 et 4 mol% SbF_5 donnent des résultats cohérents avec une diminution du rendement en produit **3.2a** et une augmentation en produit difluoré **3.3a** (Tableau 35, entrées 6 et 7). Finalement, l'évaluation de HF/SbF_5 (2 mol% SbF_5) conduit à une diminution drastique de la conversion en produit **3.2a** ou **3.3a**, le milieu n'est plus assez acide pour activer totalement le trichloroéthane.

Cette première étude montre la nécessité d'utiliser HF/SbF_5 pour effectuer la réaction. De plus, la diminution de l'acidité du mélange étant inversement liée à son pouvoir fluorant, il est logique d'observer une diminution du produit acétylé en faveur de produit 1,1-difluoroéthylé lorsque cette acidité diminue.

2.3.2. Etude de l'impact du temps de réaction et de la température

Par la suite, l'impact du temps de réaction et de la température ont été évalués avec HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5). Les résultats obtenus sont reportés dans le Tableau 36.

Tableau 36 : Etude du temps de réaction et de la température pour la réaction de 1,1-difluoroéthylation



3.1a **3.2a (p/m : 1/0.1)** **3.3a (p/m : 1/0.1)** **3.4a**

Entrée	Temps	Température	Produits[a,b,c]
1	30 min	-40 °C	**3.2a** 85% **3.1a/3.3a (3/1)** 9%
2	10 min	-40 °C	**3.2a** 91% **3.1a/3.3a (2/1)** 5%
3	120 min	-40 °C	**3.2a** 82% **3.1a/3.3a (1/2)** 11%
4[d]	30 min	-20 °C	**3.2a** 68% **3.3a/3.4a (1/5)** 26%
5[e]	30 min	0 °C	**3.2a** 28% **3.3a/3.4a (1/12)** 53%

[a] Produit isolé par flash chromatographie sur gel de silice. [b] Les composés **3.1a** et **3.3a** sont obtenus en un mélange inséparable. Leur ratio est calculé par analyse RMN ^1H du brut réactionnel. Le rendement est un rendement moyen calculé. [c] Les composés **3.3a** et **3.4a** sont obtenus en un mélange inséparable. Leur ratio est calculé par analyse RMN ^1H du brut réactionnel. Le rendement est un rendement moyen calculé. [d] Le composé **3.3a** est obtenu sous forme d'un mélange de régioisomère : p/m : 1/0,2 déterminé par analyse du spectre RMN ^{19}F. [e] Le composé **3.3a** est obtenu sous forme d'un mélange de régioisomère p/m : 1/0,5 déterminé par analyse du spectre RMN ^{19}F.

Pour des temps de réactions de 10, 30 ou 120 min à -40 °C, les résultats obtenus sont pratiquement identiques (Tableau 36, entrées 1-3) . Les légères variations observées ne sont pas suffisamment prononcées pour considérer ce paramètre comme primordial.

Lorsque la réaction est effectuée à -20 °C pendant 30 min, les rendements en produits acétylé et difluoré diminue au profit d'un nouveau produit chloré **3.4a** qui est obtenu comme produit majoritaire en mélange avec **3.3a** avec un rendement de 26% (Tableau 36, entrée 4). Pour expliquer la présence de **3.4a**, l'hypothèse suivante est formulée : le réactif trichloré libère des ions chlorure lors de l'activation par SbF_5. Ces

derniers sont oxydés en ions chlorenium par le même acide de Lewis, et l'électrophile ainsi formé est piégé par l'acétanilide *via* une réaction d'halogénation électrophile aromatique.[169] Il est à noter que le ratio des régioisomères change pour le produit **3.3a**, une légère augmentation en produit *méta* est observée (p/m : 1/0.2 contre p/m : 1/0.1).

Par la suite, la même expérience a été réalisée à une température de 0 °C, les résultats confirment la tendance observée avec le produit chloré **3.4a** qui devient le produit majoritaire avec un rendement de 53% contre 28% pour le composé acétylé **3.2a** (Tableau 36, entrée 5). L'augmentation de la température facilite la réaction d'oxydation des ions chlorure en ions chlorenium, ce qui explique la présence majoritaire de **3.4a**. Enfin, les traces du produit **3.3a** observées font état d'un ratio p/m de 1/0.5. L'élévation de la température semble donc favoriser le produit *méta*, il s'agirait du produit thermodynamique.

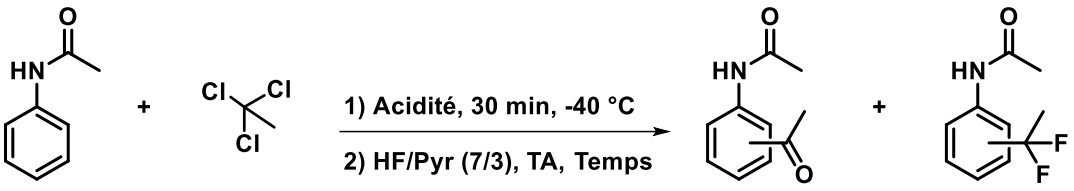
Finalement, les conditions retenues pour accéder au produit 1,1-difluoré sont : HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5) pendant 30 min à -40 °C. Cependant, c'est le produit acétylé **3.2a** qui est obtenu très majoritairement, l'utilisation du réactif d'Olah pourrait être une alternative pour obtenir exclusivement le produit fluoré **3.3a**.

[169] Mamontov, A.; Martin-Mingot, A.; Métayer, B.; Karam, O.; Zunino, F.; Bouazza, F.; Thibaudeau, S. *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26* (46), 10411–10416.

2.3.3. Etude de l'impact du complexe HF/Pyr

Dans le but d'obtenir exclusivement le produit difluoré **3.3a**, le réactif d'Olah a été utilisé dans les conditions optimisées précédentes (Tableau 37).

Tableau 37 : Impact de HF/Pyr sur la réactivité



3.1a **3.2a (p/m : 1/0.1)** **3.3a (p/m : 1/0.1)**

Entrée	Acidité	Temps	Produits[a,b,c]
1	HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5)	1 min	**3.2a** 8% **3.3a** 67%
2	HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5)	60 min	**3.2a** 5% **3.3a** 62%
3	HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5)	120 min	**3.2a** 15% **3.3a** 50%
4	HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5)	1 min	**3.3a** 72%

[a] Produit isolé par flash chromatographie sur gel de silice. [b] Après 30 min de réaction, le mélange est ajouté au goutte à goutte sur 8 mL de HF/Pyr à TA après un temps de réaction défini, le milieu est versé sur un mélange Glace/Na_2CO_3. [c] Des traces de produits de départ inséparables du produit **3.3a** sont parfois observées dans les spectres RMN ^1H purifiés

Ici, le milieu réactionnel est versé directement sur le complexe HF/Pyr puis après un temps de réaction défini, l'ensemble est quenché sur un mélange Glace/Na_2CO_3. Pour un temps de réaction de 1 min avec le réactif d'Olah, le produit difluoré **3.3a** est obtenu majoritairement avec un rendement de 67%, le produit acétylé **3.2a** étant obtenu seulement avec un rendement de 8% (Tableau 37, entrée 1). Cette première expérience est très concluante, l'ajout du réactif d'Olah semble conduire au produit 1,1-difluoroéthylé. Dans le but d'obtenir exclusivement ce composé, les mêmes conditions opératoires ont été utilisées avec des temps de réaction dans HF/Pyr de 60 et 120 min, les résultats montrent une diminution du rendement en produit fluoré **3.3a** et même une augmentation en produit acetylé **3.2a** (Tableau 37, entrées 2 et 3). Il semblerait que le produit *gem*-difluoré soit sensible dans ces conditions et finisse par se dégrader ou s'hydrolyser.

Finalement, l'utilisation du mélange HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) puis de 1 min de réaction dans HF/Pyr permet d'effectuer une réaction de 1,1-difluoroéthylation avec l'obtention exclusive du produit difluoré **3.3a** avec un rendement de 72% (Tableau 37, entrée 4). En effet, une acidité moins forte conduit à un milieu plus fluorant et donc à un déplacement de l'équilibre vers la formation du produit fluoré.

Afin de mieux comprendre la réactivité développée, une étude mécanistique a été menée pour tenter de déterminer les différents intermédiaires de réaction et ainsi pouvoir exploiter cette méthode.

2.4. Etude mécanistique

2.4.1. Expérience RMN in situ à basse température

2.4.1.1. Rôle du trichloroéthane

Tout d'abord, le rôle du trichloroéthane dans cette réaction va être étudié, la première interrogation vis-à-vis de ce réactif concerne la nature de l'espèce réactive qui est piégée par l'aromatique. Du fait des travaux réalisés sur le tétrachlorure de carbone, nous faisons l'hypothèse que l'espèce réactive est « CCl_2Me^+ » activée. Ainsi, le trichloroéthane a été mis en réaction avec le substrat modèle **1.1a** du Chapitre 1 dans les conditions optimisées. Les résultats sont très concluants : un mélange de produit fluoré, de produit hydroxylé et de substrat sont obtenus (leurs ratios ont été déterminés par analyse RMN ^1H) (Figure 152). L'intermédiaire qui réagit avec l'aromatique est bien le superélectrophile « CCl_2Me^+» activé qui tout comme « CCl_3^+ » activé est capable d'activer des liaisons C-H.

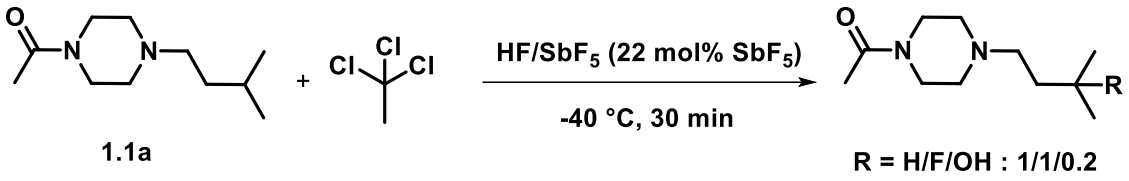


Figure 152 : Réactivité du CCl_3Me en tant que superélectrophile abstraire d'hydrure en milieu superacide

Dans un second temps, des expériences RMN *in situ* à basse température ont été réalisées pour tenter d'observer cette espèce réactive. Ainsi, le trichloroéthane (50 µL) est introduit dans un réacteur en Téflon® contenant : 1 mL de HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) à -40 °C, il est a noter que la source commerciale de trichloroéthane contient du dioxane utilisé comme stabilisant (Figure 153).

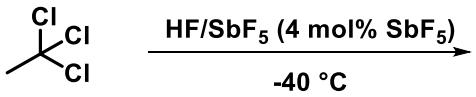


Figure 153 : Expérience RMN in situ à -40 °C

En RMN ^{1}H on observe (Figure 154) :

- Un quadruplet d'intensité 3 à 1,18 ppm qui correspond à un motif CH_3 en position α d'un groupement trifluorométhyle.
- Un singulet d'intensité 0,7 à 4,65 ppm qui correspond aux CH_2.

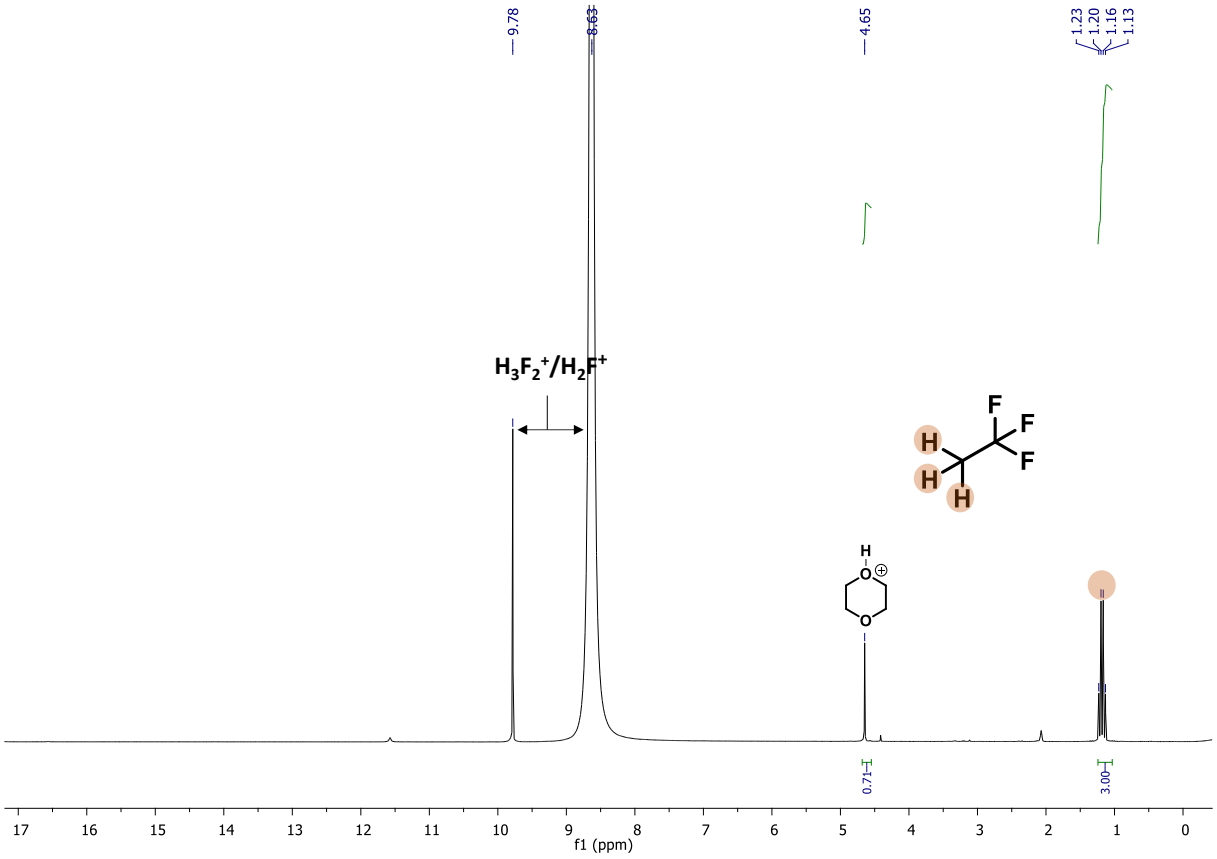


Figure 154 : Spectre RMN ^{1}H in situ du trichloroéthane dans HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) à -40 °C

En RMN ^{13}C on observe (Figure 155) :

- Un quadruplet à 17,5 ppm avec une constante de couplage J = 32 Hz qui correspond à un motif CH_3 en α d'un groupement trifluorométhyle.
- Un singulet à 74,5 ppm qui correspond aux CH_2 du dioxane
- Un quadruplet à 125,9 ppm avec une constante de couplage J = 270 Hz qui correspond au carbone du motif CF_3

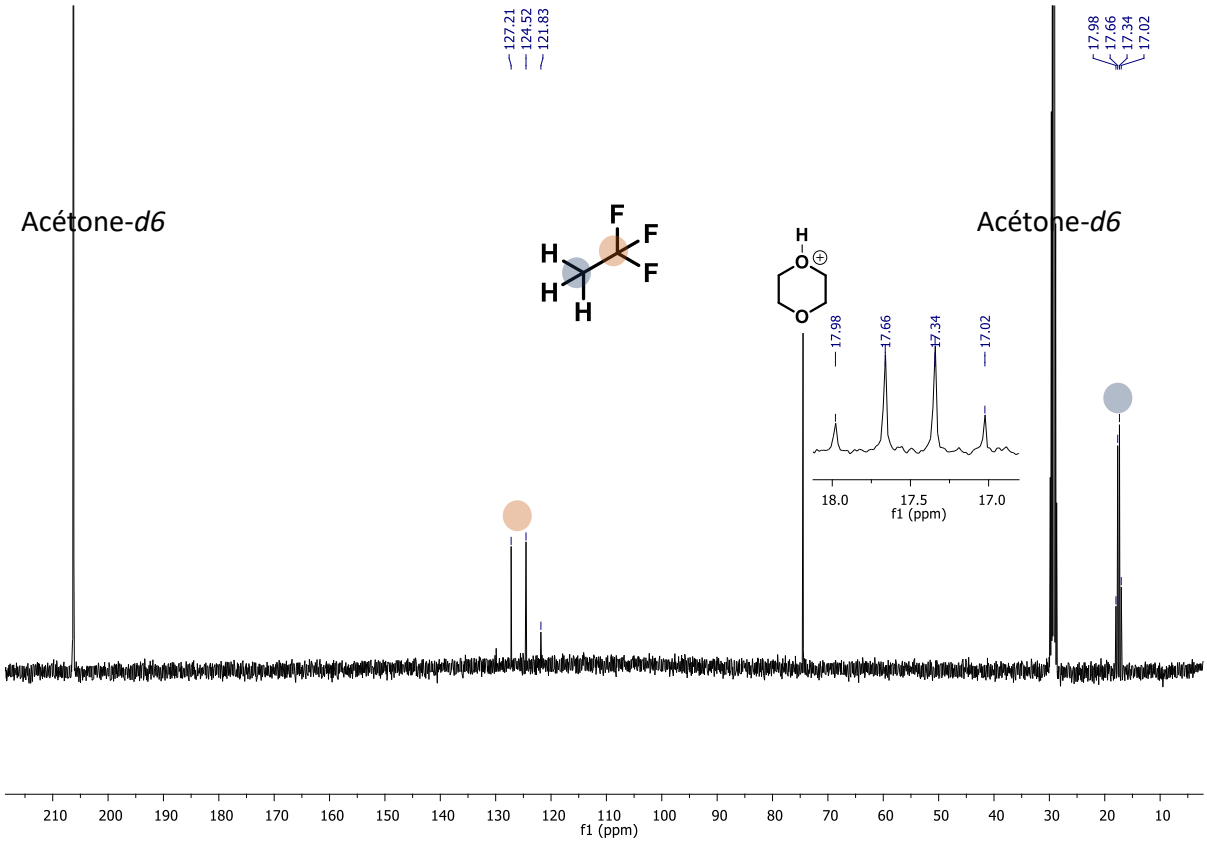


Figure 155 : Spectre RMN ^{13}C in situ du trichloroéthane dans HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) à -40 °C

En RMN ^{19}F on observe (Figure 156) :

- Un quadruplet à -64,9 ppm avec une constante de couplage *J* = 14 Hz qui correspond à un motif CF_3 en position *α* d'un groupement méthyle.

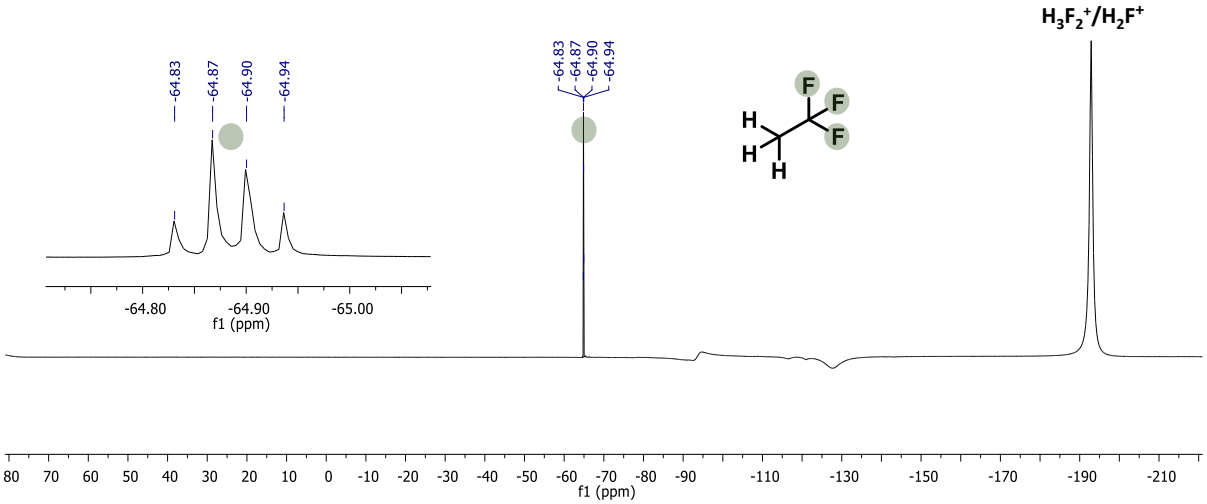


Figure 156 : Spectre RMN ^{19}F in situ du trichloroéthane dans HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) à -40 °C

Les analyses RMN effectuées indiquent la formation d'un seul produit dans le milieu réactionnel : le trifluoroéthane. Ce dernier est le résultat d'une réaction de Swarts entre le

trichloroéthane et le milieu fluorant (Figure 157). L'espèce « CCl_2Me^+ » activé n'a pas été observée.

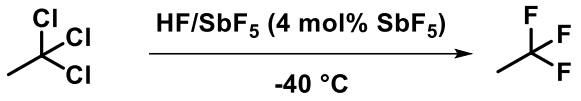


Figure 157 : Réactivité du trichloroéthane en milieu HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5)

Il est intéressant de noter que l'ajout des composés dans le réacteur se fait dans l'ordre suivant : acide , acétanilide et trichloroéthane. Au regard de cette information et du résultat obtenu précédemment, nous avons émis l'hypothèse suivante : l'ajout du trichloroéthane avant l'acétanilide devrait permettre de former CF_3Me qui pourrait être en équilibre avec l'espèce « CF_2Me^+» activée pour conduire directement au produit *gem*-difluoré **3.3a** après réaction avec l'acétanilide et sans utilisation du complexe HF/Pyr. Cette expérience a été réalisée, elle conduit à la formation du produit chloré **3.4a** avec un rendement de 21% et à la récupération d'une partie du substrat de départ qui n'a pas réagi (Figure 158). Il semblerait donc que le trifluoroéthane (CF_3Me) soit relativement stable dans le milieu HF/SbF_5 et qu'il faille bien ajouter l'acétanilide au préalable pour que la réaction de 1,1-difluoroéthylation soit réalisée.

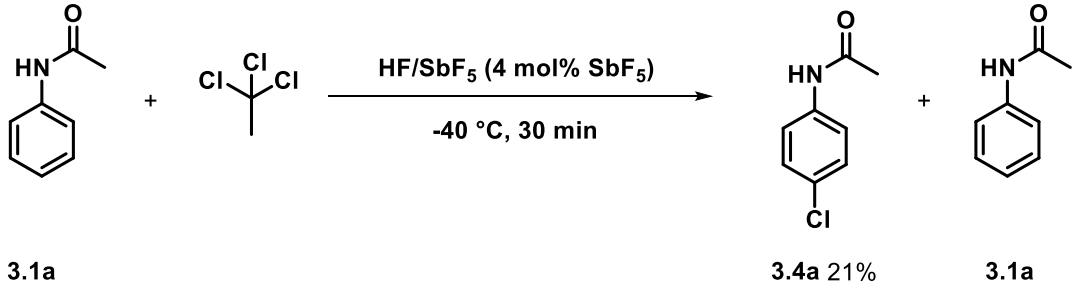


Figure 158 : Expérience d'optimisation en changeant l'ordre d'addition des réactifs

2.4.1.2. Réactivité du produit gem-difluoré

Le rôle du trichloroéthane étant établi, l'étude s'est poursuivie pour tenter de déterminer les intermédiaires de réaction conduisant au produit acétylé **3.2a** et au produit fluoré **3.3a**.

L'obtention de la cétone **3.2a** suggère la faible stabilité du produit difluoré **3.3a** dans le milieu. Pour vérifier cette hypothèse, le composé **3.3a** a été réintroduit dans le milieu superacide pour une étude RMN *in situ* basse température. Ainsi, le produit **3.3a** (25 mg) est

ajouté dans un réacteur en Téflon® contenant : 1 mL de HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) à -40 °C (Figure 159).



Figure 159 : Stabilité du composé difluoré dans le milieu superacide

En RMN ^1H on observe (Figure 160) :

- Un singulet d'intensité 3 à 1,43 ppm qui correspond au motif CH_3 de l'amide.
- Un doublet d'intensité 3 à 2,03 ppm avec une constante de couplage de 22,8 Hz qui correspondrait à un motif CH_3 en position α d'un atome de fluor.
- Un multiplet d'intensité 2 à 6,60 ppm qui correspond à 2 CH de l'aromatique.
- Un doublet d'intensité 1 à 7,37 ppm avec une constante de couplage de 8,7 Hz qui correspond à 1 CH de l'aromatique.
- Un doublet d'intensité 1 à 7,53 ppm avec une constante de couplage de 8,7 Hz qui correspond à 1 CH de l'aromatique.
- Un singulet large d'intensité 1 à 8,56 ppm qui correspond à l'hydrogène lié à l'atome d'azote.
- Un singulet large d'intensité 1 à 10,39 ppm qui correspond au proton lié à l'oxygène de l'amide.

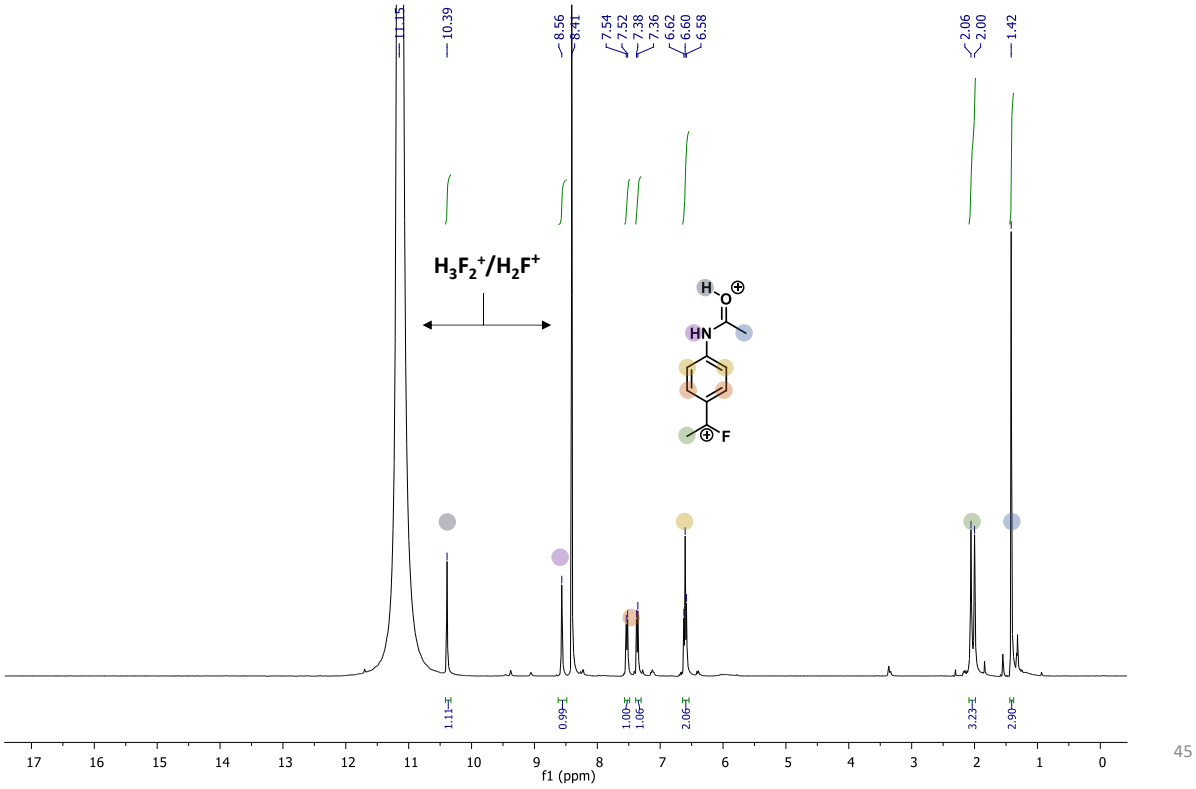


*Figure 160 : Spectre RMN ^{1}H in situ d'un intermédiaire du composé **3.3a** dans HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) à -40 °C*

En RMN ^{13}C on observe (Figure 161) :

- Un singulet à 20,6 ppm qui correspond au motif CH_3 (Dept 135) de l'amide.
- Un doublet à 22,4 ppm avec une constante de couplage de 12 Hz qui correspond à un CH_3 (Dept 135) en position *α* d'un atome de fluor.
- Un singulet à 124,6 ppm qui correspond à un des carbones du CH (Dept 135) de l'aromatique
- Un singulet à 124,8 ppm qui correspond à un des carbones du CH (Dept 135) de l'aromatique
- Un singulet à 127,0 ppm qui correspond à un des carbones quaternaires C (Dept 135) de l'aromatique
- Un doublet à 141,6 ppm avec une constante de couplage de *J* = 17 Hz qui correspond à un des carbones du CH (Dept 135) en position *α* d'un atome de fluor.
- Un doublet à 147,6 ppm avec une constante de couplage de *J* = 20 Hz qui correspond à un des carbones du CH (Dept 135) en *α* d'un atome de fluor.
- Un singulet à 127,0 ppm qui correspond à un des carbones quaternaires C (Dept 135) de l'aromatique

- Un singulet à 151,5 ppm qui correspond à un des carbones quaternaires C (Dept 135) de l'aromatique
- Un singulet à 183,0 ppm qui correspond au CO de l'amide (Dept 135).
- Un doublet à 225,6 ppm avec une constante de couplage de 369 Hz qui correspondrait à un carbocation benzylique lié à un atome.

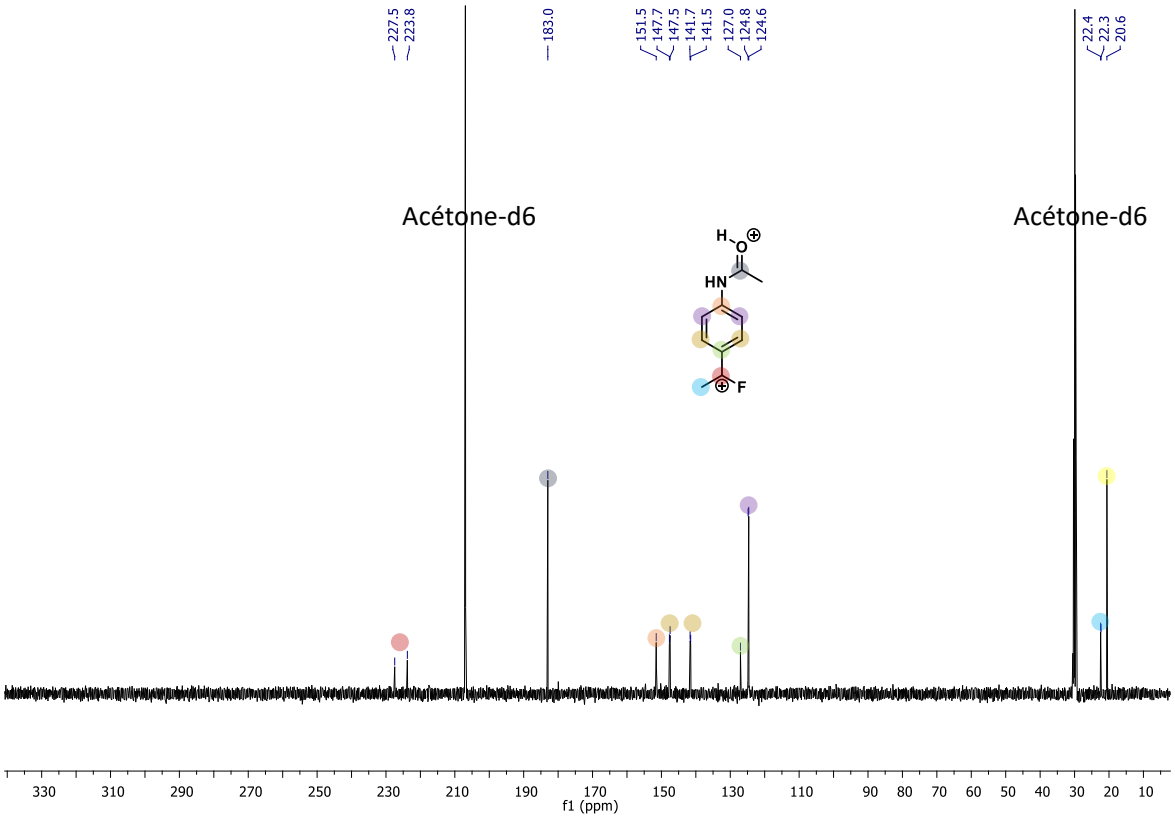


*Figure 161 : Spectre RMN ^{13}C in situ d'un intermédiaire du composé **3.3a** dans HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) à -40 °C*

En RMN ^{19}F on observe (Figure 162) :

- Un quadruplet apparent à 58,2 ppm avec une constante de couplage de 20 Hz qui correspondrait à un atome de fluor porté par un carbocation benzylique couplant avec un CH_3.

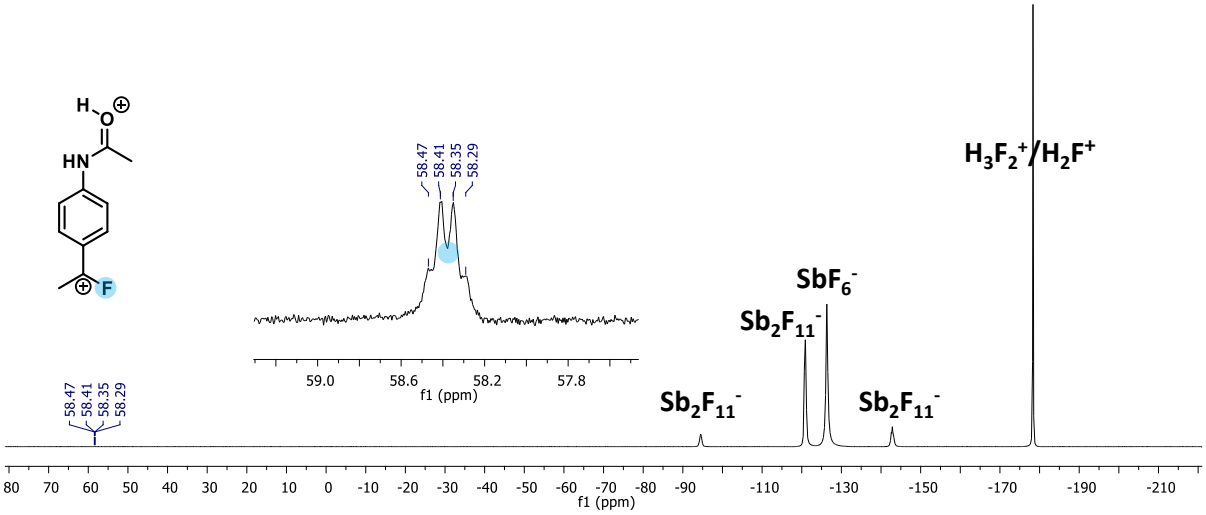


*Figure 162 : Spectre RMN ^{19}F in situ d'un intermédiaire du composé **3.3a** dans HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) à -40 °C*

Les différentes analyses effectuées permettent de postuler la formation d'un carbocation benzylique portant un atome de fluor sur la position para de l'aromatique, avec notamment, le quadruplet à 58,2 ppm en RMN ^{19}F et le doublet à 225,6 ppm avec une constante de couplage de 369,2 Hz en RMN ^{13}C. Ces valeurs sont similaires à celles reportées par le groupe d'Olah sur une structure proche où le carbocation est lié à deux noyaux aromatiques (Figure 163).[170]

Il est important de signaler que les analyses RMN ne témoignent que du régioisomère para majoritaire, l'intermédiaire minoritaire en *méta* est trop peu présent pour être observé.

[170] Christe, K. O.; Zhang, X.; Bau, R.; Hegge, J.; Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Sheehy, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (3), 481–487.

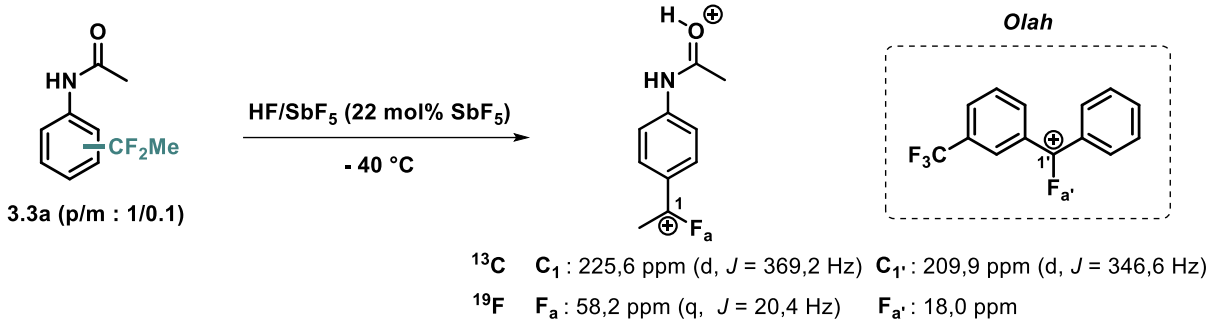


Figure 163 : Formation d'un α-fluoronium benzylique en milieu superacide et comparaison des valeurs (δ, J) en RMN ^{19}F et ^{13}C

2.4.1.3. Etude des intermédiaires clés dans la réaction d'optimisation

Bien que l'existence de l'ion *α*-fluoronium benzylique soit démontrée dans le milieu HF/SbF_5, ce n'est pas nécessairement l'espèce intermédiaire qui se forme lors de la réaction. Afin d'identifier ce composé clé, une analyse RMN *in situ* à basse température de la réaction d'optimisation a été réalisée.

Ainsi, le trichloroéthane (55 µL) est introduit dans un réacteur en Téflon® contenant : 3 mL de HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) et **3.1a** (50 mg) à -40 °C (Figure 164).

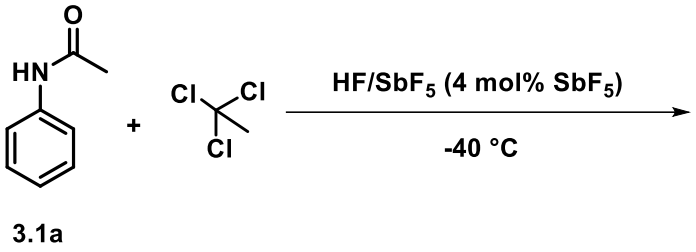


Figure 164 : Réaction modèle pour une analyse RMN in situ à -40 °C

En RMN ^1H on observe (Figure 165) :

- Un quadruplet d'intensité 3 à 1,18 ppm qui correspond à un motif CH_3 en position *α* d'un groupement trifluorométhyle.
- Un singulet d'intensité 3 à 2,04 ppm qui correspond à un motif CH_3.
- Un singulet d'intensité 1,5 à 2,29 ppm qui correspond à un motif CH_3.
- Un singulet d'intensité 1,5 à 3,16 ppm qui correspond à un motif CH_3.
- Un singulet à 4,65 ppm qui correspond aux CH_2 du dioxane.
- Un massif d'intensité 5 à 6,83 ppm qui correspond à des motifs CH portés par un groupement aromatique.

- Un massif d'intensité 1 à 7,49 ppm qui correspond à des motifs CH portés par un groupement aromatique.
- Un singulet d'intensité 0,5 à 12,17 ppm qui correspond à l'hydrogène de protonation de l'oxygène de l'acétanilide.

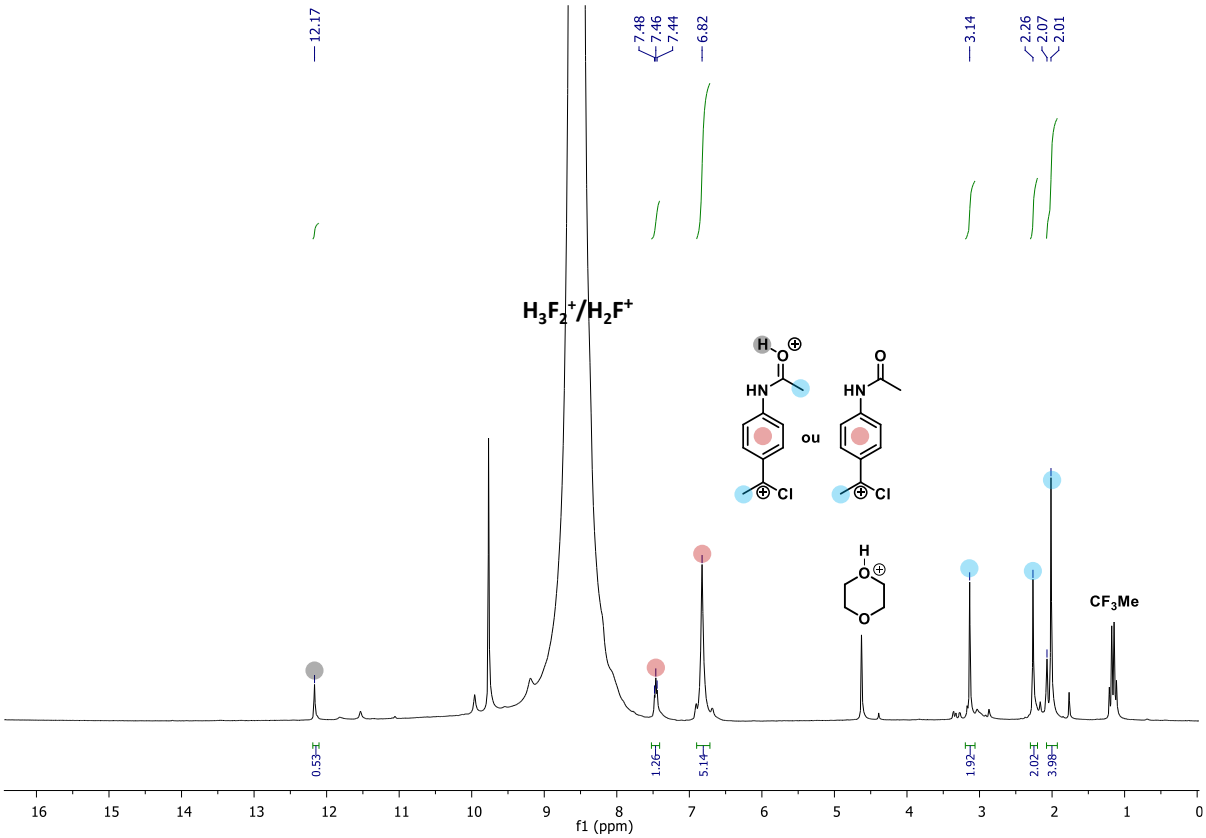


Figure 165 : Spectre RMN ^{1}H in situ d'un intermédiaire de la réaction modèle dans HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) à -40 °C

En RMN ^{13}C on observe (Figure 166) :

- Un quadruplet à 18,0 ppm avec une constante de couplage J = 32 Hz qui correspondrait au motif CH_3 du trifluoroéthane.
- Plusieurs singulets entre 19,0 ppm et 33,9 ppm correspondant à des motifs CH_3.
- Un singulet à 75,0 ppm qui correspond aux CH_2 du dioxane.
- Plusieurs singulets entre 122,7 et 153,3 ppm correspondant à des motifs CH et C portés directement par le groupement aromatique.
- Un singulet à 175,8 ppm correspondant à un motif CO d'un groupement amide.
- Un singulet à 184,0 ppm correspondant à un motif CO d'un groupement amide.

- Un singulet à 237,1 ppm qui correspond à un carbocation benzylique lié à un atome de chlore

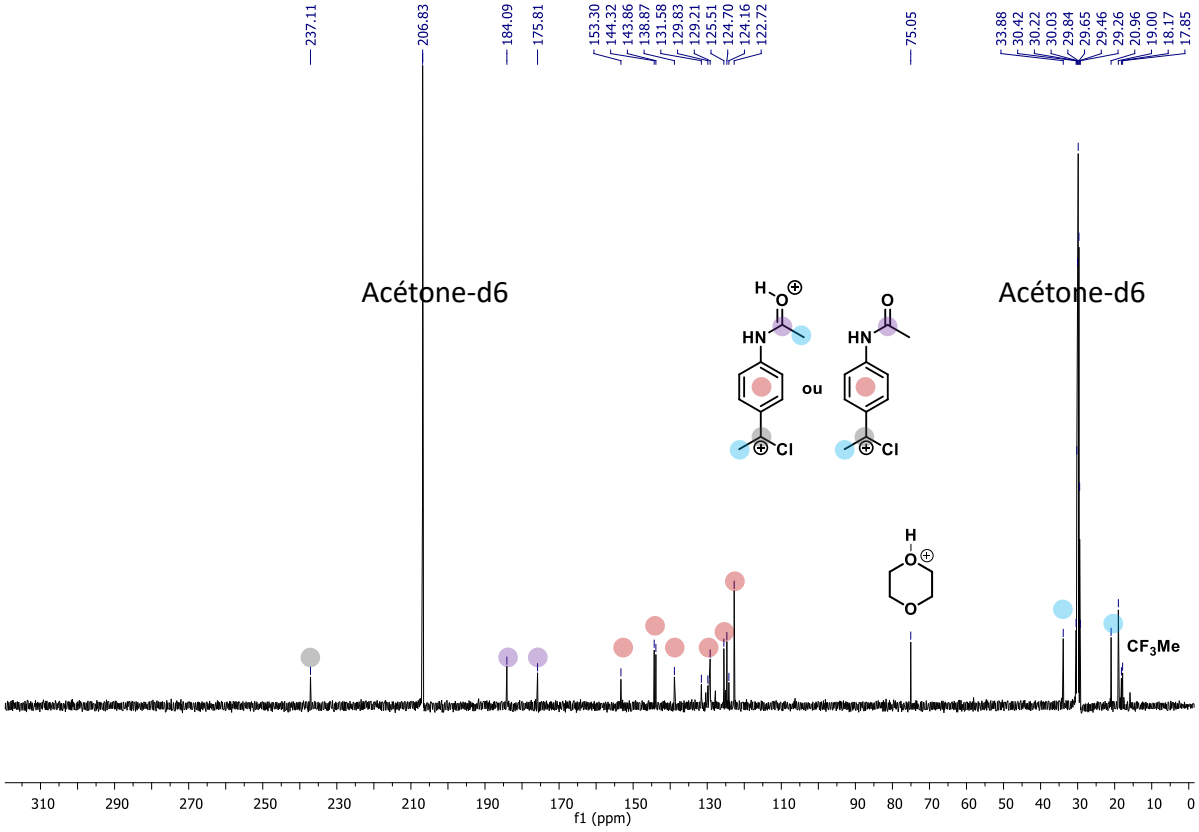


Figure 166 : Spectre RMN ^{13}C in situ d'un intermédiaire de la réaction modèle dans HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) à -40 °C

L'analyse des spectres RMN ^{1}H et ^{13}C est plus complexe que dans les cas précédents, il semblerait que plusieurs produits soient générés.

Néanmoins, le spectre RMN ^{13}C témoigne de pics spécifiques permettant de postuler des espèces intermédiaires. Les deux singulets à 175,8 et 184,0 ppm qui sont caractéristiques des CO de l'acétanilide indiquent deux composés différents dans le milieu. Afin de l'expliquer, nous faisons l'hypothèse d'un équilibre entre la forme protonée et le forme non protonée de l'oxygène de l'amide pour une acidité HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5). Enfin, le singulet à 237,1 ppm s'apparente à un carbocation benzylique lié à un atome de chlore (le déplacement est relativement proche de celui de l'ion α-fluoronium). Les données RMN ^{13}C de la littérature ne font pas mention d'un ion α-chlorenium benzylique. Toutefois, des

analyses RMN ^{13}C d'une espéce dicationique : $[C_{10}Cl_{10}]^{2+}$ réalisé par le groupe de Malischewski donnent des déplacements d'un même ordre de grandeur (Figure 167) .[171]

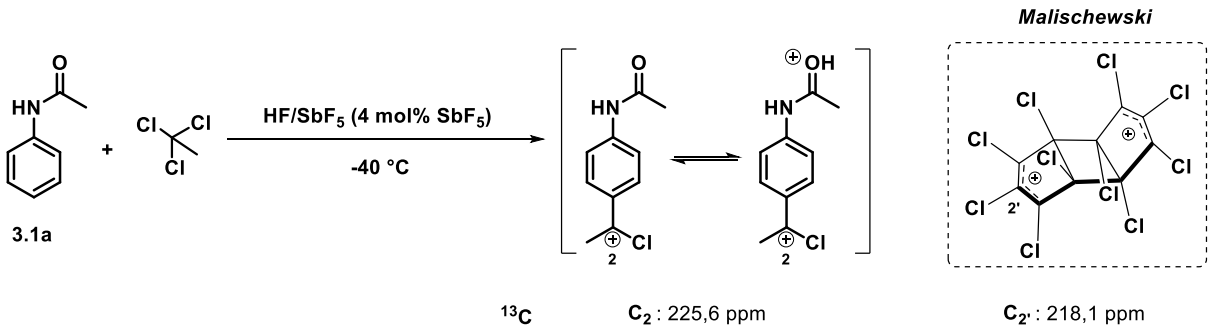


Figure 167 : Espèces intermédiaires postulées pour la réaction modèle et comparaison avec la littérature

2.4.1.4. Etude de la régiosélectivité

Une autre spécificité de la réaction est le ratio *para*/*méta* (1/0,1) obtenu. Ce ratio évolue en faveur du produit en *méta* lorsque la température augmente. Un réarrangement 1,2 après protonation de l'aromatique pourrait donc être à l'origine de cette régiosélectivité. Pour vérifier ce postulat, le produit **3.3a** a été soumis à réaction dans des conditions assez drastiques : HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) pendant 4 h à 0 °C.

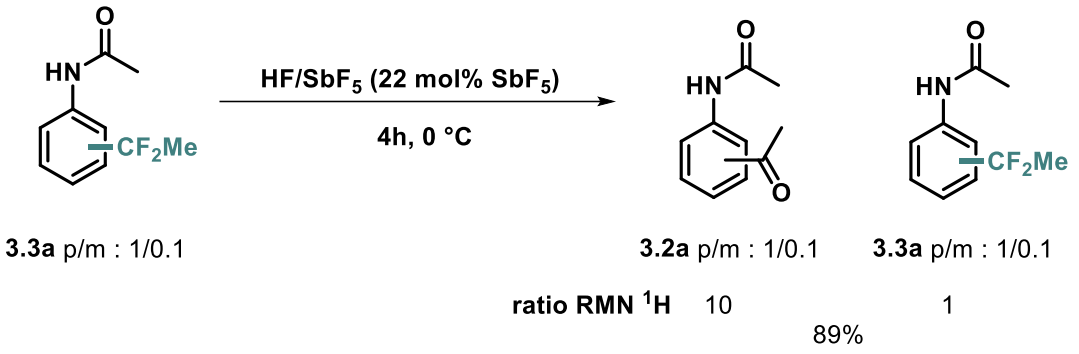


Figure 168 : Evaluation de la régiosélectivité de la réaction

Le produit **3.2a** acétylé a été obtenu majoritairement avec des traces du produit **3.3a** difluoré. L'ion *α*-fluoronium généré *in situ* est en équilibre avec **3.3a** et lors de l'hydrolyse le carbocation est quenché par l'eau pour donner la cétone. Dans les deux cas, le ratio *para*/*méta* ne varie pas. L'hypothèse précédente est donc réfutée pour le moment.

[171] Rupf, S. M.; Pröhm, P.; Malischewski, M. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (68), 9834–9837.

2.4.2. Mécanisme

L'ensemble des résultats obtenus jusqu'à présent permettent de postuler un mécanisme (Figure 169). Celui-ci ne présentera que la formation du produit en position *para*, il est analogue pour expliquer la formation des produits substitués en *méta*.

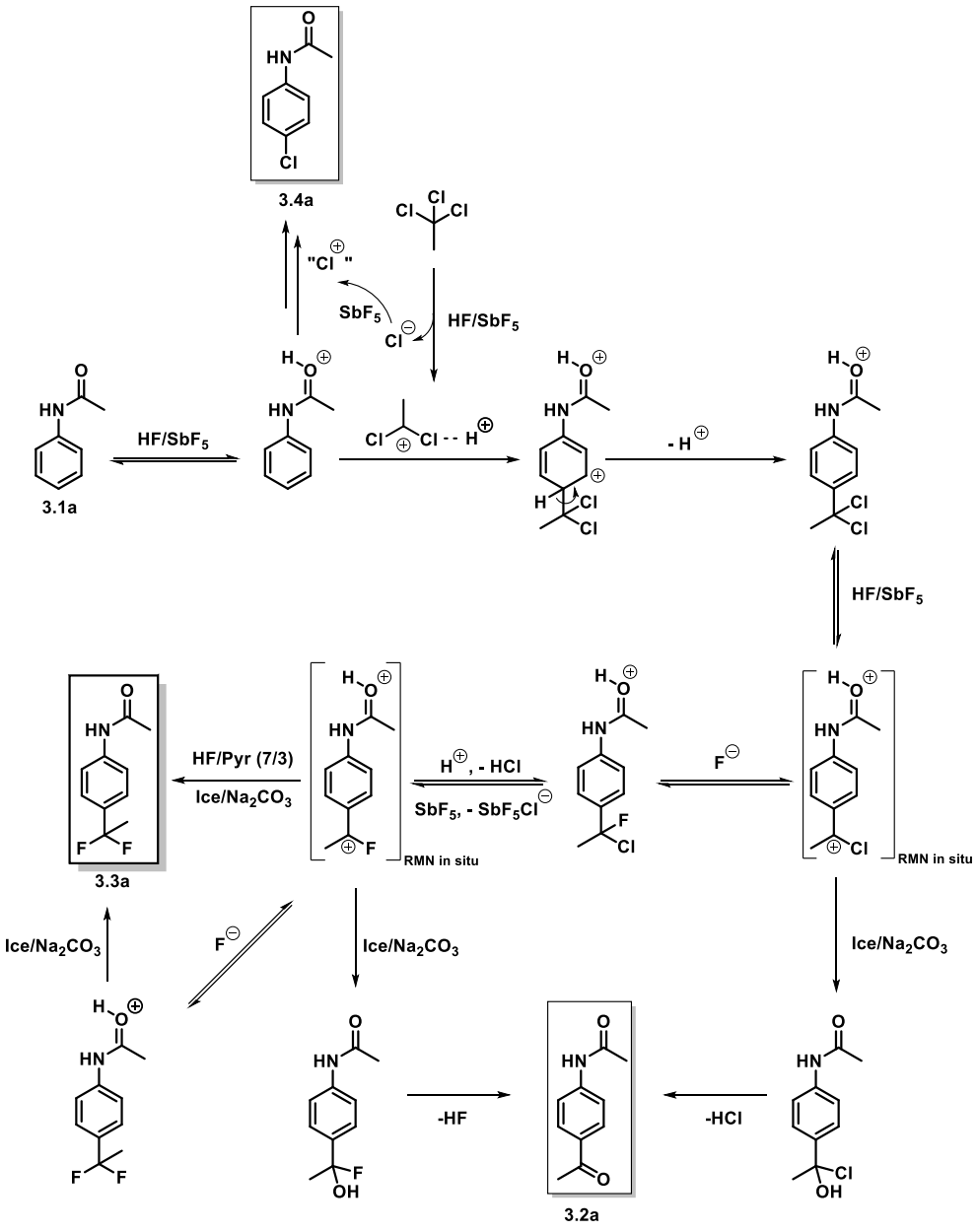


Figure 169 : Mécanisme pour la réaction de 1,1-difluoroéthylation

Tout d'abord, le trichloroéthane est activé par le milieu superacide pour former l'espèce « CCl_2Me^+ » activée et des ions chlorure. Ces derniers vont être oxydés par SbF_5 pour donner des ions chlorenium qui peuvent réagir avec l'acétanilide protoné. Le produit **3.4a** est ainsi obtenu. Le superélectrophile « CCl_2Me^+ » activé peut réagir avec l'acétanilide

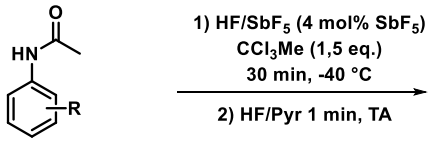
protoné *via* une réaction de Friedel-Crafts. L'intermédiaire de Wheland conduit à un composé *gem*-chloré après retour à l'aromaticité. Un des chlore de cet intermédiaire est activé par le milieu pour conduire à la formation de l'ion *α*-chloronium benzylique observé en RMN *in situ* basse température. Ce dernier conduit à la cétone **3.2a** après hydrolyse du milieu et au produit difluoré **3.3a** après réaction avec le réactif d'Olah. L'ion *α*-chloronium peut également donner l'ion *α*-fluoronium après fluoration et activation de la liaison C-Cl (des traces de **3.3a** sont observées même sans HF/Pyr). L'ion *α*-fluoronium conduit lui aussi à la cétone **3.2a** après hydrolyse du milieu. Le produit difluoré **3.3a** peut être ici obtenu de deux façons : (1) un excès de HF/Pyr qui réagit avec l'ion carbénium, (2) les ions fluorure du milieu superacide qui piégerait le carbocation benzylique. Dans les deux cas, l'étape d'hydrolyse permet d'obtenir le composé **3.3a** avec un mélange Glace/Na_2CO_3.

