

Synthèse de pyrroles fluoroalkylés: nouvelles réactions de trifluorométhoxylation nucléophile: application à la synthèse d'hétérocycles trifluorométhoxylés

Olivier Marrec

▶ To cite this version:

Olivier Marrec. Synthèse de pyrroles fluoroalkylés: nouvelles réactions de trifluorométhoxylation nucléophile: application à la synthèse d'hétérocycles trifluorométhoxylés. Autre. Université Claude Bernard - Lyon I, 2009. Français. NNT: 2009LYO10163. tel-00876526

HAL Id: tel-00876526 https://theses.hal.science/tel-00876526

Submitted on 24 Oct 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers. L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2009

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Présentée devant

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Ecole Doctorale de Chimie

Pour l'obtention du

DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

Spécilialité : CHIMIE

Par

Olivier MARREC

Ingénieur ENSICAEN

Synthèse de pyrroles fluoroalkylés.

Nouvelles réactions de trifluorométhoxylation nucléophile -

Application à la synthèse d'hétérocycles trifluorométhoxylés.

Soutenue le 9 Octobre 2009, à huis clos, devant le jury :

Dr. Thierry BILLARD, *Co-directeur de thèse* Dr. Danièle BONNET-DELPON, *Rapporteur* Dr. Bernard LANGLOIS, *Directeur de thèse* Dr. Emmanuel MAGNIER, *Rapporteur* Dr. Sergii PAZENOK Pr. Olivier PIVA Pr. Antonio TOGNI Dr. Jean-Pierre VORS Université de Lyon 1 Université de Paris-Sud 11 Université de Lyon 1 Institut Lavoisier de Versailles Bayer CropScience AG (Germany) Université de Lyon 1 ETH Zürich (Switzerland) Bayer CropScience AG (France)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Vice-président du Conseil Scientifique Vice-président du Conseil d'Administration Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire Secrétaire Général

M. le Professeur L. Collet

M. le Professeur J-F. MornexM. le Professeur G. AnnatM. le Professeur D. SimonM. G. Gay

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude BernardEFaculté de Médecine Lyon Sud – Charles MérieuxEUFR d'OdontologieEInstitut des Sciences Pharmaceutiques et BiologiquesEInstitut des Sciences et Techniques de RéadaptationEDépartement de Formation et Centre de Recherche en BiologieEHumaineE

Directeur : M. le Professeur J. Etienne
Directeur : M. le Professeur F-N. Gilly
Directeur : M. le Professeur D. Bourgeois
Directeur : M. le Professeur F. Locher
Directeur : M. le Professeur Y. Matillon
Directeur : M. le Professeur P. Farge

COMPOSANTES SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Le Professeur F. Gieres
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. C. Collignon
Observatoire de Lyon	Directeur : M. B. Guiderdoni
Institut des Sciences et des Techniques de l'Ingénieur de Lyon	Directeur : M. le Professeur J. Lieto
Institut Universitaire de Technologie A	Directeur : M. le Professeur C. Coulet
Institut Universitaire de Technologie B	Directeur : M. le Professeur R. Lamartine
Institut de Science Financière et d'Assurance	Directeur : M. le Professeur J-C. Augros
Institut Universitaire de Formation des Maîtres	Directeur : M R. Bernard

A Germaine, ma grand-mère,

"La science c'est comme faire l'amour, parfois quelque chose d'utile en sort, mais ce n'est pas la raison pour laquelle nous le faisons."

> Richard Phillips Feynman (Prix Nobel de Physique 1965)

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier Bernard Langlois, Directeur de Recherche au CNRS, pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et avoir dirigé ma thèse. Malgré diverses péripéties, dont d'innombrables déménagements (au moins six !), ces trois années passées au laboratoire SERCOF ont été au combien enrichissantes tant sur le plan scientifique que humain. Je le remercie vivement pour ses conseils avisés et la confiance qu'il a su m'accorder. Ce fut un plaisir et un honneur d'être le dernier doctorant de sa carrière.

J'adresse toute ma reconnaissance à Thierry Billard, Directeur de Recherche au CNRS, pour avoir co-dirigé mes travaux de thèse. Par sa permanente disponibilité, sa bonne humeur, sa passion communicative pour la recherche et l'autonomie qu'il m'a accordée, il m'a permis de mener à bien cette étude mais également de confirmer ma vocation pour la recherche.

Que l'Association Nationale de la Recherche et de la Technologie (ANRT) et la société Bayer CropScience trouvent ici l'expression de ma gratitude pour avoir co-financé ma bourse CIFRE (Convention Industrielle de Formation par la REcherche). Parmi les employés de Bayer CropScience, je tiens tout particulièrement à remercier M. Sergii Pazenok et M. Jean-Pierre Vors, correspondants scientifiques de ma thèse, pour leurs conseils et leurs encouragements tout au long de ces trois années, et aussi pour avoir accepté d'être membres de ce jury. Je suis également reconnaissant envers Benoît Hartmann, qui m'a accueilli dans son laboratoire pendant trois mois. Enfin, je souhaiterais associer à ces remerciements Marcel Calleja et Daniel Pascal, qui ont guidé mes premiers pas chez Bayer CropScience sur le site de La Dargoire (Lyon), au cours de mon stage de fin d'études d'ingénieur.

Je voudrais exprimer toute ma gratitude à M^{me} Danièle Bonnet-Delpon, Directrice de Recherche au CNRS, et à M. Emmanuel Magnier, Chargé de Recherche au CNRS, pour avoir accepté de juger ce travail. Je remercie également M. Olivier Piva, Professeur à l'université Claude Bernard Lyon 1, et M. Antonio Togni, Professeur à l'ETH Zürich, pour avoir accepté d'être membres de ce jury.

Je remercie profondément Olivier Baudoin, Professeur à l'université Claude Bernard Lyon 1, Philippe Belmont, Chargé de Recherche au CNRS, Lydie Ruiz et toute l'équipe du LSMO pour avoir eu la gentillesse de m'accueillir au sein de leur laboratoire pendant plus de six mois. Ce fut vraiment agréable de travailler dans une ambiance aussi sympathique et dynamique.

D'une manière générale, je désire remercier tous les anciens membres du SERCOF qui ont jadis contribué à la bonne ambiance du laboratoire : Maurice Médebielle (Japan for ever), Bernard Marquet (bonne retraite !), Jean-Bernard Tommasino (motard), Carmen Mena (motarde), Bruno Rousset (docteur ès Sudoku), sans oublier tous les stagiaires du laboratoire (Laure, Raphaëlle, Julien, Jeff, ...).

Il me serait impossible de ne pas remercier tous mes collègues thésards ou docteurs de l'ICBMS, qui ont toujours été là pour moi, pour tout simplement profiter d'un joyeux moment de détente entre amis, mais aussi souvent pour me soutenir et partager mes doutes. Je voudrais tout d'abord remercier les anciens étudiants du SERCOF : Julien Andriès (tu viens manger à la maison quand tu veux !), Aurélie Assalit (merci la blonde pour ta bonne humeur), Roman Arvai (dit le slovaque, plus long post-doc du SERCOF), Fabien Toulgoat (mon petit rooky, l'autre breton du labo), Aurélien Ferry (la grande gueule kyte surfeur), Fabrice Fenain (mon Schtroumpf ronchon) et Amer Moussa (oh mon dieu ! mon dieu ! mon dieu !). Je tenais ensuite à remercier nos voisins du LSB : Benoît Michel (mon lapin, que dire... Merci pour tout !), Jérémie Boyer (je parle quand je veux !), Krishnakumar (my little boy), Alphert Christina (le géant hollandais), Adib Charafeddine (mon chameau), Hubert Chapuis (métalleux relax) et Alexandra Isaad (un rire parmi des milliards). Enfin, je voudrais exprimer ma gratitude à mes compagnons et amis des autres laboratoires de l'ICBMS : Charlène Sagnes (un énorme merci ma grande ! fais un bisou à Ronan), François Liger (mon shoubi, trugarez, da garout a ran), Frédéric Batt (merci pour ta gentillesse, je t'adore mon Jean-Fred), Emmanuel Bourcet (toi aussi je t'adore mon biquet), Fanny Cros (ma râleuse préférée, prends soin de toi), Hani Salim (ma petite syrienne), Bernard Bertino (ami et collègue chauffeur pour l'UEFA), Cédric Schneider (grande gueule au grand cœur), Estelle Métay et son mari Erwann Marrec (Estelle, quand est-ce que tu changes de nom ?), ainsi que tous les membres du bureau (ou assimilés) de l'Association des Doctorants Chimistes Lyonnais (ADCL) non cités cidessus : Virginie Colombel (j'en ai marre !), Benjamin Bourdon (merci pour les ballades en voiture...), Stéphanie Gracia (allez Montpellier !), Christelle Petit (n'oubliez pas la réunion demain à 19h) et Nicolas Foulon (Nico !!! j'ai un problème avec mon PC et le VPN...).

Enfin, je remercie sincèrement mes parents ainsi que mon frère Julien, pour leur amour et leur soutien sans faille. Sans eux, je n'en serais jamais arrivé là.

Liste des abréviations

AcOH	Acide acétique	Mes	Mésitylène
Ar	Aryle	MS	Spectrométrie de masse
Bn	Benzyle	MsCl	Chlorure de méthanesulfonyle (mésyle)
Bt	Benzotriazole	min	Minute
Bu	Butyle	MW	Micro-ondes
CAN	Cérium Ammonium Nitrate	NBS	N-bromosuccinimide
Cat.	Catalytique	NCS	N-chlorosuccinimide
Coll.	Collaborateurs	NIS	N-iodosuccinimide
COSY	COrellation SpectroscopY	NOB	4-nitro(trifluorométhoxy)benzène
Су	Cyclohexyle	NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement
			Spectroscopy
DAST	Trifluorure de diéthylaminosoufre	Nu	Nucléophile
DBH	1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne	0	Ortho
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène	р	Para
DCE	Dichloroéthane	PMB	para-méthoxybenzyle
DCM	Dichlorométhane	ppm	Partie par million
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	PPTS	para-toluènesulfonate de pyridinium
DFI	2,2-difluoro-1,3-diméthylimidazolidine	Ру	Pyridine
Diglyme	bis(2-méthoxyéthyl) éther	RCM	Ring Closing Metathesis
DMA	Diméthyl acétal	Rdt	Rendement
DME	1,2-diméthoxyéthane	RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
DMF	N,N-diméthylformamide	RMN 1D	RMN 1 dimension
DMSO	Diméthylsulfoxyde	RMN 2D	RMN 2 dimensions
DNFB	2,4- dinitrofluorobenzène	secBu	sec-butyle
DNOB	2,4-dinitro(trifluorométhoxy)benzène	S _N Ar	Substitution nucléophile aromatique
Eq.	Equivalent(s)	t.a.	Température ambiante
Et	Ethyle	TASF	Triméthyldifluorosilicate de
			tris(diméthylamino)sulfonium
EWG	Electron Withdrawing Group	ТВАТ	Triphényldifluorosilicate de
			<i>n</i> -tétrabutylammonium
h	Heure	tBu	<i>tert</i> -butyle
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence		Temperature d'ebullition
HMDS	Hexamethyldisilazane		I rifluoromethanesultonyle (triflyle)
HMPA	Hexamethyl phosphorotriamide		Acide trifluoroacetique
HOESY	Heteronuclear Overnauser Ennancement	IFAA	Annyariae trifluoroacetique
	Spectroscopy	TENT	Triffete de trifferen en states le
HSAB	Hard Soft Acid Base		Tátrahydra fyran a
HSQC	Heteronuclear Simple Quantum Correlation	I HF TMC	
	Isopiopyle Chromotographic liquida	1 MIS TOSMIC	I IIIIethylshyle
	Cinomatographie liquide		Isomune de tosymethyle
LDA	Máta	UD	UTUASUIIS
m Mo	Máthula	VS	veisus
IVIE	wieuryie		

Table des Matières

Introduction générale

Première Partie:

Synthèse de pyrroles fluoroalkylés

Chapitre I : Les pyrroles trifluorométhylés - Intérêt de ces composés et voies d'accès

I. Introduction	4
II. Préparation des pyrroles α-trifluorométhylés	6
II.1. Introduction directe du motif CF_3 sur le squelette pyrrole	6
II.2. Utilisation de synthons fluorés	8
II.2.1. Application de méthodes connues à des synthons trifluorométhylés	9
II.2.2. Synthèses spécifiques	12
III. Préparation des pyrroles β-trifluorométhylés	14
IV. Conclusion	20
Chapitre II : Synthèse de pyrroles β -fluoroalkylés	
I. Introduction - Rétrosynthèse	21
II. Synthèse d'énones β-fluoroalkylées	23
II.1. Synthèse d'énones β -fluoroalkylées (R ₁ non énolisable)	23
II.2. Synthèse d'énones β -trifluorométhylées (R ₁ énolisable)	24
III. Synthèse de Δ^1 -pyrrolines β -fluoroalkylées	27
IV. Synthèse de pyrroles β-fluoroalkylées	32
IV.1. Résultat préliminaire et mécanisme	32
IV.2. Optimisation des conditions opératoires	33
IV.3. Résultats	35
IV.3.1. Comparaison des deux méthodes d'aromatisation pour différentes Δ^1 -pyrrolines	3 35
IV.3.2. Cas de l'aromatisation des Δ^1 -pyrrolines CF ₂ Cl en milieu basique	36
IV.3.3. Cas des 5-alkyl- Δ^1 -pyrrolines	38
IV.4. Conclusions sur cette étape d'aromatisation	39
V. Oxydation des 5-(2-furyl)-pyrroles	40
VI. Décarboxylations sélectives	42
VI.1. Séquence oxydation-décarboxylation	43
VI.2. Séquence décarboxylation-oxydation	45
VI.2.1. Réaction de Krapcho	45
VI.2.2. Séquence saponification-décarboxylation	46
VI.3. Stratégie alternative à la séquence décarboxylation-oxydation	48
VI.3.1. Première approche	48
VI.3.2. Deuxième approche	50
VII. Synthèse de pyrrolidines β-fluoroalkylées - Résultats préliminaires	54
VIII. Conclusions et perspectives	56

1

Chapitre III : Synthèse de pyrroles α -trifluorométhylés	
I. Introduction - Rétrosynthèse	58
II. Résultats	60
III. Conclusions et perspectives	62
Bilan de la première partie	63
Références bibliographiques	64
Experimental Part I	70

Seconde Partie:

Nouvelles réactions de trifluorométhoxylation nucléophile -Application à la synthèse d'hétérocycles trifluorométhoxylés

Chapitre I : Les composés trifluorométhoxylés - Intérêt de ces substances et vo	oies d'accès
I. Introduction	129
II. Voies d'accès existantes	130
II.1. Fluoration par substitution nucléophile	130
II.2. Fluorodésulfuration oxydante de Hiyama	133
II.3. Trifluorométhylation électrophile d'alcools	136
II.4. Introduction directe du motif OCF ₃	138
II.4.1. Réactions de dérivés insaturés avec CF ₃ OF	138
II.4.2. Trifluorométhoxylation nucléophile	139
III. Conclusion	145
Chapitre II : I rifluorométhoxylation nucléophile à l'aide du TFMT	
I. Stabilisation de l'anion CF ₃ O ⁻ par des espèces Cu (I)	146
II. Réaction de CF ₃ O ⁻ avec des dérivés benzyliques	148
III. Réaction du TFMT avec divers fluorures	149
III.1. Réaction du TFMT avec le DAST	149
III.2. Réaction du TFMT avec TBAT et AgF	150
III.2.1. Introduction	150
III.2.1. Résultats et discussions	150
IV. Conclusions	157
Chapitre III : Trifluorométhoxylation nucléophile à l'aide du DNOB	
I. Introduction	158
II. Résultats et discussions	159
II.1. Résultats préliminaires	159
II.2. Influence du rapport entre les réactifs et de la température	160
II.3. Influence du solvant	161
II.4. Influence du nucléophile	162
II.5. Trifluorométhoxylation d'autres électrophiles	163
· ·	

III. Conclusions et perspectives	168
II.8. Essais de trifluorométhoxylation aromatique	167
II.7. Trifluorométhoxylation à l'aide du 4-nitro(trifluorométhoxy)benzène	166
II.6. Influence des ultrasons (US) ou des micro-ondes (MW)	164

I. Introduction	169
II. Préparation d'énaminones trifluorométhoxylées	170
III. Nouveaux hétérocycles aromatiques trifluorométhoxylés	170
III.1. Préparation de 5-(trifluorométhoxy)nicotinates	170
III.2. Préparation de 5-(trifluorométhoxy)pyrimidines	171
III.3. Préparation de 4-(trifluorométhoxy)pyrazoles	172
III.4. Préparation d'isoxazoles trifluorométhoxylés	174
IV. Conclusions et perspectives	175
Bilan de la seconde partie	176
Références bibliographiques	178
Experimental Part II	181
Conclusion générale	200
Notice pour la numérotation des molécules	

Introduction générale

La chimie du fluor connaît depuis quelques décennies un essor considérable, tant les composés fluorés sont utiles et indispensables au quotidien de l'homme moderne. Leurs applications se retrouvent dans de nombreux domaines tels que la protection des cultures (insecticides, herbicides, fongicides, ...), la santé (médicaments, substituts sanguins, ...), et les produits dits « de confort » (Téflon®, textiles Gore-Tex®, fluides frigorigènes, cristaux liquides, ...).^{1,2,3}

Bien que le fluor soit relativement abondant dans l'écorce terrestre, principalement sous forme de minéraux insolubles tels que la fluorine (CaF₂), la cryolite (Na₃[AlF₆]) et la fluorapatite (Ca₅[F, Cl] [PO₄]₃), seulement une douzaine de molécules fluorées naturelles ont été isolées à l'heure actuelle.⁴

Par conséquent, toutes les substances et matériaux fluorés commercialisés sont d'origine synthétique, ce qui requiert une recherche constante de nouveaux réactifs et de nouvelles méthodes d'introduction de groupements fluorés.

Trois faits historiques majeurs jalonnent l'histoire de la chimie du fluor : la découverte de l'acide fluorhydrique par Carl W. Scheele en 1771 ; la découverte du fluor élémentaire en 1886 par Henri Moissan, qui lui valut le prix Nobel en 1906 ; et enfin le projet Manhattan durant la seconde guerre mondiale, c'est à dire la mise au point de la bombe atomique. C'est ce dernier événement qui donnera véritablement naissance à la chimie et à l'industrie du fluor. En effet, l'enrichissement isotopique de l'uranium par diffusion gazeuse nécessitait sa transformation en hexafluorure d'uranium (UF₆), *via* l'utilisation successive d'HF et F₂. Ceci entraîna le développement de nouveaux équipements et technologies adaptés, permettant ainsi la production à grande échelle de ces deux composés extrêmement corrosifs et réactifs.⁵

Dès lors, des avancées majeures furent rapidement observées. Tout d'abord dans le domaine des matériaux, où le polytétrafluoroethylène (Téflon® PTFE) fut commercialisé dans les années 1940 par la société Dupont de Nemours.

¹ Hiyama, T. « Organofluorine Compounds. Chemistry and Applications », Springer, Berlin, 2000.

² « Fluorine in the life science industry », Chimia **2004**, *3*, 92-192.

³ (a) Uneyama, K. « *Organofluorine Chemistry* », Blackwell Publishing, Oxford, **2006**. (b) Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C « *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications* », Plenum, New York, **1994**.

⁴ O'Hagan, D.; Harper, D. B. J. Fluorine Chem. 1999, 100, 127-133.

⁵ Bégué, J-P.; Bonnet-Delpon, D. « *Chimie bioorganique et médicinale du fluor* », CNRS Editions, Paris, **2005**.

Les premières molécules fluorées bioactives furent ensuite découvertes dans les années 1950. La simple introduction d'un atome de fluor sur des molécules d'origine naturelle telles que les corticostéroïdes⁶ ou l'uracile⁷ modifia et/ou améliora remarquablement leurs propriétés biologiques (*Schéma 1*).⁵



Schéma 1

Cette profonde modification des propriétés physico-chimiques engendrée par l'introduction d'un groupement fluoré, souvent appelée « effet fluor », s'explique par les caractéristiques fondamentales de l'atome de fluor : sa petite taille, sa forte électronégativité et sa capacité à former des liaisons très fortes avec le carbone.

En effet, le fluor, premier halogène et élément le plus électronégatif de la classification périodique ($\chi = 3.98$ sur l'échelle de Pauling), possède une taille (rayon de Van der Waals = 1,47 Å) très proche de celle d'un atome d'hydrogène (1,20 Å) ou d'un groupement hydroxy (1,52 Å).¹ Il est ainsi possible de substituer ces derniers groupements par un atome de fluor dans un composé bioactif, ce qui induit une modification significative de la distribution électronique tout en gardant une bonne affinité stérique pour le site récepteur.

De plus, la force de la liaison C-F (116 kcal/mol), comparée à une liaison C-H (99 kcal/mol) ou C-Cl (81 kcal/mol),¹ entraîne souvent une amélioration de la stabilité chimique et métabolique et par conséquent une augmentation de la durée de vie plasmatique des composés fluorés.

Enfin, les groupements fluorés, hydrophobes par nature, augmentent l'hydrophobie et souvent la lipophilie des molécules greffées (surtout dans le cas des composés aromatiques et hétéroaromatiques), amenant ainsi une meilleure biodisponibilité.⁵

⁶ Fried, J.; Sabo, E. F. J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 1455-1456.

⁷ Heildelberger, C.; Chaudhuri, N. K.; Danneberg, P.; Mooren, D.; Griesbach, L.; Duschinsky, R.; Schnitzer, J.; Pleven, E.; Scheiner, J. *Nature* **179**, 663-666

Depuis la découverte de cet effet fluor, les parts de marché des composés fluorés sur le marché pharmaceutique n'ont cessé d'augmenter (2% en 1970, 8% en 1980, 13% en 1990, 18% en 2000). Ceci est encore plus remarquable dans le domaine agrochimique où cette croissance est plus qu'exponentielle (3% en 1970, 10% en 1980, 28% en 1990, 50% en 2000).^{5,8}

Au départ de cette chimie bioorganique du fluor, la majorité des molécules bioactives fluorées commercialisées comportait un simple atome de fluor ou un groupement trifluorométhyle, greffé sur un aromatique. Depuis, l'hétérochimie s'est développée et de nouveaux groupements émergent dont CF₃S, CF₃SO, CF₃O, ... (*Schéma 2*).



Schéma 2

Dans ce mémoire, une première partie sera d'abord consacrée à l'étude de la synthèse de composés hétéroaromatiques trifluorométhylés. En effet, bien que de nombreux efforts aient été réalisés dans ce domaine au cours des dernières décennies, peu de méthodes générales d'accès à des pyrroles trifluorométhylés sont décrites. Une méthode de synthèse efficace et générale de pyrroles β -trifluorométhylés, étendue aux séries chlorodifluorométhyle et pentafluoroéthyle, sera d'abord présentée. Ensuite, une nouvelle voie d'accès à des pyrroles α -trifluorométhylés sera également exposée.

Dans une seconde partie, de nouvelles méthodes de trifluorométhoxylation nucléophile seront étudiées. Puis, cette réaction de trifluorométhoxylation sera appliquée à la préparation de synthons trifluorométhoxylés, précurseurs d'hétérocycles aromatiques trifluorométhoxylés inédits.

⁸ Jeschke, P. ChemBioChem 2004, 5, 570-589.

PREMIERE PARTIE

Synthèse de pyrroles fluoroalkylés

Sommaire Première Partie

Chapitre I : Les pyrroles trifluorométhylés - Intérêt de ces composés et voies d'accès
I. Introduction
II. Préparation des pyrroles α-trifluorométhylés
II.1. Introduction directe du motif CF ₃ sur le squelette pyrrole
II.2. Utilisation de synthons fluorés
II.2.1. Application de méthodes connues à des synthons trifluorométhylés9
II.2.2. Synthèses spécifiques12
III. Préparation des pyrroles β-trifluorométhylés14
IV. Conclusion
Chapitre II · Synthèse de pyrroles β -fluoroalkylés
L Introduction - Rétrosynthèse
II Synthèse d'énones 8-fluoroalkylées
II 1 Synthèse d'énones β-fluoroalkylées (R, non énolisable)
II.1. Synthèse d'énones β trifluorométhylées (R, énolisable)
II.2. Synthese d choices p-trindoromethylees (R_1 choisable)
111. Synthèse de Δ -pyrronnes p-nuoroalkylees
IV.1. Décultat préliminaire et mécanisme
IV.2. Optimisation dog conditions opératoires
IV 2. Décultata
IV 3.1. Comparaison des deux méthodes d'aromatisation pour différentes A ¹ -pyrrolines
$1^{\circ}.5.1^{\circ}$ comparation des deux methodes d'aromatisation pour différences Δ -pyrronnes
IV.3.2. Cas de l'aromatisation des Λ^1 -pyrrolines CF ₂ Cl en milieu basique
IV 3.3 Cas des 5-alkyl- Λ^1 -nyrrolines 38
IV 4 Conclusions sur cette étape d'aromatisation 39
V. Oxvdation des 5-(2-furyl)-pyrroles
VI. Décarboxylations sélectives
VI.1. Séquence oxydation-décarboxylation 43
VI.2. Séquence décarboxylation-oxydation
VI.2.1. Réaction de Krapcho
VI.2.2. Séquence saponification-décarboxylation
VI.3. Stratégie alternative à la séquence décarboxylation-oxydation
VI.3.1. Première approche
VI.3.2. Deuxième approche
VII. Synthèse de pyrrolidines β-fluoroalkylées - Résultats préliminaires
VIII. Conclusions et perspectives
Chapitre III : Synthèse de pyrroles α -trifluorométhylés
I. Introduction - Rétrosynthèse
II. Résultats
III. Conclusions et perspectives
Bilan de la première partie 63
<i>Références bibliographiques</i> 64

CHAPITRE I

Les pyrroles trifluorométhylés -

Intérêt de ces composés et voies d'accès

I. Introduction

La chimie des pyrroles connaît depuis plusieurs décennies un regain d'intérêt dû au nombre croissant de dérivés pyrroliques rencontrés dans les produits naturels, pharmaceutiques, agrochimiques et les nouveaux matériaux conducteurs organiques.¹

Le motif pyrrole est ainsi le constituant majeur de produits naturels très importants tels que les tétrapyrroles cycliques (hème, chlorophylle et autres porphyrines ...),² les tripyrroles linéaires (prodigiosine et analogues),³ et de nombreux produits naturels à la complexité et aux activités biologiques variées.⁴

De plus, les composés pyrroliques présentent des propriétés optiques et électroniques spécifiques très utiles dans le domaine des matériaux⁵ mais aussi de la médecine, notamment pour la thérapie photodynamique.²

Enfin, dans le domaine pharmaceutique et agrochimique, les pyrroles offrent un double intérêt. Ce motif présente souvent une activité biologique intéressante et est de plus très attrayant en terme de brevetabilité puisque la chimie des pyrroles a pour l'instant été moins explorée et brevetée que celle d'autres hétérocycles azotés (indoles, pyrazoles, imidazoles, ...).⁶

L'exemple le plus significatif démontrant la valeur des composés pyrroliques concerne l'atorvastatine 1 (Lipitor®, Pfizer),⁷ médicament luttant contre l'hypercholestémie (Schéma 1). Ce dernier, commercialisé depuis 1997, est le médicament le plus vendu dans l'histoire de l'économie pharmaceutique mondiale (12.9 milliards de dollars US en 2006).⁸



(diminution du cholesterol)



Chlorfenapyr 2 (insecticide)

Schéma 1. Exemples de produits pyrroliques bioactifs commercialisés

Jones, R. A.; Bean, G. P. « The Chemistry of pyrroles ». Academic Press, London, 1977.

 ² Sternberg, E. D.; Dolphin, D.; Brückner, C. *Tetrahedron* 1998, *54*, 4151-4202.
 ³ Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, *42*, 3582-3603.

⁴ O'Hagan, D. Nat. Prod. Rep. 2000, 17, 435-446.

⁵ Curran, D.; Grimshaw, J.; Perera, S. D. Chem. Soc. Rev. **1991**, 20, 391-404.

⁶ Jolicoeur, B.; Chapman, E. E.; Thompson, A.; Lubell, W. D. Tetrahedron 2006, 62, 11531-11563.

⁷ Briggs, C. A.; Jennings, R. A.; Wade, R. A.; Harasawa, K.; Ichikawa, S.; Minohara, K.; Nakagawa, S. (Warner-Lambert Company, USA) PCT Int. Appl. WO 9703959 A1, 1997.

⁸ Loftus, P. (**16 août 2007**) « *Pfizer's lipitor patent reissue rejected* ». The Wall Street Journal Online. http://online.wsj.com/article/SB118730255664700229.html. Visité le 18 juin 2009.

L'avantage de l'introduction d'un groupement fluoré sur une molécule, notamment un groupement trifluorométhyle, associé aux propriétés intrinsèques du motif pyrrole, ont conduit la communauté scientifique à s'intéresser à la synthèse de pyrroles trifluorométhylés. Au cours des trois dernières décennies, de nombreuses publications décrivent la synthèse de tels composés. Pourtant, il existe encore peu de méthodes efficaces et générales de synthèse de pyrroles trifluorométhylés, ces derniers étant souvent obtenus avec de faibles rendements ou sous forme de plusieurs régioisomères.

Ainsi, un seul composé comportant un squelette (trifluorométhyl)pyrrole est aujourd'hui commercialisé dans le domaine des sciences du vivant. Il s'agit du chlorfenapyr <u>2</u> (*Schéma 1*),⁹ insecticide développé par la société American Cyanamid dans les années 1990 (rachetée par BASF en 2000) et mis sur le marché en 2002.

Cependant, d'autres produits commerciaux comportant un squelette trifluorométhylpyrrole feront sans aucun doute leur apparition, comme le prouve une recherche dans la base de données SciFinder. En effet, les recherches (publications et brevets) sur ce type de composés ont littéralement explosé ces deux dernières années. Le nombre de pyrroles α -trifluorométhylés répertoriés a doublé, passant de 1030 substances en janvier 2007 à 2550 en mai 2009. Concernant les pyrroles β -trifluorométhylés, cette évolution est encore plus spectaculaire puisque le nombre de substances répertoriées est passé de 950 en janvier 2007 à 8300 en mai 2009.

Après avoir rapporté les méthodes de préparation les plus générales et significatives de pyrroles α -trifluorométhylés (comportant un seul et unique groupe CF₃), un résumé de la littérature concernant la synthèse de pyrroles β -trifluorométhylés (un seul CF₃) sera exposé.

⁹ Kameswaran, V.; Barton, J. M. (American Cyanamid Co., USA) Eur. Pat. Appl. EP 491136 A2, 1992.

II. Préparation des pyrroles α -trifluorométhylés

Il existe deux stratégies pour préparer des pyrroles trifluorométhylés (et plus généralement des molécules fluorées) : l'introduction directe du groupement CF₃ sur le squelette pyrrole ou la construction du pyrrole trifluorométhylé à partir de synthons fluorés.

II.1. Introduction directe du motif CF₃ sur le squelette pyrrole

Les méthodes classiques de trifluorométhylation aromatique, utilisées pour les dérivés du benzène et les hétéroaromatiques π -déficitaires, ne sont pas applicables aux dérivés pyrroliques, trop sensibles. Par conséquent, aucune transformation de groupements COOH ou CCl₃ en CF₃ n'est décrite dans la littérature car elle nécessite l'utilisation de substances fluorées extrêmement réactives (HF, SbF₅, SF₄, ...), entraînant la dégradation ou la polymérisation du composé pyrrolique.

De même, la trifluorométhylation nucléophile de pyrroles halogénés à l'aide de (trifluorométhyl)cuivre requiert des conditions opératoires drastiques (haute température, réaction sous pression, …). C'est pourquoi un seul exemple de trifluorométhylation nucléophile de pyrrole iodé est rapporté à ce jour et concerne des pyrroles tétra ou pentasubstitués, minimisant ainsi le risque de polymérisation (*Schéma 2*).¹⁰



Schéma 2. Trifluorométhylation nucléophile

Cependant, ce caractère π -excédentaire du pyrrole a pu être exploité pour l'introduction directe du motif CF₃ par voie radicalaire ou électrophile.

La trifluorométhylation radicalaire du pyrrole et de pyrroles N-substitués par irradiation de l'iodure de trifluorométhyle fut la première stratégie employée. Les pyrroles α -trifluorométhylés correspondants furent obtenus avec des rendements faibles à modérés, suivant la stœchiométrie de CF₃I utilisée (*Schéma 3*).¹¹

¹⁰ Matsunaga, N., Ito, M., Hitaka, T. Takeda Pharmaceutical Company Limited, PCT Int. Pat. WO064944 A1, **2006**.

¹¹ (a) Kobayashi, Y.; Kumadaki, I.; Ohsawa, A.; Murakami, S.; Nakano, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 1247-1249. (b) Girard, Y.; Atkinson, J. G.; Bélanger, P. C.; Fuentes, J. J.; Rokach, J.; Rooney, C. S. *J. Org. Chem.*



Schéma 3. Trifluorométhylation radicalaire photochimique

L'utilisation du bromure de trifluorométhyle, moins cher que CF₃I, en tant qu'agent de transfert de 'CF₃ fut ensuite étudiée. Initiée par le système naphtalène-CF₃Br-CH₃CN sous irradiation, la trifluorométhylation radicalaire du N-méthylpyrrole se produisit avec un rendement de 6,5 % uniquement.¹² Lorsque cette réaction fut initiée par le radical-anion du dioxyde soufre (SO₂.⁻), le pyrrole et le N-méthylpyrrole furent trifluorométhylés avec des rendements satisfaisants (47 et 52 %), mais en utilisant un large excès de CF₃Br.¹³

Une alternative aux halogénures de trifluorométhyle fut développée par Umemoto pour la trifluorométhylation radicalaire du pyrrole.¹⁴ Le N-trifluorométhylnitrosobenzenesulfonamide <u>3</u>, synthétisé en deux étapes à partir de trifluoronitrosométhane, présenta la même réactivité que CF₃I sous irradiation photochimique, conduisant au 2-trifluorométhylpyrrole avec un rendement de 51% (*Schéma 4*).



Schéma 4. Réactif de Umemoto pour la trifluorométhylation radicalaire

Langlois *et coll*. rapportèrent la trifluorométhylation radicalaire du N-acétylpyrrole à l'aide du système CF₃SO₂Na/*t*-BuOOH/Cu(II) avec un rendement de 35%.¹⁵

1983, 48, 3220-3234. (c) Nishida, M.; Kimoto, H.; Fujii, S.; Hayakawa, Y.; Cohen, L. A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1991, 64, 2255-2259. (d) Bovy, P. R.; Reitz, D. B.; Collins, J. T.; Chamberlain, T. S.; Olins, G. M.; Corpus, V. M.; McMahon, E. G.; Palomo, M. A.; Koepke, J. P.; Smits, G. J.; McGraw, D. E.; Gaw, J. F. *J. Med. Chem.* 1993, 36, 101-110. (e) Hall, A.; Atkinson, S.; Brown, S. H.; Chessell, I. P.; Chowdhury, A.; Clayton, N. M.; Coleman, T.; Giblin, G. M. P.; Gleave, R. J.; Hammond, B.; Healy, M. P.; Johnson, M. R.; Michel, A. D.; Naylor, A.; Novelli, R.; Spalding, D. J.; Tang, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, *16*, 3657–3662. ¹² Akiyama, T.; Kato, K.; Kajitani, M.; Sakaguchi, Y.; Nakamura, J.; Hayashi, H.; Sugimoro, A. *Bull. Chem.*

Soc. Jpn. 1988, 61, 3531-3537.

¹³ Tordeux, M.; Langlois, B.; Wakselman, C. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1990, 2293-2299.

¹⁴ Umemoto, T.; Miyano, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3929-3930.

¹⁵ Langlois, B. R.; Laurent, E.; Roidot, N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7525-7528.

La trifluorométhylation radicalaire du pyrrole et N-méthylpyrrole par le péroxyde de bis-trifluoroacétyle fut également examinée. Bien que l' α -fluoroalkylation de pyrroles soit efficace avec des peroxydes de bis-fluoroalkanoyle plus longs (C₃F₇, C₇F₁₅), l'introduction du motif CF₃ par cette méthode s'est avérée impossible.¹⁶

Enfin, suite au développement de réactifs de trifluorométhylation électrophile, l'introduction par substitution électrophile aromatique du groupement CF₃ a été appliquée avec succès au pyrrole, hétérocycle aromatique π -excédentaire (*Schéma 5*).¹⁷



Schéma 5. Trifluorométhylation électrophile

Ainsi, la stratégie d'introduction directe du motif CF_3 offre un accès aux pyrroles α -trifluorométhylés. Cependant, elle requiert l'utilisation d'halogénures de trifluorométhyle, produits gazeux interdits car nocifs pour la couche d'ozone, ou encore l'emploi de réactifs de trifluorométhylation coûteux et difficiles d'accès. De plus, cette approche se limite aux pyrroles faiblement substitués, les groupements électroattracteurs défavorisant la substitution radicalaire ou électrophile.

C'est pourquoi la stratégie utilisant des synthons fluorés a été largement plus étudiée, notamment pour la synthèse de pyrroles trifluorométhylés fonctionnalisés.

II.2. Utilisation de synthons fluorés

Dans la synthèse de composés fluorés, la difficulté de l'approche « building-block » réside souvent dans la préparation du synthon fluoré de départ, les voies d'accès aux composés cibles étant fréquemment déjà connues en série non-fluorée. Cependant, les propriétés particulières de l'atome de fluor modifient presque systématiquement la réactivité des substrats greffés entraînant ainsi de nouvelles sélectivités voire la nécessité d'élaborer de nouvelles méthodes de synthèse.

¹⁶ Yoshida, M.; Yoshida, T.; Kobayashi, M.; Kamitaga, N. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1989, 909-914.

¹⁷ (a) Umemoto, T.; Ishihara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156-2164. (b) Yang, J-J.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2656-2660.

II.2.1. Application de méthodes connues à des synthons trifluorométhylés

Les synthèses de pyrroles les plus classiques, c'est à dire celles de Knorr, Paal-Knorr et Hantzsch¹ ont toutes trois été employées pour la préparation de pyrroles α -trifluorométhylés, notamment par les chercheurs de la société American Cyanamid travaillant sur le chlorfenapyr <u>2</u> (*Schéma 1*) et ses analogues.

La réaction de Knorr entre la β -dicétone fluorée <u>4</u> (préparée à partir de l'acétophénone correspondante et du trifluoroacétate d'éthyle) et l' α -aminoester <u>5</u> conduisit au pyrrole <u>7</u> en deux étapes avec un rendement modéré (*Schéma 6*).¹⁸



Schéma 6. Synthèse de Knorr

Dans cette même publication, Kameswaran *et coll*. appliquèrent également la méthodologie de Paal-Knorr, entre le dérivé γ -dicarbonylé fluoré <u>11</u> (préparé en trois étapes) et l'acétate d'ammonium, à la synthèse du pyrrole <u>12</u> (*Schéma 7*).¹⁸



Schéma 7. Synthèse de Paal-Knorr

¹⁸ Kuhn, D. G.; Kamhi, V. M.; Furch, J. A.; Diehl, R. E.; Lowen, G. T.; Kameswaran, V. *Pestic. Sci.* **1994**, *41*, 279-286.

Kameswaran développa ensuite une synthèse de Hantzsch régiospécifique (*Schéma* 8).¹⁹ Contrairement à la synthèse de Hantzsch classique faisant intervenir une α-halocétone, un β-cétoester (ou β-cétonitrile) et une amine, il fut nécessaire de préformer l'énamine <u>14</u> avant de la faire réagir avec la 3-bromo-1,1,1-trifluoropropanone <u>13</u>. En effet, le groupement trifluorométhyle accentuant grandement l'électrophilie de la fonction carbonyle le portant, la synthèse de Hantzsch normale donna accès à des dérivés furaniques uniquement. Cette forte électrophilie semble d'ailleurs avoir une influence sur la première étape de cette réaction. Alors qu'une synthèse de Hantzsch classique débute généralement par l'alkylation de l'énamine par l'α-halocétone suivie de la cyclisation, dans le cas présent la première étape est la formation de l' énamine N=C portant le groupement CF₃ (*cf.* <u>15</u>), conduisant ainsi à un pyrrole α et non β-trifluorométhylé.



Schéma 8. Synthèse de Hantzsch

D'autres méthodes de préparation de pyrroles, plus récentes que les trois précédentes, ont également été appliquées à la synthèse de pyrroles α -trifluorométhylés.

La méthode de Sheradsky,²⁰ impliquant le réarrangement de *O*-vinyl oximes <u>18</u>, fut transposée avec un rendement de 39% (à partir de <u>17</u>), à la préparation du pyrrole <u>19</u> (*Schéma 9*).¹⁸



Schéma 9. Synthèse de Sheradsky

¹⁹ Kameswaran, V.; Jiang, B. Synthesis **1997**, 530-532.

²⁰ Sheradsky, T. Tetrahedron Lett. **1970**, 11, 25-26.

La méthodologie de Zard²¹ fut appliquée à la synthèse des pyrroles <u>22</u> (*Schéma 10*). Les γ -nitrocétones <u>21</u>, possédant un groupement électroattracteur géminal à la fonction nitro, furent réduits, cyclisées puis aromatisées en pyrroles après réaction avec un excès d'acide formamidinesulfinique (aucun rendement n'est donné).²² Cependant, cette méthode reste limitée car les énones trifluorométhylés <u>20</u>, précurseurs des γ -nitrocétones <u>21</u>, sont assez difficiles d'accès.²³



Schéma 10. Synthèse de Zard

Enfin, les cycloadditions 1,3-dipolaires d'ylures d'azométhine (ou d'équivalents synthétiques) sur des dérivés acétyléniques constituent une voie d'accès intéressante pour la synthèse de pyrroles polysubstitués. Cette stratégie a donc été employée pour préparer des pyrroles α -trifluorométhylés à partir d' α -aminoacides. Suivant la nature de l'aminoacide (amine primaire ou secondaire), deux voies d'accès ont été développées.

Lorsque l'amine est primaire, une trifluorométhyloxazolone <u>23</u> est formée après réaction de l'aminoacide avec un excès d'anhydride trifluoroacétique (TFAA). En présence d'une amine tertiaire (Et₃N, DBU, ...), une addition de Michael de <u>23</u> sur l' α -chloroacrylonitrile conduit à un nouveau carbanion intermédiaire <u>24</u>, qui réagit intramoléculairement pour donner, après décarboxylation, le pyrrole <u>26</u> avec de bons rendements (*Schéma 11*).^{18,24}



Schéma 11. Cycloaddition 1,3-dipolaire de trifluorométhyloxazolones.

²¹ Quiclet-Sire, B.; Thévenot, I.; Zard, S. Z. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 9469-9470.