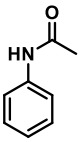
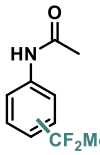
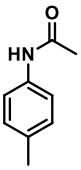
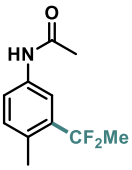
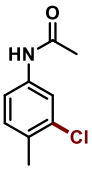
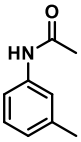
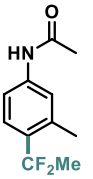
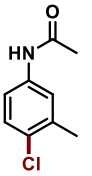
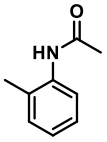
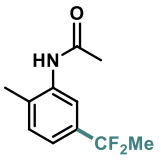
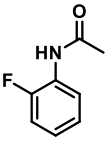
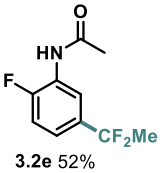
2.5. Développement de la méthode

2.5.1. Etude de dérivés d'acétanilide

Afin d'étudier le potentiel de cette réaction de 1,1-difluoroéthylation de liaison Csp^2-H en milieu superacide, des dérivés d'acétanilide ont été synthétisés et soumis aux conditions optimisées (Tableau 38) : HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) pendant 30 min à - 40 °C puis HF/Pyr (7/3) pendant 1 min à TA.

Tableau 38 : Evaluation de la réactivité de dérivés d'acétanilide (1)



Entrée	Substrats	Produits Rdt (%)[a]
1	 **3.1a**	 **3.3a** 72 % (p:m/1:0.1)
2[b]	 **3.1b**	 **3.2b** 85%  **3.3b** 10%
3	 **3.1c**	 **3.2c** 70%  **3.3c** 9%
4[c]	 **3.1d**	 **3.2d** 68%
5[d]	 **3.1e**	 **3.2e** 52%

[a] Produit isolé par flash chromatographie sur gel de silice, les produits difluorés et chlorés sont obtenus sous forme d'un mélange très complexe à séparer, les rendements sont des rendements corrigés . [b] HF/SbF_5 (2 mol% SbF_5), 60 min, - 40 °C. [c] HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5), 30 min, - 40 °C. [d] HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5), 240 min, - 40 °C pour une conversion de 76%, des traces d'un produit supposé chloré ont été observés RMN ^{1}H et n'ont pas pu être isolés.

Il est important de noter que pour certains composés, les conditions opératoires optimisées ne sont pas idéales, un réajustement de ces dernières a parfois été nécessaire. Par exemple, le composé **3.1b** porte un méthyle en position *para* qui active le noyau aromatique. Ce dernier très réactif a réagi fortement avec les ions chlorenium donnant le produit chloré **3.3b** dans une proportion non négligeable. Ainsi, il a été testé avec une acidité plus douce et donc un temps de réaction plus long, les produits difluoré **3.2b** et chloré **3.3b** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 85 et 10% (Tableau 38, entrée 2). La régiosélectivité obtenue s'explique *via* les règles de Holleman, le méthyle oriente en position ortho.

Par la suite, la réactivité d'un dérivé de l'acétanilide portant un méthyle en position *méta* a été testée. Les composés **3.2c** fluoré et **3.3c** chloré ont été obtenus avec des rendements de 70 et 9% en position *para* de l'amide (Tableau 38, entrée 3). Une fois de plus, la présence d'un groupement -CH_3 active suffisamment le composé aromatique pour qu'il réagisse avec les chlores électrophiles. Ici, la fonctionnalisation en position 4 est favorisée par l'orientation *para* de l'amide et ortho de la fonction méthyle.

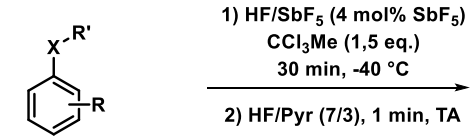
Enfin, la réactivité du 2-méthylacétanilide (**3.1d**) a été évaluée et le produit **3.2d** a été obtenu avec un rendement de 68%, des traces de produit chloré ont été observées en analyse RMN ^{1}H sans pouvoir être isolées (Tableau 38, entrée 4). Une fois de plus, le groupement -CH_3 oriente la substitution, ici en position 5 (ou en *para* du méthyle). La protonation partielle de l'amide à l'acidité utilisé réduisant ici son effet activant orienteur *para*.

Finalement, le 2-fluoroacétanilide (**3.1e**) a été testé. Le composé fluoré **3.2e** a été obtenu avec un rendement de 52% en position 5. La conversion n'est pas totale et ce malgré des conditions opératoires plus fortes (4h de réaction). Ceci s'explique par la présence de l'atome de fluor qui a un effet inductif attracteur désactivant sur le noyau aromatique. Ici, de façon intéressante, la régiosélectivité observée provient de l'atome de fluor qui oriente le cours de la réaction.

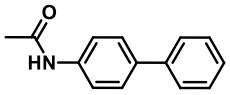
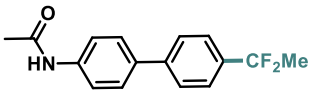
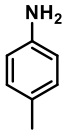
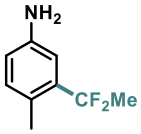
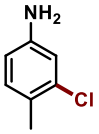
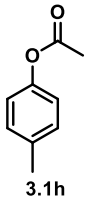
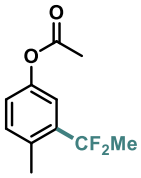
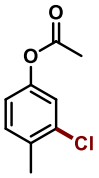
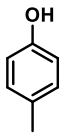
Les dérivés d'acétanilide qui ont été évalués conduisent à de bons rendements en produits 1,1-difluorés. Les régiosélectivités obtenues sont en accord avec celle de la littérature en milieu superacide.[169]

Afin d'explorer cette réactivité une autre variété de composés aromatiques dérivés de l'acétanilide ont été évalués (Tableau 39).

Tableau 39 : Evaluation de la réactivité de dérivés d'acétanilides (2)



X = N ou O

Entrée	Substrats	Produits Rdt (%)[a]
1[b]	 **3.1f**	 **3.2f** 38%
2[c]	 **3.1g**	 **3.2g** 38%  **3.3g** 26%
3[d]	 **3.1h**	 **3.2h** 46%  **3.3h** 26%
4	 **3.1i**	Pas de réaction

[a] Produit isolé par flash chromatographie sur gel de silice. Les produits difluorés et chlorés sont obtenus sous forme d'un mélange très complexe à séparer. Les rendements sont des rendements corrigés . [b] HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5), 30 min, - 20 °C. [c] HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5), une nuit, - 20 °C. [d] HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5), 120 min, - 40 °C.

Dans un premier temps, un dérivé d'acétanilide de type biphényle **3.1f** a été évalué. La complexité en analyse RMN ^1H du brut réactionnel a rendu l'identification des composés difficiles. Toutefois, la purification sur gel de silice a permis d'obtenir le produit fluoré **3.2f** en position *para* avec un rendement de 38% (Tableau 39, entrée 1). Au vu du faible rendement, le terme de régiosélectivité est inapproprié, ici la formation du régioisomère obtenu est favorisée par le caractère orienteur *para* de l'amide (par conjugaison).

Par la suite, la *para*-toluidine **3.1g** a été évaluée, les produits difluoré **3.2g** et chloré **3.3g** sont obtenus avec des rendements respectifs de 38 et 26% dans des conditions

opératoires plus poussées : HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5) à -20 °C pendant une nuit (Tableau 39, entrée 2). La faible réactivité de ce composé peut s'expliquer par la protonation de l'atome d'azote (en équilibre avec la forme neutre) qui désactive l'aromatique par effet inductif attracteur.

L'évaluation de l'ester **3.1h** conduit à la formation des composés difluoré **3.2h** et chloré **3.3h** avec des rendements de 46 et 26%. Dans ce cas-là, les rendements modestes obtenus s'expliquent par le clivage possible de la fonction ester dans le milieu superacide pour donner le phénol correspondant.[172] Cette hypothèse est fortement envisagée dans la mesure où le phénol fluoré a été observé sous forme de traces mais n'a pas pu être isolé.

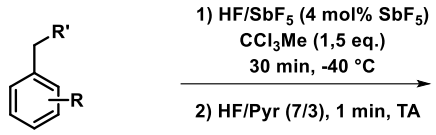
Finalement, le crésol **3.1i** a été évalué et aucune réaction de difluoroéthylation ou de chloration n'a été observée, le substrat de départ est récupéré de manière exclusive. Cette non-réactivité peut s'expliquer par la protonation particulière des dérivés de crésol en milieu superacide, des exemples reportés dans la littérature font mention d'une protonation de l'aromatique (*C*-protonation) pour former l'ion arénium correspondant, ceci inhibant totalement le caractère nucléophile du phényle d'où l'absence de réactivité vis-à-vis des électrophiles « CCl_2Me^+» ou « Cl^+ ».[173,174]

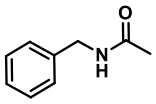
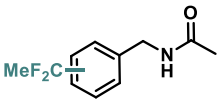
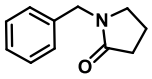
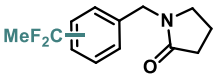
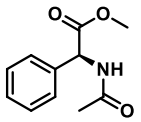
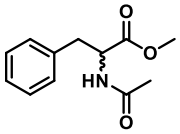
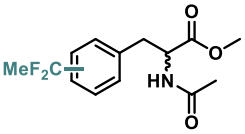
[172] Olah, G. A.; Hartz, N.; Rasul, G.; Burrichter, A.; Prakash, G. K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (24), 6421–6427.
[173] Childs, R. F.; Parrington, B. d. *Can. J. Chem.* **1974**, *52* (19), 3303–3312.
[174] Jacquesy, J. C.; Jouannetaud, M. P. *Tetrahedron* **1981**, *37* (4), 747–751.

2.5.2. Etude de composés azotés benzyliques et homobenzyliques

L'étude s'est poursuivie avec l'évaluation de composés azotés benzyliques et homobenzyliques (Tableau 40).

Tableau 40 : Etude de composés azotés benzyliques et homobenzyliques



Entrée	Substrats	Produits Rdt (%)[a]
1[b]	 3.1j	 **3.2j** 65% (p:m/1:0,5)
2[c]	 3.1k	 **3.2k** 70% (p:m/1:0,7)
3	 3.1l	Pas de réaction
4[d]	 3.1m (*S*) 3.1m (*R*)	 **3.2m** (*S*) 64 % (p:m/1:0,7) **3.2m** (*R*) 67 % (p:m/1:0,7)

[a] Produit isolé par flash chromatographie sur gel de silice. [b] Le composé **3.2j** est obtenu sous forme d'un mélange de régioisomères p/m : 1/0,5 déterminé par analyse du spectre RMN ^{19}F. [c] Le composé **3.2k** est obtenu sous forme d'un mélange de régioisomères p/m : 1/0,7 déterminé par analyse du spectre RMN ^{19}F. [d] Le composé **3.2m** est obtenu sous forme d'un mélange de régioisomères p/m : 1/0,7 déterminé par analyse du spectre RMN ^{19}F.

Dans un premier temps, la réactivité de la benzylacétamide **3.1j** a été évaluée. Le produit difluoré **3.2j** est obtenu sous forme d'un mélange de régioisomères p/m (1/0,5) avec un rendement de 65% (Tableau 40, entrée 1). Ce résultat est similaire à celui du substrat modèle **3.1a** avec l'obtention de plusieurs régioisomères lorsque le noyau aromatique est monosubstitué. Ce ratio pourrait provenir du groupement méthylène qui a un caractère orienteur *ortho*/*para* moins fort que celui de l'acétamide. Ceci conduisant a une plus grande formation du produit *méta*.

Fort de ce résultat, la 1-benzyl-2-pyrrolidinone **3.1k** a été soumise aux conditions optimisées pour conduire au composé fluoré **3.2k** sous forme d'un mélange de régioisomères p/m (1/0,7) avec un rendement de 65% (Tableau 40, entrée 2). La tendance observée précédemment se confirme, l'éloignement de la fonction amide du noyau aromatique augmente le ratio en produit *méta*.

Puis un dérivé de la phénylglycine **3.1l** a été évaluée. Dans ce cas, aucune réaction n'a été observé, le produit de départ a été entièrement récupéré (Tableau 40, entrée 3). A ce stade, l'hypothèse la plus probable serait une double *O*-protonation des fonctions amide et ester qui impacterait la réactivité du noyau aromatique. Ce dernier serait trop fortement désactivé et la réaction n'est plus possible.

Afin de confirmer l'hypothèse précédente, les sites de protonations ont été éloignés du noyau aromatique et un dérivé de la phénylalanine **3.1n** a été évalué sur les deux séries d'énantiomères (*S*) et (*R*), dans les conditions optimisées. Le produit difluoré **3.2n** a été obtenu sous la forme d'un mélange de régioisomère *para*/*méta* (1/0,7) avec un rendement de 64% en série (*S*) et 67% en série (*R*) (Tableau 40, entrée 4). Les fonctions protonées ont donc bien un rôle primordial sur la réactivité de cette réaction de 1,1-difluoroéthylation. Des études HPLC complémentaires ont montré qu'aucune racémisation des énantiomères n'a eu lieu en milieu superacide (Voir partie expérimentale).

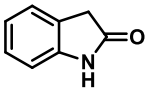
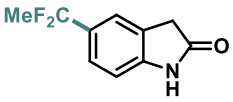
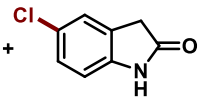
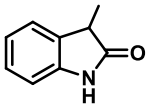
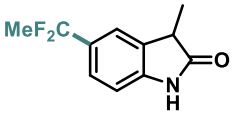
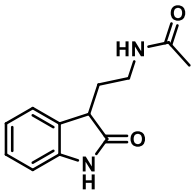
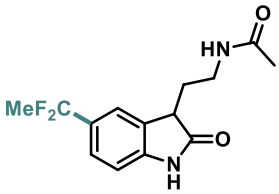
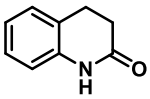
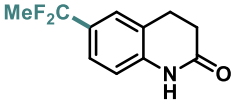
Cette réaction de 1,1-difluoroéthylation en milieu superacide a été exploitée sur des composés aromatiques possédant un groupement phényle avec succès. Afin de continuer à explorer le potentiel de cette méthode, il est intéressant de tester des hétérocycles azotés (indoles, indolines, oxindoles etc.).

2.5.3. Etude de fonction oxindole

Les dérivés d'oxindole sont des composés ayant de nombreuses applications en chimie médicinale.[175] Des analogues d'oxindole ont donc été évalués dans les conditions de réaction pour la 1,1-difluoroéthylation (Tableau 41).

Tableau 41 : Evaluation de dérivés d'oxindoles



Entrée	Substrats	Produits Rdt (%)[a]
1[b]	 3.1n	 3.2n 56% +  3.3n 37%
2	 3.1o	 3.2o 72%
3[c]	 3.1p	 3.2p 61%
4	 3.1q	 3.2q 74%

[a] Produit isolé par flash chromatographie sur gel de silice. Les produits difluorés et chlorés sont obtenus sous forme d'un mélange très complexe à séparer. Les rendements sont des rendements corrigés . [b] HF/SbF_5 (2 mol% SbF_5), 120 min, 0 °C. [c] Des traces supposés de produit chloré sont observés en analyse RMN ^{1}H.

Cette étude commence par l'évaluation du motif oxindole simple **3.1n** qui conduit à la formation des produits fluoré **3.2n** et chloré **3.3n** en position 5 avec des rendements respectifs de 56 et 37% (Tableau 41, entrée 1). Les conditions utilisées ici sont particulières, une acidité très faible (2 mol% SbF_5), un de temps réaction plus long et une température plus

[175] Khetmalis, Y. M.; Shivani, M.; Murugesan, S.; Chandra Sekhar, K. V. G. *Biomed. Pharmacother.* **2021**, *141*, 111842.

élevée ont du être utilisées. En effet, le composé est peu réactif vis-à-vis de la réaction de 1,1-difluoroéthylation et est très réactif pour la réaction de chloration. La diminution de la quantité de SbF_5 permet donc de limiter l'oxydation des ions chlorure en ions chlorénium. Parallèlement, la température et le temps de réaction ont du être augmentée pour palier à la formation plus difficile de « CCl_2Me^+ » activé à une acidité plus faible. En ce qui concerne la régiosélectivité, elle est identique à celle obtenu par Debarge avec une fonctionnalisation en position 5, c'est-à-dire en position *para* de l'atome d'azote.[166] Ce résultat peut sembler surprenant dans la mesure où le 2-méthylacétanilide **3.1d** montrait une réactivité en position *méta* de l'azote. La différence provient du caractère cyclique de l'oxindole où la *O*-protonation inhibe l'effet orienteur du méthylène (C_2) par effet inductif attracteur (Figure 170).

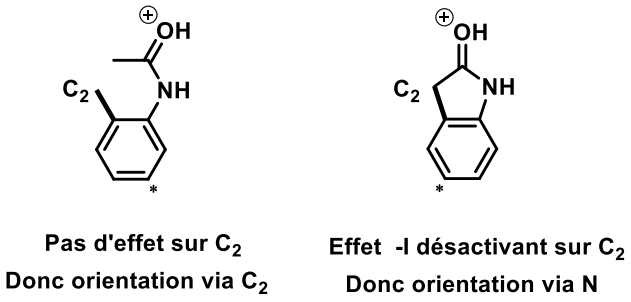


Figure 170 : Hypothèse pour expliquer la régiosélectivité de l'oxindole

Fort de ce résultat, le composé **3.1o** (dérivé d'oxindole où le C_2 porte un groupement CH_3) a été testé. Dans les conditions optimisées, le produit difluoré **3.2o** a été obtenu avec un rendement de 72% (Tableau 41, entrée 2). La fonctionnalisation a comme précédemment lieu en position 5. L'effet +I du méthyle n'est pas assez fort contrebalancer l'effet de la *O*-protonation de l'amide. Cependant, la présence du méthyle semble avoir un impact sur la chimiosélectivité. Aucune trace de produit chloré n'a été observée. Le noyau aromatique plus réactif (effet +I du méthyle) réagit avec le superélectrophile «CCl_2Me^+» activé en premier.

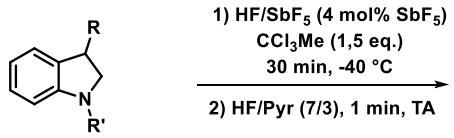
Par la suite, la réactivité d'un analogue de la tryptamine **3.1p** a été évaluée. Le composé fluoré **3.2p** et est obtenu avec un rendement de 61% en position 5 (Tableau 41, entrée 3). La régiosélectivité s'explique de manière analogue à celle de l'oxindole. La molécule obtenue est un bioisostère de la mélatonine en série oxindole.

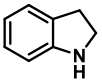
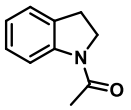
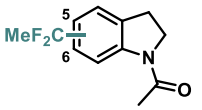
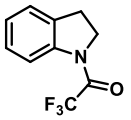
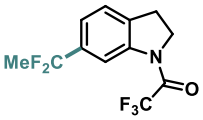
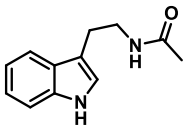
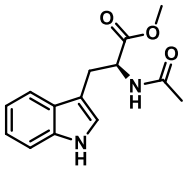
Finalement, un dérivé de tétrahydroquinoline **3.1q** a été testé dans les conditions optimisées et conduit à des résultats similaires avec l'obtention du produit **3.2q** pour un rendement de 74% (Tableau 41, entrée 4).

2.5.4. Etudes de substrat dérivées d'indoline et d'indole

Suite aux résultats obtenus sur les dérivés d'oxindoles, nous avons concentré nos efforts sur des composés de types indolines et indoles.

Tableau 42 : Evaluation de dérivés d'indolines et d'indoles



Entrée	Substrats	Produits Rdt (%)[a]
1[b]	 3.1r	Traces de produits fluoré et chloré
2[c]	 3.1s	 **3.2s** 68% C5/C6 (1/1)
3[d]	 3.1t	 **3.2t** 15%
4	 3.1u	Pas de réaction
5	 3.1v	Pas de réaction

[a] Produit isolé par flash chromatographie sur gel de silice. Les produits difluorés et chlorés sont obtenus sous forme d'un mélange très complexe à séparer. Les rendements sont des rendements corrigés . [b] Des traces de produits chloré et fluoré ont été observées en analyse RMN ^{1}H et ^{19}F. [c]] Le composé **3.2t** est obtenu sous forme d'un mélange de régioisomères C_5/C_6 : 1/1, le ratio est déterminé par analyse du spectre RMN ^{19}F. [d] HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5), 30 min, -20 °C.

Dans un premier temps l'indoline **3.1r** a été testée. Des traces de composés fluoré et chloré ont été observées (Tableau 42, entrée 1). L'ion ammonium obtenu par protonation de

l'azote désactive fortement le noyau aromatique. L'espèce « CCl_2Me^+ » est dans cas, pas assez électrophile pour qu'une réaction puisse avoir lieu.

Afin d'éloigner le site de protonation du groupement aromatique, le dérivé *N*-acétylé de l'indoline (qui sera ici *O*-protoné) **3.1s** a été évalué. Dans ce cas, la réaction attendue permet la formation du produit **3.2s** obtenu sous la forme d'un mélange de régioisomère C_5/C_6 (1/1) avec un rendement de 68% (Tableau 42, entrée 2). Cette régiosélectivité peut s'expliquer par comparaison avec l'oxindole. Le méthylène C_2 n'est plus désactivé et va donc orienter en C_6 tandis que l'atome d'azote oriente en C_5. Cette concurrence est à l'origine de l'obtention des deux régioisomères (Figure 171).

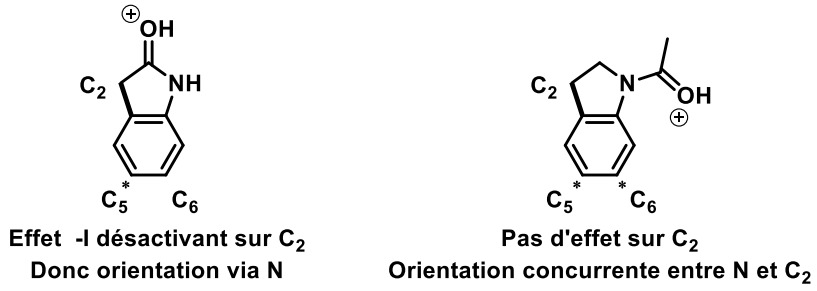


Figure 171 : Comparaison des réactivités d'oxindoles et de N-acètylesindolines

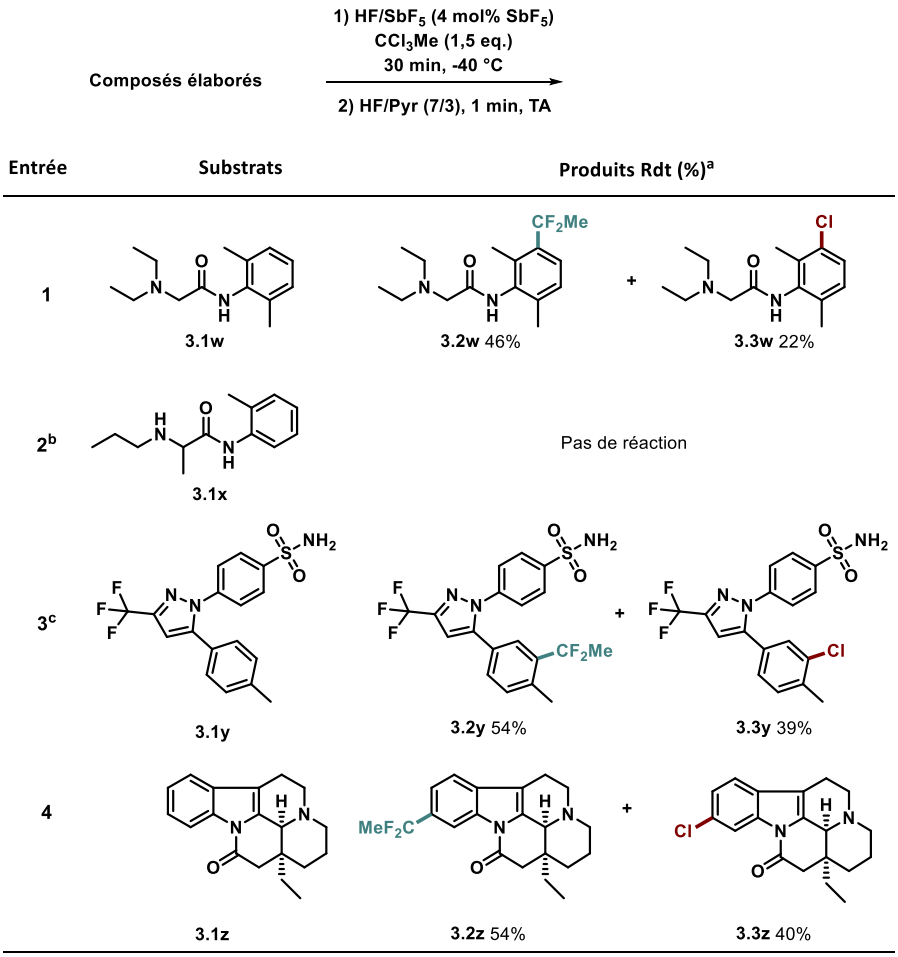
Par la suite, l'impact d'un groupement désactivant a été évalué avec l'indoline trifluoroacetylé **3.1t**. Le composé fluoré **3.2t** est obtenu avec un rendement de 15%, le motif a été introduit en position C_6 (Tableau 42, entrée 3). La présence du groupement $-CF_3$ désactive fortement le noyau aromatique, la réactivité s'en retrouve fortement impactée. Néanmoins, le motif $-CF_3$ a un effet important sur la régiosélectivité, son fort pouvoir attracteur inhibe l'effet donneur l'atome d'azote et c'est le méthylène C_2 qui oriente la réaction exclusivement en position C_6.

Finalement, la tryptamine **3.1u** et un dérivé protégé du tryptophane **3.1v** ont été évalués dans les conditions optimisées. Aucune réaction n'a été observée (Tableau 42, entrées 4 et 5). Ceci s'explique par la protonation particulière des indoles qui s'effectue sur le carbone en position α de l'atome l'azote entrainant la formation d'un ion iminium qui désactive fortement le système aromatique d'où l'absence de réactivité.[166]

2.6. Evaluation de composés élaborés

Une des finalités de cette étude est de fonctionnaliser des molécules élaborées comme des composés bioactifs et/ou naturels. De plus, l'étude bibliographique menée précédemment montre qu'il y a très peu d'exemples de 1,1-difluoroéthylation directe de composés élaborés. Le Tableau 43 présente des tests réalisés sur ce type de molécules.

Tableau 43 : Evaluation de composés élaborés pour une réaction de gem-difluoroéthylation en milieu superacide



[a] Produit isolé par flash chromatographie sur gel de silice, les produits difluorés et chlorés sont obtenus sous forme d'un mélange très complexe à séparer, les rendements sont des rendements corrigés . [b] HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5), 30 min, -20 °C. [c] HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5), 240 min, -20 °C.

Tout d'abord, la réactivité de la lidocaïne (un anesthésiant) **3.1w** a été évaluée dans les conditions optimisées. Les produits fluoré **3.2w** et chloré **3.3w** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 46 et 22% (Tableau 43, entrée 1). Les composés sont fonctionnalisés en position *méta* de l'azote, cette orientation provient de la présence des deux groupements -CH_3.

Fort de ce résultat, un composé analogue de la lidocaïne : la prilocaïne (un anesthésiant) **3.1x** a testé dans les mêmes conditions. Le substrat de départ a été récupéré intégralement et exclusivement (Tableau 43, entrée 2). Ce résultat est surprenant. En effet, le composé **3.1w** qui est structurellement très proche à conduit au produit de *gem*-difluoroéthylation. La différence porte sur un groupement méthyle qui va activer le noyau aromatique du composé **3.1w**. Pour la prilocaïne **3.1x**, l'espèce « CCl_2Me^+ » activé ne serait alors pas assez électrophile pour contrebalancer la faible nucléophilie du noyau l'aromatique.

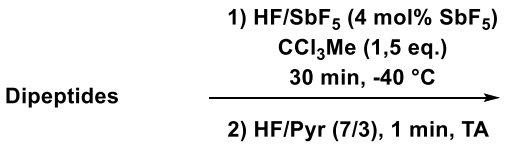
Par la suite, la molécule active du Celebrex® (un des anti-inflammatoires les plus vendus), le célécoxib **3.1y** a été évalué. Les composés fluoré **3.2y** et chloré **3.3y** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 54 et 39% (Tableau 43, entrée 3). La régiosélectivité obtenue en position *méta* est similaire à celle observé pour le 4-méthylacétanilide **3.1b**. Cette famille de molécules dérivées du célécoxib pourrait trouver des applications comme inhibiteurs de cyclogenase.[176]

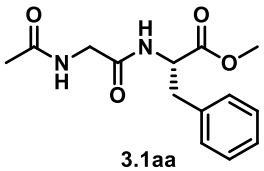
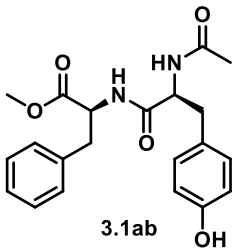
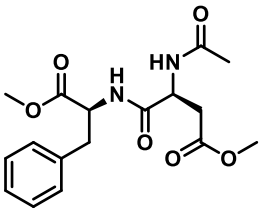
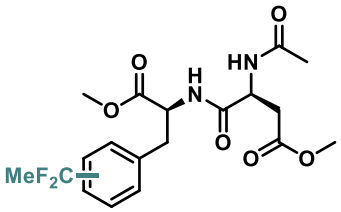
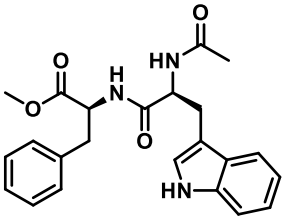
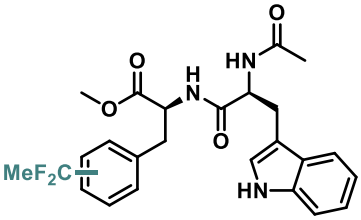
Finalement, la réactivité de la vinburnine (vasodilatateur) **3.1z** de la famille des alcaloïdes de *vinca* a été testée. La formation des produits fluoré **3.2z** et chloré **3.3z** avec des rendements respectifs de 54 et 40% est observée (Tableau 43, entrée 4). La régiosélectivité est identique à celle obtenu dans le cas de la réaction trifluorométhylation mise au point au laboratatoire.[166]

[176] Abdur Rahim, M.; Praveen Rao, P. N.; Bhardwaj, A.; Kaur, J.; Huang, Z.; Knaus, E. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (20), 6074–6080.

Afin de finaliser cette étude, nous nous sommes intéressés à fonctionnaliser des composés dipeptidiques. L'ensemble des peptides qui ont été étudiés porte la phénylalanine comme structure de base (Tableau 44).

Tableau 44 : Evaluation de dérivés dipeptidiques pour une réaction de gem-difluoroéthylation en milieu superacide



Entrée	Substrats	Produits Rdt (%)[a]
1[b]	 3.1aa	Mélange complexe de produits fluorés
2[b]	 3.1ab	Mélange complexe de produits fluorés
3[c]	 3.1ac	 **3.2ac** 84 % (p:m/1:0.9)
4[d]	 3.1ad	 **3.2ad** 82 % (p:m/1:0.9)

[a] Produit isolé par flash chromatographie sur gel de silice. Les produits difluorés et chlorés sont obtenus sous forme d'un mélange très complexe à séparer. Les rendements sont des rendements corrigés . [b] Mélange complexe de produits fluorés en RMN ^{19}F et ^{1}H non identifiables et non séparables. [c] Le composé **3.2ac** est obtenu sous forme d'un mélange de régioisomères p/m : 1/0,9 ; le ratio est déterminé par analyse du spectre RMN ^{19}F. [d] Le composé **3.2ad** est obtenu sous forme d'un mélange de régioisomères p/m : 1/0,9 ; le ratio est déterminé par analyse du spectre RMN ^{19}F.

L'étude commence par le dipeptide le plus simple, un dérivé de Gly-Phe **3.1aa** qui a été évalué dans les conditions optimisées. Un mélange complexe de produits fluorés a été obtenu (Tableau 44, entrée 1). Une hypothèse pouvant expliquer ce résultat serait la déprotection de la fonction ester qui conduirait à la formation de l'acide carboxylique et donc à la formation d'un plus grand nombre de produit fluoré.

Fort de la non-réactivité du crésol **3.1i**, un composé protégé de Tyr-Phe **3.1ab** a été évalué dans le but de fonctionnaliser sélectivement le noyau aromatique de la partie « Phe ». Dans ce cas-là, un mélange complexe de produits fluorés a été obtenu (Tableau 44, entrée 2). Pour expliquer ce résultat, une fonctionnalisation du phénol de la partie « Tyr » est envisagée d'où la complexité du mélange obtenu.

Par la suite, un dérivé de l'aspartame **3.1ac** a été soumis aux conditions optimisées. Le produit **3.2ac** a été obtenu sous la forme d'un mélange de régioisomère p/m (1/0,9) avec un rendement de 84%. Pour ce substrat, la partie « acide aspartique » est parfaitement compatible avec les conditions opératoires (Tableau 44, entrée 3). La régiosélectivité obtenue est assez proche de celle obtenue avec le dérivé de phénylalanine **3.2an**.

Lors de l'étude d'hétérocycles azotés, la non-réactivité des noyaux indoliques a été constatée. Ici, cette observation est exploitée *via* l'évaluation d'un analogue du dipeptide Trp-Phe **3.1ad** dans les conditions optimisées. Le produit **3.2ad** a été obtenu sous la forme d'un mélange de régioisomère p/m (1/0,9) avec un rendement de 84% et une régiosélectivité attendu (Tableau 44, entrée 4). La fonctionnalisation a bien eu lieu sélectivement sur la fonction aromatique de la partie « Phe », le noyau indolique ne réagit pas.

3. Conclusion et perspectives

Ces travaux avaient pour ambition l'étude de la réactivité de dérivés azotés aromatiques en milieu superacide, en se basant sur un mode d'activation de type superélectrophile en présence de CCl_3Me, dans le but de 1,1-difluoroéthyler des liaisons Csp^2-H. Une étude bibliographique a mis en évidence l'intérêt de développer une méthode permettant d'insérer directement le motif -CF_2Me sur des composés aromatiques.

Des études d'optimisation en utilisant l'acétanilide comme substrat modèle ont permis de mettre au point des conditions permettant d'accéder à des composés acétylés 1,1-difluoroéthylés ou chlorés. Les composés acétylés et fluorés sont obtenus sous la forme de mélange de régioisomère *para*/*méta*.

Une étude mécanistique a été menée *via* l'utilisation de la RMN *in situ* à basse température. Il a été établi que le trichloroéthane réagit dans le milieu pour donner le superélectrophile « CCl_2Me^+ » activé et des ions chlorure qui s'oxydent en ions chlorenium. Ces derniers réagissent avec l'acétanilide pour former le produit chloré. L'espèce « CCl_2Me^+» activée réagit avec l'acétanilide *via* une réaction de Friedel-Crafts pour conduire à un intermédiaire portant un ion *α*-chloronium précurseur d'un ion *α*-fluoronium benzylique. Dans tous les cas, l'hydrolyse directe sur un mélange Glace/Na_2CO_3 conduit majoritairement au produit acétylé tandis que l'ajout du complexe HF/Pyr au préalable donne le produit difluoré.

Une première étude a alors été réalisée pour évaluer le potentiel de la méthode sur des dérivés d'acétanilides substitués. Par exemple, la présence d'un groupement méthyle sur l'aromatique a un effet orienteur déterminant, la substitution électrophile intervenant en position *para* ou *ortho* de ce groupe. La *N*-protonation de l'aniline désactive trop fortement le noyau aromatique pour qu'il réagisse avec le superélectrophile. A la différence de l'acétanilide simple, les substrats testés possèdent des groupements activants sur le noyau aromatique. Ceci entraine parfois une réaction de chloration due à la présence des ions chlorénium générés *in situ*, réaction qui n'était pas observée dans le cas de l'acétanilide dans les mêmes conditions.

Des dérivés de la phénylalanine ont également été évalués. Ces derniers réagissent pour donner les composés fluorés attendus sous forme de mélange de régioisomères *para*/*méta*.

La diminution de la distance entre les sites de protonation et le noyau aromatique (pour la phénylglycine) entraine une trop forte désactivation du groupement phényle et aucune réaction n'a lieu.

La *gem*-difluoroéthylation des dérivés d'oxindole conduit à la fonctionnalisation de la position C_5, c'est alors l'atome d'azote qui a un rôle déterminant dans l'orientation de la réaction. En effet, la *O*-protonation de la fonction amide par son effet inductif attracteur rend le méthylène voisin moins donneur. Celui-ci n'a alors plus d'impact sur la régiosélectivité de la réaction. Dans le cas des indolines, la *N*-protonation désactive trop fortement le caractère nucléophile du noyau aromatique. Lorsque l'indoline est *N*-acétylé, la protonation a alors lieu sur l'atome d'oxygène de l'amide, la charge est plus éloignée du noyau aromatique de l'indole ce qui rend possible la fonctionnalisation. La régiosélectivité peut donc être modulée en fonction des substituants.

Finalement la méthode a été appliquée avec succès sur des composés élaborés et des dérivés 1,1-difluoroéthylés de la lidocaïne, du célecoxib ,de la vinburnine et de dipeptides ont été obtenus avec de bons rendements.

Cette méthode est une nouvelle voie de synthèse régiosélective pour introduire directement des motifs $-CF_2Me$ sur des composés aromatiques simples, avec généralement de bons rendements. Elle est compatible avec de nombreuses fonctions chimiques. De plus, elle permet de fonctionnaliser de façon tardive des molécules élaborées. Les composés synthétisés pourraient s'inscrire dans un contexte de recherche exploratoire de nouveaux médicaments.

Au-delà d'étendre la bibliothèque des composés 1,1-difluoéthylés, cette nouvelle méthode pourrait être utilisée pour développer de nouvelles voies de synthèses. Lors du Chapitre 1, le caractère réducteur du cyclohexane-d_{12} en milieu superacide a été démontré, il est donc possible d'utiliser des alcanes pour réduire (hydrogéner) des ions carbénium. Ainsi, la réduction *in situ* d'ions *α*-fluoronium et *α*-chloronium benzylique en utilisant du cyclohexane (ou un autre réducteur d'hydrure) est envisageable.

En sachant que les réactions de 1-fluoroéthylation et 1-chloroéthylation directe de molécule ne sont pas décrites dans la littérature (sur des composés aromatiques), le développement d'une telle méthode pourrait trouver un intérêt. (Figure 172).

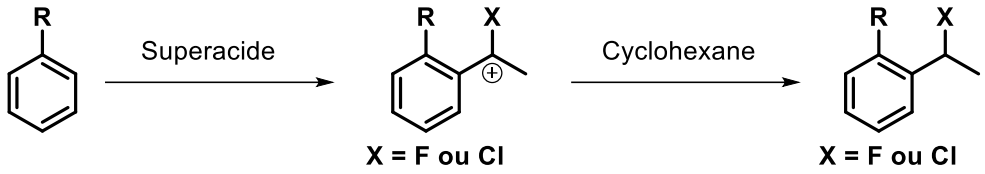


Figure 172 : Perspective au projet de difluoroéthylation

Conclusion générale

Cette thèse avait pour ambition d'étudier des réactions de fonctionnalisation de liaisons C-H de composés azotés en milieu superacide.

Dans une première partie, l'activation de liaisons Csp^3-H non activées de composés azotés en présence de tétrachlorure de carbone a été étudiée. Cette méthode a permis de fluorer sélectivement des positions Csp^3-H par activation superélectrophile. Le tétrachlorure de carbone est activé dans HF/SbF_5 pour donner l'espèce « CCl_3^+» activé. Ce dernier s'insère dans les liaisons C-H pour finalement conduire à un carbocation qui est piégé par les ions « fluorures » complexés du milieu superacide. Une étude RMN *in situ* à basse température a permis de montrer que l'intermédiaire clé est un dication de type ammonium-carbénium. Le potentiel de la méthode a été éprouvé sur une variété de molécules. Par exemple, des esters et des amines conduisent à la formation de composés hydroxylés du fait d'une stabilisation intramoléculaire entre la fonction carbonyle et le carbénium. La réaction de fluoration s'est également montrée régiosélective sur des composés possédant plusieurs sites d'activation, la liaison C-H activée et fonctionnalisée étant souvent la plus riche est électron. La méthode a été approfondie avec l'évaluation de différents nucléophiles permettant des réactions de deutération, d'amination et d'arylation. Finalement le potentiel « abstracteur d'hydrure » des superélectrophiles de type ammonium-carbénium a été démontré par voie intra et intermoléculaire.

Dans une seconde partie, l'impact de la répulsion de charges sur la réactivité de dication de type ammonium-carbénium a été étudiée. L'étude a commencé par la compréhension d'une réaction de cyclisation à partir d'un sulfonamide. Des analyses RMN *in situ* à basse température ont montré que l'intermédiaire clé de cette réaction est un dication de type ammonium-carbénium. Sa formation est favorisée par un phénomène de répulsion de charges. Ainsi cette réactivité particulière a été exploitée pour former des pyrrolidines par voie intra et intermoléculaire. Des réactions de fluoroalkylation ont été effectué à partir d'amines insaturées. Finalement , la méthode a été utilisée pour fonctionnaliser de manière tardive des molécules élaborées.

Dans une troisième partie, la 1,1-difluoroéthylation régiosélective et directe de liaisons Csp^2-H en milieu superacide a été étudiée. Des produits *gem*-difluorés ont été obtenus en utilisant du trichloroéthane pour générer un superélectrophile « CCl_2Me^+ » qui

réagit avec le noyau aromatique *via* une réaction de Friedel-Crafts. Des analyses RMN *in situ* à basse température ont permis de montrer la présence de carbocations benzyliques fluorés et chlorés comme intermédiaires de réaction. L'optimisation du processus montre qu'il est indispensable d'utiliser le réactif d'Olah et une température de -40 °C pour éviter la formation de produits secondaires acétylés et chlorés. Enfin, la méthode a été évaluée sur une grande variété de molécules. Les composés aromatiques monosubstitués conduisent à un mélange de régioisomères *para*/*méta* tandis que les substrats portant des groupements (méthyle, fluor…) sur le noyau aromatique conduisent à des réactions régiosélectives. L'évaluation d'hétérocycles azotés a également été réalisée. Les oxindoles sont fonctionnalisés sélectivement en position C_6 et les indolines sont non réactives sauf si elles sont *N*-acétylées. Les indoles ne réagissent pas. Finalement, des molécules à haute valeur ajoutée ont répondu avec succès à la réaction de 1,1-difluoroéthylation.

Les perspectives de ces travaux seraient de développer des nouveaux systèmes superélectrophiles comme outil pour réaliser des réactions de fonctionnalisation de liaisons CH, et pourquoi pas trouver l'inattendu.

Partie expérimentale

1. Tools and methods

1.1. Follow-up of reactions and purifications

All reagents, solvents and glassware come from different suppliers: Sigma-Aldrich, ACROS, Alfa Aesar, TCI and FluoroChem. The reactions are followed by thin layer chromatography (ALUGRAM Xtra SIL G / UV254, Macherey-Nagel) revealed by UV, solution of phosphomolibdic acid, vanillin or potassium permanganate followed by heating.

The products described are isolated by manual flash chromatography or by using a Combiflash Rf200 device equipped with UV (254 nm) and ELSD detectors. The latter is equipped with pre-packaged columns of silica of different calibers depending on the difficulty of the separation and the quantity of product, of the Interchim brand (Puriflash 15 m, 30 m, 50 m). The yields shown refer to individual products or are corrected yields.

1.2. Analytics tools

1.2.1. NMR analysis

All ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, and ^{19}F NMR spectra were respectively recorded at 400 (or 500) MHz, 100 (or 125) MHz and 376 (or 471) MHz on Avance Nandbay 400 MHz and Avance Neo Avance III 1BAY spectrometers, using a convenient deuterated solvent (reported in the characterization charts) and its residual peak as reference for ^{1}H and ^{13}C NMR and C_6F_6 as external standard for ^{19}F NMR. Data are presented as follows: chemical shift, integration, multiplicity (bs = broad singlet, bd = broad doublet, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint. = quintuplet, sex = sextuplet, m = multiplet, app = apparently), and coupling constant (*J*/Hz). DEPT 135 and 2D experiments (COSY, HSQC, HMBC and NOESY) are also carried out in order to carry out the assignment of the signals.

1.2.2. Physico-chemical analysis

High resolution mass spectrometry analyzes were performed on a Bruker Q-TOF Impact HD instrument with an electrospray ionization source (ESI). Melting points (Mp) were performed on a Stuart SMP50 apparatus in a glass capillary.

.

1.2.3. Use of HF and SbF_5 in superacidic medium

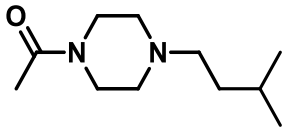
Hydrofluoric acid is contained in a B20 bottle. It is condensed in a Teflon® flask and stored in the freezer at -30 ° C. Antimony pentafluoride is a colorless viscous liquid available commercially (Advance Research Chemicals, Inc (ARC), USA) and stored in a Teflon® vial at room temperature. Hydrofluoric acid and antimony pentafluoride are very toxic and very corrosive compounds. They should be handled by experienced chemists and trained in their handling. Personal protective equipment is used: helmet visor, apron and resistant gloves.

The HF/SbF_5 mixtures are prepared in Teflon® bottles. For this, the volume of HF is measured using a plastic graduated cylinder and then introduced into the Teflon® reactor positioned in an acetone bath cooled with liquid nitrogen to the desired temperature. The volume of SbF_5 is then measured with a glass test tube and added to the reactor containing the HF with magnetic stirring. The solution obtained is then maintained at the reaction temperature. The molar percentage of SbF_5 is calculated from the volume ratio of HF and SbF_5. The mixtures usually used in the laboratory are the HF/SbF_5 (v/v) mixtures: 14/1 (2 mol% SbF_5), 7/1 (4 mol% SbF_5), 3/1 (8 mol% SbF_5), 2/1 (12 mol% SbF_5) and 1/1 (22 mol% SbF_5).

2. Chapter 1

2.1. Synthesis of starting materials

Compound 1.1a: 1-(4-isopentylpiperazin-1-yl)ethan-1-one



1-(Piperazin-1-yl)ethan-1-one (2.40 g , 19.1 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DMF under nitrogen atmosphere at 0°C and then NaH (1.14 g, 28.2 mmol, 1.5 equiv.) was slowly added. After, 10 min at 0 °C the 1-bromo-3-methylbutane (3.38 mL, 28.2 mmol, 1.5 equiv.) was added via syringe at 0°C. The mixture was stirred for 24 h at RT. The crude reaction was quenched by ethanol and evaporated under vacuo. Then, after extraction with DCM, the organic phases were washed with brine and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The compound **1.1a** was obtained with 66% yield (2.44 g, orange oil).

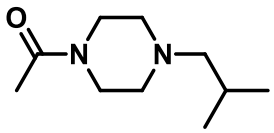
Rf*:* 0.42 (DCM/MeOH 96/4)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) *δ:* 3.61 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.34-2.40 (m, 6H), 2.07 (s, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.37 (m, 2H), 0.89 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) *δ:* 169.0 (C), 56.9 (CH_2), 53.5 (CH_2), 53.0 (CH_2), 46.4 (CH_2), 41.5 (CH_2), 35.9 (CH_2), 26.6 (CH), 22.8 (2 CH_3), 21.4 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{11}H_{23}N_2O$: 199.1805, found 199.1813.

Compound 1.1b: 1-(4-isobutylpiperazin-1-yl)ethan-1-one



1-(Piperazin-1-yl)ethan-1-one (2.00 g , 15.6 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DMF under nitrogen atmosphere at 0°C and then NaH (0.93 g, 39.0 mmol, 1.5 equiv.) was slowly added. After, 10 min at 0 °C the 1-bromo-2-methylpropane (2.54 mL, 23.4 mmol, 1.5 equiv.) was added via syringe at 0°C. The mixture was stirred for 24 h at RT. The crude reaction was quenched by ethanol and evaporated under vacuo. Then, after extraction with DCM, the

combined organic phases were washed with brine and dried over MgSO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The compound **1.1b** was obtained with 17% yield (0.50 g, orange oil).

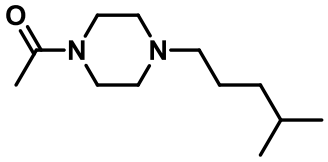
Rf*:* 0.23 (DCM/MeOH 95/5)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.62-3.52 (m, 2H), 3.47-3.39 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 4H), 2.08-2.05 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.83-1.64 (m, 1H), 0.88 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 6.6 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 169.0 (C), 66.8 (CH_2), 53.8 (CH_2), 53.2 (CH_2), 46.5 (CH_2), 41.6 (CH_2), 25.4 (CH), 21.5 (2 CH_3), 20.9 (CH_3).

Compound 1.1c: 1-(4-(4-methylpentyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one

---



1-(Piperazin-1-yl)ethan-1-one (1.20 g , 9.36 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DMF under nitrogen atmosphere at 0°C and then NaH (0.56 g, 2.34 mmol, 1.5 equiv.) was slowly added. After 10 min at 0 °C, the 1-bromo-4-methylpentane (2.03 mL, 14.0 mmol, 1.5 equiv.) was added via syringe at 0°C. The mixture was stirred for 24 h at RT. The crude reaction was quenched by ethanol and evaporated under vacuo. Then, after extraction with DCM, the organic phase was washed with brine and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The compound **1.1c** was obtained with 69% yield (1.37 g, orange oil).

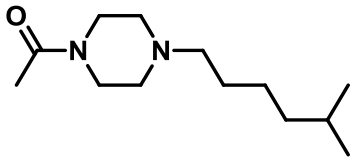
Rf: 0.23 (DCM/MeOH 95/5)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 3.62 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.41 (m, 4H), 2.31 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.49 (m, 3H), 1.17 (m, 2H), 0.87 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 169.0 (C), 59.0 (CH_2), 53.5 (CH_2), 52.9 (CH_2), 46.4 (CH_2), 41.5 (CH_2), 36.8 (CH_2), 28.1 (CH), 24.8 (CH_2), 22.7 (2 CH_3), 21.5 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{12}H_{25}N_2O$: 213.1961, found 213.1960.

Compound 1.1d: 1-(4-(5-methylhexyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one



1-(Piperazin-1-yl)ethan-1-one (1.20 g , 9.36 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DMF under nitrogen atmosphere at 0°C and then NaH (0.56 g, 2.34 mmol, 1.5 equiv.) was slowly added. After 10 min at 0 °C, the 1-bromo-5-methylhexane (2.27 mL, 14.0 mmol, 1.5 equiv.) was added via syringe at 0°C, NaI (0.40 g, 3.12 mmol, 0.5 equiv.) was added. The mixture was stirred for 24 h at RT. The crude reaction was quenched by ethanol and evaporated under vacuo. Then, after extraction with DCM, the organic phase was washed with brine and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude reaction was purified over silica gel with DCM/MeOH (95/5) as eluent. The compound **1.1d** was obtained with 34% yield (0.52 g, orange oil).

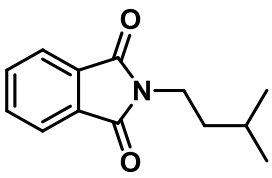
Rf*:* 0.72 (DCM/MeOH 9/1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 3.61 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.39-2.34 (m, 4H), 2.34-2.30 (m, 2H) 2.07 (s, 3H), 1.54-1.41 (m, 3H), 1.31-1.24 (m, 2H), 1.19-1.13 (m, 2H), 0.85 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.6 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 169.0 (C), 58.8 (CH_2), 53.5 (CH_2), 53.0 (CH_2), 46.5 (CH_2), 41.5 (CH_2), 39.0 (CH_2) 28.0 (CH_2), 27.2 (CH_2), 25.4 (CH_2), 22.7 (2 CH_3), 21.5 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{13}H_{27}N_2O$: 227.2118, found 227.2108.

Compound 1.1e: 2-isopentylisoindoline-1,3-dione



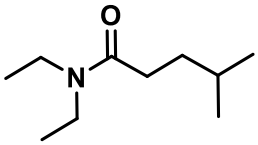
Phtalimide (1.5 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DMF under nitrogen atmosphere and then cesium carbonate (6.6 g, 20.0 mmol, 2.0 equiv.) and 1-bromo-3-methylbutane (1.4 mL, 2.0 mmol, 1.2 equiv.) was added. The mixture was stirred for 3 days at RT. The solvent was evaporated and 10 mL of water was added to the reaction mixture and the crude

product is separated off by extraction with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction mixture was purified over silica gel with (EtOAC/PE 1/9) as the eluent. The compound **1.1e** was obtained 86% yield (1.87 g, orange oil). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[177]

Rf: 0.63 (EtOAc/PE 7/3)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.83 (dd, $^3J_{H-H}$ = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 7.70 (dd, $^3J_{H-H}$ = 5.4, 3.0 Hz, 2H), 3.74-3.65 (m, 2H), 1.66-1.49 (m, 3H), 0.96 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.3 Hz, 6H).

Compound 1.1f: *N*,*N*-diethyl-4-methylpentanamide



4-Methylpentanoylchloride (1.17 g, 8.73 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in DCM under nitrogen atmosphere at 0°C and then diethylamine (1.34 mL, 13.1 mmol, and 1.5 equiv.) was added via syringe. After 10 min at 0 °C, Et_3N (3.65 mL, 26.2 mmol, 3.0 equiv.) was added via syringe. The mixture was stirred for 12 h at RT. The crude reaction was quenched by NH_4.HCl aq. and washed with HCl aq. (2 M). Then, after extraction with DCM, the organic phase was washed with brine and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The compound **1.1f** was obtained with 60% yield (1.35 g, pale yellow oil).

Rf: 0.48 (DCM/MeOH 96/4)

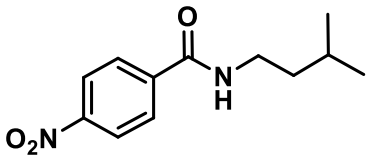
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 3.35 (q, $^3J_{H-H}$ = 7.2 Hz, 2H), 3.29 (q, $^3J_{H-H}$ = 7.2 Hz, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.56-1.54 (m, 3H), 1.17 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (d, $^3J_{H-H}$ = 6 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 172.6 (C), 42.1 (CH_2), 40.1 (CH_2), 34.5 (CH_2), 31.3 (CH_2), 28.1 (CH), 22.6 (2 CH_3), 14.6 (CH_3), 13.2 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{10}H_{22}NO$: 172.1696, found 172.1700.

[177] Li, X.; Che, X.; Chen, G.-H.; Zhang, J.; Yan, J.-L.; Zhang, Y.-F.; Zhang, L.-S.; Hsu, C.-P.; Gao, Y. Q.; Shi, Z.-J. *Org. Lett.* **2016**, *18* (6), 1234–1237.

Compound 1.1g: *N*-isopentyl-4-nitrobenzamide



4-Nitrobenzoylchloride (1.36 g, 7.30 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DMF under nitrogen atmosphere at 0°C and isoamylamine (0.82 g, 11.3 mmol, 1.5 equiv.) was added. After, 10 min at 0 °C, Et_3N (1.53 mL, 11.3 mmol, 1.5 equiv.) was added. The mixture was stirred for 30 min at RT. The crude reaction was quenched by ethanol. Then, after extraction with DCM, the organic phase was washed with brine and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The compound **1.1g** was obtained with 82% yield (1.35 g, white solid).

Rf: 0.46 (EtOAc/PE 2/8)

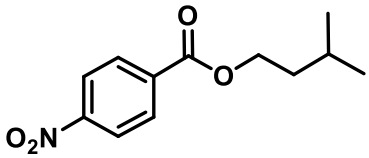
Mp: 82.0 – 85.0 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.29 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.8 Hz, 2H), 7.92 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.8 Hz, 2H), 6.13 (bs, 1H), 3.50 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 0.96 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 165.6 (C), 149.6 (C), 140.5 (C), 128.2 (2 CH), 123.9 (2 CH), 38.9 (CH_2), 38.8 (CH_2), 26.1 (CH), 22.6 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{12}H_{17}N_2O_3$: 237.1237, found 237.1240.

Compound 1.1h: Isopentyl 4-nitrobenzoate



3-Methylbutan-1-ol (2.06 mL, 19.0 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in pyridine under nitrogen atmosphere at 0°C and then 4-nitrobenzoylchloride (3.62 g, 19.0 mmol, 1.0 equiv.), DMAP (0.41 g, 3.4 mmol, 0.2 equiv.) was added. The mixture was stirred overnight at RT. Pyridine was evaporated under vacuo and H_2O was added to the mixture. Then, after extraction with DCM, the organic phase was washed with HCl aq. (2 M), Na_2CO_3, water and

brine. The combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The compound **1.1h** was obtained with 44% yield (1.86 g, yellow oil).

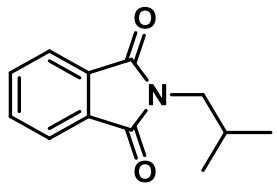
Rf: 0.54 (EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.28 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 2H), 8.21 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 2H), 4.41 (t, $^3J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.69 (q, $^3J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 2H), 0.98 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.7 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 164.8 (C), 150.5 (C), 135.8 (C), 130.7 (2 CH), 123.5 (2 CH), 64.6 (CH_2), 37.3 (CH_2), 28.0 (CH), 19.2 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{12}H_{16}NO_4$: 238.1073, found 238.0487.

Compound 1.1i: 2-isobutylisoindoline-1,3-dione



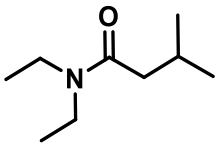
Isoindoline-1,3-dione (0.99 g, 6.77 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DMF under nitrogen atmosphere and cesium carbonate (4.54 g, 13.9 mmol, 2.0 equiv.), 1-bromo-2-methylpropane (1.15 g , 8.41 mmol, 1.2 equiv.) and NaI (0.30 g, 2 mmol, 0.2 equiv.) were successively added. The mixture was stirred overnight at RT. The crude reaction was filtered. Then, after extraction with DCM, the organic phase was washed with brine. The combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE as eluent. The compound **1.1i** was obtained with 60% yield (0.82 g, white solid). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[178]

Rf: 0.86 (EtOAc/PE 3/7)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.84 (dd, $^3J_{H-H}$ = 7.0 Hz, $^4J_{H-H}$ = 3.0 Hz, 2H), 7.71 (dd, $^3J_{H-H}$ = 7.0 Hz, $^4J_{H-H}$ = 3.0 Hz, 2H), 3.50 (d, $^3J_{H-H}$ = 7.4 Hz, 2H), 2.12 (m, 1H), 0.94 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.7 Hz, 6H).

[178] Srinivas, M.; Hudwekar, A. D.; Venkateswarlu, V.; Reddy, G. L.; Kumar, K. A. A.; Vishwakarma, R. A.; Sawant, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (33), 4775–4779.

Compound 1.1j: *N*,*N*-diethyl-3-methylbutanamide

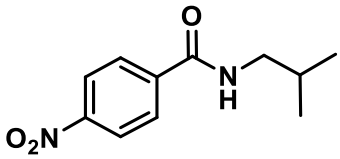


3-Methylbutanoylchloride (1.06 mL, 8.73 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DCM under nitrogen atmosphere at 0°C and then diethylamine (1.34 mL, 13.1 mmol, and 1.5 equiv.) was added via syringe. After, 10 min at 0 °C Et_3N (3.65 mL, 26.2 mmol, 3.0 equiv.) was added via syringe. The mixture was stirred for 12 h at RT. The crude reaction was quenched by NH_4.HCl aq. and washed with HCl aq. (2 M). Then, after extraction with DCM, the organic phase was washed with brine. The combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The compound **1.1j** was obtained with 74% yield (1.02 g, pale oil). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[179]

Rf: 0.53 (EtOAc/PE 3/7)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 3.37 (q, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.2 Hz, 2H), 3.30 (q, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.2 Hz, 2H), 2.17 (m, 3H), 1.16 (t, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (t, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.4 Hz, 6H).

Compound 1.1k: *N*-isobutyl-4-nitrobenzamide



4-Nitrobenzoylchloride (1.36 g, 7.30 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DMF under nitrogen atmosphere at 0°C and isobutylamine (0.82 g, 11.3 mmol, 1.5 equiv.) was added. After, 10 min at 0 °C, Et_3N (1.53 mL, 11.3 mmol, 1.5 equiv.) was added. The mixture was stirred for 30 min at RT. The crude reaction was quenched by ethanol. Then, after extraction with DCM, the organic phase was washed with brine. The combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The compound **1.1k** was obtained with

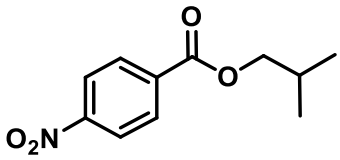
[179] Drageset, A.; Bjørsvik, H.-R. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018* (32), 4436–4445.

82% yield (1.35 g, white solid). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[180]

Rf: 0.80 (EtOAc/PE 5/5)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.29 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 2H), 7.92 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 2H), 6.24 (bs, 1H), 3.32 (dd, $^3J_{H-H}$ = 6.8, 6.1 Hz, 2H), 1.93 (m, 1H), 0.99 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.7 Hz, 6H).

Compound 1.1l: Isobutyl 4-nitrobenzoate



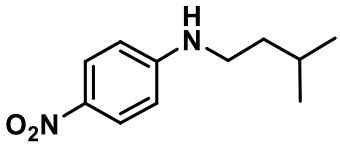
2-Methylpropan-1-ol (1.51 mL, 16.0 mmol, 0.8 equiv.) was dissolved in pyridine under nitrogen atmosphere at 0°C and then 4-nitrobenzoylchloride (3.62 g, 19.0 mmol , 1.0 equiv.), DMAP (0.41 g, 3.4 mmol, 0.4 equiv.) was added. The mixture was stirred overnight at RT. Pyridine was evaporated under vacuo and H_2O was added to the mixture. Then, after extraction with DCM, the organic phase was washed with brine. The combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude reaction was purified over silica gel with EP as eluent. The compound **1.1l** was obtained with 63% yield (2.12 g, white solid).The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[181]

Rf: 0.90 (EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.29 (d, 2H, $^3J_{H-H}$ = 8.8 Hz), 8.22 (d, 2H, $^3J_{H-H}$ = 8.8 Hz), 4.15 (d, 2H, $^3J_{H-H}$ = 6.8 Hz), 2.11 (m, 1H), 1.04 (d, 6H, $^3J_{H-H}$ = 6.7 Hz).

[180] Fu, R.; Yang, Y.; Zhang, J.; Shao, J.; Xia, X.; Ma, Y.; Yuan, R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (5), 1784–1793.
[181] Kiran, Y. B.; Ikeda, R.; Sakai, N.; Konakahara, T. *Synthesis* **2010**, *2010* (2), 276–282.

Compound 1.1m: *N*-isopentyl-4-nitroaniline



4-Nitroaniline (1.0 g, 7.2 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DMF under nitrogen atmosphere at 0°C and then NaH (0.43 g, 10.8 mmol, 1.5 equiv.) was slowly added. After, 10 min at 0 °C the 1-bromo-3-methylbutane (1.3 mL, 10.8 mmol, 1.5 equiv.) was added via syringe at 0°C. The mixture was stirred for 24 h at RT. The crude reaction was quenched by ethanol and evaporated under vacuo. Then, after extraction with DCM, the organic phases were washed with brine and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude reaction was purified over silica gel with EtOAc/PE (5/95). The compound **1.1m** was obtained with 62% yield (0.93 g, yellow solid).

Rf: 0.50 (EtOAc/PE 7/3)

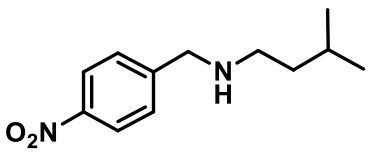
Mp: 67 - 71 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.07 (d, $^3J_{H-H}$ = 9.2 Hz, 2H), 6.50 (d, $^3J_{H-H}$ = 9.2 Hz, 2H), 4.48 (bs, 1H), 3.23-3.19 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.54 (q, $^3J_{H-H}$ = 1.8 Hz, 2H), 0.96 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.6 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 153.5 (C), 137.8 (C), 126.6 (2 CH), 111.0 (2 CH), 41.7 (CH_2), 38.1 (CH_2), 26.0 (CH), 22.6 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{11}H_{17}N_2O_2$: 209.1284, found 209.1286.

Compound 1.1n: 3-methyl-*N*-(4-nitrobenzyl)butan-1-amine

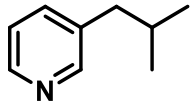


4-Nitrophenylmethanamine (1.25 g, 6.63 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in MeCN under nitrogen atmosphere at 0°C and then 1-bromo-3-methylbutane (2.40 mL, 25.4 mmol, 3.0 equiv.) was added via syringe and K_2CO_3 (9.15 g, 66.3 mmol, 10 equiv.) was added. The mixture was stirred for 15 h at RT. The crude reaction was quenched by ethanol, filtered and evaporated under vacuo. The residue is dissolved in DCM. Then, the organic phase was washed with water and brine. The combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered and

concentrated under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/EtOH (98/2). The compound **1.1n** was obtained with 51% yield (0.76 g, orange oil). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[182]

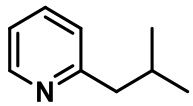
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.17 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.7 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.62 (dd, $^3J_{H-H}$ = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 1.63 (hept, $^3J_{H-H}$ = 6.7 Hz, 1H), 1.53 (bs, 1H), 1.44 – 1.33 (m, 2H), 0.88 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.6 Hz, 6H).

Compound 1.1o: 3-isobutylpyridine



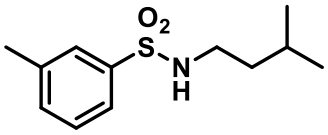
This compound was commercially available (CAS number: 14159-61-6).

Compound 1.1o': 2-isobutylpyridine



This compound was commercially available (CAS number: 6304-24-1).

Compound 1.1p: *N*-isopentyl-3-methylbenzenesulfonamide



3-Methylbutan-1-amine (1.8 mL, 15.7 mmol, 3.0 equiv.) was added slowly to a solution of 3-methylbenzenesulfonyl chloride (1.0 g, 5.2 mmol, 1 equiv.) in DCM at 0 °C. After stirring overnight at room temperature, the medium was diluted with DCM and washed 3 times with an aqueous solution of HCl (1 M). The organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo. The compound **1.1p** was obtained with 94% yield (1.2 g, colourless oil).

Rf : 0.15 (EtOAc/PE 3/7)

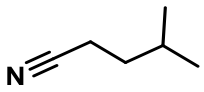
[182] Arifuzzaman, M.; Zhao, Y. *ACS Catal.* **2018**, *8* (9), 8154–8161.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.66 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 4.26 (bs, 1H), 2.96 (dt, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 13.7, 7.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.34 (app q, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 7.1 Hz, 2H), 0.83 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.6 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 139.8 (C), 139.4 (C), 133.5 (CH), 129.1 (CH), 127.5 (CH), 124.3 (CH), 41.7 (CH_2), 38.5 (CH_2), 25.5 (CH), 22.4 (2 CH_3), 21.5 (CH_3).

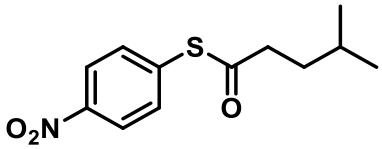
HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{12}H_{19}NNaO_2S$: 264.1028, found 264.1034.

Compound 1.1q: 4-methylpentanenitrile



This compound was commercially available (CAS number: 542-54-1).

Compound 1.1r: S-(4-nitrophenyl) 4-methylpentanethioate



4-Nitrobenzenethiol (2.00 g, 12.9 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DCM under nitrogen atmosphere at 0°C and then pyridine (1.04 mL, 12.9 mmol, 1.0 equiv.) was added. After, 10 min at 0 °C 4-methylpentanoylchloride (1.77 mL, 12.9 mmol, 1.0 equiv.) was added via syringe. The mixture was stirred overnight at RT. The crude reaction was quenched by water. Then, after extraction with DCM, the organic phase was washed with brine. The combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (3/7) as eluent. The compound **1.1r** was obtained with 77% yield (2.5 g, yellow solid).

Rf: 0.52 (EtOAc/PE 5/5)

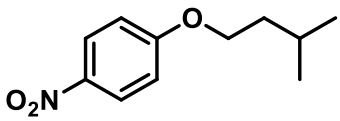
Mp: 173 - 177 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.24 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, 2H, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8,8 Hz, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.63 (m, 3H), 0.93 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.2 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 195.4 (C), 148.0 (C), 136.5 (C), 134.7 (2 CH), 123.9 (2 CH), 42.3 (CH_2), 34.1 (CH_2), 27.6 (CH), 22.2 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{12}H_{15}NNaO_3S$: 276.0665, found 276.0673.

Compound 1.1s: 1-(isopentyloxy)-4-nitrobenzene

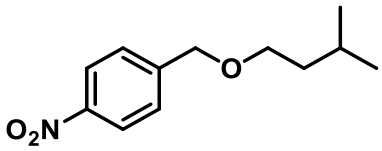


4-Nitrophenol (0.99 g, 7.5 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DMF under nitrogen atmosphere, NaOH (0.85 g, 21.5 mmol, 2.8 equiv.) was added. After, 15 min at RT 1-bromo-3-methylbutane (3.40 g, 21.5 mmol, 2.8 equiv.) was added via syringe. The mixture was stirred for 3 h at reflux. The crude reaction was quenched by HCl aq. (1 M). Then, after extraction with DCM, the organic phase was washed with brine. The combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The compound **1.1s** was obtained with 70% yield (1.09 g, orange oil). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[183]

Rf: 0.90 (EtOAc/PE 7/3)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.20 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 9.2 Hz, 2H), 6.94 (d, 2H, $^3J_{H\text{-}H}$ = 9.2 Hz), 4.08 (t, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.6 Hz, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.72 (q, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.6 Hz, 2H), 0.97 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.6 Hz, 6H).

Compound 1.1t: 1-((isopentyloxy)methyl)-4-nitrobenzene



4-Nitrobenzylbromide (1.51 g, 6.98 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DCM under nitrogen atmosphere and then 3-methylbutan-1-ol (3.9 mL, 34.9 mmol, 3.0 equiv.) was added via syringe and Ag_2O (1.94 g, 8.38 mmol, 1.2 equiv.) was added. The mixture was stirred for 24 h at reflux. The crude reaction was filtered to remove silver salt. The filtrate is recovered, the solvents are evaporated and the residue is dissolved in EtOAc. Then, the organic phase was washed with water and brine. The combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (6/94) as eluent. The compound **1.1t** was obtained with 81% yield (1.25 g, yellow oil).

[183] Brown, J. R.; North, E. J.; Hurdle, J. G.; Morisseau, C.; Scarborough, J. S.; Sun, D.; Korduláková, J.; Scherman, M. S.; Jones, V.; Grzegorzewicz, A.; Crew, R. M.; Jackson, M.; McNeil, M. R.; Lee, R. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19* (18), 5585–5595.

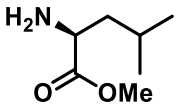
Rf: 0.94 (EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.21 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.8 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.54 (t, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.8 Hz, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.55 (q, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.8 Hz, 2H), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 147.4 (C), 146.6 (C), 127.8 (2 CH), 123.7 (2 CH), 71.8 (CH_2), 69.7 (CH_2), 38.6 (CH_2), 25.2 (CH), 22.8 (2 CH_3).

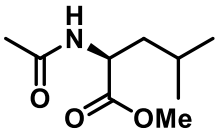
HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{12}H_{18}NO_3$: 224.1281, found 224.1272.

Compound 1.1u: Methyl *L*-leucinate



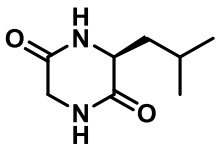
This compound was commercially available (CAS number: 2666-93-5).

Compound 1.1v: Methyl acetyl-*L*-leucinate



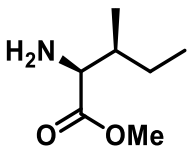
This compound was commercially available (CAS number: 1492-11-1).

Compound 1.1w: (*S*)-3-isobutylpiperazine-2,5-dione



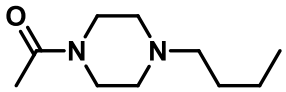
This compound was commercially available (CAS number: 5845-67-0).

Compound 1.1y: Methyl *L*-isoleucinate



This compound was commercially available (CAS number: 2666-93-5).

Compound 1.1z: 1-(4-butylpiperazin-1-yl)ethan-1-one



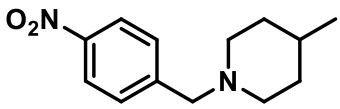
N-acetylpiperazine (1.06 g, 8.26 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DMF under nitrogen atmosphere at 0°C and then NaH (0,86 g, 10.5 mmol, 1.5 equiv.) was slowly added. After, 10 min at 0 °C the n-butyl bromide (0.97 mL, 9.08 mmol, 1.1 equiv.) was added via syringe at 0°C. The mixture was stirred during 24 h at RT. Then, after extraction with DCM, the combined organic phases were dried over MgSO4, filtered and concentrated under reduce pressure. The compound **1.1z** was obtained with 81% (1.2 g, yellow oil).

Rf: 0.52 (DCM/MeOH 94/6)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 3.60 (t, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 5.0 Hz, 2H), 3.44 (t, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 5.1 Hz, 2H), 2.41-2.30 (m, 6H), 2.06 (s, 3H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.35-1.26 (m, 2H), 0.90 (t, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 7.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 168.9 (C), 58.4 (CH_2), 53.4 (CH_2), 52.9 (CH_2), 46.9 (CH_2), 41.5 (CH_2), 29.0 (CH_2), 21.4 (CH_3), 20.7 (CH_2), 14.1 (CH_3).

Compound 1.1aa: 4-methyl-1-(4-nitrobenzyl)piperidine



4-Nitrobenzyl bromide (1.0 g, 5.4 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in acetonitrile, the corresponding amine was added (12 mL, 107.8 mmol, 20 equiv.) was added. The reaction was conducted at RT for 24 h. The solvent was evaporated and 10 mL of water were added to the reaction mixture and the crude product is separated off by extraction with ethyl acetate. The combined organic were dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (5/95) as eluent. The compound **1.1aa** was obtained with 72% yield (0.91 g, yellow solid). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[184]

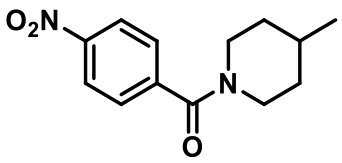
Rf: 0.40 (EtOAc/PE 3/7)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.13 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.8 Hz, 2H), 3.53

[184] Ma, J.; Bao, G.; Wang, L.; Li, W.; Xu, B.; Du, B.; Lv, J.; Zhai, X.; Gong, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *96*, 173–186.

(s, 2H), 2.79-2.74 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.60-1.56 (m, 2H), 1.40-1.29 (m, 1H), 1.27-1.17 (m, 2H), 0.90 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.3 Hz, 3H).

Compound 1.1ab: (4-methylpiperidin-1-yl)(4-nitrophenyl)methanone

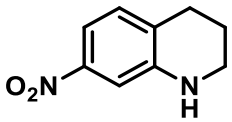


4-Nitrobenzoylchloride (1.0 g, 5.4 mmol, 1.0 equiv.) was suspended in DCM followed by the addition of a solution 4-methylpiperidine (0.7 mL, 8.26 mmol, 1.5 equiv.) dissolved in DCM in presence of Et_3N (3.0 mL, 21.3 mmol, 4.0 equiv.) under nitrogen atmosphere at 0 °C. The reaction was conducted at RT for 72 h. The solvent was removed. The resulting mixture was extracted with DCM, and the organic layer dried over silica gel column chromatography with DCM as eluent. The compound **1.1ab** was obtain with 45% yield (0.61 g, yellow solid). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[185]

Rf: 0.60 (DCM/MeOH 96/4)

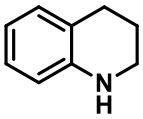
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.79 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.8 Hz, 2H), 4.63 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 1.78-1.57 (m, 3H), 1.25-1.02 (m, 2H), 0.95 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.4 Hz, 3H).

Compound 1.1ac: 7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline



This compound was commercially available (CAS number: 30450-62-5)

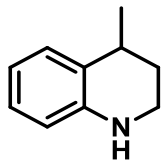
Compound 1.1ad: 1,2,3,4-tetrahydroquinoline



This compound was commercially available (CAS number: 635-46-1).

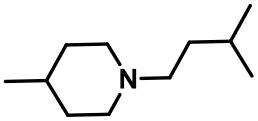
[185] Li, G.-L.; Kung, K. K.-Y.; Wong, M.-K. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (34), 4112–4114.

Compound 1.1ae: 4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline



This compound was commercially available (CAS number: 19343-78-3).

Compound 1.1af: 1-isopentyl-4-methylpiperidine



1-Bromo-3-methylbutane (2.2 mL, 18 mmol, 1.2 equiv.) was added to a solution of K_2CO_3 (4.4 g, 30 mmol, 2.0 equiv.) and 4-methylpiperidine (1.8 mL, 15 mmol, 1.0 equiv.) in ethanol under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 5 h at reflux. The solvent evaporated and 10 mL of water were added and then the crude product is separated off by extraction with EtOAc. The combined organic extracts were dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/MeOH (99/1) as the eluent. The compound **1.1af** was obtained with 40% yield (1.0 g, brown oil).

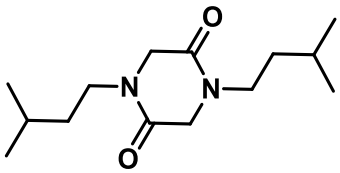
Rf: 0.41 (EtOAC/PE 1/9)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 2.91 (m, 2H), 2.35 – 2.26 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.66 – 1.51 (m, 3H), 1.44 – 1.21 (m, 5H), 0.93 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.3 Hz, 3H), 0.91 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.6 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 57.6 (CH_2), 54.2 (CH_2), 36.4 (CH_2), 34.5 (CH_2) 27.0 (CH), 22.8 (2 CH_3), 22.0 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{11}H_{24}N$: 170.1903, found 170.1897.

Compound 1.1ag: 1,4-diisopentylpiperazine-2,5-dione



2,5-Piperazinedione (1.4 g , 12.2 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DMF under nitrogen atmosphere at 0°C and then NaH (0.74 g, 18.4 mmol, 1.5 equiv.) was slowly added. After, 10 min at 0 °C the 1-bromo-3-methylbutane (4.4 mL, 36.8 mmol, 3 equiv.) was added via syringe at 0°C. The mixture was stirred for 24 h at RT. The crude reaction was quenched by ethanol and evaporated under vacuo. Then, after extraction with DCM, the organic phases were washed with brine and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (5/95) as the eluent. The compound **1.1ag** was obtained with 22% yield (0.70 g, white solid).

Rf*:* 0.10 (EtOAc/PE 5/95)

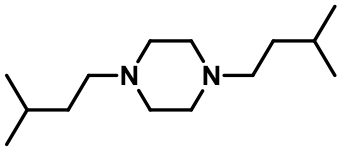
Mp: 100.6 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) *δ:* 3.92 (s, 4H), 3.38 (t, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.7 Hz, 4H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.41 (q, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.0 Hz, 4H), 0.91 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.5 Hz, 12H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) *δ:* 163.4 (2 C), 49.9 (2 CH_2), 44.4 (2 CH_2), 35.4 (2 CH_2), 26.0 (2 CH), 22.8 (4 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$ calc for $C_{14}H_{26}N_2NaO_2$: 277.1886, found 277.1893

Compound 1.1ah: 1,4-diisopentylpiperazine



1-Bromo-3-methylbutane (5.0 mL, 42.0 mmol, 2.4 equiv.) was added to a solution of K_2CO_3 (16.0 g, 79.5 mmol, 4 equiv.) and piperazine (1.5 g, 17.0 mmol, 1 equiv.) in MeCN. The reaction mixture was stirred for 48 h at RT. The solvent was evaporated and 10 mL of water were added to the reaction mixture and the crude product is separated off by extraction with DCM. The combined organic extracts were dried in $MgSO_4$, filtered and concentrated in

vacuo. The crude mixture was purified over silica gel with DCM/MeOH (98/2) as the eluent. The compound **1.1ah** was obtained with 44% yield (1.70 g, white oil).

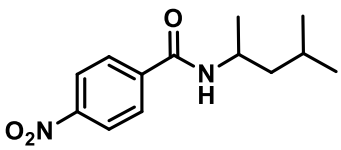
Rf*:* 0.62 (DCM/MEOH 96/4)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ*:* 2.38 (bs, 8H), 2.24-2.20 (m, 4H), 1.47-1.37 (m, 2H), 1.28-1.22 (m, 4H), 0.77 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.5 Hz, 12H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ*:* 57.1 (2 CH_2), 53.4 (4 CH_2), 36.0 (2 CH_2), 26.8 (2 CH), 22.8 (4 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc for $C_{14}H_{31}N_2$: 227.2480, found 227.2482

Compound 1.1ai: *N*-(4-methylpentan-2-yl)-4-nitrobenzamide



To a solution of 4-nitrobenzoic acid (1.0 g , 4.6 mmol, 1.0 equiv.) in DCM were added 1.3-dimethylbutylamine (0.8 mL, 5.98 mmol, 1.5 equiv.), DCC (0.8 g, 3.99 mmol, 1 equiv.) and DMAP (0.4 mg, 3.0 mmol, 0.75 equiv.) under nitrogen atmosphere at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 24 h at RT. The reaction mixture was filtered and evaporated. 10 mL of water were added to the reaction mixture and the crude product is separated off by extraction with DCM. The combined organic extracts were dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude reaction was purified over silica gel with (DCM/MeOH 95/5). The compound **1.1ai** was obtained with 98% yield (0.74 g, yellow solid).

Rf: 0.70 (EtOAc/PE 3/7)

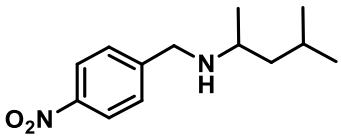
Mp: 129 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.26 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 2H), 5.99 (bd, $^3J_{H-H}$ = 7.9 Hz, 1H), 4.33-4.23 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.52-1.45 (m, 1H), 1.39-1.32 (m, 1H), 1.24 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.5 Hz, 3H), 0.95 (d, $^3J_{H-H}$ = 5.1 Hz, 3H), 0.93 (d, $^3J_{H-H}$ = 5.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 164.8 (C), 149.5 (C), 140.7 (C), 128.1 (2 CH), 123.9 (2 CH), 46.4 (CH_2), 44.6 (CH), 25.3 (CH), 22.8 (CH_2), 22.7 (CH_3), 22.6 (CH_3), 21.5 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{13}H_{18}N_2NaO_3$: 273.1210, found 273.1218.

Compound 1.1aj: 4-methyl-*N*-(4-nitrobenzyl)pentan-2-amine



4-Methylpentan-2-amine (0.97 mL , 6.9 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DMF under nitrogen atmosphere at 0°C and then NaH (0.28 g, 28.2 mmol, 1.0 equiv.) was slowly added. After, 10 min at 0 °C the 1-(bromomethyl)-4-nitrobenzene (3.38 mL, 28.2 mmol, 1.5 equiv.) was added via syringe at 0°C. The mixture was stirred for 24 h at RT. The crude reaction was quenched by ethanol and evaporated under vacuo. Then, after extraction with DCM, the organic phases were washed with brine and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The compound **1.1aj** was obtained with 48% yield (0.80 g, orange oil).

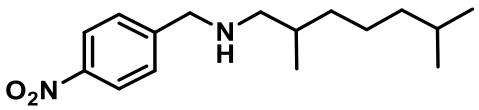
Rf: 0.39 (DCM/MeOH)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.18 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.7 Hz, 2H), 3.94 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 14.3 Hz, 1H), 3.85 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 14.3 Hz, 1H), 2.78 – 2.64 (m, 1H), 1.75 – 1.60 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.20 (m, 1H), 1.07 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.2 Hz, 3H), 0.87 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.6 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 149.0 (C), 147.1 (C), 128.8 (2 CH), 123.7 (2 CH), 50.8 (CH), 50.6 (CH_2), 47.0 (CH_2), 25.1 (CH), 23.1 (CH_3), 22.8 (CH_3), 20.8 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{13}H_{21}N_2O_2$: 237.1597, found 237.1607.

Compound 1.1ak: 2,6-dimethyl-*N*-(4-nitrobenzyl)heptan-1-amine



This compound is synthesized in three steps.

To a solution of Melonal® (1.13 mL, 7.13 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH at RT, Pd/C (5%) (0.76 g, 7.13 mmol, 1.0 equiv.) was added. The reaction was evacuated and flushed with hydrogen (three time) and then stirred under hydrogen atmosphere. The reaction is stirred 2 h. The crude mixture is carefully filtered and concentrated under reduced pressure. 1,1-Dimethoxy-2,6-dimethylheptane was obtained and used without purification in next step.

To a solution of 1,1-dimethoxy-2,6-dimethylheptane (1.34 g, 7.13 mmol, 1.0 equiv.) in H_2O/Acetone (1/1 v/v), p-toluenesulfonic acid (2.71 g, 14.2 mmol, 2.0 equiv.) was added. The reaction was stirred at reflux 16 h. Then, acetone was removed and after extraction with DCM, the combined organic phases were washed with $NaHCO_{3(aq)}$, brine and dried over MgSO4, filtered and carefully concentrated under reduced pressure. 2,6-dimethylheptanal was obtained and used without purification in next step.

(4-Nitrophenyl)methanamine hydrochloride (1.82 g, 9.70 mmol, 2.0 equiv.) was dissolved in MeOH under nitrogen atmosphere and then NaOH (0.194 g, 4.85 mmol, 1.0 equiv.) was added. After 15 min, 2,6-dimethylheptanal (0.690 g, 4.85 mmol, 1.0 equiv.) with 4Å molecular sieves and $NaBH_3CN$ in MeOH (0.610 g, 9.70 mmol, 2.0 equiv.) were added. The reaction is stirred overnight at RT. Then, after filtration, the organic phase is extracted with Et_2O and washed with NaOH, H_2O and brine. The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/EtOH (98/2). The compound **1.1ak** was obtained with 37% yield (0.50 g, orange oil).

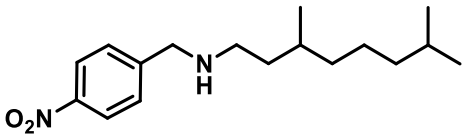
Rf: 0.32 (EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.18 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.8 Hz, 2H), 3.89 (m, 2H), 2.54 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 11.5, 5.9 Hz, 1H), 2.41 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 11.5, 7.2 Hz, 1H), 1.69 – 1.57 (m, 1H), 1.55 – 1.46 (m, 1H), 1.40 – 1.18 (m, 4H), 1.17 – 1.04 (m, 3H), 0.92 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.6 Hz, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ: 148.8 (C), 147.1 (C), 128.7 (2 CH), 123.7 (2 CH), 56.1 (CH_2), 53.5 (CH_2), 39.4 (CH_2), 35.2 (CH_2), 33.5 (CH), 28.1 (CH), 24.8 (CH_2), 22.8 (CH_3), 22.7 (CH_3), 18.3 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{16}H_{27}N_2O_2$: 279.2067, found 279.2078.

Compound 1.1al: 3,7-dimethyl-*N*-(4-nitrobenzyl)octan-1-amine



(4-Nitrophenyl)methanamine hydrochloride (0.426 g, 2.26 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in MeCN under nitrogen atmosphere at 0°C and then 1-bromo-3,7-dimethyloctane (0.471 mL, 2.26 mmol, 1.0 equiv.) was added via syringe and K_2CO_3 (1.56 g, 11.3 mmol, 5.0 equiv.) was added. The mixture was stirred for 15 h at RT. The crude reaction was quenched by ethanol, filtered and evaporated under vacuo. The residue is dissolved in DCM. Then, the organic phase was washed with water and brine. The combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified over silica gel with PE/EtOAc (7/3) and DCM/EtOH (98/2). The compound **1.1al** was obtained with 41% yield (0.28 g, orange oil).

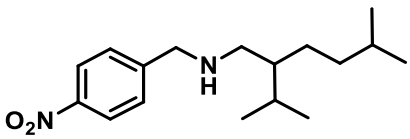
Rf: 0.30 (DCM/MeOH 98/2)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.21 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.7 Hz, 2H), 7.53 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.94-2.33 (m, 2H), 1.63-1.04 (m, 11H), 0.89 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.6 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 148.5 (C), 147.1 (C), 128.7 (2 CH), 123.8 (2 CH), 53.5 (CH_2), 47.7 (CH_2), 39.4 (CH_2), 37.5 (CH_2), 31.0 (CH), 28.1 (CH), 24.9 (CH_2), 22.8 (CH_3), 22.7 (CH_3), 19.8 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{17}H_{29}N_2O_2$: 293.2223, found 293.2236.

Compound 1.1am: 2-isopropyl-5-methyl-*N*-(4-nitrobenzyl)hexan-1-amine



This compound is synthesized in two steps.

To a solution of oxalyl chloride (0.239 mL, 2.26 mmol, 1.2 equiv.) in DCM at -78 °C under nitrogen atmosphere is added dropwise a solution of DMSO (0.265 mL, 3.40 mmol, 1.8 equiv.) in DCM. After 15 min a solution of the 2-isopropyl-5-methylhexan-1-ol (0.357 mL,

1.89 mmol, 1.0 equiv.) in DCM is slowly added dropwise. After 30 min, Et_3N (1.31 mL, 9.45 mmol, 5 equiv.) is added dropwise. The reaction is stirred 30 min at -78 °C then slowly allowed to warm to RT. Then, after extraction with Et_2O, the combined organic phases were washed with $NH_4.HCl_{(aq)}$, brine and dried over MgSO4, filtered and concentrated under reduced pressure. 2-Isopropyl-5-methylhexanal was obtained and used without purification in next step.

(4-Nitrophenyl)methanamine hydrochloride (0.720 g, 3.82 mmol, 2.0 equiv.) was dissolved in MeOH under nitrogen atmosphere and then NaOH (0.070 g, 1.91 mmol, 1.0 equiv.) was added. After 15 min, 2-isopropyl-5-methylhexanal (0.300 g, 1.91 mmol, 1.0 equiv.) was added with 4Å molecular sieves and $NaBH_3CN$ in MeOH (0.240 g, 3.82 mmol, 2.0 equiv.) was added. The reaction is stirred overnight at RT. Then, after filtration, the organic phase is extracted with Et_2O and washed with NaOH, H_2O and brine. The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/EtOH (98/2). The compound **1.1am** was obtained with 47% yield in two steps (0.26 g, orange oil).

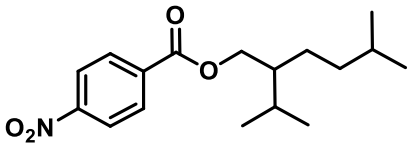
Rf: 0.30 (DCM/MeOH 98/2)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.10 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.48 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 11.7, 5.9 Hz, 1H), 2.48 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 11.7, 6.0 Hz, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.49-1.00 (m, 7H), 0.86-0.54 (m, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 148.8 (C), 147.1 (C), 128.7 (2 CH), 123.7 (2 CH), 53.6 (CH_2), 50.7 (CH_2), 44.7 (CH), 37.2 (CH_2), 28.6 (CH), 28.5 (CH), 26.8 (CH_2), 22.9 (CH_3), 22.7 (CH_3), 19.7 (CH_3), 19.2 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{17}H_{29}N_2O_2$: 293.2223, found 293.2226.

Compound 1.1an: 2-isopropyl-5-methylhexyl 4-nitrobenzoate



To a solution of 2-isopropyl-5-methylhexan-1-ol (0.70 g, 4.6 mmol, 1.0 equiv.), 4-nitrobenzoyl chloride (1.0 g, 5.6 mmol, 1.16 equiv.), DCC (0.70 g, 3.5 mmol, 1.0 equiv.) and DMAP (0.4 g, 3.5 mmol, 0.75 mmol, 1.0 equiv.) were added under nitrogen at 0 °C. The

reaction mixture was stirred for 24 h at RT. The crude was filtered and evaporated. 10 mL of water were added and the crude is separated off by extraction with DCM. The combined organic extracts were dried with MgSO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude reaction was separated by silica gel column chromatography with EtOAc/PE (2/8) as the eluent. The compound **1.1an** was obtained with 78% yield (1.1 g, yellow oil).

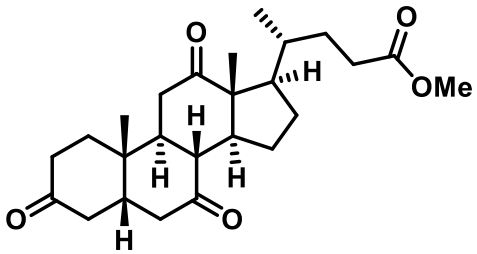
Rf: 0.73 (EtOAc/PE 7/3)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.28 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 8.19 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 2H), 4.37-4.28 (m, 2H), 1.90-1.21 (m, 7H), 0.95 (dd, $^{3}J_{H-H}$ = 6.6, 3.7 Hz, 6H), 0.88 (dd, $^{3}J_{H-H}$ = 6.6, 3.7 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 164.9 (C), 150.6 (C), 136.0 (C), 130.7 (2 CH), 123.5 (2 CH), 67.1 (CH_2), 43.6 (CH), 36.9 (CH_2), 28.8 (CH), 28.4 (CH), 26.1 (CH_2), 22.8 (CH_3), 22.5 (CH_3), 19.7 (CH_3), 19.6 (CH_3).

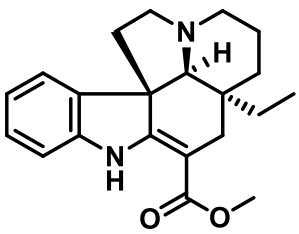
HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{17}H_{25}NNaO_4$: 330.3797, found 330.1686.

Compound 1.1ap: Methyl Dehydrocholate



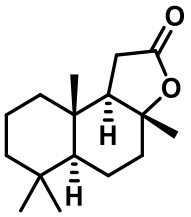
This compound was commercially available (CAS: 7727-82-4)

Compound 1.1aq: Vincadifformine



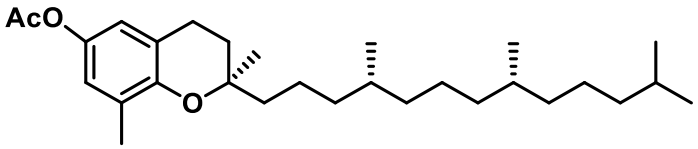
This compound was commercially available (CAS: 3247-10-7)

Compound 1.1ar: Sclareolide



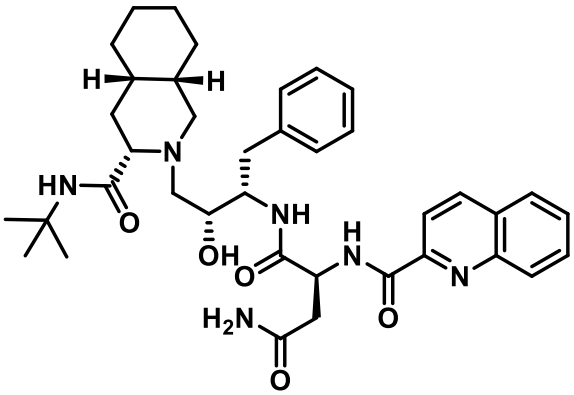
This compound was commercially available (CAS number: 564-20-5).

Compound 1.1as: Tocopherolacetate



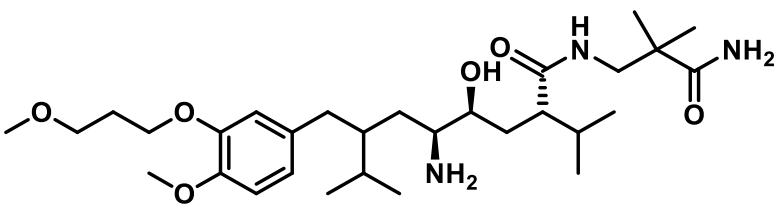
This compound was commercially available (CAS number: 58-95-7).

Compound 1.1au: Saquinavir



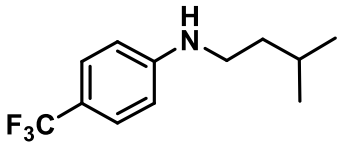
This compound was commercially available (CAS number: 127779-20-8).

Compound 1.1av: Aliskiren



This compound was commercially available (CAS: 173334-57-1)

Compound 1.1ao: N-isopentyl-4-(trifluoromethyl)aniline



4-(Trifluoromethyl)aniline (1.50 g, 9.3 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DMF under nitrogen atmosphere at 0°C and then NaH (0.37 g, 9.3 mmol, 1.0 equiv.) was slowly added. After, 10 min at 0 °C the 1-bromo-3-methylbutane (1.11 mL, 9.3 mmol, 1.0 equiv.) was added via syringe at 0°C. The mixture was stirred for 24 h at RT. The crude reaction was quenched by ethanol and evaporated under vacuo. Then, after extraction with DCM, the organic phases were washed with brine and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude reaction was purified over silica gel with EtOAc/PE (3/7). The compound **1.1ao** was obtained with 27% yield (0.61 g, colorless oil).

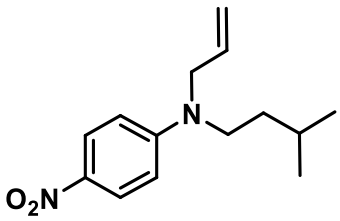
Rf: 0.50 (EtOAc/PE 3/7)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.48 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.5 Hz, 2H), 3.95 (bs, 1H), 3.19 (t, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.3 Hz, 2H), 1.89-1.68 (m, 1H), 1.62-1.44 (m, 2H), 1.05 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.6 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 151.1 (C), 126.6 (q, 3.8 Hz, 2 CH), 125.9 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 270.2 Hz, CF_3), 118.3 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 32.4 Hz, C), 111.7 (2 CH), 41.8 (CH_2), 38.3 (CH_2), 26.0 (CH), 22.5 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{12}H_{17}F_3N$: 232.1309, found 232.1307.

Compound 1.1aw: *N*-allyl-*N*-isopentyl-4-nitroaniline



Allyl bromide (1.8 mL, 21 mmol, 4 equiv.) was added to a solution of K_2CO_3 (7.3 g, 53 mmol, 10 equiv.) and N-isopentyl-4-nitroaniline (1.1 g, 5.0 mmol, 1.0 equiv) in MeCN. The reaction mixture was stirred overnight at reflux. The crude was filtered and solvent was evaporated. Then, after extraction with DCM, the organic phases were washed with brine and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude reaction was purified

over silica gel with EtOAc/PE (2/8). The compound **1.1aw** was obtained with 47% yield (0.588 g, brown oil).

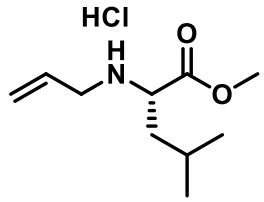
Rf: 0.41 (EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.08 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 5.80 (dtt, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 17.1, 10.3, 4.6 Hz, 1H), 5.20 (ddt, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 10.4 Hz, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 3.0, $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 1.7 Hz, 1H), 5.12(ddt, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 17.2, 3.1, 1.8 Hz, 1H) (2H, m), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.40-3.36 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.55-1.49 (m, 2H), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 152.9 (C), 136.8 (C), 132.0 (2 CH), 126.3 (CH), 116.9 (CH_2), 110.3 (2 CH), 53.2 (CH_2), 49.7 (CH_2), 35.7 (CH_2), 26.3 (CH), 22.6 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{14}H_{21}N_2O_2$: 249.1598, found 249.1593.

Compound 1.1ax: Methyl allyl-*L*-leucinate



To a suspension of L-Leucine (20 mmol) in 30 mL of methanol, thionyl chloride (2 equiv., 40 mmol) was added slowly at 0 °C and stirred for 1 h at room temperature. After the completion of reaction, the reaction mixture was concentrated in vacuo and crystallized in dry diethylether to give the hydrochloride salt of the aminoester.

To a suspension of the ammonium salt (20 mmol) in dichloromethane (50 mL), triethylamine (2.5 equiv., 50 mmol) was added slowly and then 2-nitrobenzenesulfonyl chloride (1.1 equiv., 22 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature. After the completion of reaction (monitored by TLC), mixture was diluted with dichloromethane. Organic layer was washed 3 times with aqueous solution of HCl 1M, one time with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and with brine. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The reaction crude was purified by column chromatography (DCM/MeOH 99/1).

Protected aminoester (20 mmol) was solubilized in DMF (60 mL) then K_2CO_3 (3 equiv., 60 mmol) and allyl bromide (2 equiv., 40 mmol) were added successively. The mixture was stirred overnight and diluted with EtOAc/toluene mixture (2/1). The organic layer was washed 4 times with water. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The reaction crude was purified by column chromatography (EtOAc/PE) to obtain the alkylated sulphonamide as a yellow oil.

To a solution of alkylated sulphonamide (10 mmol) in dry DMF (10 mL), K_2CO_3 (3 equiv., 30 mmol) was added in portion, followed by thiophenol (1.2 equiv., 12 mmol) dropwise at 0 °C. After 3 hours at room temperature, the mixture was diluted with ethyl acetate and extracted 3 times by aqueous solution of HCl (2 M). The aqueous phase was washed with ethyl acetate and neutralized with Na_2CO_3 until pH 9-10. The free amine was extracted with diethyl ether (3 times). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and filtered. Then a solution of $HCl.Et_2O$ (2M) was added in excess at 0 °C to precipitate the amine as hydrochloride ammonium salt and the solvent was remove. The compound **1.1ax** was obtained with 51% yield (0.70 g, white solid).

Rf: 0.65 (EtOAc/PE 2/8)

Mp: 130 °C

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, ppm) δ: 10.00 (s, NH), 9.58 (s, NH), 6.00 – 5.80 (m, 1H), 5.46 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 17.2 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.93 (bs, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 – 3.50 (m, 2H), 1.82 – 1.50 (m, 3H), 0.90 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.1 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ: 169.5 (C), 128.9 (CH), 122.9 (CH_2), 56.7 (CH), 52.9 (CH_3), 47.8 (CH_2), 37.9 (CH_2), 24.2 (CH), 22.9 (CH_3), 21.2 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc for $C_{10}H_{20}NO_2$: 186.1489, found 186.1505

2.2. Superacidic reactions and products characterizations

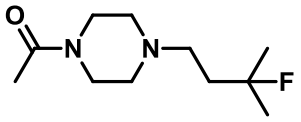
Procedure 1.A:

To a mixture of HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) maintained at -40 °C in a Teflon® flask, was successively added the substrate and the carbon tetrachloride (CCl_4, 1.2 equiv.). The reaction mixture was magnetically stirred at the same temperature for 30 min. A mixture of hydrofluoric acid and pyridine (Olah's reagent) (70/30 w/w) was then added. The mixture was magnetically stirred at the same temperature for 1 hour. The reaction mixture was then neutralized with water/ice and sodium carbonate and then extracted with DCM (X3). The combined organic phases were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The products were isolated by column chromatography over silica gel

Procedure 1.B:

To a mixture of HF/SbF_5 (22 mol% SbF_5) maintained at -20 °C in a Teflon® flask, was successively added the substrate and the carbon tetrachloride (CCl_4, 1.2 equiv.). The reaction mixture was magnetically stirred at the same temperature for 10 min, then the nucleophilic partner was added and the reaction mixture was magnetically stirred at 0 °C during 15 min. The reaction mixture was then neutralized with water/ice and sodium carbonate and then extracted with DCM (X3). The combined organic phases were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The products were isolated by column chromatography over silica gel.

Compound 1.2a: 1-(4-(3-fluoro-3-methylbutyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1a** (160 mg, 0.8 mmol), following the general procedure **1.A** with 6 mL of HF/SbF_5 and 2 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/MeoH (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2a** (121 mg, 69 %) as an orange oil.

Rf*:* 0.62 (DCM/MeOH 94/6)

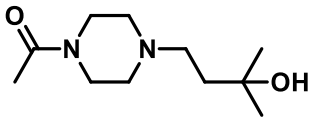
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 3.61 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.45 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.43 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.81 (dm, $^{3}J_{F-H}$ = 19.2 Hz, 2H), 1.36 (d, $^{3}J_{F-H}$ = 21.5 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 169.0 (C), 94.9 (d, $^{1}J_{C-F}$ = 164 Hz, C), 53.5 (CH_2), 53.2 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 6 Hz, CH_2), 52.9 (CH_2), 46.4 (CH_2), 41.5 (CH_2), 38.3 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 22 Hz, CH_2), 27.0 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 23 Hz, 2 CH_3), 21.5 (CH_3).

^{19} F{^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -138.3 (F).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc for $C_{11}H_{22}FN_2O$: 217.1710, found 217.1715.

Compound 1.3a: 1-(4-(3-hydroxy-3-methylbutyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one



This compound was obtained after reaction of substrate **1.2a** (160 mg, 0.81 mmol), following the general procedure **1.A** with 6 mL of HF/SbF_5, the mixture being stirred at -40 °C for 30 min without addition of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/MeOH (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2a** (96 mg, 55%) followed by compound **1.3a** (31 mg, 18%) as an orange oil.

Rf: 0.30 (DCM/MeOH 94/6)

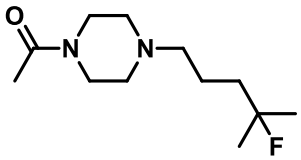
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 5.62 (bs, OH, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.43 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 4.9 Hz, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.47 (dt, $^{3}J_{H-H}$ = 12.5 Hz, $^{3}J_{H-H}$ = 5.0 Hz, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.20 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 168.9 (C), 71.1 (C), 54.9 (CH_2), 53.2 (CH_2), 52.9 (CH_2), 46.2 (CH_2), 41.4 (CH_2), 36.7 (CH_2), 29.6 (2 CH_3), 21.4 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc for $C_{11}H_{23}N_2O_2$: 215.1754, found 215.1758.