²² Meazza, G.; Bettarini, F.; La Porta, P.; Piccardi, P.; Signorini, E.; Portoso, D.; Fornara, L. *Pest. Manag. Sci.* **2004**, *60*, 1178–1188.

²³ Huang, W. S.; Yuan, C. Y. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1995, 741–742.

²⁴ Tian, W-S.; Luo, Y-R.; Chen, Y-Q.; Yu, A-J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1993, 101-102.

Lorsque l'amine est secondaire, les dérivés N-trifluoroacétylés <u>27</u> se transforment, en présence d'anhydride acétique à température élevée (130 °C), en composés mésoioniques <u>28</u> appelés 2-trifluorométhyl-1,3-oxazolium-5-olates ou munchnones. Ces munchnones subissent ensuite une cycloaddition 1,3-dipolaire avec un alcyne, présent dans le milieu depuis le départ, pour donner les cycloadduits <u>29</u>. Après décarboxylation et aromatisation, les pyrroles <u>30</u> sont obtenus avec des rendements satisfaisants et une bonne régiosélectivité en faveur de <u>30a</u> (*Schéma 12*).^{22,25}



Schéma 12. Cycloaddition 1,3-dipolaire de CF₃-munchnones sur des alcynes

II.2.2. Synthèses spécifiques

Hoffmann développa une méthode efficace pour la synthèse de dérivés 2-(triflurométhyl)pyrrole-3-carboxylate d'alkyles <u>33</u> (*Schéma 13*).²⁶ Les composés trifluoracétyl diazoacétates <u>31</u>, facilement accessibles à partir des trifluoroacétoacétates correspondants,²⁷ se décomposent en présence d'une quantité catalytique de dirhodium tetraacétate dans l'éthyl vinyl éther pour donner les dihydrofuroates <u>32</u>. Ces composés <u>32</u> sont ensuite convertis en pyrroles <u>33</u> par réaction avec une amine. Ces pyrroles ont par la suite été employés comme synthons dans la synthèse de nouveaux herbicides.²⁸



Schéma 13. Stratégie utilisant des trifluoroacétyl diazoacétates

²⁵ Padwa, A.; Burgess, E. M.; Gingrich, H. L.; Roush, D. M. J. Org. Chem. 1982, 47, 786-791.

²⁶ Hoffmann, M. G.; Wenkert, E. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1057-1062.

²⁷ Guillaume, M.; Janousek, Z.; Viehe, H. G.; Wynantsa, C.; Declercq, J-P.; Tinant, B. *J. Fluorine Chem.* **1994**, *69*, 253-256.

²⁸ Bauer, K.; Hoffmann, M. G. Pestic. Sci. 1994, 42, 25-28.

Portella *et coll.*, qui étudie la synthèse et la réactivité des dithioacétals de cétènes fluorés <u>34</u> depuis plusieurs années,²⁹ ont appliqué cette chimie à la synthèse du composé <u>35</u>, précurseur de pyrroles <u>36</u> ou de furanes α -trifluorométhylés, suivant les conditions opératoires et la nature de l'amine utilisées.³⁰



Schéma 14. Stratégie utilisant un cétène dithioacétal fluoré

Enfin, synthèse 4-alkoxy-4-amino-2plus récemment, une de et (trifluorométhyl)pyrroles a été décrite à partir de 4-alkoxyvinylcétones fluorées 37, précurseurs bien connus de divers hétérocycles trifluorométhylés.³¹ Après monobromation de 37 puis substitution de l'atome de brome par de l'azoture de sodium, une réaction d'aza-Wittig intramoléculaire sur **39a** conduit directement aux 4-alkoxypyrroles **40a** avec de bons rendements. De même, les 4-aminopyrroles 40b sont préparés à partir des composés 39b, obtenus à partir de <u>39a</u> par substitution de la fonction alkoxy par une amine secondaire (Schéma 15).³²



Schéma 15. Stratégie utilisant des 4-alkoxyvinylcétones fluorées

²⁹ Muzard, M.; Portella, C. J. Org. Chem. **1993**, 58, 29-31.

³⁰ Bouillon, J-P.; Hénin, B.; Huot, J-F.; Portella, C. Eur. J. Org. Chem. 2002, 1556-1561.

³¹ Furin, G. G. Adv. Heterocyl. Chem. 2004, 87, 273-383.

³² Zanatta, N.; Schneider, J. M. F. M.; Schneider, P. H; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996-6998.

III. Préparation des pyrroles β-trifluorométhylés

La substitution électrophile ou radicalaire du pyrrole se produisant majoritairement, voire exclusivement, en α de l'azote,¹ la synthèse de pyrroles β -trifluorométhylés par introduction directe du motif CF₃ s'avère très difficile. En effet, il n'existe qu'un seul exemple de trifluorométhylation radicalaire en position β sur le pyrrole <u>41</u>, tétrasubstitué en position 1, 2, 4 et 5 (*Schéma 16*).³³



Schéma 16. Introduction directe du motif CF₃ en position β

Par conséquent, la seule méthode valable de préparation de pyrroles β -trifluorométhylés est l'approche building-block à partir de synthons fluorés.

Encore une fois, la plupart des synthèses décrites reprennent les méthodes classiques de préparation de pyrroles.

Ainsi, la toute première synthèse décrite dans la littérature employa une condensation de Knorr entre une α -aminocétone, formée *in situ* par nitrosation du trifuoroacétoacétate d'éthyle puis réduction, et une β -dicétone (*Schéma 17*). Le pyrrole <u>43</u> fut isolé avec un rendement global de 41% puis converti en porphyrine et porphycène trifluorométhylés correspondants.³⁴



Schéma 17. Synthèse de Knorr

³³ Chang, M. N.; Biftu, T.; Boulton, D. A.; Finke, P. E.; Hammond, M. L.; Pessolano, A. A.; Zambias, R. A.; Bailey, P.; Goldenberg, M.; Rackham, A. *Eur. J. Med. Chem.* **1986**, *21*, 363-369.

³⁴ (a) Ogoshi, H.; Homma, M.; Yokota, K.; Toi, H.; Aoyama, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 929-930. (b) Homma, M.; Aoyagi, K.; Aoyama, Y.; Ogoshi, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4343-4346. (c) Hayashi, T.; Nakashima, Y.; Ito, K.; Ikegami, T.; Aritome, I.; Suzuki, A.; Hisaeda, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2845-2848.

Une des synthèses les plus efficaces pour la préparation de pyrroles β -trifluorométhylés est la méthodologie de Van Leusen.³⁵ La réaction entre le tosylméthylisonitrile (TOSMIC) et un accepteur de Michael β -trifluorométhylé (généralement préparé à partir du trifluoroacétaldéhyde par réaction de Wittig) en présence d'une base donne, après cyclisation et perte subséquente d'acide *p*-toluènesulfinique, les pyrroles <u>44</u> avec de bons rendements (*Schéma 18*).³⁶ Plus récemment, De Meijere *et coll*. ont développé une variante de cette réaction utilisant un accepteur de Michael acétylénique, permettant ainsi de conserver le groupement tosyl (ou un autre groupe électroattracteur) en position 5. Ils ont de plus développé une méthode catalysée par des sels de cuivre, évitant ainsi l'emploi d'une base en excès.³⁷



Schéma 18. Synthèse de Van Leusen

Une autre synthèse de pyrroles utilisant des isonitriles a également été appliquée aux pyrroles β -trifluorométhylés : la méthodologie de Barton-Zard, faisant intervenir un isonitrile et une nitrooléfine secondaire.³⁸ Les nitrooléfines trifluorométhylées sont générées *in situ* à partir des nitroacétates <u>45</u> correspondants, eux-mêmes facilement accessibles par réaction de Henry entre un nitroalcane et le trifluoroacétaldéhyde hydraté suivie d'une acétylation. Ainsi, la réaction entre <u>45</u> et un isonitrile en présence de 2 équivalents de base (1 éq. génère la nitrooléfine, 1 eq. déprotone l'isonitrile) fournit le pyrrole correspondant <u>46</u> avec un rendement satisfaisant (*Schéma 19*). La première étape de cette réaction est une addition de Michael de l'isonitrile sur la nitrooléfine formée *in situ*, suivie d'une cyclisation de l'anion nitronate sur le groupe isonitrile. Finalement, l'élimination de nitrite puis la réaromatisation conduisent aux pyrroles.³⁹ Le remplacement de la DBU par la superbase de Verkade (P(MeNCH₂CH₂)₃N) a par la suite permis d'atteindre un rendement quantitatif.⁴⁰

 ³⁵ Van Leusen, A. M.; Siderius, H.; Hoogenboom, B. E.; Van Leusen, D. *Tetrahedron Lett.* 1972, *13*, 5337-5340.
 ³⁶ (a) Aoyagi, K.; Toi, H.; Aoyama, Y.; Ogoshi, H. *Chem. Lett.* 1988, 1891-1894.(b) Leroy, J. *J. Fluorine Chem.* 1991, *53*, 61-70. (c) Aoyagi, K.; Haga, T.; Toi, H.; Aoyama, Y.; Mizutani, T.; Ogoshi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1997, *70*, 937-943.

³⁷ (a) Larionov, O. V.; De Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5664-5667. (b) Lygin, A. V.; Larionov, O. V.; Korotkov, V. S.; De Meijere, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 227-236.

³⁸ (a) Barton, D. H. R.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1098-1100. (b) Barton, D. H. R.; Kervagoret, J.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7587-7598.

³⁹ Ono, T.; Kawamura, H.; Maruyama, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 3386-3388.

⁴⁰ Tang, J.; Verkade, J. G. J. Org. Chem. **1994**, *59*, 7793-7802.



Schéma 19. Synthèse de Barton-Zard

Une synthèse de Barton-Zard modifiée a ensuite été rapportée par l'équipe d'Uno.⁴¹ Elle implique dans ce cas la réaction entre un isonitrile et une vinyl sulfone <u>47</u>, remplaçant la nitrooléfine. Le mécanisme de cette réaction est similaire à celui précédemment décrit (addition de Michael, cyclisation puis élimination d'acide sulfinique) et les pyrroles <u>48</u> furent obtenus avec des rendements modérés à bons (*Schéma 20*). Les vinyl sulfones de départ <u>47</u> furent obtenues par oxydation des sulfures correspondants, eux-mêmes préparés selon deux méthodes de la littérature.^{42,43}



Schéma 20. Synthèse de Barton-Zard modifiée

Dans la synthèse originale de Barton-Zard, une nitrooléfine trifluorométhylée secondaire réagit avec un isonitrile. Tanaka *et coll*. décrivirent la synthèse des pyrroles <u>50</u> à partir de la nitrooléfine trifluorométhylée primaire <u>49</u> mais avec des rendements plus faibles (*Schéma 21*).⁴⁴ La première étape est une addition de Michael. La seconde étape est une réduction de la fonction nitro par le système fer-acide acétique suivie d'une cyclisation en pyrroline puis d'une déhydrogénation (aromatisation).

⁴¹ (a) Uno, H.; Tanaka, M.; Inoue, T.; Ono, N. *Synthesis* **1999**, 471-474. (b) Uno, H.; Inoue, K.; Inoue, T.: Fumoto, Y.: Ono, N. *Synthesis* **2001**, 2255-2258.

 ⁴² (a) Alvernhe, G.; Langlois, B.; Laurent, A.; Le Drean, I.; Selmi, A.; Weissenfels, M. *Tetrahedron Lett.* 1991, *32*, 643-646. (b) Laurent, A.; Le Drean, I.; Selmi, A. *Tetrahedron Lett.* 1991,*32*, 3071-3074.

⁴³ Bégué, J-P.; Bonnet-Delpon, D.; M'Bida, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7753-7754.

⁴⁴ Iwata, S.; Ishiguro, Y.; Utsugi, M.; Mitusuhashi, K.; Tanaka, K. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1993, 66, 2432-2435...



Schéma 21. Stratégie utilisant une nitrooléfine trifluorométhylée primaire

de pyrroles α -trifluorométhylés à partir La synthèse munchnones de trifluorométhylées et d'alcynes a été précédemment décrite (Schéma 12).²⁵ Cette méthode a également été appliquée à la synthèse de pyrroles β-trifluorométhylés. Les munchnones 52, générées in situ à partir des perchlorates de 1,3-oxazolium 51 correspondants, réagissent régiosélectivement avec un dérivé acétylénique trifluorométhylé⁴⁵ ou son équivalent synthétique β-chloro-β-(trifluorométhyl)vinyl cétone⁴⁶ pour donner les pyrroles **53** (*Schéma* 22).



Schéma 22. Cycloaddition 1,3-dipolaire de munchnones sur des CF₃-alcynes

Cette stratégie de cycloaddition 1,3-dipolaire a ensuite été transposée à d'autres équivalents synthétiques d'ulures d'azométhines.

La Porta et coll. ont ainsi utilisé une aziridine en tant que générateur d'ylure d'azométhine.⁴⁷ L'ouverture thermique de l'aziridine 55 en ylure 56 conduit, après cycloaddition sur un alcyne trifluorométhylé, aux pyrrolines 57. Après aromatisation, les pyrroles 58 sont obtenus avec de bons rendements mais sous forme de deux régioisomères, en proportion d'environ 3 pour 1 en faveur de 58a (Schéma 23).

 ⁴⁵ Funabiki, K.; Ishihara, T.; Yamanaka, H. *J. Fluorine Chem.* **1995**, *71*, 5-7.
 ⁴⁶ Okano, T.; Uekawa, T.; Morishima, N.; Eguchi, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5259-5262.

⁴⁷ La Porta, P.; Capuzzi, L.; Bettarini, F. Synthesis 1994, 287-290.



Schéma 23. Cycloaddition 1,3-dipolaire d'aziridines sur des CF₃-alcynes

Enfin, concernant les cycloadditions 1,3-dipolaires, l'utilisation de dérivés de thioimidates a été brièvement appliquée à la synthèse de pyrroles β -trifluorométhylés (*Schéma 24*).^{18,48}



Schéma 24. Cycloaddition 1,3-dipolaire de thioimidates

Comme indiqué précédemment, les 4-alkoxyvinylcétones trifluorométhylées <u>37</u>, sont des précurseurs bien connus de divers hétérocycles trifluorométhylés³¹ et notamment de pyrroles α -trifluorométhylés (*Schéma 15*). Ces composés ont également servi à la préparation de pyrroles β -trifluorométhylés.

Tout d'abord, Hojo *et coll*. décrivirent la synthèse du pyrrole <u>61</u> en deux étapes avec un très bon rendement, *via* un échange O-N suivi d'une cyclisation thermique (*Schéma 25*).⁴⁹ Cependant, un seul exemple est exposé dans cette publication.



Schéma 25. Stratégie de Hojo utilisant des 4-alkoxyvinylcétones trifluorométhylées

⁴⁸ Katritsky, A. R.; Huang, T-B.; Voronkov, M. V.; Wang, M.; Kolb, H. J. Org. Chem. 2000, 65, 8819-8821.

⁴⁹ Okada, E.; Masuda, R.; Hojo, M.; Inoue, R. Synthesis **1992**, 533–535.

Ensuite, un deuxième exemple de préparation de pyrroles β -trifluorométhylés à partir de <u>37</u> a été rapporté par Gerus *et coll.*⁵⁰ Les pyrroles <u>62</u> ont été synthétisés avec de bons rendements en trois étapes à partir de <u>37</u>. Dans cette séquence réactionnelle, l'addition de cyanure de triméthylsilyle sur la fonction carbonyle de <u>37</u> fournit une cyanohydrine, facilement réduite en aminoalcool. Ensuite, les pyrroles <u>62</u> sont obtenus après un traitement acide aqueux (*Schéma 26*).



Schéma 26. Stratégie de Gerus utilisant des 4-alkoxyvinylcétones trifluorométhylées

Enfin, une dernière méthode de préparation est apparue récemment.⁵¹ La réaction multi-composants, induite par le système TiCl₄/Sm, entre une β -dicétone trifluorométhylée, un aldéhyde et une amine (ou l'imine résultante déjà préformée) fournit les pyrroles <u>63</u> avec de très bons rendements et une bonne régiosélectivité en faveur de <u>63a</u> (*Schéma 27*). Cependant, cette stratégie reste limitée aux substituants aromatiques ou hétéroaromatiques et nécessite l'utilisation d'un excès de TiCl₄ et de samarium.



Schéma 27. Réaction multi-composants induite par le système TiCl₄/Sm

⁵⁰ Shaitanova, E. N.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1184-1189.

⁵¹ (a) Shi, D.; Dou, G.; Shi, C.; Li, Z. Y.; Ji, S-J. Synthesis **2007**, 3117–3124. (b) Dou, G.; Shi, C.; Shi, D. J. Comb. Chem. **2008**, 10, 810–813.

IV. Conclusion

Cette étude de la littérature démontre qu'un nombre conséquent de méthodes de préparation de pyrroles α ou β -trifluorométhylés ont été développées ces dernières années. Cependant, la plupart de ces synthèses présentent certaines limitations ou désavantages : faibles rendements ou problèmes de régiosélectivité, synthons fluorés de départ difficilement accessibles, réactions très substrat-dépendantes (limitées à un seul type de groupement fonctionnel) par exemple.

Par conséquent, la mise au point de nouvelles méthodologies d'accès à cette famille de composés, si possible à partir de synthons fluorés facilement accessibles, présente un attrait certain.

Ainsi, dans le prochain chapitre, une étude approfondie d'une nouvelle méthode de synthèse efficace de pyrroles β -trifluorométhylés, étendue aux séries chlorodifluorométhyle et pentafluoroéthyle, sera présentée.

Puis une nouvelle voie d'accès à des pyrroles α -trifluorométhylés sera brièvement exposée.

CHAPITRE II

Synthèse de pyrroles β -fluoroalkylés

I. Introduction - Rétrosynthèse

Les énones trifluorométhylées représentent une famille de synthons aux potentialités synthétiques très vastes.^{31,52} Plusieurs synthèses de pyrroles trifluorométhylés à partir de tels composés, et plus particulièrement à partir de dérivés de trifluorométhyl vinyl cétones, ont d'ailleurs été détaillées dans le chapitre précédent.

Concernant les énones β -trifluorométhylées, aucun composé de ce type n'est commercial, à l'exception du 4,4,4-trifluorocrotonitrile et de quelques esters de l'acide 4,4,4-trifluorocrotonique. De plus, leurs voies d'accès demeurent restreintes.⁵³

Cependant, une méthode efficace de synthèse d'énones β -trifluorométhylées, étendue aux séries chlorodifluorométhyle et pentafluoroéthyle, fut récemment décrite par notre laboratoire.⁵⁴

De ce fait, une rétrosynthèse de pyrroles utilisant ces énones comme synthons-clés est proposée (*Schéma 28*). Les pyrroles désirés seraient ainsi obtenus en trois étapes à partir de ces énones.



Schéma 28. Rétrosynthèse de pyrroles β-fluoroalkylés

Les deux premières étapes ont été précédemment décrites dans la littérature sur des énones non-fluorées.⁵⁵ Il a été montré qu'après l'addition baso-catalysée de la base de Schiff du glycinate d'éthyle <u>65a</u> sur des énones <u>64</u>, la déprotection du groupement amino en milieu acide s'accompagne d'une cyclisation conduisant aux Δ^1 -pyrrolines <u>66</u> avec de très bons rendements (*Schéma 29*).

⁵² Billard, T. Chem. Eur. J. 2006, 12, 974-979.

⁵³ (a) Molines, H.; Wakselman, C. J. Fluorine Chem. 1980, 16, 97-101. (b) Ogoshi, H.; Mizushima, H.; Toi, H.; Aoyama, Y. J. Org. Chem. 1986, 51, 2366-2368. (c) Ates, Z.; Janouzek, Z.; Viehe, H. G. Tetrahedron Lett.
1993, 34, 5711-5714. (d) Xu, Y.; Dolbier, W. R. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 9151-9154. (e) Xu, Y.; Dolbier, W. R. J. Org. Chem. 2000, 65, 2134-2137. (f) Plenkiewicz, H.; Dmowski, W.; Lipinski, M. J. Fluorine Chem. 2001, 111, 227-232. (g) Yamazaki, T.; Ichige, T.; Kitazume, T. Org. Lett. 2004, 6, 4073-4076.
⁵⁴ Blond, G.; Billard, T.; Langlois, B. R. J. Org. Chem. 2001, 66, 4826-4830.

⁵⁵ Van der Werf, A.; Kellogg, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3727-3730.


Schéma 29. Synthèse de Δ^1 -pyrrolines en série non-fluorée

La troisième étape a également été décrite en série non-fluorée.⁵⁶ La réaction entre les Δ^1 -pyrrolines <u>66</u> et la DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) donne accès à un mélange de pyrrole désiré <u>67a</u> et de composé <u>68</u>. Ce mélange fournit ensuite le pyrrole <u>67d</u>, avec de bons rendements, après traitement par un excès d'une solution aqueuse de soude à reflux (*Schéma 30*).



Schéma 30. Aromatisation de pyrrolines en série non-fluorée

Dans cette publication, les auteurs rapportent que l'aromatisation ne se produit que lorsque le groupement R est aromatique, la réaction entre la DDQ et une alkyl- Δ^1 -pyrroline ne conduisant qu'à des produits de dégradation. Ils évoquent l'existence de deux mécanismes compétitifs : l'oxydation de la pyrroline en pyrrole et l'attaque nucléophile de la DDQ réduite (hydroquinone). Pour ce dernier mécanisme, ils proposent comme intermédiaire réactionnel un complexe π donneur-accepteur entre la DDQ et le groupement aromatique R de la pyrroline. D'après les auteurs, l'attaque nucléophile de la DDQ réduite pourrait alors permettre le transfert d'un hydrure *via* un processus concerté (*Schéma 31*).



Schéma 31. Intermédiaire réactionnel proposé pour la formation de l'intermédiaire 68

⁵⁶ Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Rubio, A.; Valenciano, J.; Navio, J. L. G.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6317-6320.

II. Synthèse d'énones β-fluoroalkylées

II.1. Synthèse d'énones β -fluoroalkylées (R_1 non énolisable)

Au début des années 2000, notre laboratoire s'est intéressé au développement de nouveaux réactifs de trifluorométhylation nucléophile. Parmi eux, les hémiaminals silylés du fluoral se sont avérés être des réactifs de choix, notamment pour la trifluorométhylation de dérivés carbonylés non-énolisables.⁵⁷ En effet, lorsqu'un des groupements du dérivé carbonylé est énolisable, le trifluorométhyl carbinol correspondant ne fut jamais obtenu, quelles que soient les conditions utilisées.

Une autre réaction a lieu qui a permis de développer une méthode d'accès en un seul pot aux énones β -trifluorométhylées. Cette méthode a été étendue aux séries chlorodifluorométhylées et pentafluoroéthylées (*Schéma 32*). Les hémiaminals silylés <u>69</u> sont facilement accessibles en deux étapes à partir des hydrates ou hémiacétals commerciaux correspondants. Sous l'action d'un acide de Lewis tel que BF₃.Et₂O, ces dérivés <u>69</u> génèrent un sel d'iminium fluoré. Celui-ci réagit alors avec la forme énol des cétones pour donner des β -fluoroalkyl- β -dialkylamino-cétones intermédiaires qui, en milieu acide, subissent une élimination d'Hoffman fournissant ainsi les énones <u>64</u> sous la forme de l'isomère *E* uniquement.⁵⁴



Schéma 32. Synthèse d'énones β-fluoroalkylées (R₁ non énolisable)

Cette méthode a ainsi permis la préparation de différentes énones avec des rendements satisfaisants (*Schéma 33*). Cependant, elle se limite aux groupements R_1 non énolisables, et plus particulièrement aux aromatiques ou hétéroaromatiques. En effet, quand R_1 comporte un hydrogène en α de la fonction carbonyle, un mélange de mono-énones et de bis-énones est obtenu. Par conséquent, une nouvelle voie d'accès aux énones comportant un groupement R_1 énolisable (alkyl par exemple) a donc dû être développée.

⁵⁷ (a) Langlois, B. R.; Billard, T. *Synthesis* **2003**, 185-194. (b) Langlois, B. R.; Billard, T.; Roussel, S. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 173-179.



Schéma 33. Enones préparées par cette première méthode

II.2. Synthèse d'énones β -trifluorométhylées (R₁ énolisable)⁵⁸

Zanda *et coll.* ont récemment rapporté la synthèse d'esters d'acides β -(fluoroalkyl) crotonique *via* une séquence de réduction-déshydratation à partir du trifluoroacétoacétate d'éthyle, composé commercial disponible à grande échelle.⁵⁹

La rétrosynthèse envisagée pour la synthèse d'énones β -trifluorométhylées comportant un groupe R₁ énolisable fait intervenir cette séquence de réduction-déshydratation (*Schéma 34*). Dans cette stratégie, le synthon clé est l'énamide de Weinreb β -trifluorométhylé <u>72</u>, qui donnerait accès aux énones <u>64</u> après réaction avec différents réactifs organométalliques.



Schéma 34. Rétrosynthèse d'énones β--trifluorométhylées (R₁ énolisable)

L'énamide <u>72</u> a ainsi été préparé en trois étapes à partir du trifluoroacétoacétate d'éthyle avec un rendement global de 82% (*Schéma 35*). La première étape de réduction à l'aide de NaBH₄ a été réalisée selon Wakselman *et coll*.⁶⁰ L'amide de Weinreb <u>71</u> a ensuite été obtenu à partir de <u>70</u> selon un procédé standard,⁶¹ sans nécessiter la protection préalable de la fonction alcool. Enfin, la déshydratation de <u>71</u> a été effectuée en un seul pot par mésylation de la fonction alcool puis élimination.

⁵⁸ Marrec, O.; Borrini, J.; Billard, T.; Langlois, B. R. Synlett 2009, 8, 1241-1244.

⁵⁹ Jagodzinska, M.; Huguenot, F.; Zanda, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2042-2046.

⁶⁰ Tordeux, M.; Wakselman, C. J. Fluorine Chem. 1982, 20, 301-306.

⁶¹ (a) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. J. Am. Chem. Soc. **1988**, 110, 3560-3578. (b) Paterson, I.; Norcross, R. D.; Ward, R. A.; Romea, P.; Lister, M. A. J. Am. Chem. Soc. **1994**, 116, 11287-11314.



Schéma 35. Synthèse de l'énamide de Weinreb β-trifluorométhylé <u>72</u>

La réactivité de l'énamide $\underline{72}$ vis-à-vis de différents réactifs organolithiés a ensuite été évaluée (*Schéma 36*). Tandis que le phényllithium et le phényléthynyl lithium réagirent de manière conventionnelle avec $\underline{72}$, selon une addition 1,2, pour donner les énones $\underline{64}$ correspondantes, les produits d'addition 1,4 $\underline{73}$ furent exclusivement obtenus avec le *n*-butyl ou *n*-hexyllithium.

Cette addition 1,4 pourrait être rationalisée par une interaction Li-F, plus forte qu'une interaction Li-O, entre le réactif organolithié et le groupement CF₃.⁶² Ce phénomène a déjà été invoqué dans la littérature pour interpréter certaines régiosélectivités.⁶³ Cependant, il n'explique pas l'addition 1,2 observée avec le phényl et le phényléthynyl lithium. Afin de déterminer la réelle influence de cette interaction Li-F, l'addition de phényl ou *n*-hexyllithium a été réalisée en présence d'hexaméthylphosphoramide (HMPA, P(NMe₂)₃), composé ayant un fort pouvoir chélatant du lithium.⁶⁴ Aucune modification de la régiosélectivité ne fut observée, rendant donc l'hypothèse de la chélation Li-F peu probable. Des calculs de modélisations ab initio devraient donc être entrepris pour rationaliser cette différence de régiosélectivité.



Schéma 36. Réaction d'espèces organolithiées avec l'énamide de Weinreb 72

⁶² Kessar, S. V.; Singh, P.; Singh, K. N.; Bharatam, P. V.; Sharma, A. V.; Lata, S.; Kaur, A. Angew. Chem. Int. Ed. **2008**, 47, 4703-4706.

⁶³ (a) Shinohara, N.; Haga, J.; Yamazaki, T.; Kitazume, T.; Nakamura, S. J. Org. Chem. 1995, 60, 4363-4374.
(b) Yamazaki, T.; Shinohara, N.; Kitazume, T.; Sato, S. J. Org. Chem. 1995, 60, 9140-8141. (c) Yamazaki, T.; Kitazume, T. « Enantiocontrolled Synthesis of Fluoro-Organic Compounds ». Soloshonok, V. A., Ed., John Wiley and Sons, Chichester, 1999, Chap. 19, 575-600. (d) Sini, G.; Tessier, A.; Pytkowicz, J.; Brigaud, T. Chem. Eur. J. 2008, 14, 3363-3370.

⁶⁴ Silorski, W. H.; Reich, H. J. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 6527-6535.

Afin d'éviter ce problème de régiosélectivité d'addition d'organolithiens sur l'énamide <u>72</u>, la rétrosynthèse précédemment proposée (*Schéma 34*) fut légèrement modifiée en inversant l'ordre des deux dernières étapes.

L'addition de 2 équivalents de réactif organométallique sur l'amide de Weinreb <u>71</u> fournit ainsi les cétols <u>74</u> avec de bons rendements, sans protection préalable de la fonction alcool (*Schéma 37*). La nature du réactif organométallique employé s'avéra décisive, les cétols <u>74</u> provenant en majorité de l'addition d'organolithiens. En effet, à l'exception du composé <u>74ah</u>, résultant de l'addition du bromure d'allylmagnésium, les autres réactifs de Grignard utilisés (vinyl, phényl, dodécyl) ne réagirent pas.



Schéma 37. Synthèse des cétols 74

Puis, les cétols <u>74</u> donnèrent accès aux énones β -trifluorométhylées correspondantes <u>64</u> après déshydratation selon le protocole développé pour la synthèse de l'énamide <u>72</u> (*Schéma 38*). Concernant le cétol allylique <u>74ah</u>, il est intéressant de noter que le produit obtenu fut la bis-énone <u>64ah</u>, provenant de l'isomérisation de la double liaison allylique au cours de cette réaction conduite en milieu basique.



Schéma 38. Synthèse des énones 64 par déshydratation de 74

Ainsi, cette deuxième voie légèrement modifiée offre un accès général et aisé aux énones β-trifluorométhylées, et plus particulièrement à des alkyl-énones.

III. Synthèse de Δ^1 -pyrrolines β -fluoroalkylées

En s'inspirant des travaux de Kellogg (*Schéma 29*),⁵⁵ l'addition de bases de Schiff <u>65</u> sur les énones β -trifluorométhylées <u>64</u> fut étudiée. L'adduit de Michael intermédiaire, peu stable et difficilement purifiable par chromatographie sur gel de silice, ne fut pas isolé et une synthèse en un seul pot fut développée (*Schéma 39*). Après l'addition de Michael de <u>65</u> sur l'énone <u>64</u> en présence d'une quantité catalytique de DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7ène), l'ajout d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique concentré conduisit après déprotection du groupement amino et cyclisation subséquente, aux Δ^1 -pyrrolines <u>66</u> avec de bons rendements.



Schéma 39. Synthèse de Δ^1 -pyrrolines β -fluoroalkylées

D'un point de vue mécanistique, cette succession de réactions, utilisant la DBU et HCl en quantités catalytiques, peut être rationalisée comme ci-dessous (*Schéma 40*).



Schéma 40. Mécanisme de la synthèse en un seul pot des Δ^1 -pyrrolines

Les différentes Δ^1 -pyrrolines <u>66</u> synthétisées par cette méthode sont répertoriées cidessous (*Schéma 41*).



Schéma 41. Δ^1 -pyrrolines synthétisées

Lorsque EWG = CO_2Et ou CO_2tBu , une bonne diastéréosélectivité fut observée (ratio diastéréoisomérique dr = 8:1 à 13:1) et le diastéréomère *trans* fut obtenu majoritairement.

Lorsque EWG = CN, une faible diastéréosélectivité fut observée (ratio diastéréoisomérique dr = 1,4:1 à 2:1) et le diastéréomère *cis* fut légèrement majoritaire.

Chaque isomère fut aisément isolé par chromatographie sur gel de silice puis sa configuration fut déterminée par des expériences RMN 2D (corrélation HOESY H-F et NOESY H-H) (*Schéma 42*).



Schéma 42. Détermination de la configuration de chaque diastéréomère

La diastéréosélectivité observée au cours de cette séquence réactionnelle provient certainement de la première étape, c'est à dire l'addition de Michael de la base de Schiff <u>65</u> sur l'énone <u>64</u>. Pour modéliser cette réaction, un état de transition ouvert de type Mukaiyama semble être le plus approprié. Les énones <u>64</u>, de stéréochimie *E*, peuvent être de conformation s-*cis* ou s-*trans* mais ceci n'a aucune influence sur la diastéréosélectivité. Dès lors, seule la configuration de l'anion de la base de Schiff <u>65</u> semble avoir un impact sur l'issue de cette réaction. En effet, les composés <u>65</u>, une fois déprotonés, se présentent sous plusieurs formes mésomères.

Concernant les bases de Schiff <u>65a</u> (EWG = CO₂Et) et <u>65b</u> (EWG = CO₂tBu), qui offrent de bons ratios diastéréoisomériques en faveur des pyrrolines *trans*, cette diastéréosélectivité peut être rationalisée par le fait que la forme limite majoritaire de l'anion correspond à l'énolate d'ester <u>A</u> (*Schéma 43*). Ce dernier gouverne alors l'attaque sur l'énone selon l'intermédiaire <u>A1</u> (la gêne stérique étant plus importante dans l'intermédiaire <u>A2</u>) pour conduire à l'adduit de Michael *anti*. La forme <u>B</u>, stabilisée par délocalisation de la charge anionique sur les deux groupements phényle, gouverne quant à elle l'attaque selon l'intermédiaire <u>B1</u>, pour donner l'adduit de Michael *syn* minoritaire.



Schéma 43. Cas des bases de Schiff 65a et 65b

En ce qui concerne la base de Schiff <u>65c</u> (EWG = CN), une explication similaire peut être proposée (*Schéma 44*). Les faibles ratios diastéréoisomériques en faveur des pyrrolines *cis* peuvent s'expliquer dans ce cas par le fait que la forme limite légèrement majoritaire est <u>B'</u>. Contrairement au cas des esters et autres dérivés carbonylés, Bordwell *et coll*. ont rapporté qu'un carbanion comportant une fonction nitrile en position α est peu stabilisé par résonance avec cette dernière.⁶⁵ En effet, le groupement cyano possède un faible ratio résonance-effet polaire entraînant donc une plus haute densité de charge négative sur le carbone portant le groupe cyano, ce qui favorise le poids de la forme <u>B'</u>. Cette dernière gouverne alors l'attaque sur l'énone selon l'intermédiaire <u>B1'</u> (la gêne stérique étant plus importante dans l'intermédiaire <u>B2'</u>) pour conduire à l'adduit de Michael *syn*. La forme <u>A'</u> gouverne quant à elle l'attaque selon l'intermédiaire <u>A1'</u>, pour donner l'adduit de Michael *trans* légèrement minoritaire.



Schéma 44. Cas de la base de Schiff 65c

⁶⁵ Algrim, D.; Bares, J. E.; Branca, J C.; Bordwell, F. G. J. Org. Chem. 1978, 43, 5024-5026.

Après avoir proposé une hypothèse pour expliquer cette différence de diastéréosélectivité, l'influence de la température fut brièvement étudiée.

Réaliser l'addition de Michael à -78 ou 0 °C ne modifia pas la diastéréosélectivité observée à température ambiante, les énones <u>64</u> étant vraisemblablement trop réactives pour que la température du milieu réactionnel ait une quelconque influence.

Par ailleurs, durant notre étude, Tasheva *et coll.* rapportèrent la synthèse diastéréosélective de *trans*- Δ^1 -pyrrolines cyanées en deux étapes à partir de chalcones et de la base de Schiff <u>65c</u> (*Schéma 45*).⁶⁶ Ces conditions furent appliquées à la réaction de <u>65c</u> sur l'énone <u>64ab</u> mais aucune amélioration de la diastéréosélectivité ne fut observée par rapport au protocole précédemment développé. De plus, cette addition conjuguée s'accompagna de la formation de sous-produits.



Schéma 45. Synthèse diastéréosélective de *trans*- Δ^1 -pyrrolines

Ainsi, la différence de diastéréosélectivité observée entre les bases de Schiff comportant un groupe ester (<u>65a</u> et <u>65b</u>) ou nitrile (<u>65c</u>) pourrait provenir de la capacité du groupement électroattracteur (EWG) à stabiliser par résonance le carbanion formé en α (ratio résonance-effet polaire). L'influence des conditions opératoires sur cette diastéréosélectivité a brièvement été étudiée mais aucune amélioration ne fut observée. Cependant, comme l'objectif final de ce travail est la synthèse de pyrroles et que chaque diastéréomère de ces Δ^1 -pyrrolines <u>66</u> est un précurseur du même pyrrole, cette différence de diastéréoselectivité ne représenta pas un obstacle pour l'aromatisation des composés <u>66</u> qui fut alors examinée.

⁶⁶ Tasheva, D.; Petrova, A.; Simova, S. Synth. Commun. 2007, 37, 3971-3979.

IV. Synthèse de pyrroles β-fluoroalkylés

IV.1. Résultat préliminaire et mécanisme

L'étude de l'aromatisation des Δ^1 -pyrrolines <u>66</u> avec la DDQ débuta par l'emploi des conditions reportées dans la littérature en série non-fluorée.⁵⁶ Après réaction à température ambiante pendant 1 h dans le dichlorométhane de 1 éq. de DDQ, une analyse du milieu réactionnel par RMN ¹⁹F indiqua un rapport entre l'adduit <u>68aba</u> et le pyrrole désiré <u>67aba</u> de 98:2 (*Schéma 46*). Le composé <u>68aba</u> fut caractérisé par RMN ¹H, RMN ¹⁹F et LC/MS après évaporation du milieu réactionnel. Une tentative de purification de <u>68aba</u> fut de 30%, démontrant ainsi que le composé <u>68aba</u> fut partiellement converti en pyrrole par le gel de silice, probablement à cause de l'acidité de ce dernier.



Schéma 46. Réaction de 66aba avec 1 éq. de DDQ

Ainsi, comme précédemment rapporté par Vaquero *et coll.*,⁵⁶ l'aromatisation des Δ^1 -pyrrolines <u>66</u> avec la DDQ donna principalement accès aux composés <u>68</u> au lieu des pyrroles <u>67</u>. Cependant, la compétition entre deux mécanismes proposée par ces auteurs, et particulièrement celui impliquant un transfert d'hydrure pour expliquer la formation de <u>68</u> (*Schéma 31*), semble peu probable. C'est pourquoi un nouveau mécanisme, impliquant un transfert d'électron, fut proposé (*Schéma 47*). Les pyrrolines <u>66</u>, après avoir cédé deux fois un électron à la DDQ, donnent accès à l'intermédiaire cationique <u>III</u>. Ce dernier peut alors subir une attaque nucléophile de l'anion de la DDQ réduite pour conduire au composé <u>68</u> selon le chemin (a) majoritaire. Suivant le chemin (b), minoritaire, la DDQ réduite agit comme une base en arrachant le proton en α du groupement électroattracteur (EWG) pour donner le pyrrole <u>67</u>.



Schéma 47. Mécanisme de la formation de 67 et 68

IV.2. Optimisation des conditions opératoires

Différentes conditions opératoires furent ensuite mises en oeuvre afin de convertir le composé <u>68aba</u> en pyrrole <u>67aba</u>.

Tout d'abord, les conditions décrites par Vaquero *et coll.*⁵⁶ furent à nouveau appliquées à la Δ^1 -pyrroline <u>66aba</u> : après réaction entre 1 mmole de <u>66aba</u> et 1 mmole de DDQ dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 1 h, le solvant fut évaporé sous vide puis le résidu fut dissous dans 20 mL d'une solution aqueuse de soude à 10% et porté à reflux. Après 5 h de reflux, une analyse RMN ¹⁹F du milieu réactionnel indiqua l'absence de produit fluoré. Une analyse LC/MS permit de rationaliser cette observation : le produit majoritaire obtenu fut l'acide 5-phényl-1*H*-pyrrole-2,3-dicarboxylique résultant de l'hydrolyse des fonctions CO₂Et et CF₃. Cette hydrolyse de la fonction CF₃ a en effet déjà été rapportée sur des 1*H*-pyrroles trifluorométhylés en position β .^{36b,67}

D'autres conditions ont alors été étudiées pour l'aromatisation en un seul pot de la Δ^1 -pyrroline <u>66aba</u> en pyrrole <u>67aba</u> (*Tableau 1*).

⁶⁷ Jones, R. A.; Rustidge, D. C.; Cushman, S. M. Synth. Commun. 1984, 14, 575-584.

Entrée	Conditions	<u>68aba</u> vs <u>67aba</u> après 1 h	Rendement
		(dosage RMN ¹⁹ F) ^(a)	isolé en <u>67aba</u>
1	DCM, 55°C, 1 nuit	84/16	55%
2	DCM, 1 éq. AcOH, 55°C, 1 nuit	50/50	70%
3	DCM, 0.1 éq. AcOH, 55°C, 1 nuit	78/22	60%
4	THF, 1 h à t.a. puis 1 éq. NaOH $(1N)^{(b)}$	98/2	(b)
5	THF, 1 h à t.a. puis 2 éq. NaOH (1N), 3 h	98/2	85%

(a) Déterminé par calcul des intégrales RMN ¹⁹F après ajout de PhCF₃ en tant que standard interne.

(b) conversion incomplète même après plusieurs jours à t.a.

Tableau 1

Ainsi, la conversion de l'intermédiaire <u>68aba</u> en <u>67aba</u> a pu être accrue par simple chauffage (*entrée 1*). Elle a également pu être réalisée en présence d'acide, en quantité stœchiométrique ou catalytique (*entrées 2-3*). Enfin, le pyrrole désiré a été obtenu après traitement en milieu basique, mais dans des conditions bien spécifiques. En effet, une quantité stœchiométrique de base ne permit pas d'atteindre un conversion complète, même après plusieurs jours à température ambiante (*entrée 4*). Dans ce cas, une partie de la base doit être consommée par la déprotonation du pyrrole déjà formé, plus acide que le proton en α de la fonction ester de <u>68aba</u>. Néanmoins, l'emploi de 2 éq. de soude (1N) a permis d'obtenir le pyrrole <u>67aba</u> avec un bon rendement (*entrée 5*) tout en évitant l'hydrolyse du groupement CF₃ observée précédemment.

Deux méthodes parallèles ont donc été développées pour l'aromatisation des Δ^1 -pyrrolines : l'une en milieu acide (*entrée 2*) et l'autre en milieu basique (*entrée 5*).

IV.3. Résultats

IV.3.1. Comparaison des deux méthodes d'aromatisation pour différentes Δ^1 -pyrrolines

Composé obtenu	Rendement*	Composé obtenu	Rendement*
CF3	60% (A)	CF3	70% (A)
CO ₂ Et	84% (B)	CO ₂ Et	85% (B)
<u>6/aaa</u>			
N CC ₂ tBu	90% (B)	N N H CO ₂ tBu	61% (A) 85% (B)
07880		<u>67abb</u>	
CF ₃ CF ₃ CN CN	52% (A) 83% (B)	CF ₃ N H	77% (A)
<u>67aac</u>		<u>67abc</u>	
CF_2CI O H CO_2Et G7baa	56% (A) réaction inattendue (B)	CF_2CI N CO_2Et H 67bba	78% (A)
	409/ (A)		<u>800/ (A)</u>
O H <u>67bac</u>	réaction inattendue (B)	<u>N</u> <u>CO</u> ₂ Et <u>67cba</u>	
CF ₂ CF ₃	52% (A)	CF3	70% (A)
CO ₂ Et	92% (B)	<u>CO2</u> Et	
_CF ₂ CF ₃		CO ₂ Et	54% (A)
O H <u>67cac</u>	82% (B)	HN CF ₃ <u>67ada</u>	avec 2 éq. de DDQ
			1

* (A) méthode acide = 1éq. DDQ, 1 éq. AcOH, DCM, 1 nuit à 55°C. (B) méthode basique = 1 éq. DDQ, THF, 1 h à t.a. puis NaOH (1N), 2 éq., 3 h.

Tableau 2

Ainsi, les pyrroles <u>67</u> ont été obtenus avec des rendements modérés à bons (40-92%). En général, la méthode basique donna de meilleurs rendements, plus particulièrement pour les composés fluoroalkylés comportant un groupement $R_1 = 2$ -furyl. Ceci s'explique par le fait que les dérivés furaniques sont sensibles en milieu acide, notamment lorsqu'ils sont chauffés pendant de longues durées.

Dans le cas de la Δ^1 -pyrroline <u>66ada</u>, 2 éq. de DDQ ont été utilisés afin d'éviter la compétition entre les différents sites d'aromatisation de ce tétrahydro-2*H*-benzo[g]indole. Le composé <u>67ada</u> fut alors isolé avec un bon rendement en milieu acide.

Concernant les Δ^1 -pyrrolines comportant un groupement CF₂Cl, la réaction en milieu basique ne donna pas accès aux pyrroles désirés. Seule la méthode acide fut donc employée pour la synthèse des pyrroles chlorodifluorométhylés <u>67baa</u>, <u>67bac</u> et <u>67bba</u>. La réaction inattendue observée en milieu basique est détaillée dans le paragraphe suivant.

IV.3.2. Cas de l'aromatisation des Δ^1 -pyrrolines CF₂CI en milieu basique

Dans le cas des Δ^1 -pyrrolines <u>67baa</u> et <u>67bac</u>, les pyrroles <u>75aa</u> et <u>75ac</u>, résultant de la substitution formelle de l'atome de chlore par la DDQ réduite, furent isolés avec de bons rendements. Un mécanisme a été proposé pour cette réaction inattendue (*Schéma 48*).



Schéma 48. Mécanisme proposé pour expliquer la formation des composés 75

Le pyrrole <u>67</u> a vraisemblablement été formé au cours de la réaction mais a été déprotoné immédiatement pour conduire, après expulsion de l'atome de chlore, à une gemdifluoro oléfine qui après réaction avec la DDQ réduite donna le composé <u>75</u>.

Cette séquence d'élimination-addition, non observée avec les pyrroles trifluorométhylés et pentafluoroéthylés, démontre la stabilité inférieure des composés chlorodifluorométhylés, due à une énergie de liaison C-Cl plus faible.

Des réactions similaires de substitution de l'atome de chlore d'un groupement CF_2Cl par un nucléophile oxygéné, soufré ou azoté ont déjà été rapportées dans la littérature, bien qu'aucun mécanisme n'ait été détaillé.⁶⁸

Une tentative d'utilisation de cette séquence d'élimination-addition a ensuite été réalisée. En effet, les pyrroles chlorodifluorométhylés, préparés en milieu acide, pourraient, après traitement basique, réagir avec différents nucléophiles tels que des alcools, amines, thiols ou nucléophiles carbonés pour conduire à des produits potentiellement intéressants.

Le pyrrole <u>67baa</u> a donc été engagé dans une réaction avec 2 éq. de méthylate de sodium dans le méthanol à température ambiante (*Schéma 49*). Le pyrrole désiré <u>76</u> fut certainement formé mais partiellement hydrolysé en ester de méthyle correspondant <u>77</u>. En effet, le pyrrole <u>76</u> est probablement instable à cause de l'assistance anchimérique des doublets non-liants de l'atome d'oxygène et du noyau pyrrole qui facilitent l'expulsion des atomes de fluor. Les composés <u>76</u> et <u>77</u> n'ont jamais pu être séparés par chromatographie sur gel de silice.



Schéma 49. Essai d'application de la séquence d'élimination-adddition

Ainsi, ce premier essai ne fut pas concluant. Il serait néanmoins intéressant d'approfondir cette étude de substitution de l'atome de chlore en variant les conditions opératoires ainsi que le nucléophile utilisé.

⁶⁸ (a) Archibald, T. G.; Baum, K. J. Org. Chem. **1990**, 55, 3562-3565. (b) Guidotti, J.; Schanen, V.; Tordeux, M.; Wakselman, C. J. Fluorine Chem. **2005**, 126, 445-449.

IV.3.3. Cas des 5-alkyl- Δ^1 -pyrrolines

Comme décrit par Vaquero *et coll.*⁵⁶, la réaction des 5-alkyl- Δ^1 -pyrrolines <u>66aea</u> et <u>66afa</u> avec la DDQ ne conduisit qu'à des produits de dégradation. Ceci peut s'expliquer par le mécanisme proposé précédemment (*Schéma 47*). Dans le cas des Δ^1 -pyrrolines comportant un groupement R₁ aromatique, l'intermédiaire <u>I</u> est suffisamment stabilisé pour permettre à la réaction de se poursuivre. En revanche, concernant les 5-alkyl- Δ^1 -pyrrolines, l'intermédiaire <u>I</u>, instable, se dégrade probablement instantanément.

D'autres méthodes d'aromatisation ont alors été étudiées. Le composé <u>66aba</u> fut encore une fois choisi comme modèle.

 $KMnO_4$, réactif bon marché et couramment utilisé pour l'aromatisation d'hétérocycles, notamment de dihydropyrimidines,⁶⁹ fut testé. Cependant, l'aromatisation de <u>66aba</u> par un léger excès de $KMnO_4$ (1,2 éq.) dans l'acétone échoua, le suivi de la réaction par RMN ¹⁹F indiquant la disparition lente du produit de départ sans formation de nouveau produit fluoré.

Ensuite, puisque le CAN (cérium ammonium nitrate) est souvent utilisé comme substitut de la DDQ dans les réactions de déprotection de groupements PMB (*p*-méthoxybenzyl),⁷⁰ une tentative d'aromatisation de <u>66aba</u> fut réalisée avec 2 éq. de CAN dans un mélange CH₃CN/H₂O (3:1). Malheureusement, après 24 h à température ambiante, le suivi de la réaction par RMN ¹⁹F indiqua la disparition de 50% de produit de départ et la formation de nombreux produits de dégradation.

Enfin, la déshydrogénation de différents composés dihydro-hétérocycliques a été rapportée à l'aide du système bromotrichlorométhane/DBU.⁷¹ Ces conditions ont été appliquées avec succès à l'aromatisation de <u>66aba</u> puis de <u>66afa</u> (*Schéma 50*). Dans le cas de ce dernier, la stœchiométrie des réactifs a du être doublée pour atteindre une conversion totale.



Schéma 50. Aromatisation d'alkyl Δ^1 -pyrrolines

⁶⁹ Kim, S. S.; Choi, B. S.; Lee, J. H.; Lee, K. K.; Lee, T. H.; Kim, Y. H.; Shin, H. Synlett 2009, 4, 599-602.

⁷⁰ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *« Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition »*. John Wiley & Sons, New York, **1999**.

⁷¹ Williams, D. R.; Lowder, P. D.; Gu, Y-G.; Brooks, D. A. Tetrahedron Lett. **1997**, *38*, 331-334.

IV.4. Conclusions sur cette étape d'aromatisation

L'aromatisation des Δ^1 -pyrrolines <u>66</u> a été réalisée avec succès, selon trois méthodes complémentaires.

L'utilisation de la DDQ a permis la déshydrogénation des Δ^1 -pyrrolines comportant un groupement R₁ aromatique. Cette réaction passe par les intermédiaires <u>68</u>, qui ont pu être convertis en pyrroles <u>67</u> après traitement acide ou basique. Un mécanisme impliquant un transfert d'électrons a été proposé, justifiant la formation de <u>68</u> ainsi que l'échec de l'aromatisation des alkyl Δ^1 -pyrrolines.

Le traitement basique a généralement offert les meilleurs rendements, à l'exception des pyrroles chlorodifluorométhylés. Dans ce cas, seule la méthode acide a fournit les pyrroles désirés.

Enfin, une alternative à la DDQ, utilisant le système DBU/BrCCl₃, a été développée pour l'aromatisation des 5-alkyl- Δ^1 -pyrrolines.

Les activités herbicide, insecticide et fongicide de tous les pyrrolines et pyrroles synthétisés ont été évaluées par la société Bayer CropScience mais les tests n'ont révélé aucune activité significative.

La préparation de building-blocks pyrroliques hautement fonctionnalisables a ensuite été envisagée. En effet, l'oxydation sélective du squelette furanique des 5-(2-furyl)-pyrroles conduirait à une famille de synthons pyrroliques β -fluoroalkylés inédits.

V. Oxydation des 5-(2-furyl)-pyrroles

L'oxydation du squelette furanique de <u>67</u>, réalisée dans des conditions suffisamment douces afin de ne pas également oxyder le cycle pyrrole, pourrait conduire aux composés <u>78</u>, qui constitueraient une nouvelle famille de synthons pyrroliques β -fluoroalkylés (*Schéma 51*). Cette hypothèse est confirmée par les travaux de Kashima *et coll*.⁷² qui ont démontré que les furanes 2,5-substitués sont oxydés légèrement plus rapidement, par ozonolyse, que leurs homologues N-méthylpyrroles 2,5-substitués. Ils possèdent en effet un caractère de double liaison plus important.



Schéma 51. Synthèse éventuelle des pyrroles 78

Il existe deux méthodes principales pour oxyder un squelette furanique : l'ozonolyse, suivie d'une oxydation *in situ* de l'ozonide par de l'eau oxygénée,⁷³ ou l'oxydation par les periodates catalysée par le tétraoxyde de ruthénium.⁷⁴

Cette deuxième stratégie fut d'abord envisagée, étant donné qu'elle ne requiert pas d'appareillage spécifique. En utilisant des conditions expérimentales inspirées de Sharpless *et coll.*,⁷⁴ le groupement 2-furyl des pyrroles <u>67</u> a été oxydé sélectivement (*Schéma 52*).



Schéma 52. Synthèse des pyrroles 78 selon les conditions de Sharpless

⁷² Kashima, C.; Hibi, S.; Maruyama, T.; Harada, K.; Omote, Y. J. Heterocyclic. Chem. 1987, 24, 637-639.

⁷³ Pearlman, B. A.; Padilla, A. G.; Hach, J. T.; Havens, J. L.; Pillai, M. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2111-2113 et références incluses.

⁷⁴ Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. J. Org. Chem **1981**, 46, 3936-3938.

Les pyrroles <u>78</u> ont ainsi été préparés par cette méthode avec des rendements modérés, mais non optimisés. Cette synthèse est le premier exemple d'oxydation sélective d'un squelette furanique en présence d'un pyrrole. Le motif pyrrolique, légèrement moins réactif qu'un furane,⁷² est de plus désactivé envers l'oxydation par la présence de deux groupements très électroattracteurs.

Dans leur publication, Sharpless *et coll*. rapportèrent également l'oxydation d'un groupement phényle dans les mêmes conditions opératoires. Un essai d'oxydation du 5-phényl-pyrrole <u>67aba</u> a donc été réalisé mais le motif pyrrolique fut oxydé préférentiellement au phényle, comme le révéla l'analyse RMN ¹H et ¹⁹F du brut réactionnel.

Durant nos travaux, Ishii *et coll*. ont développé de nouvelles conditions expérimentales pour l'oxydation sélective de cycles furaniques, évitant notamment l'emploi de tétrachlorure de carbone.⁷⁵ L'utilisation d'une faible quantité de ruthénium (0,5% mol contre 2,5% mol pour Sharpless), d'un mélange hexane/acétate d'éthyle/eau et de concentrations plus faibles que chez Sharpless (40 mL/mmol contre 7 mL/mmol), augmenta considérablement le temps de réaction mais améliora la chimiosélectivité et par conséquent le rendement de la réaction.

Ce protocole fut transposé à l'oxydation des pyrroles 67 (Schéma 53).



Schéma 53. Synthèse des pyrroles 78 selon les conditions de Ishii

Les acides carboxyliques trifluorométhylés $\underline{78}$ furent effectivement obtenus avec de meilleurs rendements que par la première méthode (70% contre 54% pour $\underline{78aa}$ et 70% contre 60% pour $\underline{78ac}$). Il serait intéressant d'appliquer cette méthodologie aux pyrroles pentafluoroéthylés afin d'observer là aussi une éventuelle amélioration du rendement.

⁷⁵ Noji, N.; Sunahara, H.; Tsuchiya, K.; Mukai, T.; Komasaka, A.; Ishii, K. *Synthesis* **2008**, *23*, 3835-3845.

En revanche, ces conditions d'oxydation ne sont pas applicables en série chlorodifluorométhyle. En effet, lors de l'essai d'oxydation du pyrrole <u>67bac</u>, l'oxydation du furane se produisit mais fut partiellement accompagnée d'une hydrolyse de la fonction CF_2Cl , conduisant ainsi à un mélange de produit attendu <u>78bac</u> et de diacide pyrrole-carboxylique. Ceci s'explique par le fait que les pyrroles chlorodifluorométhylés sont sensibles dans les conditions de cette réaction (pH acide, présence d'eau, temps de réaction très long).

Ainsi, les 5-(2-furyl)-pyrroles β -fluoroalkylés <u>67</u> ont été oxydés sélectivement en pyrroles β -fluoroalkylés <u>78</u> avec des rendements modérés à bons. Ces composés inédits hautement fonctionnels constituent une famille de synthons très intéressants pour le design de nouvelles molécules bioactives.

VI. Décarboxylations sélectives

Réaliser des décarboxylations sélectives sur les 5-(2-furyl)-3-fluoroalkyl-pyrroles <u>67</u> pourrait offrir un accès à deux nouvelles familles de synthons pyrroliques β -fluoroalkylés <u>79</u> et <u>80</u>, par simple inversion de l'ordre des étapes d'oxydation et de décarboxylation (*Schéma 54*).



Schéma 54. Synthèse des composés 79 et 80 par décarboxylations sélectives

VI.1. Séquence oxydation-décarboxylation

La première étape d'oxydation conduisant aux pyrroles 78 a été décrite au paragraphe précédent (cf. V).

Les pyrroles comportant une fonction CO_2H en position α sont en général facilement décarboxylés.⁷⁶ Une méthode classique de décarboxylation consiste à chauffer l'acide carboxylique dans de la quinoléine en présence de sels de cuivre. Cependant, cette méthode n'est pas applicable aux composés pyrroliques comportant trois ou quatre groupements électroattracteurs (le groupement CO₂H inclus), qui ne sont pas décarboxylés même dans des conditions drastiques. En effet, les groupements électroattracteurs stabilisent fortement les acides pyrrole-carboxylique en empêchant la protonation du cycle (Schéma 55).^{76,77}



Schéma 55. Mécanisme de décarboxylation proposé par Jones et Bean⁷⁶

Il existe néanmoins une méthode alternative en deux étapes pour la décarboxylation de ces pyrroles comportant plusieurs groupements électroattracteurs : l'iododécarboxylation.⁷⁶ Le groupement carboxylique est déplacé par attaque électrophile de l'iode, vraisemblablement selon un mécanisme similaire à la réaction de Hunsdiecker.⁷⁸ Le pyrrole iodé résultant est alors hydrodéhalogéné par hydrogénation catalytique à l'aide de palladium sur charbon actif.

Cette stratégie a tout d'abord été appliquée à la décarboxylation du pyrrole 78aa, en utilisant les conditions opératoires développées par Moore et coll.⁷⁹ Le pyrrole **79aa** fut obtenu avec un rendement sur deux étapes de 75% (Schéma 56). La première étape donna accès à un mélange 1,7:1 de pyrrole monoiodé attendu 81aa et de pyrrole diiodé 82aa, résultant de l'iodation électrophile de 81aa. Ces composés, bien que séparables par chromatographie sur gel de silice, furent engagés sous forme de mélange dans l'étape de réduction car ils fournissent le même produit.

 ⁷⁶ Jones, R. A.; Bean, G. P. *« The Chemistry of pyrroles »*. Academic Press, London, **1977**, p.329-335.
 ⁷⁷ Leroy, J.; Cantacuzene, D.; Wakselman, C. *Synthesis* **1982**, 313-315.

⁷⁸ Johnson, R. G.; Ingham, R. K. Chem. Rev. **1956**, 56, 219-267.

⁷⁹ Gould, S. L.; Kodis, G.; Liddell, P. A.; Palacios, R. E.; Brune, A.; Gust, D.; Moore, T. A.; Moore, A. L. Tetrahedron 2006, 62, 2074-2096.



Schéma 56. Iododécarboxylation de 78aa

Ce protocole fut ensuite transposé au composé <u>78ac</u> et le pyrrole <u>79ac</u> fut isolé avec un rendement de 60% sur deux étapes (*Schéma 57*). La première étape donna accès un mélange de pyrrole monoiodé <u>81aa</u> et diiodé <u>82aa</u>, mais cette fois-ci en proportions 1:16. Ces composés, bien que séparables par chromatographie sur gel de silice, furent également engagés sous forme de mélange dans l'étape de réduction.



Schéma 57. Iododécarboxylation de 78ac

Il est intéressant de noter la différence importante du ratio <u>81/82</u> suivant la nature du groupement EWG du pyrrole. En effet, le pyrrole <u>78aa</u>, comportant une fonction CO_2Et , conduisit à un mélange 1,7:1 de pyrroles monoiodé <u>81</u> et diiiodé <u>82</u>. Dans des conditions expérimentales identiques, le pyrrole <u>78ac</u>, comportant une fonction CN, procura quasi exclusivement le pyrrole diiodé <u>82</u> (ratio <u>81/82</u> 1:16).

Cette observation expérimentale démontre que la substitution électrophile (iodation) est plus favorable dans le cas du pyrrole-carbonitrile <u>81ac</u> que dans le cas de l' ester <u>81aa</u>. En effet, le groupement cyano, qui présente un faible ratio résonance-effet polaire,⁶⁵ est moins désactivant par résonance qu'un groupement ester et c'est pourquoi la substitution électrophile est plus rapide dans le cas du pyrrole-carbonitrile.

Cette constatation conforte le mécanisme proposé pour expliquer la différence de diastéréosélectivité observée lors de la synthèse des Δ^1 -pyrrolines <u>66</u> (*cf. III*).

Enfin, deux essais de décarboxylation ont été réalisés sur <u>78aa</u> et <u>78ac</u> en présence d'une quantité stœchiométrique d'iode mais ces expériences ne furent pas concluantes. Bien que la proportion de composé monoiodé <u>81</u> augmenta de manière significative, la formation de composé diiodé <u>82</u> fut toujours observée, notamment pour le pyrrole-carbonitrile, et la conversion de <u>78</u> ne fut pas totale.

Ainsi, les pyrroles <u>79aa</u> et <u>79ac</u> ont été synthétisés en deux étapes à partir des composés <u>78aa</u> et <u>78ac</u> avec de bons rendements. Il aurait été intéressant d'étendre cette séquence de iododécarboxylation suivie d'une hydrodéhalogénation aux autres acides pyrrole-carboxyliques <u>78</u>. De plus, les pyrroles iodés intermédiaires <u>81</u> et <u>82</u> constituent des synthons intéressants, qui pourraient être fonctionnalisés par divers couplages organométalliques et/ou échange halogène-métal.⁸⁰

VI.2. Séquence décarboxylation-oxydation

VI.2.1. Réaction de Krapcho

Les essais de dééthoxycarbonylation de Krapcho ont été réalisés en utilisant des conditions développées par Verkade et Tang (*Schéma 58*).^{40,81}



Schéma 58. Dééthoxycarbonylation de Krapcho

Dans une première expérience, le composé <u>67aaa</u> fut chauffé à reflux du DMSO en présence de 10 éq. de LiCl et 1,1 éq. d'eau pendant 3 h. Après traitement et purification par chromatographie sur gel de silice, le composé attendu <u>83aa</u> fut isolé avec un rendement de 10% uniquement et une très mauvaise pureté.

Dans une seconde expérience, le milieu réactionnel fut chauffé à reflux pendant 1 h seulement. Après traitement et purification, le pyrrole **<u>83aa</u>** fut isolé avec un rendement de 34%, mais encore une fois avec une mauvaise pureté (notamment contaminé par 5% de produit de départ inséparable).

Ainsi, cette réaction de Krapcho offre un accès aux pyrroles <u>83</u> désirés mais avec de faibles rendements et de mauvaises puretés. Les pyrroles <u>67</u> semblent être trop sensibles pour cette réaction à haute température (T_{Eb} DMSO = 189°C) et des produits de dégradation

⁸⁰ Handy, S. T.; Zhang, Y. Synthesis **2006**, 3883-3887.

⁸¹ Verkade, J.; Tang, J. PCT US 005367084 A, **1994**.

(probablement des oligomères) sont observés même après 1 h de reflux alors que le produit de départ n'est pas encore totalement consommé.

Il aurait été intéressant de réaliser cette réaction sur les esters méthyliques analogues de <u>67</u> puisque les esters méthyliques sont connus pour être de meilleurs substrats pour la déalkoxycarbonylation de Krapcho.⁸²

VI.2.2. Séquence saponification-décarboxylation

a) Cas des pyrrole-carboxylates d'éthyle

Dans un premier temps, des essais de saponification furent réalisés sur l'ester éthylique **<u>67aaa</u>**. Cependant, quelles que soient les conditions opératoires employées, l'hydrolyse alcaline de la fonction ester s'accompagna toujours d'une hydrolyse partielle du groupement CF₃ (*Schéma 59*). En effet, même en utilisant des conditions douces (1 éq. LiOH dans un mélange THF/eau 1:1 à 0°C), un mélange de produit de départ, de pyrrole désiré et de diacide fut obtenu (*Schéma 59*).



Schéma 59. Essais de saponification de l'ester éthylique 67aaa

Cette hydrolyse concomitante du groupement CF₃, déjà observée au cours de l'étape d'aromatisation avec la DDQ en milieu basique (*cf. IV.2*), n'a ainsi pas permis d'obtenir le pyrrole <u>84</u> désiré. La protection préalable de l'azote du pyrrole permettrait éventuellement d'éviter cette réaction parasite mais cette stratégie ne fut pas explorée car elle aurait nécessité la mise au point de deux étapes supplémentaires.

L'hydrolyse, dans des conditions neutres, de <u>67aaa</u> à l'aide d'iodure de triméthylsilyle (TMSI) dans l'acétonitrile à température ambiante fut alors testée.⁸³ Malheureusement, seule la dégradation du produit de départ fut observée.

Ainsi, l'utilisation des pyrrole-carboxylates d'éthyle sembla inappropriée pour cette séquence de décarboxylation-oxydation et l'emploi des esters *tert*-butyliques fut alors examiné.

⁸² Krapcho, A. P. Synthesis **1982**, 805-822, 893-914.

⁸³ Jung, M. E.; Lyster, M. A. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 968-969.

b) Cas des pyrrole-carboxylates de tert-butyle

Le clivage de fonctions *tert*-butoxycarbonyles a été rapporté à de nombreuses reprises. En effet, le groupement CO₂tBu en position α d'un cycle pyrrolique est connu pour être facilement clivé en milieu acide. Cette réaction est d'ailleurs souvent plus rapide et réalisée dans des conditions plus douces que la décarboxylation de l'acide carboxylique correspondant. A ce jour, son mécanisme n'est toujours pas clairement établi. Il pourrait s'agir d'un processus en une seule étape, résultant du déplacement de l'ester après protonation initiale du cycle, ou en deux étapes *via* l'hydrolyse de l'ester puis décarboxylation de l'acide intermédiaire.⁷⁶

Afin de valider cette méthodologie, des essais de clivage du groupe CO_2tBu ont été effectués sur le 5-phényl-pyrrole <u>67abb</u>, moins sensible que les 5-(2-furyl)-pyrroles au milieu acide.

Dans une première expérience, le pyrrole <u>67abb</u> fut agité à température ambiante une nuit dans le 1,2-dichloroéthane avec 30 éq. de TFA.⁸⁴ Une analyse RMN ¹⁹F du brut réactionnel indiqua la disparition complète du produit de départ et la formation de nombreux produits de dégradation, vraisemblablement des oligomères.

Dans une seconde tentative, le pyrrole <u>67abb</u> fut agité à température ambiante pendant 45 min dans 10 éq. d'une solution d'acide bromhydrique à 33% dans l'acide acétique glacial.⁸⁵ Après traitement, c'est l'acide carboxylique <u>84ab</u> et non le pyrrole <u>83ab</u> qui fut isolé avec un rendement de 95% (*Schéma 60*). En revanche, le chauffage de <u>67abb</u> à 80°C pendant 30 min dans 10 éq. d'HBr (à 33% dans AcOH) entraîna uniquement la dégradation du produit de départ.



Schéma 60. Hydrolyse acide de 67abb

Ainsi, le clivage du groupement *tert*-butoxycarbonyle de <u>67abb</u> semble difficile à réaliser. En effet, l'emploi de conditions relativement douces, en général adéquates pour le clivage d'une telle fonction, n'a conduit qu'à l'hydrolyse de l'ester tandis que des conditions plus drastiques ont uniquement entraîné la dégradation du produit de départ.

⁸⁴ Jacobi, P. A.; Pippin, D. Org. Lett. 2001, 3, 827-830.

⁸⁵ O'Neal, G.; Roberts, W. P.; Ghosh, I.; Wang, H.; Jacobi, P. A. J. Org. Chem. 2006, 71, 3472-3480.

Le motif électroattracteur CF₃ adjacent doit fortement diminuer la densité électronique du cycle pyrrolique et empêcher l'étape de protonation du cycle, nécessaire au déplacement direct de l'ester ou à la décarboxylation de l'acide intermédiaire.

Il aurait été envisageable d'appliquer une méthode classique de décarboxylation, telle que le chauffage dans la quinoléine en présence de sels de cuivre, à l'acide **84ab**. Cependant, cette réaction implique l'utilisation de températures très élevées. Or, l'étude de la réaction de Krapcho (*cf. VI.2.1*) a démontré l'incompatibilité des pyrroles <u>67</u> avec de telles conditions. De plus, ce procédé, qui est connu pour être difficilement applicable aux pyrroles comportant des groupements électoattracteurs, offre généralement des rendements faibles.⁸⁶

C'est pourquoi une nouvelle méthodologie d'accès aux pyrroles <u>80</u>, n'impliquant pas d'étape de décarboxylation, fut examinée.

VI.3. Stratégie alternative à la séquence décarboxylation-oxydation

VI.3.1. Première approche

Une rétrosynthèse, utilisant encore une fois les énones β -fluoroalkylées <u>64</u> comme synthons clés, a été élaborée. Elle donnerait ainsi accès aux pyrroles <u>80</u> en trois étapes (*Schéma 61*).



Schéma 61. Rétrosynthèse de la première approche alternative

La première étape de préparation des pyrrolines <u>86</u> a récemment été décrite en série non-fluorée.⁸⁷ L'addition conjuguée de nitrométhane sur des chalcones suivie de la réduction *in situ* de la γ -nitrocétone et de la cyclisation subséquente conduisit aux Δ^1 -pyrrolines avec de bons rendements (*Schéma 62*).

⁸⁶ Anderson, H. J.; Clase, J. A.; Loader, C. E. Synth. Commun. 1987, 17, 401-407.

⁸⁷ Liang, Y.; Dong, D.; Lu, Y.; Wang, Y.; Pan, W.; Chai, Y.; Liu, Q. Synthesis 2006, 3301-3304.



Schéma 62. Synthèse de Δ^1 -pyrrolines en série non-fluorée

L'aromatisation des pyrrolines <u>86</u> à l'aide de DDQ, en utilisant les conditions précédemment développées (*cf. IV*), conduirait alors aux pyrroles <u>87</u>. Les composés <u>87</u> comportant un groupement $R_1 = 2$ -furyl pourraient enfin être oxydés pour fournir les pyrroles <u>80</u> désirés.

Les conditions décrites pour la première étape dans la littérature⁸⁷ furent transposées à l'énone <u>64ab</u> mais un mélange complexe de produits, inséparables par chromatographie sur gel de silice, fut obtenu. Dès lors, la synthèse des Δ^1 -pyrrolines <u>86</u> en deux étapes distinctes fut envisagée.

L'addition de Michael du nitrométhane sur les énones <u>64</u>, selon le protocole développé par Ogoshi *et coll.*^{53b}, fournit les γ -nitrocétones <u>85</u> correspondantes avec d'excellents rendements (*Schéma 63*).



Schéma 63. Synthèse des γ-nitrocétones 85

Ensuite, une méthode de transformation directe des γ -nitrocétones <u>85</u> en Δ^1 -pyrrolines <u>86</u> fut recherchée. Cependant, la littérature indique que la cyclisation réductive de γ -nitrocétones en Δ^1 -pyrrolines à l'aide de zinc ou de fer produit généralement un mélange de pyrroline-N-oxydes et de pyrrolines.⁸⁸ Effectivement, un essai de cyclisation réductive de

⁸⁸ (a) Cheruku, S. R.; Padmanilayam, M. P.; Vennerstrom, J. L *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3701-3703. (b)

Ptaszek, M.; Bhaumik, J.; Kim, H-J.; Taniguchi, M.; Lindsey, J. S. Org. Process Res. Dev. 2005, 9, 651-659. (c) Black, D. S. C.; Craig, D. C.; Deb-Das, R. B.; Kumar, N. Aust. J. Chem. 1992, 45, 1879-1892.

<u>85ac</u> à l'aide du système zinc-acide chlorhydrique⁸⁷ ne fut pas concluant puisqu'un mélange de trois produits fut obtenu. Par ailleurs, l'emploi de Nickel de Raney en quantité catalytique en présence d'hydrogène a permis la synthèse de Δ^1 -pyrrolines.⁸⁹ Cependant, suivant la pression d'hydrogène utilisée, la sur-réduction en pyrrolidine peut être observée.⁹⁰

C'est pourquoi une deuxième approche pour la préparation des pyrroles <u>80</u> à partir des γ -nitrocétones <u>85</u> fut examinée.

VI.3.2. Deuxième approche

a) Bibliographie sur la synthèse de pyrroles à partir de γ -nitrocétones

Deux voies de synthèse directe de pyrroles à partir de γ -nitrocétones ont été développées par Zard *et coll*.^{91,21}

Ainsi, l'utilisation de la méthodologie de Barton-Zard aurait pu permettre un accès direct aux pyrroles <u>87</u> à partir des γ -nitrocétones <u>85</u>.⁹¹ Cependant, les auteurs mentionnèrent que dans le cas de nitroalcanes primaires (R₁ = H, cas des composés <u>85</u>) la réaction avec le système tributylphosphine-diphényldisulfure en excès ne conduisit pas aux pyrroles désirés mais aux nitriles provenant de la déshydratation de la fonction nitro (*Schéma 64*).



Schéma 64. Synthèse de pyrrole de Barton-Zard à partir de γ-nitrocétones

De même, la méthodologie de Zard, utilisant le système acide formamidinesulfiniquetriéthylamine,²¹ n'est pas applicable aux composés <u>85</u>. En effet, les auteurs précisèrent que la présence du groupement électroattracteur CO₂Et géminal à la fonction nitro était indispensable puisqu'en son absence aucune réaction n'eut lieu (*Schéma 65*).

⁸⁹ Pal, K.; Behnke, M. L.; Tong, L. Tetrahedron Lett. **1993**, 34, 6205-6208.

⁹⁰ Halland, N.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. J. Org. Chem. 2002, 67, 8331-8338.

⁹¹ (a) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B.; Zard, S. Z. Tetrahedron Lett. **1984**, 25, 3707-3710. (b) Barton, D. H.

R.; Motherwell, W. B.; Simon, E. S.; Zard, S. Z. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1986, 2243-2252.



Schéma 65. Synthèse de pyrrole de Zard à partir de γ-nitrocétones

Par conséquent, puisque aucune voie d'accès directe aux pyrroles <u>87</u> à partir des γ -nitrocétones <u>85</u> n'est décrite dans la littérature, une rétrosynthèse comportant une étape supplémentaire a été proposée.

b) Stratégie envisagée

Les γ -nitrocétones <u>85</u> précédemment synthétisées pourraient donner accès aux pyrroles <u>80</u> en trois étapes (*Schéma 66*). Une réaction de Nef fournirait un dérivé γ -dicarbonylé, précurseur du pyrrole <u>87</u> *via* une réaction de Paal-Knorr. Enfin, l'oxydation des 5-(2-furyl)pyrroles <u>87</u> conduirait aux composés <u>80</u>.



Schéma 66. Rétrosynthèse de la deuxième approche alternative

La réaction de Nef fut réalisée en utilisant les conditions développées par McMurry *et coll.*⁹² Dans cette publication, les auteurs rapportèrent plusieurs protocoles pour la conversion de groupements nitro en carbonyle. Le pH du milieu réactionnel joua un rôle décisif sur le rendement de la réaction, notamment dans le cas de la 5-nitroheptan-2-one (*Schéma 67*). En effet, réaliser la réaction à pH=1 donna accès la γ -dicétone attendue avec un bon rendement tandis qu'à pH=6 seule la 2-méthyl-5-éthyl- Δ^1 -pyrroline fut isolée avec un rendement faible.



Schéma 67. Influence du pH lors de la réaction d'une γ-nitrocétone avec TiCl₃

⁹² McMurry, J. E.; Melton, J. J. Org. Chem. **1973**, 38, 4367-4373.

Dans une première expérience, les conditions développées par McMurry à pH=1 ont été appliquées au composé **85aa**. Après 24 h à température ambiante, une analyse RMN ¹⁹F du milieu réactionnel indiqua la présence de deux produits dans un rapport de 2:1. Du TiCl₃ fut alors rajouté par portions et la réaction fut suivie par RMN ¹⁹F jusqu'à formation exclusive d'un produit. Après traitement et purification par chromatographie sur gel de silice, le seul composé isolé fut la Δ^1 -pyrroline **86aa** et non le dérivé γ -dicarbonylé. Après optimisation des conditions expérimentales, cette réaction fut transposée aux autres composés **85** et les Δ^1 -pyrrolines **86** furent isolées avec des rendements satisfaisants (*Schéma 68*).



Schéma 68. Réaction des γ-nitrocétones 85 avec TiCl₃ à pH=1

Ainsi, ces résultats sont en contradiction avec le résultat rapporté par McMurry en milieu acide. Bien qu'une tentative de rationalisation de l'influence du pH sur le produit de la réaction ait été proposée dans cette publication, aucun élément ne permet d'expliquer la différence de réactivité des composés <u>85</u>.

Il serait intéressant de réaliser la réaction à pH=6 et de faire varier les quantités de TiCl₃ afin d'observer d'éventuelles modifications sur le rendement et la nature du produit obtenu.

Ces Δ^1 -pyrrolines <u>86</u> étant des précurseurs des pyrroles <u>87</u> proposés dans la rétrosynthèse de la première approche (*Schéma 61*), leur aromatisation fut examinée.

Les conditions opératoires développées pour l'aromatisation des Δ^1 -pyrrolines <u>66</u> (*cf. IV*) furent naturellement appliquées aux composés <u>86</u>. Ainsi, la réaction de la DDQ avec la Δ^1 -pyrroline <u>86ac</u> conduisit d'une manière analogue au composé intermédiaire <u>88ac</u> (*Schéma* 69). Cependant, le traitement de <u>88ac</u> en milieu basique ou acide ne donna jamais accès au pyrrole désiré <u>87ac</u>, même en utilisant de larges excès de base, d'acide ou de DDQ.



Schéma 69. Tentative d'aromatisation de 86ac à l'aide de DDQ

De même, la réaction avec le système DBU/BrCCl₃, développée pour l'aromatisation des alkyl- Δ^1 -pyrrolines <u>66</u>, ne fonctionna pas et le produit de départ fut récupéré en fin de réaction.

Ainsi, il semble que l'absence d'un groupement électroattracteur en position 2 défavorise l'aromatisation des Δ^1 -pyrrolines <u>86</u>. Par la DDQ, l'emploi d'une base forte lithiée telle que la LDA pourrait éventuellement être envisagée pour convertir le composé <u>88</u> en pyrrole <u>87</u>.

VII. Synthèse de pyrrolidines β-fluoroalkylées - Résultats préliminaires

Au cours de cette étude sur la synthèse de nouveaux pyrroles β -fluoroalkylés, de nombreuses Δ^1 -pyrrolines intermédiaires <u>66</u> et <u>86</u> ont été préparées. Ces pyrrolines pourraient donner accès à des pyrrolidines β -fluoroalkylées par simple réduction de la fonction imine cyclique.

Une méthode classique de réduction de Δ^1 -pyrrolines consiste à les faire réagir avec un léger excès de cyanoborohydrure de sodium en milieu acide. Un protocole standard de la littérature⁹³ a donc été appliqué à la réduction du composé <u>66aba</u> (isomère *trans*). Après traitement, les pyrrolidines <u>89aba</u> ont été obtenues avec un bon rendement sous forme de deux diastéréoisomères en proportions 84:16. Après purification par chromatographie sur gel de silice, un seul diastéréoisomère fut isolé avec un rendement de 60% (*Schéma 70*).



Schéma 70. Réduction de la Δ^1 -pyrroline <u>66aba</u> par NaBH₃CN dans l'acide acétique

La configuration de ce diastéréoisomère a été déterminée grâce à des expériences RMN NOE H-H et HOE H-F (*Schéma 71*).



Schéma 71. Détermination de la configuration du diastéréoisomère majoritaire de 89aba

Ce protocole fut alors transposé à la réduction des composés <u>66aaa</u> (isomère *trans*) et <u>86aa</u> (*Schéma 72*). Les pyrrolidines <u>89aaa</u> et <u>90aa</u> ont ainsi été isolées avec de bons rendements sous forme de deux diastéréoisomères en proportions respectives 85:15 et 70:30.

⁹³ Itoua, G. B.; Laronze, J-Y. Synthesis 1987, 353-357.



Schéma 72. Réduction de 66aaa et 86aa par NaBH₃CN dans l'acide acétique

Une tentative de séparation de ces diastéréoisomères par chromatographie sur gel de silice ayant échouée, il fut impossible de déterminer la configuration du diastéréoisomère majoritaire. Il est néanmoins raisonnable de penser que dans les deux cas, le composé majoritaire est celui où les groupements 2-furyl et trifluorométhyle sont *syn*, comme observé pour **89aba**. En effet, la gêne stérique et la répulsion électrostatique occasionnée par le motif CF₃ favorisent probablement l'attaque de l'hydrure par la face opposée. De plus, le meilleur ratio diastéréoisomérique observé lors de la réduction de <u>66aaa</u> et <u>66aba</u> peut s'expliquer par une chélation de l'atome de sodium de NaBH₃CN par la fonction carbonyle du groupement CO_2Et (en *anti* par rapport au groupement CF₃), ce qui favorise encore un peu plus l'attaque de l'hydrure par la face opposée au motif CF₃ (*Schéma 73*).



Schéma 73. Approche supposée favorable de NaBH₃CN

Ainsi, il serait désormais intéressant d'étudier l'influence du solvant et de la température de réaction sur la diastéréosélectivité afin d'améliorer cette dernière.

Après avoir développé des conditions optimales, l'étude de la réduction d'autres Δ^1 -pyrrolines <u>66</u> *cis* ou *trans*, comportant une fonction ester ou nitrile, permettrait de mieux comprendre le mécanisme de cette réaction ainsi que l'influence de chaque substituant.

Les pyrrolidines β -fluoroalkylées ainsi synthétisées pourraient présenter une activité biologique puisque le motif pyrrolidine est un pharmacophore bien connu qui est retrouvé dans de nombreux produits naturels tels que la proline ou la nicotine.

VIII. Conclusions et perspectives

Les pyrroles β -fluoroalkylés <u>67</u> ont été facilement synthétisés en deux étapes à partir des énones β -fluoroalkylées <u>64</u> avec de bons rendements (*Schéma 74*).



Schéma 74. Synthèse des pyrroles β-fluoroalkylés 67

Les Δ^1 -pyrrolines intermédiaires <u>66</u> ont été obtenues selon un procédé en un seul pot impliquant une addition de Michael des bases de Schiff <u>65</u> sur les énones <u>64</u> suivie d'une déprotection du groupement amino et d'une cyclisation subséquente. Une grande variété de composés <u>66</u> a ainsi été préparée avec de très bons rendements sous forme de deux diastéréoisomères facilement séparables. Lorsque le groupement EWG est un ester, une bonne diastéréosélectivité a été observée en faveur de l'isomère *trans* (dr = 8:1 à 13:1). Lorsque le groupement EWG est un cyano, une faible diastéréosélectivité a été constatée en faveur de l'isomère *cis* (dr = 1,4:1 à 2:1). Un mécanisme a été proposé pour rationaliser cette différence de diastéréoselectivité.

Les Δ^1 -pyrrolines <u>66</u> ont ensuite été aromatisées en pyrroles <u>67</u> avec de bons rendements selon trois méthodes complémentaires. L'utilisation de la DDQ a permis la déshydrogénation des Δ^1 -pyrrolines comportant un groupement R₁ aromatique après traitement acide ou basique. Dans le cas des 5-alkyl- Δ^1 -pyrrolines, une alternative à la DDQ utilisant le système DBU/BrCCl₃ a été développée.

Puis la préparation de building-blocks hautement fonctionnalisés a été étudiée à partir des 5-(2-furyl)-pyrroles <u>67</u> (*Schéma* 75).

L'oxydation par NaIO₄ catalysée par le tétraoxyde de ruthénium a ainsi permis d'obtenir les pyrroles <u>78</u> avec des rendements satisfaisants. A ce jour, cette réaction est le seul exemple d'oxydation sélective d'un motif furanique en présence d'un pyrrole. La iododécarboxylation des composés <u>78</u> suivie d'une hydrodéhalogénation a ensuite donné accès aux synthons pyrroliques <u>79</u>.