Compound 1.2b: 1-(4-(4-fluoro-4-methylpentyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one

---



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1b** (65 mg, 0.3 mmol), following the general procedure **1.A** with 3 mL of HF/SbF_5 and 1 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/MeOH (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2b** (70 mg, 82%) as an orange oil.

Rf*:* 0.75 (DCM/MeOH 9/1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 3.58 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 4.5 Hz, 2H) 3.43 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 5.0 Hz, 2H), 2.35 (m, 6H), 2.04 (s, 3H), 1.69-1.55 (m, 4H), 1.31 (d, $^{3}J_{F-H}$ = 21.4 Hz, 6H).

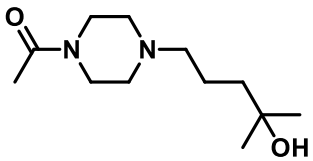
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 168.9 (C), 95.4 (d, $^{1}J_{C-F}$ = 173 Hz, C), 58.5 (CH_2), 53.3 (CH_2), 52.8 (CH_2), 46.3 (CH_2), 41.4 (CH_2), 39.0 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 23 Hz, CH_2), 26.7 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 25 Hz, 2 CH_3), 21.3 (CH_3), 21.3 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 4 Hz, CH_2).

^{19}F{^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -138.5 (F).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc for $C_{12}H_{24}FN_2O$: 231.1867, found 231.1869.

Compound 1.3b : 1-(4-(4-hydroxy-4-methylpentyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one

---



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1b** (210 mg, 0.99 mmol), following the general procedure **1.A**, the mixture being stirred at -40 °C for 30 min. The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/MeOH (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2b** (74 mg, 32%) previously described followed by compound **1.3b** (64 mg, 28%) as an orange oil.

Rf*:* 0.34 (DCM/MeOH 9/1)

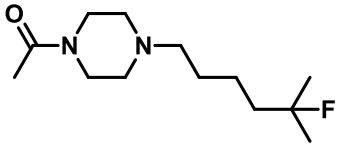
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 4.68 (bs, 1H), 3.59 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 4.8 Hz, 2H) 3.44 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 5.1 Hz, 2H), 2.46-2.37 (m, 4H), 2.34 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 5.9 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.61-1.58 (m, 4H), 1.13 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 168.9 (C), 69.1 (C), 59.1 (CH_2), 53.2 (CH_2), 52.6 (CH_2), 45.8 (CH_2), 42.8 (CH_2), 41.0 (CH_2), 29.6 (2 CH_3), 21.4 (CH_2), 21.3 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc for $C_{12}H_{24}N_2O_2$: 229.1911, found 229.1911.

Compound 1.2c: 1-(4-(5-fluoro-5-methylhexyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one

---



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1c** (120 mg, 0.5 mmol), following the general procedure **1.A** with 3 mL of HF/SbF_5 and 2 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/MeOH (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2c** (101 mg, 63%) as an orange oil.

Rf*:* 0.72 (DCM/MeOH 9/1)

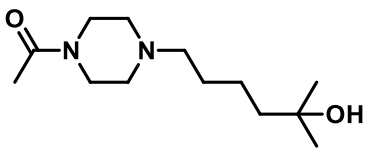
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 3.56 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 5.1 Hz, 2H), 3.42 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 5.1 Hz, 2H), 2.39-2.29 (m, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.66-1.33 (m, 6H), 1.28 (d, $^{3}J_{F-H}$ = 21.5 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 169.0 (C), 95.6 (d, $^{1}J_{C-F}$ = 165 Hz, C), 58.4 (CH_2), 53.4 (CH_2), 52.8 (CH_2), 46.3 (CH_2), 41.4 (CH_2), 41.2 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 21 Hz, CH_2), 27.1 (CH_2), 26.6 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 24 Hz, 2 CH_3), 21.8 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 5 Hz, CH_2), 21.3 (CH_3).

^{19} F{^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -137.7 (F).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc for $C_{13}H_{26}FN_2O$: 245.2024, found 245.2025.

Compound 1.3c : 1-(4-(5-hydroxy-5-methylhexyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1c** (113 mg, 0.5 mmol), following the general procedure **1.A**, the mixture being stirred at -40 °C for 30 min. The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/MeOH (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2c** (20 mg, 16%) followed by compound **1.3c** (40 mg, 33%) as an orange oil.

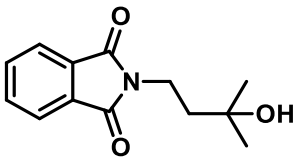
Rf: 0.24 (DCM/MeOH 9/1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 3.59 (t, $^3J_{H\text{-}H}$ = 5.1 Hz, 2H), 3.44 (t, $^3J_{H\text{-}H}$ = 5.0 Hz, 2H), 2.42-2.33 (m, 6H), 2.05 (s, 3H), 1.52-1.42 (m, 4H), 1.40-1.31 (m, 2H), 1.18 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 169.0 (C), 70.9 (C), 58.4 (CH_2), 53.4 (CH_2), 52.8 (CH_2), 46.3 (CH_2), 43.5 (CH_2), 41.4 (CH_2), 29.4 (2 CH_3), 27.2 (CH_2), 22.2 (CH_2), 21.4 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc for $C_{13}H_{26}N_2O_2$: 243.2067, found 243.2075.

Compound 1.2e: 2-(3-hydroxy-3-methylbutyl)isoindoline-1,3-dione



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1e** (180 mg, 0.82 mmol), following the general procedure **1.A** with 6 mL of HF/SbF_5, the mixture being stirred at -40 °C for 30 min without addition of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (1/9) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2e** (180 mg, 93%) as a white solid.

Rf: 0.52 (EtOAc/PE 3/7)

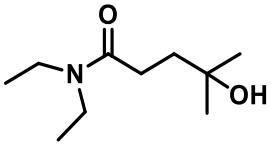
Mp: 68 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.82 (dd, $^3J_{H-H}$ = 5.4, 3.1 Hz, 2H), 7.69 (dd, $^3J_{H-H}$ = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 3.86-3.80 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 3H), 1.30 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 168.6 (2 C), 134.0 (2 CH), 132.3 (2 C), 123.3 (2 CH), 70.0 (C), 41.5 (CH_2), 34.1 (CH_2), 29.5 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$: calc for $C_{13}H_{15}NO_3Na$: 256.0944, found 256.0950.

Compound 1.2f: *N,N*-diethyl-4-hydroxy-4-methylpentanamide



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1f** (176 mg, 1.06 mmol), following the general procedure **1.A** with 6 mL of HF/SbF_5**,** the mixture being stirred at -40 °C for 30 min without addition of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/MeOH (9/1) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2f** (183 mg, 98%) as a white solid.

Rf: 0.28 (DCM/MeOH 9/1)

Mp: 85 °C.

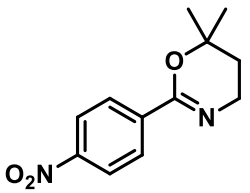
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 3.65 (m, 4H), 3.39 (t, $^3J_{H-H}$ = 8.0 Hz, 1H), 2.39 (t, $^3J_{H-H}$ = 8.0 Hz, 1H), 1.64 (s, 6H), 1.59-1.45 (bs, OH), 1.40 (t, $^3J_{H-H}$ = 8.0 Hz, 3H), 1.33 (t, $^3J_{H-H}$ = 8.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 178.2 (C), 101.1 (C), 48.1 (CH_2), 45.4 (CH_2), 34.2 (CH_2), 30.8 (CH_2), 27.3 (2 CH_3), 12.6 (CH_3), 12.3 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M-OH]^+$: calc for $C_{10}H_{20}NO$: 170.1539, found 170.1540.

Compound 1.2g: 6,6-dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazine

---



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1g** (160 mg, 0.66 mmol), following the general procedure **1.A** with 6 mL of HF/SbF_5, the mixture being stirred at -40 °C for 30

min without addition of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (8/2) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2g** (148 mg, 95%) as a yellow solid.

Rf: 0.75 (EtOAc/PE 3/7)

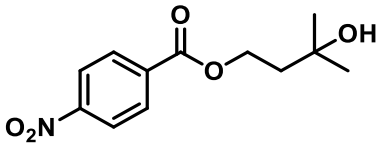
Mp: 122 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.18 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 9.0 Hz, 2H), 8.06 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.9 Hz, 2H), 3.64 (t, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.2 Hz, 2H), 1.77 (t, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.2 Hz, 2H), 1.39 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 153.9 (C), 149.0 (C), 140.5 (C), 128.0 (2 CH), 123.2 (2 CH), 75.3 (C), 41.5 (CH_2), 32.6 (CH_2), 27.7 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$: calc for $C_{12}H_{15}N_2O_3$: 235.1077, found 235.1077.

Compound 1.2h: 3-hydroxy-3-methylbutyl-4-nitrobenzoate



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1h** (219 mg, 0.9 mmol), following the general procedure **1.A** with 6 mL of HF/SbF_5 the mixture being stirred at -40 °C for 30 min without addition of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (8/2) as the eluent, thereby obtaining the compound **1.2h** (190 mg, 81%) as a white solid.

Rf: 0.24 (EtOAc/PE 9/1)

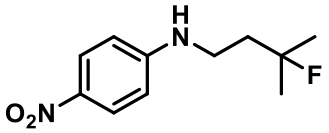
Mp: 66 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.28 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.9 Hz, 2H), 8.18 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 9.0 Hz, 2H), 4.54 (t, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.9 Hz, 2H), 1.99 (t, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.9 Hz, 2H), 1.73 (bs, 1H), 1.32 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 164.9 (C), 150.6 (C), 135.7 (C), 130.8 (2 CH), 123.7 (2 CH), 70.1 (C), 63.0 (CH_2), 41.7 (CH_2), 29.9 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$: calc for $C_{12}H_{15}NO_5Na$: 276.0842, found 276.0847.

Compound 1.2m: *N*-(3-fluoro-3-methylbutyl)-4-nitroaniline



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1m** (202 mg, 1.0 mmol), following the general procedure **1.A** with 2.4 equiv. of CCl_4 at -40 °C with 6 mL of HF/SbF_5 and 2 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (1/9) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2m** (168 mg, 77%) as an orange oil.

Rf: 0.50 (DCM/MeOH 9/1)

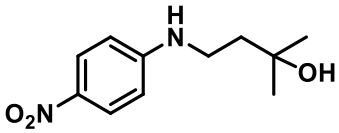
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.07 (d, $^3J_{H-H}$ = 9.1 Hz, 2H), 6.52 (d, $^3J_{H-H}$ = 9.1 Hz, 2H), 4.85 (bs, 1H), 3.38 (app dd, $^3J_{H-H}$ = 12.2, 7.0 Hz, 2H), 1.98 (dt, $^3J_{F-H}$ = 22.0 Hz, $^3J_{H-H}$ = 7.0 Hz, 2H), 1.43 (d, $^3J_{F-H}$ = 22.0 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: : 153.3 (C), 138.1 (C), 126.6 (2 CH), 111.1 (2 CH), 95.6 (d, $^1J_{C-F}$ = 164 Hz, C), 39.6 (d, $^2J_{C-F}$ = 21 Hz, CH_2), 39.2 (d, $^3J_{C-F}$ = 3 Hz, CH_2), 26.9 (d, $^2J_{C-F}$ = 25 Hz, 2 CH_3).

^{19}F{^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -138.0 (F).

HRMS (ESI): m/z $[M+ Na]^+$ calc for $C_{11}H_{15}FN_2O_2Na$: 249.1010, found 249.1011.

Compound 1.3m : 2-methyl-4-((4-nitrophenyl)amino)butan-2-ol



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1m** (113 mg, 0.5 mmol), following the general procedure **1.A** with 2.4 equiv. of CCl_4, the mixture being stirred at -40 °C for 30 min without addition of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (3/7) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2m** (75 mg, 46%) previously described, followed by compound **1.3m** (8 mg, 5%) as an orange oil.

Rf: 0.1 (EtOAc/PE: 3/7)

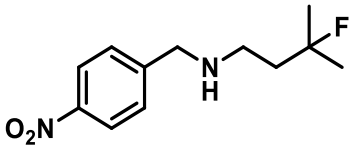
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.07 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 9.1 Hz, 2H), 6.50 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 9.1 Hz, 2H), 5.42 (bs, 1H), 3.35 (m, 2H,), 1.84 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 6.7 Hz, 2H), 1.33 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 153.6 (C), 137.8 (C), 126.6 (2 CH), 111.0 (2 CH), 71.6 (CH_2), 40.8 (CH_2), 40.0 (CH), 30.0 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z [M+ Na]+ calc for $C_{11}H_{16}N_2NaO_3$: 247.1053, found 247.1063.

Compound 1.2n: 3-fluoro-3-methyl-*N*-(4-nitrobenzyl)butan-1-amine

---



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1n** (224 mg, 1.0 mmol), following the general procedure **1.A** with 2.4 equiv. of CCl_4 at -40 °C with 6 mL of HF/SbF_5 and 2 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAC/PE (9/1) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2n** (220 mg, 92%) as an brown oil.

Rf: 0.57 (EtOAc/PE 1/9)

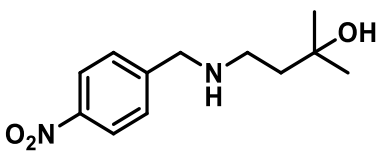
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.16 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.76 (app t, $^{3}J_{H-H}$ = 7.0 Hz, 2H), 1.85 (dt, $^{3}J_{F-H}$ = 22.0 Hz, $^{3}J_{H-H}$ = 7.0 Hz, 2H), 1.51 (s, 1H), 1.35 (d, $^{3}J_{F-H}$ = 21.5 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 148.3 (C), 147.1 (C), 128.7 (2 CH), 123.7 (2 CH), 95.6 (d, $^{1}J_{C-F}$ = 164 Hz, CH), 53.4 (CH_2), 44.8 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 4 Hz, CH_2), 41.2 (d, $^{2}J_{F-H}$ = 22 Hz, CH_2), 27.0 (d, $^{2}J_{F-H}$ = 24 Hz, 2 CH_3).

^{19}F{^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -137.9 (F).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc for $C_{12}H_{18}FN_2O_2$: 241.1347, found 241.1353.

Compound 1.3n: 2-methyl-4-((4-nitrobenzyl)amino)butan-2-ol



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1n** (150 mg, 0.7 mmol), following the general procedure **1.A** with 2.4 equiv of CCl_4, the mixture being stirred at -40 °C for 30 min without addition of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (3/7) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2n** (90 mg, 54%) previously described, followed by compound **1.3n** (19 mg, 11%) as an orange oil.

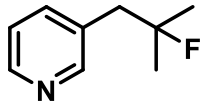
Rf: 0.12 (EtOAc/PE 1/9)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.18 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.05 (bs, 2H), 2.96-2.91 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 2H), 1.21 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 147.4 (C), 146.9 (C), 129.0 (2 CH), 123.9 (2 CH), 71.2 (C), 53.3 (CH_2), 46.0 (CH_2), 40.6 (CH_2), 29.8 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z [M+H]+ calc for $C_{12}H_{19}N_2O_3$: 239.1390, found 239.1393.

Compound 1.2o: 3-(2-fluoro-2-methylpropyl)pyridine



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1o** (140 mg, 1.0 mmol), following the general procedure **1.A** with 2.4 equiv. of CCl_4 at -40 °C with 6 mL of HF/SbF_5 and 2 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (6/4) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2o** (115 mg, 73%) as a yellow oil.

Rf: 0.32 (EtOAc/PE 5/5)

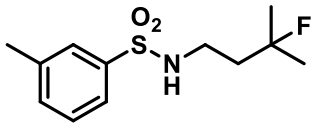
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.58 -8.35 (m, 2H), 7.54 (d, $^3J_{H-H}$ = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, $^3J_{H-H}$ = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 2.86 (d, $^3J_{F-H}$ = 21.4 Hz, 2H), 1.31 (d, $^3J_{F-H}$ = 21.2 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 151.3 (CH), 148.1 (CH), 137.8 (CH), 132.5 (C), 123.2 (CH), 94.8 (d, $^1J_{F-C}$ = 169 Hz, C) 44.6 (d, $^2J_{F-C}$ = 23 Hz, CH_2), 26.6 (d, $^2J_{F-C}$ = 24 Hz, 2 CH_3).

^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -139.6 (F).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc for $C_9H_{13}FN$: 154.1031, found 154.1026.

Compound 1.2p: N-(3-fluoro-3-methylbutyl)-3-methylbenzenesulfonamide



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1p** (220 mg, 0.91 mmol), following the general procedure **1.A** with 2.4 equiv. of CCl_4 at -40 °C with 6 mL of HF/SbF_5 and 2 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (6/4) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2p** (89 mg, 38%) as a yellow oil.

Rf: 0.7 (EtOAc/PE 6/4)

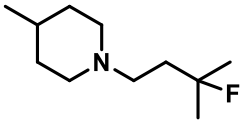
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.68-7.65 (m, 2H), 7.49-7.36 (m, 2H), 4.97 (bs, 1H), 3.09 (dd, $^3J_{H-H}$ = 13.1, 7.1 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.79 (dt, $^3J_{F-H}$ = 21.0 Hz, $^3J_{H-H}$ = 7.1 Hz, 2H), 1.28 (d, $^3J_{F-H}$ = 21.7 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 139.7 (C), 139.5 (C), 133.6 (CH), 129.1 (CH), 127.6 (CH), 124.3 (CH), 95.5 (d, $^1J_{C-F}$ = 167 Hz, C), 40.2 (d, $^2J_{C-F}$ = 22 Hz, CH_2), 39.1 (d, $^3J_{C-F}$ = 4 Hz, CH_2), 26.8 (d, $^2J_{C-F}$ = 24 Hz, 2 CH_3) 21.4 (CH_3).

^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -138.7 (F).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc for $C_{12}H_{18}FNO_2S$: 260.1115, found 260.1116.

Compound 1.2af: 1-(3-fluoro-3-methylbutyl)-4-methylpiperidine



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1af** (178 mg, 1.0 mmol), following the general procedure **1.A** at -40 °C with 6 mL of HF/SbF_5 and 2 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/MeOH (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2af** (80 mg, 43%) as a yellow oil.

Rf: 0.43 (DCM/MeOH 9/1)

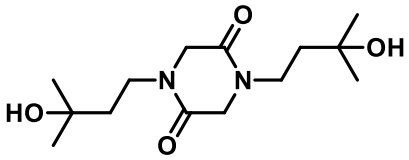
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 3.22 (d, $^3J_{H-H}$ = 11.7 Hz, 2H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.44 (t, $^3J_{H-H}$ = 10.8 Hz, 2H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 4H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.31 (d, $^3J_{F-H}$ = 21.4 Hz, 6H), 0.92 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 93.9 (d, $^1J_{C-F}$ = 167 Hz, C), 53.5 (2 CH_2), 54.2 (d, $^3J_{C-F}$ = 5 Hz, CH_2), 37.7 (d, $^2J_{C-F}$ = 22 Hz, CH_2), 30.9 (2 CH_2), 29.5 (CH), 26.5 (d, $^2J_{C-F}$ = 24 Hz, 2 CH_3), 21.0 (CH_3).

^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -141.5 (F).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc for $C_{11}H_{23}FN$: 188.1809, found 188.1813.

Compound 1.2ah : 1,4-bis(3-hydroxy-3-methylbutyl)piperazine-2,5-dione



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1ah** (150 mg, 0.6 mmol), following the general procedure **1.A** at -40 °C, during 2 h 30. The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/MeOH (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2.ag** (129 mg, 74%) as a white solid.

Mp: 125 °C.

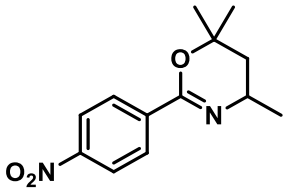
Rf: 0.12 (EtOAc/PE 3/7)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 3.99 (s, 4H), 3.57-3.49 (m, 4H), 2.31 (bs, 2H), 1.75-1.68 (m, 4H), 1.25 (s, 12H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 163.8 (2 C), 69.7 (2 C), 50.2 (2 CH_2), 42.6 (2 CH_2), 39.6 (2 CH_2), 29.7 (4 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$: calc for $C_{14}H_{26}N_2O_4Na$: 309.1785, found 309.1777.

Compound 1.2ai : 4,6,6-trimethyl-2-(4-nitrophenyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazine



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1ai** (290 mg, 1.15 mmol), following the general procedure **1.A** at -40 °C. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2ai** (264 mg, 92 %) as a yellow solid.

Mp: 130 °C.

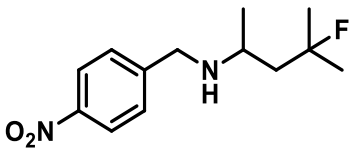
Rf: 0.83 (EtOAc/PE 3/7)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.23-8.17 (m, 2H), 8.13-8.08 (m, 2H), 3.72-3.59 (m, 1H), 1.90 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 13.5, 4.8 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.43-1.38 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.7 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 152.7 (C), 149.0 (C), 140.7 (C), 128.3 (2 CH), 123.2 (2 CH), 75.8 (C), 46.5 (CH), 41.1 (CH_2), 29.9 (CH_3), 26.3 (CH_3), 23.2 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$: calc for $C_{13}H_{17}N_2O_3$: 249.1234, found 249.1243.

Compound 1.2aj: 3-fluoro-3-methyl-*N*-(1-(4-nitrophenyl)ethyl)butan-1-amine



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1aj** (100 mg, 0.42 mmol), following the general procedure **1.A** at -40 °C with 6 mL of HF/SbF_5 and 2 mL of HF/Pyr. The

crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/MeOH (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2aj** (74 mg, 68%) as a yellow oil.

Rf: 0.33 (DCM/MeOH 98/2)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.18 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.5 Hz, 2H), , 3.96 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 14.2 Hz, 1H), 3.84 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 14.2 Hz, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.48 (bs, 1H), 1.90 (app td, $^{3}J_{H-H}$ = 15.8, 7.7 Hz, 1H), 1.60 (dd, $^{3}J_{H-H}$ = 15.01, 4.2 Hz, 1H), 1.38 (d, $^{3}J_{F-H}$ = 21.6 Hz, 3H), 1.33 (d, $^{3}J_{F-H}$ = 17.4 Hz, 3H), 1.15 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 6.2 Hz, 3H).

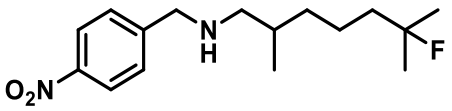
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 148.9 (C), 147.2 (C), 129.0 (2 CH), 123.8 (2 CH), 96.4 (d, $^{1}J_{F-C}$ = 164 Hz, C), 50.4 (CH_2), 49.6 (CH), 47.7 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 21 Hz, CH_2), 28.2 (d, $^{2}J_{F-C}$ = 25 Hz, CH_3), 26.6 (d, $^{2}J_{F-C}$ = 25 Hz, CH_3), 21.5 (CH_3).

^{19}F{^{1}H} NMR (471 MHz, $CDCl_3$, ppm): -137.2 (F).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc for $C_{13}H_{20}FN_2O_2$: 255.1503, found 255.1511.

Compound 1.2ak: 6-fluoro-2,6-dimethyl-*N*-(4-nitrobenzyl)heptan-1-amine

---



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1ak** (90 mg, 0.3 mmol), following the general procedure **1.A** at -40 °C with 6 mL of HF/SbF_5 and 2 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/MeOH (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2ak** (60 mg, 62%) as a brown oil.

Rf: 0.32 (DCM/MeOH 98/2)

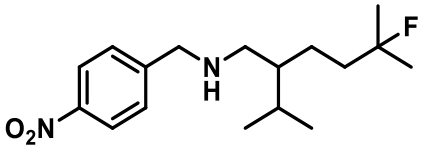
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.18 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.7 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 2,53 (dd, $^{3}J_{H-H}$ = 11.5, 5.9 Hz, 1H), 2.41 (dd, $^{3}J_{H-H}$ = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.66-1.48 (m, 6H), 1.33 (d, $^{3}J_{F-H}$ = 21.5 Hz, 6H), 0.93 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 6.7 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 148.6 (C), 147.2 (C), 128.7 (2 CH), 123.7 (2 CH), 95.8 (d, $^{1}J_{C-F}$ = 164 Hz, C), 56.0 (CH_2), 53.5 (CH_2), 41.8 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 23 Hz, CH_2), 35.2 (CH_2), 33.5 (CH), 26.7 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 25 Hz, CH_3), 26.6 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 25 Hz, CH_3), 21.4 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 5 Hz, CH_2), 18.2 (CH_3).

^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -138.0 (F).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$: calc for $C_{16}H_{25}FN_2O_2$: 297.1972, found 297.1987.

Compound 1.2am: 5-fluoro-2-isopropyl-5-methyl-*N*-(4-nitrobenzyl)hexan-1-amine



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1am** (48 mg, 0.2 mmol), following the general procedure **1.A** at -40 °C with 6 mL of HF/SbF_5 and 2 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (3/7) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2am** (38 mg, 75%) as a brown oil.

Rf: 0.42 (EtOAc/PE 3/7)

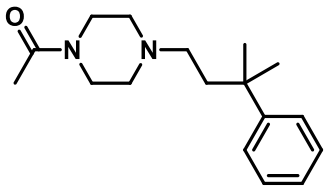
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.21 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.60 (dd, $^3J_{H-H}$ = 11.7, 5.8 Hz, 1H), 2.50 (dd, $^3J_{H-H}$ = 11.7, 6.3 Hz, 1H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.67-1.40 (m, 6H), 1.34 (d, $^3J_{F-H}$ = 21.5 Hz, 6H), 0.89 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.9 Hz, 3H) .

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 148.6 (C), 147.0 (C), 128.6 (2 CH), 123.6 (2 CH), 95.9 (d, $^1J_{C-F}$ = 164 Hz, C) 53.5 (CH_2), 50.5 (CH_2), 44.5 (CH), 39.4 (d, $^2J_{C-F}$ = 23 Hz, CH_2), 28.5 (CH_3), 26.6 (d, $^2J_{C-F}$ = 26 Hz, 2 CH_3), 23.0 (d, $^3J_{C-F}$ = 5 Hz, CH_2), 19.7 (CH_3), 19.3 (CH_3).

^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -138.0 (F).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$: calc for: 311.2129, found 311.2143.

Compound 1.4a: 1-(4-(3-methyl-3-phenylbutyl)piperazin-1-yl)ethanone



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1a** (150 mg, 0.76 mmol), following the general procedure **1.B** with 6 mL of HF/SbF_5 and 3 mL of benzene as nucleophile. The

crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/MeOH (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **1.4a** (153 mg, 73%) as an orange oil.

Rf: 0.54 (DCM/MeOH 97/3)

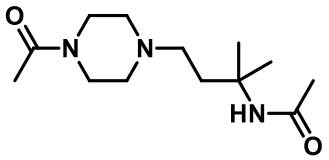
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.35-7.25 (m, 4H), 7.19-7.14 (m, 1H), 3.56 (app t, $^3J_{H-H}$ = 5.0 Hz, 2H) 3.40 (app t, $^3J_{H-H}$ = 5.0 Hz, 2H), 2.31 (m, 4H), 2.12 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.32 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 168.9 (C), 148.8 (C), 128.3 (2 CH), 125.8 (2 CH), 125.7 (CH), 54.7 (CH_2), 53.5 (CH_2), 53.0 (CH_2), 46.3 (CH_2), 41.5 (CH_2), 41.0 (CH_2), 37.0 (C), 29.3 (2 CH_3), 21.4 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$ calc for $C_{17}H_{26}N_2NaO$: 297.1937, found 297.1937

Compound 1.5a: *N*-(4-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-methylbutan-2-yl)acetamide

---



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1a** (200 mg, 1.0 mmol), following the general procedure **1.B** with 6 mL of HF/SbF_5 and 106 µL of acetonitrile (2.0 mmol, 2.0 equiv.) as nucleophile. The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/MeOH (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **1.5a** (210 mg, 81%) as an orange oil.

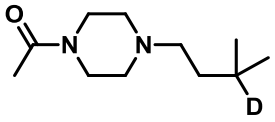
Rf: 0.36 (DCM/MeOH 95/5)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.26 (bs, NH), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 6H), 2.07 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.69 (t, $^3J_{H-H}$ = 6.4 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 169.5 (C), 169.1 (C), 54.2 (CH_2), 53.6 (C), 53.3 (CH_2), 53.0 (CH_2), 46.4 (CH_2), 41.6 (CH_2), 37.0 (CH_2), 26.7 (2 CH_3), 24.7 (CH_3), 21.4 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc for $C_{13}H_{26}N_3O_2$: 256.2020 found 256.2020.

Compound 1.6a: 1-(4-(3-methylbutyl-3-*d*)piperazin-1-yl)ethan-1-one



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1a** (161 mg, 0.8 mmol), following the general procedure **1.B** with 6 mL of HF/SbF_5 with 183 µL (1.6 mmol, 2.0 equiv.) of cyclohexane-d_{12} as nucleophile. The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/MeOH (98/2) as the eluent, thereby obtaining an inseparable mixture of **1.6a**/**1.1a** (9/1) (152 mg, 92%) as an orange oil.

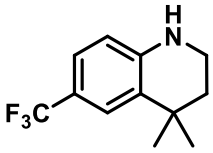
Rf: 0.30 (DCM/MeOH 96/4)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 3.54-3.44 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 2.34- 2.18 (m, 6H), 1.95 (s, 3H), 1.28-1.21 (m, 2H), 0.76 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm): 168.7 (C), 56.3 (CH_2), 53.3 (CH_2), 52.7 (CH_2), 46.1 (CH_2), 41.2 (CH_2), 35.6 (CH_2), 25.9 (t (1: 1: 1), $^1J_{C\text{-}D}$ = 19 Hz, CD), 22.4 (2 CH_3), 21.4 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc for $C_{11}H_{22}DN_2O$: 200.1868, found 200.1873.

Compound 1.2ao: 4,4-dimethyl-6-(trifluoromethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1ao** (215 mg, 0.93 mmol), following the general procedure **1.A** with 6 mL of HF/SbF5 (22 mol% SbF_5)**,** the mixture being stirred at -40 °C for 30 min without addition of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (1/9) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2ao** (169 mg, 80%) as a brown oil.

Rf: 0.40 (EtOAc/PE 1/9)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.43 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.46 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.4 Hz, 1H), 4.24 (bs, 1H), 3.46-3.31 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.32 (s, 6H).

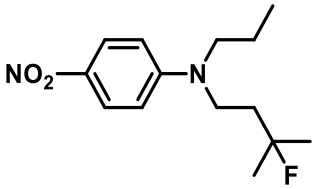
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 146.3 (C), 129.5 (C), 125.5 (q, $^1J_{C-F}$ = 269 Hz, CF_3), 123.9 (q, $^3J_{C-F}$ = 3.8 Hz, CH), 123.4 (q, $^3J_{C-F}$ = 3.8 Hz, CH), 118.1 (q, $^2J_{C-F}$ = 32 Hz, C), 113.4 (CH), 38.2 (CH_2), 36.3 (CH_2), 31.9 (C), 30.50 (CH_3).

^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -60.6.

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$: calc for $C_{12}H_{15}F_3N$: 230.1151, found 230.1157.

Compound 1.2aw: *N*-(3-fluoro-3-methylbutyl)-4-nitro-*N*-propylaniline

---



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1aw** (30 mg, 0.12 mmol), following the general procedure **1.A** with 2 mL of HF/SbF_5 at 0 °C during 15 min. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (1/9) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2aw** (13 mg, 40%) as an orange oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.10 (d, $^3J_{H-H}$ = 9.5 Hz, 2H), 6.57 (d, $^3J_{H-H}$ = 9.5 Hz, 2H), 3.58 – 3.50 (m, 2H), 3.34 – 3.28 (m, 2H), 1.95 – 1.82 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.43 (d, $^3J_{F-H}$ = 21.3 Hz, 6H), 0.98 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.4 Hz, 3H).

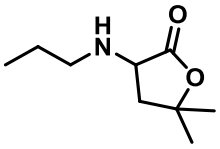
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 152.5 (C), 136.7 (C), 126.6 (2 CH), 110.1 (2 CH), 94.6 (C, d, $^1J_{C-F}$ = 166 Hz), 53.0 (CH_2), 46.4 (d, $^3J_{C-F}$ = 5 Hz CH_2), 37.8 (d, $^2J_{C-F}$ = 24 Hz, CH_3), 26.9 (d, $^2J_{C-F}$ = 24 Hz, CH_3), 20.6 (CH_2), 11.4 (CH_3).

^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -141.9 (F).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc for $C_{14}H_{22F}N_3O_2$: 269,1610 found 269.1610.

Compound 1.2ax: 5,5-dimethyl-3-(propylamino)dihydrofuran-2(3*H*)-one

---



This compound was obtained after reaction of substrate **1.1ax** (40 mg, 0.12 mmol). following the general procedure **1.A** with 2 mL of HF/SbF_5 at 0 °C for 2 h without HF/Pyr and CCl_4. The

crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (1/9) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2ax** (24 mg, 60%) as an orange oil.

Rf: 0.23 (EtOAc/PE 1/9)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 3.72 (dd, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 10.8, 8.5 Hz, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.38 (dd, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 12.5, 8.5 Hz, 1H), 1.88 (dd, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 12.2, 11.1 Hz, 1H), 1.55 – 1.46 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.91 (t, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 176.7 (C), 82.2 (C), 57.9 (CH), 50.2 (CH_2), 42.6 (CH_2), 29.1 (CH_3), 27.6 (CH_3), 23.3 (CH_2), 11.7 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc for $C_9H_{18}NO_2$: 172.1332 found 172.1333.

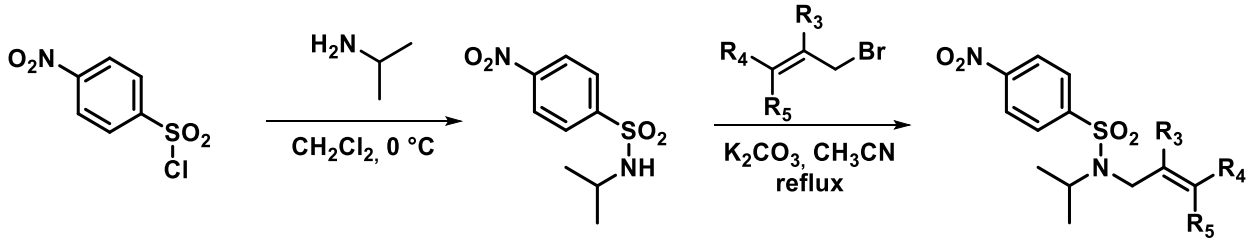
3. Chapter 2

3.1. Synthesis of starting materials

Procedure 2.A:

The corresponding amine (1 or 3 equiv.) was added slowly to a solution of sulfonyl chloride (1 equiv.) in DCM at 0 °C. After stirring 30 min at room temperature, the medium was diluted with DCM and washed 3 times with an aqueous solution of HCl (1 M). The organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo. The obtained sulfonamide was used in the next step without purification.

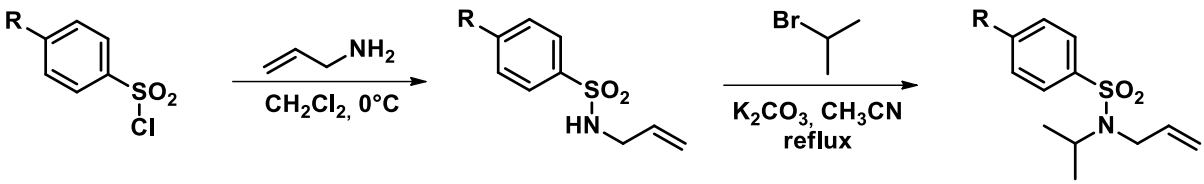
The corresponding allyl (or propagyl) bromide (1.5 equiv.) was added to a solution of sulfonamide (1.0 equiv.) and K_2CO_3 (1.5 equiv.) in acetonitrile and the mixture was refluxed overnight. The reaction medium was filtered over a pad of celite and $MgSO_4$ with Et_2O and evaporated under vacuo. The crude was purified by flash chromatography over silica gel (EtOAc/PE).



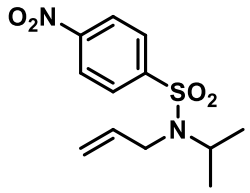
Procedure 2.B

Allylamine (3 equiv.) was added slowly to a solution of sulfonyl chloride (1 equiv.) in dichloromethane at 0 °C. After stirring 2 h at room temperature, the medium was diluted with DCM and washed 3 times with an aqueous solution of HCl (1 M). The organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo. The obtained sulfonamide was used in the next step without purification.

2-Bromopropane (5 equiv.) was added to a solution of sulfonamide (1.0 equiv.) and K_2CO_3 (3 equiv.) in acetonitrile and the mixture was refluxed overnight. The reaction medium was filtered over a pad of celite and $MgSO_4$ with Et_2O and evaporated under vacuo. The crude was purified by flash chromatography over silica gel (EtOAc/PE).


R
SO2
Cl
NH2
CH2Cl2, 0°C
R
SO2
HN
Br
K2CO3, CH3CN
reflux
R
SO2
N

Compound 2.1a: *N-allyl-N-isopropyl-4-nitrobenzenesulfonamide*



The compound **2.1a** was synthesized following the general procedure **2.A** with 86% yield (1.22 g, yellow solid).

Rf: 0.70 (EtOAc/PE 1/9)

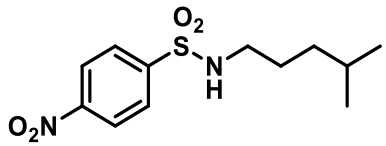
Mp: 60 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.33 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 9.0 Hz, 2H), 8.00 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 9.0 Hz, 2H), 5.79 (ddt, $^3J_{H\text{-}H}$ = 17.1, 10.2, 6.1 Hz, 1H), 5.24 (app dq, $^3J_{H\text{-}H}$ = 17.1 Hz, $^3J_{H\text{-}H}$ = 1.4 Hz, 1H), 5.14 (app dq, $^3J_{H\text{-}H}$ = = 10.2 Hz, $^2J_{H\text{-}H}$ = 1.3 Hz, 1H), 4.16 (hept, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.8 Hz, 1H), 3.85 (dt, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.1 Hz, $^4J_{H\text{-}H}$ = 1.4 Hz, 2H), 1.11 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 149.8 (C), 147.3 (C), 135.5 (CH), 128.2 (2 CH), 124.3 (2 CH), 117.8 (CH_2), 50.4 (CH), 45.7 (CH_2), 21.3 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{12}H_{16}N_2NaO_4S$: 307.0723, found 307.0732.

Compound 2.1b : *N*-(4-methylpentyl)-4-nitrobenzenesulfonamide

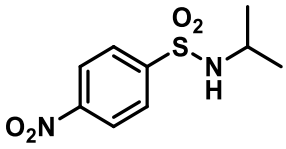


4-nitrobenzenesulfonamide (1.50 g , 7.4 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DMF under nitrogen atmosphere at 0°C and then NaH (0.44 g, 11.1 mmol, 1.5 equiv.) was slowly added. After, 10 min at 0 °C the 1-bromo-4-methylpentane (2.15 mL, 14.8 mmol, 2.0 equiv.) was added via syringe at 0°C. The mixture was stirred for 3 h at RT. The crude reaction was quenched by ethanol and evaporated under vacuo. Then, after extraction with DCM, the organic phases were washed with brine and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The compound **2.1b** was obtained with 10% yield (0.21 g, white solid). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[58]

Rf*:* 0.30 (EtOAc/PE 1/9)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.36 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 8.06 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 4.90 (t, $^3J_{H-H}$ = 6.0 Hz, 1H), 2.98 (td, $^3J_{H-H}$ = 7.2, 6.1 Hz, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 3H), 1.18 – 1.07 (m, 2H), 0.81 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.6 Hz, 6H).

Compound 2.1c : *N*-isopropyl-4-nitrobenzenesulfonamide

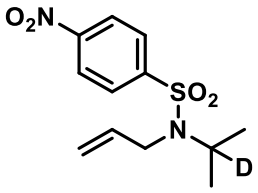


Isopropylamine (9.3 mL, 0.11 mol, 3.0 equiv.) was added slowly to a solution of 4-nitrosulfonyl chloride (8.0 g, 36.1 mmol, 1.0 equiv.) in DCM at 0 °C. After stirring 1 h at room temperature, the medium was diluted with DCM and washed 3 times with an aqueous solution of HCl (1 M). The organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo. The compound **2.1c** was obtained with 85% yield (7.5 g, white solid). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[186]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.36 (d, $^3J_{H-H}$ = 9.0 Hz, 2H), 8.07 (d, $^3J_{H-H}$ = 9.0 Hz, 1H), 4.61 (d, $^3J_{H-H}$ = 7.7 Hz, 1H), 3.56 (m, $^3J_{H-H}$ = 6.5 Hz, 1H), 1.12 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.5 Hz, 3H).

Compound 2.1d: *N*-allyl-4-nitro-*N*-(propan-2-yl-2-*d*)benzenesulfonamide

---



Propan-2-d-2-ol (1.02 mL, 12.9 mmol, 1.0 equiv.) was added to a solution of methanesulfonyl chloride (0.99 mL, 12.9 mmol, 1.0 equiv.) and Et_3N (2.13 mL, 17.8 mmol, 3.0 equiv.) in DCM. After stirring 2 h at room temperature, the medium was diluted with DCM and washed 3 times with an aqueous solution of HCl (1 M). The organic layer was washed with brine, dried over MgSO4, filtered and concentrated under vacuo. The obtained sulfonate was used in the next step without purification.

---

[186] Saidykhan, A.; Bowen, R. D.; Gallagher, R. T.; Martin, W. H. C. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (1), 66–68.

4-nitrobenzenesulfonamide (2.9 g, 14.2 mmol, 1.5 equiv.) and KOH (0.79 g, 14.2 mmol, 1.5 equiv.) were added to a solution of DMF at 120 °C. After stirring 30 min at 120 °C, propan-2-yl-2-d methanesulfonate (1.7 g, 12.2 mmol, 1.0 equiv.) diluted in DMF was added. The mixture was stirred 1 h and then cooled and quench with H_20. The organic layer was washed with Et_2O, water and brine, dried over MgSO4, filtered and concentrated under vacuo. The crude was purified by flash chromatography over silica gel (EtOAc/PE 1/9). The corresponding sulfonamide was obtained with 40% yield in two steps (1.3 g, white solid).

Allylbromide (0.35 mL, 4.1 mmol, 2.0 equiv.) was added to a solution of 4-nitro-N-(propan-2-yl-2-d)benzenesulfonamide (0.50 g, 2.0 mmol, 1.0 equiv.) and K_2CO_3 (0.84 g, 6.1 mmol, 3 equiv.) in acetonitrile and the mixture was refluxed overnight. The reaction medium was filtered over a pad of celite and $MgSO_4$ with Et_2O and evaporated under vacuo. The crude was purified by flash chromatography over silica gel (EtOAc/PE 1/9). The compound **2.1d** was obtained with 70% yield (410 mg, white solid).

Rf: 0.70 (EtOAc/PE 1/9)

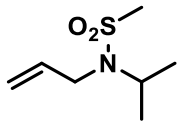
Mp: 60 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.33 (d, $^3J_{H-H}$ = 9.0 Hz, 2H), 8.00 (d, $^3J_{H-H}$ = 9.0 Hz, 2H), 5.80 (ddt, $^3J_{H-H}$ = 17.0, 10.2, 6.1 Hz, 1H), 5.25 (app dq, $^3J_{H-H}$ = 17.1 Hz, $^2J_{H-H}$ = 1.5 Hz, 1H), 5.15 (app dq, $^3J_{H-H}$ = 10.2 Hz, $^2J_{H-H}$ = 1.3 Hz, 1H), 3.86 (dt, $^3J_{H-H}$ = 6.1, $^4J_{H-H}$ = 1.4 Hz, 2H), 1.11 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 149.9 (C), 147.4 (C), 135.6 (CH), 128.3 (2 CH), 124.4 (2 CH), 118.0 (CH_2), 50.2 (t (1: 1: 1), $^1J_{C-D}$ = 19 Hz, CD), 45.8 (CH_2), 21.3 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{12}H_{15}DN_2NaO_4S$: 308.0785, found 308.0791.

Compound 2.1e: *N*-allyl-*N*-isopropylmethanesulfonamide



The compound **2.1e** was synthesized following the general procedure **2.A** with 60% yield (0.48 g, colorless oil).

Rf: 0.60 (EtOAc/PE 2/8)

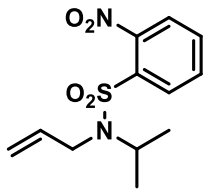
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 5.86 (ddt, $^3J_{H-H}$ = 17.1, 10.1, 6.2 Hz, 1H), 5.27 (app dq, $^3J_{H-H}$ = 17.1 Hz, $^2J_{H-H}$ = 1.2 Hz, 1H), 5.17 (app dq, $^3J_{H-H}$ = 10.1 Hz, $^2J_{H-H}$ 1.2 Hz, 1H), 4.10 (hept, $^3J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 1H), 3.80 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.2 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.22 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 135.8 (CH), 117.8 (CH_2), 49.8 (CH), 45.4 (CH_2), 40.8 (CH_3), 21.7 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_7H_{15}NNaO_2S$: 200.0716, found 200.0722.

Compound 2.1f: *N*-allyl-*N*-isopropyl-2-nitrobenzenesulfonamide

---



The compound **2.1f** was synthesized following the general procedure **2.A** with 94% yield (1.33 g, yellow solid).

Rf: 0.70 (EtOAc/PE 3/7)

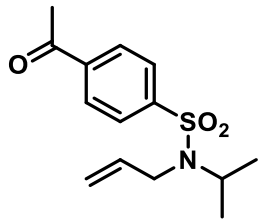
Mp: 66 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.05 (m, 1H), 7.74 – 7.55 (m, 3H), 5.83 (ddt, $^3J_{H-H}$ = 17.2, 10.2, 6.1 Hz, 1H), 5.20 (app dq, $^3J_{H-H}$ = 17.2 Hz, $^2J_{H-H}$ = 1.5 Hz, 1H), 5.08 (app dq, $^3J_{H-H}$ = 10.2 Hz, $^2J_{H-H}$ = 1.3 Hz, 1H), 4.18 (hept, $^3J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 1H), 3.91 (dt, $^3J_{H-H}$ = 6.1 Hz, $^4J_{H-H}$ = 1.5 Hz, 2H), 1.18 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 148.1 (C), 136.2 (CH), 134.4 (C), 133.4 (CH), 131.7 (CH), 131.3 (CH), 124.3 (CH), 117.4 (CH_2), 50.5 (CH), 45.8 (CH_2), 21.5 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{12}H_{16}N_2NaO_4S$: 307.0723, found 307.0729.

Compound 2.1g: 4-acetyl-*N*-allyl-N-isopropylbenzenesulfonamide



The compound **2.1g** was synthesized following the general procedure **2.B** with 26% yield (300 mg, yellow solid).

Rf: 0.30 (EtOAc/PE 2/8)

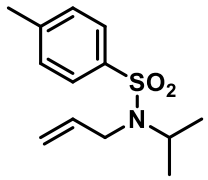
Mp: 72 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.04 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.3 Hz, 2H), 7.91 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.2 Hz, 2H), 5.82 (ddt, $^3J_{H-H}$ = 16.6, 10.4, 6.1 Hz, 1H), 5.23 (d, $^3J_{H-H}$ = 17.1 Hz, 1H), 5.12 (d, $^3J_{H-H}$ = 10.2 Hz, 1H), 4.15 (hept, $^3J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 1H), 3.83 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.0 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.08 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 197.0 (C), 145.4 (C), 139.8 (C), 136.1 (CH), 129.0 (2 CH), 127.4 (2 CH), 117.4 (CH_2), 50.2 (CH), 45.7 (CH_2), 27.0 (CH_3), 21.4 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{14}H_{19}NNaO_3S$: 304.0978, found 304.0988.

Compound 2.1h *N*-allyl-*N*-isopropyl-4-methylbenzenesulfonamide



The compound **2.1h** was synthesized following the general procedure **2.B** with 86% yield (300 mg, colorless oil).

Rf: 0.30 (EtOAc/PE 2/8)

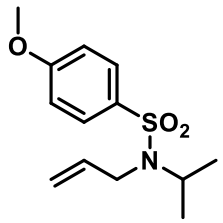
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.70 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, $^3J_{H-H}$ = 7.9 Hz, 2H), 5.86 (ddt, $^3J_{H-H}$ = 17.1, 10.2, 6.0 Hz, 1H), 5.21 (app dq, $^3J_{H-H}$ = 17.2 Hz, $^2J_{H-H}$ = 1.5 Hz, 1H), 5.10 (app dq, $^3J_{H-H}$ = 10.2 Hz, $^2J_{H-H}$ = 1.4 Hz, 1H), 4.12 (hept, $^3J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 1H), 3.80 (dt, $^3J_{H-H}$ = 6.0 Hz, $^4J_{H-H}$ = 1.5 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.06 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 143.0 (C), 138.5 (C), 136.8 (CH), 129.7 (2 CH), 127.2 (2 CH), 116.8 (CH_2), 49.8 (CH), 45.5 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.29 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{13}H_{19}NNaO_2S$: 276.1029, found 276.1035.

Compound 2.1i: *N*-allyl-*N*-isopropyl-4-methoxybenzenesulfonamide

---



The compound **2.1i** was synthesized following the general procedure **2.B** with 24% yield (340 mg, yellow solid).

Rf: 0.30 (EtOAc/PE 2/8)

Mp: 60 °C

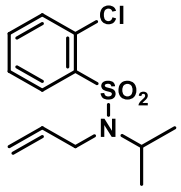
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.75 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 6.95 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 5.86 (ddt, $^{3}J_{H-H}$ = 17.1, 10.2, 6.0 Hz, 1H), 5.22 (app dq, $^{3}J_{H-H}$ = 17.2 Hz, $^{2}J_{H-H}$ 1.5 Hz, 1H), 5.10 (app dq, $^{3}J_{H-H}$ = 10.2 Hz , $^{2}J_{H-H}$ = 1.3 Hz, 1H), 4.11 (hept, $^{3}J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (dt, $^{3}J_{H-H}$ = 6.0 Hz, $^{2}J_{H-H}$ = 1.4 Hz, 2H), 1.06 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 162.6 (C), 136.8 (CH), 133.2 (C), 129.2 (2 CH), 116.8 (CH_2), 114.2 (2 CH), 55.7 (CH_3), 49.7 (CH), 45.5 (CH_2), 21.3 (2 CH_3).

HRMS-ESI$^+$ (m/z): found $[M+Na]^+$ 292.0988, calc'd $C_{13}H_{19}NNaO_3S$ requires 292.0978.

Compound 2.1j: *N*-allyl-2-chloro-*N*-isopropylbenzenesulfonamide

---



The compound **2.1j** was synthesized following the general procedure **2.B** with 52% yield (0.60 g, yellow solid).

Rf: 0.30 (EtOAc/PE 2/8)

Mp: 80 °C

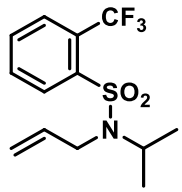
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.13 (dd, $^{3}J_{H-H}$ = 7.9 Hz, $^{4}J_{H-H}$ = 1.5 Hz, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 2H), 7.37 (ddd, $^{3}J_{H-H}$ = 7.9, 7.1 Hz, $^{4}J_{H-H}$ = 1.7 Hz, 1H), 5.84 (ddt, $^{3}J_{H-H}$ = 17.2, 10.2, 6.1 Hz, 1H), 5.18 (app dq, $^{3}J_{H-H}$ = 17.2 Hz, $^{2}J_{H-H}$ = 1.4 Hz, 1H), 5.04 (app dq, $^{3}J_{H-H}$ = 10.2 Hz, $^{2}J_{H-H}$ = 1.3 Hz, 1H), 4.09 (hept, $^{3}J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 1H), 3.96 (dt, $^{3}J_{H-H}$ = 6.0 Hz, $^{4}J_{H-H}$ = 1.4 Hz, 2H), 1.15 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 138.5 (C), 136.8 (CH), 133.4 (CH), 132.5 (CH), 132.2 (C), 132.0 (CH), 116.8 (CH_2), 49.8 (CH_3), 45.9 (CH_2), 21.5 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{12}H_{16}ClNNaO_2S$: 296.0482, found 296.0491.

Compound 2.1k: *N*-allyl-*N*-isopropyl-2-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide

---



The compound **2.1k** was synthesized following the general procedure **2.A** with 87% yield (1.5 g, yellow solid).

Rf: 0.30 (EtOAc/PE 2/8)

Mp: 65 °C

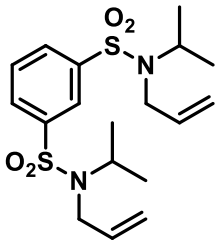
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.18 – 8.08 (m, 1H), 7.96 – 7.80 (m, 1H), 7.73 – 7.59 (m, 2H), 5.83 (ddt, $^{3}J_{H-H}$ = 17.2, 10.2, 6.2 Hz, 1H), 5.16 (app dq, $^{3}J_{H-H}$ = 17.2 Hz, $^{2}J_{H-H}$ = 1.4 Hz, 1H), 5.05 (app dq, $^{3}J_{H-H}$ = 10.2 Hz, $^{2}J_{H-H}$ = 1.4 Hz, 1H), 4.16 (hept, $^{3}J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 1H), 3.90 (dt, $^{3}J_{H-H}$ = 6.2 Hz, $^{4}J_{H-H}$ = 1.4 Hz, 2H), 1.18 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 139.9 (C), 136.4 (CH), 132.4 (CH), 132.0 (CH), 131.7 (CH), 128.1 (q, $^{3}J_{C-F}$ = 6 Hz, CH), 127.9 (q, $^{2}J_{C-F}$ = 33 Hz, C), 122.7 (q, $^{1}J_{C-F}$ = 274 Hz, CF_3), 117.1 (CH_2), 50.0 (CH_2), 45.7 (CH_2), 21.4 (2 CH_3).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -57.8 (CF_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{13}H_{16}F_3NNaO_2S$: 330.0746, found 330.0761.

Compound 2.1l: N^1,N^3-diallyl-N^1,N^3-diisopropylbenzene-1,3-disulfonamide



The compound **2.1l** was synthesized following a two steps strategy.