Schéma 75. Synthèse de building-blocks hautement fonctionnalisables

Concernant la synthèse des pyrroles <u>80</u>, les deux premières stratégies envisagées se sont avérées infructueuses (*Schéma 75*). Une nouvelle voie de synthèse, utilisant les γ -nitrocétones <u>85</u> comme précurseurs clés, a alors été proposée (*Schéma 76*).



Schéma 76. Nouvelle stratégie pour la synthèse des pyrroles 80

Les composés <u>85</u> ont facilement été préparés par addition de Michael du nitrométhane sur les énones <u>64</u>. La réaction de <u>85</u> avec un excès de TiCl₃ en milieu acide a alors conduit aux Δ^1 -pyrrolines <u>86</u> qui n'ont malheureusement pas pu être aromatisées en pyrroles <u>83</u>.

Ainsi, il serait primordial de trouver une méthode d'aromatisation des Δ^1 -pyrrolines <u>86</u>. Une fois les pyrroles <u>83</u> obtenus, les composés comportant un groupement R₁ = 2-furyl pourraient alors donner accès aux pyrroles <u>80</u> désirés après oxydation du squelette furanique.

Enfin, la réduction des Δ^1 -pyrrolines <u>66</u> et <u>86</u> par NaBH₃CN en milieu acide a donné accès aux pyrrolidines correspondantes avec de bons rendements sous forme de deux diastéréoisomères. Il serait intéressant d'optimiser les conditions de cette réduction afin d'améliorer la diastéréosélectivité puis d'appliquer cette réaction à tous les composés <u>66</u> et <u>86</u> déjà préparés.
CHAPITRE III

Synthèse de pyrroles α -trifluorométhylés

I. Introduction - Rétrosynthèse

Notre laboratoire a récemment décrit la synthèse d'hétérocycles azotés à six chaînons trifluorométhylés via une réaction de métathèse cyclisante (RCM), à partir de 77).⁹⁴ l'α-(trifluorométhyl)homoallylamine 93 (Schéma Cette homoallylamine trifluorométhylée fut obtenue en deux étapes à partir de l'hémicétal méthylique du fluoral 91. La réaction de 91 avec la benzylamine, catalysée par du para-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS), en présence de tamis moléculaire 4 Å afin de piéger le méthanol libéré, conduisit à l'hémiaminal 92. Ce composé, peu stable, fut alors engagé directement dans l'étape d'allylation. Sous l'action de triflate de triméthylsilyle, acide de Lewis doux et oxophile, l'hémiaminal 92 généra un iminium qui réagit ensuite avec l'allyltriméthylsilane pour donner l'homoallylamine 93. Enfin, après une réaction de N-allylation, la déhydropipéridine 95 fut obtenue par RCM à l'aide du catalyseur de Grubbs I (Ru=CHPh(Cl)₂(PCy₃)₂).



Schéma 77. Synthèse de la déhydropipéridine α-trifluorométhylée <u>95</u> par RCM

Par analogie avec cette stratégie, le pyrrole α -trifluorométhylé <u>99</u> pourrait être obtenu en quatre étapes à partir de l'hémiaminal <u>92</u> (*Schéma* 78).



Schéma 78. Rétrosynthèse du pyrrole α-trifluorométhylé 99

⁹⁴ Billard, T.; Gille, S.; Ferry, A.; Barthélemy, A.; Christophe, C.; Langlois, B.R J. Fluorine Chem. 2005, 126, 189–196.

Des travaux précédents du laboratoire ont démontré qu'il était possible de vinyler l'hémiaminal <u>69a</u> par action du β -styryltrifluoroborate de potassium en présence de BF₃.Et₂O.⁹⁵ L'hémiaminal <u>92</u> pourrait par analogie donner accès à l'allylamine <u>96</u>.

Après N-allylation de <u>96</u> en utilisant les conditions développées pour la synthèse de <u>94</u>, une réaction de métathèse cyclisante pourrait conduire à la pyrroline <u>98</u>. En effet, un exemple de synthèse de pyrrolines α -trifluorométhylées par RCM a été décrit par Dixneuf *et coll.* (*Schéma 79*).⁹⁶



Schéma 79. Synthèse de pyrrolines α-trifluorométhylées de Dixneuf et coll.

Enfin, l'aromatisation de la pyrroline <u>98</u>, en utilisant la DDQ par exemple,⁹⁷ fournirait le pyrrole <u>99</u> désiré.

⁹⁵ Billard, T.; Langlois, B. R. J. Org. Chem. 2002, 67, 997-1000.

⁹⁶ (a) Osipov, S. N.; Bruneau, C.; Picquet, M.; Kolomiets, A. F.; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun.* **1998**, 2053-

^{2054. (}b) Osipov, S. N.; Artyushin, O. I.; Kolomiets, A. F.; Bruneau, C.; Picquet, M.; Dixneuf, P. H. *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 3891-3897.

⁹⁷ Shim, Y. K.; Youn, J. I.; Chun, J. S.; Park, T. H.; Kim, M. H.; Kim, W. J. Synthesis 1990, 753-754.

II. Résultats

Le pyrrole <u>99</u> fut ainsi synthétisé en cinq étapes avec un rendement global de 20% (*Schéma 80*).



Schéma 80. Synthèse du pyrrole α-trifluorométhylé 99

La première étape est commune à celle de la synthèse de la déhydropipéridine <u>95</u> (*Schéma 77*).

Concernant l'étape de vinylation, il fut démontré, au cours de l'étude de la synthèse de **95**, que l'utilisation de BF₃.Et₂O pour générer un iminium à partir de **92** était impossible mais que cet iminium pouvait être formé par réaction avec le triflate de triméthylsilyle.⁹⁴ Ainsi la réaction de **92** avec 1 éq. de β -styryltrifluoroborate de potassium et 1 éq. de TfOSiMe₃ à température ambiante fournit l'allylamine **96** avec un rendement brut de 58% (toutes les tentatives de purification par chromatographie sur gel de silice ayant échoué). Pour cette étape, deux mécanismes, similaires à ceux décrits pour la vinylation de l'hémiaminal **69a** à l'aide de BF₃.Et₂O et du β -styryltrifluoroborate de potassium,⁹⁵ peuvent être proposés. En effet, soit le TfOSiMe₃ active l'hémiaminal **92** pour former l'iminium qui réagit alors avec le β -styryltrifluoroborate pour donner le composé **96** (*Schéma 81*). Soit le TfOSiMe₃ réagit d'abord avec le β -styryltrifluoroborate pour donner le β -styryldifluorure de bore.⁹⁸ Ce dernier, qui est également un acide de Lewis, active l'hémiaminal **92** et génère ainsi l'iminium et une nouvelle espèce nucléophile tétravalente du bore qui réagissent entre eux pour conduire à l'allylamine **96** (*Schéma 82*).

⁹⁸ La conversion *in situ* de trifluoroborates de potassium en difluorures de bore correspondants à l'aide de chlorotriméthylsilane a été rapportée : Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027.



Schéma 81. Premier mécanisme proposé pour l'étape de vinylation



Schéma 82. Second mécanisme proposé pour l'étape de vinylation

Ensuite, la troisième étape d'allylation a été réalisée dans les conditions développées pour la synthèse de la déhydropipéridine <u>95</u>.

Le diène <u>97</u> a alors été cyclisé à l'aide de 5% molaire de catalyseur de Grubbs II pour donner la pyrroline <u>98</u> avec un rendement de 85% (contre 50% seulement par l'utilisation de 5% molaire de catalyseur de Grubbs I).

Enfin, la pyrroline <u>98</u> a été aromatisée en pyrrole <u>99</u> après réaction avec 1 éq. de DDQ dans le dichlorométhane à reflux pendant 2 h.

III. Conclusions et perspectives

Ainsi le 1-benzyl-2-trifluorométhyl-pyrrole <u>99</u> a été synthétisé en cinq étapes à partir de l'hémicétal méthylique du fluoral avec un rendement global de 20%.

Il aurait été intéressant d'étendre cette méthodologie à la synthèse de pyrroles α -trifluorométhylés plus complexes. Cependant, cette voie de synthèse semble être assez spécifique car l'introduction de nouvelles fonctions, *via* l'utilisation de vinyltrifluoroborates et de bromures allyliques plus substitués, pourrait s'avérer difficile.

En effet, la seule substitution possible sur les vinyltrifluoroborates est sur le carbone portant l'atome de bore puisque durant l'étape de RCM l'autre partie de la molécule est perdue. Cependant, ce genre de composés n'est pas commercial et devrait être préparé à partir des alcynes correspondants en deux étapes : une hydroboration suivie du traitement du borane résultant par du KHF₂.⁹⁹ Or, l'hydroboration d'alcynes disubstitués conduirait vraisemblablement à un mélange de produits. De plus, les substituants d'intérêt pour l'élaboration de synthons pyrroliques sont souvent des groupements électroattracteurs (esters, nitriles, halogènes, …) qui défavoriseraient l'étape de RCM puisqu'ils désactivent l'oléfine.¹⁰⁰

La substitution de bromures allyliques présenterait les mêmes désavantages. La substitution du carbone portant l'atome de brome (C-1) entraînerait probablement une N-allylation suivant un mécanisme SN_2 ' et donc la perte du groupement fonctionnel au cours de la RCM. La substitution en C-3 est également inutile, une essai de N-allylation de <u>96</u> avec le bromure de cinnamyle ayant démontré que cette réaction suivait un mécanisme SN_2 , provoquant donc la perte du motif introduit au cours de la RCM. Ainsi, seule la substitution sur le carbone C-2 serait possible. Cependant, comme expliqué précédemment, l'introduction de groupements électroattracteurs défavoriserait l'étape de RCM.

C'est pourquoi cette stratégie n'a pas été appliquée à la synthèse de pyrroles α -trifluorométhylés plus complexes.

⁹⁹ Molander, G. A.; Bernardi, C. R. J. Org. Chem. 2002, 67, 8424-8429.

¹⁰⁰ De Matteis, V.; Van Delft, F. L.; De Gelder, R.; Tiebes, J.; Rutjes, F. P. J. T *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 929-963.

Bilan de la première partie

Une méthode efficace et générale de préparation de pyrroles β -fluoroalkylés <u>67</u> a été développée. Ces derniers ont été facilement obtenus en deux étapes à partir des énones β -fluoroalkylées <u>64</u> avec de bons rendements.

Puis, la préparation de building-blocks a été étudiée à partir des 5-(2-furyl)-pyrroles <u>67</u>. L'oxydation sélective du squelette furanique des composés <u>67</u> a donné accès à une nouvelle famille de synthons pyrroliques β -fluoroalkylés <u>78</u>. La décarboxylation des composés <u>78</u> a alors également conduit à une nouvelle famille de synthons pyrroliques <u>79</u>. Plusieurs stratégies ont ensuite été développées sans succès pour la synthèse d'une troisième famille de synthons <u>80</u>. Cependant, la troisième méthodologie mise au point à partir des γ -nitrocétones <u>85</u> a fourni des résultats encourageants et une étude plus approfondie de l'aromatisation des Δ^1 -pyrrolines <u>86</u> devra être réalisée.

Il serait également intéressant d'examiner plus en détail la réduction des Δ^1 -pyrrolines <u>66</u> et <u>86</u> en pyrrolidines β -fluoroalkylées <u>89</u> et <u>90</u>.

Enfin, un pyrrole α -trifluorométhylé, le 1-benzyl-2-trifluorométhyl-pyrrole <u>99</u>, a été synthétisé en cinq étapes à partir de l'hémicétal méthylique du fluoral *via* une stratégie impliquant une réaction de métathèse cyclisante. Cette méthodologie s'étant révélée assez spécifique, elle ne fut pas appliquée à la synthèse de pyrroles α -trifluorométhylés plus complexes.

Réferences bibliographiques

- [1] Jones, R. A.; Bean, G. P. *« The Chemistry of pyrroles »*. Academic Press, London, 1977.
- [2] Sternberg, E. D.; Dolphin, D.; Brückner, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4151-4202.
- [3] Fürstner, A. Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 3582-3603.
- [4] O'Hagan, D. Nat. Prod. Rep. 2000, 17, 435–446.
- [5] Curran, D.; Grimshaw, J.; Perera, S. D. Chem. Soc. Rev. 1991, 20, 391-404.
- [6] Jolicoeur, B.; Chapman, E. E.; Thompson, A.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11531-11563.
- Briggs, C. A.; Jennings, R. A.; Wade, R. A.; Harasawa, K.; Ichikawa, S.; Minohara, K.; Nakagawa, S. (Warner-Lambert Company, USA) PCT Int. Appl. WO 9703959
 A1, 1997.
- [8] Loftus, P. (16 août 2007) « Pfizer's lipitor patent reissue rejected ». The Wall Street Journal Online. <u>http://online.wsj.com/article/SB118730255664700229.html</u>. Visité le 18 juin 2009.
- [9] Kameswaran, V.; Barton, J. M. (American Cyanamid Co., USA) Eur. Pat. Appl. EP 491136 A2, 1992.
- [10] Matsunaga, N.; Ito, M.; Hitaka, T. (Takeda Pharmaceutical Company Limited), PCT Int. Appl. WO 064944 A1, 2006.
- [11] (a) Kobayashi, Y.; Kumadaki, I.; Ohsawa, A.; Murakami, S.; Nakano, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 1247-1249. (b) Girard, Y.; Atkinson, J. G.; Bélanger, P. C.; Fuentes, J. J.; Rokach, J.; Rooney, C. S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3220-3234. (c) Nishida, M.; Kimoto, H.; Fujii, S.; Hayakawa, Y.; Cohen, L. A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2255-2259. (d) Bovy, P. R.; Reitz, D. B.; Collins, J. T.; Chamberlain, T. S.; Olins, G. M.; Corpus, V. M.; McMahon, E. G.; Palomo, M. A.; Koepke, J. P.; Smits, G. J.; McGraw, D. E.; Gaw, J. F. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 101-110. (e) Hall, A.; Atkinson, S.; Brown, S. H.; Chessell, I. P.; Chowdhury, A.; Clayton, N. M.; Coleman, T.; Giblin, G. M. P.; Gleave, R. J.; Hammond, B.; Healy, M. P.; Johnson, M. R.; Michel, A. D.; Naylor, A.; Novelli, R.; Spalding, D. J.; Tang, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3657–3662.
- [12] Akiyama, T.; Kato, K.; Kajitani, M.; Sakaguchi, Y.; Nakamura, J.; Hayashi, H.;Sugimoro, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3531-3537.

- [13] Tordeux, M.; Langlois, B.; Wakselman, C. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1990, 2293-2299.
- [14] Umemoto, T.; Miyano, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3929-3930.
- [15] Langlois, B. R.; Laurent, E.; Roidot, N. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 7525-7528.
- [16] Yoshida, M.; Yoshida, T.; Kobayashi, M.; Kamitaga, N. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1989, 909-914.
- [17] (a) Umemoto, T.; Ishihara, S. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 2156-2164. (b) Yang, J-J.;
 Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. J. Org. Chem. 1998, 63, 2656-2660.
- [18] Kuhn, D. G.; Kamhi, V. M.; Furch, J. A.; Diehl, R. E.; Lowen, G. T.; Kameswaran, V. *Pestic. Sci.* 1994, 41, 279-286.
- [19] Kameswaran, V.; Jiang, B. Synthesis 1997, 530-532.
- [20] Sheradsky, T. Tetrahedron Lett. 1970, 11, 25-26.
- [21] Quiclet-Sire, B.; Thévenot, I.; Zard, S. Z. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 9469-9470.
- [22] Meazza, G.; Bettarini, F.; La Porta, P.; Piccardi, P.; Signorini, E.; Portoso, D.; Fornara,
 L. *Pest. Manag. Sci.* 2004, *60*, 1178–1188.
- [23] Huang, W. S.; Yuan, C. Y. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1995, 741–742.
- [24] Tian, W-S.; Luo, Y-R.; Chen, Y-Q.; Yu, A-J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1993, 101-102.
- [25] Padwa, A.; Burgess, E. M.; Gingrich, H. L.; Roush, D. M. J. Org. Chem. 1982, 47, 786-791.
- [26] Hoffmann, M. G.; Wenkert, E. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1057-1062.
- [27] Guillaume, M.; Janousek, Z.; Viehe, H. G.; Wynantsa, C.; Declercq, J-P.; Tinant, B. J. Fluorine Chem. 1994, 69, 253-256.
- [28] Bauer, K.; Hoffmann, M. G. Pestic. Sci. 1994, 42, 25-28.
- [29] Muzard, M.; Portella, C. J. Org. Chem. 1993, 58, 29-31.
- [30] Bouillon, J-P.; Hénin, B.; Huot, J-F.; Portella, C. Eur. J. Org. Chem. 2002, 1556-1561.
- [31] Furin, G. G. Adv. Heterocyl. Chem. 2004, 87, 273-383.
- [32] Zanatta, N.; Schneider, J. M. F. M.; Schneider, P. H; Wouters, A. D.; Bonacorso, H.
 G.; Martins, M. A. P; Wessjohann, L. A. J. Org. Chem. 2006, 71, 6996-6998.
- [33] Chang, M. N.; Biftu, T.; Boulton, D. A.; Finke, P. E.; Hammond, M. L.; Pessolano, A. A.; Zambias, R. A.; Bailey, P.; Goldenberg, M.; Rackham, A. *Eur. J. Med. Chem.* 1986, *21*, 363-369.
- [34] (a) Ogoshi, H.; Homma, M.; Yokota, K.; Toi, H.; Aoyama, Y. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 929-930. (b) Homma, M.; Aoyagi, K.; Aoyama, Y.; Ogoshi, H. *Tetrahedron Lett*.

1983, *24*, 4343-4346. (c) Hayashi, T.; Nakashima, Y.; Ito, K.; Ikegami, T.; Aritome, I.; Suzuki, A.; Hisaeda, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2845-2848.

- [35] Van Leusen, A. M.; Siderius, H.; Hoogenboom, B. E.; Van Leusen, D. Tetrahedron Lett. 1972, 13, 5337-5340.
- [36] (a) Aoyagi, K.; Toi, H.; Aoyama, Y.; Ogoshi, H. *Chem. Lett.* 1988, 1891-1894.(b)
 Leroy, J. J. Fluorine Chem. 1991, 53, 61-70. (c) Aoyagi, K.; Haga, T.; Toi, H.;
 Aoyama, Y.; Mizutani, T.; Ogoshi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1997, 70, 937-943.
- [37] (a) Larionov, O. V.; De Meijere, A. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 5664-5667. (b)
 Lygin, A. V.; Larionov, O. V.; Korotkov, V. S.; De Meijere, A. Chem. Eur. J. 2009, 15, 227-236.
- [38] (a) Barton, D. H. R.; Zard, S. Z. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1985, 1098-1100. (b)
 Barton, D. H. R.; Kervagoret, J.; Zard, S. Z. Tetrahedron 1990, 46, 7587-7598.
- [39] Ono, T.; Kawamura, H.; Maruyama, K. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1989, 62, 3386-3388.
- [40] Tang, J.; Verkade, J. G. J. Org. Chem. 1994, 59, 7793-7802.
- [41] (a) Uno, H.; Tanaka, M.; Inoue, T.; Ono, N. Synthesis 1999, 471-474. (b) Uno, H.;
 Inoue, K.; Inoue, T.: Fumoto, Y.: Ono, N. Synthesis 2001, 2255-2258.
- [42] (a) Alvernhe, G.; Langlois, B.; Laurent, A.; Le Drean, I.; Selmi, A.; Weissenfels, M. *Tetrahedron Lett.* 1991, *32*, 643-646. (b) Laurent, A.; Le Drean, I.; Selmi, A. *Tetrahedron Lett.* 1991,*32*, 3071-3074.
- [43] Bégué, J-P.; Bonnet-Delpon, D.; M'Bida, A. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 7753-7754.
- [44] Iwata, S.; Ishiguro, Y.; Utsugi, M.; Mitusuhashi, K.; Tanaka, K. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1993, 66, 2432-2435.
- [45] Funabiki, K.; Ishihara, T.; Yamanaka, H. J. Fluorine Chem. 1995, 71, 5-7.
- [46] Okano, T.; Uekawa, T.; Morishima, N.; Eguchi, S. J. Org. Chem. 1991, 56, 5259-5262.
- [47] La Porta, P.; Capuzzi, L.; Bettarini, F. Synthesis 1994, 287-290.
- [48] Katritsky, A. R.; Huang, T-B.; Voronkov, M. V.; Wang, M.; Kolb, H. J. Org. Chem.
 2000, 65, 8819-8821.
- [49] Okada, E.; Masuda, R.; Hojo, M.; Inoue, R. Synthesis 1992, 533–535.
- [50] Shaitanova, E. N.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. Tetrahedron Lett. 2008, 49, 1184-1189.
- [51] (a) Shi, D.; Dou, G.; Shi, C.; Li, Z. Y.; Ji, S-J. Synthesis 2007, 3117–3124. (b) Dou,
 G.; Shi, C.; Shi, D. J. Comb. Chem. 2008, 10, 810–813.
- [52] Billard, T. Chem. Eur. J. 2006, 12, 974-979.

- [53] (a) Molines, H.; Wakselman, C. J. Fluorine Chem. 1980, 16, 97-101. (b) Ogoshi, H.; Mizushima, H.; Toi, H.; Aoyama, Y. J. Org. Chem. 1986, 51, 2366-2368. (c) Ates, Z.; Janouzek, Z.; Viehe, H. G. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 5711-5714. (d) Xu, Y.; Dolbier, W. R. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 9151-9154. (e) Xu, Y.; Dolbier, W. R. J. Org. Chem. 2000, 65, 2134-2137. (f) Plenkiewicz, H.; Dmowski, W.; Lipinski, M. J. Fluorine Chem. 2001, 111, 227-232. (g) Yamazaki, T.; Ichige, T.; Kitazume, T. Org. Lett. 2004, 6, 4073-4076.
- [54] Blond, G.; Billard, T.; Langlois, B. R. J. Org. Chem. 2001, 66, 4826-4830.
- [55] Van der Werf, A.; Kellogg, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3727-3730.
- [56] Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Rubio, A.; Valenciano, J.; Navio, J. L. G.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6317-6320.
- [57] (a) Langlois, B. R.; Billard, T. Synthesis 2003, 185-194. (b) Langlois, B. R.; Billard, T.; Roussel, S. J. Fluorine Chem. 2005, 126, 173-179.
- [58] Marrec, O.; Borrini, J.; Billard, T.; Langlois, B. R. Synlett 2009, 8, 1241-1244.
- [59] Jagodzinska, M.; Huguenot, F.; Zanda, M. Tetrahedron 2007, 63, 2042-2046.
- [60] Tordeux, M.; Wakselman, C. J. Fluorine Chem. 1982, 20, 301-306.
- [61] (a) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 3560-3578. (b) Paterson, I.; Norcross, R. D.; Ward, R. A.; Romea, P.; Lister, M. A. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 11287-11314.
- [62] Kessar, S. V.; Singh, P.; Singh, K. N.; Bharatam, P. V.; Sharma, A. V.; Lata, S.; Kaur,
 A. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 4703-4706.
- [63] (a) Shinohara, N.; Haga, J.; Yamazaki, T.; Kitazume, T.; Nakamura, S. J. Org. Chem. 1995, 60, 4363-4374. (b) Yamazaki, T.; Shinohara, N.; Kitazume, T.; Sato, S. J. Org. Chem. 1995, 60, 9140-8141. (c) Yamazaki, T.; Kitazume, T. « Enantiocontrolled Synthesis of Fluoro-Organic Compounds ». Soloshonok, V. A., Ed., John Wiley and Sons, Chichester, 1999, Chap. 19, 575-600. (d) Sini, G.; Tessier, A.; Pytkowicz, J.; Brigaud, T. Chem. Eur. J. 2008, 14, 3363-3370.
- [64] Silorski, W. H.; Reich, H. J. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 6527-6535.
- [65] Algrim, D.; Bares, J. E.; Branca, J C.; Bordwell, F. G. J. Org. Chem. 1978, 43, 5024-5026.
- [66] Tasheva, D.; Petrova, A.; Simova, S. Synth. Commun. 2007, 37, 3971-3979.
- [67] Jones, R. A.; Rustidge, D. C.; Cushman, S. M. Synth. Commun. 1984, 14, 575-584.
- [68] (a) Archibald, T. G.; Baum, K. J. Org. Chem. 1990, 55, 3562-3565. (b) Guidotti, J.;
 Schanen, V.; Tordeux, M.; Wakselman, C. J. Fluorine Chem. 2005, 126, 445-449.

- [69] Kim, S. S.; Choi, B. S.; Lee, J. H.; Lee, K. K.; Lee, T. H.; Kim, Y. H.; Shin, H. Synlett
 2009, 4, 599-602.
- [70] Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. « Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition ». John Wiley & Sons, New York, 1999.
- [71] Williams, D. R.; Lowder, P. D.; Gu, Y-G.; Brooks, D. A. *Tetrahedron Lett.* 1997, *38*, 331-334.
- [72] Kashima, C.; Hibi, S.; Maruyama, T.; Harada, K.; Omote, Y. J. Heterocyclic. Chem.
 1987, 24, 637-639.
- [73] Pearlman, B. A.; Padilla, A. G.; Hach, J. T.; Havens, J. L.; Pillai, M. D. Org. Lett.
 2006, 8, 2111-2113.
- [74] Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. J. Org. Chem 1981, 46, 3936-3938.
- [75] Noji, N.; Sunahara, H.; Tsuchiya, K.; Mukai, T.; Komasaka, A.; Ishii, K. Synthesis
 2008, 23, 3835-3845.
- [76] Jones, R. A.; Bean, G. P. « *The Chemistry of pyrroles* ». Academic Press, London, 1977, p.329-335.
- [77] Leroy, J.; Cantacuzene, D.; Wakselman, C. Synthesis 1982, 313-315.
- [78] Johnson, R. G.; Ingham, R. K. Chem. Rev. 1956, 56, 219-267.
- [79] Gould, S. L.; Kodis, G.; Liddell, P. A.; Palacios, R. E.; Brune, A.; Gust, D.; Moore, T. A.; Moore, A. L. *Tetrahedron* 2006, *62*, 2074-2096.
- [80] Handy, S. T.; Zhang, Y. Synthesis 2006, 3883-3887.
- [81] Verkade, J.; Tang, J. PCT US 005367084 A, **1994**.
- [82] Krapcho, A. P. Synthesis 1982, 805-822, 893-914.
- [83] Jung, M. E.; Lyster, M. A. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 968-969.
- [84] Jacobi, P. A.; Pippin, D. Org. Lett. 2001, 3, 827-830.
- [85] O'Neal, G.; Roberts, W. P.; Ghosh, I.; Wang, H.; Jacobi, P. A. J. Org. Chem. 2006, 71, 3472-3480.
- [86] Anderson, H. J.; Clase, J. A.; Loader, C. E. Synth. Commun. 1987, 17, 401-407.
- [87] Liang, Y.; Dong, D.; Lu, Y.; Wang, Y.; Pan, W.; Chai, Y.; Liu, Q. Synthesis 2006, 3301-3304.
- [88] (a) Cheruku, S. R.; Padmanilayam, M. P.; Vennerstrom, J. L *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 3701-3703. (b) Ptaszek, M.; Bhaumik, J.; Kim, H-J.; Taniguchi, M.; Lindsey, J. S. *Org. Process Res. Dev.* 2005, *9*, 651-659. (c) Black, D. S. C.; Craig, D. C.; Deb-Das, R. B.; Kumar, N. *Aust. J. Chem.* 1992, 45, 1879-1892.

- [89] Pal, K.; Behnke, M. L.; Tong, L. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 6205-6208.
- [90] Halland, N.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. J. Org. Chem. 2002, 67, 8331-8338.
- [91] (a) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 3707-3710. (b) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B.; Simon, E. S.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1 1986, 2243-2252.
- [92] McMurry, J. E.; Melton, J. J. Org. Chem. 1973, 38, 4367-4373.
- [93] Itoua, G. B.; Laronze, J-Y. Synthesis 1987, 353-357.
- [94] Billard, T.; Gille, S.; Ferry, A.; Barthélemy, A.; Christophe, C.; Langlois, B.R J. Fluorine Chem. 2005, 126, 189–196.
- [95] Billard, T.; Langlois, B. R. J. Org. Chem. 2002, 67, 997-1000.
- [96] (a) Osipov, S. N.; Bruneau, C.; Picquet, M.; Kolomiets, A. F.; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun.* 1998, 2053-2054. (b) Osipov, S. N.; Artyushin, O. I.; Kolomiets, A. F.; Bruneau, C.; Picquet, M.; Dixneuf, P. H. *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 3891-3897.
- [97] Shim, Y. K.; Youn, J. I.; Chun, J. S.; Park, T. H.; Kim, M. H.; Kim, W. J. Synthesis 1990, 753-754.
- [98] Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. J. Org. Chem.
 1995, 60, 3020-3027.
- [99] Molander, G. A.; Bernardi, C. R. J. Org. Chem. 2002, 67, 8424-8429.
- [100] De Matteis, V.; Van Delft, F. L.; De Gelder, R.; Tiebes, J.; Rutjes, F. P. J. T *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 929-963.

EXPERIMENTAL PART I

Summary Experimental Part I

I. General remarks :	70
II. Preparation of β-fluoroalkylated enones 64	71
II.1. Preparation of β-fluoroalkylated enones (R non enolisable)	71
II.1.1. General procedure for the preparation of silvlated hemiaminals:	71
II.1.2. General procedure for the preparation of β -perfluoralkylated enones:	73
II.2. Preparation of β-fluoroalkylated enones (R enolisable)	77
II.2.1. Procedure for the reduction of ethyl trifluoroacetoacetate:	77
II.2.2. Procedure for the preparation of Weinreb amide:	78
II.2.3. Procedure for the preparation of 72 from 71:	78
II.2.4. General procedure for the preparation of 74 from 71:	79
II.2.5. General procedure for the preparation of 73 from 72:	
II.2.6. General procedure for the preparation of 64:	
III. Preparation of β -fluoroalkylated Δ^1 -pyrrolines 66	
IV. Preparation of β-fluoroalkyl pyrroles 67	100
V. Oxydation of the furyl moiety of pyrroles	111
VI. Iododecarboxylation	115
VII. Hydrogenation of iodinated pyrroles	117
VIII. Preparation of β -fluoroalkylated Δ^1 -pyrrolines 86	118
VIII.1. General procedure for the addition of nitromethane onto enones:	
VIII.2. General procedure for the preparation of Δ^1 -pyrrolines:	120
IX. Réduction of Δ^1 -pyrrolines 66 or 86	123
X. Preparation of a α-trifluoromethylated pyrrole <i>via</i> RCM	125
X.1. Synthesis of hemiaminal 92:	125
X.2. Synthesis of allylamine 96:	125
X.3. Synthesis of diene 97:	
X.4. Synthesis of pyrroline 98:	
X.5. Synthesis of pyrrole 99:	128

I. General remarks :

THF was distilled over sodium/benzophenone prior to use. Dichloromethane was dried over molecular sieves. Other reagents were used as purchased.

¹H, ¹³C (CPD and DEPT 135) and ¹⁹F NMR spectra were generally recorded in CDCl₃ at respectively 300, 75 and 282 MHz, otherwise specified. The signal's attribution of ¹H and ¹³C NMR spectra may have required 2D NMR experiments (COSY, HSQC, HMBC, NOESY, HOESY).

Chemical shifts are given in ppm relative to TMS (1 H and 13 C) or CFCl₃ (19 F) as internal references. Coupling constants are given in Hertz.

For the ¹⁹F NMR titration, PhCF₃ has been used as internal standard.

The following abbreviations have been used to describe NMR spectra : "s" singlet, "bs" broad singlet, "d" doublet, "bd" broad doublet, "t" triplet, "q" quadruplet, "m" multiplet, "Cq" quaternary carbone.

The molecule's numbering for the spectral description doesn't respect IUPAC rules and is totally arbitrary.

Flash chromatography was performed on silica gel 60M (40-60 μ m).

Melting points (uncorrected) were determined in capillary tubes on a Büchi apparatus.

II. Preparation of β -fluoroalkylated enones <u>64</u>

II.1. Preparation of β -fluoroalkylated enones (R non enolisable)

II.1.1. General procedure for the preparation of silvlated hemiaminals:¹

To a solution of *N*-benzylpiperazine (1 eq.) in CH_2Cl_2 (1 mL per mmole) were added 4 Å molecular sieves, followed by the corresponding fluorinated hemiketal (F₃CCH(OH)OMe, $ClF_2CCH(OH)_2$ or $F_5C_2CH(OH)_2$) (1.3 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. for 48 h, then filtered and evaporated in vacuo. The residue was recristallised (CH_2Cl_2 / n -pentane) or used crude in the case or pentafluoro-derivative (yellow oil).

N-Trimethylsilyl imidazole (1 eq.) was added at 0°C to a solution of hydroxy-intermediate in THF (1 mL / 2 mmol). After 20 min at 0°C, stirring was continued for 2 h at r.t. Then, after addition of *n*-pentane, the organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaHCO₃ (x1), brine (x2), dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo.

Compounds <u>69a</u>, <u>69b</u> and <u>69c</u> were obtained pure.

1-4(benzylpiperazino)-2,2,2-trifluoroethyl trimethylsilyl ether	<u>69a</u>
C ₁₆ H ₂₅ F ₃ N ₂ OSi MW : 346.47 g/mol Yield : 87% Yellow oil	$F_{3}C^{-1}N^{-2}_{3}N^{-3}_{4}$
$\frac{{}^{1}\!H\ NMR}{H-4)}; 2.85 \ (dt, 2H, {}^{2}\!J_{H2A-H2B} = 10.8, {}^{3}\!J_{H2A-H3} = 4.8, H-2A); 2.78 \ (dt, 2H, {}^{2}\!J_{H2B-H2A} = 10.9, {}^{3}\!J_{H2B-H3} = 4.8, H2-B); 2.49 \ (t, 4H, {}^{3}\!J_{H3-H2} = 4.6, H-3); 0.22 \ (s, 9H, CH_3)$	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{123.9 \text{ (q, }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}286.8, \text{CF}_3\text{) ; } 129.6 \text{ (C-Ar ortho) ; } 128.7 \text{ (C-Ar meta) ; } 127.5 \text{ (C-Ar para) ; } 123.9 \text{ (q, }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}286.8, \text{CF}_3\text{) ; } 85.7 \text{ (q, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}32.4, \text{C-1) ; } 63.5 \text{ (C-4) ; } 53.6 \text{ (C-3) ; } 47.8 \text{ (C-2) ; } 0.4 \text{ (CH}_3\text{)}}$	
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -76.85 (d, 3F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =5.7, CF ₃)	
<u>Anal</u> : Calcd for $C_{16}H_{25}F_3N_2OSi: C$ (55.47), H (7.27), N (8.0	09). Found: C (55.68), H (7.30), N

¹ Billard, T.; Langlois, B.; Blond, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *41*, 8777-8780.

1-(4-benzylpiperazino)-2-chloro-2,2-difluoroethyl trimethylsilyl ether	<u>69b</u>
C ₁₆ H ₂₅ ClF ₂ N ₂ OSi MW : 362.93 g/mol Yield : 87% Yellow oil	$CIF_2C \xrightarrow{1} N \xrightarrow{2} N \xrightarrow{4}$
$\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{3.55 (2d, 2H, {}^{2}\text{J}_{\text{H4A-H4B}}\text{=}13.0, \text{H-Ar}) ; 4.50 (dd, 1H, {}^{3}\text{J}_{\text{H1-FA}}\text{=}8.5, {}^{3}\text{J}_{\text{H1-FB}}\text{=}7.3, \text{H-1}) ; }{2.50 (bs, 4H, \text{H-3}) ; 0.26 (s, 9H, \text{CH}_{3}) } $	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{\text{meta}}: 138.5 \text{ (C-Ar ipso)}; 129.6 \text{ (C-Ar ortho)}; 129.0 \text{ (t, } {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}302.6, \text{CF}_2\text{)}; 128.7 \text{ (C-Ar meta)}; 127.5 \text{ (C-Ar para)}; 89.9 \text{ (t, } {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}27,3, \text{C-1}\text{)}; 63.5 \text{ (C-4)}; 53.9 \text{ (C-3)}; 47.9 \text{ (C-2)}; 0.47 \text{ (CH}_3\text{)}$	
$\frac{{}^{19}\text{F NMR}}{\text{F}_{\text{B}}}:\text{-63.12 (dd, 1F, }{}^{2}\text{J}_{\text{F-F}}\text{=}162.0, }{}^{3}\text{J}_{\text{F-H}}\text{=}8.5, \\ \text{F}_{\text{A}}\text{)};\text{-63.84 (dd, 1F, }{}^{2}\text{J}_{\text{F-F}}\text{=}162.0, }{}^{3}\text{J}_{\text{F-H}}\text{=}7.3, \\ \text{F}_{\text{B}}\text{)}$	
<u>Anal</u> : Calcd for $C_{16}H_{25}ClF_2N_2OSi$: C (52.95), H (6.94), N (N (7.34)	7.72). Found: C (52.79), H (7.13),

1-(4-benzylpiperazino)-2,2,3,3,3-pentafluoropropyl trimethylsilyl ether	<u>69c</u>
C ₁₇ H ₂₅ F ₅ N ₂ OSi MW : 396.48 g/mol Yield : 96% Yellow oil	$F_{3}CF_{2}C \xrightarrow{1} N \xrightarrow{2} N \xrightarrow{4}$
$ \frac{{}^{1}\underline{H} \ NMR}{H-4)}; 2.92 \ (dt, 2H, {}^{2}J_{H2A-H2B}=11.0, {}^{3}J_{H2A-H3}=5.0, H-2A); 2.79 \ (dt, 2H, {}^{2}J_{H2A-H2B}=11.0, {}^{3}J_{H2A-H3}=5.0, H-2A); 2.79 \ (dt, 2H, {}^{2}J_{H2A-H2B}=11.0, {}^{3}J_{H2B-H3}=5.0, H-2B); 2.49 \ (t, 4H, {}^{3}J_{H3-H2}=5.0, H3); 0.25 \ (s, 9H, CH_{3}) $	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{119.4 \text{ (qt, } {}^{13}\text{C}_{-F}=286.2, {}^{23}\text{J}_{C-F}=35.3, \text{CF}_3) \text{ ; } 129.6 \text{ (C-Ar ortho) ; } 128.6 \text{ (C-Ar meta) ; } 127.5 \text{ (C-Ar para) ; } 119.4 \text{ (qt, } {}^{13}\text{J}_{C-F}=286.2, {}^{23}\text{J}_{C-F}=35.3, \text{CF}_3) \text{ ; } 114.1 \text{ (tq, } {}^{13}\text{J}_{C-F}=261.3, {}^{23}\text{J}_{C-F}=34.5, \text{CF}_2) \text{ ; } 85.0 \text{ (dd, } {}^{23}\text{J}_{C-F}=26.7, {}^{23}\text{J}_{C-F}=22.7, \text{C-1}) \text{ ; } 63.5 \text{ (C-4) ; } 53.7 \text{ (C-3) ; } 48.2 \text{ (C-2) ; } 0.3 \text{ (CH}_3) \text{ (C-3) ; } 48.2 \text{ (C-2) ; } 0.3 \text{ (CH}_3) \text{ (C-3) ; } 128.6 \text{ (C-Ar meta) ; } 127.5 \text{ (C-Ar para) ; } 127.5 \text{ (C-Ar para) ; } 129.6 \text{ (C-Ar para) ; } 129.6 \text{ (C-Ar meta) ; } 127.5 \text{ (C-Ar para) ; } 129.6 \text{ (C-Ar para) ; } 129.6 \text{ (C-Ar meta) ; } 127.5 \text{ (C-Ar para) ; } 129.6 \text{ (C-Ar para) ; } 129.6 \text{ (C-Ar meta) ; } 127.5 \text{ (C-Ar para) ; } 129.6 \text{ (C-Ar meta) ; } 127.5 \text{ (C-Ar para) ; } 129.6 \text{ (C-Ar meta) ; } 127.5 \text{ (C-Ar para) ; } 129.6 \text{ (C-Ar meta) ; } 129.6 \text{ (C-Ar meta) ; } 127.5 \text{ (C-Ar para) ; } 129.6 \text{ (C-Ar meta) ; } 129.6 \text{ (C-Ar meta) ; } 127.5 \text{ (C-Ar para) ; } 129.6 \text{ (C-Ar meta) ; } 129.6 \text{ (C-Ar meta) ; } 127.5 \text{ (C-Ar para) ; } 129.6 \text{ (C-Ar meta) ; } 127.5 \text{ (C-Ar para) ; } 129.6 \text{ (C-Ar meta) ; } 127.5 \text{ (C-Ar para) ; } 129.6 \text{ (C-Ar meta) ; } 127.5 \text{ (C-Ar meta) ; } 127.5 \text{ (C-Ar meta) ; } 127.5 \text{ (C-Ar meta) ; } 129.6 \text{ (C-Ar meta) ; } 1$	
$\frac{{}^{19}\text{F NMR}}{{}^{2}\text{J}_{\text{F-F}}=274.1, {}^{3}\text{J}_{\text{F-H}}=11.6)}; -120.75 \text{ (dd, 1F, } {}^{2}\text{J}_{\text{F-F}}=274.1, {}^{3}\text{J}_{\text{F-H}}=11.6); -127.70 \text{ (dd, 1F, } {}^{2}\text{J}_{\text{F-H}}=11.6); -127.70 \text{ (dd, 1F, } {}^{2}\text{J}_{\text{F-H}}=1$	
$\boxed{\frac{\text{Anal}}{(7.39)}: \text{Calcd for } C_{17}H_{25}F_5N_2\text{OSi: C (51.50), H (6.36), N (7.00)}}$	07). Found: C (51.72), H (6.30), N

II.1.2. General procedure for the preparation of β -perfluoralkylated enones:²

BF₃.Et₂O (1.6 eq.) was added at 0°C to a solution of silylated hemiaminal (1.3 eq.) and nonenolisable carbonyl substrate (1 eq.) in CH₂Cl₂ (1 mL per mmole). Then, the mixture was heated at 50°C for 5 h. After cooling at r.t., trifluoroacetic acid (0.5 mL per mmole) was added and the mixture was heated again to 50°C overnight. After cooling, *n*-pentane was added and the organic layer was washed with water (x1), saturated aqueous solution of NaHCO₃ (x1), brine (x1), dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Pure compounds <u>64</u> were isolated after purification by flash chromatography over silica gel.

(2E)-4,4,4-trifluoro-1-(2-furyl)but-2-en-1-one	<u>64aa</u>
C ₈ H ₅ F ₃ O ₂ MW : 190.12 g/mol Yield : 65% White solid Melting point : 71-72°C	$6 \sqrt{\frac{5}{7}} \sqrt{\frac{4}{3}} \sqrt{\frac{1}{2}} CF_3$
$\frac{{}^{1}\underline{H} \ NMR}{H-2) \ ; \ 7.36 \ (dd, \ 1H, \ {}^{3}J_{H7-H6}=1.6, \ {}^{4}J_{H7-H5}=0.6, \ H-7) \ ; \ 7.37 \ (dq, \ 1H, \ {}^{3}J_{H2-H1}=15.6, \ {}^{4}J_{H-F}=2.1, \ H-2) \ ; \ 7.36 \ (dd, \ 1H, \ {}^{3}J_{H5-H6}=3.5, \ {}^{4}J_{H5-H7}=0.6, \ H-5) \ ; \ 6.83 \ (dq, \ 1H, \ {}^{3}J_{H1-H2}=15.6, \ {}^{3}J_{H-F}=6.8, \ H-1) \ ; \ 6.60 \ (dd, \ 1H, \ {}^{3}J_{H6-H5}=3.5, \ {}^{3}J_{H6-H7}=1.6, \ H-6)$	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}35.3,\text{ C-1})\text{ ; }152.8\text{ (C-4) ; }148.4\text{ (C-7) ; }130.8\text{ (q, }{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}5.9,\text{ C-2) ; }130.0\text{ (q, }130.9\text{ (q, }{}^{12}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}270.0,\text{ CF}_{3}\text{) ; }120.1\text{ (C-5) ; }113.5\text{ (C-6)}}$	
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F - 165.78}}$ (dd, 3F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =6.8, $^{4}\text{J}_{\text{F-H}}$ =2.1, CF ₃)	
Anal : Calcd for C ₈ H ₅ F ₃ O ₂ : C (50.54), H (2.65). Found: C (50.43), H (2.80)	

² Blond, G.; Billard, T.; Langlois, B. R. J. Org. Chem. 2001, 66, 4826-4830.

(2E)-4-chloro-4,4-difluoro-1-(2-furyl)but-2-en-1-one	<u>64ba</u>
C ₈ H ₅ ClF ₂ O ₂ MW : 206.58 g/mol Yield : 63% Yellow solid Melting point : 62-63°C	$6 \sqrt{\frac{5}{7}} \sqrt{\frac{4}{3}} \sqrt{\frac{1}{2}} CF_2CI$
¹ H NMP : 7.70 (dd 1 H ³ L = = 1.7 ⁴ L = = = 0.6 H 7) : 7.28 (dd 1 H ³ L = = = 2.7 ⁴ L = = = = 0.6	

 $\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{1}\text{H NMR}} : 7.70 \text{ (dd, 1H, }{}^{3}J_{\text{H7-H6}} = 1.7, \, {}^{4}J_{\text{H7-H5}} = 0.6, \, \text{H-7}) ; 7.38 \text{ (dd, 1H, }{}^{3}J_{\text{H5-H6}} = 3.7, \, {}^{4}J_{\text{H5-H7}} = 0.6, \, \text{H-5}) ; 7.30 \text{ (dt, 1H, }{}^{3}J_{\text{H2-H1}} = 15.4, \, {}^{4}J_{\text{H-F}} = 1.7, \, \text{H-2}) ; 7.05 \text{ (dt, 1H, }{}^{3}J_{\text{H1-H2}} = 15.4, \, {}^{3}J_{\text{H-F}} = 9.3, \, \text{H-1}) ; \\ 6.64 \text{ (dd, 1H, }{}^{3}J_{\text{H6-H5}} = 3.7, \, {}^{3}J_{\text{H6-H7}} = 1.7, \, \text{H-6})$

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{127.2 \text{ (t, }{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}5.8, \text{C-2}) \text{ ; } 152.6 \text{ (C-4) ; } 148.0 \text{ (C-7) ; } 135.5 \text{ (t, }{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.5, \text{C-1}) \text{ ; } 127.2 \text{ (t, }{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}5.8, \text{C-2}) \text{ ; } 124.2 \text{ (t, }{}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}287.3, \text{CF}_2) \text{ ; } 119.7 \text{ (C-5) ; } 113.2 \text{ (C-6)} \text{ ; } 113.2 \text{ ; } 113$

 19 F NMR : -53.84 (dd, 2F, 3 J_{F-H}=9.3, 4 J_{F-H}=1.7, CF₂)

<u>Anal</u> : Calcd for C₈H₅ClF₂O₂: C (46.51), H (2.44). Found: C (46.39), H (2.51)

(2E)-4,4,4,5,5-pentafluoro-1-(2-furyl)pent-2-en-1-one	<u>64ca</u>
$\begin{array}{l} C_9H_5F_5O_2\\ MW: 240.13 \text{ g/mol}\\ Yield: 43\%\\ White solid\\ Melting point: 69-70^{\circ}C \end{array}$	$ \begin{array}{c} & O \\ & 0 \\ & 0 \\ & 0 \\ & 0 \\ & 7 \\ & 0 \\ & 1 \\ & CF_2CF_3 \end{array} $
$ \frac{{}^{1}\text{H NMR}}{\text{H-2}) ; 7.40 (dd, 1H, {}^{3}J_{\text{H7-H6}} = 1.7, {}^{4}J_{\text{H7-H5}} = 0.6, \text{H-7}) ; 7.47 (dt, 1H, {}^{3}J_{\text{H2-H1}} = 15.7, {}^{4}J_{\text{H-F}} = 2.2, \\ \text{H-2}) ; 7.40 (dd, 1H, {}^{3}J_{\text{H5-H6}} = 3.6, {}^{4}J_{\text{H5-H7}} = 0.7, \text{H-5}) ; 6.92 (dtq, 1H, {}^{3}J_{\text{H1-H2}} = 15.7, {}^{3}J_{\text{H-F}} = 12.0, \\ {}^{4}J_{\text{H-F}} = 0.8, \text{H-1}) ; 6.64 (dd, 1H, {}^{3}J_{\text{H6-H5}} = 3.6, {}^{3}J_{\text{H6-H7}} = 1.7, \text{H-6}) $	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{129.2 \text{ (t, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}23.9 \text{, C-1}) \text{ ; } 152.6 \text{ (C-4) ; } 148.2 \text{ (C-7) ; } 132.4 \text{, } 129.2 \text{ (t, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}23.9 \text{, C-1}) \text{ ; } 120.0 \text{ (C-5) ; } 118.7 \text{ (qt, }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}285 \text{ ; } 112.2 \text{ (tq, }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}251.3 \text{, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}39.6 \text{, } \text{CF}_{2})}$	(t, ${}^{3}J_{C-F}=7.4, C-2$); 5.3, ${}^{2}J_{C-F}=36.9, CF_{3}$); 113.4 (C-6)
10	

 19 F NMR : -85.04 (s, 3F, CF₃) ; -117.27 (m, 2F, CF₂)

<u>Anal</u> : Calcd for C₉H₅F₅O₂: C (45.02), H (2.10). Found: C (44.89), H (2.14)

(2E)-4,4,4-trifluoro-1-phenylbut-2-en-1-one	<u>64ab</u>
C ₁₀ H ₇ F ₃ O MW : 200.16 g/mol Yield : 80% White solid Melting point : 28°C	

 $\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{1}\text{H 3}\text{H}^{2}\text{H}^{$

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{130.6 \text{ (q, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}35.1, \text{ C-3}) \text{ ; } 136.6 \text{ (C-Ar ipso) ; } 134.5 \text{ (C-Ar para) ; } 131.4 \text{ (q, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}5.4, \text{ C-2}) \text{ ; } 130.6 \text{ (q, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}35.1, \text{ C-3}) \text{ ; } 129.4 \text{ (C-Ar ortho) ; } 129.2 \text{ (C-Ar meta) ; } 127.3 \text{ (q, }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}270.3, \text{ CF}_{3}) \text{ (C-3) } \text{ (C-$

 $\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -65.59 (dd, 3F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =6.5, $^{4}\text{J}_{\text{F-H}}$ =2.2, CF₃)

<u>Anal</u> : Calcd for C₁₀H₇F₃O: C (60.01), H (3.53). Found: C (60.15), H (3.42)

(2E)-4-chloro-4,4-difluoro-1-phenylbut-2-en-1-one	<u>64bb</u>
C ₁₀ H ₇ ClF ₂ O MW : 216.62 g/mol Yield : 70% Yellow oil	
$\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{3}\text{J}_{\text{H2-H3}}=15.3, {}^{4}\text{J}_{\text{H-F}}=1.7, \text{H-2}); 6.98 (dt, 1\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H3-H2}}=15.3, {}^{3}\text{J}_{\text{H-F}}=8.7, \text{H-3})}$	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}: 188.6 \text{ (C=O)}; 136.7 \text{ (C-Ar ipso)}; 136.3 \text{ (t, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.5, \text{C-3)}; 134.5 \text{ (C-Ar para)}; 129.4 \text{ (C-Ar ortho)}; 129.2 \text{ (C-Ar meta)}; 128.1 \text{ (t, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}5.5, \text{C-2)}; 124.6 \text{ (t, }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}287.7, \text{CF}_2)$	
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F - 53.78}}$ (dd, 2F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =8.7, $^{4}\text{J}_{\text{F-H}}$ =1.7, CF ₂)	
<u>Anal</u> : Calcd for C ₁₀ H ₇ ClF ₂ O: C (55.45), H (3.26). Found: C (55.52), H (3.13)	

(2E)-4,4,5,5,5-pentafluoro-1-phenylpent-2-en-1-one	<u>64cb</u>
C ₁₁ H ₇ F ₅ O MW : 250.17 g/mol Yield : 72% Yellow oil	O 1 2 CF ₂ CF ₃
$\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{3}\text{J}_{\text{H2-H3}}=15.5, {}^{4}\text{J}_{\text{H-F}}=2.2, \text{H-2}) ; 6.87 (\text{dt}, 1\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H3-H2}}=15.5, {}^{3}\text{J}_{\text{H-F}}=11.8, \text{H-3})}$	
$ \frac{{}^{13}\text{C NMR}: 188.0 \text{ (C=O)}; 136.5 \text{ (C-Ar ipso)}; 134.6 \text{ (C-Ar para)}; 133.4 \text{ (t, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}7.5, \text{C-2)}; }{129.7 \text{ (t, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}23.8, \text{C-3}); 129.4 \text{ (C-Ar ortho)}; 129.2 \text{ (C-Ar meta)}; 119.0 \text{ (qt, }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}285.7, }{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}37.0, \text{CF}_3); 112.5 \text{ (tq, }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}251.7, }{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}39.2, \text{CF}_2) } $	
$\frac{19}{\text{F NMR}}$: -84.99 (s, 3F, CF ₃); -117.34 (dd, 2F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =11.8, $^{4}\text{J}_{\text{F-H}}$ =2.2, CF ₂)	
Anal : Calcd for C ₁₁ H ₇ F ₅ O: C (52.81), H (2.82). Found: C (52	

(2E)-1-(1-benzofuran-2-yl)-4,4,4-trifluorobut-2-en-1-one	<u>64ac</u>
$\begin{array}{l} C_{12}H_7F_3O_2\\ MW: 240.18 \text{ g/mol}\\ Yield: 66\%\\ Yellow solid\\ Melting point: 73-75^{\circ}C \end{array}$	$7 = 6 + 3 = 2 + CF_3$
$\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{7.62-7.45} : 7.73 \text{ (dd, 1H, }^{3}J_{\text{H10-H9}} = 7.9, {}^{4}J_{\text{H10-H8}} = 1.0, \text{H-10}) ; 7.65 \text{ (d, 1H, }^{4}J_{\text{H5-H7}} = 0.8, \text{H-5}) ; 7.62-7.45 \text{ (massif, 3H, H-7/H-8/H-2)} ; 7.34 \text{ (ddd, 1H, }^{3}J_{\text{H9-H10}} = 7.9, {}^{3}J_{\text{H9-H8}} = 6.9, {}^{4}J_{\text{H9-H7}} = 1.1, \text{H-9}) ; 6.94 \text{ (qd, 1H, }^{3}J_{\text{H1-H2}} = 15.6, {}^{3}J_{\text{H-F}} = 6.8, \text{H-1})$	
$ \frac{{}^{13}\text{C NMR}}{130.5 \text{ (q, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}35.5, \text{ C-1) ; 156.6 (C-11) ; 152.5 (C-6) ; 130.7 (q, {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}5.5, \text{ C-2) ; } \\ 122.9 \text{ (q, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}270.2, \text{ CF}_3) ; 115.8 \text{ (C-7) ; } 127.3 \text{ (C-4) ; } 124.8 \text{ (C-9) ; } 124.0 \text{ (C-10) ; } \\ 122.9 \text{ (q, }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}270.2, \text{ CF}_3) ; 115.8 \text{ (C-5) ; } 113.0 \text{ (C-8) } } $	
<u>¹⁹F NMR</u> : - 65.59 (dd, 3F, ³ J _{F-H} =6.8, ⁴ J _{F-H} =2.3, CF ₃)	
Anal : Calcd for C ₁₂ H ₉ F ₃ O: C (60.01), H (2.94). Found: C (59	9.88), H (2.99)

(2E)-2-(2,2,2-trifluoroethylidene)-3,4- dihydronaphthalen-1(2 <i>H</i>)-one	<u>64ad</u>
$C_{12}H_9F_3O$ MW : 226.20 g/mol Yield : 75% White solid Melting point : 70-72°C	$O = CF_3$
1	·

 $\frac{^{1}\text{H NMR}}{\text{Ar}}$: 8.08 (m, 1H, H-Ar) ; 7.54 (m, 1H, H-Ar) ; 7.36 (m, 1H, H-Ar) ; 7.29 (m, 1H, H-Ar) ; 6.75 (q, 1H, $^{3}\text{J}_{\text{H-F}}$ =8.1, H-1') ; 3.05 (bd, 4H, H-3 et H-4)

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{(\text{Cq-Ar})\text{ ; } 186.0 \text{ (C=O) ; } 145.9 \text{ (q, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}5.0 \text{, } \text{C-2) ; } 144.1 \text{ (Cq-Ar) ; } 134.6 \text{ (C-Ar) ; } 132.5 \text{ (Cq-Ar) ; } 128.9 \text{ (C-Ar) ; } 127.8 \text{ (C-Ar) ; } 123.8 \text{ (q, } {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}271.5 \text{, } \text{CF}_3 \text{) ; } 122.8 \text{ (q, } {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}34.9 \text{, } \text{C-1') ; } 28.7 \text{ (C-4) ; } 27.4 \text{ (q, } {}^{4}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.2 \text{, } \text{C-3} \text{) }$

 $\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -58.70 (d, 3F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =8.1, CF₃)

<u>Anal</u> : Calcd for C₁₂H₉F₃O: C (63.72), H (4.01). Found: C (63.87), H (3.95)

II.2. Preparation of β -fluoroalkylated enones (R enolisable)³

II.2.1. Procedure for the reduction of ethyl trifluoroacetoacetate:

To an ice-cooled, nitrogen flushed, solution of ethyl 4,4,4-trifluoroacetoacetate (11.02 g, 60 mmol) in 100 mL of Et_2O was slowly added NaBH₄ (2.40 g, 63 mmol). The reaction mixture was then stirred at r.t. for 30 min and carefully quenched by addition of an aqueous solution of HCl (4N) (25 mL). Water was then added and the aqueous layer was extracted with Et_2O . The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to give <u>70</u> as colourless oil (10.80 g, 97%).

Ethyl 4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoate	<u>70</u>
C ₆ H ₉ F ₃ O ₃ MW : 186.13 g/mol Yield : 97% Colourless oil	F_3C F_2 C F_3C
$\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{4.18 (q, 2\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H-H}}=7.1, \text{CH}_{2}) \text{ ; } 2.67 (m, 2\text{H}, \text{H-2}) \text{ ; } 1.26 (t, 3\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H-H}}=7.1, \text{CH}_{3}) \text{ ; } 4.20 (bs, 1\text{H}, \text{OH}) \text{ ; } }$	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{35.3 \text{ (q, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.8, \text{ C-2}) \text{ ; } 124.9 \text{ (q, }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}281.2, \text{ CF}_{3}\text{) \text{ ; } 67.3 \text{ (q, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}32.4, \text{ C-3}\text{) \text{ ; } 61.9 \text{ (CH}_{2}\text{) \text{ ; } } 35.3 \text{ (q, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.8, \text{ C-2}\text{) \text{ ; } 14.1 \text{ (CH}_{3}\text{) } }$	
19 F NMR : -80.59 (d, 3 J _{F-H} =6.7, CF ₃)	
<u>Anal</u> : Calcd for C ₆ H ₉ F ₃ O ₃ : C (38.72), H (4.87). Found: C (38.85), H (5.01)	

³ Marrec, O.; Borrini, J.; Billard, T.; Langlois, B. R. *Synlett* **2009**, *8*, 1241-1244.

II.2.2. Procedure for the preparation of Weinreb amide:

To a nitrogen flushed suspension of N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (11.70 g, 120 mmol) in 50 mL of anhydrous CH_2Cl_2 was added AlMe₃ (2M in heptane, 60 mL, 120 mmol) drop by drop at -10°C. The resulting yellow solution was stirred at r.t. for 1 h, cooled to -10°C and a solution of compound <u>70</u> (10.7 g, 58.1 mmol) in 10 mL of anhydrous CH_2Cl_2 was slowly added. The reaction mixture was stirred at r.t. overnight, then carefully quenched at -10°C with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. After extraction of the mixture with Et₂O, the organic layers were combined, washed with water, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to give <u>71</u> (10.64 g, 91%).

4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-N-methoxy-N-methylbutanamide	<u>71</u>
C ₆ H ₁₀ F ₃ NO ₃ MW : 201.15 g/mol Yield : 91% White crystals Melting point : 63-64°C	F ₃ C - ^{OH} O F ₃ C - ^O
$ \frac{{}^{1}\text{H NMR}}{3.71 \text{ (s, 3H, OCH_3) ; 3.20 (s, 3H, NCH_3) ; 2.87 (dd, 1H, {}^{3}\text{J}_{\text{H3-H2A}}=9.5, {}^{3}\text{J}_{\text{H3-H2B}}=2.6, {}^{3}\text{J}_{\text{H3-F}}=6.9, \text{H-3) ; 3.71 (s, 3H, OCH_3) ; 3.20 (s, 3H, NCH_3) ; 2.87 (dd, 1H, {}^{3}\text{J}_{\text{H2A-H2B}}=16.8, {}^{3}\text{J}_{\text{H2A-H3}}=9.5, \text{H-2A}) ; 2.70 (dd, 1H, {}^{3}\text{J}_{\text{H2B-H2A}}=16.8, {}^{3}\text{J}_{\text{H2B-H3}}=2.6, \text{H-2B}) $	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{; 32.4 \text{ (q, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.8, \text{C-2}) \text{ ; } 32.3 \text{ (NCH}_{3})}{; 67.2 \text{ (q, } {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}31.2, \text{C-3}) \text{ ; } 61.7 \text{ (OCH}_{3})}$	
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F - 100}}$: -80.02 (d, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =6.9, CF ₃)	
<u>Anal</u> : Calcd for C ₆ H ₁₀ F ₃ NO ₃ : C (35.83), H (5.01), N (6.96). Four (6.73)	nd: C (35.98), H (4.97), N

II.2.3. Procedure for the preparation of 72 from 71:

To a nitrogen flushed solution of compound <u>71</u> (1 eq.) in anhydrous CH_2Cl_2 (2 mL per mmole) was added Et_3N (1 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. for 30 min, cooled to -78°C and mesyl chloride (1.25 eq.) was slowly added. After stirring at -78°C for 30 min and at r.t. for 3 h, Et_3N (1.5 eq.) was added and the mixture was stirred overnight. Then, water and *n*-pentane were added. The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo ar r.t. to give <u>72</u>.

(2 <i>E</i>)-4,4,4-trifluoro- <i>N</i> -methoxy- <i>N</i> -methylbut-2-enamide	
C ₆ H ₈ F ₃ NO ₂ MW : 183.13 g/mol Yield : 93% Orange oil	F_3C^{3}
$\frac{{}^{1}\underline{\text{H NMR}}: 7.11 \text{ (dq, 1H, }{}^{3}J_{\text{H2-H3}}\text{=}15.6, {}^{4}J_{\text{H2-F}}\text{=}2.0, \text{H-2}); 6.84 \text{ (dq, 1H, }{}^{3}J_{\text{H3-H2}}\text{=}15.6, {}^{3}J_{\text{H3-F}}\text{=}6.8, \\ \overline{\text{H-3}}: 3.77 \text{ (s, 3H, OCH_3)}; 3.32 \text{ (s, 3H, NCH_3)}$	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{{}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}=269.7, \text{CF}_3) \text{ ; } 163.7 \text{ (C-1) ; } 130.3 \text{ (q, } {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}=34.9, \text{C-3) ; } 126.8 \text{ (q, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}=6.2, \text{C-2) ; } 122.9 \text{ (q, } $	
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F - 165.74}}$ (dd, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =6.8, $^{4}\text{J}_{\text{F-H}}$ =2.0, CF ₃)	
<u>Anal</u> : Calcd for C ₆ H ₈ F ₃ NO ₂ : C (39.35), H (4.40), N (7.65). Found: C (39.06), H (4.59), N (7.80)	

II.2.4. General procedure for the preparation of 74 from 71:

To a solution of compound <u>71</u> (1 eq.) in anhydrous THF (2 mL per mmole) was slowly added at -78°C the organometallic reagent (2 eq.) under inert atmosphere. The reaction mixture was stirred at this temperature for 4 h, then warmed to 0°C and quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. After extraction of the mixture with Et₂O, the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to give <u>74</u>.

1,1,1-trifluoro-2-hydroxyoctan-4-one	<u>74ae</u>
C ₈ H ₁₃ F ₃ O ₂ MW : 198.08 g/mol Yield : 84% Yellow oil	F_3C 2 3 5 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7
$ \frac{{}^{1}\text{H NMR}}{\text{H-3A}} : 4.96 \text{ (m, 1H, H-2)} ; 4.08 \text{ (bs, 1H, OH)} ; 2.84 \text{ (dd, 1H, }^{3}\text{J}_{\text{H3A-H3B}} = 17.7, {}^{3}\text{J}_{\text{H3A-H2}} = 9.2, \\ \text{H-3A}) ; 2.71 \text{ (dd, 1H, }^{3}\text{J}_{\text{H3B-H3A}} = 17.7, {}^{3}\text{J}_{\text{H3B-H2}} = 2.8, \text{H-3B}) ; 2.49 \text{ (t, 2H, }^{3}\text{J}_{\text{H5-H6}} = 7.4, \text{H-5}) ; \\ 1.57 \text{ (m, 2H, H-6)} ; 1.31 \text{ (m, 2H, H-7)} ; 0.90 \text{ (t, 3H, }^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}} = 7.3, \text{H-8}) $	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{42.3 \text{ (q, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.3 \text{, C-3) ; } 25.8 \text{ (C-6) ; } 22.5 \text{ (C-7) ; } 14.0 \text{ (C-8)}}; 66.7 \text{ (q, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}32.4 \text{, C-2) ; } 43.7 \text{ (C-5) ; } 14.0 \text{ (C-8)}}$	
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -80.22 (d, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =6.9, CF ₃)	
<u>Anal</u> : Calcd for $C_8H_{13}F_3O_2$: C (48.48), H (6.61). Found C (4	48.34), H (6.77)

1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-5-methylheptan-4-one	<u>74ag</u>
C ₈ H ₁₃ F ₃ O ₂ MW : 198.08 g/mol Yield : 80% Yellow oil	F_3C 2 3 4 5 7 8 7
$ \frac{{}^{1}\text{H NMR}}{2.50 \& 2.49 (2 \text{ sextuplets}, 1\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H-H}} = 6.9, \text{H-5}) ; 1.70 (\text{m}, 1\text{H}, \text{H-6A}) ; 2.80 (\text{m}, 2\text{H}, \text{H-3}) ; 1.11 (2 \text{ d}, 3\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H7-H6}} = 6.9, \text{H-8}) ; 0.90 \& 0.89 (2 \text{ t}, 3\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H7-H6}} = 7.4, \text{H-7}) $	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}32.4,\text{ C-2})\text{ ; }48.7 \text{ \& }48.6 \text{ (C-5)}\text{ ; }40.5 \text{ (q, }{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.3,\text{ C-3})\text{ ; }25.6 \text{ (C-6)}\text{ ; }15.3 \text{ (C-8)}\text{ ; }11.5 \text{ \& }11.4 \text{ (C-7)}}$	
<u>¹⁹F NMR</u> : -79.88 & -79.89 (2 d, ${}^{3}J_{F-H}$ =6.9, CF ₃)	

<u>Anal</u> : Calcd for $C_8H_{13}F_3O_2$: C (48.48), H (6.61). Found: C (48.69), H (6.73)

1,1,1-trifluoro-2-hydro-decan -4-one	<u>74af</u>
C ₁₀ H ₁₇ F ₃ O ₂ MW : 226.24 g/mol Yield : 75% Yellow oil	$F_{3}C^{2}C^{4}C^{6}C^{6}C^{8}C^{10}C^{1$
$\frac{{}^{1}\!H\ NMR}{1H,{}^{3}\!J_{H3B-H3A}\!=\!17.4,{}^{3}\!J_{H3B-H2}\!=\!2.7,H\!-\!3B);2.47(t,2H,{}^{3}\!J_{H5-H6}\!=\!7.4,H\!-\!5);1.56(m,2H,H\!-\!6);}\\ 1.30\text{-}1.25(massif,6H,H\!-\!7/H\!-\!8/H\!-\!9);0.87(t,3H,{}^{3}\!J_{H10-H9}\!=\!6.7,H\!-\!10)$	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{42.4 \text{ (q, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.2, \text{ C-3}) \text{ ; } 125.3 \text{ (q, }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}280.9, \text{ CF}_{3}) \text{ ; } 66.6 \text{ (q, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}32.1, \text{ C-2}) \text{ ; } 44.1 \text{ (C-5) ; } 42.4 \text{ (q, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.2, \text{ C-3}) \text{ ; } 31.9 \text{ (C-8) ; } 29.1 \text{ (C-7) ; } 23.7 \text{ (C-6) ; } 22.8 \text{ (C-9) ; } 14.2 \text{ (C-10)}}$	
<u>¹⁹F NMR</u> : -80.30 (d, ³ J _{F-H} =7.0, CF ₃)	
<u>Anal</u> : Calcd for C ₁₀ H ₁₇ F ₃ O ₂ : C (53.09), H (7.57). Found: C (53.16), H (7.46)	

7,7,7-trifluoro-6-hydroxyhept-1-en-4-one	<u>74ah</u>
C ₇ H ₉ F ₃ O ₂ MW : 182.14 g/mol Yield : 79% Yellow oil	F_3C
$\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{1}\text{H orbits}} : 5.88 \text{ (ddt, 1H, }^{3}\text{J}_{\text{H6-H7B}} = 17.0, {}^{3}\text{J}_{\text{H6-H7A}} = 10.2, {}^{3}\text{J}_{\text{H6-H5}} = 6.9, \text{H-6}) ; 5.22 \text{ (ddt, 1H, }^{3}\text{J}_{\text{H7A-H5}} = 1.4, {}^{2}\text{J}_{\text{H7A-H7B}} = 1.3, \text{H-7A}) ; 5.16 \text{ (ddt, 1H, }^{3}\text{J}_{\text{H7B-H6}} = 17.0, {}^{4}\text{J}_{\text{H7B-H5}} = 1.4, {}^{2}\text{J}_{\text{H7A-H7B}} = 1.3, \text{H-7A}) ; 5.16 \text{ (ddt, 1H, }^{3}\text{J}_{\text{H7B-H6}} = 17.0, {}^{4}\text{J}_{\text{H7B-H5}} = 1.4, {}^{2}\text{J}_{\text{H7B-H5}} = 1.4, {}^{2}\text{J}_{$	

 $\begin{array}{l} _{\rm H7A}=1.3,\,\rm H-7B)\,;\,4.49\,(ddq,\,1H,\,{}^{3}J_{\rm H2-H3A}=9.4,\,{}^{3}J_{\rm H-F}=6.8,\,{}^{3}J_{\rm H2-H3B}=2.6,\,\rm H-2)\,;\,4.30\,(bs,\,1H,\,OH)\,;\,3.24\,(dt,\,2H,\,{}^{3}J_{\rm H5-H6}=6.9,\,{}^{4}J_{\rm H5-H7}=1.4,\,\rm H-5)\,;\,2.87\,(dd,\,1H,\,{}^{2}J_{\rm H3A-H3B}=17.7,\,{}^{3}J_{\rm H3A-H2}=9.4,\,\rm H-3A)\,;\,2.74\,(dd,\,1H,\,{}^{2}J_{\rm H3B-H3A}=17.7,\,{}^{3}J_{\rm H3B-H2}=2.6,\,\rm H-3B) \end{array}$

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{{}^{F}\text{=}32.2, \text{ C-2}) \text{ ; } 48.6 \text{ (C-4) ; } 129.6 \text{ (C-6) ; } 125.2 \text{ (q, } {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}280.8, \text{CF}_3\text{) ; } 120.2 \text{ (C-7) ; } 66.5 \text{ (q, } {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}32.2, \text{C-2}\text{) ; } 48.6 \text{ (C-5) ; } 42.1 \text{ (q, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.3, \text{C-3}\text{) }$

 19 F NMR : -80.17 (d, 3 J_{F-H}=6.8, CF₃)

<u>Anal</u> : Calcd for C₇H₉F₃O₂: C (46.16), H (4.98). Found: C (45.99), H (5.22)

4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1-phenylbutan-1-one	<u>74ab</u>
$C_{10}H_9F_3O_2$ MW : 218.18 g/mol Yield : 76% White solid Melting point : 78-79°C (litt. ⁴ 79.4-79.8°C)	GH O F ₃ C ² 3 ⁴

 $\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{4.21 \text{ (bs, 1H, OH) ; 3.45 (dd, 1H, {}^{3}\text{J}_{\text{H3A-H3B}}\text{=}17.8, {}^{3}\text{J}_{\text{H3A-H2}}\text{=}9.5, \text{H-3A) ; 3.28 (dd, 1H, {}^{3}\text{J}_{\text{H3B-H3B}}\text{=}17.8, {}^{3}\text{J}_{\text{H3A-H2}}\text{=}9.5, \text{H-3A) ; 3.28 (dd, 1H, {}^{3}\text{J}_{\text{H3B-H3B}}\text{=}17.8, {}^{3}\text{J}_{\text{H3B-H3}}\text{=}17.8, {}^{3}\text{J}_{\text{H3B-H3$

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{128.7 \text{ (C-Ar ortho ou meta) ; } 136.4 \text{ (C-Ar ipso) ; } 134.5 \text{ (C-Ar para) ; } 129.2 \text{ (C-Ar meta ou ortho) ; } 128.7 \text{ (C-Ar ortho ou meta) ; } 125.4 \text{ (q, } {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}280.7 \text{, } \text{CF}_3\text{) ; } 67.1 \text{ (q, } {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}32.1 \text{, } \text{C-2}\text{) ; } 38.8 \text{ (C-3)}}$

 $\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -79.72 (d, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =6.9, CF₃)

<u>Anal</u> : Calcd for C₁₀H₉F₃O₂: C (55.05), H (4.16). Found: C (55.37), H (4.24)

⁴ Zhang, F., Peng, Y., Liao, S., Gong, Y. *Tetrahedron* 2007, 63, 4636-4641.

6,6,6-trifluoro-5-hydroxy-1-phenylhex-1-yn-3-one	<u>74ai</u>
$\begin{array}{l} C_{12}H_9F_3O_2\\ MW: 242.20 \text{ g/mol}\\ Yield: 38\%\\ Beige \text{ solid} \end{array}$	F_3C^2
¹ <u>H NMR</u> : 7.61 (m, 2H, H-Ar) ; 7.54-7.39 (massif, 3H, H-Ar) ; 4.67 (m, 1H, H-2) ; 3.60 (bs, 1H, OH) ; 3.11 (m, 2H, H-3)	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{(q, {}^{13}\text{J}_{\text{C-F}}=281.0, \text{CF}_3) \text{ ; } 119.6 \text{ (C-Ar ipso) ; } 131.8 \text{ (C-Ar para) ; } 129.2 \text{ (C-Ar meta) ; } 124.9 \text{ (q, } {}^{13}\text{J}_{\text{C-F}}=281.0, \text{CF}_3) \text{ ; } 119.6 \text{ (C-Ar ipso) ; } 93.9 \text{ (C-6) ; } 87.7 \text{ (C-5) ; } 66.8 \text{ (q, } {}^{23}\text{J}_{\text{C-F}}=32.5, \text{ C-2) ; } 45.6 \text{ (q, } {}^{33}\text{J}_{\text{C-F}}=1.5, \text{ C-3)}$	
<u>¹⁹F NMR</u> : -79.88 (d, ³ J _{F-H} =6.8, CF ₃)	
Anal : Calcd for C ₁₂ H ₉ F ₃ O ₂ : C (59.51), H (3.75). Found: C	(59.32), H (3.48)

II.2.5. General procedure for the preparation of 73 from 72:

To a solution of <u>72</u> (1 eq.) in anhydrous THF (2 mL per mmole) was slowly added, under inert atmosphere at -78°C, the organometallic reagent (*n*-butyl or *n*-hexyllithium, 1 eq.). The reaction mixture was stirred at this temperature for 4 h, then warmed to 0°C and quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. After extraction of the mixture with CH₂Cl₂, the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Purification by chromatography over silica gel finally afforded pure <u>73</u>.

N-methoxy-N-methyl-3-(trifluoromethyl)heptanamide	<u>73ae</u>
C ₁₀ H ₁₈ F ₃ NO ₂ MW : 241.26 g/mol Yield : 71% Yellow oil	F_3C 2 N O
$ \frac{^{1}\text{H NMR}}{^{1}\text{H 2A-H3}} = 5.2, \text{ H-2A} ; 2.47 \text{ (dd, 1H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H2B-H2A}} = 16.8, {}^{3}\text{J}_{\text{H2B-H3}} = 7.4, \text{ H-2B} ; 1.65 \text{ (m, 2H, H-4)} ; 1.45 - 1.20 \text{ (massif, 4H, H-5/H-6)} ; 0.90 \text{ (t, 3H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H7-H6}} = 6.9, \text{ H-7}) $	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{;32.7 \text{ (NCH}_3);31.1 \text{ (q, }{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.4,\text{C-2});29.5 \text{ (C-5)};28.8 \text{ (q, }{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.1,\text{C-4});23.0 \text{ (C-6)};14.2 \text{ (C-7)}}$	
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F - 11.58}}$ (d, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =9.4, CF ₃)	
<u>Anal</u> : Calcd for $C_{10}H_{18}F_3NO_2$: C (49.79), H (7.52), N (5.81) (6.13)). Found: C (49.55), H (7.34), N

N-methoxy-N-methyl-3-(trifluoromethyl)nonamide	<u>73af</u>
C ₁₂ H ₂₂ F ₃ NO ₂ MW : 269.31 g/mol Yield : 73% Yellow oil	F_3C 2 N O
$\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{1}\text{H 2B}=16.6}; {}^{3}\text{J}_{\text{H2A-H3}}=5.1, \text{H-2A}); 3.19 (\text{s}, 3\text{H}, \text{NCH}_3); 2.85 (\text{m}); 2.47 (\text{dd}, 1\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H2B-H2A}}=16.6; 2\text{H}, \text{H-4A}); 1.44-1.26 (\text{massif}, 9\text{H}, \text{H-4B/H-5/H-6/H-7/H-8}); 1.44-1.26 (\text{massif}, 9\text{H}, 9\text{H-4B/H-5/H-6/H-7/H-8}); 1.44-1.26 (\text{massif}, 9\text{H}, 9\text{H}, 9\text{H}, 9\text{H}, 9\text{H}); 1.44-1.26 (\text{massif}, 9\text{H}, 9\text{H},$	m, 1H, H-3) ; 2.73 (dd, 1H, ${}^{3}J_{H2A}$. 6, ${}^{3}J_{H2B-H3}$ =7.3, H-2B) ; 1.65 (m,) ; 0.87 (t, 3H, ${}^{3}J_{H9-H8}$ =6.7, H-9)
$ \frac{{}^{13}\text{C NMR}}{;32.3\;(\text{NCH}_3)\;;31.6\;(\text{C-7})\;;30.8\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}279.7,\text{CF}_3)\;;61.2\;(\text{OCH}_3)\;;38.8\;(\text{q},{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}25.8,\text{C-3})\;;32.3\;(\text{NCH}_3)\;;31.6\;(\text{C-7})\;;30.8\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.2,\text{C-2})\;;29.3\;(\text{C-6})\;;28.7\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.2,\text{C-4})\;;26.6\;(\text{C-5})\;;22.6\;(\text{C-8})\;;14.2\;(\text{C-7})\;$	
<u>¹⁹F NMR</u> : -71.48 (d, ³ J _{F-H} =9.2, CF ₃)	
<u>Anal</u> : Calcd for $C_{12}H_{22}F_3NO_2$: C (53.52), H (8.23), N (5.20) (5.15)). Found: C (53.65), H (8.44), N

II.2.6. General procedure for the preparation of 64:

from 74 (Method A):

To a nitrogen flushed solution of compound <u>74</u> (1 eq.) in anhydrous CH_2Cl_2 (2 mL per mmole) was added Et_3N (1 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. for 30 min, cooled to -78°C and mesyl chloride (1.25 eq.) was slowly added. After stirring at -78°C for 30 min and at r.t. for 3 h, Et_3N (1.5 eq.) was added and the mixture was stirred at r.t. overnight. Then, water and *n*-pentane were added. The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo ar r.t. to give <u>64</u>.

from 72 (Method B):

To a solution of <u>72</u> (1 eq.) in anhydrous THF (2 mL per mmole) was slowly added, under inert atmosphere at -78°C, the organometallic reagent (phenyl- or phenylacetenyl lithium, 1 eq.). The reaction mixture was stirred at this temperature for 4 h, then warmed to 0°C and quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. After extraction of the mixture with CH₂Cl₂, the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Purification by chromatography over silica gel finally afforded pure <u>64</u>.

(2 <i>E</i>)-1,1,1-trifluorooct-2-en-4-one	<u>64ae</u>
C ₈ H ₁₁ F ₃ O MW : 180.17 g/mol Yield : 87% Yellow oil	F_3C 3 4 5 7 7 7
$\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{\text{H-2}) ; 2.60 (t, 2\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H5-H6}} = 7.3, \text{H-5}) ; 1.58 (m, 2\text{H}, \text{H-6}) ; 1.29 (m, 2\text{H}, \text{H-7}) ; 0.88 (t, 3\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H2-F}} = 6.2, \text{H-7}) ; 0.88 (t, 3\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}} = 7.3, \text{H-8})}$	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{{}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}270.2,\text{CF}_3);41.9(\text{C-5});25.8(\text{C-6});22.5(\text{C-7});14.0(\text{C-8})}$	
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F - 165.99}}$ (dd, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =6.2, $^{4}\text{J}_{\text{F-H}}$ =1.6, CF ₃)	
Anal : Calcd for C ₈ H ₁₁ F ₃ O: C (53.33), H (6.15). Found: C (3	53.66), H (6.54)

(2 <i>E</i>)-1,1,1-trifluoro-5-methylhept-2-en-4-one	<u>64ag</u>	
C ₈ H ₁₁ F ₃ O MW : 180.17 g/mol Yield : 83% Yellow oil	F_3C 3 4 5 7 8 7	
$ \frac{1}{11000000000000000000000000000000000$		
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{{}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}270.0,\text{CF}_3);47.2(\text{C-}5);25.5(\text{C-}6);15.2(\text{C-}8);11.4(\text{C-}7)}$		
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F - 165.65}} \text{ (dd, } ^{3}\text{J}_{\text{F-H}} = 6.4, ^{4}\text{J}_{\text{F-H}} = 1.8, \text{CF}_{3}\text{)}$		
Anal : Calcd for C ₈ H ₁₁ F ₃ O: C (53.33), H (6.15). Found: C (53.18), H (6.41)		

(2 <i>E</i>)-1,1,1-trifluorodec-2-en-4-one	<u>64af</u>
C ₁₀ H ₁₅ F ₃ O MW : 208.23 g/mol Yield : 78% Yellow oil	F_3C $\xrightarrow{2}_{3}$ $\xrightarrow{4}_{5}$ $\xrightarrow{7}_{9}$ $\xrightarrow{9}$ $\xrightarrow{10}$
$\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{\text{H-2}) ; 2.62 (t, 2H, {}^{3}J_{\text{H5-H6}} = 7.2, \text{H-5}) ; 1.63 (m, 2H, \text{H-6}) ; 6.59 (dq, 1H, {}^{3}J_{\text{H2-H3}} = 16.0, {}^{3}J_{\text{H2-F}} = 6.1, \text{H-2}) ; 2.62 (t, 2H, {}^{3}J_{\text{H5-H6}} = 7.2, \text{H-5}) ; 1.63 (m, 2H, \text{H-6}) ; 1.34 - 1.25 (massif, 6H, \text{H-7/H-8/H-9}) ; 0.88 (t, 3H, {}^{3}J_{\text{H8-H7}} = 7.3, \text{H-10})$	
$\frac{{}^{13}C \text{ NMR}}{{}^{1}J_{C-F}=270.2, \text{ CF}_3); 42.0 \text{ (C-5)}; 31.6 \text{ (C-8)}; 28.8 \text{ (C-7)}; 23.5 \text{ (C-6)}; 22.6 \text{ (C-9)}; 14.0 \text{ (C-10)}}$	

 $\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -65.67 (d, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =5.7, CF₃)

<u>Anal</u> : Calcd for C₁₀H₁₅F₃O: C (57.68), H (7.26). Found: C (57.97), H (7.15)

(2E,5E)-1,1,1-trifluorohepta-2,5-dien-4-one	<u>64ah</u>
C ₇ H ₇ F ₃ O MW : 164.13 g/mol Yield : 73% Yellow oil	F_3C 3 4 5 7
$ \frac{{}^{1}\underline{H} \ \underline{NMR}}{6.36 \ (dq, 1H, {}^{3}J_{H2-H3}=15.6, {}^{4}J_{H2-F}=6.6, H-2) ; \\ 6.36 \ (dq, 1H, {}^{3}J_{H3-H2}=15.6, {}^{3}J_{H3-F}=1.8, H-3) ; \\ 2.01 \ (dd, {}^{3}J_{H7-H6}=6.9, {}^{4}J_{H7-H5}=6.9, H-7) $	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{{}^{F}\text{=}35.1,\text{C-2})};127.0(\text{C-4});147.0(\text{C-6});132.6(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}5.7,\text{C-3});130.8(\text{C-5});128.9(\text{q},{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}270.2,\text{CF}_{3});18.7(\text{C-7})$	
<u>¹⁹F NMR</u> : -65.60 (dd, ³ J _{F-H} =6.6, ⁴ J _{F-H} =1.8, CF ₃)	
Anal : Calcd for C ₇ H ₇ F ₃ O: C (51.23), H (4.30). Found: C (51.46), H (4.57)	

(4 <i>E</i>)-6,6,6-trifluoro-1-phenylhex-4-en-1-yn-3-one	<u>64ai</u>
C ₁₂ H ₇ F ₃ O MW : 224.18 g/mol Yield : 36% (method A) or 73% (method B) Yellow oil	F_3C 3 4 5 6
1 H NMR · 7.66 (m 2H H-Ar) · 7.54 (m 1H H-Ar para) ·	7 45 (m 2H H-Ar) · 6 95 (da 1H

 $\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{3}\text{J}_{\text{H2-H3}}=15.9, {}^{4}\text{J}_{\text{H2-F}}=6.0, \text{H-2}); 6.82 \text{ (dq, 1H, }{}^{3}\text{J}_{\text{H3-H2}}=15.9, {}^{3}\text{J}_{\text{H3-F}}=1.5, \text{H-3})}$

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{\text{C-2}}: 175.5 \text{ (C-4)}; 136.6 \text{ (q, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}5.7, \text{C-3}); 133.7 \text{ (C-Ar ortho)}; 132.8 \text{ (q, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}35.7, \text{C-2}); 131.9 \text{ (C-Ar para)}; 129.3 \text{ (C-Ar meta)}; 122.6 \text{ (q, }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}270.7, \text{CF}_3); 119.5 \text{ (C-Ar ipso)}; 94.6 \text{ (C-6)}; 86.4 \text{ (C-5)}$

 $\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -65.60 (dd, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =6.0, $^{4}\text{J}_{\text{F-H}}$ =1.5, CF₃)

<u>Anal</u> : Calcd for C₁₂H₇F₃O: C (64.29), H (3.15). Found: C (64.55), H (3.23)

(E)-4,4,4-trifluoro-1-phenylbut-2-en-1-one	<u>64ab</u>
C ₁₀ H ₇ F ₃ O MW : 200.16 g/mol Yield : 60% (method A) or 92% (method B) White solid Melting point : 28°C	O 1 2 CF ₃
Already described see above I.1.	