Iso-propylamine (0.46 mL, 5.45 mmol, 5.0 equiv.) was added dropwise to a solution of benzene-1,3-disulfonyl dichloride (300 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) in dry dichloromethane (15 mL) at 0 °C and the mixture was stirred 4 h at room temperature. The reaction medium was diluted with dichloromethane, washed twice with aqueous HCl (2 M) and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under vacuo to give the desired N^1,N^3-diisopropylbenzene-1,3-disulfonamide. This compound was used in the next step without purification.

The sulfonamide (0.35 g, 1.1 mmol, 1.0 equiv.) was solubilized in MeCN (20 mL) and K_2CO_3 (0.46 g, 3.8 mmol, 3.0 equiv.) was added at 0 °C, and then allyl bromide (0.38 mL, 4.4 mmol, 1.2 equiv.) was added. The solution was stirred overnight at reflux. The mixture was hydrolized with water and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under vacuo. The crude was purified by flash chromatography (EtOAc/PE) to give the amide **2.1i** (0.32 g, 73%) as a yellow oil.

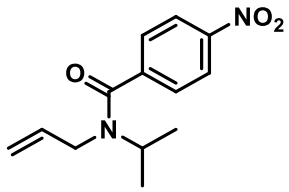
Rf: 0.41 (EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.26 (t, $^4J_{H\text{-}H}$ = 1.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.8 Hz, $^4J_{H\text{-}H}$ = 1.8 Hz, 2H), 7.62 (t, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.8 Hz, 1H), 5.81 (ddt, $^3J_{H\text{-}H}$ = 17.1, 10.2, 6.1 Hz, 2H), 5.25 (app dq, $^3J_{H\text{-}H}$ = 17.1 Hz, $^2J_{H\text{-}H}$ = 1.5 Hz, 2H), 5.15 (app dq, $^3J_{H\text{-}H}$ = 10.2 Hz, $^2J_{H\text{-}H}$ = 1.3 Hz, 2H), 4.14 (hept, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.8 Hz, 2H), 3.83 (dt, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.1 Hz, $^2J_{H\text{-}H}$ = 1.4 Hz, 4H), 1.08 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.8 Hz, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 142.9 (2 C), 135.9 (2 CH), 130.4 (2 CH), 130.0 (CH), 125.8 (CH), 117.8 (2 CH_2), 50.3 (2 CH), 45.7 (2 CH_2), 21.4 (4 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{18}H_{28}N_2NaO_4S_2$: 423.1383, found 423.1372.

Compound 2.1m: *N*-allyl-*N*-isopropyl-4-nitrobenzamide



The compound **2.1m** was synthesized following a two steps strategy.

Iso-propylamine (0.83 mL, 9.6 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise to a solution of 4-nitrobenzoyl chloride (1.48 g, 8.0 mmol, 1.0 equiv.) in dry dichloromethane (20 mL) at 0 °C. Then, triethylamine (1.7 mL, 12.0 mmol, 1.5 equiv.) was added at 0 °C and the mixture was stirred 4 h at room temperature. The reaction medium was diluted with dichloromethane, washed twice with aqueous HCl (2 M) and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under vacuo to give the desired amide. This compound was used in the next step without purification.

The amide (1.60 g, 7.7 mmol, 1.0 equiv.) was solubilized in dry DMF (20 mL) and NaH (60% in mineral oil) (0.37 g, 9.2 mmol, 1.2 equiv.) was added portionwise at 0 °C, and after 15 min, allyl bromide (0.80 mL, 9.2 mmol, 1.2 equiv.) was added. The solution was stirred overnight at room temperature. The mixture was hydrolized with water and extracted with diethyl ether (x3). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under vacuo. The crude was purified by flash chromatography (EtOAc/PE 2/8 to 4/6) to give the amide **2.1m** (mixture of rotamers) (1.13 g, 55%) as a yellow oil.

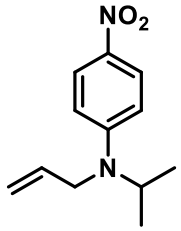
Rf: 0.25 (Eluent: EtOAc/PE 3/7)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, ppm) δ: 8.29 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.1 Hz, 2H), 6.03 – 5.64 (m, 1H), 5.32 – 4.93 (m, 2H), 4.04 – 3.92 (m, 2H), 3.80 – 3.54 (m, 1H), 1.29 – 0.94 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO, ppm) δ: 168.2 (C), 147.5 (C), 143.6 (C), 135.3 (CH), 127.3 (2 CH), 123.9 (2 CH), 115.7 (CH_2), 50.3 (CH), 42.1 (CH_2), 20.7 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{13}H_{16}N_2NaO_3$: 271.1053, found 271.1061.

Compound 2.1n: *N*-allyl-*N*-isopropyl-4-nitroaniline



The compound **2.1n** was synthesized following a two steps strategy.

4-Nitroaniline (1.00 g, 7.2 mmol, 1.0 equiv.) and acetone (1.6 mL, 21.7 mmol, 3.0 equiv.) were mixed in 20 mL of 1,2-dichloroethane. Acetic acid glacial (0.83 mL, 14.5 mmol, 2.0 equiv.) and $NaBH(OAc)_3$ (1.84 g, 8.7 mmol, 1.2 equiv.) were added successively at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 24 h and hydrolized with an aqueous solution of NaOH 10%. The aqueous layer was extracted thrice with EtOAc, and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under vacuo. The crude was purified by flash column chromatography (EtOAc/PE 0/1 to 3/7) to give 0.81 g (62%) of *N*-isopropyle-4-nitroaniline as a yellow solid.

N-Isopropyle-4-nitroaniline (0.79 g, 4.4 mmol, 1.0 equiv.) was mixed with allyl bromide (0.42 mL, 4.8 mmol, 1.1 equiv.), K_2CO_3 (0.73 g, 5.3 mmol, 1.2 equiv.) and catalytic amount of KI in 15 mL of acetonitrile. Then, the mixture was refluxed overnight, and distilled water was added. The aqueous layer was extracted thrice with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under vacuo. The crude was purified by flash column chromatography (EtOAc/PE 2/8) to give 0.25 g (25%) of **2.1n** as an orange oil.

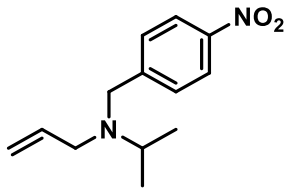
Rf: 0.50 (EtOAc/PE 1/9)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.09 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 9.5 Hz, 2H), 6.66 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 9.5 Hz, 2H), 5.85 (ddt, $^3J_{H\text{-}H}$ = 17.2, 10.5, 4.3 Hz, 1H), 5.20 (app dq, $^3J_{H\text{-}H}$ = 10.2 Hz, $^2J_{H\text{-}H}$ = 1.5 Hz, 2H), 4.25 (app dq, $^3J_{H\text{-}H}$ = 17.2 Hz, $^2J_{H\text{-}H}$ = 1.3 Hz, 1H), 4.19 (hept, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.7 Hz, 1H), 3.92 (dt, $^3J_{H\text{-}H}$ = 4.1, 2.0 Hz, 2H), 1.25 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.6 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 153.5 (C), 136.9 (C), 134.2 (CH), 126.3 (2 CH), 116.7 (CH_2), 111.1 (2 CH), 48.8 (CH), 46.6 (CH_2), 20.1 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{12}H_{16}N_2NaO_2$: 243.1104, found 243.1112.

Compound 2.1o: *N*-isopropyl-*N*-(4-nitrobenzyl)prop-2-en-1-amine



The compound **2.1o** was synthesized following a two steps strategy.

2-Bromopropane (0.64 mL, 6.4 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise to a solution of 4-nitrobenzylamine chloride (1.0 g, 5.3 mmol, 1.0 equiv.) in dry MeCN (25 mL) at 0 °C. Then, K_2CO_3 (2.2 g, 16.0 mmol, 3.0 equiv.) was added at 0 °C and the mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction medium was diluted with dichloromethane, washed twice with aqueous HCl (2M) and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under vacuo to give the desired amine. This compound was used in the next step without purification.

The amine (0.50 g, 2.6 mmol, 1.0 equiv.) was solubilized in dry MeCN (20 mL) and K_2CO_3 (1.1 g, 7.7 mmol, 3.0 equiv.) was added and after 15 min, allyl bromide (0.44 mL, 5.2 mmol, 2.0 equiv.) was added. The solution was stirred overnight at reflux. The reaction medium was filtered over a pad of celite and solvent evaporated under vacuo. The crude was purified by flash chromatography (EtOAc/PE 2/8 to 4/6) to give the amide **2.1o** (0.49 g, 39% (two steps)) as a yellow oil.

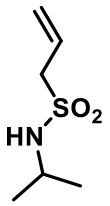
Rf: 0.15 (Eluent: EtOAc/PE 3/7)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.15 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.9 Hz, 2H), 5.78 (ddt, $^3J_{H\text{-}H}$ = 17.0, 10.1, 6.2 Hz, 1H), 5.17 (app dq, $^3J_{H\text{-}H}$ = 17.2 Hz, $^2J_{H\text{-}H}$ = 1.6 Hz, 1H), 5.06 (app dq, $^3J_{H\text{-}H}$ = 10.1, $^2J_{H\text{-}H}$ = 3.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.06 (dt, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.2 Hz, $^2J_{H\text{-}H}$ = 1.4 Hz, 2H), 2.95 (hept, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.6 Hz, 1H), 1.03 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.6 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 149.7 (C), 147.0 (C), 137.2 (CH), 129.0 (2 CH), 123.5 (2 CH), 116.9 (CH_2), 53.1 (CH_2), 52.8 (CH_2), 50.0 (CH), 18.1 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{13}H_{19}N_2O_2$: 235.1452, found 235.1441.

Compound 2.1p: *N*-isopropylprop-2-ene-1-sulfonamide



Iso-propylamine (2.0 mL, 23.3 mmol, 3 equiv.) was added slowly to a solution of sulfonyl chloride (1.1 g, 7.78 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (20 mL) at 0 °C. After stirring overnight at room temperature, the medium was diluted with DCM and washed thrice with an aqueous solution of HCl (2 M). The organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo. The compound **2.1p** was obtained after purification on flash chromatography over silica gel (EtOAc/PE 2/8) with 32% yield (400 mg, colorless oil).

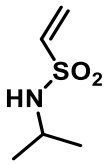
Rf : 0.45 (EtOAC/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 5.93 (ddt, $^3J_{H\text{-}H}$ = 17.4, 10.2, 7.4 Hz, 1H), 5.49 – 5.34 (m, 2H), 3.96 (bs, NH), 3.74 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.3 Hz, 2H), 3.64 (m, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.5 Hz, 1H), 1.24 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.5 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 126.4 (CH), 123.8 (CH_2), 58.3 (CH_2), 46.7 (CH), 24.5 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_6H_{13}NNaO_2S$: 186.0562, found 186.0559.

Compound 2.1q: *N*-isopropylethenesulfonamide

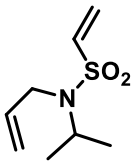


Iso-propylamine (2.5 mL, 29.4 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise to a solution of 2-chloroethanesulfonyl chloride (2.6 mL, 2.45 mmol, 1.0 equiv.) in dry dichloromethane (50 mL) at 0 °C. Then, triethylamine (10.5 mL, 72.5 mmol, 3.5 equiv.) was added at 0 °C and the mixture was stirred 3 h at room temperature. The reaction medium was diluted with dichloromethane, washed twice with aqueous HCl (2 M) and brine. The organic layer was

dried over $MgSO_4$ and evaporated under vacuo to give the desired **2.1q** as colourless oil (3.2 g, 87%). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[187]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 6.53 (dd, $^3J_{H-H}$ = 16.5, 9.9 Hz, 1H), 6.25 (d, $^3J_{H-H}$ = 16.5 Hz, 1H), 5.91 (d, $^3J_{H-H}$ = 9.9 Hz, 1H), 4.15 (bs, 1H), 3.53 (hept, $^3J_{H-H}$ = 6.6 Hz, 1H), 1.22 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.5 Hz, 6H).

Compound 2.1r: *N*-allyl-*N*-isopropylethenesulfonamide



Iso-propylamine (2.5 mL, 29.4 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise to a solution of 2-chloroethanesulfonyl chloride (2.6 mL, 2.45 mmol, 1.0 equiv.) in dry dichloromethane (50 mL) at 0 °C. Then, triethylamine (10.5 mL, 72.5 mmol, 3.5 equiv.) was added at 0 °C and the mixture was stirred 3 h at room temperature. The reaction medium was diluted with dichloromethane, washed twice with aqueous HCl (2 M) and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, c and evaporated under vacuo to give the desired N-isopropylethenesulfonamide as colourless oil (3.2 g, 87%). This compound was used in the next step without purification.

The sulfonamide (1.2 g, 8.0 mmol, 1.0 equiv.) was solubilized in MeCN (20 mL). K_2CO_3 (3.3 g, 24.0 mmol, 3 equiv.) and allyl bromide (1.4 mL, 16.0 mmol, 2 equiv.) were successively added. The solution was stirred overnight at reflux. The reaction medium was filtered over a pad of celite and solvent evaporated under vacuo. The crude was purified by filtration on silica (EtOAc/PE 6/4) to give the sulfonamide **2.1r** (1.4 g, 92%) as a colorless oil. The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[187]187

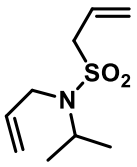
Rf: 0.50 (EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 6.42 (dd, $^3J_{H-H}$ = 16.5, 9.8 Hz, 1H), 6.19 (d, $^3J_{H-H}$ = 16.5 Hz, 1H), 5.93 – 5.81 (m, 2H), 5.25 (app dq, $^3J_{H-H}$ = 17.1 Hz, $^2J_{H-H}$ = 1.5 Hz, 1H), 5.14 (app dq, $^3J_{H-H}$ = 10.2 Hz, $^2J_{H-H}$ = 1.3 Hz, 1H), 4.05 (hept, $^3J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 1H), 3.75 (dt, $^3J_{H-H}$ = 6.1 Hz, $^2J_{H-H}$ = 1.4 Hz, 2H), 1.20 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 6H).

---

[187] Niu, B.; Xie, P.; Wang, M.; Wang, Y.; Zhao, W.; Pittman, C. U.; Zhou, A. *Mol. Divers.* **2015**, *19* (3), 447–458.

Compound 2.1s: *N*-allyl-*N*-isopropylprop-2-ene-1-sulfonamide



The compound **2.1p** (0.25 g, 1.7 mmol, 1.0 equiv.) was solubilized in MeCN (20 mL). K_2CO_3 (0.70 g, 5.0 mmol, 3 equiv.) and allyl bromide (0.29 mL, 3.36 mmol, 2 equiv.) were successively added. The solution was stirred overnight at reflux. The reaction medium was filtered over a pad of celite and solvent evaporated under vacuo. The crude was purified by filtration on silica (EtOAc/PE 2/8) to give the sulfonamide **2.1s** (0.34 g, 96%) as a colorless oil.

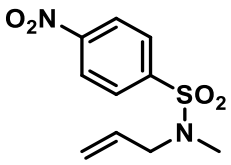
Rf : 0.70 (EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 5.95-5.75 (m, 2H), 5.40 – 5.30 (m, 2H), 5.24 (app dq, $^3J_{H\text{-}H}$ = 17.1, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (app dd, *J* = 10.2, 1.2 Hz, 1H), 4.03 (hept, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.8 Hz, 1H), 3.80 (dt, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.3 Hz, $^2J_{H\text{-}H}$ = 1.3 Hz, 2H), 3.67 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.3 Hz, 2H), 1.21 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 136.4 (CH), 126.4 (CH), 123.3 (CH_2), 117.6 (CH_2), 58.3 (CH_2), 50.2 (CH), 45.8 (CH_2), 22.0 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_9H_{17}NNaO_2S$: 204.1052, found 204.1053.

Compound 2.1t: *N*-allyl-*N*-methyl-4-nitrobenzenesulfonamide



N-methyl-*N*-allylamine (0.81 mL, 8.5 mmol, 1.0 equiv.) was added slowly to a solution 4-nosyl-sulfonyl chloride (1.9 g , 8.5 mmol, 1.0 equiv.) and Et_3N (1.3 mL, 8.5 mmol, 1.0 equiv.) in DCM at 0 °C. After stirring 60 min at room temperature, the medium was diluted with DCM and washed 3 times with an aqueous solution of HCl (1 M). The organic layer was washed with brine, dried over MgSO4, filtered and concentrated under vacuo. The crude was purified by flash chromatography over silica gel (EtOAc/PE 1/9). The compound **2.1t** was obtain with 84% yield (2.14 g, yellow solid).

Rf: 0.85 (EtOAc/PE 2/8)

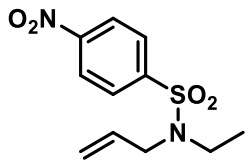
Mp: 70 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.38 (d, $^3J_{H-H}$ = 9.0 Hz, 2H), 7.99 (d, $^3J_{H-H}$ = 9.0 Hz, 2H), 5.69 (ddt, $^3J_{H-H}$ = 16.7, 10.4, 6.3 Hz, 1H), 5.26 – 5.15 (m, 2H), 3.72 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.3 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 150.2 (C), 143.9 (C), 131.8 (CH), 128.7 (2 CH), 124.5 (2 CH), 120.0 (CH_2), 53.1 (CH_2), 34.3 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{10}H_{12}N_2NaO_4S$: 279.0410, found 279.0420.

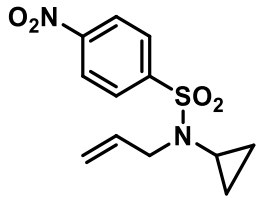
Compound 2.1u: *N*-allyl-*N*-ethyl-4-nitrobenzenesulfonamide



The compound **2.1u** was synthesized following the general procedure **2.B** using iodoethane instead of 2-bromopropane with 93% yield (0.52 g, yellow solid). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[188]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.32 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 7.98 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 5.62 (ddt, $^3J_{H-H}$ = 17.0, 10.1, 6.3 Hz, 1H), 5.21 – 5.12 (m, 2H), 3.85 (dt, $^3J_{H-H}$ = 6.3 Hz, $^4J_{H-H}$ = 1.3 Hz, 2H), 3.25 (q, $^3J_{H-H}$ = 7.1 Hz, 2H), 1.08 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.2 Hz, 3H).

Compound 2.1v: *N*-allyl-*N*-cyclopropyl-4-nitrobenzenesulfonamide



The compound **2.1v** was synthesized following the general procedure **2.A** with 79% yield (1.9 g, yellow solid).

Rf: 0.80 (EtOAc/PE 2/8)

[188] Dong, X.; Sang, R.; Wang, Q.; Tang, X.-Y.; Shi, M. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19* (50), 16910–16915.

Mp: 85 °C

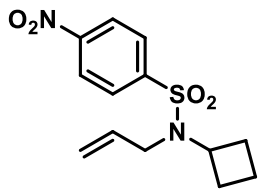
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.37 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.9 Hz, 2H), 8.05 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.9 Hz, 2H), 5.70 (ddt, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 16.6, 10.1, 6.5 Hz, 1H), 5.23 (app dq, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 17.0 Hz, $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 1.4 Hz, 1H), 5.15 (app dq, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 10.1 Hz, $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 1.2 Hz, 1H), 3.90 (dt, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.5 Hz, $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 1.3 Hz, 2H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 0.96 – 0.69 (m, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 150.2 (C), 144.9 (C), 132.4 (CH), 129.1 (2 CH), 124.3 (2 CH), 119.4 (CH_2), 53.8 (CH), 30.1 (CH_2), 7.8 (2 CH_2).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{12}H_{14}N_2NaO_4S$: 305.0566, found 305.0575.

Compound 2.1w: *N*-allyl-*N*-cyclobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide

---



The compound **2.1w** was synthesized following the general procedure **2.A** with 69% yield (0.64 g, yellow solid).

Rf: 0.40 (EtOAc/PE 1/9)

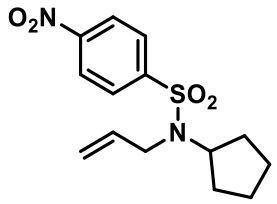
Mp: 79 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.30 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 7.0 Hz, 2H), 7.95 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 7.6 Hz, 2H), 5.82 – 5.63 (m, 1H), 5.20 (dm, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 17.1 Hz, 1H), 5.11 (dm, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 10.2 Hz, 1H), 4.19 (quint, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.7 Hz, 1H), 3.86 (dm, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 5.5, 2H), 2.13 – 1.94 (m, 4H), 1.71 – 1.44 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 149.9 (C), 146.4 (C), 134.4 (CH), 128.3 (2 CH), 124.3 (2 CH), 117.6 (CH_2), 52.4 (CH), 47.3 (CH_2), 29.3 (2 CH_2), 14.9 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{13}H_{16}N_2NaO_4S$: 319.0723, found 319.0739.

Compound 2.1x: *N*-allyl-*N*-cyclopentyl-4-nitrobenzenesulfonamide



The compound **2.1x** was synthesized following the general procedure **2.A** with 36% yield (0.27 g, yellow solid).

Rf : 0.80 (EtOAc/PE 2/8)

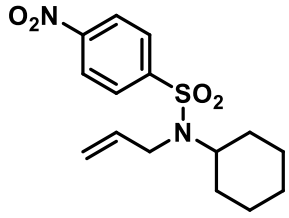
Mp : 79 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.33 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.9 Hz, 2H), 8.01 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.9 Hz, 2H), 5.82 (ddt, $^3J_{H\text{-}H}$ = 17.1, 10.3, 5.7 Hz, 1H), 5.25 (app dq, $^3J_{H\text{-}H}$ = 17.1 Hz, $^2J_{H\text{-}H}$ = 1.5 Hz, 1H), 5.16 (app dq, $^3J_{H\text{-}H}$ = 10.2 Hz, $^2J_{H\text{-}H}$ = 1.4 Hz, 1H), 4.33 – 4.10 (m, 1H), 3.82 (bd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 5.7 Hz, 2H), 1.76 – 1.37 (m, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 149.9 (C), 147.0 (C), 135.4 (CH), 128.5 (2 CH), 124.4 (2 CH), 117.6 (CH_2), 59.7 (CH), 46.6 (CH_2), 29.6 (CH_2), 23.5 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{14}H_{18}N_2NaO_4S$: 311.1073, found 311.1060.

Compound 2.1y: *N*-allyl-*N*-cyclohexyl-4-nitrobenzenesulfonamide



The compound **2.1y** was synthesized following the general procedure **2.A** with 77% yield (0.79 g, yellow solid).

Rf: 0.50 (EtOAc/PE 1/9)

Mp: 86 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.29 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.9 Hz, 2H), 7.98 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.9 Hz, 2H), 5.72 (ddt, $^3J_{H\text{-}H}$ = 17.1, 10.2, 6.1 Hz, 2H), 5.19 (app dq, $^3J_{H\text{-}H}$ = 17.2 Hz, $^2J_{H\text{-}H}$ = 1.5 Hz, 1H), 5.08 (app

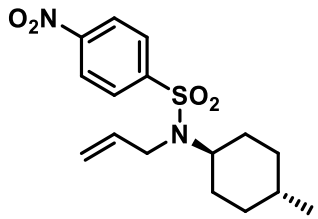
dq, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 10.2 Hz, $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 1.3 Hz, 1H), 3.85 (dt, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.1 Hz, $^{2}J_{H\text{-}H}$ 1.4 Hz, 2H), 3.67 (tt, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 11.9, 3.6 Hz, 1H), 1.71 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 13.3 Hz, 2H), 1.59 – 1.52 (m, 3H), 1.39 (m, 2H), 1.27 – 1.13 (m, 2H), 1.02 – 0.79 (m, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 149.7 (C), 147.6 (C), 135.6 (CH), 128.1 (2 CH), 124.3 (2 CH), 117.7 (CH_2), 58.7 (CH), 46.5 (CH), 31.8 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.1 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{15}H_{20}N_2NaO_4S$: 347.1036, found 347.1047.

Compound 2.1z: *N*-allyl-*N*-((1*r*,4r)-4-methylcyclohexyl)-4-nitrobenzenesulfonamide

---



The compound **2.1z** was synthesized following the general procedure **2.A** with 74% yield (0.78 g, yellow solid).

Rf: 0.60 (EtOAc/PE 1/9)

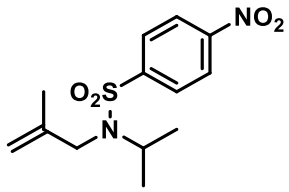
Mp: 90 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.28 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 9.0 Hz, 2H), 7.97 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 9.0 Hz, 2H), 5.71 (ddt, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 17.1, 10.2, 6.1 Hz, 1H), 5.18 (app dq, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 17.2 Hz, $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 1.5 Hz, 1H), 5.07 (app dq, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 10.2 Hz, $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 1.3 Hz, 1H), 3.83 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.1 Hz, 2H), 3.64 (tt, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 11.8, 4.0 Hz, 1H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.57 – 1.37 (m, 2H), 1.27 – 1.12 (m, 1H), 0.93 (m, 1H), 0.79 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 149.7 (C), 147.5 (C), 135.6 (CH), 128.1 (2 CH), 124.2 (2 CH), 117.6 (CH_2), 58.5 (CH_2), 46.4 (CH), 34.4 (CH), 31.6 (CH_2), 31.3 (CH_3), 21.9 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{16}H_{22}N_2NaO_4S$: 361.1192, found 361.1204.

Compound 2.1aa: *N*-isopropyl-*N*-(2-methylallyl)-4-nitrobenzenesulfonamide



The compound **2.1aa** was synthesized following the general procedure **2.A** with 96% yield (0.86 g, yellow solid).

Rf: 0.80 (EtOAc/PE 2/8)

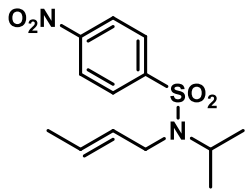
Mp: 67 °C

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.34 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.5 Hz, 2H), 7.99 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.5 Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.11 (hept, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.09 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 149.9 (C), 147.1 (C), 142.3 (C), 128.3 (2 CH), 124.4 (2 CH), 113.9 (CH_2), 50.8 (CH), 49.6 (CH_2), 20.9 (2 CH_3), 20.0 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{13}H_{18}N_2NaO_4S$: 321.0879, found 321.0886.

Compound 2.1ab: (*E*)-*N*-(but-2-en-1-yl)-*N*-isopropyl-4-nitrobenzenesulfonamide



The compound **2.1ab** was synthesized following the general procedure **2.A** with 98% yield (0.89 g, yellow oil). It was obtained as a mixture of isomers observed by ^{1}H NMR (trans/cis 85/15).

Rf: 0.75 (EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.32 (m, $2H_{trans}$ and $2H_{cis}$), 7.98 (m, $2H_{trans}$ and $2H_{cis}$), 5.66 (dq, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 13.1, 6.5 Hz, $1H_{trans}$), 5.56 – 5.50 (m, $1H_{cis}$), 5.40 – 5.30 (m, $1H_{trans}$ and $1H_{cis}$), 4.20 – 4.09 (m, $1H_{trans}$ and $1H_{cis}$), 3.90 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.5 Hz, $2H_{cis}$), 3.80 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.5 Hz, $2H_{trans}$), 1.69

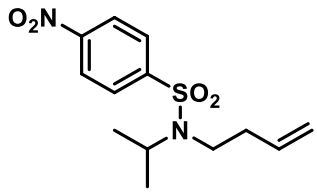
(dd, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.5, 1.4 Hz, 3H_{cis}), 1.65 (dd, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.5, $^{4}J_{H\text{-}H}$ = 1.4 Hz, 3H_{trans}), 1.11 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.8 Hz, 6H_{trans} and 6H_{cis}).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 149.8 (C_{trans}), 147.7 (C_{trans}), 129.6 (CH_{trans}), 128.3 (2 CH_{trans}), 128.1 (CH_{trans}), 124.3 (2 CH_{trans}), 50.4 (CH_{trans}), 45.6 (CH_{2trans}), 21.5 (CH_{3trans}), 17.7 (CH_{3trans}).

HRMS (ESI): m/z [M+Na]$^{+}$, calc for $C_{13}H_{18}N_2NaO_4S$: 321.0879, found 321.0890.

Compound 2.1ac: *N*-(but-3-en-1-yl)-*N*-isopropyl-4-nitrobenzenesulfonamide

---



The compound **2.1ac** was synthesized following the general procedure **2.A** with 33% yield (0.52 g, yellow solid).

Rf : 0.50 (EtOAc/PE 2/8)

Mp: 66 °C

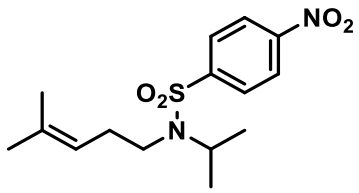
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.34 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 9.0 Hz, 2H), 8.01 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 9.0 Hz, 2H), 5.75 (ddt, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 17.1, 10.3, 6.8 Hz, 1H), 5.20 – 5.04 (m, 2H), 4.11 (hept, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.8 Hz, 1H), 3.21 – 3.13 (m, 2H), 2.48 – 2.38 (m, 2H), 1.09 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 149.9 (C), 147.2 (C), 134.6 (CH), 128.3 (2 CH), 124.5 (CH), 117.4 (2 CH_2), 50.3 (CH), 42.9 (CH_2), 36.4 (CH_2), 21.4 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z [M+Na]$^{+}$, calc for $C_{13}H_{18}N_2NaO_4S$: 321.0879, found 321.0894.

Compound 2.1ad : *N*-isopropyl-*N*-(4-methylpent-3-en-1-yl)-4-nitrobenzenesulfonamide

---



The compound **2.1ad** was synthesized following the general procedure **2.A** with 19% yield (0.20 g, yellow solid).

Rf : 0.65 (EtOAc/PE 2/8)

Mp : 70 °C

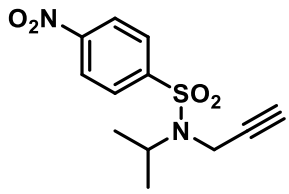
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.99 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 2H), 5.03 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.3 Hz, 1H), 4.21 – 3.94 (m, 1H), 3.12 – 2.93 (m, 2H), 2.35 – 2.22 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.05 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 149.7 (C), 147.1 (C), 134.8 (C), 128.1 (2 CH), 124.3 (2 CH), 119.9 (CH), 50.1 (CH), 42.9 (CH_2), 30.9 (CH_2), 25.7 (CH_3), 21.2 (2 CH_3), 17.9 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z [M- C_3H_8]$^-$, calc for $C_{12}H_{15}N_2O_4S$: 283.0758, found 283.0762.

Compound 2.1ae: *N*-isopropyl-4-nitro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide

---



The compound **2.1ae** was synthesized following the general procedure **2.A** with 90% yield (0.76 g, orange solid).

Rf: 0.50 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

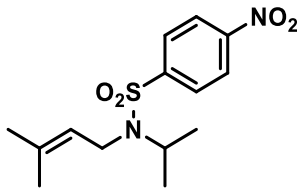
Mp: 63 °C

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.33 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 2H), 8.11 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 2H), 4.18 (hept, $^3J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 1H), 4.14 (d, $^3J_{H-H}$ = 2.4 Hz, 2H), 2.16 (t, $^3J_{H-H}$ = 2.4 Hz, 1H), 1.17 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 150.0 (C), 146.8 (C), 128.8 (2 CH), 124.2 (2 CH), 79.5 (C), 73.2 (CH), 50.6 (CH), 31.6 (CH_2), 21.1 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z [M+Na]$^+$, calc for $C_{12}H_{14}N_2NaO_4S$: 305.0567, found 305.0576.

Compound 2.1af: *N*-isopropyl-*N*-(3-methylbut-2-en-1-yl)-4-nitrobenzenesulfonamide



The compound **2.1af** was synthesized following the general procedure **2.A** with 56% yield (0.52 g, yellow solid).

Rf: 0.85 (EtOAc/PE 2/8)

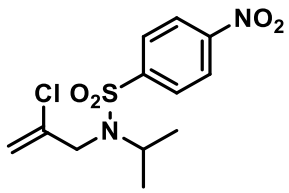
Mp: 70 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.32 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.8 Hz, 2H), 7.97 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.8 Hz, 2H), 5.03 (t, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.6 Hz, 1H), 4.17 (hept, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.8 Hz, 1H), 3.84 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.6 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.11 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 149.8 (C), 147.9 (C), 135.2 (C), 128.2 (2 CH), 124.3 (2 CH), 121.8 (CH), 50.2 (CH), 41.1 (CH_2), 25.8 (CH_3), 21.5 (2 CH_3), 18.0 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{14}H_{20}N_2NaO_4S$: 335.1036, found 335.1049.

Compound 2.1ag: *N*-(2-chloroallyl)-*N*-isopropyl-4-nitrobenzenesulfonamide



The compound **2.1ag** was synthesized following the general procedure **2.A** with 87% yield (0.83 g, yellow solid).

Rf: 0.60 (EtOAc/PE 2/8)

Mp: 79 °C

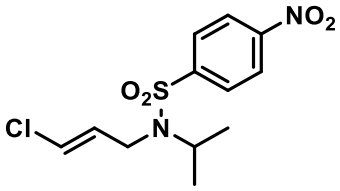
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.34 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.7 Hz, 2H), 8.02 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.7 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.23 – 4.11 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 1.11 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 150.1 (C), 146.7 (C), 138.3 (C), 128.5 (2 CH), 124.5 (2 CH), 115.3 (CH_2), 51.0 (CH), 48.8 (CH_2), 21.1 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{12}H_{15}ClN_2NaO_4S$: 341.0333, found 341.0339.

Compound 2.1ah: *N*-(3-chloroallyl)-*N*-isopropyl-4-nitrobenzenesulfonamide

---



The compound **2.1ah** was synthesized following the general procedure **2.A** with 93% yield (0.89 g, yellow solid). It was obtained as a mixture of isomers observed by ^{1}H NMR (1/1).

Rf: 0.65 (EtOAc/PE 2/8)

Mp: 80 °C

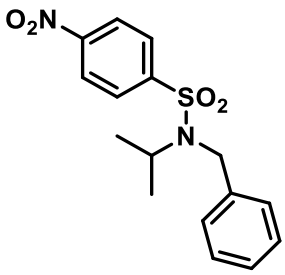
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.35 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.9 Hz, 2H), 8.01 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.9 Hz, 2H), 6.11 (dt, $^3J_{H\text{-}H}$ = 13.2, 1.2 Hz, 1H), 5.91 (dt, $^3J_{H\text{-}H}$ = 13.4, 7.0 Hz, 1H), 4.21 (hept, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.1 Hz, $^3J_{H\text{-}H}$ = 1.8 Hz, 2H), 1.10 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 150.0 (C), 147.2 (C), 130.3 (CH), 128.3 (2 CH), 124.5 (2 CH), 112.4 (CH), 50.4 (CH), 42.6 (CH_2), 21.4 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{12}H_{15}ClN_2NaO_4S$: 341.0333, found 341.0340.

Compound 2.1ai: *N*-benzyl-*N*-isopropyl-4-nitrobenzenesulfonamide

---



Benzyl bromide (1.0 equiv.) was added to a solution of N-isopropyl-4nitrobenzenesulfonamide (1.0 equiv.) and K_2CO_3 (3.0 equiv.) in acetonitrile and the mixture was refluxed overnight. The reaction medium was filtered over a pad of celite and $MgSO_4$ with Et_2O and evaporated under vacuo. The crude was purified by flash chromatography

over silica gel (EtOAc/PE 1/9). The compound **2.1ai** was obtain with 98 % yield (2.14 g, yellow solid).

Rf: 0.40 (EtOAc/PE 1/9)

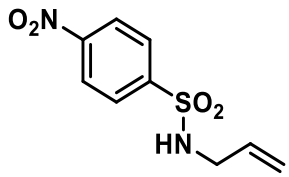
Mp: 110 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.29 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 7.90 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 7.44 – 7.19 (m, 5H), 4.42 (s, 3H), 4.22 (hept, $^3J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 1H), 1.04 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 149.8 (C), 147.3 (C), 137.7 (C), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 124.4 (CH), 50.9 (CH), 47.1 (CH_2), 21.56 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{16}H_{18}N_2NaO_4S$: 357.0879, found 357.0895.

Compound 2.1aj: *N*-allyl-4-nitrobenzenesulfonamide

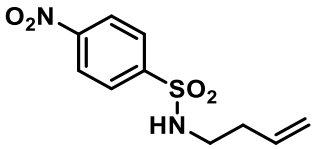


Prop-2-en-1-amine (8.5 mL, 88.2 mmol, 4 equiv.) was slowly added to a solution of 4-nitrosulfonyl chloride (5 g, 22.0 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane at 0 °C. After stirring 1 h at room temperature, the medium was diluted with DCM and washed thrice with an aqueous solution of HCl (2 M). The organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo. The compound **2.2aj** was obtained with 84% yield (4.5 g, yellow solid). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[189]

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.37 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 1H), 8.06 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 1H), 5.71 (ddt, $^3J_{H-H}$ = 17.0, 10.2, 5.8 Hz, 1H), 5.18 (app dq, $^3J_{H-H}$ = 17.1 Hz, $^2J_{H-H}$ = 1.3 Hz, 1H), 5.14 (app dq, $^3J_{H-H}$ = 10.2 Hz, $^2J_{H-H}$ = 1.2 Hz, 1H), 4.67 (t, $^3J_{H-H}$ = 5.9 Hz, 1H), 3.69 (tt, $^3J_{H-H}$ = 6.0, $^4J_{H-H}$ = 1.5 Hz, 2H).

[189] Zhang, X.; Cao, B.; Yu, S.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (24), 4047–4050.

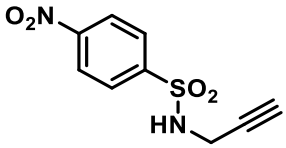
Compound 2.1ak: *N*-(but-3-en-1-yl)-4-nitrobenzenesulfonamide



But-3-en-1-amine.HCl (0.50 g, 4.6 mmol, 1.2 equiv.) was slowly added to a solution of 4-nitrosulfonyl chloride (0.86 g, 3.9 mmol, 1.0 equiv.) in dichloromethane at 0 °C. After stirring 1 h at room temperature, the medium was diluted with DCM and washed thrice with an aqueous solution of HCl (2 M). The organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo. The compound **2.1ak** was obtained with 82% yield (0.82 g, yellow solid). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[190]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.37 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 8.05 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 5.62 (ddt, $^3J_{H-H}$ = 17.1, 10.3, 6.9 Hz, 1H), 5.17 – 4.96 (m, 2H), 4.65 (t, $^3J_{H-H}$ = 6.1 Hz, 1H), 3.10 (q, $^3J_{H-H}$ = 6.6 Hz, 2H), 2.25 (app qt, $^3J_{H-H}$ = 6.7 Hz, $^4J_{H-H}$ = 1.3 Hz, 2H).

Compound 2.1al: 4-nitro-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide

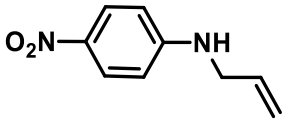


The compound **2.1al** was synthesized following the general procedure **2.B** without addition of 2-bromopropane. The product was obtained with quantitative yield (1.0 g, yellow solid). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[191]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.38 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 8.10 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 4.80 (bs, 1H), 3.96 (dd, $^3J_{H-H}$ = 6.1, 2.5 Hz, 1H), 2.09 (t, $^3J_{H-H}$ = 2.5 Hz, 2H).

[190] Carballo, R. M.; Valdomir, G.; Purino, M.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010* (12), 2304–2313.
[191] James, T.; Simpson, I.; Grant, J. A.; Sridharan, V.; Nelson, A. *Org. Lett.* **2013**, *15* (23), 6094–6097.

Compound 2.1am: *N*-allyl-4-nitroaniline



The compound **2.1am** was synthetized in three steps.

Di-tert-butyl dicarbonate (4.7 g, 21.8 mmol, 1.5 equiv.) was added to a solution of 4-nitroaniline (2.0 g, 14.5 mmol, 1.0 equiv.) and DMAP (88 mg, 0.72 mmol, 0.05 equiv.) in THF . After stirring 12 h at 70 °C, the solvent was evaporated and mixture diluted with EtOAc and then extracted with EtOAC (3x). The organic layer was washed with brine, dried over MgSO4, filtered and concentrated under vacuo. The obtained aniline was used in next step without purification.

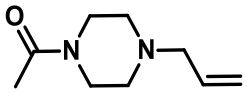
The previous aniline (3.4 g, 14.5 mmol, 1.0 equiv.) was solubilized in solution of MeCN (30 mL). K_2CO_3 (5.9 g, 43.0 mmol, 3.0 equiv.) and allyl bromide (2.5 mL, 29.0 mmol, 2 equiv.) were successively added. The solution was stirred overnight at reflux. The reaction medium was filtered over a pad of celite and solvent evaporated under vacuo. The obtained aniline was used in next step without purification.

The obtained aniline (4.0 g, 14.5 mmol, 1.0 equiv.) was solubilized in solution of DCM (80 mL), TFA (25 mL) was added. After stirring 1 h at RT, the mixture was quench on cold $NaHCO_3$(aq.). The organic layer was washed with brine, dried over MgSO4, filtered and concentrated under vacuo. The crude was purified by flash chromatography over silica gel (EtOAc/PE 1/9). The compound **2.1am** was obtained with 61% yield in three steps (1.58 g, yellow solid).The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[192]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.06 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 9.2 Hz, 2H), 6.54 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 9.2 Hz, 2H), 5.89 (ddt, $^3J_{H\text{-}H}$ = 17.2, 10.4, 5.2 Hz, 1H), 5.27 (app dq, $^3J_{H\text{-}H}$ = 17.2 Hz, $^2J_{H\text{-}H}$ = 1.7 Hz, 1H), 5.21 (app dq, $^3J_{H\text{-}H}$ = 10.3 Hz, $^2J_{H\text{-}H}$ = 1.5 Hz, 1H), 4.84 (s, NH), 3.87 (ddd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 5.9 Hz, $^4J_{H\text{-}H}$ = 3.3, 1.6 Hz, 2H).

[192] Okano, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2003**, *5* (26), 4987–4990.

Compound 2.1an: 1-(4-allylpiperazin-1-yl)ethanone



Acetic anhydride (4.5 mL, 47.5 mmol, 1.5 equiv.) was slowly added to a solution of N-allylpiperazine (4.4 mL, 31.7 mmol, 1.0 equiv.) and Et_3N (8.8 mL, 63.4 mmol, 2 equiv.) in EtOH at 0 °C. After stirring 24 h at room temperature, the solvent was evaporated and mixture diluted with DCM and washed thrice with an aqueous solution of NaOH (2 M). The organic layer was washed with brine, dried over MgSO4, filtered and concentrated under vacuo. The crude was purified by filtration over pad of silica (DCM/MeOH 93/7). The compound **2.1an** was obtained with 97% yield (5.2 g, yellow oil).

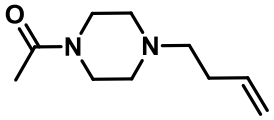
Rf : 0.25 (DCM/MeOH 97/3)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$,ppm) δ: 5.83 (ddt, $^3J_{H\text{-}H}$ = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.24 – 5.10 (m, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.01 (dt, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.6, 1.2 Hz, 2H), 2.47 – 2.36 (m, 4H), 2.07 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 169.1 (C), 134.3 (CH), 118.9 (CH_2), 61.6 (CH_2), 53.0 (CH_2), 52.6 (CH_2), 46.2 (CH_2), 41.4 (CH_2), 21.4 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_9H_{16}N_2NaO$: 191.1155, found 191.1160.

Compound 2.1ao: 1-(4-(but-3-en-1-yl)piperazin-1-yl)ethan-1-one



4-Bromobut-1-ene (2.4 mL, 23.4 mmol, 3 equiv.) was added to a solution of 1-(piperazin-1-yl)ethanone (1.0 g, 7.8 mmol, 1.0 equiv.) and K_2CO_3 (5.4 g, 39.0 mmol, 1.5 equiv.) in DMF and the mixture was refluxed overnight. The reaction medium was filtered over a pad of celite and $MgSO_4$ with Et_2O and evaporated under vacuo. The crude was purified by flash chromatography over silica gel (MeOH/DCM). The compound **2.1ao** was obtained with 63% yield (0.90 g, yellow oil).

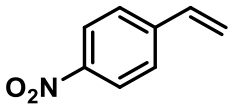
Rf : 0.30 (DCM/MeOH 97/3)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 5.80 (ddt, $^3J_{H-H}$ = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.06 (app dq, $^3J_{H-H}$ = 17.2 Hz, $^2J_{H-H}$ = 1.6 Hz, 1H), 5.01 (app dq, $^3J_{H-H}$ = 10.2 Hz, $^2J_{H-H}$ = 1.2 Hz, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.54 – 2.35 (m, 6H), 2.31 – 2.19 (m, 2H), 2.08 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 169.1 (C), 136.3 (CH), 116.0 (CH_2), 57.9 (CH_2), 53.3 (CH_2), 52.8 (CH_2), 46.4 (CH_2), 41.5 (CH_2), 31.4 (CH_2), 21.45 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{10}H_{18}N_2NaO$: 205.1311, found 205.13085.

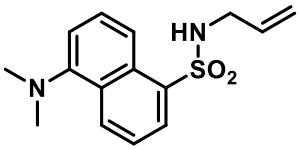
Compound 2.1ap : 1-nitro-4-vinylbenzene



This compound was commercially available (CAS: 100-13-0)

Compound 2.1aq: *N*-allyl-5-(dimethylamino)naphthalene-2-sulfonamide

---



The compound **2.1aq** was synthesized following the general procedure **2.B** without addition of 2-bromopropane. The product was obtained with quantitative yield (1.0 g, yellow solid).

Rf: 0.35 (EtOAc/PE 2/8)

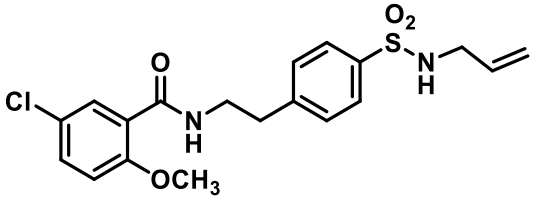
Mp: 85 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.54 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.5 Hz, 1H), 8.30 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.6 Hz, 1H), 8.25 (dd, $^3J_{H-H}$ = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, $^3J_{H-H}$ = 8.6, 7.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, $^3J_{H-H}$ = 8.5, 7.4 Hz, 1H), 7.19 (d, $^3J_{H-H}$ = 7.5 Hz, 1H), 5.62 (ddt, $^3J_{H-H}$ = 17.1, 10.2, 5.8 Hz, 1H), 5.08 (app dq, $^3J_{H-H}$ = 17.1 Hz, $^2J_{H-H}$ = 1.6 Hz, 1H), 4.99 (app dq, $^3J_{H-H}$ = 10.2 Hz, $^2J_{H-H}$ = 1.2 Hz, 1H), 4.84 (bs, 1H), 3.53 (tt, $^3J_{H-H}$ = 6.1 Hz, $^4J_{H-H}$ = 1.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 152.1 (C), 134.8 (C), 133.1 (CH), 130.6 (CH), 130.0 (C), 129.8 (CH), 129.7 (C), 128.6 (CH), 123.3 (CH), 118.8 (CH), 117.7 (CH_2), 115.3 (CH), 45.9 (CH_2), 45.2 (2 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{15}H_{18}N_2NaO_2S$: 313.0981, found 313.0981.

Compound 2.1ar : *N*-(4-(*N*-allylsulfamoyl)phenethyl)-5-chloro-2-methoxybenzamide



Allylbromide (0.23 mL, 2.7 mmol, 1.0 equiv.) was added to a solution of 5-chloro-2-methoxy-*N*-(4-sulfamoylphenethyl)benzamide (1.0 g, 2.7 mmol, 1.0 equiv.) and K_2CO_3 (1.1 g, 8.1 mmol, 3.0 equiv.) in MeCN (20 mL) and the mixture was refluxed overnight. The reaction medium was filtered over a pad of celite and $MgSO_4$ with Et_2O and evaporated under vacuo. The crude was purified by flash chromatography over silica gel (EtOAc/PE 6/4). The compound **2.1ar** was obtained with 36% yield (400 mg, yellow solid).

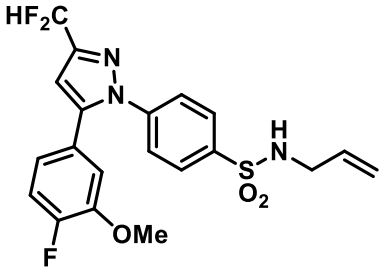
Rf: 0.52 (Eluent: EtOAc/PE 6/4)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.16 (d, $^3J_{H-H}$ = 2.8 Hz, 1H), 7.85 – 7.79 (m, 3H), 7.43 – 7.36 (m, 3H), 6.88 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 1H), 5.72 (ddt, $^3J_{H-H}$ = 17.0, 10.2, 5.8 Hz, 1H), 5.17 (app dq, $^3J_{H-H}$ = 17.1 Hz, $^2J_{H-H}$ = 1.4 Hz, 1H), 5.10 (dm, $^3J_{H-H}$ = 10.2, 1H), 4.56 (t, $^3J_{H-H}$ = 6.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (q, $^3J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 2H), 3.61 (tt, $^3J_{H-H}$ = 6.2 Hz, $^4J_{H-H}$ = 1.5 Hz, 2H), 3.01 (t, $^3J_{H-H}$ = 6.9 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 164.2 (C), 156.0 (C), 144.9 (C), 138.3 (C), 133.0 (C), 132.6 (CH), 132.1 (CH), 129.8 (2 CH), 127.5 (2 CH), 126.9 (CH), 122.7 (CH), 118.1 (CH_2), 112.8 (CH), 56.4 (CH_3), 45.9 (CH_2), 40.8 (CH_2), 35.6 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{19}H_{21}ClN_2NaO_4S$: 473.1272, found 473.1279

Compound 2.1as : *N*-allyl-4-(3-(difluoromethyl)-5-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide



Allylbromide (0.11 mL, 1.3 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of Deracoxib (0.50 g, 1.3 mmol, 1.0 equiv.) and K_2CO_3 (5.4 g, 39.0 mmol, 1.5 equiv.) in MeCN (20 mL) and the mixture was refluxed overnight. The reaction medium was filtered over a pad of celite and $MgSO_4$ with Et_2O and evaporated under vacuo. The crude was purified by flash chromatography over silica gel (EtOAc/PE). The compound **2.1as** was obtained with 50% yield (270 mg, yellow solid).

Rf : 0.50 (Eluent : EtOAc/PE 4/6)

Mp : 157 °C

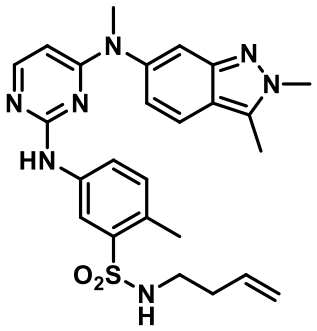
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.85 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 2H), 6.99 – 6.90 (m, 3H), 6.76 (t, $^2J_{H-F}$ = 59.3 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.70 (ddt, $^3J_{H-H}$ = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.18 – 5.10 (m, 2H), 4.55 (t, $^3J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.63 (t, $^3J_{H-H}$ = 6.5 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 153.5 (C), 151.0 (C), 148.7 (d, $^3J_{C-F}$ = 10 Hz, C), 148.3 (t, $^2J_{C-F}$ = 30 Hz, C), 143.8 (C), 142.0 (C), 132.7 (CH), 128.4 (2 CH), 125.5 (2 CH), 125.3 (CH), 121.8 (d, $^3J_{C-F}$ = 7 Hz, CH), 118.2 (CH_2), 116.8 (d, $^3J_{C-F}$ = 20 Hz, CH), 113.5 (d, $^4J_{C-F}$ = 3 Hz, CH), 111.1 (t, $^1J_{C-F}$ = 234.5 Hz, CF_2H), 105.9 (CH), 56.2 (CH), 45.8 (CH_2).

^{19}F NMR {^{1}H} (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -112.3 (CF_2H), -133.3 (F).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{20}H_{18}F_3N_3NaO_3S$: 460.0913, found 460.0916.

Compound 2.1at : *N*-homoallyl-Pazopanib



Homoallylbromide (0.095 mL, 1.1 mmol, 1.2 equiv.) was added at 0 °C to a solution of Pazopanib hydrochroride (0.4 g, 0.8 mmol, 1.0 equiv.) and K_2CO_3 (0.34 g, 2.53 mmol, 3.0 equiv.) in MeCN and the mixture was stirred overnight at RT. The reaction medium was filtered over a pad of celite and $MgSO_4$ with Et_2O and evaporated under vacuo. The crude was purified by flash chromatography over silica gel (EtOAc/MeOH 100/0 to 90/10). The compound **2.1at** was obtained with 20% yield (80 mg, white solid).

Rf: 0.32 (Eluent: EtOAc/MeOH 97/3)

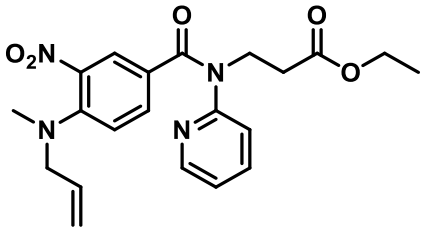
Mp : 250 °C

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, ppm) δ: 9.43 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.83 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 5.9 Hz, 1H), 7.77 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.1 Hz, 1H), 7.57 (t, $^3J_{H\text{-}H}$ = 5.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.6 Hz, 1H), 5.77 – 5.60 (m, 2H), 5.00 – 4.90 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.85 (q, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.8 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.11 (q, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.9 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO, ppm) δ: 162.4 (C), 159.1 (C), 155.5 (CH), 147.0 (C), 141.8 (C), 139.1 (C), 138.4 (C), 135.4 (CH), 132.3 (CH), 132.19 (CH), 127.7 (C), 122.0 (CH), 121.9 (CH), 119.6 (C), 119.5 (CH), 118.7 (CH), 116.5 (CH_2), 114.0 (CH), 96.7 (CH), 41.8 (CH_2), 38.0 (CH_3), 37.3 (CH_3), 33.5 (CH_3), 19.1 (CH_3), 9.4 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{25}H_{30}N_7O_2S$: 492.2177, found 492.2184

Compound 2.1au : Ethyl 3-(4-(allyl(methyl)amino)-3-nitro-N-(pyridin-2 yl)benzamido)propanoate



Allylbromide (0.11 mL, 1.2 mmol, 1.2 equiv.) was added to a solution of ethyl 3-(4-(methylamino)-3-nitro-N-(pyridin-2-yl)benzamido)propanoate (0.40 g, 1.03 mmol, 1.0 equiv.) and Cs_2CO_3 (1.7 g, 5.15 mmol, 1.5 equiv.) in DMF (50 mL) and the mixture was stirred at RT for 2 h. The reaction medium was filtered over a pad of celite and $MgSO_4$ with Et_2O and evaporated under vacuo. The crude was purified by flash chromatography over silica gel (EtOAc/PE). The compound **2.1au** was obtained with 42% yield (180 mg, orange oil).

Rf: 0.15 (Eluent: EtOAc/PE 6/4)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.45 (dd, $^3J_{H-H}$ = 4.9 Hz, $^4J_{H-H}$ = 1.2 Hz, 1H), 7.73 (d, $^4J_{H-H}$ = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (td, $^3J_{H-H}$ = 7.8 Hz, $^4J_{H-H}$ = 1.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, $^3J_{H-H}$ = 8.7, $^4J_{H-H}$ = 1.9 Hz, 1H), 7.09 (ddd, $^3J_{H-H}$ = 7.4, 4.9 Hz, $^4J_{H-H}$ = 0.7 Hz, 1H), 6.83 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 1H), 5.78 (ddt, $^3J_{H-H}$ = 17.0, 10.5, 5.3 Hz, 1H), 5.22 (dm, $^3J_{H-H}$ = 10.3, 1H), 5.14 (dm, $^3J_{H-H}$ = 17.2 Hz, 1H), 4.34 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.2 Hz, 2H), 4.05 (q, $^3J_{H-H}$ = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (d, $^3J_{H-H}$ = 5.3 Hz, 2H), 2.82 – 2.65 (m, 5H), 1.19 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl3) δ: 171.8 (C), 168.3 (C), 156.1 (C), 149.3 (CH), 146.4 (C), 137.8 (CH), 137.5 (C), 133.5 (CH), 132.0 (CH), 128.6 (CH), 124.2 (C), 122.3 (CH), 121.6 (CH), 118.4 (CH_2), 117.7 (CH), 60.7 (CH_2), 56.8 (CH_2), 45.0 (CH_2), 39.4 (CH_3), 33.3 (CH_2), 14.2 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{21}H_{24}N_4NaO_5$: 435.1639, found 435.1634

3.2. Superacidic reactions and products characterizations

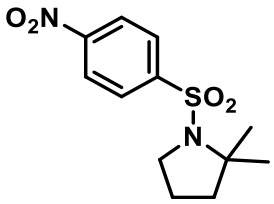
Procedure 2.C:

To a HF/SbF_5 mixture (3 mL, 12 mol% SbF_5) at 0 °C was added the substrate (0.5 mmol). The mixture was magnetically stirred at 0 °C for 10 min, then neutralized with water/ice/Na_2CO_3 up to pH 10 and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The reaction crude was purified by flash chromatography over silica gel.

Procedure 2.D:

To a mixture of N-allylsubstrate and 2-chlororopane was added HF/SbF_5 mixture (2 mL, 12 mol% SbF_5) at 0 °C. The mixture was magnetically stirred at 0 °C for 10 min, then neutralized with water/ice/Na_2CO_3 up to pH 10 and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The reaction crude was purified by flash chromatography over silica gel.

Compound 2.2a: 2,2-dimethyl-1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)pyrrolidine



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1a** (150 mg, 0.52 mmol), following the general procedure **2.C**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2a** (87 mg, 60 %) as a white solid.

Rf: 0.35 (EtOAc/PE 2/8)

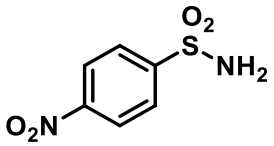
Mp: 62 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.35 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 9.0 Hz, 2H), 8.04 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 9.0 Hz, 2H), 3.46 (t, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.6 Hz, 2H), 1.93 – 1.75 (m, 4H), 1.46 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 149.7 (C), 147.4 (C), 128.3 (2 CH), 124.3 (2 CH), 66.1 (C), 49.8 (CH_2), 42.9 (CH_2), 28.3 (2 CH_3), 22.6 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{12}H_{16}N_2NaO_4S$: 307.0723, found 307.0731.

Compound 2.3a: 4-nitrobenzenesulfonamide

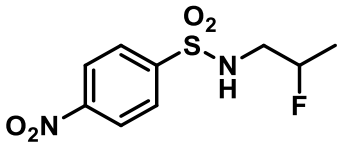


This compound was obtained as side product after reaction of substrate **2.1a** following the general procedure **2.C**. The spectroscopic data corresponding to those previously described in literature.[193]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, ppm) δ: 8.42 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.9 Hz, 2H), 8.08 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.9 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H).

[193] Hayashi, E.; Yamaguchi, Y.; Kita, Y.; Kamata, K.; Hara, M. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (14), 2095–2098.

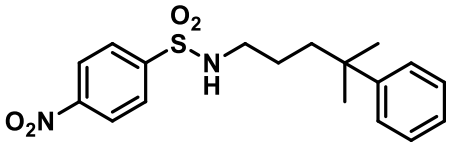
Compound 2.4a: *N*-(2-fluoropropyl)-4-nitrobenzenesulfonamide



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1a** (150 mg, 0.52 mmol), following the general procedure **2.C** at -40 °C. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2a** (23 mg, 19 %) as a white solid and compound **2.4a** (50 mg, 45%). The spectroscopic data corresponding to those previously described in literature.[194]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.40 (d, $^3J_{H-H}$ = 9.0 Hz, 3H), 8.08 (d, $^3J_{H-H}$ = 9.0 Hz, 3H), 5.08 (t, $^3J_{H-H}$ = 6.3 Hz, 1H), 4.75 (dm, $^2J_{C-F}$ = 48.9 Hz, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 1.34 (dd, $^3J_{H-F}$ = 23.8 Hz, $^3J_{H-H}$ = 6.3 Hz, 5H).

Compound 2.5a : *N*-(4-methyl-4-phenylpentyl)-4-nitrobenzenesulfonamide



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1a** (120 mg, 0.44 mmol) following the general procedure **2.C** with the addition of benzene (2.0 mL, 22.8 mmol, 52 equiv) at the end of the reaction and an additional stirring of 10 min at 0 °C. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8), thereby obtaining compound **2.5a** (95 mg, 62%) as a white solid.

Rf: 0.62 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.33 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 7.98 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 4H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 4.50 (t, $^3J_{H-H}$ = 5.9 Hz, 1H), 2.92 (q, $^3J_{H-H}$ = 6.4 Hz, 2H), 1.60 – 1.54 (m, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.23 – 1.18 (m, 2H**)**.

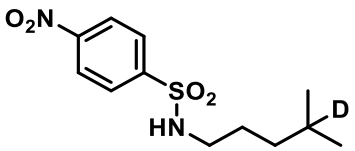
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 150.1 (C), 148.5 (C), 146.1 (C), 128.3 (4 CH), 125.9 (CH), 125.8 (2 CH), 124.5 (2 CH), 44.0 (CH_2), 41.4 (CH_2), 37.5 (C), 28.9 (CH_2), 25.3 (2 CH_3)

[194] Liu, F.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Zunino, F.; Thibaudeau, S. *Org. Lett.* **2010**, *12* (4), 868–871.

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{18}H_{22}N_2NaO_4S$: 385.1192, found 385.1206

Compound 2.6a: *N*-(4-methylpentyl-4-d)-4-nitrobenzenesulfonamide

---



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1a** (85 mg, 0.30 mmol) following the general procedure **2.C** with the addition of cyclohexane-d_{12} (0.07 mL, 0.6 mmol, 2.0 equiv) at the end of the reaction and an additional vigourous stirring of 10 min at 0 °C. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8). The deuterated product **2.6a** was obtained in mixture (4/1) with the corresponding hydrogenated compound with 71% yield (84 mg, yellow oil). The following spectroscopic data are the description of compound **2.6a.**

Rf: 0.75 (EtOAc/PE 2/8)

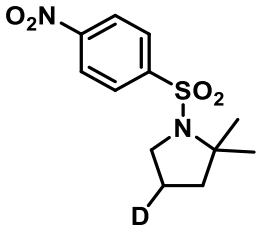
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.37 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 8.07 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 5.07 (t, $^3J_{H-H}$ = 6.0 Hz, 1H), 2.98 (dt, $^3J_{H-H}$ = 7.1, 6.1 Hz, 1H), 1.53 – 1.40 (m, 2H), 1.19 – 1.08 (m, 2H), 0.81 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 150.0 (C), 146.0 (C), 128.3 (2 CH), 124.4 (2 CH), 43.7 (CH_2), 35.4 (CH_2), 27.5 (CH_2), 27.1 (t, 1:1:1, *J* = 19 Hz, CD), 22.2 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{12}H_{17}DN_2NaO_4S$: 310.0950, found 310.0950.

Compound 2.2d: 2,2-dimethyl-1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)pyrrolidine-4-d

---



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1d** (136 mg, 0.47 mmol), following the general procedure **2.C**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining a mixture of **2.2a** (previously described) and **2.2d** 1/1 (73 mg, 54 %) as a white solid.

Rf: 0.35 (EtOAc/PE 2/8)

Mp: 66 °C

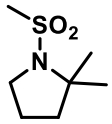
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 8.32 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 9.0 Hz, $2H_a$ and $2H_D$), 8.02 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 9.0 Hz, $2H_a$ and $2H_D$), 3.44 (t, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.5 Hz, H_a and H_D), 1.88 – 1.82 (m, $2H_a$ and $1H_D$), 1.78 (t, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.2 Hz, $2H_a$ and $2H_D$), 1.43 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 5.9 Hz, $6H_a$ and $6H_D$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 149.7 (C_a and C_D), 147.4 (C_a and C_D), 128.3 (2 CH_a and 2 CH_D), 124.3 (2 CH_a and 2 CH_D), 66.1 (C_a or C_D), 66.0 (C_a or C_D), 49.8 (CH_{2a} and $CH_{\mathbf{2.D}}$), 49.7 (CH_{2a} and $CH_{\mathbf{2.D}}$), 42.9 (CH_{2a} and $CH_{\mathbf{2.D}}$), 42.8 (CH_{2a} and $CH_{\mathbf{2.D}}$), 28.35 (2 CH_{3a} and 2 CH_{3D}), 22.63 (CH_{2a}), 22.22 (t (1: 1: 1), *J* = 20 Hz, CHD).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{12}H_{17}N_2NaO_4S$: 285.0888, found 285.0902.

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{12}H_{16}DN_2NaO_4S$: 286.0966, found 286.0962.

Compound 2.2e: 2,2-dimethyl-1-(methylsulfonyl)pyrrolidine)



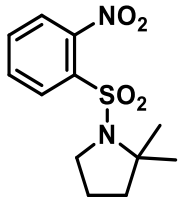
This compound was obtained after reaction of substrate **2.1e** (55 mg, 0.34 mmol), following the general procedure **2.C**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2e** (28 mg, 51%) as a colourless oil.

Rf: 0.25 (EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 3.42 (t, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.90 – 1.81 (m, 4H), 1.44 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 64.4 (C), 49.5 (CH_2), 43.0 (CH_2), 39.6 (CH_3), 28.2 (2 CH_3), 22.5 (CH_2).

Compound 2.2f: 2,2-dimethyl-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)pyrrolidine



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1f** (140 mg, 0.50 mmol), following the general procedure **2.C**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2f** (90 mg, 64%) as a white solid.

Rf: 0.30 (EtOAc/PE 2/8)

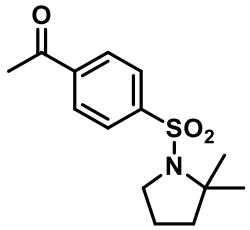
Mp: 60 °C

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.04 – 7.98 (m, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 3.51 (t, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.8 Hz, 2H), 1.94 – 1.81 (m, 4H), 1.42 (s, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 148.5 (C), 135.0 (C), 133.3 (CH), 131.5 (CH), 130.3 (CH), 123.9 (CH), 66.3 (C), 50.0 (CH_2), 42.8 (CH_2), 27.7 (2 CH_3), 22.1 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{12}H_{16}N_2NaO_4S$: 307.0723, found 307.0734.

Compound 2.2g: 1-(4-((2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)sulfonyl)phenyl)ethanone



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1g** (70 mg, 0.25 mmol), following the general procedure **2.C**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2g** (40 mg, 57%) as a yellow solid.

Rf: 0.52 (EtOAc/PE 2/8)

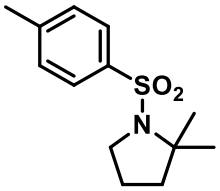
Mp : 90 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.04 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.6 Hz, 2H), 7.94 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.7 Hz, 2H), 3.43 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 6.6 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.89 – 1.79 (m , 4H), 1.43 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 197.1 (C), 145.6 (C), 139.6 (C), 128.9 (2 CH), 127.4 (2 CH), 65.7 (C), 49.7 (CH_2), 43.0 (CH_2), 28.39 (2 CH_3), 26.98 (CH_3), 22.64 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{14}H_{19}NNaO_3S$: 304.0978, found 304.0979.

Compound 2.2h : 2,2-dimethyl-1-tosylpyrrolidine



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1h** (156 mg, 0.47 mmol), following the general procedure **2.C**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2h** (28 mg, 51%) as a colorless oil.

Rf: 0.82 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

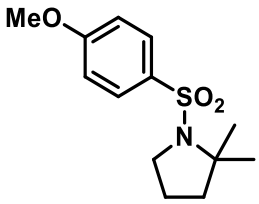
Mp: 80 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.73 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.0 Hz, 2H), 3.39 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 6.5 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.83 – 1.73 (m, 4H), 1.44 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 142.6 (C), 138.7 (C), 129.5 (2 CH), 127.2 (2 CH), 65.2 (C), 49.4 (CH_2), 43.0 (CH_2), 28.4 (2 CH_3), 22.6 (CH_2), 21.6 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{13}H_{19}NNaO_2S$: 276.1029, found 276.1037.

Compound 2.2i : 1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-2,2-dimethylpyrrolidine



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1i** (110 mg, 0.41 mmol), following the general procedure **2.C**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2i** (59 mg, 53%) as a white solid.

Rf: 0.32 (EtOAc/PE 2/8)

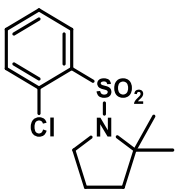
Mp: 60 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.77 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 6.93 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.35 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 6.5 Hz, 2H), 1.89 – 1.71 (m, 4H), 1.42 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 162.4 (C), 133.6 (C), 129.2 (2 CH), 113.9 (2 CH), 65.1 (C), 55.6 (CH_2), 49.4 (CH_2), 43.0 (CH_2), 28.3 (2 CH_3), 22.5 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{13}H_{19}NNaO_3S$: 292.0978, found 292.0989.

Compound 2.2j : 1-((2-chlorophenyl)sulfonyl)-2,2-dimethylpyrrolidine



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1j** (110 mg, 0.40 mmol), following the general procedure **2.C**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2j** (40 mg, 55%) as a yellow solid.

Rf: 0.62 (EtOAc/PE 2/8)

Mp: 70 °C

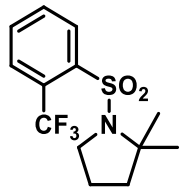
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.07 (dd, $^{3}J_{H-H}$ = 7.9 Hz, $^{4}J_{H-H}$ = 1.6 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 3.65 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 2H), 1.89 – 1.79 (m, 4H), 1.33 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 140.3 (C), 133.1 (CH), 132.2 (C), 132.0 (CH), 131.37 (CH), 127.0 (CH), 64.90 (C), 50.0 (CH_2), 43.0 (CH_2), 27.60 (2 CH_3), 22.0 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{12}H_{16}ClNNaO_2S$: 296.0482, found 296.0486.

Compound 2.2k : 2,2-dimethyl-1-((2-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)pyrrolidine

---



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1k** (100 mg, 0.31 mmol), following the general procedure **2.C**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2k** (52 mg, 52%) as a white solid.

Rf: 0.34 (EtOAc/PE 2/8)

Mp: 80 °C

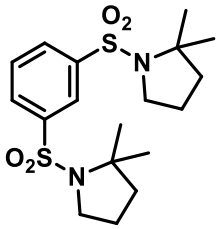
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.04 (dm, $^{3}J_{H-H}$ = 7.2, 1H), 7.85 (dm, $^{3}J_{H-H}$ = 7.0 Hz, 1H), 7.73 – 7.56 (m, 2H), 3.48 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 6.9 Hz, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 4H), 1.46 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 141.3 (C), 132.1 (CH), 132.0 (CH), 130.2 (CH), 128.5 (q, $^{3}J_{C-F}$ = 6.4 Hz, CH), 128.1 (q, $^{2}J_{C-F}$ = 33 Hz, C) 123.0 (q, $^{1}J_{C-F}$ = 269 Hz, CF_3), 66.1 (C), 49.85 (CH), 42.8 (CH_2), 27.6 (2 CH_3), 22.0 (CH_2).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -57.8 (CF_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{13}H_{16}F_3NNaO_2S$: 330.0746, found 330.0756.

Compound 2.2l : 1,3-bis((2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)sulfonyl)benzene



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1l** (100 mg, 0.25 mmol), following the general procedure **2.C**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2l** (40 mg, 40%) as a white solid.

Rf: 0.34 (Eluent: EtOAc/PE 3/7)

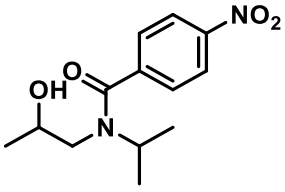
Mp: 138 °C

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.29 (t, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 1.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 7.8 Hz, $^{4}J_{H\text{-}H}$ = 1.8 Hz, 2H), 7.61 (t, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 7.8 Hz, 1H), 3.42 (t, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.6 Hz, 4H), 1.89 – 1.73 (m, 8H), 1.44 (s, 12H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 142.8 (2 C), 130.2 (2 CH), 129.7 (CH), 125.7 (CH), 65.8 (2 C), 49.8 (2 CH_2), 42.9 (2 CH_2), 28.4 (2 CH_3), 22.7 (4 CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{18}H_{28}N_2NaO_4S_2$: 423.1383, found 423.1378.

Compound 2.2m: *N*-(2-hydroxypropyl)-*N*-isopropyl-4-nitrobenzamide



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1m** (125 mg, 0.50 mmol), following the general procedure **2.C**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/MeOH (96/4) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2m** (92 mg, 60%) as a yellow oil.

Rf: 0.30 (Eluent: DCM/MeOH 96/4)

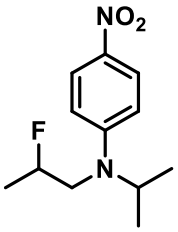
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.24 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.5 Hz, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 4.23 (bs, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.77 (hept, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.5 Hz, 1H), 3.63 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 14.4, 8.5 Hz, 1H), 3.15 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 14.5 Hz, $^4J_{H\text{-}H}$ = 1.8 Hz, 1H), 1.20 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.3 Hz, 3H), 1.10 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.6 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 172.0 (C), 148.4 (C), 142.8 (C), 127.3 (2 CH), 124.3 (2 CH), 69.4 (CH), 51.2 (CH), 49.7 (CH_2), 22.0 (CH_3), 21.5 (CH_3), 21.0 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{13}H_{19}N_2O_4$: 267.1339, found 267.1342.

Compound 2.2n: *N*-(2-fluoropropyl)-*N*-isopropyl-4-nitroaniline

---



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1n** (70 mg, 0.34 mmol), following the general procedure **2.C**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2n** (65 mg, 85%) as a yellow solid.

Rf: 0.50 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

Mp : 80 °C

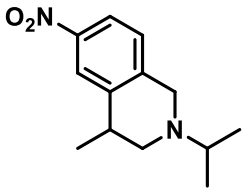
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.10 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 9.6 Hz, 2H), 6.71 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 9.6 Hz, 2H), 4.87 (dm, $^2J_{F\text{-}H}$ = 49.5 Hz, 1H), 4.21 (hept, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.6 Hz, 1H), 3.54 (td, $^3J_{H\text{-}H}$ = 15.9, 8.2 Hz, 1H), 3.39 (m, 1H), 1.42 (m, 3H), 1.27 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 6.7 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 153.5 (C), 137.5 (C), 126.2 (2 CH), 111.7 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 1 Hz, 2 CH), 89.2 (d, $^1J_{C\text{-}F}$ = 171 Hz, CH), 49.9 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 23 Hz, CH_2), 49.7 (CH), 20.7 (CH_3), 20.0 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3 Hz, CH_3), 19.0 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 23 Hz, CH_3).

^{19}F NMR{^{1}H} (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -175.6.

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{12}H_{17}FN_2NaO_2$: 263.1166, found 263.1172

Compound 2.2o: 2-isopropyl-4-methyl-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1o** (77 mg, 0.35 mmol), following the general procedure **2.C**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2o** (69 mg, 90%) as a yellow solid.

Rf: 0.33 (EtOAc/PE 3/7)

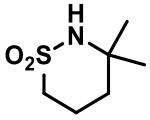
Mp: 90 °C

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.10 (d, $^{4}J_{H\text{-}H}$ = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (dd, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.4 Hz, $^{4}J_{H\text{-}H}$ = 2.3 Hz, 1H), 7.18 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.4 Hz, 1H), 3.82 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 16.0 Hz, 1H), 3.76 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 16.0 Hz, 1H), 2.94 (hept, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.6 Hz, 1H), 2.89 (dd, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.44 (dd, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 11.5, 6.9 Hz, 1H), 1.36 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 7.0 Hz, 3H), 1.14 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.5 Hz, 3H), 1.13 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 146.6 (C), 143.4 (C), 142.0 (C), 127.6 (CH), 123.0 (CH), 120.7 (CH), 54.0 (CH), 52.9 (CH_2), 52.6 (CH_2), 33.7 (CH), 20.3 (CH_3), 18.5 (CH_3), 17.9 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{13}H_{19}N_2O_2$: 235.1441, found 235.1442.

Compound 2.2p : 3,3-dimethyl-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1p** (147 mg, 0.99 mmol), following the general procedure **2.C**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2p** (65 mg, 45%) as a brown solid.

Rf: 0.37 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

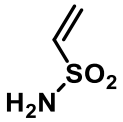
Mp: 106 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 4.37 (bs, 1H), 3.03 – 2.95 (m, 2H), 2.30 – 2.20 (m, 2H), 1.60 – 1.52 (m, 2H), 1.33 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 56.8 (C), 49.3 (CH_2), 36.4 (CH_2), 28.1 (2 CH_3), 20.3 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_6H_{13}N_aO_2S$: 186.0559, found 186.0559.

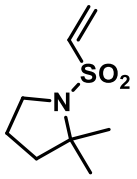
Compound 2.2q: Ethenesulfonamide



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1q** (100 mg, 0.67 mmol), following the general procedure **2.C**. The compound **2.2q** was obtained (30 mg, 37%) as a yellow oil. The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[195]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 6.71 (dd, $^3J_{H-H}$ = 16.5, 9.9 Hz, 1H), 6.32 (d, $^3J_{H-H}$ = 16.5 Hz, 1H), 5.93 (d, $^3J_{H-H}$ = 9.9 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H).

Compound 2.2r: 2,2-dimethyl-1-(vinylsulfonyl)pyrrolidine



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1r** (100 mg, 0.53 mmol), following the general procedure **2.C**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2r** (60 mg, 60%) as a yellow oil.

Rf: 0.33 (Eluent: EtOAc/PE 1/9)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 6.44 (dd, $^3J_{H-H}$ = 16.6, 9.9 Hz, 1H), 6.16 (d, $^3J_{H-H}$ = 16.6 Hz, 1H), 5.86 (d, $^3J_{H-H}$ = 9.9 Hz, 1H), 3.41 – 3.25 (m, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 4H), 1.44 (s, 6H).

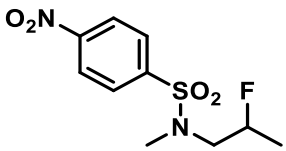
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 136.0 (CH), 125.6 (CH_2), 64.6 (C), 49.3 (CH_2), 42.9 (CH_2), 28.5 (2 CH_3), 22.6 (CH_2).

---

[195] Evison, B. J.; Palmer, J. T.; Lambert, G.; Treutlein, H.; Zeng, J.; Nativel, B.; Chemello, K.; Zhu, Q.; Wang, J.; Teng, Y.; Tang, W.; Xu, Y.; Rathi, A. K.; Kumar, S.; Suchowerska, A. K.; Parmar, J.; Dixon, I.; Kelly, G. E.; Bonnar, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28* (6), 115344.

HRMS (ESI): m/z [M+Na]$^+$, calc for $C_8H_{15}NNaO_2S$: 212.0716, found 212.0729.

Compound 2.2t: *N*-(2-fluoropropyl)-*N*-methyl-4-nitrobenzenesulfonamide



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1t** (135 mg, 0.53 mmol), following the general procedure **2.C**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2t** (95 mg, 65%) as a white solid.

Rf: 0.30 (Eluent: EtOAc/PE 3/9)

Mp : 70 °C

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.39 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 7.98 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 4.86 (dm, $^1J_{H-F}$ = 49.0 Hz, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.24 (ddd, *J* = 18.8, 14.9, 7.2 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.38 (dd, $^3J_{F-H}$ = 23.7 Hz, $^3J_{H-H}$ = 6.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 150.2 (C), 144.1 (C), 128.6 (2 CH), 124.6 (2 CH), 90.0 (d, $^1J_{C-F}$ = 170 Hz, CH), 55.0 (d, $^2J_{C-F}$ = 21 Hz, CH_2), 36.6 (d, $^3J_{C-F}$ = 3 Hz, CH_3), 18.4 (d, $^2J_{C-F}$ = 22 Hz, CH_3).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -176.1 (m, F).

HRMS (ESI): m/z [M+Na]$^+$, calc for $C_{10}H_{13}FN_2NaO_4S$: 299.0479, found 299.0472.

Compound 2.2u: *N*-ethyl-4-nitrobenzenesulfonamide



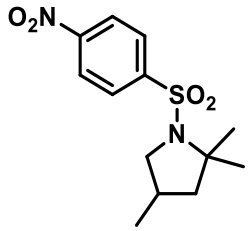
This compound was obtained after reaction of substrate **2.1u** (110 mg, 0.41 mmol), following the general procedure **2.C**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining compound **2.4a** (34 mg, 32%) and

compound **2.2u** (42 mg, 45%) as a white solid. The spectroscopic data corresponding to those previously described in literature.[196]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.36 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 8.06 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 4.80 (t, $^3J_{H-H}$ = 5.6 Hz, NH), 3.08 (qd, $^3J_{H-H}$ = 7.2, 6.1 Hz, 2H), 1.14 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.2 Hz, 3H).

Compound 2.2aa: 2,2,4-trimethyl-1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)pyrrolidine

---



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1aa** (152 mg, 0.51 mmol), following the general procedure **2.C**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining **c**ompound **2.2aa** (87 mg, 57%) as a white solid.

Rf: 0.75 (EtOAc/PE 2/8)

Mp: 65 °C

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.33 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.2 Hz, 2H), 8.01 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.2 Hz, 2H), 3.69 (t, $^3J_{H-H}$ = 8.0 Hz, 1H), 2.77 (t, $^3J_{H-H}$ = 8 Hz, 1H), 2.44 – 2.22 (m, 1H), 1.91 (dd, $^3J_{H-H}$ = 12.1, 5.9 Hz, 1H), 1.44 (s, 6H), 1.40 (d, $^3J_{H-H}$ = 12.1 Hz, 1H), 0.98 (d, $^3J_{H-H}$ = 6.2 Hz, 3H).

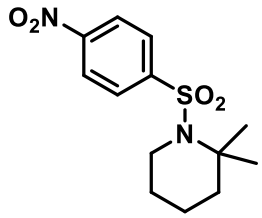
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 149.7 (C), 147.2 (C), 128.3 (2 CH), 124.3 (2 CH), 66.9 (C), 56.4 (CH_2), 51.2 (CH_2), 30.6 (CH), 29.3 (CH_3), 28.5 (CH_3), 16.9 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{13}H_{18}N_2NaO_4S$: 321.0879, found 321.0894.

---

[196] Maclean, D.; Hale, R.; Chen, M. *Org. Lett.* **2001**, *3* (19), 2977–2980.

Compound 2.2ab: 2,2-dimethyl-1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)piperidine



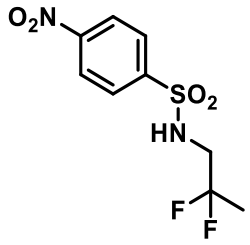
This compound was obtained after reaction of substrate **2.1ab** (100 mg, 0.34 mmol), following the general procedure **2.C**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining mixture of **2.2aa** (previously described) and **2.2ab** 2/1 (50 mg, 47%). The following spectroscopic data are the description of compound **2.2ab. Rf:** 0.60 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.34 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 8.01 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 2H), 3.60 (dd, $^3J_{H-H}$ = 6.1, 5.0 Hz, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 4H), 1.49 (m, 2H), 1.33 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 149.5 (C), 147.3 (C), 128.1 (CH), 124.3 (CH), 58.8 (C), 44.1 (CH_2), 41.2 (CH_2), 26.5 (2 CH_3), 26.2 (CH_2), 20.4 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{13}H_{18}N_2NaO_4S$: 321.0879, found 321.0894.

Compound 2.2ae: *N*-(2,2-difluoropropyl)-4-nitrobenzenesulfonamide



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1ae** (112 mg, 0.35 mmol), following the general procedure **2.C**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2ae** (18 mg, 18%) as a yellow oil.

Rf: 0.25 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.38 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.3 Hz, 2H), 8.06 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.3 Hz, 2H), 5.03 (s, 1H), 3.44 (td, $^3J_{H-H}$ = 13.3, 6.6 Hz, 2H), 1.63 (t, $^3J_{F-H}$ = 18.7 Hz, 3H).

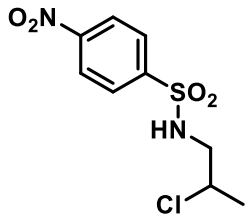
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 150.3 (C), 146.0 (C), 128.4 (2 CH), 124.6 (2 CH), 121.3 (t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 240 Hz, C), 48.4 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 30 Hz, CH_2), 21.4 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 26 Hz, CH_3).

^{19}F NMR{^{1}H} (471 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -96.9.

HRMS (ESI): m/z $[M\text{-}H]^-$, calc for $C_9H_9F_2N_2O_4S$: 279.0257, found 279.0254.

Compound 2.2aj: *N*-(2-chloropropyl)-4-nitrobenzenesulfonamide

---



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1aj** (84 mg, 0.35 mmol), following the general procedure **2.C** using chloroform instead of 2-chloropropane. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2aj** (34 mg, 37%) as a yellow solid.

Rf: 0.25 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

Mp: 65 °C

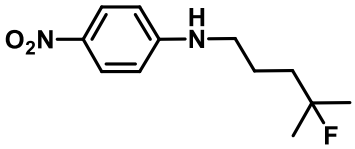
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.39 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.9 Hz, 2H), 8.07 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.9 Hz, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.15 – 3.95 (m, 2H), 3.39 (ddd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 13.7, 7.7, 3.7 Hz, 1H), 3.17 – 2.97 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 150.3 (C), 145.9 (C), 128.4 (2 CH_2), 124.7 (2 CH_2), 56.9 (CH), 50.7 (CH_2), 22.3 (CH_3).

Compounds 2.2am and 2.3am: *N*-(4-fluoro-4-methylpentyl)-4-nitroaniline and *N*-(4-hydroxy-4-methylpentyl)-4-nitroaniline

---

These compounds were obtained after reaction of substrate **2.1am** (62 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv.) and 2-chloropropane (0.038 mL, 0.42 mmol, 1.2 equiv.) following the general procedure **2.D**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2am** (52 mg, 33%) as a yellow oil and compound **2.3am** (20 mg, 24%) as a yellow oil.



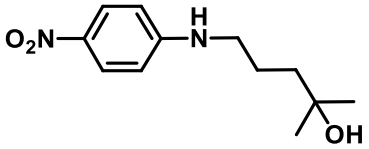
Rf: 0.53 (EtOAc/PE 3/7)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.08 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 9.2 Hz, 2H), 6.52 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 9.2 Hz, 2H), 3.25 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 6.8 Hz, 2H), 1.83 – 1.66 (m, 4H), 1.38 (d, $^{3}J_{H-F}$ = 21.4 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 153.4 (C), 138.1 (C), 126.6 (2 CH), 111.1 (2 CH), 95.4 (d, $^{1}J_{C-F}$ = 166 Hz, CF), 43.6 (CH_2), 38.6 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 23 Hz, CH_2), 26.8 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 25 Hz, CH_3), 23.8 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 4 Hz, CH_2).

^{19}F NMR{^{1}H} (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -139.1 (F).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{12}H_{17}FN_2NaO_2$: 263.1166, found 263.1178



Rf: 0.05 (Eluent: EtOAc/PE 3/7)

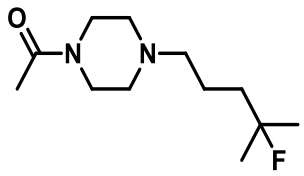
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.08 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 9.2 Hz, 2H), 6.51 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 9.2 Hz, 2H), 4.67 (bs, 1H), 3.31 – 3.14 (m, 2H), 1.84 – 1.71 (m, 2H), 1.66 – 1.51 (m, 2H), 1.26 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 153.5 (C), 138.0 (C), 126.6 (2 CH), 111.0 (2 CH), 70.8 (C), 43.9 (CH_2), 40.8 (CH_2), 29.7 (2 CH_3), 24.0 (CH_2).

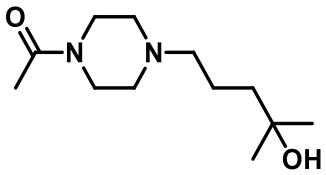
HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{12}H_{18}N_2NaO_3$: 261.1210, found 261.1218

Compounds 1.2b and 1.3b: 1-(4-(4-fluoro-4-methylpentyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one and 1-(4-(4-hydroxy-4-methylpentyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one

These compounds were obtained after reaction of substrate **2.1an** (84 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv.) and 2-chloropropane (0.13 mL, 1.5 mmol, 2.4 equiv.) following the general procedure **2.D**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2b** (27 mg, 23%) as a yellow oil and compound **1.3b** (20 mg, 17%) as a orange oil.



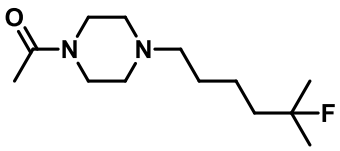
The spectroscopic data corresponding to those previously described in first part.



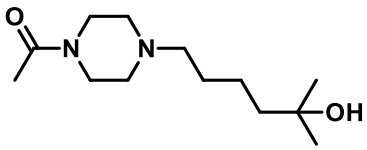
The spectroscopic data corresponding to those previously described in first part.

Compounds 1.2.C and 1.3c: 1-(4-(5-fluoro-5-methylhexyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one and 1-(4-(5-hydroxy-5-methylhexyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one

These compounds was obtained after reaction of substrate **2.1ao** (91 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.) and 2-chloropropane (0.054 mL, 0.60 mmol, 1.2 equiv.) following the general procedure **2.D**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining compound **1.2.C** (40 mg, 32%) as a yellow oil and compound **1.3c** (40 mg, 33%%) as a orange oil.

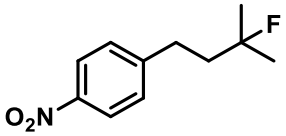


The spectroscopic data corresponding to those previously described in first part.



The spectroscopic data corresponding to those previously described in first part.

Compound 2.2ap : 1-(3-fluoro-3-methylbutyl)-4-nitrobenzene



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1ap** (156 mg, 1.05 mmol, 1.0 equiv.) and 2-chloropropane (0.11 mL, 1.26 mmol, 1.2 equiv.) following the general procedure **2.D** at -40 °C for 10 min following by an addition of 2 mL of HF/Pyr at -40 °C and additional stirring for 30 min. The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/PE (1/9) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2ap** (20 mg, 9%) as a yellow oil

Rf: 0.32 (DCM/PE 1/9)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.15 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.7 Hz, 2H), 7.35 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.8 Hz, 2H), 2.87 – 2.79 (m, 2H), 2.01 – 1.87 (m, 2H), 1.42 (d, $^{3}J_{F\text{-}H}$ = 21.3 Hz, 6H).

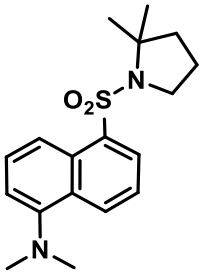
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 150.1 (C), 146.6 (C), 129.3 (2 CH), 123.9 (2 CH), 95.0 (d, $^{1}J_{F\text{-}C}$ = 167 Hz, C), 42.8 (d, $^{2}J_{F\text{-}C}$ = 23 Hz, CH_2), 30.3 (d, $^{3}J_{F\text{-}C}$ = 5 Hz, CH_2), 26.8 (d, $^{2}J_{F\text{-}C}$ = 25 Hz, 2 CH_3).

^{19}F {^{1}H} NMR (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -139.9 (F).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{11}H_{15}FNO_2$: 212.1081, found 212.1172.

Compound 2.2aq :7-((2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)sulfonyl)-*N*,*N*-dimethylnaphthalen-1-amine

---



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1aq** (101 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv.) with 2-chloropropane (0.038 mL, 0.42 mmol, 1.2 equiv.) following the general procedure **2.D.** The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2aq** with 44% yield (52 mg, white solid).

Rf: 0.35 (Eluent: EtOAc/PE 2/8)

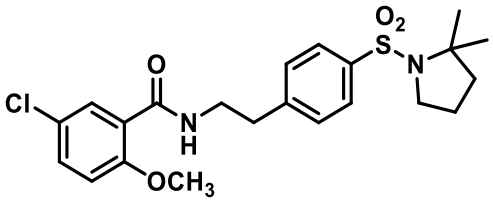
Mp: 150 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.57 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.7 Hz, 1H), 8.64 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.5 Hz, 1H), 8.18 (dd, $^3J_{H-H}$ = 7.3 Hz, $^4J_{H-H}$ = 1.1 Hz, 1H), 7.58 – 7.39 (m, 2H), 7.16 (d, $^3J_{H-H}$ = 7.5 Hz, 1H), 3.43 – 3.26 (m, 2H), 2.86 (s, 6H), 1.91 – 1.71 (m, 4H), 1.55 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 151.5 (C), 137.0 (C), 130.3 (C), 130.1 (CH), 130.0 (C), 129.0 (CH), 127.7 (CH), 123.2 (CH), 119.8 (CH), 115.1 (CH), 65.9 (C), 49.6 (CH_2), 45.5 (CH), 43.1 (CH_2), 28.1 (2 CH_3), 22.27 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{18}H_{24}N_2NaO_2S$: 355.1451, found 355.1458

Compound 2.2ar : 5-chloro-*N*-(4-((2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)sulfonyl)phenethyl)-2-methoxybenzamide



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1ar** (100 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv.) and 2-chloropropane (0.027 mL, 0.29 mmol, 1.2 equiv.) following the general procedure **2.D**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (6/4) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2ar** (50 mg, 50%) as a yellow oil

Rf: 0.55 (EtOAc/PE 6/4)

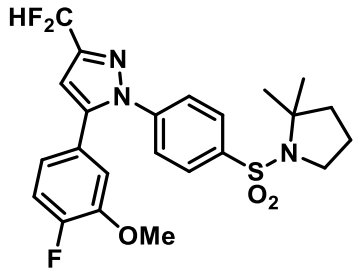
^{1}H NMR (500 MHz, MeOD, ppm) δ: 7.81 – 7.73 (m, 3H), 7.47 – 7.36 (m, 3H), 7.10 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.0 Hz, 2H), 3.38 (t, $^3J_{H-H}$ = 6.5 Hz, 2H), 3.00 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.0 Hz, 2H), 1.85 – 1.74 (m, 4H), 1.38 (s, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, MeOD, ppm) δ: 166.6 (C), 157.6 (C), 145.6 (C), 140.9 (C), 133.5 (CH), 131.5 (CH), 130.7 (2 CH), 128.3 (2 CH), 126.9 (C), 124.6 (C), 114.7 (CH), 66.3 (C), 56.8 (CH_3), 50.7 (CH_2), 43.8 (CH_2), 41.8 (CH_2), 36.2 (CH_2), 28.6 (2 CH_3), 23.4 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{22}H_{27}ClN_2NaO_4S$: 473.1272, found 473.1279

Compound 2.2as: 3-(difluoromethyl)-1-(4-((2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)sulfonyl)phenyl)-5-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)-1H-pyrazole

---



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1as** (100 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv.) and 2-chloropropane (0.04 mL, 0.46 mmol, 2.4 equiv.) following the general procedure **2.D**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2as** (62 mg, 57%) as a white solide.

Rf: 0.74 (EtOAc/PE 3/7)

Mp: 150 °C

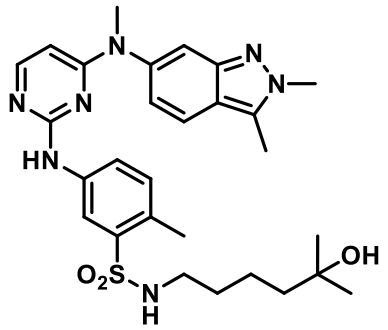
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.85 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 2H), 7.00 – 6.87 (m, 3H), 6.76 (t, $^1J_{F-H}$ = 59.3 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.39 (t, $^3J_{H-H}$ = 6.5 Hz, 2H), 1.85 – 1.73 (m, 4H), 1.42 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 152.2 (d, $^1J_{C-F}$ = 248 Hz, C), 148.6 (d, $^3J_{C-F}$ = 10 Hz, C), 148.3 (t, $^2J_{C-F}$ = 29 Hz, C), 143.8 (C), 142.0 (C), 141.2 (CH), 128.3 (2 CH), 125.3 (2 CH), 125.3 (CH), 121.8 (d, $^3J_{C-F}$ = 7 Hz, CH), 116.7 (d, $^2J_{C-F}$ = 20 Hz, CH,), 113.6 (d, $^3J_{C-F}$ = 2.5 Hz, CH), 111.1 (t, $^1J_{C-F}$ = 234 Hz, CHF_2), 105.6 (CH), 65.63 (C), 56.36 (CH_3), 49.7 (CH_2), 43.0 (CH_2), 28.3 (2 CH_3), 22.6 (CH_2).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -112.3 (CHF_2), -133.5 (F).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{23}H_{24}F_3N_3NaO_3S$: 502.1388, found 502.1389

Compound 2.2at : 5-((4-((2,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indazol-6yl)(methyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)-*N*-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-2-methylbenzenesulfonamide



This compound was obtained after reaction of substrate **2.1at** (60 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) and 2-chloropropane (0.013 mL, 0.15 mmol, 1.2 equiv.) following the general procedure **2.D**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/MeOH (9/1) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2at** (21 mg, 31%) as a yellow oil.

Rf: 0.50 (EtOAc/MeOH 9/1)

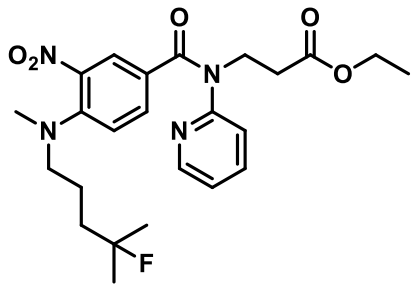
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.50 (s, 1H), 7.71 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.1 Hz, 1H), 7.55 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (dd, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.2 Hz, $^{4}J_{H\text{-}H}$ = 2.3 Hz, 2H), 7.42 (d, $^{4}J_{H\text{-}H}$ = 1.0 Hz, 1H), 7.13 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.8 Hz, $^{4}J_{H\text{-}H}$ = 1.7 Hz, 1H), 5.79 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.1 Hz, 1H), 4.58 (bs, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.91 (q, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 6.4 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.46 – 1.36 (m, 2H), 1.33 – 1.25 (m, 4H), 1.18 (s, 2H), 1.09 (s, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 163.1 (C), 159.3 (C), 155.2 (CH), 148.0 (C), 142.7 (C), 138.8 (C), 138.0 (C), 132.9 (CH), 132.2 (C), 129.1 (C), 122.6 (CH), 121.6 (CH), 120.5 (CH), 120.1 (C), 119.8 (CH), 114.8 (CH), 97.8 (CH), 70.9 (C), 43.2 (CH_2), 43.1 (CH_2), 38.7 (CH_3), 37.7 (CH_3), 30.2 (CH_2), 29.4 (2 CH_3), 21.4 (CH_2), 19.7 (CH_3), 10.2 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{28}H_{38}N_7O_3$: 552.2792, found 552.2752

Compound 2.2au : Ethyl 3-(4-((4-fluoro-4-methylpentyl)(methyl)amino)-3-nitro-*N*-(pyridin-2-yl)benzamido)propanoate

---



This compound was obtained after reaction of substrate **2.2au** (93 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv.) and 2-chloropropane (0.024 mL, 0.27 mmol, 1.2 equiv.) following the general procedure **2.D**. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (6/4) as the eluent, thereby obtaining compound **2.2au** (21 mg, 20%) as a yellow oil

Rf: 0.15 (EtOAc/PE 6/4)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.46 (ddd, $^3J_{H-H}$ = 4.8 Hz, $^4J_{H-H}$ = 1.9 Hz, 0.7 Hz, 1H), 7.73 (d, $^4J_{H-H}$ = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (td, $^3J_{H-H}$ = 7.8 Hz, $^4J_{H-H}$ = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, $^3J_{H-H}$ = 8.9 Hz, $^4J_{H-H}$ = 2.2 Hz, 1H), 7.10 (ddd, $^3J_{H-H}$ = 7.4 Hz, $^4J_{H-H}$ = 4.9, 0.9 Hz, 1H), 6.83 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, $^3J_{H-H}$ = 9.0 Hz, 1H), 4.35 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.2 Hz, 2H), 4.06 (q, $^3J_{H-H}$ = 7.2 Hz, 2H), 3.19 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.3 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.77 – 2.73 (m, 2H), 1.74 – 1.66 (m, 2H), 1.58 – 1.45 (m, 2H), 1.32 (d, $^3J_{F-H}$ = 21.4 Hz, 6H), 1.20 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 171.8 (C), 168.4 (C), 156.1 (C), 149.4 (CH), 146.6 (C), 137.9 (CH), 137.8 (C), 133.5 (CH), 128.8 (CH), 124.1 (C), 122.4 (CH), 121.7 (CH), 117.6 (CH), 95.4 (d, $^1J_{C-F}$ = 165 Hz, CF), 60.7 (CH_2), 54.0 (CH_2), 45.1 (CH_2), 40.1 (CH_3), 38.1 (d, $^2J_{C-F}$ = 23 Hz, CH_2), 33.3 (CH_2), 26.0 (d, $^2J_{C-F}$ = 25 Hz, 2 CH_3), 21.6 (d, $^3J_{C-F}$ = 4 Hz, CH_2), 14.3 (CH_3).

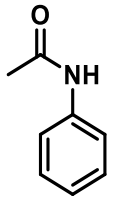
^{19}F NMR{^{1}H} (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -139.1 (F).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{24}H_{31}FN_4NaO_5$: 497.2171, found 497.2164

4. Chapter 3

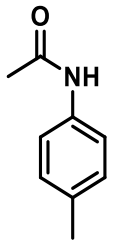
4.1. Synthesis of starting materials

Compound 3.1a: *N*-phenylacetamide



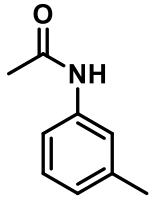
This compound was commercially available (CAS number: 103-84-4).

Compound 3.1b: *N*-(p-tolyl)acetamide



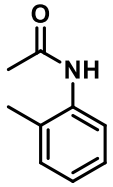
This compound was commercially available (CAS number: 103-89-9).

Compound 3.1c: *N*-(m-tolyl)acetamide



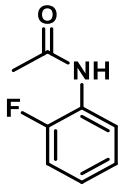
This compound was commercially available (CAS number: 537-92-8).

Compound 3.1d: *N*-(o-tolyl)acetamide



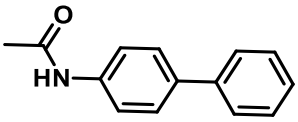
This compound was commercially available (CAS number: 120-66-1).

Compound 3.1e: *N*-(2-fluorophenyl)acetamide



This compound was commercially available (CAS number: 399-31-5).

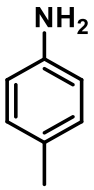
Compound 3.1f: *N*-([1,1'-biphenyl]-4-yl)acetamide



4-Aminobiphenyl (0.50 g , 2.9 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in Ac_2O (6 mL) and then H_2SO_4 (5 mL) was added . The mixture was stirred for 15 min at RT. The crude reaction was quenched with $NaHCO_3$. Then, after extraction with DCM, the organic phases were washed with brine and dried over MgSO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The compound **3.1f** was obtained with quantitative yield (0.62 g, orange solid). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[197]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.61 – 7.52 (m, 6H), 7.43 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.3 Hz, 1H), 7.22 (bs, 1H), 2.21 (s, 3H).

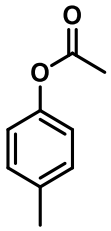
Compound 3.1g: p-Toluidine



This compound was commercially available (CAS number: 106-49-0).

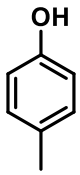
[197] Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (41), 9550–9561.

Compound 3.1h: p-Tolyl acetate



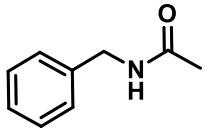
This compound was commercially available (CAS number: 140-39-6).

Compound 3.1i: p-Cresol



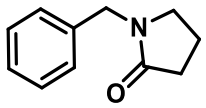
This compound was commercially available (CAS number: 106-44-5).

Compound 3.1j: *N*-benzylacetamide



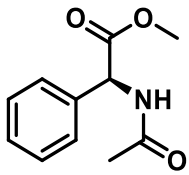
This compound was commercially available (CAS number: 588-46-5).

Compound 3.1k: 1-benzylpyrrolidin-2-one



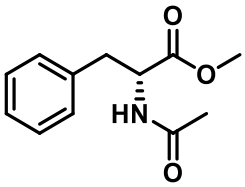
This compound was commercially available (CAS number: 5291-77-0).

Compound: 3.1l: Methyl (*S*)-2-acetamido-2-phenylacetate



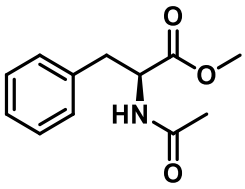
This compound was commercially available (CAS number: 36060-84-1).

Compound: 3.1m(R): Methyl acetyl-*L*-phenylalaninate



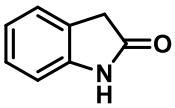
This compound was commercially available (CAS number: 21156-62-7).

Compound: 3.1m(S): Methyl acetyl-*L*-phenylalaninate



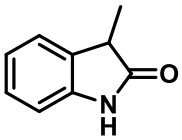
This compound was commercially available (CAS number: 3618-96-0).

Compound 3.1n: Oxindole



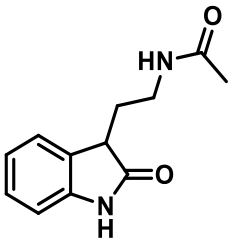
This compound was commercially available (CAS number: 59-48-3).

Compound 3.1o: 3-methyloxindole



This compound was commercially available (CAS number: 1504-06-9).

Compound 3.1p: *N*-(2-(2-oxoindolin-3-yl)ethyl)acetamide

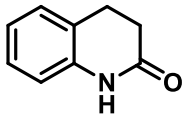


3.1u (1.0 g , 4.9 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DMSO (3.5 mL, 49.0, 10.0 equiv.) and then 8 mL of HCl (2M) was added at 0 °C. The mixture was stirred for 2 h at RT. The crude

reaction was quenched with NH_4OH aq. (saturated). Then, after extraction with DCM, the organic phases were washed with brine and dried over MgSO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified over silica gel with (EtOAC/MeOH 98/2) as the eluent. The compound **3.1p** was obtained with 37% yield (0.40 g, yellow solid). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[198]

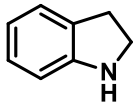
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.17 (bs, 1H), 7.28 (d, $^3J_{H-H}$ = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (td, $^3J_{H-H}$ = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.88 (d, $^3J_{H-H}$ = 7.8 Hz, 1H), 6.29 (bs, 1H), 3.56 – 3.42 (m, 3H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 2.11 – 1.99 (m, 1H), 1.95 (s, 3H).

Compound 3.1q: 3,4-Dihydro-2(1H)-quinolinone



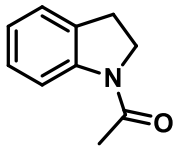
This compound was commercially available (CAS number: 553-03-7).

Compound 3.1r: Indoline



This compound was commercially available (CAS number: 496-15-1).

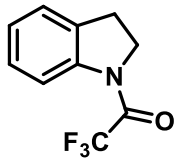
Compound 3.1s: 1-Acetylindoline



This compound was commercially available (CAS number: 16078-30-1).

[198] Gregorio, G. D.; Mari, M.; Bartolucci, S.; Bartoccini, F.; Piersanti, G. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5* (10), 1622–1627.

Compound 3.1t: 1-Trifluoroacetylindoline



Indoline (0.66 mL, 5.8 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DCM under nitrogen atmosphere at 0°C and then TFAA (1.6 g, 1.2 mmol, 2.0 equiv.) was slowly added. The mixture was stirred for 24 h at RT. The crude reaction was quenched with H_2O. Then, after extraction with DCM, the organic phases were washed with brine and dried over MgSO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was filtered on pad of silica with DCM. The compound **3.1t** was obtained with quantitative yield (1.2 g, black solid).