III. Preparation of β -fluoroalkylated Δ^1 -pyrrolines <u>66</u>

General procedure :

To a solution of β -fluoroalkylated enone <u>64</u> (1 eq.) and Schiff base <u>65</u> (1 eq.) in CH₂Cl₂ (1 mL per mmole) cooled to 5°C was added DBU (0.1 eq.). After stirring at r.t. for the appropriate time (monitored by ¹⁹F NMR), conc. HCl (0.3 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at r.t. overnight. Then, water was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (x2). The organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude residue was then purified by flash chromatography over silica gel to give <u>66</u>.

Ethyl (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-5-(2-furyl)-3-(trifluoromethyl)-3,4- dihydro-2 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylate	<u>66aaa</u>	
$\begin{array}{l} C_{12}H_{12}F_{3}NO_{3}\\ MW: 275.23 \text{ g/mol}\\ Yield: 85\%\\ Yellow solid\\ Melting point: 44-46^{\circ}C \end{array}$	$\overset{4}{\overset{3}},\overset{0}{\overset{1}}_{11},\overset{0}{\overset{1}}_{11},\overset{12},\overset{12},\overset$	
$ \frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}}=3.4, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H9}}=1.7, \text{H-9}) ; 6.98 (\text{d}, 1\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H7-H8}}=3.4, \text{H-7}) ; 6.48 (\text{dd}, 1\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}}=3.4, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H9}}=1.7, \text{H-8}) ; 5.03 (\text{d}, 1\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H2-H3}}=4.9, \text{H-2}) ; 4.27 (\text{m}, 2\text{H}, \text{H-11}) ; \\ 3.50 (\text{m}, 1\text{H}, \text{H-3}) ; 3.34 (\text{ddd}, 1\text{H}, {}^{2}\text{J}_{\text{H4A-H4B}}=17.6, {}^{3}\text{J}_{\text{H4A-H3}}=10.2, {}^{4}\text{J}_{\text{H4A-H2}}=2.2, \text{H-4A}) ; \\ 3.13 (\text{ddd}, 1\text{H}, {}^{2}\text{J}_{\text{H4B-H4A}}=17.6, {}^{3}\text{J}_{\text{H4B-H3}}=5.9, {}^{4}\text{J}_{\text{H4A-H2}}=0.6, \text{H-4B}) ; 1.33 (\text{t}, 3\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H-H}}=7.2, \text{H-12}) $		
$ \frac{{}^{13}\text{C NMR}}{;115.3\;(\text{C-7})\;;112.4\;(\text{C-8})\;;75.9\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.8,\text{C-2})\;;62.5\;(\text{C-11})\;;43.9\;(\text{q},{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.7,\text{C-3})\;;36.8\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.4,\text{C-4})\;;14.4\;(\text{C-12}) }$		
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -71.53 (d, 3F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =9.2, CF ₃)		
Exact Mass (M+H) : Calcd: 276.0848. Found: 286.0852		

<u>Anal</u> : Calcd for C₁₂H₁₂F₃NO₃: C (52.37), H (4.39), N (5.09). Found: C (52.54), H (4.24), N (4.89)

Ethyl (2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)-5-(2-furyl)-3-(trifluoromethyl)-3,4- dihydro-2 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylate	<u>66aaa'</u>	
$\begin{array}{l} C_{12}H_{12}F_{3}NO_{3}\\ MW: 275.23 \text{ g/mol}\\ Yield: 10\%\\ Yellow \text{ solid}\\ Melting \text{ point}: 88-90^{\circ}C \end{array}$	$ \overset{7}{\overset{6}{\overset{5}{\overset{5}{\overset{7}{\overset{7}{\overset{6}{\overset{5}{\overset{7}{\overset{7}{\overset{7}{\overset{7}{\overset{7}{\overset{7}{7$	
$\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}}=3.5, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H9}}=1.6, \text{H-9}) \ ; \ 6.98 \ (d, \ 1\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H7-H8}}=3.5, \text{H-7}) \ ; \ 6.53 \ (dd, \ 1\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}}=3.5, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H9}}=1.6, \text{H-8}) \ ; \ 5.08 \ (bd, \ 1\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H2-H3}}=8.3, \text{H-2}) \ ; \ 4.23 \ (m, \ 2\text{H}, \text{H-11}) \ ; \ 3.50 \ (m, \ 1\text{H}, \text{H-3}) \ ; \ 3.50-3.12 \ (massif, \ 3\text{H}, \text{H-3/H-4}) \ ; \ 1.28 \ (t, \ 3\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H-H}}=7.1, \text{H-12})$		
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{;115.0\;(\text{C-7})\;;112.1\;(\text{C-8})\;;72.7\;(\text{C-2})\;;61.7\;(\text{C-11})\;;45.4\;(\text{q},{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3})\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}22.2,\text{C-4})\;;13.9\;(\text{C-12})\;;61.7\;(\text{C-11})\;;45.4\;(\text{q},{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3})\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}22.2,\text{C-4})\;;13.9\;(\text{C-12})\;;61.7\;(\text{C-11})\;;45.4\;(\text{q},{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3})\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}22.2,\text{C-4})\;;13.9\;(\text{C-12})\;;61.7\;(\text{C-11})\;;45.4\;(\text{q},{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3})\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}22.2,\text{C-4})\;;13.9\;(\text{C-12})\;;61.7\;(\text{C-11})\;;45.4\;(\text{q},{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3})\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3})\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3})\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3})\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3})\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3})\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3})\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3})\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3})\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3}\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3}\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3}\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3}\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3}\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3}\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3}\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3}\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3}\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{L}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3}\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{L}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3}\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{L}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3}\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{L}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3}\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{L}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3}\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{L}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3}\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{L}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3}\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{L}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3}\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{L}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3}\;;36.6\;(\text{q},{}^{3}\text{L}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\text{C-3}\;;36.$		
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F - 1}}$: -67.31 (d, 3F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =9.2, CF ₃)		
Exact Mass (M+H) : Calcd: 276.0848. Found: 286.0847		

<i>Tert</i> -butyl (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-5-(2-furyl)-3-(trifluoromethyl)- 3 4-dibydro-2 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylate	<u>66aab</u>	
$\begin{array}{l} \hline \textbf{C}_{14}\textbf{H}_{16}\textbf{F}_{3}\textbf{NO}_{3}\\ \textbf{MW}: 303.28 \text{ g/mol}\\ \textbf{Yield}: 85\%\\ \textbf{White solid}\\ \textbf{Melting point}: 79\text{-}80^{\circ}\textbf{C} \end{array}$	CF_{3} V_{12} V	
$\frac{{}^{1}\underline{\mathrm{H}}\underline{\mathrm{NMR}}}{{}^{3}J_{\mathrm{H8-H7}}=3.5,{}^{3}J_{\mathrm{H8-H9}}=1.8,\mathrm{H-9});6.96(d,1\mathrm{H},{}^{3}J_{\mathrm{H7-H8}}=3.5,\mathrm{H-7});6.51(dd,1\mathrm{H},{}^{3}J_{\mathrm{H8-H7}}=3.5,{}^{3}J_{\mathrm{H8-H9}}=1.8,\mathrm{H-8});4.93(m,1\mathrm{H},\mathrm{H-2});3.49-3.28(massif,2\mathrm{H},\mathrm{H-3/H-4A});3.13(m,1\mathrm{H},\mathrm{H-4B});1.51(s,9\mathrm{H},\mathrm{H-12})$		
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{;114.6\;(\text{C-7})\;;111.8\;(\text{C-8})\;;82.3\;(\text{C-5})\;;148.3\;(\text{C-6})\;;145.3\;(\text{C-9})\;;126.7\;(q,{}^{1}J_{\text{C-F}}\text{=}275.0,\text{CF}_3)\;;114.6\;(\text{C-7})\;;111.8\;(\text{C-8})\;;82.3\;(\text{C-11})\;;76.2\;(q,{}^{3}J_{\text{C-F}}\text{=}1.6,\text{C-2})\;;43.7\;(q,{}^{2}J_{\text{C-F}}\text{=}28.3,\text{C-3})\;;36.3\;(q,{}^{3}J_{\text{C-F}}\text{=}2.2,\text{C-4})\;;27.7\;(\text{C-12})\;$		
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F - 1.45}} = -71.45 \text{ (d, 3F, }^{3}\text{J}_{\text{F-H}} = 9.0, \text{CF}_{3}\text{)}$		

<u>Anal</u>: Calcd for $C_{14}H_{16}F_3NO_3$: C (55.45), H (5.32), N (4.62). Found: C (55.28), H (5.17), N (4.87)

<i>Tert</i> -butyl (2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)-5-(2-furyl)-3-(trifluoromethyl)- 3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylate	<u>66aab'</u>
C ₁₄ H ₁₆ F ₃ NO ₃ MW : 303.28 g/mol Yield : 6% Orange solid Melting point : 74-76°C	$^{7}_{9}$ $^{6}_{0}$ $^{5}_{0}$ $^{7}_{0}$ $^{10}_{12}$ $^{12}_{12}$ $^{12}_{12}$ $^{12}_{12}$

 $\frac{{}^{1}\underline{H} \ NMR}{{}^{3}J_{H8-H7}=3.6, \, {}^{3}J_{H8-H9}=1.8, \, H-9) ; \ 6.97 \ (d, \ 1H, \, {}^{3}J_{H7-H8}=3.6, \, H-7) ; \ 6.51 \ (dd, \ 1H, \, {}^{3}J_{H8-H7}=3.6, \, {}^{3}J_{H8-H9}=1.8, \, H-8) ; \ 4.99 \ (m, \ 1H, \, H-2) ; \ 3.43-3.20 \ (massif, \ 2H, \, H-3/H-4A) ; \ 3.14 \ (dd, \ 1H, \, {}^{2}J_{H4B-H4A}=16.4, \, {}^{3}J_{H4B-H3}=9.2, \, H-4B) ; \ 1.47 \ (s, \ 9H, \, H-12)$

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{;\,114.9\ (\text{C-7})\ ;\,112.1\ (\text{C-8})\ ;\,82.5\ (\text{C-11})\ ;\,73.5\ (\text{C-2})\ ;\,40.5\ (q,\,{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.9,\ \text{C-3})\ ;\,35.6\ (q,\,{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.2,\ \text{C-4})\ ;\,27.8\ (\text{C-12})$

 $\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F - 1}}$: -66.41 (d, 3F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =9.0, CF₃)

(2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-5-(2-furyl)-3-(trifluoromethyl)-3,4- dihydro-2 <i>H</i> -pyrrole-2-carbonitrile	<u>66aac</u>
$\begin{array}{l} C_{10}H_7F_3N_2O\\ MW: 228.18 \text{ g/mol}\\ Yield: 40\%\\ Yellow \text{ solid}\\ Melting \text{ Point}: 51-53^{\circ}C \end{array}$	⁴ 3, CF ₃ ⁸ 0 0 N CN

 $\label{eq:head} \begin{array}{l} \frac{^{1}\text{H NMR}}{^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}}\text{=}3.5}, \, ^{3}\text{J}_{\text{H8-H9}}\text{=}1.9, \, \text{H-9}) \ ; \ 7.06 \ (d, \ 1\text{H}, \ ^{3}\text{J}_{\text{H7-H8}}\text{=}3.5, \ \text{H-7}) \ ; \ 6.57 \ (dd, \ 1\text{H}, \ ^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}}\text{=}3.5, \ ^{3}\text{J}_{\text{H8-H9}}\text{=}1.9, \ \text{H-8}) \ ; \ 5.12 \ (d, \ 1\text{H}, \ ^{3}\text{J}_{\text{H2-H3}}\text{=}4.1, \ \text{H-2}) \ ; \ 3.50\text{-}3.39 \ (\text{massif}, \ 2\text{H}, \ \text{H-3/H-4A}) \ ; \ 3.28 \ (m, \ 1\text{H}, \ \text{H-4B}) \end{array}$

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{116.4 \text{ (C-7)} \text{ ; } 112.5 \text{ (C-8)} \text{ ; } 147.5 \text{ (C-6)} \text{ ; } 146.6 \text{ (C-9)} \text{ ; } 125.8 \text{ (q, } {}^{1}J_{\text{C-F}}\text{=}277.7 \text{, } \text{CF}_3 \text{) ; } 117.4 \text{ (CN)} \text{ ; } 116.4 \text{ (C-7)} \text{ ; } 112.5 \text{ (C-8)} \text{ ; } 61.8 \text{ (q, } {}^{3}J_{\text{C-F}}\text{=}2.4 \text{, } \text{C-2)} \text{ ; } 46.2 \text{ (q, } {}^{2}J_{\text{C-F}}\text{=}29.5 \text{, } \text{C-3)} \text{ ; } 36.4 \text{ (q, } {}^{3}J_{\text{C-F}}\text{=}2.2 \text{, } \text{C-4} \text{)}$

 $\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -71.13 (d, 3F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =7.6, CF₃)

Exact Mass (M+H) : Calcd: 229.0586. Found: 229.0592

<u>Anal</u> : Calcd for $C_{10}H_7F_3N_2O$: C (52.64), H (3.09), N (12.28). Found: C (52.86), H (3.28), N (12.11)

(2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)-5-(2-furyl)-3-(trifluoromethyl)-3,4-dihydro- 2 <i>H</i> -pyrrole-2-carbonitrile	<u>66aac'</u>
$\begin{array}{l} C_{10}H_7F_3N_2O\\ MW: 228.18 \text{ g/mol}\\ Yield: 55\%\\ Yellow \text{ solid}\\ Melting \text{ Point: 93-95°C} \end{array}$	⁴ ⁴ ⁴ ² ² ² ² ² ² ² ² ² ²
$\frac{{}^{1}\!H\ NMR}{{}^{3}\!J_{H8-H7}\!\!=\!\!3.5,{}^{3}\!J_{H8-H9}\!\!=\!\!1.9,H\!\!-\!\!9);7.06(d,1H,{}^{3}\!J_{H7-H8}\!\!=\!\!3.5,H\!\!-\!\!7);6.57(dd,1H,{}^{3}\!J_{H8-H7}\!\!=\!\!3.5,{}^{3}\!J_{H8-H9}\!\!=\!\!1.9,H\!\!-\!\!8);5.26(d,1H,{}^{3}\!J_{H2-H3}\!\!=\!\!7.9,H\!\!-\!\!2);3.45(m,1H,H3);3.30(m,2H,H\!\!-\!\!4A/H\!\!-\!\!4B)$	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}: 165.7 \text{ (C-5)}; 147.5 \text{ (C-6)}; 146.5 \text{ (C-9)}; 125.2 \text{ (q, }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}278.8 \text{, }\text{CF}_3\text{)}; 116.5 \text{ (C-7)};}{115.2 \text{ (CN)}; 112.5 \text{ (C-8)}; 60.5 \text{ (q, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.4 \text{, }\text{C-2)}; 44.1 \text{ (q, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}29.1 \text{, }\text{C-3)}; 36.2 \text{ (q, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.4 \text{, }\text{C-4)}}$	
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F - 67.81}}$ (d, 3F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =8.4, CF ₃)	
Exact Mass (M+H) : Calcd: 229.0586. Found: 229.0589	
<u>Anal</u> : Calcd for $C_{10}H_7F_3N_2O$: C (52.64), H (3.09), N (12.28). Found: C (52.48), H (3.12), N (12.48)	

Ethyl (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-3-[chloro(difluoro)methyl]-5-(2- furyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylate	<u>66baa</u>
C ₁₂ H ₁₂ ClF ₂ NO ₃ MW : 291.68 g/mol Yield : 81% Viscous yellow oil	$ \begin{array}{c} $
$ \frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}}=3.4, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H9}}=1.6, \text{H-9}) ; 6.93 (\text{d}, 1\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H7-H8}}=3.4, \text{H-7}) ; 6.48 (\text{dd}, 1\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}}=3.4, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H9}}=1.6, \text{H-8}) ; 5.01 (\text{bd}, 1\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H2-H3}}=4.9, \text{H-2}) ; 4.24 (\text{m}, 2\text{H}, \text{H-11}) ; \\ 3.68 (\text{m}, 1\text{H}, \text{H-3}) ; 3.35 (\text{ddd}, 1\text{H}, {}^{2}\text{J}_{\text{H4A-H4B}}=17.9, {}^{3}\text{J}_{\text{H4A-H3}}=10.1, {}^{4}\text{J}_{\text{H4A-H2}}=2.2, \text{H-4A}) ; \\ 3.17 (\text{dd}, 1\text{H}, {}^{2}\text{J}_{\text{H4B-H4A}}=17.9, {}^{3}\text{J}_{\text{H4B-H3}}=5.7, \text{H-4B}) ; 1.30 (\text{t}, 3\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H-H}}=7.1, \text{H-12}) $	
$ \frac{{}^{13}\text{C NMR}}{;114.8\;(\text{C-7})\;;112.0\;(\text{C-8})\;;163.8\;(\text{C-5})\;;148.4\;(\text{C-6})\;;145.5\;(\text{C-9})\;;129.9\;(t,{}^{13}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}292.8\;,\text{CF}_2)}{;114.8\;(\text{C-7})\;;112.0\;(\text{C-8})\;;76.5\;(t,{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.9\;,\text{C-2})\;;62.1\;(\text{C-11})\;;50.3\;(t,{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}24.1\;,\text{C-3})\;;37.7\;(t,{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.5\;,\text{C-4})\;;14.1\;(\text{C-12}) }$	
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F - 10.4}}$: -56.54 (d, 2F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =10.4)	
Exact Mass (M+H) : Calcd: 292.0552. Found: 292.0552	
<u>Anal</u> : Calcd for C ₁₂ H ₁₂ ClF ₂ NO ₃ : C (49.41), H (4.15), N (4.80). Found: C (49.36), H (4.35), N (4.93)	
Ethyl (2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)-3-[chloro(difluoro)methyl]-5-(2- furyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylate	<u>66baa'</u>
---	---
C ₁₂ H ₁₂ ClF ₂ NO ₃ MW : 291.68 g/mol Yield : 8% Viscous yellow oil	$F_{2}CF_{2}CI$
$\frac{{}^{1}\!HNMR}{{}^{3}\!J_{H8-H7}\!\!=\!\!3.3,{}^{3}\!J_{H8-H9}\!\!=\!\!1.5,H\!\!-\!\!9);6.98(d,1H,{}^{3}\!J_{H7-H8}\!\!=\!\!3.3,H\!\!-\!\!7);6.53(dd,1H,{}^{3}\!J_{H8-H7}\!\!=\!\!3.3,{}^{3}\!J_{H8-H9}\!\!=\!\!1.5,H\!\!-\!\!8);5.07(bd,1H,{}^{3}\!J_{H2-H3}\!\!=\!\!8.4,H\!\!-\!\!2);4.22(m,2H,H\!\!-\!\!11);3.57(m,1H,H\!\!-\!\!3);3.25(m,2H,H\!\!-\!\!4);1.27(t,3H,{}^{3}\!J_{H\!-\!H}\!\!=\!\!7.2,H\!\!-\!\!12)$	
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}: -53.51 \text{ (dd, 1F, } ^{2}\text{J}_{\text{F-F}}=164.4, ^{3}\text{J}_{\text{F-H}}=11.4); -54.13$	$3 (dd, 1F, {}^{2}J_{F-F}=164.4, {}^{3}J_{F-H}=11.9)$

(2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-3-[chloro(difluoro)methyl]-5-(2-furyl)-3,4- dihydro-2 <i>H</i> -pyrrole-2-carbonitrile	<u>66bac</u>
C ₁₀ H ₇ ClF ₂ N ₂ O MW : 244.63 g/mol Yield : 38% Orange oil	CF ₂ Cl
$ \frac{{}^{1}\underline{H} \ NMR}{{}^{3}J_{H8-H7}=3.6, {}^{3}J_{H8-H9}=1.6, H-9) ; 7.02 (d, 1H, {}^{3}J_{H7-H8}=3.6, H-7) ; 6.54 (dd, 1H, {}^{3}J_{H8-H7}=3.6, {}^{3}J_{H8-H9}=1.6, H-8) ; 5.10 (bd, 1H, {}^{3}J_{H2-H3}=8.7, H-2) ; 3.64 (m, 1H, H-3) ; 3.45 (ddd, 1H, {}^{2}J_{H4A-H4B}=17.9, {}^{3}J_{H4A-H3}=10.0, {}^{4}J_{H4A-H2}=1.8, H-4A) ; 3.23 (ddd, 1H, {}^{2}J_{H4B-H4A}=17.9, {}^{3}J_{H4B-H4A}=17.9, {}^{3}J_{H4B-H4A}=17.9, {}^{3}J_{H4B-H2}=1.1, H-4B) $	
$\frac{\overset{13}{\text{C NMR}}: 165.5 \text{ (C-5)}; 147.5 \text{ (C-6)}; 146.5 \text{ (C-9)}; 128.6 \text{ (t, }^{1}J_{\text{C-F}}\text{=}293.1, \text{CF}_2\text{)}; 117.5 \text{ (CN)}}{; 116.4 \text{ (C-7)}; 112.5 \text{ (C-8)}; 62.7 \text{ (t, }^{3}J_{\text{C-F}}\text{=}2.4, \text{C-2)}; 52.8 \text{ (t, }^{2}J_{\text{C-F}}\text{=}25.2, \text{C-3)}; 37.5 \text{ (t, }^{3}J_{\text{C-F}}\text{=}2.2, \text{C-4)}}$	
<u>¹⁹F NMR</u> : -56.83 (dd, 1F, ² J _{F-F} =167.5, ³ J _{F-H} =10.3) ; -57.62	$2 (dd, 1F, {}^{2}J_{F-F}=167.5, {}^{3}J_{F-H}=10.3)$
$\boxed{\frac{\text{Anal}}{\text{N} (11.71)}: \text{Calcd for } C_{10}\text{H}_7\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}: \text{C} (49.10), \text{H} (2.88), \text{N} (11.71)}$	1.45). Found: C (49.40), H (2.93),

(2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-3-[chloro(difluoro)methyl]-5-(2-furyl)-3,4- dihydro-2 <i>H</i> -pyrrole-2-carbonitrile	<u>66bac'</u>
C ₁₀ H ₇ ClF ₂ N ₂ O MW : 244.63 g/mol Yield : 52% Orange solid Melting Point : 59-61°C	⁴ ⁴ ³ ⁴ ³ ⁴ ² ² ² ² ² ² ² ³
$\frac{{}^{1}\!H\ NMR}{{}^{3}\!J_{H8-H7}\!\!=\!\!3.5,{}^{3}\!J_{H8-H9}\!\!=\!\!1.5,H\!\!-\!\!9);7.02(d,1H,{}^{3}\!J_{H7-H8}\!\!=\!\!3.5,H\!\!-\!\!7);6.54(dd,1H,{}^{3}\!J_{H8-H7}\!\!=\!\!3.5,{}^{3}\!J_{H8-H9}\!\!=\!\!1.5,H\!\!-\!\!8);5.25(d,1H,{}^{3}\!J_{H2-H3}\!\!=\!\!8.7,H\!\!-\!\!2);3.62(m,1H,H\!\!-\!\!3);3.52\!\!-\!\!3.32(massif,2H,H\!\!-\!\!4A/H\!\!-\!\!4B)$	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{{}^{13}\text{C OMR}}: 165.8 \text{ (C-5)}; 147.6 \text{ (C-6)}; 146.5 \text{ (C-9)}; 127.5 \text{ (C-1)}; 112.4 \text{ (C-8)}; 60.9 \text{ (t, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.4, \text{C-2)}; 50.6 \text{ (t, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.2, \text{C-4})$	t, ${}^{1}J_{C-F}=293.6$, CF ₂); 116.6 (C-7); $J_{C-F}=24.7$, C-3); 37.2 (t,

 $\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}: -53.37 \text{ (dd, 1F, }^{2}\text{J}_{\text{F-F}}=167.5, \,^{3}\text{J}_{\text{F-H}}=11.4); -54.58 \text{ (dd, 1F, }^{2}\text{J}_{\text{F-F}}=167.5, \,^{3}\text{J}_{\text{F-H}}=10.3)$

<u>Anal</u> : Calcd for $C_{10}H_7ClF_2N_2O$: C (49.10), H (2.88), N (11.45). Found: C (49.34), H (2.76), N (11.54)

Ethyl (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-5-(2-furyl)-3-(pentafluoroethyl)-3,4- dihydro-2 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylate	<u>66caa</u>
C ₁₃ H ₁₂ F ₅ NO ₃ MW : 325.24 g/mol Yield : 83% Beige solid Melting point : 50-53°C	$\overset{4}{\overset{3}{\overset{3}{\overset{1}{\overset{1}{\overset{1}{\overset{1}{\overset{1}{1$
$ \frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}}=3.5, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H9}}=1.6, \text{H-9}) ; 7.02 (d, 1\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H7-H8}}=3.5, \text{H-7}) ; 6.53 (dd, 1\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}}=3.5, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H9}}=1.6, \text{H-8}) ; 5.07 (d, 1\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H2-H3}}=6.4, \text{H-2}) ; 4.29 (m, 2\text{H}, \text{H-11}) ; 3.61 (m, 1\text{H}, \text{H-3}) ; 3.38 (ddd, 1\text{H}, {}^{2}\text{J}_{\text{H4A-H4B}}=17.6, {}^{3}\text{J}_{\text{H4A-H3}}=10.0, {}^{4}\text{J}_{\text{H4A-H2}}=2.2, \text{H-4A}) ; 3.21 (dd, 1\text{H}, {}^{2}\text{J}_{\text{H4B-H4A}}=17.6, {}^{3}\text{J}_{\text{H4B-H3}}=7.8, \text{H-4B}) ; 1.34 (t, 3\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H-H}}=7.2, \text{H-12}) $	
$ \frac{{}^{13}\text{C NMR}}{{}^{F}\text{=}285.7, {}^{2}\text{J}_{C-F}\text{=}36.4, \text{CF}_3) \ ; \ 115.1 \ (tq, {}^{1}\text{J}_{C-F}\text{=}253.9, {}^{2}\text{J}_{C-F}\text{=}37.8, \text{CF}_2) \ ; \ 114.9 \ (\text{C-7}) \ ; \ 112.0 \ (\text{C-8}) \ ; \ 75.0 \ (m, \text{C-2}) \ ; \ 62.2 \ (\text{CH}_2) \ ; \ 41.1 \ (t, {}^{2}\text{J}_{C-F}\text{=}24.1, \text{C-3}) \ ; \ 36.2 \ (m, \text{C-4}) \ ; \ 14.0 \ (\text{CH}_3) } $	
$\frac{{}^{19}\text{F NMR}}{{}^{1}\text{J}_{\text{F-F}}=271.3}, {}^{3}\text{J}_{\text{F-H}}=13.2) \ ; \ -121.62 (dd, 1F, 1, 1, 1, 2, 2, 3, 3, 3, 2, 2, 3, 3, 3, 3, 3, 3, 3, 3, 3, 3, 3, 3, 3,$	
Exact Mass (M+H) : Calcd: 336.1023. Found: 336.1017	

<u>Anal</u> : Calcd for $C_{13}H_{12}F_5NO_3$: C (48.01), H (3.72), N (4.31). Found: C (48.18), H (3.95), N (3.97)

Ethyl (2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)-5-(2-furyl)-3-(pentafluoroethyl)-3,4- dihydro-2 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylate	<u>66caa'</u>
C ₁₃ H ₁₂ F ₅ NO ₃ MW : 325.24 g/mol Yield : 6% Viscous yellow oil	$\begin{array}{c} & CF_2CF_3\\ & CF_3 \\ & CF_3 \\ & CF_3 \\ & C$
1 2 2	

 $\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}}\text{=}3.5, \, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H9}}\text{=}1.8, \, \text{H-9}) ; \, 6.94 \, (\text{d}, \, 1\text{H}, \, {}^{3}\text{J}_{\text{H7-H8}}\text{=}3.5, \, \text{H-7}) ; \, 6.50 \, (\text{dd}, \, 1\text{H}, \, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}}\text{=}3.5, \, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H9}}\text{=}1.8, \, \text{H-8}) ; \, 5.10 \, (\text{m}, \, 1\text{H}, \, \text{H-2}) ; \, 4.15 \, (\text{q}, \, 2\text{H}, \, {}^{3}\text{J}_{\text{H-H}}\text{=}7.1, \, \text{H-11}) ; \, 3.61 \, (\text{m}, \, 1\text{H}, \, \text{H-3}) ; \, 3.31\text{-}3.03 \, (\text{massif}, \, 3\text{H}, \, \text{H-3/H-4}) ; \, 1.34 \, (\text{t}, \, 3\text{H}, \, {}^{3}\text{J}_{\text{H-H}}\text{=}7.1, \, \text{H-12})$

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{{}^{F}\text{=}285.7, {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}36.4, \text{CF}_3) \text{ ; } 115.1 \text{ (tq, } {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}253.9, {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}37.8, \text{CF}_2) \text{ ; } 114.9 \text{ (C-7) ; } 112.0 \text{ (C-8) ; } 75.0 \text{ (m, C-2) ; } 62.2 \text{ (CH}_2) \text{ ; } 41.1 \text{ (t, } {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}24.1, \text{C-3) ; } 36.2 \text{ (m, C-4) ; } 14.0 \text{ (CH}_3) \text{ (C-7) ; } 112.0 \text{ (C-7)$

 $\frac{{}^{19}\text{F NMR}}{{}^{1}\text{J}_{\text{F-F}}=272.0}, \, {}^{3}\text{J}_{\text{F-H}}=5.7); -121.62 \text{ (dd, 1F, } {}^{1}\text{J}_{\text{F-F}}=272.0, \, {}^{3}\text{J}_{\text{F-H}}=5.7); -121.62 \text{ (dd, 1F, } {}^{1}\text{J}_{\text{F-F}}=272.0, \, {}^{3}\text{J}_{\text{F-H}}=22.9)$

(2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-5-(2-furyl)-3-(pentafluoroethyl)-3,4-dihydro- 2 <i>H</i> -pyrrole-2-carbonitrile	<u>66cac</u>
$\begin{array}{l} C_{11}H_7F_5N_2O\\ MW: 278.18 \text{ g/mol}\\ Yield: 29\%\\ Yellow \text{ solid}\\ Melting \text{ Point}: 97-98^{\circ}C \end{array}$	$rac{1}{6}$ $rac{$

 $\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}}\text{=}3.5, \, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H9}}\text{=}1.6, \, \text{H-9}) \ ; \ 7.03 \ (d, 1\text{H}, \, {}^{3}\text{J}_{\text{H7-H8}}\text{=}3.5, \, \text{H-7}) \ ; \ 6.54 \ (dd, 1\text{H}, \, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}}\text{=}3.5, \, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H9}}\text{=}1.6, \, \text{H-8}) \ ; \ 5.11 \ (d, 1\text{H}, \, {}^{3}\text{J}_{\text{H2-H3}}\text{=}6.4, \, \text{H-2}) \ ; \ 3.54\text{-}3.35 \ (\text{massif}, 2\text{H}, \, \text{H-3/H-4A}) \ ; \ 3.20 \ (m, 1\text{H}, \, \text{H-4B})$

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{117.6 \text{ (CN)}; 116.4 \text{ (C-7)}; 114.4 \text{ (tq, }{}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}=256.0, {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}=38.2, \text{CF}_2); 112.5 \text{ (C-8)}; 61.1 \text{ (m, C-2)}; 44.3 \text{ (t, }{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}=22.0, \text{C-3)}; 36.1 \text{ (m, C-4)}$

 $\frac{{}^{19}\text{F NMR}}{{}^{1}\text{J}_{\text{F-F}}=271.9}, \, {}^{3}\text{J}_{\text{F-H}}=9.8); -121.45 \text{ (dd, 1F, } {}^{1}\text{J}_{\text{F-F}}=271.9, \, {}^{3}\text{J}_{\text{F-H}}=9.8); -121.45 \text{ (dd, 1F, } {}^{3}\text{J}_{\text{F-H}}=9.8); -121.45$

<u>Anal</u> : Calcd for C₁₁H₇F₅N₂O: C (47.49), H (2.54), N (10.07). Found: C (47.57), H (2.37), N (10.35)

(2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)-5-(2-furyl)-3-(pentafluoroethyl)-3,4-dihydro- 2 <i>H</i> -pyrrole-2-carbonitrile	<u>66cac'</u>
$\begin{array}{l} C_{11}H_7F_5N_2O\\ MW: 278.18 \text{ g/mol}\\ Yield: 57\%\\ Orange solid\\ Melting Point: 67-68^{\circ}C \end{array}$	CF ₂ CF ₃ ⁴ ³ ⁵ ⁴ ³ ² ⁷ ⁶ ⁵ ⁷ ⁶ ⁵ ⁷ ⁷ ⁶ ⁵ ⁷ ⁷ ⁷ ⁷ ⁷ ⁷ ⁷ ⁷
$\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}}=3.5, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H9}}=1.6, \text{H-9}) \ ; \ 7.03 \ (\text{d}, 1\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H7-H8}}=3.5, \text{H-7}) \ ; \ 6.54 \ (\text{dd}, 1\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}}=3.5, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H9}}=1.6, \text{H-8}) \ ; \ 5.30 \ (\text{d}, 1\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H2-H3}}=8.5, \text{H-2}) \ ; \ 3.45-3.19 \ (\text{massif}, 3\text{H}, \text{H-3/H}=4\text{A/H-4B})$	
$ \frac{{}^{13}\text{C NMR}: 166.8 \text{ (C-5)}; 147.6 \text{ (C-6)}; 146.7 \text{ (C-9)}; 118.7 \text{ (qt, }{}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}285.9, {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}35.6 \text{, CF}_3); }{116.7 \text{ (C-7)}; 114.8 \text{ (CN)}; 114.0 \text{ (tq, }{}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}256.4, {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}38.2, \text{CF}_2); 112.5 \text{ (C-8)}; 60.0 \text{ (m, C-2)}; 42.0 \text{ (t, }{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}22.0, \text{C-3)}; 35.1 \text{ (m, C-4)} } $	
$\frac{{}^{19}\text{F NMR}}{{}^{11}\text{J}_{\text{F-F}}=274.2, {}^{3}\text{J}_{\text{F-H}}=6.9); -121.15 \text{ (dd, 1F, } {}^{11}\text{J}_{\text{F-F}}=274.2, {}^{3}\text{J}_{\text{F-H}}=19.5); -121.15 \text{ (dd, 1F, } {}^{11}\text{J}_{\text{F-F}}=274.2, {}^{3}\text{J}_{\text{F-H}}=6.9); -121.15 \text{ (dd, 1F, } {}^{3}\text{J}_{\text{F-H}}=6.9); -121.15 \text{ (dd, 1F, } {}^{3}\text{J}_{\text{F-H}}=6.9); $	
<u>Anal</u> : Calcd for $C_{11}H_7F_5N_2O$: C (47.49), H (2.54), N (10.07 (10.22)	7). Found: C (47.33), H (2.79), N

Ethyl (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-5-phenyl-3-(trifluoromethyl)-3,4- dihydro-2 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylate	<u>66aba</u>
$\begin{array}{l} C_{14}H_{14}F_{3}NO_{2} \\ MW: 285.27 \text{ g/mol} \\ Yield: 86\% \\ White solid \\ Melting point: 70-71^{\circ}C \end{array}$	5 N O 7 N O 7 N O 7 N O N
$ \frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{4}\text{J}_{\text{H4A-H2}}\text{=}1.8, \text{H-Ar}) ; 7.52\text{-}7.40 (\text{massif}, 3\text{H}, \text{H-Ar}) ; 5.08 (\text{d}, 1\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H2-H3}}\text{=}4.5, \text{H-2}) ; \\ \frac{{}^{4}\text{J}_{\text{A}30} (\text{m}, 2\text{H}, \text{H-7}) ; 3.57 (\text{m}, 1\text{H}, \text{H-3}) ; 3.44 (\text{ddd}, 1\text{H}, {}^{2}\text{J}_{\text{H4A-H4B}}\text{=}17.4, {}^{3}\text{J}_{\text{H4A-H3}}\text{=}10.0, \\ {}^{4}\text{J}_{\text{H4A-H2}}\text{=}1.8, \text{H-4A}) ; 3.23 (\text{ddd}, 1\text{H}, {}^{2}\text{J}_{\text{H4B-H4A}}\text{=}17.4, {}^{3}\text{J}_{\text{H4B-H3}}\text{=}5.5, {}^{4}\text{J}_{\text{H4B-H2}}\text{=}0.8, \text{H-4B}) ; \\ 1.36 (\text{t}, 3\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H-H}}\text{=}7.2, \text{H-8}) $	
$ \frac{{}^{13}\text{C NMR}}{\text{ortho}}$: 173.9 (C-5) ; 170.9 (C-6) ; 136.3 (C-Ar ipso) ; 132.0 (C-Ar para) ; 129.0 (C-Ar ortho) ; 128.5 (C-Ar meta) ; 127.3 (q, {}^{13}\text{J}_{\text{C-F}}=277.2, CF_3) ; 75.9 (q, { $}^{33}\text{J}_{\text{C-F}}=1.8, C-2$) ; 62.4 (C-7) ; 44.2 (q, {}^{23}\text{J}_{\text{C-F}}=28.5, C-3) ; 37.0 (q, {}^{33}\text{J}_{\text{C-F}}=2.2, C-4) ; 14.5 (C-8)	
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -71.56 (d, 3F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =9.2, CF ₃)	

Exact Mass (M+H) : Calcd: 286.1055. Found: 286.1056

<u>Anal</u> : Calcd for $C_{14}H_{14}F_3NO_2$: C (58.95), H (4.95), N (4.91). Found: C (59.16), H (4.89), N (5.22)

<i>Tert</i> -butyl (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-5-phenyl-3-(trifluoromethyl)-3,4- dihydro-2 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylate	<u>66abb</u>
$\begin{array}{l} C_{16}H_{18}F_{3}NO_{2} \\ MW: 313.32 \text{ g/mol} \\ Yield: 77\% \\ White solid \\ Melting point: 70-71^{\circ}C \end{array}$	CF ₃ 5 N O 8 8
¹ <u>H NMR</u> : 7.87 (m, 2H, H-Ar) ; 7.52-7.40 (massif, 3H, H-Ar) ; 4.95 (m, 1H, H-2) ; 3.50-3.35 (massif, 2H, H-3/H-4A) ; 3.20 (m, 1H, H4-B) ; 1.52 (s, 9H, H-8)	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{\text{ortho or meta}}$; 173.1 (C-5) ; 169.8 (C-6) ; 132.9 (C-Ar ipso) ; 131.4 (C-Ar para) ; 128.6 (C-Ar ortho or meta) ; 128.1 (C-Ar meta or ortho) ; 127.0 (q, ${}^{1}J_{C-F}$ =277.2, CF ₃) ; 82.4 (C-7) ; 76.3 (q, {}^{3}J_{C-F}=1.8, C-2) ; 44.1 (q, ${}^{2}J_{C-F}$ =28.4, C-3) ; 36.6 (q, ${}^{3}J_{C-F}$ =2.2, C-4) ; 27.9 (C-8)	
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -71.50 (d, 3F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =9.2, CF ₃)	
<u>Anal</u> : Calcd for $C_{16}H_{18}F_{3}NO_{2}$: C (61.34), H (5.79), N (4.47) (4.79)). Found: C (61.28), H (5.59), N

<i>Tert</i> -butyl (2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)-5-phenyl-3-(trifluoromethyl)-3,4- dihydro-2 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylate	<u>66abb'</u>
$\begin{array}{l} C_{16}H_{18}F_{3}NO_{2} \\ MW : 313.32 \text{ g/mol} \\ Yield : 10\% \\ White solid \\ Melting point : 111-112^{\circ}C \end{array}$	⁴ ³ ^{CF} ₃ ⁸ ⁶ ⁰ ⁷ / ₈ ⁸
1 H NMR : 7.86 (m, 2H, H-Ar) ; 7.52-7.40 (massif, 3H, H-Ar) ; 5.02 (d, 1H, ³ J _{H2-H3} =8.5, H-2) ; 3.49-3.17 (massif, 3H, H-3/H-4) ; 1.48 (s, 9H, H-8)	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{{}^{3}\text{C} \cdot \text{I74.7 (C-5)}; 167.8 (C-6); 133.2 (C-Ar ipso); 1}{{}^{3}\text{Ortho or meta}); 128.1 (C-Ar meta or ortho); 126.1 (q, {}^{1}\text{J}_{C-F})}{{}^{3}\text{J}_{C-F}=1.1, C-2); 45.8 (q, {}^{2}\text{J}_{C-F}=28.9, C-3); 35.8 (q, {}^{3}\text{J}_{C-F}=2.2)}$	31.6 (C-Ar para) ; 128.7 (C-Ar =277.2, CF ₃) ; 82.5 (C-7) ; 73.6 (q, 2, C-4) ; 27.9 (C-8)