Rf : 0.70 (PE/DCM 5/5)

Mp : 69 °C

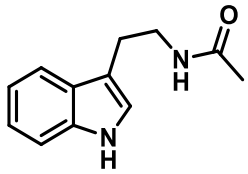
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.21 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 7.20 – 7.11 (m, 1H), 4.28 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.8 Hz, 2H), 3.26 (t, $^3J_{H-H}$ = 8.3 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 154.3 (q, *J* = 37 Hz, C), 141.8 (C), 131.8 (C), 127.9 (CH), 126.0 (CH), 125.0 (CH), 118.1 (CH), 116.3 (q, $^1J_{C-F}$ = 288 Hz, CF_3), 47.9 (q, $^3J_{C-F}$ = 4 Hz, CH_2), 28.5 (CH_2).

^{19}F NMR{^{1}H} (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -72.6 (CF_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{10}H_9F_3NO$: 216.0631, found 216.0664

Compound 3.1u: *N*-Acetyltryptamine

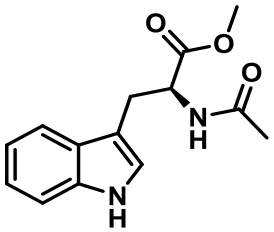


Tryptamine (5.0 g, 31.2 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DCM at RT and then Ac_2O (5.0 mL, 62.2 mmol, 2.0 equiv.) and Et_3N (8.7 mL, 62.2 mmol, 2.0 equiv.) were successively added. The mixture was stirred for 1 min at RT. The crude reaction was quenched with $NaHCO_3$. Then, after extraction with DCM, the organic phases were washed with brine and dried over

$MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The compound **3.1u** was obtained with quantitative yield (6.3 g, amorphous solid). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[199]

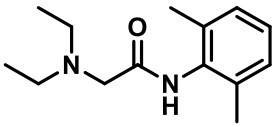
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ : 8.19 (s, 1H), 7.59 (dd, $^3J_{H-H}$ = 15.5, 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, $^3J_{H-H}$ = 16.8 Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 7.04 (d, $^4J_{H-H}$ = 2.3 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.60 (q, $^3J_{H-H}$ = 6.6 Hz, 2H), 2.98 (t, $^3J_{H-H}$ = 6.7 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H).

Compound 3.1v: *N*-Acetyl-*L*-tryptophan methyl ester



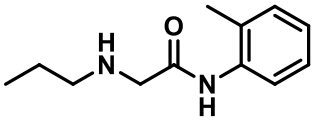
This compound was commercially available (CAS number: 2824-57-9).

Compound 3.1w: Lidocaïne



This compound was commercially available (CAS number: 137-58-6).

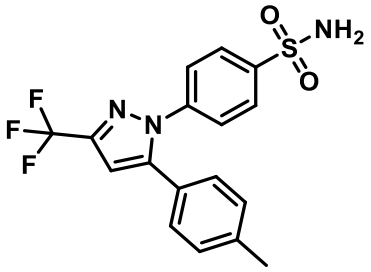
Compound 3.1x: Prilocaïne



This compound was commercially available (CAS number: 721-50-6).

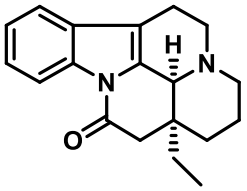
[199] Wu, G.; Lv, T.; Mo, W.; Yang, X.; Gao, Y.; Chen, H. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58* (14), 1395–1398.

Compound 3.1y: Celecoxib



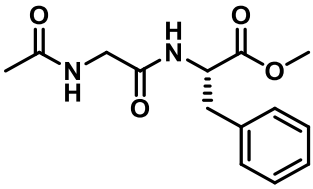
This compound was commercially available (CAS number: 169590-42-5).

Compound 3.1z: Vinburnine



This compound was commercially available (CAS number: 4880-88-0).

Compound 3.1aa: Methyl acetyl-glycyl-L-phenylalaninate



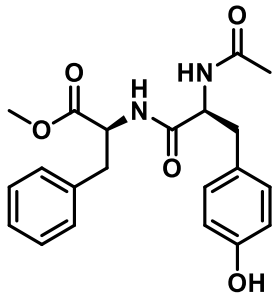
N-Acetylglycine (0.80 g, 6.8 mmol, 1.0 equiv.) and methyl *L*-phenylalaninate (1.5 g, 6.8 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DCM (30 mL). HOBT (1.1 g, 8.2 mmol, 1.2 equiv.), EDCl.HCl (1.6 g, 8.2 mmol, 1.2 equiv.) and DIPEA (2.3 mL, 13.6 mmol, 2.0 equiv.) were successively added. The mixture was stirred for 60 min at 0 °C and then overnight at RT. The crude reaction was quenched with H_2O. Then, after extraction with DCM, the organic phases were washed with HCl (2M), $NaHCO_3$, brine and dried over MgSO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude reaction mixture was purified over silica gel with (DCM/MeOH 98/2) as the eluent. The compound **3.1aa** was obtained with 10% yield (0.20 g, white solid). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[200]

[200] Terrey, M. J.; Perry, C. C.; Cross, W. B. *Org. Lett.* **2019**, *21* (1), 104–108.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.32 – 7.22 (m, 3H), 7.10 – 7.06 (m, 2H), 6.44 (bs, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.86 (dt, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.8, 6.0 Hz, 1H), 3.89 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 5.2 Hz, $^4J_{H\text{-}H}$ = 2.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.15 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 13.9, 5.7 Hz, 1H), 3.08 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 13.9, 6.2 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H).

Compound 3.1ab: Methyl acetyl-*L*-tyrosyl-*L*-phenylalaninate

---



Methyl acetyl-*L*-tyrosinate (1.0 g , 4.5 mmol, 1.0 equiv.) and methyl L-phenylalaninate (1.1 g, 4.9 mmol, 1.1 equiv.) was dissolved in THF (50 mL). HOBT (0.73 g, 5.4 mmol, 1.2 equiv.), DCC (1.1 g, 5.4 mmol, 1.2 equiv.) were successively added and NMM was added until a pH of 7-9. The mixture was stirred overnight at RT. The crude reaction was filtered on a pad of celite and solvents were removed. Then, after extraction with EtOAc, the organic phases were washed with $NaHCO_3$, brine and dried over MgSO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude reaction mixture was recrystallized with Et_2O. The compound **3.1ab** was obtained with 75% yield (1.3 g, white solid).

Rf : 0.21 (DCM/MeOH 95/5)

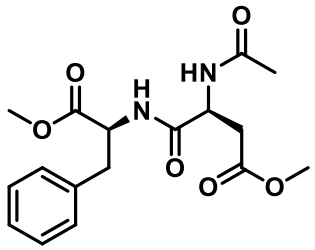
Mp : 160 °C

^{1}H NMR (500 MHz, MeOD, ppm) δ: 7.28 – 7.24 (m, 2H), 7.22 – 7.15 (m, 3H), 7.02 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.5 Hz, 2H), 6.67 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.5 Hz, 3H), 4.63 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.2, 6.0 Hz, 1H), 4.53 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.7, 6.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.12 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 13.8, 5.9 Hz, 1H), 3.01 – 2.89 (m, 2H), 2.71 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 13.9, 8.8 Hz, 1H), 1.87 (s, 3H)

^{13}C NMR (126 MHz, MeOD, ppm) δ: 173.6 (C), 173.0 (C), 173.0 (C), 157.2 (C), 138.0 (C), 131.3 (2 CH), 130.3 (2 CH), 129.5 (2 CH), 128.9 (C), 127.9 (CH), 116.1 (2 CH), 56.1 (CH_2), 55.2 (CH_2), 52.7 (CH_3), 38.4 (CH), 38.1 (CH), 22.3 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{21}H_{24}N_2NaO_5$: 407.1577, found 407.1591

Compound 3.1ac: Methyl (*S*)-3-acetamido-4-(((*S*)-1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-4-oxobutanoate



The compound **3.1ac** was synthetized in two steps.

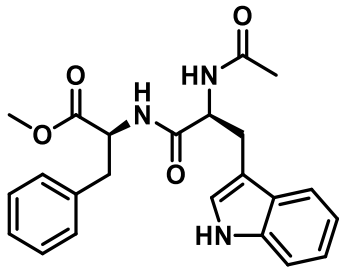
Aspartam (1.0 g, 3.4 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in MeOH (15 mL) and $SOCl_2$ (0.49 mL, 6.8 mmol, 2.0 equiv.) was added. The mixture was stirred 180 min at reflux. MeOH was removed and the product was used in next step without further purification.

The obtained compound (1.2 g, 3.4 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DCM under at RT and then Ac_2O (0.64 mL, 6.8 mmol, 2.0 equiv.) and Et_3N (0.94 mL, 6.8 mmol, 2.0 equiv.) were successively added. The mixture was stirred for 120 min at RT. The crude reaction was quenched with $NaHCO_3$. Then, after extraction with DCM, the organic phases were washed with brine and dried over MgSO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The compound **3.1ac** was obtained with 60% yield in two steps (0.72 g, white solid). The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[201]

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD, ppm) δ: 7.31 – 7.14 (m, 5H), 4.75 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.7, 6.3 Hz, 1H), 4.65 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.15 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 13.9, 5.6 Hz, 1H), 3.01 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 13.9, 8.1 Hz, 1H), 2.79 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 16.5, 6.2 Hz, 1H), 2.61 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 16.5, 7.7 Hz, 1H), 1.92 (s, 3H).

[201] Peruzzi, M. T.; Mei, Q. Q.; Lee, S. J.; Gagné, M. R. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (46), 5855–5858.

Compound 3.1ad: Methyl acetyl-*L*-tryptophyl-*L*-phenylalaninate



The compound **3.1ad** was synthesized in three steps.

To a solution of Nα-Boc-*L*-tryptophan (2.0 g, 6.5 mmol, 1.0 equiv) in dry THF were added HOBt (1.1 g, 7.8 mmol, 1.2 equiv) and DCC (1.5 g, 7.1 mmol, 1.2 equiv), and the mixture was stirred at 0 °C for 1 h. Methyl *L*-phenylalaninate hydrochloride (1.6 g, 7.8 mmol, 1.2 equiv) was added to the reaction mixture and pH was adjusted to be between 8−9 by adding excess NMM. The reaction mixture was stirred for 12 h at room temperature, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with saturated $NaHCO_3$ aq., then washed with brine and dried over MgSO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The corresponding protected dipeptide was obtained and use in next step without further purification.

The obtained peptide (2.4 g, 5.1 mmol, 1.0 equiv.) was solubilized in solution of DCM (30 mL), TFA (10 mL) was added. After stirring 1 h at RT, the mixture was quench on cold $NaHCO_3$ aq. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO4, filtered and concentrated under vacuo. The crude was purified by flash chromatography over silica gel (DCM/MeOH 95/5). The obtained peptide was directly use in next step.

Dipeptide (1.3 g, 3.5 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DCM at RT and then Ac_2O (0.5 mL, (5.3 mmol, 1.5 equiv.) and Et_3N (0.6 mL, 8.7 mmol, 2.0 equiv.) were successively added. The mixture was stirred overnight at RT. The crude reaction was quenched with $NaHCO_3$. Then, after extraction with DCM, the organic phases were washed with brine and dried over MgSO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The compound **3.1ad** was obtained with 38% yield in three steps (1.0 g, white solid).

The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[202]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.00 (s, 1H), 7.72 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.1 Hz, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 5H), 7.05 (d, $^4J_{H\text{-}H}$ = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.8 Hz, $^4J_{H\text{-}H}$ = 1.5 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.01 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.4 Hz, 1H), 4.77 – 4.60 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.31 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 14.5, 4.5 Hz, 1H), 3.09 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 14.5, 8.3 Hz, 1H), 3.02 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 16.5, 6.2 Hz, 1H), 2.94 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 16.5, 7.7 Hz, 1H) , 1.97 (s, 3H).

[202] Crich, D.; Sharma, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (41), 7591–7594.

4.2. Superacidic reactions and products characterizations

Procedure 3.A:

To a mixture of HF/SbF_5 (X mol% SbF_5, X = 2 to 22) maintained at 40 °C in a Teflon® flask, was successively added the substrate and the 1,1,1-trichloroethane (CCl_3Me, 1.5 equiv.). The reaction mixture was magnetically stirred at the T °C (T = 0 to - 40) for t (t = 30 min to 240 min). The crude was added dropwise to a mixture of hydrofluoric acid and pyridine (70/30 v/v). The mixture was vigorously stirred at the same temperature for 1 min. The reaction mixture was then neutralized with water/ice and sodium carbonate and then extracted with dichloromethane (X3). The combined organic phases were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The products were isolated by column chromatography over silica gel.

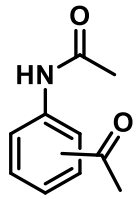
Note 1:

When they are obtained, fluorinated and chlorinated compounds are very difficult to separate. The yields are calculated with a calculated mass corresponding to the ^1H NMR ratio between the fluorinated product and the chlorinated product for each fraction. A small amount of the fluorinated product could be isolated for characterization. The chlorinated product is described in mixture with fluorinated product.

Note 2 :

When they are obtained, ratio of regioisomere compounds are determinated by analysis of ^1H NMR or ^{19}F NMR spectrum of the crude.

Compounds 3.2a : *N*-(4-acetylphenyl)acetamide/ *N*-(3-acetylphenyl)acetamide



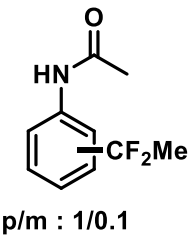
p/m : 1/0.1

This compound was obtained after reaction of substrate **3.1a** (50 mg, 0.37 mmol), following the general procedure **3.A** with 1 mL of HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5) during 30 min at -40 °C without addition of HF/Pyr and using EtOAc for extraction. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (4/6) as the eluent, thereby obtaining compound **3.2a** with a mixture of regioisomeres (55 mg, 85% (p/m 1/0.1) as a white solid. The spectroscopic data corresponding to those previously described in the literature.[203,204]

Rf : 0.25 (EtOAc/PE 4/6)

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone, ppm) δ: 9.46 (s, **NH_p**), 9.34 (s, **NH_m**), 8.22 (t, $^4J_{H\text{-}H}$ = 1.9 Hz, 1**H_m**), 7.93 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.8 Hz, 2**H_p**), 7.90 – 7.88 (m, 1**H_m**) 7.75 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.8 Hz, 2**H_p**), 7.69 – 7.60 (m, 2**H_m**), 7.42 (t, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.9 Hz, 1**H_m**), 2.55 (s, 3**H_m**), 2.52 (s, 3**H_p**), 2.12 (s, 3**H_m**).2.12 (s, 3**H_p**).

Compounds 3.3a : *N*-(4-(1,1-difluoroethyl)phenyl)acetamide/ *N*-(3-(1,1-difluoroethyl)phenyl)acetamide



p/m : 1/0.1

This compound was obtained after reaction of substrate **3.1a** (50 mg, 0.37 mmol), following the general procedure **3.A** with 1 mL of HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) during 30 min at -40 °C with 8 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (4/6) as the eluent, thereby obtaining mixture compound **3.3a** with a mixture of regioisomeres (54 mg, 72% (p/m 1/0.1) as a white solid and traces of starting material **3.1a** was observed.

[203] Xiong, X.; Yeung, Y.-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (52), 16101–16105.
[204] Tachinami, T.; Nishimura, T.; Ushimaru, R.; Noyori, R.; Naka, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (1), 50–53.

Rf : 0.62 (EtOAc/PE 4/6)

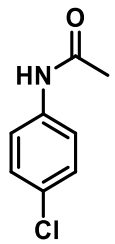
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.98 (s, **NH_p**), 7.92 (s, **NH_m**), 7.69 – 7.59 (m, 1**H_m**), 7.55 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.6 Hz, 2**H_p**), 7.52 – 7.46 (m, 1**H_m**), 7.42 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.5 Hz, 2**H_p**), 7.36 – 7.28 (m, 1**H_m**), 7.25 – 7.18 (m, 1**H_m**), 2.17 (s, 3**H_p**), 2.15 (s, 3**H_m**), 1.89 (t, $^{3}J_{H\text{-}F}$ = 18.1 Hz, 6**H_p**),1.87 (t, $^{3}J_{H\text{-}F}$ = 18.2 Hz, 3**H_m**).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 169.1 (**C_m**), 169.0 (**C_p**), 139.2 (**C_p**), 138.9 (t, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 27 Hz, **C_m**), 138.2 (**C_m**), 133.8 (t, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 27 Hz, **C_p**), 129.3 (**CH_m**), 125.5 (t, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 6 Hz, 2 **CH_p**), 122.7 (t, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 239 Hz, **CF_{2p}**), 121.8 (t, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 238 Hz, **CF_{2p}**), 121.3 (**CH_m**), 120.5 (t, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 6 Hz, **CH_m**), 119.7 (2 **CH_p**), 116.4 (t, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 6 Hz, **CH_m**), 26.0 (t, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 30 Hz, **CH_{3p}**), 25.8 (t, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 30 Hz, **CH_{3p}**), 24.6 (**CH_{3m}**), 24.5 (**CH_{3p}**).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -86.8 (q, *J* = 18 Hz, **CF_{2p}Me**), -87.9 (q, *J* = 18 Hz, **CF_{2m}Me**).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{10}H_{12}F_2NNaO$: 200.0881, found 200.0885.

Compounds 3.4a : *N*-(4-chlorophenyl)acetamide



This compound was obtained after reaction of substrate **3.1a** (50 mg, 0.37 mmol), following the general procedure **3.A** with 1 mL of HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5) during 30 min at 0 °C without addition of HF/Pyr and using EtOAc for extraction. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (4/6) as the eluent, thereby obtaining a mixture of compound **3.4a** and fluorinated compound **3.3a** (34 mg, 53%, (3.4a/3.3a, 12/1)). The spectroscopic data corresponding to those previously described in the literature.[205]

Rf : 0.62 (EtOAc/PE 4/6)

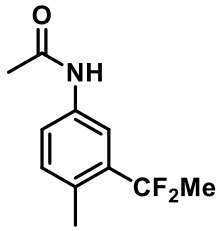
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.45 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.1 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H).

[205] Bao, Z.-P.; Miao, R.-G.; Qi, X.; Wu, X.-F. *Chem. Commun.* **2021**, *57* (15), 1955–1958.

Compounds 3.2b and 3.3b : *N*-(3-(1,1-difluoroethyl)-4-methylphenyl)acetamide and *N*-(3-chloro-4-methylphenyl)acetamide

---

These compounds were obtained after reaction of substrate **3.1b** (50 mg, 0.33 mmol), following the general procedure **3.A** with 1 mL of HF/SbF_5 (2 mol% SbF_5) during 60 min at -40 °C with 8 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (3/7) as the eluent, thereby obtaining a mixture of compound **3.2b** (60 mg, 85%) and compound **3.3b** (6 mg, 10%) as a white solid.



Rf: 0.52 (Eluent: EtOAC/PE 5/5)

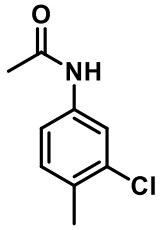
Mp : 103 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.55 (dd, $^3J_{H-H}$ = 8.2 Hz, $^4J_{H-H}$ = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, $^4J_{H-H}$ = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (bs, 1H), 7.15 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.2 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.91 (t, $^3J_{H-F}$ = 18.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 168.6 (C), 136.6 (t, $^2J_{C-F}$ = 25 Hz, C), 135.8 (C), 132.7 (CH), 131.3 (C), 122.6 (t, $^1J_{C-F}$ = 240 Hz, CF_2), 121.4 (CH), 117.2 (t, $^3J_{C-F}$ = 9 Hz, CH), 25.5 (t, $^2J_{C-F}$ = 30 Hz, CH_3), 24.6 (CH_3), 19.7 (t, $^3J_{C-F}$ = 4 Hz, CH_3).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -86.0 (q, *J* = 18 Hz, CF_2ME).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{11}H_{13}F_2NNaO$: 236.0857, found 236.0866.



The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[169]

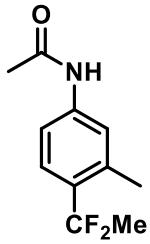
Rf: 0.53 (Eluent: EtOAC/PE 5/5)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.58 (d, $^4J_{H-H}$ = 2.1 Hz, 1H), 7.35 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, $^3J_{H-H}$ = 8.3 Hz, $^4J_{H-H}$ = 2.1 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

Compounds 3.2c and 3.3c : *N*-(4-(1,1-difluoroethyl)-3-methylphenyl)acetamide and *N*-(4-chloro-3-methylphenyl)acetamide

---

These compounds were obtained after reaction of substrate **3.1c** (50 mg, 0.33 mmol), following the general procedure **3.A** with 1 mL of HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) during 30 min at -40 °C with 8 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (15/85) as the eluent, thereby obtaining a mixture of compound **3.2c** (50 mg, 70%) and compound **3.3c** (5 mg, 9%) as a white solid.



Rf: 0.12 (Eluent: EtOAC/PE 2/8)

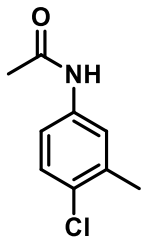
Mp : 107 °C

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.44-7.33 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.92 (t, $^2J_{H-F}$ = 18.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 168.5 (C), 138.9 (C), 137.0 (CH), 132.0 (t, $^2J_{C-F}$ = 25 Hz, C), 126.4 (t, $^3J_{C-F}$ = 9 Hz, CH), 122.8 (CH), 122.8 (t, $^3J_{C-F}$ = 239 Hz, CF_2), 116.7 (CH), 25.6 (t, $^2J_{C-F}$ = 30 Hz, CH_3), 24.9 (CH_3), 20.4 (t, $^3J_{C-F}$ = 4 Hz, CH_3).

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -84.9 (q, *J* = 18 Hz, CF_2Me).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{11}H_{14}F_2NO$: 214.1038, found 214.1029.



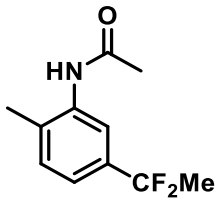
The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[169]

Rf: 0.12 (Eluent: EtOAC/PE 2/8)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.53 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

Compound 3.2d : *N*-(5-(1,1-difluoroethyl)-2-methylphenyl)acetamide

---



This compound was obtained after reaction of substrate **3.1d** (50 mg, 0.33 mmol), following the general procedure **3.A** with 1 mL of HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5) during 30 min at -40 °C with 8 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/MeOH (97/3) as the eluent, thereby obtaining compound **3.1d** (48 mg, 68%) as a white solid.

Rf: 0.54 (Eluent: EtOAC/PE 5/5)

Mp : 101 °C

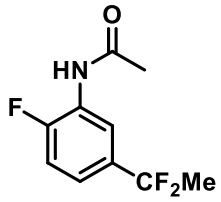
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO, ppm) δ: 9.40 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.30 (d, $^3J_{H-H}$ = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, $^3J_{H-H}$ = 7.9 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.92 (t, $^3J_{H-F}$ = 18.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO, ppm) δ: 168.5 (C), 136.7 (C), 135.2 (t, $^2J_{C-F}$ = 27 Hz, C), 133.3 (C), 130.6 (CH), 122.2 (t, $^1J_{C-F}$ = 237 Hz, CF_2), 121.1 (t, $^3J_{C-F}$ = 6 Hz, CH), 120.8 (t, $^3J_{C-F}$ = 6 Hz, CH), 25.2 (t, $^2J_{C-F}$ = 29 Hz, CH_3), 23.4 (CH_3), 17.8 (CH_3).

^{19}F NMR (471 MHz, DMSO, ppm) δ: -84.0 (q, *J* = 19 Hz, CF_2Me).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{11}H_{14}F_2NO$: 214.1038, found 214.1046.

Compounds 3.2e: *N*-(5-(1,1-difluoroethyl)-2-fluorophenyl)acetamide



This compounds was obtained after reaction of substrate **3.1e** (50 mg, 0.33 mmol), following the general procedure **3.A** with 1 mL of HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5) during 240 min at -40 °C with 8 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (2/8) as the eluent, thereby compound **3.2e** (37 mg, 52%) as a white solid.

Rf: 0.48 (Eluent: EtOAC/PE 5/5)

Mp : 95 °C

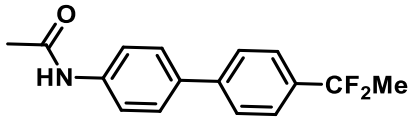
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.57-8.48 (dd, $^3J_{H-H}$ = 7.3 Hz, $^4J_{H-H}$ = 1.9 Hz, 1H), 7.38 (bs, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.92 (t, $^3J_{H-F}$ = 18.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 168.4 (C), 152.6 (d, $^1J_{C-F}$ = 245 Hz, CF), 134.9 (t, $^2J_{C-F}$ = 29 Hz, C), 126.6 (d, $^3J_{C-F}$ = 11 Hz, C), 121.4 (t, $^1J_{C-F}$ = 240 Hz, CF_2), 120.8 (m, CH), 118.6 (t, $^3J_{C-F}$ = 6 Hz, CH), 114.9 (d, $^2J_{C-F}$ = 20 Hz, CH), 26.0 (t, $^2J_{C-F}$ = 30 Hz, CH_3), 24.9 (CH_3).

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -86.7 (q, *J* = 18 Hz, CF_2Me), -129.9 (bs, CF).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{10}H_{11}F_3NO$: 218.0787, found 218.0975.

Compound 3.2f : *N*-(4'-(1,1-difluoroethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)acetamide



This compound was obtained after reaction of substrate **3.1f** (30 mg, 0.14 mmol), following the general procedure **3.A** with 1 mL of HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5) during 30 min at -20 °C with 8 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (4/6) as the eluent, thereby obtaining compound **3.2f** (15 mg, 38%) as a white solid.

Rf: 0.33 (Eluent: EtOAC/PE 5/5)

Mp : 120 °C

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ: 10.08 (s, 1H), 7.75 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.4 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (t, $^{3}J_{H-F}$ = 18.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ: 168.5 (C), 141.4 (C), 139.3 (C), 135.8 (t, $^{2}J_{C-F}$ = 27 Hz, C), 133.6 (C), 127.2 (2 CH), 126.4 (2 CH), 125.3 (t, $^{3}J_{C-F}$ = 6 Hz, 2 CH), 122.5 (t, $^{1}J_{C-F}$ = 237 Hz, CF_2), 119.3 (2 CH), 25.1 (t, $^{2}J_{C-F}$ = 29 Hz, CH_3), 24.1 (CH_3).

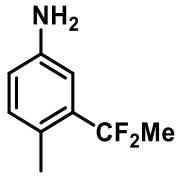
^{19}F NMR (471 MHz, DMSO) δ: -84.2 (q, *J* = 19 Hz, CF_2Me).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{16}H_{16}F_2NO$: 276.1194, found 276.1204.

Compounds 3.2g and 3.3g: 3-(1,1-difluoroethyl)-4-methylaniline and 3-chloro-4-methylaniline

---

These compounds were obtained after reaction of substrate **3.1g** (50 mg, 0.33 mmol), following the general procedure **3.A** with 1 mL of HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) during overnight at -20 °C with 8 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (1/9) as the eluent, thereby obtaining compound a mixture **3.2g** (15 mg, 23%) and compound **3.3g** (20 mg, 38%) as a yellow oil.



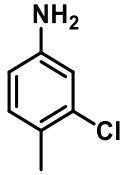
Rf: 0.30 (Eluent: EtOAC/PE 1/9)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 6.98 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.1 Hz, 1H), 6.82 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 2.5 Hz, 1H), 6.63 (dd, $^{3}J_{H-H}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{H-H}$ = 2.5 Hz, 1H), 3.64 (bs, NH_2), 2.33 (s, 3H), 1.90 (t, $^{3}J_{H-F}$ = 18.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 144.3 (C), 136.9 (t, $^{2}J_{H-F}$ = 25 Hz, C), 133.0 (CH), 124.9 (t, $^{3}J_{H-F}$ = 3 Hz, C), 122.8 (t, $^{1}J_{H-F}$ = 242 Hz, CF_2), 116.3 (CH), 112.4 (t, $^{3}J_{H-F}$ = 9 Hz, CH), 25.6 (t, $^{2}J_{H-F}$ = 30 Hz, CH_3), 19.3 (CH_3).

^{19}F NMR{^{1}H} (376 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -86.2 (CF_2Me).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_9H_{12}F_2N$: 172.0932, found 172.0938.



The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[206]

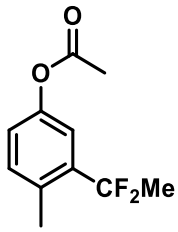
Rf: 0.30 (Eluent: EtOAC/PE 1/9)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 6.98 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, $^{4}J_{H-H}$ = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, $^{3}J_{H-H}$ = 8.1 Hz, $^{4}J_{H-H}$ = 2.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.25 (s, 3H).

Compounds 3.2h and 3.3h : 3-(1,1-difluoroethyl)-4-methylphenyl acetate and 3-chloro-4-methylphenyl acetate

---

These compounds were obtained after reaction of substrate **3.1h** (55 mg, 0.37 mmol), following the general procedure **3.A** with 1 mL of HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) during 120 min at -20 °C with 8 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (3/7) as the eluent, thereby obtaining a mixture of compound **3.2h** (36 mg, 46%) and compound **3.3h** (19 mg, 26%) as a yellow oil.



Rf: 0.59 (Eluent: EtOAC/PE 3/7)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.22 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (d, $^{4}J_{H-H}$ = 2.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, $^{3}J_{H-H}$ = 8.3 Hz, $^{4}J_{H-H}$ = 2.5 Hz, 1H), 2.44 (t, $^{4}J_{H-F}$ = 2.1 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.93 (t, $^{3}J_{H-F}$ = 18.4 Hz, 3H).

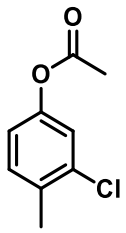
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ: 169.6 (C), 148.5 (C), 137.2 (t, $^{2}J_{C-F}$ = 26 Hz, C), 133.0 (t, $^{3}J_{C-F}$ = 3 Hz, C), 133.0 (CH), 122.7 (CH), 122.1 (t, $^{1}J_{C-F}$ = 240 Hz, CF_2), 118.8 (t, $^{3}J_{C-F}$ = 9 Hz, CH), 25.3 (t, $^{2}J_{C-F}$ = 29 Hz, CH_3), 21.1 (CH_3), 19.6 (CH_3).

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ: -86.3 (q, *J* = 17 Hz, CF_2Me).

---

[206] Gao, H.; Zhou, Z.; Kwon, D.-H.; Coombs, J.; Jones, S.; Behnke, N. E.; Ess, D. H.; Kürti, L. *Nat. Chem.* **2017**, *9* (7), 681–688.

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{12}H_{12}F_2N$: 215.0883, found 215.1244.



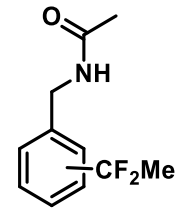
The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[207]

Rf: 0.59 (Eluent: EtOAC/PE 3/7)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.22 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, $^4J_{H\text{-}H}$ = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.3 Hz, $^4J_{H\text{-}H}$ = 2.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

Compounds 3.2j : *N*-(4-(1,1-difluoroethyl)benzyl)acetamide/*N*-(3-(1,1difluoroethyl)benzyl) acetamide

---



p/m : 1/0.5

This compound was obtained after reaction of substrate **3.1j** (50 mg, 0.33 mmol), following the general procedure **3.A** with 1 mL of HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) during 30 min at -40 °C with 8 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/MeOH (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **3.2j** with a mixture of regioisomeres (43 mg, 60% (p/m 1/0.5) as a colorless oil.

Rf: 0.32 (Eluent: DCM/MeOH 98/2)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.47 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.3 Hz, **$2H_p$**), 7.43-7.41 (m, **$2H_m$**), 7.39 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.2 Hz, **$1H_m$**)7.34 (m, **$1H_m$** and **$2H_p$**), 6.07 (s, **$1H_m$** and **$1H_p$**), 4.45 (t, $^4J_{H\text{-}F}$ = 5.7 Hz, **2Hm** and **$2H_p$**) 2.03 (s, **2Hm** and **$2H_p$**), 1.92 (t, $^3J_{H\text{-}F}$ = 18.2 Hz, **$3H_m$**), 1.91 (t, $^3J_{H\text{-}F}$ = 18.2 Hz, **$3H_p$**).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 170.2 (**C_m** and **C_p**), 140.1 (**C_m** or **C_p**), 138.9 (**C_m** or **C_p**), 138.7 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27 Hz, **C_m**), 137.5 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27 Hz, **C_p**), 129.3 (**CH_m**), 129.0 (**CH_m**), 127.9 (**2 CH_p**),

[207] Fischer, A.; Ibrahim, P. N. *Tetrahedron* **1990**, *46* (8), 2737–2746.

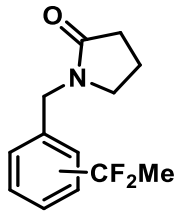
125.1 (t, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 6 Hz, **2 CH_p**), 122.9 (t, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 6 Hz, **CH_m**), 123.0 (t, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 6 Hz, **CH_m**), 121.9 (t, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 239 Hz, **CF_{2m}** and **CF_{2p}**), 43.5 (**CH_{2m}**), 43.3 (**CH_{2p}**), 26.1 (t, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 30 Hz, **CF_{2p}**), 26.0 (t, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 30 Hz, **CF_{2p}**), 23.3 (**CH_{3m}**), 23.3 (**CH_{3p}**).

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -87.4 (q, *J* = 19 Hz, **CF_{2p}**), -87.5 (q, *J* = 18 Hz, **CF_{2m}**).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{11}H_{14}F_2NO$: 214.1033, found 214.1038

Compounds 3.2k : 1-(4-(1,1-difluoroethyl)benzyl)pyrrolidin-2-one / 1-(3-(1,1-difluoroethyl)benzyl)pyrrolidin-2-one

---



p/m : 1/0.7

This compound was obtained after reaction of substrate **3.1k** (50 mg, 0.28 mmol), following the general procedure **3.A** with 1 mL of HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) during 30 min at -40 °C with 8 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAC/PE (4/6) as the eluent, thereby obtaining compound **3.2k** with a mixture of regioisomeres (46 mg, 70% (p/m 1/0.7) as a colorless oil. In this case, a little fraction of each regioisomere has been purified for analysis.

Rf: 0.32 (Eluent : EtOAc/PE 4/6)

Regioisomere para :

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.47 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.2 Hz, 2H), 4.47 (s, 1H), 3.27 (app t, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.0 Hz, 2H), 2.46 (app t, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 8.1 Hz, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.91 (t, $^{3}J_{H\text{-}F}$ = 18.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 175.3 (C), 138.4 (C), 137.6 (t, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 27 Hz, C), 128.3 (2 CH), 125.2 (t, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 6.0 Hz, 2 CH), 121.9 (t, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 239 Hz, CF_2), 46.8 (CH_2), 46.3 (CH_2), 31.0 (CH_2), 26.1 (t, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 30 Hz, CH_3), 17.9 (CH_2).

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -87.4 (q, *J* = 18 Hz, CF_2Me).

Regiosiomere meta :

^{1}H NMR (500 MHz, Acetone, ppm) δ: 7.65 – 7.23 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 3.30 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 8.1 Hz, 2H), 2.30 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 8.1 Hz, 1H), 2.03 – 1.98 (m, 2H), 1.94 (t, $^{3}J_{H-F}$ = 18.5 Hz, 3H).

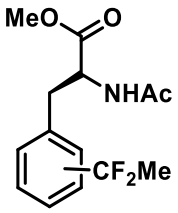
^{13}C NMR (126 MHz, Acetone, ppm) δ: 174.8 (C), 139.3 (C), 139.3 (t, $^{2}J_{C-F}$ = 26 Hz, C), 130.1 (CH), 129.7 (CH), 124.8 (t, $^{3}J_{C-F}$ = 6.0 Hz, CH), 124.4 (t, $^{3}J_{C-F}$ = 6.0 Hz, CH), 121.9 (t, $^{1}J_{C-F}$ = 238 Hz, CF_2), 47.0 (CH_2), 46.4 (CH_2), 30.9 (CH_2), 25.8 (t, $^{2}J_{C-F}$ = 29 Hz, CH_3), 18.4 (CH_2).

^{19}F NMR (471 MHz, Acetone, ppm) δ: -87.3 (q, *J* = 19 Hz, CF_2Me).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{13}H_{16}F_2NO$: 240.1184, found 240.1194

Compounds 3.1m(*R*) : methyl-(*R*)-2-acetamido-3-(4-(1,1-difluoroethyl)phenyl)propanoate/ methyl (*R*)-2-acetamido-3-(3-(1,1-difluoroethyl)phenyl)propanoate

---



p/m : 1/0.7

These compounds were obtained after reaction of substrate **3.1m(*R*)** (81 mg, 0.37 mmol), following the general procedure **3.A** with 1 mL of HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) during 30 min at -40 °C with 8 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (3/7) as the eluent, thereby obtaining compound **3.2m(*R*)** with a mixture of regioisomeres (67 mg, 64% (p/m 1/0.7)) as a colorless oil. The substrate **3.1m(*S*)** give the same result with a yield of 67% for **3.2m(*S*).**

Rf: 0.21 (Eluent: EtOAc/PE 5/5)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.43 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.3 Hz, **$2H_p$**), 7.39 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 7.9 Hz, **$1H_m$**), 7.35 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 7.9 Hz, **$1H_m$**), 7.21 (s, **$1H_m$**), 7.15 (m, **$1H_m$** and **$2H_p$**), 5.96-5.88 (m, **$1H_m$** and **$1H_p$**), 4.94 – 4.86 (m, **$1H_m$** and **$1H_p$**), 3.74 (s, **$3H_p$**), 3.74 (s, **$3H_m$**), 3.24-3.09 (m, 2**H_m** and **$2H_p$**), 2.00 (s, **$3H_p$**), 2.00 (s, **$3H_m$**), 1.91 (t, $^{3}J_{H-F}$ = 18 Hz, **$3H_p$**), 1.89 (t, $^{3}J_{H-F}$ = 18 Hz, **$3H_m$**).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 172.0 (**C_p**), 172.0 (**C_m**), 169.8 (**C_p**), 169.7 (**C_m**), 138.6 (t, $^{2}J_{C-F}$ = 26 Hz, **C_m**), 137.7 (**C_m** or **C_p**), 137.2 (t, $^{2}J_{C-F}$ = 27 Hz, **C_p**), 136.4 (**C_m** or **C_p**), 130.7 (**CH_m**), 129.5 (**2 CH_p**), 128.9 (**CH_m**), 125.7 (t, $^{3}J_{C-F}$ = 6 Hz, **CH_m**), 125.0 (t, $^{3}J_{C-F}$ = 6 Hz, **2 CH_p**), 123.6 (t, $^{3}J_{C-F}$ = 6 Hz, **CH_m**), 121.9 (t, $^{1}J_{C-F}$ = 239 Hz, **CF_{2p}**), 121.8 (t, $^{1}J_{C-F}$ = 239 Hz, **CF_{2m}**), 53.2 (**CH_{3m}**), 53.1 (**CH_{3p}**),

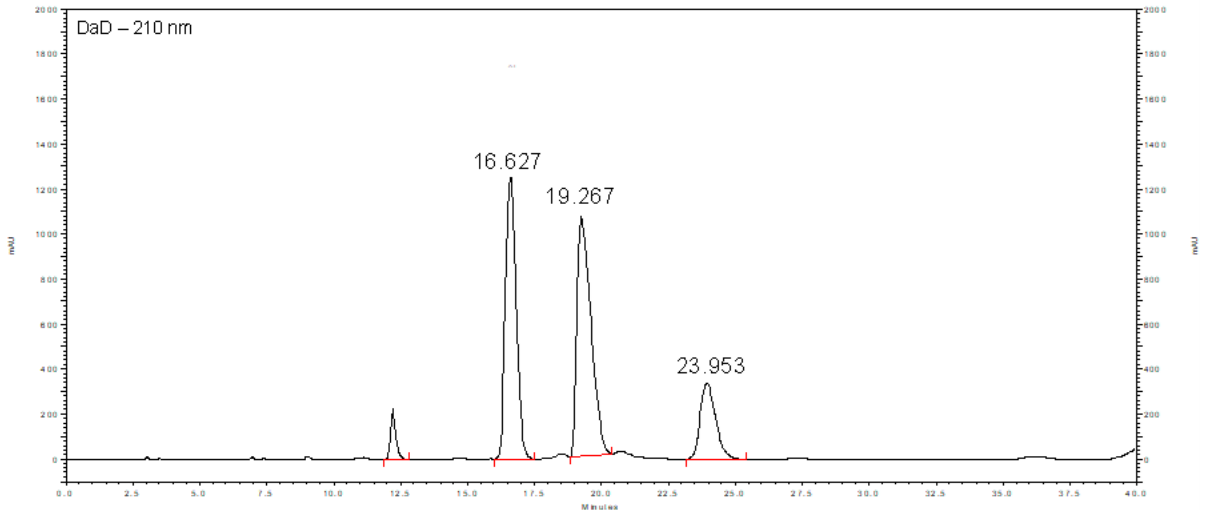
52.6 (**CH_{3p}**), 52.6 (**CH_{3m}**), 37.9 (**CH_{2m}**), 37.6 (**CH_{2p}**), 26.1 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 30 Hz, **CH_{3m}**), 26.0 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 30 Hz, **CH_{3p}**), 23.3 (**CH_{3p}**), 23.3 (**CH_{3m}**).

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -87.3 (q, *J* = 18 Hz, **CF_{2p}**), -87.7 (q, *J* = 18 Hz, **CF_{2m}**).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{14}H_{17}F_2NNaO_3$: 308.1068, found 308.1058.

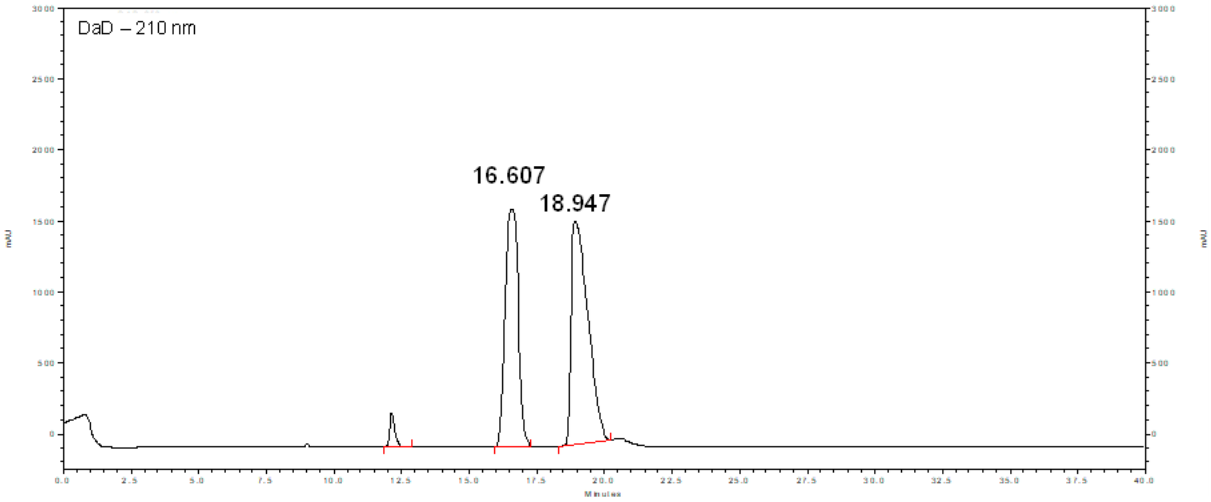
HPLC analysis: Chiralpak AD-H (5 µm) 4.6 x 250 mm, N-hexane/EtOH = 90:10, 1 mL/min, λ = 210 nm.

Mixture of **3.1m(*R*)** and **3.1m(*S*)** (**3.1m(*R*)/3.1m(*S*) 5.6/1**)



T_r (min)	Area
16.627	141326044
18.267	155341750
23.953	53294150

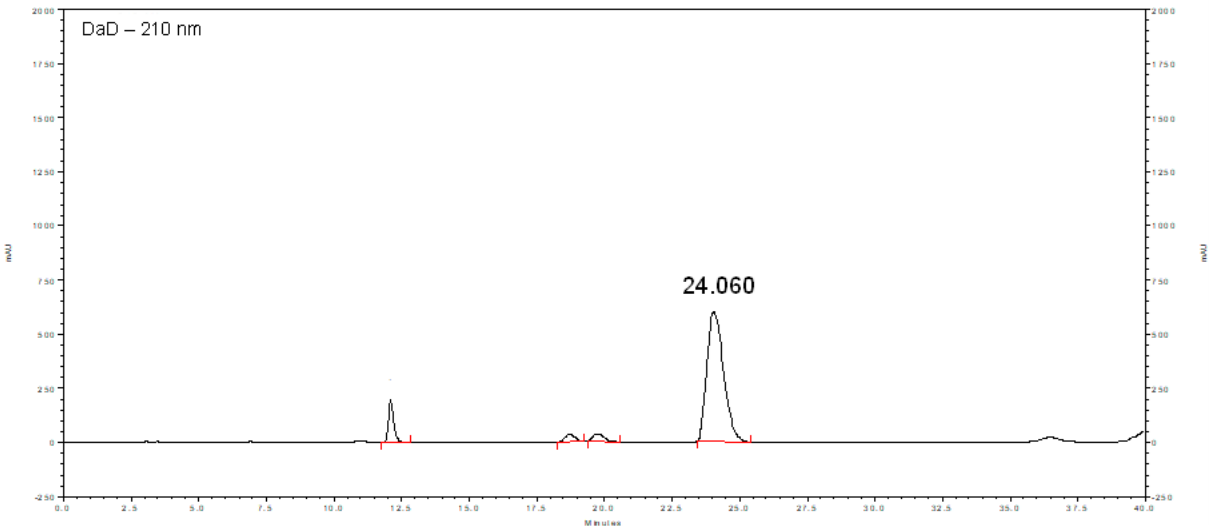
3.1m(*R*)



This two peaks correspond to each regiosomer para and meta with a ratio of : p/m 1/0.8. (The ratio determinated by ^{19}F NMR analysis was p/m 1/0.7).

T_r (min)	Area
16.607	226901572
18.947	274280996

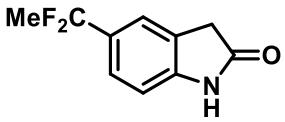
3.1m(*S*)



In this case, the separation of the two regiosomers was not possible.

Compounds 3.2n and 3.3n : 5-(1,1-difluoroethyl)indolin-2-one and 5-chloroindolin-2-one

These compounds were obtained after reaction of substrate **3.1n** (50 mg, 0.37 mmol), following the general procedure **3.A** with 1 mL of HF/SbF_5 (2 mol% SbF_5) during 120 min at 0 °C with 8 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (4/6) as the eluent, thereby obtaining a mixture of compound **3.2n** (41 mg, 56%) and compound **3.3n** (22 mg, 37%) as a white solid.



Rf: 0.51 (Eluent: EtOAC/PE 5/5)

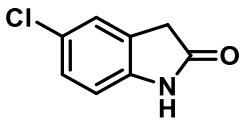
Mp : 118 °C

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.28 (bs, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 6.91 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.6 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 1.92 (t, $^3J_{H-F}$ = 18.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 177.2 (C), 143.6 (C), 132.7 (t, $^2J_{C-F}$ = 27 Hz, C), 125.6 (C), 124.9 (t, $^3J_{C-F}$ = 6 Hz, CH), 122.0 (t, $^1J_{C-F}$ = 239 Hz, CF_2), 121.5 (t, $^3J_{C-F}$ = 6 Hz, CH), 109.4 (CH), 36.2 (CH_2), 26.1 (t, $^2J_{C-F}$ = 30 Hz, CH_3).

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -85.8 (q, *J* = 18 Hz, CF_2Me).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{10}H_{10}F_2NO$: 198.0725, found 198.0731.



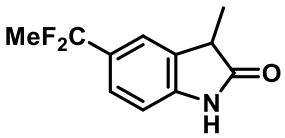
The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[208]

Rf: 0.51 (Eluent: EtOAC/PE 5/5)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 9.07 (bs, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.82 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.1 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H).

[208] Gandeepan, P.; Rajamalli, P.; Cheng, C.-H. *Synthesis* **2016**, *48* (12), 1872–1879.

Compounds 3.2o: 5-(1,1-difluoroethyl)-3-methylindolin-2-one



This compound was obtained after reaction of substrate **3.1o** (50 mg, 0.34 mmol), following the general procedure **3.A** with 1 mL of HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) during 30 min at -40 °C with 8 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (3/7) as the eluent, thereby obtaining compound **3.2o** (52 mg, 72%) as a white solid.

Rf: 0.74 (Eluent: EtOAC/PE 5/5)

Mp : 120 °C

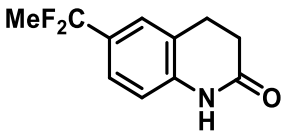
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.49 (bs, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 6.93 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.6 Hz, 1H), 3.50 (q, $^3J_{H-H}$ = 7.7 Hz, 1H), 1.93 (t, $^3J_{H-F}$ = 18.1 Hz, 3H), 1.52 (d, $^3J_{H-H}$ = 7.7 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 181.1 (C), 142.4 (C), 132.7 (t, $^2J_{C-F}$ = 27 Hz, CH), 131.5 (C), 124.9 (t, $^3J_{C-F}$ = 6 Hz, CH), 122.0 (t, $^1J_{C-F}$ = 239 Hz, CF_2), 120.6 (t, $^3J_{C-F}$ = 6 Hz, CH), 109.4 (CH), 41.1 (CH_2), 26.1 (t, $^2J_{C-F}$ = 30 Hz, CH_3), 15.3 (CH_3).

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -85.6 (q, *J* = 18Hz, CF-F), -85.7 (q, *J* = 18 Hz, CF-F).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{11}H_{12}F_2NO$: 212.0888, found 212.0881.

Compounds 3.2q : 6-(1,1-difluoroethyl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one



This compound was obtained after reaction of substrate **3.1q** (50 mg, 0.34 mmol), following the general procedure **3.A** with 1 mL of HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) during 30 min at -40 °C with 8 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (4/6) as the eluent, thereby obtaining compound **3.2q** (53 mg, 74%) as a white solid.

Rf: 0.57 (Eluent: EtOAC/PE 3/7)

Mp : 120 °C

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.11 (bs, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 6.79 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.8 Hz, 1H), 3.04-2.94 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 1.91 (t, $^{3}J_{H-F}$ = 18.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 171.5 (C), 138.5 (C), 133.1 (t, $^{2}J_{C-F}$ = 27 Hz, C), 124.7 (t, $^{3}J_{C-F}$ = 6 Hz, CH), 124.3 (t, $^{3}J_{C-F}$ = 6 Hz, CH), 123.9 (C), 121.8 (t, $^{1}J_{C-F}$ = 237 Hz, CF_2), 115.2 (CH), 30.6 (CH_2), 26.0 (t, $^{2}J_{C-F}$ = 30 Hz, CH_3), 25.5 (CH_2).

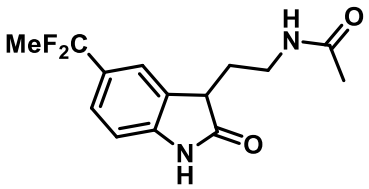
^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -86.3 (q, *J* = 18 Hz, CF_2Me).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{11}H_{12}F_2NO$: 212.0881, found 212.0887.

Compounds 3.2p: *N*-(2-(5-(1,1-difluoroethyl)-2-oxoindolin-3-yl)ethyl)acetamide

---

The compound was obtained after reaction of substrate **3.1p** (50 mg, 0.23 mmol), following the general procedure **3.A** with 1 mL of HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) during 30 min at -40 °C with 8 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/MeOH (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **3.2p** (40 mg, 60%) as a white solid.



Rf: 0.46 (Eluent: EtOAc/MeOH 97/3)

Mp : 115 °C

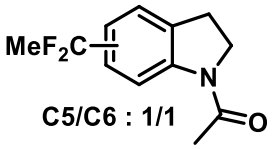
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 7.83 (bs, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (bd, $^{3}J_{H-H}$ = 7.3 Hz, 1H), 6.90 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.1 Hz, 1H), 6.18 (bs, 1H), 3.56-3.44 (m, 3H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.93 (t, $^{3}J_{H-F}$ = 18.1 Hz, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 179.6 (C), 170.5 (C), 142.2 (C), 133.0 (t, $^{2}J_{C-F}$ = 27 Hz, C), 129.5 (C), 125.2 (t, $^{3}J_{C-F}$ = 6 Hz, CH), 121.9 (t, $^{1}J_{C-F}$ = 239 Hz, CF_2), 121.0 (t, $^{3}J_{C-F}$ = 6 Hz, CH), 109.4 (CH), 44.3 (CH), 37.3 (CH_2), 30.1 (CH_2), 26.1 (t, $^{2}J_{C-F}$ = 30 Hz, CH_3), 23.4 (CH_3).

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -85.6 (q, *J* = 18 Hz, CF-F), -85.7 (q, *J* = 18 Hz, CF-F).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{14}H_{16}F_2N_2NaO_2$: 305.1072, found 305.1074.

Compounds 3.2q : 1-(5-methylindolin-1-yl)ethan-1-one/1-(6-methylindolin-1-yl)ethan-1-one



This compound was obtained after reaction of substrate **3.1q** (50 mg, 0.31 mmol), following the general procedure **3.A** with 1 mL of HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) during 30 min at -40 °C with 8 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (6/4) as the eluent, thereby obtaining compound **3.2q** (49 mg, 68%, C_5/C_6 (1/1)).

Rf: 0.50 (Eluent: EtOAc/PE 4/6)

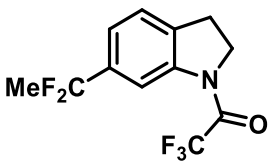
^{1}H NMR (500 MHz, Acetone, ppm) δ : (C_5/C_6 : 2/1) : 8.36 (s, 1**H$_6$**), 8.17 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.4 Hz, 1**H$_5$**), 7.38 (s, 1**H$_5$**), 7.34 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.3 Hz, 1**H$_5$**), 7.28 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.7 Hz, 1**H$_6$**), 7.16 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.7 Hz, 1**H$_6$**), 4.19 (t, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.6 Hz, 2**H$_5$** and 2**H$_6$**), 3.27-3.18 (m, 2**H$_5$** and 2**H$_6$**), 2.18 (s, 3**H$_5$** and 3**H$_6$**), 1.92 (t, $^3J_{H\text{-}F}$ = 18.3 Hz, 6**H$_6$**), 1.91 (t, $^3J_{H\text{-}F}$ = 18.3 Hz, 6**H$_5$**).

^{13}C NMR (126 MHz, Acetone, ppm) δ : 169.5 (**C$_5$** and **C$_6$**), 145.5 (**C$_5$** or **C$_6$**), 144.6 (**C$_5$** or **C$_6$**), 138.0 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 26 Hz, **C$_6$**), 134.6 (**C$_6$**), 133.52 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27 Hz, **C$_5$**), 133.1 (**C$_5$**), 125.4 (**C$_6$**H), 124.7 (t, $^3J_{C\text{-}F}$ = 6 Hz, **C$_5$**H), 123.1 (t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 238 Hz, **C$_6$**F_2Me), 123.1 (t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 237 Hz, **C$_5$**F_2Me) 122.0 (t, $^3J_{C\text{-}F}$ = 6 Hz, **C$_5$**H), 120.2 (t, $^3J_{C\text{-}F}$ = 6 Hz, **C$_6$**H), 116.5 (**C$_6$**H), 113.4 (t, $^3J_{C\text{-}F}$ = 6 Hz, **C$_6$**H), 49.5 (**C$_5$**H_2 and **C$_6$**H_2), 28.3 (**C$_5$**H_2 or **C$_6$**H_2), 28.2 (**C$_5$**H_2 or **C$_6$**H_2), 26.0 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 30 Hz, **C$_6$**H_3), 25.8 (t, $^3J_{C\text{-}F}$ = 30 Hz, **C$_5$**H_3), 24.1 (**C$_5$**H_3 and **C$_6$**H_3).

^{19}F NMR (471 MHz, Acetone, ppm) δ: -85.5 (q, *J* = 19 Hz, CF_2Me), -86.6 (q, *J* = 18 Hz, CF_2Me).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{12}H_{14}F_2NO$: 226.1038, found 226.1034.

Compounds 3.2t : 1-(6-(1,1-difluoroethyl)indolin-1-yl)-2,2,2-trifluoroethan-1-one



This compound was obtained after reaction of substrate **3.1t** (50 mg, 0.23 mmol), following the general procedure **3.A** with 1 mL of HF/SbF_5 (12 mol% SbF_5) during 30 min at -20 °C with

8 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (1/9) as the eluent, thereby obtaining compound **3.2t** (10 mg, 15%).

Rf: 0.30 (Eluent: EtOAc/PE 4/6)

Mp : 66 °C

^{1}H NMR (500 MHz, Acetone, ppm) δ: 8.33 (s, 1H), 7.46 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 7.8 Hz, 1H), 4.43 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 7.8 Hz, 2H), 3.38 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 7.8 Hz, 2H), 1.96 (t, $^{3}J_{H-F}$ = 18.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, Acetone, ppm) δ: 154.0 (q, $^{2}J_{C-F}$ = 37 Hz, C), 142.2 (C), 137.5 (t, $^{2}J_{C-F}$ = 27 Hz, C), 134.8 (C), 125.2 (CH), 122.2 (t, $^{3}J_{C-F}$ = 6 Hz, CH), 122.0 (t, $^{1}J_{C-F}$ = 238 Hz, CF_2), 116.1 (q, $^{1}J_{C-F}$ = 288 Hz, CF_3), 113.7 (t, $^{3}J_{C-F}$ = 7 Hz, CH), 48.3 (q, $^{3}J_{C-F}$ = 4 Hz, CH_2), 27.9 (CH_2), 25.1 (t, $^{2}J_{C-F}$ = 30 Hz, CH_3).

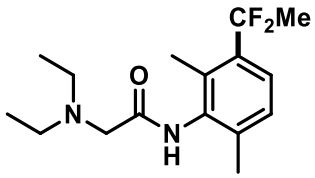
^{19}F NMR (471 MHz, Acetone, ppm) δ: -73.3 (CF_3), -86.9 (q, *J* = 18 Hz, CF_2Me).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{12}H_{10}F_5NNaO$: 302.0574, found 302.0573

Compounds 3.2w and 3.3w : 2-(diethylamino)-*N*-(3-(1,1-difluoroethyl)-2,6-dimethylphenyl)acetamide/*N*-(3-chloro-2,6-dimethylphenyl)-2-(diethylamino)acetamide

---

These compounds was obtained after reaction of substrate **3.1w** (86 mg, 0.37 mmol), following the general procedure **3.A** with 1 mL of HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) during 30 min at -40 °C with 8 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (5/5) as the eluent, thereby obtaining a mixture of compound **3.2w** (50 mg, 46%) and compound **3.3w** (21 mg, 22%) as a white solid.



Rf: 0.23 (Eluent: EtOAc/PE 5/5)

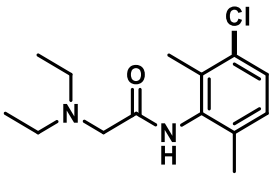
Mp : 65 °C

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.97 (bs, 1H), 7.35 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.1 Hz, 1H), 3.23 (s, 2H), 2.70 (q, $^{3}J_{H-H}$ = 7.1 Hz, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.93 (t, $^{3}J_{H-F}$ = 18.3 Hz, 3H), 1.14 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 7.1 Hz, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 170.7 (C), 137.4 (C), 135.5 (C), 134.9 (t, $^2J_{C-F}$ = 25 Hz, C), 133.2 (C), 127.9 (CH), 124.4 (t, $^3J_{C-F}$ = 9 Hz, CH), 122.7 (t, $^1J_{C-F}$ = 240 Hz, CF_2), 57.5 (CH_2), 49.1 (2 CH_2), 25.9 (t, $^2J_{C-F}$ = 30 Hz, CH_3), 19.0 (CH_3), 15.0 (t, $^3J_{C-F}$ = 4 Hz, CH_3), 12.8 (2 CH_3).

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: -84.23 (q, *J* = 18 Hz, CF_2Me).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{16}H_{25}F_2N_2O$: 299.1929, found 299.1920



The spectroscopic data correspond to those previously described in the literature.[169]

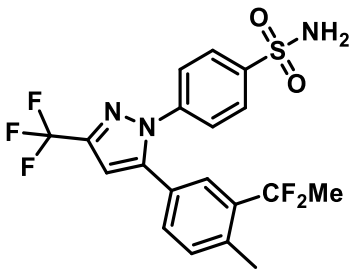
Rf: 0.23 (Eluent: EtOAc/PE 5/5)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ: 8.99 (bs, 1H), 7.19 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.2 Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.69 (q, $^3J_{H-H}$ = 7.1 Hz, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.13 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.1 Hz, 6H).

Compounds 3.2y and 3.3y : 4-(5-(3-(1,1-difluoroethyl)-4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide/4-(5-(3-chloro-4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide

---

These compounds was obtained after reaction of substrate 3.1y (50 mg, 0.13 mmol), following the general procedure 3.A with 1 mL of HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) during 240 min at -20 °C with 8 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EtOAc/PE (5/5) as the eluent, thereby obtaining a mixture of compound 3.2y (32 mg, 54%) and compound 3.3y (22 mg, 40%) as a white solid.



Rf: 0.65 (Eluent: EtOAc/PE 5/5)

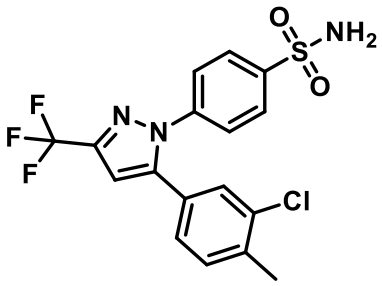
Mp : 135 °C

^{1}H NMR (500 MHz, MeOD, ppm) δ: 7.96 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.30 – 7.12 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 2.47 (t, $^{4}J_{H-H}$ = 2.1 Hz, 3H), 1.83 (t, $^{3}J_{H-F}$ = 18.6 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, MeOD, ppm) δ: 146.2 (C), 145.4 (C), 144.9 (q, $^{2}J_{C-F}$ = 38 Hz, C), 143.1 (C), 138.5 (t, $^{3}J_{C-F}$ = 2 Hz, C), 138.0 (t, $^{2}J_{C-F}$ = 25 Hz, C), 133.8 (CH), 131.3 (CH), 128.4 (2 CH), 127.7 (C), 127.3 (2 CH), 127.3 (t, $^{3}J_{C-F}$ = 8.2 Hz, CH) 123.7 (t, $^{1}J_{C-F}$ = 239 Hz, CF_2), 122.6 (q, $^{1}J_{C-F}$ = 268 Hz, CF_3), 107.1 (CH), 25.4 (t, $^{2}J_{C-F}$ = 29 Hz, CH_3), 20.2 (t, $^{3}J_{C-F}$ = 4 Hz, CH_3).

^{19}F NMR (471 MHz, MeOD, ppm) δ: -63.9 (CF_3), -87.2 (q, *J* = 19 Hz, CF_2ME).

HRMS (ESI): m/z $[M-H]^-$, calc for $C_{19}H_{15}F_5N_3O_2S$: 444.0812, found 444.0811



Rf: 0.65 (Eluent: EtOAc/PE 5/5)

Mp : 140 °C

^{1}H NMR (500 MHz, MeOD, ppm) δ: 7.96 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, $^{4}J_{H-H}$ = 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, $^{3}J_{H-H}$ = 7.9 Hz, $^{4}J_{H-H}$ = 1.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 2.38 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, MeOD, ppm) δ: 145.5 (C), 145.4 (C), 144.9 (q, $^{2}J_{C-F}$ = 38 Hz, C), 143.0 (C), 138.9 (C), 135.8 (C), 132.6 (CH), 130.4 (CH), 129.4 (C), 128.7 (CH), 128.4 (2 CH), 127.1 (2 CH), 122.6 (q, $^{3}J_{C-F}$ = 268 Hz), 107.4 (CH), 19.9 (CH_3).

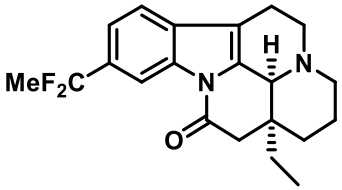
HRMS (ESI): m/z $[M-H]^-$, calc for $C_{17}H_{12}ClF_3N_3O_2S$: 414.0296, found 414.0297

Compounds 3.2z and 3.3z : 9-(1,1-difluoroethyl)-vinburnine and 9-chloro-vinburnine

---

These compounds were obtained after reaction of substrate **3.1z** (50 mg, 0.17 mmol), following the general procedure **3.A** with 1 mL of HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) during 30 min at -40

°C with 8 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/MeOH (97/3) as the eluent, thereby obtaining a mixture compound **3.2z** (33 mg, 54%) and compound **3.3z** (21 mg, 39%) as a colorless oil. The two compounds are mixed, the mixture was repurified by reverse phase chromatography on C18 grafted silica with MeCN/H_2O (50/50) as eluent to afford compound **3.2z** for analysis. The spectroscopic data of **3.3z** corresponding to those previously described in the literature.[169]



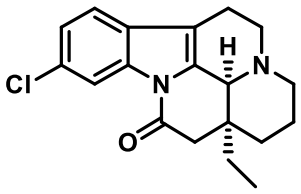
Rf: 0.34 (Eluent: DCM/MeOH 97/3)

^{1}H NMR (500 MHz, MeOD, ppm) δ: 8.46 (s, 1H), 7.54 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.1 Hz, 1H), 4.14 (bs, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.89 (d, $^3J_{H-H}$ = 16.8 Hz, 1H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.55 (d, $^3J_{H-H}$ = 16.7 Hz, 1H), 2.43 (td, $^3J_{H-H}$ = 12.4 Hz, $^4J_{H-H}$ = 3.1 Hz, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.96 (t, $^3J_{H-F}$ = 18.1 Hz, 3H), 1.81-1.66 (m, 2H), 1.55 (d, $^3J_{H-H}$ = 13.8 Hz, 1H), 1.44 (d, $^3J_{H-H}$ = 13.5 Hz, 1H), 1.29 (bs, 2H), 0.96 (t, $^3J_{H-H}$ = 7.6 Hz, 3H), 0.96 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, MeOD, ppm) δ: 169.7 (C), 135.1 (C), 134.9 (C), 132.4 (C), 123.5 (t, $^1J_{C-F}$ = 238 Hz, CF_2), 121.3 (t, $^3J_{C-F}$ = 6 Hz, CH), 119.4 (CH), 113.7 (C), 113.4 (t, $^3J_{C-F}$ = 7 Hz, CH), 58.5 (CH), 51.4 (CH_2), 45.3 (CH_2), 44.8 (CH_2), 39.8 (CH), 29.0 (CH_2), 28.0 (CH_2), 26.4 (t, $^2J_{C-F}$ = 30 Hz, CH_3), 21.5 (CH_2), 17.2 (CH_2), 7.9 (CH_3). The **C**-CF_2Me signal was not observed.

^{19}F NMR (471 MHz, MeOD, ppm) δ: -88.0 (q, *J* = 18.2 Hz, CF_2Me).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{21}H_{25}F_2N_2O$: 359.1929, found 359.1933

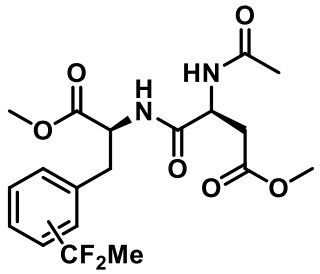


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.38 (d, $^4J_{H-H}$ = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (d, $^3J_{H-H}$ = 8.2 Hz, 1 H), 7.24 (dd, $^3J_{H-H}$ = 8.3 Hz, $^4J_{H-H}$ = 1.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 1 H), 3.32 (dd, $^3J_{H-H}$ = 14.0, 6.5 Hz, 1H), 3.22 (ddd, $^3J_{H-H}$ = 13.9, 11.3, 5.8 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.61 (m, 3H), 2.45 (ddd, $^3J_{H-H}$ = 16.9, 5.5, 2.4 Hz, 1H), 2.35 (td, $^3J_{H-H}$ = 12.2 Hz, $^4J_{H-H}$ = 3.2 Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.50 (d,

$^{3}J_{H\text{-}H}$ = 13.7 Hz, 1H), 1.39 (m, 1H), 0.99 (td, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 13.6 Hz, $^{4}J_{H\text{-}H}$ = 3.9 Hz, 1H), 0.93 (t, $^{3}J_{H\text{-}H}$ = 7.6 Hz, 3H).

Compounds 3.1ac : Methyl-(*S*)-3-acetamido-4-(((*S*)-3-(4-(1,1-difluoroethyl)phenyl)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)-4-oxobutanoate/ Methyl-(*S*)-3-acetamido-4-(((*S*)-3-(3(1,1-difluoroethyl)phenyl)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)-4-oxobutanoate

---



p/m 1/0.9

This compound was obtained after reaction of substrate **3.1ac** (50 mg, 0.14 mmol), following the general procedure **3.A** with 1 mL of HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) during 30 min at -40 °C with 8 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/MeOH (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **3.2ac** with a mixture of regioisomeres (50 mg, 84% (p/m 1/0.9) as a colorless oil.

Rf: 0.63 (Eluent: DCM/MeOH 97/3)

^{1}H NMR (500 MHz, MeOD, ppm) δ: 7.45 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.2 Hz, **2H$_p$**), 7.41-7.34 (m, **3H$_m$**), 7.30 (m, **1H$_m$**), 7.28 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.3 Hz, **2H$_p$**), 4.74 (m, **1H$_m$** and **1H$_p$**), 4.69-4.65 (m, **1H$_m$** and **1H$_p$**), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 6H), 3.21 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 14.0, 5.7 Hz, m, **1H$_m$** and **1H$_p$**), 3.13-3.00 (m, **1H$_m$** and **1H$_p$**), 2.78 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ = 16.5, 6.0 Hz, m, **1H$_m$** and **1H$_p$**), 2.70-2.56 (m, **1H$_m$** and **1H$_p$**), 1.93 (s, **3H$_m$** or **3H$_p$**), 1.92 (s, **3H$_m$** or **3H$_p$**), 1.90 (t, $^3J_{H\text{-}F}$ = 18.3 Hz, **3H$_m$** or **3H$_p$**), 1.89 (t, $^3J_{H\text{-}F}$ = 18.3 Hz, **3H$_m$** or **3H$_p$**).

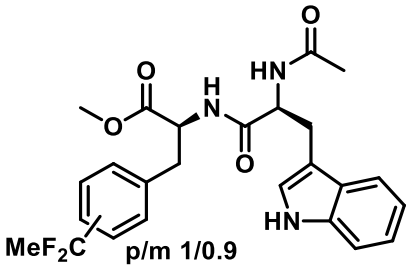
^{13}C NMR (126 MHz, MeOD, ppm) δ: 173.2 (C), 173.2 (C), 172.8 (C), 172.8 (C), 172.7 (C), 172.7 (C) 172.3 (C), 172.3 (C), 139.9 (C), 139.8 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 26 Hz, C), 138.6 (C), 138.2 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27 Hz, C), 131.8 (**CH$_m$**), 130.6 (**2 CH$_p$**), 129.8 (**CH$_m$**), 126.5 (t, $^3J_{C\text{-}F}$ = 6 Hz, **CH$_m$**), 125.8 (t, $^3J_{C\text{-}F}$ = 6 Hz, **2 CH$_p$**), 124.3 (t, $^3J_{C\text{-}F}$ = 6 Hz, **CH$_m$**), 123.1 (t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 238 Hz, **CF$_{2m}$** and **CF$_{2p}$**), 55.1 (CH), 54.9 (CH), 52.8 (CH_3), 52.8 (CH_3), 52.4 (2 CH_3), 51.0 (CH), 51.0 (CH), 38.0 (CH_2), 37.7 (CH_2), 36.6 (CH_2), 36.5 (CH_2), 26.1 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 30 Hz, CH_3), 26.1 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 30 Hz, CH_3), 22.4 (2 CH_3).

^{19}F NMR (471 MHz, MeOD, ppm) δ: -88.4 (q, *J* = 18 Hz, CF_2Me), -88.6 (q, *J* = 18 Hz, CF_2Me).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$, calc for $C_{19}H_{25}F_2N_2O_6$: 415.1675, found 415.1671

Compounds 3.1ad : methyl (*S*)-2-((*S*)-2-acetamido-3-(1H-indol-3-yl)propanamido)-3-(4-(1,1-difluoroethyl)phenyl)propanoate/methyl(*S*)-2-((*S*)-2-acetamido-3-(1H-indol-3-yl)propanamido)-3-(3-(1,1-difluoroethyl)phenyl)propanoate

---



These compounds were obtained after reaction of substrate **3.1ad** (50 mg, 0.12 mmol), following the general procedure **3.A** with 1 mL of HF/SbF_5 (4 mol% SbF_5) during 30 min at -40 °C with 8 mL of HF/Pyr. The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/MeOH (97/3) as the eluent, thereby obtaining compound **3.2ad** with a mixture of regioisomeres (48 mg, 82% (p/m 1/0.9) as a colorless oil.

Rf: 0.21 (Eluent: DCM/MeOH 97/3)

^{1}H NMR (500 MHz, MeOD, ppm) δ: 7.57 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.0 Hz, **1H$_m$** and **1H$_p$**), 7.39 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.4 Hz, **2H$_p$**), 7.37-7.29 (m, **3H$_m$** and **2H$_p$**), 7.24 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ =7.7 Hz, **1H$_m$**), 7.22 (d, $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.2 Hz, **2H$_P$**), 7.10-7.05 (m, **3H$_m$** + **1H$_p$**), 7.02-6.96 (m, **1H$_m$** and **1H$_p$**), 4.67-4.58 (m, **2H$_m$** and **2H$_p$**), 3.62 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.21 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ =14.2, 6.3 Hz, **2H$_p$**), 3.16 (dd, $^3J_{H\text{-}H}$ =13.9, 5.9 Hz, **2H$_m$**), 3.07-2.91 (m, **2H$_m$** and **2H$_p$**), 1.88 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.87 (t, $^3J_{H\text{-}F}$ = 18.3 Hz, 3H), 1.86 (t, $^3J_{H\text{-}F}$ = 18.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, MeOD, ppm) δ: 173.9 (C), 173.0 (C), 172.8 (C), 172.7 (C), 139.9 (C), 139.7 (t, *J* = 26.4 Hz, C), 138.6 (C), 138.1 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27 Hz, C), 138.0 (C), 131.9 (CH), 130.6 (CH), 129.7 (C), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 126.5 (t, $^3J_{C\text{-}F}$ = 6 Hz, **CH$_m$**), 125.8 (t, $^3J_{C\text{-}F}$ = 6 Hz, **2 CH$_p$**), 124.5 (CH), 124.2 (t, $^3J_{C\text{-}F}$ = 6 Hz, **CH$_m$**), 123.1 (t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 238 Hz, CF_2), 123.1 (t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 238 Hz, CF_2), 122.3 (CH), 119.7 (CH), 119.3 (CH), 112.2 (C), 110.8 (CH), 110.8 (CH), 55.5 (CH), 55.4 (CH), 55.0 (CH), 54.9 (CH), 52.7 (CH_3), 52.7 (CH_3), 38.2 (CH_2), 38.0 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.8 (CH_2), 26.1 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 30 Hz, CH_3) 26.0 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 30 Hz, CH_3), 22.4 (CH_3).

^{19}F NMR (471 MHz, MeOD, ppm) δ: -88.4 (q, *J* = 19 Hz, CF_2Me), -88.6 (q, *J* = 19 Hz, CF_2Me).

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$, calc for $C_{25}H_{27}F_2N_3NaO_4$: 472.2042, found 472.2044

Bibliographie

[1] Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (4), 2432–2506.

[2] Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (21), 8315–8359.

[3] Bondi, A. *J. Phys. Chem.* **1964**, *68* (3), 441–451.

[4] Hanrahan, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (16), 5585–5585.

[5] Dean, J. A.; Lange. *Lange's Handbook of Chemistry, 15th ed*; McGraw-Hill: New York, 1999.

[6] Jean-Pierre Bégué; Danièle Bonnet-Delpon. *Chimie bioorganique et médicinale du fluor - CNRS Editions*; 2006.

[7] Alabugin, I. V.; Gomes, G. dos P.; Abdo, M. A. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2019**, *9* (2), e1389.

[8] Dolbier, W. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96* (5), 1557–1584.

[9] O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (2), 308–319.

[10] Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (2), 320–330.

[11] Sun, A.; Lankin, D. C.; Hardcastle, K.; Snyder, J. P. *Chem. Weinh. Bergstr. Ger.* **2005**, *11* (5), 1579–1591.

[12] Smart, B. E. *J. Fluor. Chem.* **2001**, *109* (1), 3–11.

[13] Huchet, Q. A.; Kuhn, B.; Wagner, B.; Kratochwil, N. A.; Fischer, H.; Kansy, M.; Zimmerli, D.; Carreira, E. M.; Müller, K. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (22), 9041–9060.

[14] Struble, M. D.; Strull, J.; Patel, K.; Siegler, M. A.; Lectka, T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (1), 1–6.

[15] Diana, G. D.; Rudewicz, P.; Pevear, D. C.; Nitz, T. J.; Aldous, S. C.; Aldous, D. J.; Robinson, D. T.; Draper, T.; Dutko, F. J.; Aldi, C.; Gendron, G.; Oglesby, R. C.; Volkots, D. L.; Reuman, M.; Bailey, T. R.; Czerniak, R.; Block, T.; Roland, R.; Oppermann, J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38* (8), 1355–1371.

[16] Sehon, C. A.; Wang, G. Z.; Viet, A. Q.; Goodman, K. B.; Dowdell, S. E.; Elkins, P. A.; Semus, S. F.; Evans, C.; Jolivette, L. J.; Kirkpatrick, R. B.; Dul, E.; Khandekar, S. S.; Yi, T.; Wright, L. L.; Smith, G. K.; Behm, D. J.; Bentley, R.; Doe, C. P.; Hu, E.; Lee, D. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (21), 6631–6634.

[17] Kerru, N.; Gummidi, L.; Maddila, S.; Gangu, K. K.; Jonnalagadda, S. B. *Molecules* **2020**, *25* (8), 1909.

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

[19] van Niel, M. B.; Collins, I.; Beer, M. S.; Broughton, H. B.; Cheng, S. K. F.; Goodacre, S. C.; Heald, A.; Locker, K. L.; MacLeod, A. M.; Morrison, D.; Moyes, C. R.; O'Connor, D.; Pike, A.; Rowley, M.; Russell, M. G. N.; Sohal, B.; Stanton, J. A.; Thomas, S.; Verrier, H.; Watt, A. P.; Castro, J. L. *J. Med. Chem.* **1999**, *42* (12), 2087–2104.

[20] Champagne, P. A.; Desroches, J.; Hamel, J.-D.; Vandamme, M.; Paquin, J.-F. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (17), 9073–9174.

[21] de la Torre, B. G.; Albericio, F. *Molecules* **2021**, *26* (3), 627.

[22] Szpera, R.; Moseley, D. F. J.; Smith, L. B.; Sterling, A. J.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (42), 14824–14848.

[23] Crabtree, R. H. *J Chem Soc Dalton Trans* **2001**, No. 17, 2437–2450.

[24] Dong, C.; Huang, F.; Deng, H.; Schaffrath, C.; Spencer, J. B.; O'Hagan, D.; Naismith, J. H. *Nature* **2004**, *427* (6974), 561–565.

[25] Rentmeister, A.; Arnold, F. H.; Fasan, R. *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5* (1), 26–28.

[26] Glyn, R. J.; Pattison, G. *J. Med. Chem.* **2021**, *64* (14), 10246–10259.

[27] Wencel-Delord, J.; Dröge, T.; Liu, F.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (9), 4740–4761.

[28] Eisenstein, O.; Milani, J.; Perutz, R. N. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (13), 8710–8753.
[29] Park, H.; Verma, P.; Hong, K.; Yu, J.-Q. *Nat. Chem.* **2018**, *10* (7), 755–762.
[30] Racowski, J. M.; Gary, J. B.; Sanford, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (14), 3414–3417.
[31] Zhang, Q.; Yin, X.-S.; Chen, K.; Zhang, S.-Q.; Shi, B.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (25), 8219–8226.
[32] Zhu, R.-Y.; Tanaka, K.; Li, G.-C.; He, J.; Fu, H.-Y.; Li, S.-H.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (22), 7067–7070.
[33] Miao, J.; Yang, K.; Kurek, M.; Ge, H. *Org. Lett.* **2015**, *17* (15), 3738–3741.
[34] Zhu, Q.; Ji, D.; Liang, T.; Wang, X.; Xu, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17* (15), 3798–3801.
[35] Chen, Y.-Q.; Singh, S.; Wu, Y.; Wang, Z.; Hao, W.; Verma, P.; Qiao, J. X.; Sunoj, R. B.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**.
[36] Stateman, L. M.; Nakafuku, K. M.; Nagib, D. A. *Synthesis* **2018**, *50* (8), 1569–1586.
[37] Nobile, E.; Castanheiro, T.; Besset, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60* (22), 12170–12191.
[38] Bernardi, R.; Galli, R.; Minisci, F. *J. Chem. Soc. B Phys. Org.* **1968**, *0* (0), 324–325.
[39] Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36* (4), 255–263.
[40] Rueda-Becerril, M.; Chatalova Sazepin, C.; Leung, J. C. T.; Okbinoglu, T.; Kennepohl, P.; Paquin, J.-F.; Sammis, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (9), 4026–4029.
[41] Bloom, S.; Pitts, C. R.; Miller, D. C.; Haselton, N.; Holl, M. G.; Urheim, E.; Lectka, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (42), 10580–10583.
[42] Amaoka, Y.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2013**, *15* (9), 2160–2163.
[43] House, D. A. *Chem. Rev.* **1962**, *62* (3), 185–203.
[44] Zhang, X.; Guo, S.; Tang, P. *Org Chem Front* **2015**, *2* (7), 806–810.
[45] Lantano, B.; Postigo, A. *Org Biomol Chem* **2017**, *15* (47), 9954–9973.
[46] Pinter, E. N.; Bingham, J. E.; AbuSalim, D. I.; Cook, S. P. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (4), 1102–1106.
[47] Halperin, S. D.; Kwon, D.; Holmes, M.; Regalado, E. L.; Campeau, L.-C.; DiRocco, D. A.; Britton, R. *Org. Lett.* **2015**, *17* (21), 5200–5203.
[48] Halperin, S. D.; Fan, H.; Chang, S.; Martin, R. E.; Britton, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (18), 4690–4693.
[49] Nodwell, M. B.; Yang, H.; Čolović, M.; Yuan, Z.; Merkens, H.; Martin, R. E.; Bénard, F.; Schaffer, P.; Britton, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (10), 3595–3598.
[50] Yuan, Z.; Nodwell, M. B.; Yang, H.; Malik, N.; Merkens, H.; Bénard, F.; Martin, R. E.; Schaffer, P.; Britton, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (39), 12733–12736.
[51] Egami, H.; Masuda, S.; Kawato, Y.; Hamashima, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20* (5), 1367–1370.
[52] Kee, C. W.; Chin, K. F.; Wong, M. W.; Tan, C.-H. *Chem Commun* **2014**, *50* (60), 8211–8214.
[53] Morcillo, S. P.; Dauncey, E. M.; Kim, J. H.; Douglas, J. J.; Sheikh, N. S.; Leonori, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (39), 12945–12949.
[54] Deng, Z.; Zhao, Z.; He, G.; Chen, G. *Org. Lett.* **2021**, *23* (9), 3631–3635.
[55] Matthews, M. L.; Neumann, C. S.; Miles, L. A.; Grove, T. L.; Booker, S. J.; Krebs, C.; Walsh, C. T.; Bollinger, J. M. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2009**, *106* (42), 17723–17728.
[56] Liu, W.; Huang, X.; Cheng, M.-J.; Nielsen, R. J.; Goddard, W. A.; Groves, J. T. *Science* **2012**, *337* (6100), 1322–1325.
[57] Liu, W.; Huang, X.; Placzek, M. S.; Krska, S. W.; McQuade, P.; Hooker, J. M.; Groves, J. T. *Chem. Sci.* **2018**, *9* (5), 1168–1172.
[58] Bafaluy, D.; Georgieva, Z.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (34), 14241–14245.

[59] Hall, N. F.; Conant, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49* (12), 3047–3061.
[60] Gillespie, R. J.; Peel, T. E.; Robinson, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (20), 5083–5087.
[61] *G. K. S. Prakash , P. v. R. Schleyer, Stable Carbocation Chemistry , 1997, John Wiley and Sons ; New York*.
[62] *G. A. Olah, K. S. Prakash, A. Moln ar, J. Sommer, Superacid chemistry , 2009, 2nd Edition John Wiley and Sons ; New York*.
[63] McLain, S. E.; Benmore, C. J.; Siewenie, J. E.; Urquidi, J.; Turner, J. F. C. *Angew. Chem.* **2004**, *116* (15), 1986–1989.
[64] Bonnet, B.; Mascherpa, G. *Inorg. Chem.* **1980**, *19* (3), 785–788.
[65] Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (3), 808–820.
[66] Olah, G. A.; Lukas, Joachim. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (18), 4739–4744.
[67] Sommer, J.; Bukala, J. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26* (7), 370–376.
[68] Dinér, P. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116* (40), 9979–9984.
[69] Lammertsma, K.; Olah, G. A.; Barzaghi, M.; Simonetta, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104* (24), 6851–6852.
[70] Sato, Y.; Yato, M.; Ohwada, T.; Saito, S.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (11), 3037–3043.
[71] Olah, G. A.; Reddy, V. P.; Rasul, G.; Surya Prakash, G. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (43), 9994–9998.
[72] Olah, G. A.; Shamma, T.; Burrichter, A.; Rasul, G.; Prakash, G. K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (14), 3407–3408.
[73] Compain, G.; Bonneau, C.; Martin-Mingot, A.; Thibaudeau, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (9), 4463–4472.
[74] Culmann, J.-C.; Simon, M.; Sommer, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, No. 16, 1098–1100.
[75] Vancik, H.; Percac, K.; Sunko, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (20), 7418–7419.
[76] Olah, G. A.; Rasul, G.; Yudin, A. K.; Burrichter, A.; Chistyakov, A. L.; Stankevich, I. V.; Akhrem, I. S.; Gambaryan, N. P.; Vol'pin, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (6), 1446–1451.
[77] Fahy, J.; Duflos, A.; Ribet, J.-P.; Jacquesy, J.-C.; Berrier, C.; Jouannetaud, M.-P.; Zunino, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (36), 8576–8577.
[78] Martin, A.; Jouannetaud, M.-P.; Jacquesy, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (17), 2967–2970.
[79] Thibaudeau, S.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Jacquesy, J. C. *Tetrahedron* **2002**, *58* (33), 6643–6649.
[80] Gillespie, R. J.; Birchall, T. *Can. J. Chem.* **1963**, *41* (1), 148–155.
[81] Naredla, R. R.; Klumpp, D. A. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (9), 6905–6948.
[82] Sudmeier, J. L.; Schwartz, K. E. *Chem. Commun. Lond.* **1968**, *0* (24), 1646–1648.
[83] Olah, G. A.; Hartz, N.; Rasul, G.; Burrichter, A.; Prakash, G. K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (24), 6421–6427.
[84] Olah, G. A.; Schlosberg, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (23), 6464–6467.
[85] Ichikawa, Y. *Synlett* **1991**, *1991* (10), 715–716.
[86] Lafitte, C.; Jouannetaud, M.-P.; Jacquesy, J.-C.; Fahy, J.; Duflos, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (45), 8281–8282.
[87] Börgel, J.; Ritter, T. *Chem* **2020**, *6* (8), 1877–1887.
[88] Chambers, R. K.; Zhao, J.; Delaney, C. P.; White, M. C. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362* (2), 417–423.

[89] Vardelle, E.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Bachmann, C.; Marrot, J.; Thibaudeau, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (16), 6025–6034.
[90] Klumpp, D. A. *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14* (7), 2004–2015.
[91] Klumpp, D. A.; Anokhin, M. V. *Molecules* **2020**, *25* (14), 3281.
[92] Head, N. J.; Rasul, G.; Mitra, A.; Bashir-Heshemi, A.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (49), 12107–12113.
[93] Taeschler, C.; Sorensen, T. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (32), 5339–5341.
[94] Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Rawdah, T. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (19), 6127–6130.
[95] Zhang, Y.; Aguirre, S. L.; Klumpp, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (38), 6837–6840.
[96] Klumpp, D. A.; Rendy, R.; McElrea, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (42), 7959–7961.
[97] Youngwan Seo; Kyongtae Kim. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1995**, *16* (4), 356–359.
[98] Michelet, B.; Carreyre, H.; Lecornué, F.; Mingot, A.; Thibaudeau, S. *J. Fluor. Chem.* **2018**, *214*, 68–79.
[99] Li, A.; Kindelin, P. J.; Klumpp, D. A. *Org. Lett.* **2006**, *8* (6), 1233–1236.
[100] O'Connor, M. J.; Boblak, K. N.; Topinka, M. J.; Kindelin, P. J.; Briski, J. M.; Zheng, C.; Klumpp, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (10), 3266–3267.
[101] Fernandes, A. J.; Panossian, A.; Michelet, B.; Martin-Mingot, A.; Leroux, F. R.; Thibaudeau, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17* (1), 343–378.
[102] Naredla, R. R.; Zheng, C.; Nilsson Lill, S. O.; Klumpp, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (33), 13169–13175.
[103] Lee, S.; Lei, H.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (32), 12536–12540.
[104] Bergmeier, S. C.; Katz, S. J.; Huang, J.; McPherson, H.; Donoghue, P. J.; Reed, D. D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (26), 5011–5014.
[105] Laughlin, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (17), 4268–4271.
[106] Thibaudeau, S.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Karam, O.; Zunino, F. *Chem. Commun.* **2007**, No. 30, 3198–3200.
[107] Paz, N. R.; Rodríguez-Sosa, D.; Valdés, H.; Marticorena, R.; Melián, D.; Copano, M. B.; González, C. C.; Herrera, A. J. *Org. Lett.* **2015**, *17* (10), 2370–2373.
[108] Schlummer, B.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2002**, *4* (9), 1471–1474.
[109] Haskins, C. M.; Knight, D. W. *Chem. Commun.* **2002**, No. 22, 2724–2725.
[110] Martínez, C.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (28), 8287–8291.
[111] O'Broin, C. Q.; Fernández, P.; Martínez, C.; Muñiz, K. *Org. Lett.* **2016**, *18* (3), 436–439.
[112] Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (24), 10257–10274.
[113] Saunders, Martin.; Stofko, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (1), 252–253.
[114] Hogeveen, H.; Gaasbeek, C. J.; Bickel, A. F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1969**, *88* (6), 703–718.
[115] Nikitjuka, A.; Nekrasova, A.; Jirgensons, A. *Synlett* **2015**, *26* (02), 183–186.
[116] Olah, G. A.; White, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (21), 5801–5810.
[117] Castellucci, N.; Sartor, G.; Calonghi, N.; Parolin, C.; Falini, G.; Tomasini, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9* (1), 417–424.
[118] Fulp, J.; He, L.; Toldo, S.; Jiang, Y.; Boice, A.; Guo, C.; Li, X.; Rolfe, A.; Sun, D.; Abbate, A.; Wang, X.-Y.; Zhang, S. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (12), 5412–5423.
[119] Groslambert, M.; Py, B. F. *médecine/sciences* **2018**, *34* (1), 47–53.
[120] Millis, D. L.; Weigel, J. P.; Moyers, T.; Buonomo, F. C. *Vet. Ther. Res. Appl. Vet. Med.* **2002**, *3* (4), 453–464.
[121] Lee, A. T. J.; Jones, R. L.; Huang, P. H. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2019**, *4* (1), 1–10.

[122] Price Joel; Hynes Mark; Labinaz Marino; Ruel Marc; Boodhwani Munir. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2012**, *60* (17), 1710–1711.
[123] Zhu, W.; Wang, J.; Wang, S.; Gu, Z.; Aceña, J. L.; Izawa, K.; Liu, H.; Soloshonok, V. A. *J. Fluor. Chem.* **2014**, *167*, 37–54.
[124] Kanishchev, O. S.; Dolbier, W. R. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Scriven, E. F. V., Ramsden, C. A., Eds.; Heterocyclic Chemistry in the 21st Century; Academic Press, 2016; Vol. 120, pp 1–42.
[125] Besset, T.; Jubault, P.; Pannecoucke, X.; Poisson, T. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3* (8), 1004–1010.
[126] Landelle, G.; Panossian, A.; Pazenok, S.; Vors, J.-P.; Leroux, F. R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9* (1), 2476–2536.
[127] Sap, J. B. I.; Meyer, C. F.; Straathof, N. J. W.; Iwumene, N.; Ende, C. W. am; Trabanco, A. A.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50* (14), 8214–8247.
[128] Belhomme, M.-C.; Besset, T.; Poisson, T.; Pannecoucke, X. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21* (37), 12836–12865.
[129] Motherwell, W. B.; Tozer, M. J.; Ross, B. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, No. 19, 1437–1439.
[130] Malquin, N.; Rahgoshay, K.; Lensen, N.; Chaume, G.; Miclet, E.; Brigaud, T. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (83), 12487–12490.
[131] Zheng, B.; D'Andrea, S. V.; Sun, L.-Q.; Wang, A. X.; Chen, Y.; Hrnciar, P.; Friborg, J.; Falk, P.; Hernandez, D.; Yu, F.; Sheaffer, A. K.; Knipe, J. O.; Mosure, K.; Rajamani, R.; Good, A. C.; Kish, K.; Tredup, J.; Klei, H. E.; Paruchuri, M.; Ng, A.; Gao, Q.; Rampulla, R. A.; Mathur, A.; Meanwell, N. A.; McPhee, F.; Scola, P. M. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9* (2), 143–148.
[132] Chowdhury, M. A.; Abdellatif, K. R. A.; Dong, Y.; Das, D.; Suresh, M. R.; Knaus, E. E. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (6), 1525–1529.
[133] Chaffman, M.; Brogden, R. N. *Drugs* **1985**, *29* (5), 387–454.
[134] Teh, L. K.; Bertilsson, L. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **2012**, *27* (1), 55–67.
[135] Molden, E.; Asberg, A.; Christensen, H. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2000**, *56* (8), 575–579.
[136] Zackrisson, A. L.; Lindblom, B.; Ahlner, J. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2010**, *88* (3), 354–359.
[137] Bertilsson, L. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2010**, *88* (3), 304–305.
[138] Zhou, Q.; Ruffoni, A.; Gianatassio, R.; Fujiwara, Y.; Sella, E.; Shabat, D.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (14), 3949–3952.
[139] Anderson, M. O.; Zhang, J.; Liu, Y.; Yao, C.; Phuan, P.-W.; Verkman, A. S. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (12), 5942–5950.
[140] Coteron, J. M.; Marco, M.; Esquivias, J.; Deng, X.; White, K. L.; White, J.; Koltun, M.; El Mazouni, F.; Kokkonda, S.; Katneni, K.; Bhamidipati, R.; Shackleford, D. M.; Angulo-Barturen, I.; Ferrer, S. B.; Jiménez-Díaz, M. B.; Gamo, F.-J.; Goldsmith, E. J.; Charman, W. N.; Bathurst, I.; Floyd, D.; Matthews, D.; Burrows, J. N.; Rathod, P. K.; Charman, S. A.; Phillips, M. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (15), 5540–5561.
[141] Tria, G. S.; Abrams, T.; Baird, J.; Burks, H. E.; Firestone, B.; Gaither, L. A.; Hamann, L. G.; He, G.; Kirby, C. A.; Kim, S.; Lombardo, F.; Macchi, K. J.; McDonnell, D. P.; Mishina, Y.; Norris, J. D.; Nunez, J.; Springer, C.; Sun, Y.; Thomsen, N. M.; Wang, C.; Wang, J.; Yu, B.; Tiong-Yip, C.-L.; Peukert, S. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (7), 2837–2864.
[142] Matsuda, K.; Sedlak, J. A.; Noland, J. S.; Gleckler, G. C. *J. Org. Chem.* **1962**, *27* (11), 4015–4020.
[143] Cantet, A.-C.; Carreyre, H.; Gesson, J.-P.; Jouannetaud, M.-P.; Renoux, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (7), 2875–2878.

[144] Hara, S.; Kameoka, M.; Yoneda, N. *Synlett* **1996**, *1996* (6), 529–530.
[145] Yamauchi, Y.; Fukuhara, T.; Hara, S.; Senboku, H. *Synlett* **2008**, *2008* (3), 438–442.
[146] Okoromoba, O. E.; Han, J.; Hammond, G. B.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (41), 14381–14384.
[147] Olah, G. A.; Nojima, M.; Kerekes, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (3), 925–927.
[148] Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (5), 574–578.
[149] Das, S.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (30), 5305–5307.
[150] Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F. M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (19), 7048–7054.
[151] Hu, C.-M.; Qing, F.-L.; Shen, C.-X. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1993**, No. 3, 335–338.
[152] York, C.; Surya Prakash, G. K.; Olah, G. A. *Tetrahedron* **1996**, *52* (1), 9–14.
[153] Wiehn, M. S.; Lindell, S. D.; Bräse, S. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11* (6), 960–981.
[154] Wiehn, M. S.; Lindell, S. D.; Bräse, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (42), 8120–8122.
[155] Roy, O.; Marquet, B.; Alric, J.-P.; Jourdan, A.; Morel, B.; Langlois, B. R.; Billard, T. *J. Fluor. Chem.* **2014**, *167*, 74–78.
[156] Xia, J.-B.; Zhu, C.; Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (46), 17494–17500.
[157] Xu, P.; Guo, S.; Wang, L.; Tang, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (23), 5955–5958.
[158] Ma, J.; Yi, W.; Lu, G.; Cai, C. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (10), 2890–2894.
[159] Zhang, Y.; Fitzpatrick, N. A.; Das, M.; Bedre, I.; Yayla, H. G.; Lall, M. S.; Musacchio, P. **2021**.
[160] Ohtsuka, Y.; Yamakawa, T. *J. Fluor. Chem.* **2016**, *185*, 96–102.
[161] An, L.; Xiao, Y.-L.; Zhang, S.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (23), 6921–6925.
[162] Li, X.; Zhao, J.; Wang, Y.; Rong, J.; Hu, M.; Chen, D.; Xiao, P.; Ni, C.; Wang, L.; Hu, J. *Chem. – Asian J.* **2016**, *11* (12), 1789–1792.
[163] Liu, J.; Zhang, J.; Wu, C.; Liu, H.; Liu, H.; Sun, F.; Li, Y.; Liu, Y.; Dong, Y.; Li, X. *RSC Adv.* **2019**, *9* (49), 28409–28413.
[164] Liu, J.; Zhang, J.; Li, X.; Wu, C.; Liu, H.; Liu, H.; Sun, F.; Li, Y.; Liu, Y.; Li, X. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9* (3), 391–394.
[165] Noisier, A. F. M.; Johansson, M. J.; Knerr, L.; Hayes, M. A.; Drury, W. J.; Valeur, E.; Malins, L. R.; Gopalakrishnan, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (52), 19096–19102.
[166] Debarge, S.; Kassou, K.; Carreyre, H.; Violeau, B.; Jouannetaud, M.-P.; Jacquesy, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (1), 21–23.
[167] Debarge, S.; Violeau, B.; Bendaoud, N.; Jouannetaud, M.-P.; Jacquesy, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (9), 1747–1750.
[168] Wang, L.; Wei, J.; Wu, R.; Cheng, G.; Li, X.; Hu, J.; Hu, Y.; Sheng, R. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4* (2), 214–223.
[169] Mamontov, A.; Martin-Mingot, A.; Métayer, B.; Karam, O.; Zunino, F.; Bouazza, F.; Thibaudeau, S. *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26* (46), 10411–10416.
[170] Christe, K. O.; Zhang, X.; Bau, R.; Hegge, J.; Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Sheehy, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (3), 481–487.
[171] Rupf, S. M.; Pröhm, P.; Malischewski, M. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (68), 9834–9837.
[172] Olah, G. A.; Hartz, N.; Rasul, G.; Burrichter, A.; Prakash, G. K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (24), 6421–6427.
[173] Childs, R. F.; Parrington, B. d. *Can. J. Chem.* **1974**, *52* (19), 3303–3312.
[174] Jacquesy, J. C.; Jouannetaud, M. P. *Tetrahedron* **1981**, *37* (4), 747–751.

[175] Khetmalis, Y. M.; Shivani, M.; Murugesan, S.; Chandra Sekhar, K. V. G. *Biomed. Pharmacother.* **2021**, *141*, 111842.
[176] Abdur Rahim, M.; Praveen Rao, P. N.; Bhardwaj, A.; Kaur, J.; Huang, Z.; Knaus, E. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (20), 6074–6080.
[177] Li, X.; Che, X.; Chen, G.-H.; Zhang, J.; Yan, J.-L.; Zhang, Y.-F.; Zhang, L.-S.; Hsu, C.-P.; Gao, Y. Q.; Shi, Z.-J. *Org. Lett.* **2016**, *18* (6), 1234–1237.
[178] Srinivas, M.; Hudwekar, A. D.; Venkateswarlu, V.; Reddy, G. L.; Kumar, K. A. A.; Vishwakarma, R. A.; Sawant, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (33), 4775–4779.
[179] Drageset, A.; Bjørsvik, H.-R. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018* (32), 4436–4445.
[180] Fu, R.; Yang, Y.; Zhang, J.; Shao, J.; Xia, X.; Ma, Y.; Yuan, R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (5), 1784–1793.
[181] Kiran, Y. B.; Ikeda, R.; Sakai, N.; Konakahara, T. *Synthesis* **2010**, *2010* (2), 276–282.
[182] Arifuzzaman, M.; Zhao, Y. *ACS Catal.* **2018**, *8* (9), 8154–8161.
[183] Brown, J. R.; North, E. J.; Hurdle, J. G.; Morisseau, C.; Scarborough, J. S.; Sun, D.; Korduláková, J.; Scherman, M. S.; Jones, V.; Grzegorzewicz, A.; Crew, R. M.; Jackson, M.; McNeil, M. R.; Lee, R. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19* (18), 5585–5595.
[184] Ma, J.; Bao, G.; Wang, L.; Li, W.; Xu, B.; Du, B.; Lv, J.; Zhai, X.; Gong, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *96*, 173–186.
[185] Li, G.-L.; Kung, K. K.-Y.; Wong, M.-K. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (34), 4112–4114.
[186] Saidykhan, A.; Bowen, R. D.; Gallagher, R. T.; Martin, W. H. C. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (1), 66–68.
[187] Niu, B.; Xie, P.; Wang, M.; Wang, Y.; Zhao, W.; Pittman, C. U.; Zhou, A. *Mol. Divers.* **2015**, *19* (3), 447–458.
[188] Dong, X.; Sang, R.; Wang, Q.; Tang, X.-Y.; Shi, M. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19* (50), 16910–16915.
[189] Zhang, X.; Cao, B.; Yu, S.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (24), 4047–4050.
[190] Carballo, R. M.; Valdomir, G.; Purino, M.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010* (12), 2304–2313.
[191] James, T.; Simpson, I.; Grant, J. A.; Sridharan, V.; Nelson, A. *Org. Lett.* **2013**, *15* (23), 6094–6097.
[192] Okano, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2003**, *5* (26), 4987–4990.
[193] Hayashi, E.; Yamaguchi, Y.; Kita, Y.; Kamata, K.; Hara, M. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (14), 2095–2098.
[194] Liu, F.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.-P.; Zunino, F.; Thibaudeau, S. *Org. Lett.* **2010**, *12* (4), 868–871.
[195] Evison, B. J.; Palmer, J. T.; Lambert, G.; Treutlein, H.; Zeng, J.; Nativel, B.; Chemello, K.; Zhu, Q.; Wang, J.; Teng, Y.; Tang, W.; Xu, Y.; Rathi, A. K.; Kumar, S.; Suchowerska, A. K.; Parmar, J.; Dixon, I.; Kelly, G. E.; Bonnar, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28* (6), 115344.
[196] Maclean, D.; Hale, R.; Chen, M. *Org. Lett.* **2001**, *3* (19), 2977–2980.
[197] Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (41), 9550–9561.
[198] Gregorio, G. D.; Mari, M.; Bartolucci, S.; Bartoccini, F.; Piersanti, G. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5* (10), 1622–1627.
[199] Wu, G.; Lv, T.; Mo, W.; Yang, X.; Gao, Y.; Chen, H. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58* (14), 1395–1398.
[200] Terrey, M. J.; Perry, C. C.; Cross, W. B. *Org. Lett.* **2019**, *21* (1), 104–108.

[201] Peruzzi, M. T.; Mei, Q. Q.; Lee, S. J.; Gagné, M. R. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (46), 5855–5858.
[202] Crich, D.; Sharma, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (41), 7591–7594.
[203] Xiong, X.; Yeung, Y.-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (52), 16101–16105.
[204] Tachinami, T.; Nishimura, T.; Ushimaru, R.; Noyori, R.; Naka, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (1), 50–53.
[205] Bao, Z.-P.; Miao, R.-G.; Qi, X.; Wu, X.-F. *Chem. Commun.* **2021**, *57* (15), 1955–1958.
[206] Gao, H.; Zhou, Z.; Kwon, D.-H.; Coombs, J.; Jones, S.; Behnke, N. E.; Ess, D. H.; Kürti, L. *Nat. Chem.* **2017**, *9* (7), 681–688.
[207] Fischer, A.; Ibrahim, P. N. *Tetrahedron* **1990**, *46* (8), 2737–2746.
[208] Gandeepan, P.; Rajamalli, P.; Cheng, C.-H. *Synthesis* **2016**, *48* (12), 1872–1879.

Résumé

Au cours de ces dernières années, l'exploitation de la fonctionnalisation de liaisons C-H a beaucoup progressé. Cette méthodologie devient l'un des principaux challenges en chimie organique du fait de sa sélectivité et des opportunités de synthèse qu'elle propose notamment pour la fonctionnalisation tardive de molécules élaborées.

Dans le cadre de cette thèse, l'exploitation de conditions superacides pour la fonctionnalisation de liaisons C-H a été étudiée. En effet, certains composés agissent comme des superélectrophiles dans ces conditions et peuvent fonctionnaliser des liaisons C-H de molécules organiques ou réagir avec des nucléophiles faibles (fluorures, composés aromatiques).

La première partie porte sur l'activation et la fonctionnalisation de liaisons Csp^3-H désactivées à l'aide de CCl_4. Ce dernier s'active dans les conditions superacides et permet de générer des carbocations qui sont ensuite fonctionnalisés par divers nucléophiles. Des études RMN *in situ* à basse température ont permis de mettre en évidence le rôle d'un dication de type ammonium-carbénium comme intermédiaire clé.

En deuxième partie, la réactivité de superélectrophile de type ammonium-carbénium en milieu HF/SbF_5 a été étudiée puis exploitée sur des dérivés de sulfonamides et d'amines insaturés permettant d'accéder à des pyrrolidines ou à des composés fluoroalkylés. La méthode a été développée sur des substrats simples jusqu'à des composés à haute valeur ajoutée.

Finalement, une méthode de 1,1-difluoroéthylation régiosélective et directe sur des composés aromatiques azotés en milieu HF/SbF_5 en présence de trichloroéthane a été développée. Des composés élaborés ont pu être fonctionnalisés avec succès.

Mots clés : fluor, superacide, superélectrophiles, composés azotés, activation de liaisons C-H.

Abstract

In recent years, the exploitation of the functionalization of C-H bonds has made great progress. This methodology is becoming one of the main challenges in organic chemistry due to the selectivity and synthetic opportunities it offers, especially for late-stage functionalization.

The exploitation of superacidic conditions for the functionalization of C-H bonds was investigated. Under these conditions, superelectrophiles can activate C-H bonds of organic molecules or react with weak nucleophiles (fluorides deactivated, aromatic compounds).

The first part of this thesis deals with the activation and functionalization of deactivated Csp^3-H bonds using CCl_4. This reagent is activated under superacid conditions and can generate carbocations which are functionalized by various nucleophiles. Low temperature *in situ* NMR studies have demonstrated the role of an ammonium-carbenium dication as a key intermediate.

In the second part, the reactivity of ammonium-carbenium superelectrophiles in HF/SbF_5 was studied and then exploited on unsaturated sulfonamide and amine derivatives allowing direct access to pyrrolidines or fluoroalkyl compounds. This method has been applied to the functionalization of simple substrates as well as elaborated compounds.

In a last part, a regioselective and direct 1,1-difluoroethylation method on nitrogen-containing aromatic compounds in HF/SbF_5 in the presence of trichloroethane was developed. Molecules of biological interest have been functionalized with success.

Key words : fluorine, superacid, superelectrophile, nitrogen-containing compounds, C-H bonds functionalization.