 $\frac{19}{\text{F NMR}}$: -66.39 (d, 3F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =9.2, CF₃)

(2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-5-phenyl-3-(trifluoromethyl)-3,4-dihydro- 2 <i>H</i> -pyrrole-2-carbonitrile	<u>66abc</u>
$\begin{array}{l} C_{12}H_9F_3N_2 \\ MW : 238.21 \text{ g/mol} \\ Yield : 30\% \\ Orange \text{ oil} \end{array}$	CF ₃ ⁴ ³ ^C F ₃ ⁵ ² CN
$\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{; 3.54-3.43} (\text{massif}, 2\text{H}, \text{H-Ar}) ; 7.57-7.43 (\text{massif}, 3\text{H}, \text{H-Ar}) ; 5.11 (\text{bd}, 1\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H2-H3}}\text{=}4.5, \text{H-2}) ; 3.54-3.43 (\text{massif}, 2\text{H}, \text{H-3/H-4A}) ; 3.28 (\text{m}, 1\text{H}, \text{H-4B})$	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{128.3 \text{ (C-Ar meta or ortho) ; } 132.5 \text{ (C-Ar para) ; } 131.8 \text{ (C-Ar ipso) ; } 128.9 \text{ (C-Ar ortho or meta) ; } 128.3 \text{ (C-Ar meta or ortho) ; } 125.9 \text{ (q, } {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}277.5 \text{, } \text{CF}_3\text{) ; } 111.7 \text{ (CN) ; } 61.6 \text{ (q, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.4 \text{, } \text{C-2) ; } 46.5 \text{ (q, } {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}29.1 \text{, } \text{C-3) ; } 36.6 \text{ (q, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.0 \text{, } \text{C-4)}$	
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F - 1.61}}$ (d, 3F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =8.0, CF ₃)	
Exact Mass (M+H) : Calcd: 239.0796. Found: 239.0790	
<u>Anal</u> : Calcd for $C_{12}H_9F_3N_2$: C (60.51), H (3.81), N (11.76). (12.04)	Found: C (60.76), H (3.87), N

(2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)-5-phenyl-3-(trifluoromethyl)-3,4-dihydro- 2 <i>H</i> -pyrrole-2-carbonitrile	<u>66abc'</u>
$\begin{array}{l} C_{12}H_9F_3N_2\\ MW: 238.21 \text{ g/mol}\\ Yield: 56\%\\ Beige solid\\ Melting point: 88-90^{\circ}C \end{array}$	⁴ ³ ^{CF} ³ ² ^{CN}

¹<u>H NMR</u> : 7.83 (m, 2H, H-Ar) ; 7.56-7.42 (massif, 3H, H-Ar) ; 5.25 (bd, 1H, ³J_{H2-H3}=8.7, H-2) ; 3.56-3.35 (massif, 3H, H-3/H-4)

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{128.2 \text{ (C-Ar meta or ortho) ; } 132.4 \text{ (C-Ar para) ; } 131.8 \text{ (C-Ar ipso) ; } 128.9 \text{ (C-Ar ortho or meta) ; } 128.2 \text{ (C-Ar meta or ortho) ; } 125.4 \text{ (q, } {}^{13}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}278.5 \text{, } \text{CF}_3\text{) ; } 111.5 \text{ (CN) ; } 60.5 \text{ (q, } {}^{33}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.1 \text{, } \text{C-2) ; } 34.3 \text{ (q, } {}^{23}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.7 \text{, } \text{C-3) ; } 36.4 \text{ (q, } {}^{33}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.2 \text{, } \text{C-4) }$

 19 F NMR : -66.69 (d, 3F, 3 J_{F-H}=9.2, CF₃)

Exact Mass (M+H) : Calcd: 239.0796. Found: 239.0797

<u>Anal</u> : Calcd for C₁₂H₉F₃N₂: C (60.51), H (3.81), N (11.76). Found: C (60.36), H (3.54), N (11.92)

Ethyl (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-3-[chloro(difluoro)methyl]-5-phenyl- 3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylate	<u>66bba</u>
C ₁₄ H ₁₄ ClF ₂ NO ₂ MW : 301.72 g/mol Yield : 82% White solid Melting point : 68-69°C	5 N O 7 N O 7 N O 7 N O N
$ \frac{{}^{1}\!HNMR}{4.29(m,2H,H-7);3.75(m,1H,H-3);3.46(ddd,1H,{}^{2}\!J_{H4A-H4B}\!=\!17.8,{}^{3}\!J_{H4A-H3}\!=\!10.0,}{{}^{4}\!J_{H4A-H2}\!=\!2.2,H-4A);3.27(ddd,1H,{}^{2}\!J_{H4B-H4A}\!=\!17.8,{}^{3}\!J_{H4B-H3}\!=\!5.8,{}^{4}\!J_{H4B-H2}\!=\!0.8,H-4B);1.35(t,3H,{}^{3}\!J_{H-H}\!=\!7.2,H-8) } $	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{{}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}=292.8, \text{CF}_2) \text{ ; } 173.4 \text{ (C-5) ; } 170.6 \text{ (C-6) ; } 132.8 \text{ (C-Ar ipso) ; } 131.8 \text{ (C-Ar para) ; } 130.2 \text{ (t,} \\ {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}=292.8, \text{CF}_2) \text{ ; } 128.7 \text{ (C-Ar ortho or meta) ; } 128.2 \text{ (C-Ar meta or ortho) ; } 76.5 \text{ (t, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}=1.9, \text{C-2}) \text{ ; } 62.1 \text{ (C-7) ; } 50.6 \text{ (t, } {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}=24.1, \text{C-3}) \text{ ; } 34.0 \text{ (t, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}=2.2, \text{C-4}) \text{ ; } 14.2 \text{ (C-8)}$	
$\frac{19}{\text{F NMR}}$: -55.97 (dd, 1F, $^{2}J_{F-F}$ =164.3, $^{3}J_{F-H}$ =10.9) ; -56.56 ($(dd, 1F, {}^{2}J_{F-F}=164.3, {}^{3}J_{F-H}=11.5)$
Exact Mass (M+H) : Calcd: 302.0759. Found: 302.0755	
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{\text{Exact Mass (M+H)}} : \text{Calcd: 302.0759. Found: 302.0755}$	(dd, 1F, ${}^{2}J_{F-F}=164.3$, ${}^{3}J_{F-H}=11.5$)

<u>Anal</u> : Calcd for C₁₄H₁₄ClF₂NO₂: C (55.73), H (4.68), N (4.64). Found: C (55.90), H (4.78), N (4.81)

Ethyl (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-3-(pentafluoroethyl)- 5-phenyl-3,4- dihydro-2 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylate	<u>66cba</u>
C ₁₅ H ₁₄ F ₅ NO ₂	CF ₂ CF ₃
MW : 335.28 g/mol	CF ₂ CF ₃
Yield : 80%	CF ₂ CF ₃
Yellow solid	0
Melting point : 83-84°C	7

 $\frac{^{1}\text{H NMR}}{^{4}\text{J}_{\text{H4A-H2}}=2.2,\,\text{H-2A})};\,7.52\text{-}7.40\,(\text{massif},\,3\text{H},\,\text{H-Ar});\,5.08\,(\text{d},\,1\text{H},\,{}^{3}\text{J}_{\text{H4-H3}}=6.6,\,\text{H-2});\,3.45\,(\text{dd},\,1\text{H},\,{}^{2}\text{J}_{\text{H4A-H4B}}=17.4,\,{}^{3}\text{J}_{\text{H4A-H3}}=10.1,\,\text{H}_{\text{H4A-H2}}=2.2,\,\text{H-2A});\,3.26\,(\text{dd},\,1\text{H},\,{}^{2}\text{J}_{\text{H4B-H4A}}=17.4,\,{}^{3}\text{J}_{\text{H4B-H3}}=7.5,\,\text{H-2B});\,1.36\,(\text{t},\,3\text{H},\,{}^{3}\text{J}_{\text{H-H}}=7.2,\,\text{H-8})$

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{\text{ortho or meta}}$; 173.2 (C-5) ; 170.7 (C-6) ; 132.7 (C-Ar ipso) ; 131.7 (C-Ar para) ; 128.7 (C-Ar ortho or meta) ; 128.2 (C-Ar meta or ortho) ; 119.1 (qt, ${}^{1}J_{\text{C-F}}$ =285.8, ${}^{2}J_{\text{C-F}}$ =36.4, CF₃) ; 115.3 (tq, ${}^{1}J_{\text{C-F}}$ =254.0, ${}^{2}J_{\text{C-F}}$ =37.5, CF₂) ; 75.1 (m, C-2) ; 62.2 (C-7) ; 41.4 (t, ${}^{2}J_{\text{C-F}}$ =21.7, C-3) ; 36.4 (m, C-4) ; 14.0 (C-8)

 $\frac{{}^{19}\text{F NMR}}{{}^{1}\text{J}_{\text{F-F}}\text{=}271.3}, \, {}^{3}\text{J}_{\text{F-H}}\text{=}13.2) \text{ ; -121.45 (dd, 1F, }{}^{1}\text{J}_{\text{F-F}}\text{=}271.3, \, {}^{3}\text{J}_{\text{F-H}}\text{=}13.2) \text{ ; -121.45 (dd, 1F, }{}^{1}\text{J}_{\text{F-H}}\text{=}13.2) \text{ ; -121.45 (dd, 1F, }{}^{1}\text{J}_{\text{F-F}}\text{=}271.3, \, {}^{3}\text{J}_{\text{F-H}}\text{=}13.2) \text{ ; -121.45 (dd, 1F, }{}^{1}\text{J}_{\text{F-H}}\text{=}13.2) \text{ ; -121.45 (dd, 1F, }{}^{1}\text{J}_{\text{F-F}}\text{=}271.3, \, {}^{3}\text{J}_{\text{F-H}}\text{=}13.2) \text{ ; -121.45 (dd, 1F, }{}^{1}\text{J}_{\text{F-F}}\text{=}271.3, \, {}^{3}\text{J}_{\text{F-H}}\text{=}13.2) \text{ ; -121.45 (dd, 1F, }{}^{1}\text{J}_{\text{F-F}}\text{=}271.3, \, {}^{3}\text{J}_{\text{F-H}}\text{=}13.2) \text{ ; -121.4$

Exact Mass (M+H) : Calcd: 336.1023. Found: 336.1017

<u>Anal</u> : Calcd for $C_{15}H_{14}F_5NO_2$: C (53.74), H (4.21), N (4.18). Found: C (53.48), H (4.38), N (4.50)

Ethyl (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-5-(1-benzofuran-2-yl)-3- (trifluoromethyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylate	<u>66aca</u>
C ₁₆ H ₁₄ F ₃ NO ₃ MW : 325.29 g/mol Yield : 89% Yellow solid Melting point : 97-99°C	9 7 6 5 N 0 15 10 12 12 12 12 14 0 15 16 16 15 16 16 16 16 16 16 16 16

 $\frac{^{1}\text{H NMR}}{^{7}\text{33}(\text{ddd, 1H, }^{3}\text{J}_{\text{H12-H11}}=7.6, \text{H-12}); 7,49 (\text{dd, 1H, }^{3}\text{J}_{\text{H9-H10}}=8.2, \, ^{4}\text{J}_{\text{H19-H11}}=0.6, \text{H-9}); 7,33 (\text{ddd, 1H, }^{3}\text{J}_{\text{H10-H9}}=8.2, \, ^{3}\text{J}_{\text{H10-H11}}=7.3, \, ^{4}\text{J}_{\text{H10-H12}}=1,0, \text{H-10}); 7.20 (\text{ddd, 1H, }^{3}\text{J}_{\text{H11-H12}}=7.6, \, ^{3}\text{J}_{\text{H11-H10}}=7.3, \, ^{4}\text{J}_{\text{H11-H9}}=0.6, \text{H-11}); 7.16 (s, 1H, \text{H-7}); 5.09 (d \text{ large, 1H, }^{3}\text{J}_{\text{H2-H3}}=5.3, \text{H-2}); 4.24 (m, 2H, \text{H-15}); 3.56 (m, 1H, \text{H-2}); 3.38 (\text{ddd, 1H, }^{2}\text{J}_{\text{H4A-H4B}}=17.6, \, ^{3}\text{J}_{\text{H4A-H3}}=10.0, \, ^{4}\text{J}_{\text{H4A-H4B}}=17.6, \, ^{3}\text{J}_{\text{H4A-H4}}=17.6, \, ^{3}\text{J}_{\text{H4A-H4}}=1.1, \text{H-4B}); 1.28 (t, 3H, \, ^{3}\text{J}_{\text{H-H}}=7.1, \text{H-16})$

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{10} : 170.4 \text{ (C-14)}; 165.0 \text{ (C-5)}; 156.0 \text{ (C-13)}; 149.5 \text{ (C-6)}; 127.8 \text{ (C-8)}; 127.5 \text{ (C-10)}; 127.1 \text{ (q, } {}^{13}\text{CF}\text{=}277.4 \text{, CF}_3\text{)}; 124.0 \text{ (C-11)}; 122.6 \text{ (C-12)}; 112.4 \text{ (C-9)}; 111.9 \text{ (C-7)}; 76.2 \text{ (q, } {}^{3}\text{J}_{\text{CF}}\text{=}1.8 \text{, C-2)}; 62.5 \text{ (C-15)}; 44.0 \text{ (q, } {}^{2}\text{J}_{\text{CF}}\text{=}28.7 \text{, C-3)}; 37.0 \text{ (q, } {}^{3}\text{J}_{\text{CF}}\text{=}2.2 \text{, C-4)}; 14.4 \text{ (C-16)}$

 $\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -71.55 (d, 3F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =9.2, CF₃)

Exact Mass (M+H) : Calcd: 326.1004. Found: 326.1003

<u>Anal</u> : Calcd for C₁₆H₁₄F₃NO₃: C (59.08), H (4.34), N (4.80). Found: C (59.14), H (4.56), N (4.90)

Ethyl (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,3a <i>S</i> *)-3-(trifluoromethyl)-3,3a,4,5- tetrahydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>g</i>]indole-2-carboxylate	<u>66ada</u>
$\begin{array}{l} C_{16}H_{16}F_{3}NO_{2} \\ MW: 311.31 \text{ g/mol} \\ Yield: 66\% \\ Orange solid \\ Melting point: 34-36^{\circ}C \end{array}$	$ \begin{array}{c} $

 $\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{4}\text{J}_{\text{H8-H10}}\text{=}1.2, \text{H-8}); 7.32\text{-}7.21 \text{ (massif, 2H, H-9/H-10)}; 7.41 \text{ (td, 1H, }^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}}\text{=}^{3}\text{J}_{\text{H8-H9}}\text{=}7.5, \\ \frac{{}^{4}\text{J}_{\text{H8-H10}}\text{=}1.2, \text{H-8}); 7.32\text{-}7.21 \text{ (massif, 2H, H-9/H-10)}; 4.79 \text{ (dd, 1H, }^{3}\text{J}_{\text{H2-H3}}\text{=}8.0, }^{4}\text{J}_{\text{H2-H4}}\text{=}2.7, \\ \text{H-2}); 4.37 \text{ (dq, 1H, }^{2}\text{J}_{\text{H15A-H15B}}\text{=}10.8, }^{3}\text{J}_{\text{H15A-H16}}\text{=}7.2, \text{H-15A}); 4.31 \text{ (dq, 1H, }^{2}\text{J}_{\text{H15B-H15A}}\text{=}10.8, }^{3}\text{J}_{\text{H15B-H16}}\text{=}7.2, \text{H-15B}); 3.35\text{-}3.17 \text{ (massif, 2H, H-3/H-4)}; 3.16\text{-}2.95 \text{ (massif, 2H, H-12)}; 2.42 \text{ (m, 1H, H-13A)}; 1.89 \text{ (m, 1H, H-13B)}; 1.38 \text{ (t, 3H, }^{3}\text{J}_{\text{H-H}}\text{=}7.2, \text{H-16})$

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{(\text{C-11})\text{ ; } 127.2 \text{ (q, } {}^{13}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}277.2 \text{, } \text{CF}_3)\text{ ; } 127.1 \text{ (C-0) ; } 132.2 \text{ (C-8) ; } 129.24 \text{ (C-10) ; } 129.21 \text{ (C-11) ; } 127.2 \text{ (q, } {}^{13}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}277.2 \text{, } \text{CF}_3)\text{ ; } 127.1 \text{ (C-9) ; } 126.9 \text{ (C-7) ; } 73.9 \text{ (q, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.8 \text{, } \text{C-2) ; } 62.4 \text{ (C-15) ; } 51.2 \text{ (q, } {}^{23}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}27.6 \text{, } \text{C-3) ; } 49.2 \text{ (q, } {}^{33}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.0 \text{, } \text{C-4) ; } 29.9 \text{ (C-12) ; } 29.4 \text{ (C-13) ; } 14.5 \text{ (C-16) }$

 19 F NMR : -68.51 (d, 3F, 3 J_{F-H}=8.0, CF₃)

Exact Mass (M+H) : Calcd: 312.1211. Found: 312.1210

<u>Anal</u> : Calcd for $C_{16}H_{16}F_3NO_2$: C (61.73), H (5.18), N (4.50). Found: C (61.78), H (5.33), N (4.39)

Ethyl (2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *,3a <i>R</i> *)-3-(trifluoromethyl)-3,3a,4,5- tetrahydro-2 <i>H</i> -benzo[g]indole-2-carboxylate	<u>66ada'</u>
$\begin{array}{l} C_{16}H_{16}F_{3}NO_{2} \\ MW: 311.31 \text{ g/mol} \\ Yield: 20\% \\ Orange solid \\ Melting point: 90-93^{\circ}C \end{array}$	$ \begin{array}{c} $

 $\frac{^{1}\text{H NMR}}{^{1}\text{H NMR}} : 8.17 \text{ (dd, 1H, } {^{3}J_{\text{H7-H8}}} = 7.5, \, {^{4}J_{\text{H7-H9}}} = 1.4, \, \text{H-7}); 7.44 \text{ (td, 1H, } {^{3}J_{\text{H8-H7}}} = {^{3}J_{\text{H8-H9}}} = 7.5, \, {^{4}J_{\text{H8-H10}}} = 1.4, \, \text{H-8}); 7.35 - 7.23 \text{ (massif, 2H, H-9/H-10)}; 5.14 \text{ (dd, 1H, } {^{3}J_{\text{H2-H3}}} = 8.5, \, {^{4}J_{\text{H2-H4}}} = 0.8, \, \text{H-2}); 4.23 \text{ (q, 1H, } {^{3}J_{\text{H-H}}} = 7.1, \, \text{H-15}); 3.40 \text{ (m, 1H, H-4)}; 3.18 - 2.92 \text{ (massif, 3H, H-3/H-12)}; 2.45 \text{ (m, 1H, H-13A)}; 1.71 \text{ (m, 1H, H-13B)}; 1.30 \text{ (t, 3H, } {^{3}J_{\text{H-H}}} = 7.1, \, \text{H-16})$

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{10}$: 174.8 (C-5) ; 169.1 (C-14) ; 141.6 (C-6) ; 132.4 (C-8) ;129.3 (C-11) ; 129.2 (C-10) ; 127.2 (C-9) ; 126.9 (C-7) ; 126.3 (q, {}^{1}J_{\text{C-F}}=277.9, \text{CF}_3) ; 71.5 (q, {}^{3}J_{\text{C-F}}=1.3, \text{C-2}) ; 62.1 (C-15) ; 53.0 (q, {}^{2}J_{\text{C-F}}=28.4, \text{C-4}) ; 46.8 (q, {}^{3}J_{\text{C-F}}=1.8, \text{C-4}) ; 29.8 (C-12) ; 29.2 (C-13) ; 14.3 (C-16)

 19 F NMR : -65.68 (d, 3F, 3 J_{F-H}=9.2, CF₃)

Exact Mass (M+H) : Calcd: 312.1211. Found: 312.1206

<u>Anal</u> : Calcd for C₁₆H₁₆F₃NO₂: C (61.73), H (5.18), N (4.50). Found: C (61.91), H (5.11), N (4.59)

Ethyl (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-5-butyl-3-(trifluoromethyl)-3,4- dihydro-2 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylate	<u>66aea</u>
C ₁₂ H ₁₈ F ₃ NO ₂ MW : 265.28 g/mol Yield : 72% Yellow oil	$\begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \end{array} \\ $

 $\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{2}\text{H A-H4B}} : 4.80 \text{ (bd, 1H, }{}^{3}\text{J}_{\text{H2-H3}} = 4.7, \text{H-2} \text{) ; } 4.22 \text{ (m, 2H, H-12) ; } 3.34 \text{ (m, 1H, H-3) ; } 2.90 \text{ (ddd, 1H, }{}^{2}\text{J}_{\text{H4A-H4B}} = 18.0, \, {}^{3}\text{J}_{\text{H4A-H3}} = 10.1, \, {}^{4}\text{J}_{\text{H4A-H2}} = 1.8, \text{ H-4A} \text{) ; } 2.72 \text{ (dd, 1H, }{}^{2}\text{J}_{\text{H4B-H4A}} = 18.0, \, {}^{3}\text{J}_{\text{H4B-H3}} = 5.6, \text{ H-4B} \text{) ; } 2.37 \text{ (t, 2H, }{}^{3}\text{J}_{\text{H6-H7}} = 7.6, \text{ H-6} \text{) ; } 1.59 \text{ (m, 2H, H-7) ; } 1.40 \text{-} 1.18 \text{ (massif, 5H, H-8/H-13) ; } 0.92 \text{ (t, 3H, }{}^{3}\text{J}_{\text{H9-H8}} = 7.2, \text{ H-9} \text{) }$

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{62.0 \text{ (C-12) ; 43.7 (q, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}=28.4, \text{ C-3) ; 126.9 (q, }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}=277.2, \text{ CF}_3) \text{ ; 75.1 (q, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}=1.6, \text{ C-2) ; 62.0 (C-12) ; 43.7 (q, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}=28.4, \text{ C-3) ; 38.7 (q, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}=1.6, \text{ C-4) ; 33.2 (C-6) ; 28.4 (C-7) ; 22.4 (C-8) ; 14.1 (C-13) ; 13.8 (C-9) }$

 19 F NMR : -71.86 (d, 3F, 3 J_{F-H}=9.2, CF₃)

<u>Anal</u> : Calcd for C₁₂H₁₈F₃NO₂: C (54.33), H (6.84), N (5.28). Found: C (54.19), H (7.09), N (5.56)

Ethyl (2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-5-hexyl-3-(trifluoromethyl)-3,4- dihydro-2 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylate	<u>66afa</u>
C ₁₄ H ₂₂ F ₃ NO ₂ MW : 293.33 g/mol Yield : 70% Yellow oil	$11 \qquad 9 \qquad 7 \qquad CF_3 \qquad 14 \qquad 14 \qquad 0 \qquad 13 \qquad 0 \qquad 13 \qquad 0 \qquad 13 \qquad 0 \qquad $
$\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{(\text{dd}, 1\text{H}, {}^{2}\text{J}_{\text{H4A-H4B}} = 18.0, {}^{3}\text{J}_{\text{H2-H3}} = 4.8, \text{H-2}) ; 4.25 \text{ (m, 2H, H-12)} ; 3.37 \text{ (m, 1H, H-3)} ; 2.94 \text{ (ddd, 1H, } {}^{2}\text{J}_{\text{H4A-H4B}} = 18.0, {}^{3}\text{J}_{\text{H4A-H3}} = 10.1, {}^{4}\text{J}_{\text{H4A-H2}} = 1.9, \text{H-4A}) ; 2.75 \text{ (dd, 1H, } {}^{2}\text{J}_{\text{H4B-H4A}} = 18.0, {}^{3}\text{J}_{\text{H4B-H3}} = 5.8, \text{H-4B}) ; 2.40 \text{ (t, 2H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H6-H7}} = 7.7, \text{H-6}) ; 1.60 \text{ (m, 2H, H-7)} ; 1.35 - 1.23 \text{ (massif, 9H, H-8/H-9/H-10/H-14)} ; 0.92 \text{ (t, 3H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H9-H8}} = 7.2, \text{H-11})$	
$ \frac{{}^{13}\text{C NMR}}{62.0 \text{ (C-13)}; 43.7 \text{ (q, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}=28.3, \text{C-3)}; 126.9 \text{ (q, }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}=275.4, \text{CF}_3\text{)}; 75.1 \text{ (q, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}=0.9, \text{C-2)}; \\ \frac{62.0 \text{ (C-13)}; 43.7 \text{ (q, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}=28.3, \text{C-3)}; 38.8 \text{ (q, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}=1.9, \text{C-4)}; 33.5 \text{ (C-6)}; 31.5 \text{ (C-9)}; 29.0 \text{ (C-8)}; 26.3 \text{ (C-7)}; 22.6 \text{ (C-10)}; 14.1 \text{ (C-14)}; 13.8 \text{ (C-11)} $	
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -71.84 (d, 3F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =9.4, CF ₃)	
Anal : Calcd for C ₁₄ H ₂₂ F ₃ NO ₂ : C (57.33), H (7.56), N (4.78). Found: C (57.47), H (7.69), N

(4.94)

IV. Preparation of β -fluoroalkyl pyrroles <u>67</u>

General procedure (Method A):

To a solution of Δ^1 -pyrroline <u>66</u> (1 eq.) in CH₂Cl₂ (1 mL per mmole) was added 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ, 1.01 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. for 1 h, then heated at 55°C overnight after addition of 1 eq. of acetic acid. Finally, after filtration of the mixture and evaporation of the filtrate in vacuo, flash chromatography over silica gel afforded the corresponding pure pyrrole <u>67</u>.

General procedure (Method B):

To a solution of Δ^1 -pyrroline <u>66</u> (1 eq.) in THF (2 mL per mmole) was added 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ, 1.01 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. for 1 h, then an aqueous solution of NaOH (1N) (2 eq.) was carefully added and the resulting dark solution was stirred at r.t. for 3 h. After addition of an aqueous solution of HCl (1N) (2 eq.), the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (x3), the organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Pure pyrroles <u>67</u> were isolated after purification by flash chromatography over silica gel.

General procedure (Method C):

To a solution of Δ^1 -pyrroline <u>66</u> (1 eq.) in CH₂Cl₂ (5 mL per mmole) were sequentially added at 0°C DBU (2 eq.) and bromotrichloromethane (4 eq.). After stirring at r.t. overnight, a saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (x2). The organic layers were combined, washed with brine (x1), dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Pure pyrroles <u>67</u> were isolated after purification by flash chromatography over silica gel.



Ethyl 5-(2-furyl)-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-2- carboxylate	<u>67aaa</u>
C ₁₂ H ₁₀ F ₃ NO ₃ MW : 273.21 g/mol Yield : 60% (method A) or 84% (method B) White solid Melting point : 75-77°C	$\overset{7}{\overset{6}{\overset{5}{\overset{5}{\overset{7}{\overset{7}{\overset{7}{\overset{7}{\overset{7}{7$
$\frac{{}^{1}\!H\ NMR}{{}^{NH}\!=\!3.0,H\!-\!4)}; 6.62(dd,1H,{}^{3}\!J_{H7-H8}\!=\!3.4,{}^{4}\!J_{H7-H9}\!=\!0.8,H\!-\!7); 6.47(dd,1H,{}^{3}\!J_{H8-H7}\!=\!3.4,{}^{3}\!J_{H8-H7}\!=\!3.$	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{\text{; 159.9 (C-10) ; 145.7 (C-6) ; 142.5 (C-9) ; 126.7 (C-5) ; 122.6 (q, {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}267.7, CF_3)}{\text{; 120.3 (q, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}38.2, C-3) ; 120.1 (q, {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}3.3, C-2) ; 111.9 (C-8) ; 106.8 (q, {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}4.2, C-4) ; 106.6 (C-7) ; 61.6 (C-11) ; 14.1 (C-12)}$	
¹⁹ <u>F NMR</u> : -58.10 (s, 3F, CF ₃)	
Exact Mass (M+H) : Calcd: 274.0691. Found: 274.0684	

<u>Anal</u> : Calcd for $C_{12}H_{10}F_3NO_3$: C (52.75), H (3.69), N (5.13). Found: C (53.00), H (3.78), N (4.99)

<i>Tert</i> -butyl 5-(2-furyl)-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-2- carboxylate	<u>67aab</u>
$\begin{array}{l} C_{14}H_{14}F_{3}NO_{3}\\ MW: 301.27 \text{ g/mol}\\ Yield: 90\% \text{ (method B)}\\ White solid\\ Melting point: 79-81^{\circ}C \end{array}$	$ \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c}$
$\frac{{}^{1}\!HNMR}{{}^{NH}\!=\!3.0,H\!-\!4);6.55(dd,1H,{}^{3}\!J_{H7}\!-\!H8}\!=\!3.6,{}^{4}\!J_{H7}\!-\!H9}\!=\!0.6,H\!-\!7);6.47(dd,1H,{}^{3}\!J_{H8}\!-\!H7}\!=\!3.6,{}^{3}\!J_{H8}\!-\!H9}\!=\!1.8,H\!-\!8);1.58(s,9H,H\!-\!12)$	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{;\ 121.8\ (q,\ {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}3.3,\ \text{C-2})\ ;\ 145.7\ (\text{C-6})\ ;\ 142.4\ (\text{C-9})\ ;\ 126.0\ (\text{C-5})\ ;\ 122.7\ (q,\ {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}265.8,\ \text{CF}_3)}{;\ 121.8\ (q,\ {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}3.3,\ \text{C-2})\ ;\ 119.5\ (q,\ {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}37.7,\ \text{C-3})\ ;\ 111.9\ (\text{C-8})\ ;\ 108.5\ (q,\ {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}4.3,\ \text{C-4})\ ;\ 106.3\ (\text{C-7})\ ;\ 82.9\ (\text{C-11})\ ;\ 28.2\ (\text{C-12})$	
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F - 57.84}}$ (s, 3F, CF ₃)	
<u>Anal</u> : Calcd for $C_{14}H_{14}F_3NO_3$: C (52.82), H (4.68), N (4.65) (6.03)). Found: C (53.10), H (4.80), N

5-(2-furyl)-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-2- carbonitrile	<u>67aac</u>
$\begin{array}{l} C_{10}H_5F_3N_2O\\ MW: 226.16 \text{ g/mol}\\ Yield: 52\%(\text{method A}) \text{ or } 83\% \text{ (method B})\\ White solid\\ Melting \text{ point}: 153-155^{\circ}C \end{array}$	⁴ ⁴ ³ ⁴ ² ² ² ² ² ² ² ² ² ³
$\frac{{}^{1}\text{H NMR (Acetone D6)} : 12.38 \text{ (bs, 1H, NH)} ; 7.69 \text{ (dd, 1H, }^{3}\text{J}_{\text{H9-H8}} = 1.8, {}^{4}\text{J}_{\text{H9-H7}} = 0.6, \text{H-9}) ; \\ 6.92 \text{ (dd, 1H, }^{3}\text{J}_{\text{H7-H8}} = 3.6, {}^{4}\text{J}_{\text{H7-H9}} = 0.6, \text{H-7}) ; 6.89 \text{ (bs, 1H, H-4)} ; 6.61 \text{ (dd, 1H, }^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}} = 3.6, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H9}} = 1.8, \text{H-8}) $	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR (Acetone D6)}: 145.8 (C-6); 143.9 (C-9); 129.9 (C-5); 124.3 (q, {}^{2}\text{J}_{C-F}=37.5, C-3);}{122.9 (q, {}^{1}\text{J}_{C-F}=267.1, CF_3); 112.6 (C-8); 111.6 (q, {}^{4}\text{J}_{C-F}=1.1, CN); 108.1 (C-7); 105.0 (q, {}^{3}\text{J}_{C-F}=2.9, C-4); 100.5 (q, {}^{3}\text{J}_{C-F}=3.7, C-2)$	
$\frac{^{19}\text{F NMR (Acetone D6)}}{^{19}\text{C}}$: -59.22 (s, 3F, CF ₃)	
Exact Mass (M+H) : Calcd: 227.0432. Found: 227.0426	
<u>Anal</u> : Calcd for C ₁₀ H ₅ F ₃ N ₂ O: C (53.11), H (2.23), N (12.39). Found: C (53.02), H (2.01), N (12.11)	

Ethyl 3-[chloro(difluoro)methyl]-5-(2-furyl)-1 <i>H</i> - pyrrole-2-carboxylate	<u>67baa</u>
$\begin{array}{l} C_{12}H_{10}ClF_{2}NO_{3}\\ MW: 289.67 \text{ g/mol}\\ Yield: 56\% \text{ (method A)}\\ Beige \text{ solid}\\ Melting \text{ point}: 81-82^{\circ}C \end{array}$	$\mathbb{R}^{7}_{9} = \mathbb{O}^{4}_{H} = \mathbb{O}^{4}_{10} = \mathbb{O}^{12}_{11}$
$ \frac{{}^{1}\!H\ NMR}{{}^{NH}\!=\!3.0,H\!-\!4)\ ;\ 6.63\ (dd,1H,{}^{3}\!J_{H7-H8}\!=\!3.4,{}^{4}\!J_{H7-H9}\!=\!0.8,H\!-\!7)\ ;\ 6.45\ (dd,1H,{}^{3}\!J_{H8-H7}\!=\!3.4,{}^{3}\!J_{H8-H7$	
$ \frac{{}^{13}\text{C NMR}}{123.7 \text{ (t, }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}285.7, \text{CF}_2) \text{ ; } 145.6 \text{ (C-6) ; } 142.5 \text{ (C-9) ; } 126.4 \text{ (C-5) ; } 126.3 \text{ (t, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}31.8, \text{C-3) ; } 123.7 \text{ (t, }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}285.7, \text{CF}_2) \text{ ; } 119.1 \text{ (t, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}3.8, \text{C-2) ; } 111.9 \text{ (C-8) ; } 106.6 \text{ (C-7) ; } 106.1 \text{ (t, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}5.5, \text{C-4) ; } 61.7 \text{ (C-11) ; } 14.1 \text{ (C-12)} $	
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -43.55 (s, 2F, CF ₂)	
Anal : Calcd for C ₁₂ H ₁₀ ClF ₂ NO ₃ : C (49.76), H (3.48), N (4.9)	84). Found: C (49.92), H (3.67), N

(4.99)

3-[chloro(difluoro)methyl]-5-(2-furyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-2- carbonitrile	<u>67bac</u>
C ₁₀ H ₅ ClF ₂ N ₂ O MW : 242.61 g/mol Yield : 40%(method A) Green solid Melting point : 135-140°C	$ \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \end{array}\\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\$

 $\frac{{}^{1}\!H\,NMR}{7}$: 9.35 (bs, 1H, NH) ; 7.47 (d, 1H, ${}^{3}\!J_{H9-H8}$ =1.9, H-9) ; 6.65-6.62 (massif, 2H, H-4/H-7) ; 6.51 (dd, 1H, ${}^{3}\!J_{H8-H7}$ =3.6, ${}^{3}\!J_{H8-H9}$ =1.8, H-8)

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{{}^{F}\text{=}285.4,\,\text{CF}_2)\ ;\ 112.2\ (\text{CN})\ ;\ 112.1\ (\text{C-8})\ ;\ 107.5\ (\text{C-7})\ ;\ 104.5\ (\text{t},\ {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}3.8,\,\text{C-4})\ ;\ 98.1\ (\text{t},\ {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}3.8,\,\text{C-4})\ ;\ 98.1\ (\text{t},\ {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}3.8,\,\text{C-2}) }$

 19 F NMR : -43.54 (s, 2F, CF₂)

<u>Anal</u> : Calcd for C₁₀H₅ClF₂N₂O: C (49.51), H (2.08), N (11.55). Found: C (49.69), H (1.96), N (11.78)

Ethyl 5-(2-furyl)-3-(pentafluoroethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-2- carboxylate	<u>67caa</u>
C ₁₃ H ₁₀ F ₅ NO ₃ MW : 323.22 g/mol Yield : 52% (method A) or 92% (method B) Beige solid Melting point : 66-68°C	$\overset{4 3}{\overset{4 3}{\overset{7 6 5}{\overset{7 6 5 0 12}{\overset{10 0 11}{\overset{12 10 0 11}{\overset{12 10 0 11}{\overset{12 10 0 11}{\overset{12 0 0 0 0 11}{\overset{12 0 0 0 0 11}{12 0 0 0 0 0 0 0 0 0 $
$\frac{{}^{1}\!H\ NMR}{{}^{NH}\!=\!3.0,H\!-\!4)\ ;\ 6.63\ (dd,\ 1H,\ {}^{3}\!J_{H7-H8}\!=\!3.5,\ {}^{3}\!J_{H7-H9}\!=\!0.8,H\!-\!7)\ ;\ 6.46\ (dd,\ 1H,\ {}^{3}\!J_{H8-H7}\!=\!3.5,\ {}^{3}\!$	
$ \frac{{}^{13}\text{C NMR}}{{}^{11}\text{J}_{\text{C-F}}=286.5, {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}=39.2, \text{CF}_3) \text{ ; } 142.5 \text{ (C-9) ; } 127.1 \text{ (C-5) ; } 121.2 \text{ (t, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}=3.3, \text{C-2) ; } \\ \overline{119.4 \text{ (qt, } }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}=286.5, {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}=39.2, \text{CF}_3) \text{ ; } 117.5 \text{ (t, } {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}=28.5, \text{C-3) ; } 112.3 \text{ (tq, } {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}=251.6, {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}=39.2, \text{CF}_2) \text{ ; } 111.9 \text{ (C-8) ; } 108.0 \text{ (tq, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}=3.3, {}^{4}\text{J}_{\text{C-F}}=1.1, \text{C-4) ; } 106.7 \text{ (C-7) ; } 61.7 \text{ (C-11) ; } \\ 14.0 \text{ (C-12)} $	
<u>¹⁹F NMR</u> : -84.57 (t, 3F, ³ J _{F-F} =2.4, CF ₃) ; -107.53 (q, 2F, ³ J _{F-F} =2.4, CF ₂)	
<u>Anal</u> : Calcd for $C_{13}H_{10}F_5NO_3$: C (48.31), H (3.12), N (4.33). Found: C (47.94), H (2.94), N (4.53)	

5-(2-furyl)-3-(pentafluoroethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-2- carbonitrile	<u>67cac</u>	
$\begin{array}{l} C_{11}H_5F_5N_2O\\ MW: 276.17 \text{ g/mol}\\ Yield: 82\% \text{ (method B)}\\ Beige \text{ solid}\\ Melting \text{ point}: 143-145^{\circ}C \end{array}$	$rac{1}{6}$ $rac{$	
$\frac{{}^{1}\text{H NMR (Acetone D6)}}{{}^{3}\text{J}_{\text{H7-H8}}=3.4, \text{H-7})}; 6.87 \text{ (bs, 1H, NH)}; 7.69 \text{ (d, 1H, }{}^{3}\text{J}_{\text{H9-H8}}=1.8, \text{H-9}); 6.94 \text{ (d, 1H, }{}^{3}\text{J}_{\text{H7-H8}}=3.4, \text{H-7}); 6.87 \text{ (s, 1H, H-4)}; 6.61 \text{ (dd, 1H, }{}^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}}=3.4, ^{3}\text{J}_{\text{H8-H9}}=1.8, \text{H-8})$		
$ \frac{{}^{13}\text{C NMR (Acetone D6)}}{{}^{12}\text{C} \cdot \text{F}^{=285.4, ^2}\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 39.5, \text{CF}_3) \ ; \ 144.2 \ (\text{C}-9) \ ; \ 130.5 \ (\text{C}-5) \ ; \ 122.0 \ (\text{t}, ^2\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 28.0, \text{C}-3) \ ; \ 120.0 \ (\text{qt}, ^1\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 285.4, ^2\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 39.5, \text{CF}_3) \ ; \ 112.85 \ (\text{tq}, ^1\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 250.8, ^2\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 39.5, \text{CF}_2) \ ; \ 112.82 \ (\text{C}-8) \ ; \ 111.9 \ (\text{CN}) \ ; \ 108.5 \ (\text{C}-7) \ ; \ 106.3 \ (\text{tq}, ^3\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 5.2, ^4\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 1.0, \ \text{C}-4) \ ; \ 102.0 \ (\text{t}, ^3\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 5.2, \ \text{C}-2) \ } $		
$\frac{^{19}\text{F NMR (Acetone D6)}}{^{19}\text{E - 86.49 (t, 3F, }^{3}\text{J}_{\text{F-F}}=2.7, \text{CF}_3); -111.51 (q, 2F, {}^{3}\text{J}_{\text{F-F}}=2.7, \text{CF}_2)}$		
<u>Anal</u> : Calcd for $C_{11}H_5F_5N_2O$: C (47.84), H (1.82), N (10.14). Found: C (47.90), H (2.09), N (10.25)		

Ethyl 5-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-2- carboxylate	<u>67aba</u>
$\begin{array}{l} C_{14}H_{12}F_{3}NO_{2} \\ MW: 283.25 \text{ g/mol} \\ Yield: 70\% \text{ (method A) or 85\% (method B) or 86\% \\ (method C) \\ White solid \\ Melting point: 98-100^{\circ}C \end{array}$	5 N O 7 N O 7 N O 7 N O N O N O N O N O

 $\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{1}\text{H},{}^{4}\text{J}_{\text{H4-NH}}=2.8,\,\text{H-4})};\,4.36\,(\text{q},\,2\text{H},{}^{3}\text{J}_{\text{H-H}}=7.1,\,\text{H-7});\,1.38\,(\text{t},\,3\text{H},{}^{3}\text{J}_{\text{H-H}}=7.1,\,\text{H-8})$

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{\text{para}}$: 160.1 (C-6) ; 135.3 (C-5) ; 130.3 (C-Ar ipso) ; 129.2 (C-Ar ortho) ; 128.6 (C-Ar para) ; 125.3 (C-Ar meta) ; 122.6 (q, ${}^{13}\text{J}_{\text{C-F}}$ =267.5, CF₃) ; 121.0 (q, ${}^{33}\text{J}_{\text{C-F}}$ =3.3, C-2) ; 120.3 (q, ${}^{23}\text{J}_{\text{C-F}}$ =38.2, C-3) ; 108.1 (q, ${}^{33}\text{J}_{\text{C-F}}$ =4.2, C-4) ; 61.7 (C-7) ; 14.1 (C-8)

¹⁹F NMR : -57.98 (s, 3F, CF₃)

Exact Mass (M+H) : Calcd: 284.0898. Found: 284.0895

<u>Anal</u> : Calcd for C₁₄H₁₂F₃NO₂: C (59.37), H (4.27), N (4.94). Found: C (59.49), H (4.04), N (5.03)

<i>Tert</i> -butyl 5-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylate	<u>67abb</u>	
$\begin{array}{l} C_{16}H_{16}F_{3}NO_{2} \\ MW: 311.31 \text{ g/mol} \\ Yield: 61\%(\text{method A}) \text{ or } 85\% \text{ (method B)} \\ White solid \\ Melting point: 103-104^{\circ}C \end{array}$	CF ₃ 5 N H O 8	
$\frac{{}^{1}\text{H NMR} : 9.59 \text{ (bs, 1H, NH) ; 7.52 (m, 2H, H-Ar) ; 7.45-7.31 (massif, 3H, H-Ar) ; 6.75 (d, 1H, {}^{4}\text{J}_{\text{H4-NH}}\text{=}3.0, \text{H-4}) ; 1.58 (s, 9H, \text{H-8})}$		
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{\text{para}}: 159.7 \text{ (C-6)}; 134.7 \text{ (C-5)}; 130.4 \text{ (C-Ar ipso)}; 129.3 \text{ (C-Ar ortho)}; 128.4 \text{ (C-Ar para)}; 125.1 \text{ (C-Ar meta)}; 122.8 \text{ (q, }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}267.5, \text{CF}_3\text{)}; 122.4 \text{ (q, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}3.5, \text{C-2)}; 119.6 \text{ (q, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}37.7, \text{C-3)}; 107.6 \text{ (q, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}4.2, \text{C-4)}; 82.9 \text{ (C-7)}; 28.2 \text{ (C-8)}$		
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -57.70 (s, 3F, CF ₃)		

<u>Anal</u> : Calcd for $C_{16}H_{16}F_3NO_2$: C (61.73), H (5.18), N (4.50). Found: C (61.88), H (5.44), N (4.69)

5-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-2-carbonitrile	<u>67abc</u>
$\begin{array}{l} C_{12}H_7F_3N_2\\ MW: 236.20 \text{ g/mol}\\ \text{Yield}: 77\%(\text{method A})\\ \text{White solid}\\ \text{Melting point}: 181\text{-}183^{\circ}\text{C} \end{array}$	⁴ ³ ⁴ ³ ² ² ² ² ² ² ² ²
1 <u>H NMR</u> : 9.61 (bs, 1H, NH) ; 7.55-7.41 (massif, 5H, H-Ar) ; 6.75 (d, 1H, 4 J _{H4-NH} =2.6, H-4)	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{125.8 \text{ (q, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}37.9 \text{, C-3) ; } 129.5 \text{ (C-Ar ortho) ; } 129.38 \text{ (C-Ar para) ; } 129.33 \text{ (C-5) ; } 125.8 \text{ (q, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}37.9 \text{, C-3) ; } 125.2 \text{ (C-Ar meta) ; } 121.9 \text{ (q, }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}268.2 \text{, CF}_3 \text{) ; } 112.4 \text{ (q, }^{4}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.1 \text{, CN) ; } 105.7 \text{ (q, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.9 \text{, C-4} \text{) ; } 99.5 \text{ (q, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}3.8 \text{, C-2} \text{)}$	
$\frac{19}{19}$ F NMR : -58.95 (s, 3F, CF ₃)	
Exact Mass (M+H) : Calcd: 284.0898. Found: 284.0895	
Anal : Calcd for C ₁₂ H ₇ F ₃ N ₂ : C (61.02), H (2.99), N (11.86). Found: C (61.21), H (3.19), N	

(12.05)

Ethyl 3-[chloro(difluoro)methyl]-5-phenyl-1 <i>H</i> -pyrrole- 2-carboxylate	<u>67bba</u>	
C ₁₄ H ₁₂ ClF ₂ NO ₂ MW : 299.71 g/mol Yield : 78% (method A) White solid Melting point : 88-90°C	$ \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \end{array}\\ \end{array}\\ \end{array}\\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array}\\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array}\\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array}\\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\$	
$\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{1\text{H}, {}^{4}\text{J}_{\text{H4-NH}}=3.0, \text{H-4})}; 4.39 \text{ (q, 2H, }{}^{3}\text{J}_{\text{H-H}}=7.2, \text{H-7}); 1.38 \text{ (t, 3H, }{}^{3}\text{J}_{\text{H-H}}=7.2, \text{H-8})$		
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{\text{para}}$: 160.5 (C-6) ; 135.2 (C-5) ; 130.3 (C-Ar ipso) ; 129.0 (C-Ar ortho) ; 128.5 (C-Ar para) ; 126.4 (t, ${}^{2}J_{\text{C-F}}$ =31.6, C-3) ; 125.4 (C-Ar meta) ; 123.9 (t, ${}^{1}J_{\text{C-F}}$ =285.4, CF ₂) ; 120.0 (t, ${}^{3}J_{\text{C-F}}$ =3.8, C-2) ; 107.2 (t, ${}^{3}J_{\text{C-F}}$ =5.2, C-4) ; 61.8 (C-7) ; 14.1 (C-8)		
¹⁹ <u>F NMR</u> : -43.27 (s, 2F, CF ₂)		
<u>Anal</u> : Calcd for $C_{14}H_{12}ClF_2NO_2$: C (56.11), H (4.04), N (4.67) Found: C (56.38), H (4.15), N (4.43)		

Ethyl 3-(pentafluoroethyl)-5-phenyl-1 <i>H</i> -pyrrole-2- carboxylate	<u>67cba</u>
$\begin{array}{l} C_{15}H_{12}F_5NO_2\\ MW: 333.26 \text{ g/mol}\\ Yield: 80\%\\ White solid\\ Melting point: 100-103^{\circ}C \end{array}$	$ \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \end{array}\\ \end{array}\\ \end{array}\\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array}\\ \begin{array}{c} \end{array}\\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array}$ } \\ \begin{array}{c} \end{array} } \\ \end{array} } \\ \end{array} } \\ \end{array} } \\ CF_2CF_3 $ \\ \end{array}$ } \\ \end{array} } \\ \end{array} } \\ \end{array} } \\ } \\ } \\ \end{array} } \\ } \\
$\frac{{}^{1}\!H\ NMR}{6.76\ (d,\ 1H,\ {}^{4}\!J_{H-NH}\!\!=\!\!3.0,\ H\!\!-\!\!4)\ ;\ 4.36\ (q,\ 2H,\ {}^{3}\!J_{H-H}\!\!=\!\!7.2,\ H\!\!-\!7)\ ;\ 1.37\ (t,\ 3H,\ {}^{3}\!J_{H-H}\!\!=\!\!7.2,\ H\!\!-\!8)}$	
$ \frac{{}^{13}\text{C NMR}}{ \text{para}\rangle; 125.3} (\text{C-6}); 135.8 (\text{C-5}); 130.2 (\text{C-Ar ipso}); 129.2 (\text{C-Ar ortho}); 128.7 (\text{C-Ar para}); 125.3 (\text{C-Ar meta}); 121.8 (t, {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}=3.6, \text{C-2}); 119.4 (qt, {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}=286.5, {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}=39.1, \text{CF}_3); \\ 117.6 (t, {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}=28.6, \text{C-3}); 112.4 (tq, {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}=251.3, {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}=39.1, \text{CF}_3); 109.1 (tq, {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}=6.6, {}^{4}\text{J}_{\text{C-F}}=1.1, \text{C-4}); 61.8 (\text{C-7}); 14.0 (\text{C-8}) $	
$\frac{{}^{19}\text{F NMR}}{-}:-84.52 \text{ (t, 3F, }{}^{3}\text{J}_{\text{F-F}}=2.3, \text{CF}_{3}\text{)};-107.36 \text{ (q, 2F, }{}^{3}\text{J}_{\text{F-F}}=2.3, \text{CF}_{2}\text{)}$	

<u>Anal</u>: Calcd for $C_{15}H_{12}F_5NO_2$: C (54.06), H (3.63), N (4.20). Found: C (54.31), H (3.24), N (4.48)

Ethyl 5-(1-benzofuran-2-yl)-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> - pyrrole-2-carboxylate	<u>67aca</u>
$\begin{array}{l} C_{16}H_{12}F_{3}NO_{3}\\ MW: 323.27 \text{ g/mol}\\ Yield: 70\% \text{ (method A)}\\ White solid\\ Melting point: 175-177^{\circ}C \end{array}$	$\begin{array}{c} & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & $

 $\frac{{}^{1}\text{H NMR (DMSO D6)}}{{}^{1}\text{H NH (DMSO D6)}}: 13.31 \text{ (bs, 1H, NH)}; 7.69 \text{ (bd, 1H, }{}^{3}\text{J}_{\text{H-H}}\text{=}7.7, \text{H-9 or H-12)}; 7.60 \text{ (bd, 1H, }{}^{3}\text{J}_{\text{H-H}}\text{=}8.1, \text{H-12 or H-9)}; 7.53 \text{ (s, 1H, H-7)}; 7.38\text{-}7.25 \text{ (massif, 2H, H-10/H-11)}; 7.01 \text{ (s, 1H, H-4)}; 4.34 \text{ (q, 2H, }{}^{3}\text{J}_{\text{H15-H16}}\text{=}7.1, \text{H-15}); 1.32 \text{ (t, 3H, }{}^{3}\text{J}_{\text{H16-H15}}\text{=}7.1, \text{H-16})$

¹⁹F NMR (DMSO D6) : -56.25 (s, 3F, CF₃)

Exact Mass (M+H) : Calcd: 324.0848. Found: 324.0836

<u>Anal</u> : Calcd for C₁₆H₁₂F₃NO₃: C (59.45), H (3.74), N (4.33). Found: C (59.58), H (3.76), N (4.68)

Ethyl 3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -benzo[g]indole-2- carboxylate	<u>67ada</u>
C ₁₆ H ₁₂ F ₃ NO ₂ MW : 307.27 g/mol Yield : 56% (method A with 2 eq. DDQ) White solid Melting point : 185-187°C	$HN = \begin{bmatrix} 0 & 15 \\ 14 & 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 15 & 16 \\ 14 & 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 16 & 16 \\ 16 & 16 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} $
$\frac{{}^{1}\text{H NMR (Acetone D6)} : 12.35 \text{ (bs, 1H, NH)} ; 8.71 \text{ (d, 1H, }{}^{3}\text{J}_{\text{H10-H9}}\text{=}7.9, \text{H-10)} ; 8.06 \text{ (dd, 1H, }}{}^{3}\text{J}_{\text{H7-H8}}\text{=}7.3, {}^{4}\text{J}_{\text{H7-H9}}\text{=}1.3, \text{H-7}) ; 7.92 \text{ (dd, 1H, }{}^{3}\text{J}_{\text{H13-H12}}\text{=}9.0, {}^{4}\text{J}_{\text{H-H}}\text{=}1.3, \text{H-13}) ; 7.77 \text{ (d, 1H, }}{}^{3}\text{J}_{\text{H12-H13}}\text{=}9.0, \text{H-12}) ; 7.67 \text{ (massif, 2H, H-8/H-9)} ; 4.49 \text{ (q, 2H, }{}^{3}\text{J}_{\text{H15-H16}}\text{=}7.1, \text{H-15}) ; 1.44 \text{ (t, 3H, }{}^{3}\text{J}_{\text{H16-H15}}\text{=}7.1, \text{H-16})}$	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR (Acetone D6)}}{; 127.6 (C-8 \text{ or } C-9) ; 127.2 (C-9 \text{ or } C-8) ; 126.0 (q, {}^{3}\text{J}_{C-F}=3. CF_3) ; 125.0 (C-12) ; 122.8 (C-6) ; 122.5 (C-10) ; 122.2 (q, T)=0}$	(C-11); 132.2 (C-5); 129.6 (C-7) 8, C-4); 125.3 (q, ${}^{1}J_{C-F}=267.7$, ${}^{3}J_{C-F}=1.8$, C-2); 120.0 (q, ${}^{4}J_{C-F}=1.8$)

¹⁹F NMR (Aceton<u>e D6)</u> : -54.27 (s, 3F, CF₃)

Exact Mass (M+H) : Calcd: 284.0898. Found: 284.0895

 $_{\rm F}$ =3.8, C-13); 111.2 (q, $^{2}J_{\rm C-F}$ =36.7, C-3); 62.3 (C-15); 14.4 (C-16)

<u>Anal</u> : Calcd for $C_{16}H_{12}F_3NO_2$: C (62.54), H (3.94), N (4.56). Found: C (62.42), H (3.96), N (4.60)

Ethyl 5-hexyl-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-2- carboxylate	<u>67afa</u>	
$\begin{array}{l} C_{14}H_{20}F_{3}NO_{2} \\ MW: 291.32 \text{ g/mol} \\ Yield: 70\% \text{ (method C)} \\ White solid \\ Melting point: 50-52^{\circ}C \end{array}$	$ \begin{array}{c} 11 \\ 9 \\ 10 \\ 8 \\ 6 \\ H \\ 0 \end{array} \begin{array}{c} CF_{3} \\ 14 \\ 2 \\ 12 \\ 13 \\ H \\ O \end{array} $	
$\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{13) \text{ ; } 2.62 \text{ (bs, 1H, NH) ; } 6.26 \text{ (d, 1H, } {}^{4}\text{J}_{\text{H4-NH}}\text{=}3.0 \text{, H-4) ; } 4.37 \text{ (q, 2H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H13-H14}}\text{=}7.1 \text{, H-13) ; } 2.62 \text{ (t, 2H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H6-H7}}\text{=}7.3 \text{, H-6) ; } 1.63 \text{ (m, 2H, H-7) ; } 1.41\text{-}1.27 \text{ (massif, 9H, H-8/H-9/H-10/H-14) ; } 0.91 \text{ (t, 3H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H11-H10}}\text{=}6.8 \text{, H-11) }$		
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{3);118.7\ (q,{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}3.3,\text{C-2});108.1\ (q,{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}4.1,\text{C-4});61.3\ (\text{C-13});31.6\ (\text{C-9});29.3\ (\text{C-8});29.0\ (\text{C-7});27.6\ (\text{C-6});22.7\ (\text{C-10});14.18\ (\text{C-14});14.16\ (\text{C-11});14.16\ (C-1$		
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -57.79 (s, 3F, CF ₃)		
<u>Anal</u> : Calcd for C ₁₄ H ₂₀ F ₃ NO ₂ : C (57.72), H (6.92), N (4.81). Found: C (57.58), H (7.08), N (4.64)		

Ethyl 3-[(2,3-dichloro-5,6-dicyano-4- hydroxyphenoxy)(difluoro)methyl]-5-(2-furyl)-1 <i>H</i> - pyrrole-2-carboxylate	<u>75aa</u>
$\begin{array}{l} C_{20}H_{11}Cl_{2}F_{2}N_{3}O_{5}\\ MW: 482.23 \text{ g/mol}\\ Yield: 64\% \text{ (method B)}\\ Beige \text{ solid}\\ Melting \text{ point}: 215\text{-}220^{\circ}C \end{array}$	$NC OH \\ NC \frac{16}{14} \frac{17}{19} CI \\ O F CI \\ \frac{4}{13} F \frac{12}{10} O_{11} \\ \frac{7}{6} \frac{5}{5} N O O O O O O O O O O O O O O O O O O $
$ \frac{{}^{1}\text{H NMR (Acetone D6)}}{{}^{3}\text{J}_{\text{H4-NH}}=2.6, \text{H-4}) ; 6.95 (d, 1\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H7-H8}}=3.5, \text{H-7}) ; 6.58 (dd, ; 4.34 (q, 2\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H-H}}=7.1, \text{H-11}) ; 1.31 (t, 3\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H-H}}=7.1, \text{H-12} } $	J_{H9-H8} =1.8, H-9) ; 6.97 (d, 1H, 1H, ${}^{3}J_{H8-H7}$ =3.5, ${}^{3}J_{H8-H9}$ =1.8, H-8)
$ \frac{{}^{13}\text{C NMR (Acetone D6)}: 159.6 (C-10); 156.6 (C-17); 146.7 (C-6); 143.6 (C-9); 142.6 (Cq)}{; 137.0 (Cq); 129.1 (Cq); 127.7 (Cq); 127.5 (Cq); 122.6 (t, {}^{13}\text{J}_{C-F}\text{=}265.6, C-13); 121.7 (Cq); 121.4 (t, {}^{23}\text{J}_{C-F}\text{=}34.3, C-3); 113.1 (Cq); 113.0 (Cq); 112.6 (C-8); 108.0 (t, {}^{33}\text{J}_{C-F}\text{=}4.6, C-4); 107.5 (C-7); 104.0 (Cq); 61.5 (C-11); 14.5 (C-12) $	
¹⁹ <u>F NMR (Acetone D6)</u> : -58.52 (s, 2F, CF ₂)	
$A_{n-1} = C_{n-1} + f_{n-1} = C_{n-1} + C_{n-1} = C_{n-1} + C_{n$	(71) E 1 C (50.10) U (2 (4)

<u>Anal</u>: Calcd for $C_{20}H_{11}Cl_2F_2N_3O_5$: C (49.81), H (2.30), N (8.71). Found: C (50.19), H (2.64), N (9.07)

5-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylic acid	<u>84ab</u>
C ₁₂ H ₈ F ₃ NO ₂ MW : 255.20 g/mol Yield : 94% Orange solid Melting point : 161-163°C	M M H CF ₃ CCF ₃ COOH
¹ <u>H NMR (Acetone D6)</u> : 11.56 (bs, 1H, NH) ; 7.90 (m, 2H, H-Ar) ; 7.48-7.33 (massif, 3H, H-Ar) ; 6.98 (d, 1H, ⁴ J _{H4-NH} =2.8, H-4)	
$\frac{^{13}\text{C NMR (Acetone D6)} : 160.5 (C=O) ; 136.2 (C-5) ; 131.4 (C-Ar ipso) ; 129.8 (C-Ar ortho or meta) ; 129.0 (C-Ar para) ; 126.4 (C-Ar meta or ortho) ; 124.0 (q, {^{1}J_{C-F}}=266.6, CF_3) ; 122.5}$	

 $(q, {}^{3}J_{C-F}=3.3, C-2)$; 120.3 $(q, {}^{2}J_{C-F}=37.7, C-3)$; 108.1 $(q, {}^{3}J_{C-F}=3.3, C-4)$

¹⁹F NMR (Acetone D6) : -57.98 (s, 3F, CF₃)

<u>Anal</u> : Calcd for $C_{12}H_8F_3NO_2$: C (56.48), H (3.16), N (5.49). Found: C (56.57), H (3.29), N (5.24)

V. Oxydation of the furyl moiety of pyrroles

<u>General procedure (Method A):</u>⁵

To a solution of 5-(2-furyl)-pyrrole <u>67</u> (1 eq.) in a mixture of $CCl_4/CH_3CN/H_2O$ (2:2:3, 7 mL per mmole) was added NaIO₄ (5 eq.), followed by RuCl₃ (0.025 eq.). The heterogeneous reaction mixture was vigorously stirred at r.t. for 2 h. Then the mixture was filtered and the filtrate was extracted with ethyl acetate (x3). The organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude residue was then purified by trituration in CH₂Cl₂.

<u>General procedure (Method B):</u>⁶

(5.74)

To a solution of 5-(2-furyl)-pyrrole <u>67</u> (1 eq.) in a mixture of hexane/EtOAc/H₂O (1:1:2, 40 mL per mmole) was added NaIO₄ (8 eq.), followed by RuCl₃ (0.005 eq.). The biphasic mixture was vigorously stirred at r.t. for 48 h. Then , NaCl was added (10 g per mmole) and the mixture was extracted with ethyl acetate (x3). The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude residue was then purified by trituration in CH_2Cl_2 .

5-(ethoxycarbonyl)-4-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-2- carboxylic acid	<u>78aa</u>
C ₉ H ₈ F ₃ NO ₄ MW : 251.16 g/mol Yield : 54% (method A) or 70% (method B) White solid Melting point : 239-241°C	O HO HO HO HO HO HO HO HO HO HO HO HO HO
$\frac{^{1}\text{H NMR (CD_{3}\text{OD})}}{^{1}\text{H-9}}: 7.05 \text{ (s, 1H, H-4) ; 4.35 (q, 2H, }^{3}\text{J}_{\text{H-H}}=7.1, \text{H-8) ; 1.35 (t, 3H, }^{3}\text{J}_{\text{H-H}}=7.1, \text{H-9)}$	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR (CD_3 OD)}}{123.5 \text{ (q, }^{13}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}266.6 \text{, CF}_3) \text{ ; } 160.1 \text{ (C-7) ; } 127.0 \text{ (C-5) ; } 125.2 \text{ (q, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.9 \text{, C-2) ; } 123.5 \text{ (q, }^{13}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}266.6 \text{, CF}_3) \text{ ; } 119.8 \text{ (q, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}38.2 \text{, C-3) ; } 115.4 \text{ (q, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}4.2 \text{, C-4) ; } 62.6 \text{ (C-8) ; } 14.3 \text{ (C-9)}$	
¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : -59.28 (s, 3F, CF ₃)	
Anal : Calcd for C ₉ H ₈ F ₃ NO ₄ : C (43.04), H (3.21), N (5.58).	Found: C (43.14), H (3.52), N

⁵ Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. J. Org. Chem 1981, 46, 3936-3938.

⁶ Noji, N.; Sunahara, H.; Tsuchiya, K.; Mukai, T.; Komasaka, A.; Ishii, K. Synthesis 2008, 23, 38359-3845.

5-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-4-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> - pyrrole-2-carboxylic acid	<u>78ab</u>
$\begin{array}{l} C_{11}H_{12}F_{3}NO_{4}\\ MW: 279.22 \ g/mol\\ Yield: 54\% \ (method B)\\ White solid\\ Melting \ point: 165-167^{\circ}C \end{array}$	$O_{HO} \xrightarrow{4}_{6} N_{HO} \xrightarrow{2}_{7} O_{9} \xrightarrow{9}_{9}$
$\frac{{}^{1}\text{H NMR (Acetone D6, 400 MHz)}_{4}: 11.94 (bs, 1H, NH); 11.59 (bs, 1H, OH); 7.10 (d, 1H, 4)_{4}J_{H4-NH}=2.4, H-4); 1.57 (s, 9H, H-9)}$	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR (Acetone D6, 100 MHz)}}{125.8 (C-5) ; 123.4 (q, {}^{13}\text{J}_{C-F}=265.1, CF_3) ; 118.7 (q, {}^{23}\text{J}_{C-F}=37.8, C-3) ; 115.1 (q, {}^{33}\text{J}_{C-F}=4.2, C-4)}{; 82.6 (C-8) ; 28.1 (C-9)}$	
¹⁹ F NMR (Acetone D6, 376 MHz) : -58.09 (s, 3F, CF ₃)	
$\underline{Anal}: Calcd for C_{11}H_{12}F_3NO_4: C (47.32), H (4.33), N (5.02). Found: C (47.19), H (4.24), N (5.14)$	

5-cyano-4-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylic acid	<u>78ac</u>
$\begin{array}{l} C_7H_3F_3N_2O_2\\ MW: 204.11 \ g/mol\\ Yield: 60\% \ (method \ A) \ or \ 70\% \ (method \ B)\\ Yellow \ solid\\ Melting \ point: 213-214^{\circ}C \end{array}$	$O_{HO} \overset{4}{\overset{3}{\overset{3}{\overset{4}}}} \overset{CF_{3}}{\overset{2}{\overset{2}{\overset{C}}}} CN$
¹ <u>H NMR (CD₃OD)</u> : 7.08 (s, 1H, H-4)	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR (CD_3OD)}: 161.5 (C-6); 129.8 (C-5); 124.1 (q, {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}=37.9, C-3); 123.1 (q, {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}=267.1, CF_3); 113.6 (q, {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}=2.9, C-4); 111.4 (CN); 104.4 (q, {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}=3.6, C-2)$	
$\frac{^{19}\text{F NMR (CD_3 OD)}}{^{19}\text{CD}_3 OD}$: -60.17 (s, 3F, CF ₃)	
Anal : Calcd for C ₇ H ₃ F ₃ N ₂ O ₂ : C (41.19), H (1.48), N (13.72). Found: C (41.22), H (1.70), N

(13.49)

4-[chloro(difluoro)methyl]-5-(ethoxycarbonyl)-1 <i>H</i> - pyrrole-2-carboxylic acid	<u>78ba</u>
C ₉ H ₈ ClF ₂ NO ₄ MW : 267.62 g/mol Yield : 44% (method A) Orange solid Melting point : 197-198°C	$O_{HO} = O_{HO} = O$
$\frac{{}^{1}\text{H NMR (CD_{3}\text{OD})}}{\text{H-9}}: 7.01 \text{ (s, 1H, H-4)}; 4.35 \text{ (q, 2H, }{}^{3}\text{J}_{\text{H-H}}\text{=}7.1, \text{H-8)}; 1.36 \text{ (t, 3H, }{}^{3}\text{J}_{\text{H-H}}\text{=}7.1, \text{H-9)}$	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR (CD_3 OD)}}{124.7 \text{ (t, } {}^{13}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}284.6 \text{, } \text{CF}_2) \text{ ; } 124.2 \text{ (t, } {}^{33}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}3.6 \text{, } \text{C-2}) \text{ ; } 124.7 \text{ (t, } {}^{33}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}5.5 \text{, } \text{C-4}) \text{ ; } 62.6 \text{ (C-8) ; } 14.3 \text{ (C-9)}}$	
$\frac{^{19}\text{F NMR (CD_3 OD)}}{^{19}\text{CD}_3 OD}$: -44.28 (s, 2F, CF ₂)	
<u>Anal</u> : Calcd for C ₉ H ₈ ClF ₂ NO ₄ : C (40.39), H (3.01), N (5.23). Found: C (40.02), H (3.37), N (5.49)	

4-[chloro(difluoro)methyl]-5-cyano-1 <i>H</i> -pyrrole-2- carboxylic acid	<u>78bc</u>
C ₇ H ₃ ClF ₂ N ₂ O ₂ MW : 220.56 g/mol Yield : 40% (method A) Brown solid	$O_{16} HO H^{4} CF_{2}CI$
¹ <u>H NMR (Acetone D6)</u> : 7.19 (s, 1H, H-4)	
¹⁹ F NMR (Acetone D6) : -44.47 (s, 2F, CF ₂)	
<u>Anal</u> : Calcd for C ₇ H ₃ ClF ₂ N ₂ O ₂ : C (38.12), H (1.37). Found: C (37,87), H (1.55)	

5-(ethoxycarbonyl)-4-(pentafluoroethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-2- carboxylic acid	<u>78ca</u>	
$\begin{array}{l} C_{10}H_8F_5NO_4\\ MW: 301.17 \text{ g/mol}\\ Yield: 45\% \text{ (method A)}\\ Orange solid\\ Melting point: 206-207^{\circ}C \end{array}$	$O_{HO} = O_{HO} = O$	
$\frac{1}{1 \text{H NMR (CD_3OD)}} : 7.03 \text{ (s, 1H, H-4)}; 5.06 \text{ (bs, 2H, NH & OH)}; 4.34 \text{ (q, 2H, }^{3}J_{\text{H-H}} = 7.1, \text{H-8}); 1.33 \text{ (t, 3H, }^{3}J_{\text{H-H}} = 7.1, \text{H-9})$		
$ \frac{{}^{13}\text{C NMR (CD_3OD)}:162.3 \text{ (C-6)};160.0 \text{ (C-7)};127.5 \text{ (C-5)};126.5 \text{ (t, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}3.0,\text{ C-2)};120.7 \text{ (qt, }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}284.2, {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}39.2,\text{ CF}_3);113.4 \text{ (tq, }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}250.8, {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}39.2,\text{ CF}_2);116.9 \text{ (t, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}29.1,\text{ C-3)};116.6 \text{ (t, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}6.9,\text{ C-4)};62.7 \text{ (C-8)};14.3 \text{ (C-9)} $		
$\frac{^{19}\text{F NMR (CD_3 OD)}}{^{19}\text{E - 86.01 (t, 3F, }^{3}\text{J}_{F-F}=2.2, CF_3); -107.93 (q, 2F, {}^{3}\text{J}_{F-F}=2.2, CF_2)}$		
<u>Anal</u> : Calcd for $C_{10}H_8F_5NO_4$: C (39.88), H (2.68), N (4.65). Found: C (39.66), H (2.69), N (4.73)		

5-cyano-4-(pentafluoroethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylic acid	<u>78cc</u>
$\begin{array}{l} C_8H_3F_5N_2O_2\\ MW: 254.12 \ g/mol\\ Yield: 39\% \ (method \ A)\\ Brown \ solid\\ Melting \ point: 206-207^\circ C \end{array}$	$O_{HO} = HO H^{4-3} CF_{2}CF_{3}$
<u>¹H NMR (CD₃OD)</u> : 7.07 (s, 1H, H-4)	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR (CD_3 OD)}}{{}^{\text{F}=282.8, ^2\text{J}_{\text{C}-\text{F}}=38.3, \text{CF}_2)} ; 161.4 \text{ (C-6)} ; 130.3 \text{ (C-5)} ; 121.6 \text{ (t, }^2\text{J}_{\text{C}-\text{F}}=28.3, \text{C}-3) ; 120.3 \text{ (qt, }^1\text{J}_{\text{C}-\text{F}}=282.8, {}^{2}\text{J}_{\text{C}-\text{F}}=38.3, \text{CF}_2) ; 114.7 \text{ (m, C-4)} ; 112.8 \text{ (tq, }^{1}\text{J}_{\text{C}-\text{F}}=251.0, {}^{2}\text{J}_{\text{C}-\text{F}}=40.0, \text{CF}_2) ; 111.4 \text{ (CN)} ; 105.6 \text{ (m, C-2)}$	

 $\frac{^{19}\text{F NMR (CD_3 OD)}}{^{19}\text{E - 89.00 (t, 3F, }^{3}\text{J}_{F-F}=2.2, CF_3); -113.90 (q, 2F, \\^{3}\text{J}_{F-F}=2.2, CF_2)$

<u>Anal</u> : Calcd for C₈H₃F₅N₂O₂: C (37.81), H (1.19), N (11.02). Found: C (37.93), H (1.12), N (11.19)

VI. lododecarboxylation

General procedure:⁷

Pyrrolecarboxylic acid <u>78</u> (1 eq.) and solid NaHCO₃ (2 eq.) were heated at 60°C in water (2.5 mL per mmole) until the entire solid had dissolved. After the addition of 1,2 dicholoroethane (2 mL per mmole), iodine (2 eq.) was added and the red/purple solution was refluxed for 1 h. After cooling, excess sodium sulfite was added to remove any unreacted I₂. The two phases were separated; the aqueous layer was extracted with dichloromethane (x2). The organic layers were combined, washed with brine (x1), dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to yield a mixture of mono- and di-iodinated pyrroles <u>81</u> and <u>82</u>. These compounds were separated by column chromatography over silica gel for full characterisation but the crude mixture could be used for the next step of dehalogenation.

Ethyl 5-iodo-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylate	<u>81aa</u>
C ₈ H ₇ F ₃ INO ₂ MW : 333.05 g/mol Yield : 34% Beige solid Melting point : 121-122°C	$ \begin{array}{c} $
$\frac{{}^{1}\!HNMR}{1.40~(t,3H,{}^{3}\!J_{H-H}\!\!=\!\!7.1,H\!\!-\!\!8)}\!$	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}: 159.4 \text{ (C-6)}; 125.0 \text{ (q, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}3.3 \text{, C-2)}; 121.8 \text{ (q, }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}268.0 \text{, CF}_{3}); 121.0 \text{ (q, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}38.4 \text{, C-3}); 119.8 \text{ (q, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}4.2 \text{, C-4}); 69.5 \text{ (C-5)}; 62.3 \text{ (C-7)}; 14.1 \text{ (C-8)}}$	
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -57.97 (s, 3F, CF ₃)	
<u>Anal</u> : Calcd for C ₉ H ₇ F ₃ INO ₂ : C (28.85), H (2.12), N (4.21). Fo (4.49)	und: C (28.95), H (2.17), N

⁷ Gould, S. L.; Kodis, G.; Liddell, P. A.; Palacios, R. E.; Brune, A.; Gust, D.; Moore, T. A.; Moore, A. L. *Tetrahedron* **2006**, 2074-2096 (p.2087)

Ethyl 4,5-diiodo-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylate	<u>82aa</u>
$\begin{array}{l} C_8H_6F_3I_2NO_2\\ MW: 458.95 \text{ g/mol}\\ Yield: 52\%\\ White solid\\ Melting point: 172-175^{\circ}C \end{array}$	$ \begin{array}{c} I \\ \downarrow 4 \\ \downarrow 3 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 7 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 7 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 7 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 7 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 7 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 7 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 7 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 7 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 7 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 7 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 7 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 7 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 7 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 7 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 7 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 7 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 7 \\ \downarrow 7 \\ \downarrow 6 \\ \downarrow 7 \\ $

 $\frac{{}^{1}\text{H NMR (Acetone D6)}}{{}^{H}\text{H}^{-7.1, H-7)}; 1.30 \text{ (t, 3H, }{}^{3}\text{J}_{\text{H}^{-1}}\text{H}^{-7.1, H-7)}; 1.30 \text{ (t, 3H, }{}^{3}\text{H}^{-7.1, H-7)}; 1.30 \text{ (t, 3H, }{}^{3}\text{H}^{-7.$

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR} \text{ (Acetone D6)}}{121.0 \text{ (q, } {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}36.8, \text{C-3)} \text{ ; } 87.3 \text{ (C-6)} \text{ ; } 128.2 \text{ (q, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.7, \text{C-2)} \text{ ; } 121.5 \text{ (q, } {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}269.3, \text{CF}_{3}) \text{ ; } 87.3 \text{ (C-5)} \text{ ; } 76.6 \text{ (q, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.4, \text{C-4}) \text{ ; } 61.7 \text{ (C-7)} \text{ ; } 13.8 \text{ (C-8)} \text{ (C-8)}$

¹⁹F NMR (Acetone D6) : -55.62 (s, 3F, CF₃)

<u>Anal</u> : Calcd for C₈H₆F₃I₂NO₂: C (20.94), H (1.32), N (3.05). Found: C (20.63), H (1.65), N (2.68)

5-iodo-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-2-carbonitrile	<u>81ac</u>
$C_6H_2F_3IN_2$ MW : 286.00 g/mol Yield : 5% White solid Melting point : 130-132°C	I N CF ₃ N CF ₃ N CF ₃ CN
<u>¹H NMR</u> : 9.61 (bs, 1H, NH) ; 6.67 (d, 1H, ³ J _{H4-NH} =2.7, H-4)	
10	

 $\frac{19}{\text{F NMR}}$: -58.98 (s, 3F, CF₃)

<u>Anal</u> : Calcd for C₆H₂F₃IN₂: C (25.50), H (0.70), N (9.80). Found: C (25.35), H (0.78), N (9.93)

4,5-diiodo-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-2-carbonitrile	<u>82ac</u>
$\begin{array}{l} C_6HF_3I_2N_2\\ MW: 411.89 \text{ g/mol}\\ Yield: 80\%\\ White solid\\ Melting point: 148-150^{\circ}C \end{array}$	I N CF ₃ N CF ₃ CN

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR (Acetone D6)}}{; 107.7 (q, {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}=3.1, \text{C-2}); 89.6 (\text{C-5}); 75.9 (q, {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}=2.0, \text{C-4})}; 110.5 (\text{CN})$

¹⁹F NMR (Acetone D6) : -60.09 (s, 3F, CF₃)

<u>Anal</u> : Calcd for C₆HF₃I₂N₂: C (17.50), H (0.24), N (6.80). Found: C (17.81), H (0.20), N (6.46)

VII. Hydrogenation of iodinated pyrroles

General procedure:⁸

A solution of iodo-pyrroles <u>81</u> et <u>82</u> (1 eq.) in MeOH (2 mL per mmole) was stirred with 10% Pd/C (0.1 eq.) and NaOAc (2 eq.) under hydrogen atmosphere for 2 days. The catalyst was removed by filtration over celite and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between CH_2Cl_2 and water. The organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to give compound <u>79</u>.

Ethyl 3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylate	<u>79aa</u>
C ₈ H ₈ F ₃ NO ₂ MW : 207.15 g/mol Yield : 87% Yellow solid Melting point : 51-53°C	$5 \sqrt[4]{\frac{4}{1}} \sqrt[3]{\frac{2}{1}} O \sqrt[8]{7}$
$\frac{{}^{1}\!H\;NMR}{H7)\;;\;1.38\;(t,\;3H,\;{}^{3}\!J_{H\text{-}H}\!\!=\!\!7.1,\;H8)}\;;\;6.54\;(m,\;1H,\;H5)\;;\;6.54\;(m,\;H5)\;;\;6.54\;(m,\;H-$	1H, H-4) ; 4.38 (q, 2H, ³ J _{H-H} =7.1,

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{119.1 \text{ (q, } {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}37.9, \text{C-3) ; 122.9 (q, }{}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}267.1, \text{CF}_3\text{) ; 121.3 (C-5) ; 120.7 (q, }{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}3.3, \text{C-4) ; }{}^{119.1 \text{ (q, }}{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}37.9, \text{C-3) ; 110.6 (q, }{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}4.2, \text{C-2) ; 61.6 (C-7) ; 14.1 (C-8) }{}^{110.1 \text{ (q, }}{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}37.9, \text{C-3) ; 110.6 (q, }{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}4.2, \text{C-2) ; 61.6 (C-7) ; 14.1 (C-8) }{}^{110.1 \text{ (q, }}{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}37.9, \text{C-3) ; 110.6 (q, }{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}4.2, \text{C-2) ; 61.6 (C-7) ; 14.1 (C-8) }{}^{110.1 \text{ (q, }}{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}37.9, \text{C-3) ; 110.6 (q, }{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}4.2, \text{C-2) ; 61.6 (C-7) ; 14.1 (C-8) }{}^{110.1 \text{ (q, }}{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}37.9, \text{C-3) ; 110.6 (q, }{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}4.2, \text{C-2) ; 61.6 (C-7) ; 14.1 (C-8) }{}^{110.1 \text{ (q, }}{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}37.9, \text{C-3) ; 110.6 (q, }{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}4.2, \text{C-2) ; 61.6 (C-7) ; 14.1 (C-8) }{}^{110.1 \text{ (q, }}{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}37.9, \text{C-3} ; 110.6 \text{ (q, }{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}4.2, \text{C-2} ; 61.6 \text{ (C-7) ; 14.1 (C-8) }{}^{110.1 \text{ (q, }}{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}37.9, \text{C-3} ; 110.6 \text{ (q, }{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}4.2, \text{C-2} ; 61.6 \text{ (c-7) ; 14.1 (C-8) }{}^{110.1 \text{ (q, }}{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}3.3, \text{C-4} ; 110.6 \text{ (q, }{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}3.2, \text{C-2} ; 110.6 \text{ (q, }{}^{3}\text{C-F}\text{=}3.2, \text{C-2} ; 110.6 \text{ (q, }{}^{3}\text{C-F}\text{=}3.2, \text{C-2$

¹⁹F NMR : -57.68 (s, 3F, CF₃)

<u>Anal</u> : Calcd for C₈H₈F₃NO₂: C (46.39), H (3.89), N (6.76). Found: C (46.50), H (3.84), N (6.90)

3-(trifluoromethyl)-pyrrole-2-carbonitrile	<u>79ac</u>
$\begin{array}{l} C_6H_3F_3N_2\\ MW: 160.10 \text{ g/mol}\\ Yield: 70\%\\ Yellow \text{ solid}\\ Melting \text{ point}: 78-80^\circ\text{C} \end{array}$	⁴ ³ ⁵ ⁴ ² ² ² ² ² ² ² ² ² ²
<u>¹H NMR</u> : 10.08 (bs, 1H, NH) ; 7.00 (m, 1H, H-5) ; 6.53 (m, 1H, H-4)	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{109.1 \text{ (q, }^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.7, \text{ C-3) ; 124.3 (C-5) ; 122.0 (q, }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}266.2, \text{ CF}_{3}\text{) ; 111.9 (CN) ; }}$	
¹⁹ F NMR : -58.45 (s, 3F, CF ₃)	
<u>Anal</u> : Calcd for C ₆ H ₃ F ₃ N ₂ : C (45.01), H (1.89), N (17.50). Found: C (45.08), H (1.82), N (17.73)	

⁸ Okada, K.; Saburi, K.; Nomura, K.; Tanino, H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2127-2131.

VIII. Preparation of β -fluoroalkylated Δ^1 -pyrrolines <u>86</u>

VIII.1. General procedure for the addition of nitromethane onto enones:⁹

To a solution of enone <u>64</u> (1 eq.) in nitromethane (5 mL per mmole) was added water (0.3 mL per mmole) followed by solid Na₂CO₃ (0.15 eq.). The biphasic mixture was then refluxed for 1 h, cooled to r.t. and water was added. After extraction with CH_2Cl_2 (x2), the organic layers were combined, washed with brine (x1), dried over MgSO₄ and filtered and concentrated in vacuo to yield compound <u>85</u>.

4,4,4-trifluoro-1-(2-furyl)-3-(nitromethyl)butan-1-one	<u>85aa</u>
C ₉ H ₈ F ₃ NO ₄ MW : 251.16 g/mol Yield : 98% Orange oil	$ \begin{array}{c} $
$\frac{{}^{1}\underline{\mathrm{H}}\underline{\mathrm{NMR}}:7.64(dd,1\mathrm{H},{}^{3}J_{\mathrm{H8-H7}}=1.5,{}^{4}J_{\mathrm{H8-H6}}=0.6,\mathrm{H-8});7.30(dd,1\mathrm{H},{}^{3}J_{\mathrm{H6-H7}}=3.6,{}^{4}J_{\mathrm{H6-H8}}=0.6,\mathrm{H-6});6.60(dd,1\mathrm{H},{}^{3}J_{\mathrm{H7-H6}}=3.6,{}^{3}J_{\mathrm{H7-H8}}=1.5,\mathrm{H-7});4.71(dd,1\mathrm{H},{}^{2}J_{\mathrm{H1A-H1B}}=13.8,{}^{3}J_{\mathrm{H1A-H2}}=6.6,\mathrm{H-1A});4.63(dd,1\mathrm{H},{}^{2}J_{\mathrm{H1B-H1A}}=13.8,{}^{3}J_{\mathrm{H1B-H2}}=5.1,\mathrm{H-1B});3.88(m,1\mathrm{H},\mathrm{H-2});3.34(dd,1\mathrm{H},{}^{2}J_{\mathrm{H3A-H3B}}=18.3,{}^{3}J_{\mathrm{H3A-H2}}=4.3,\mathrm{H-3A});3.20(dd,1\mathrm{H},{}^{2}J_{\mathrm{H3B-H3A}}=18.3,{}^{3}J_{\mathrm{H3B-H2}}=9.1,\mathrm{H-3B})$	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{112.7 \text{ (C-7)} \text{ ; } 72.3 \text{ (q, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.3 \text{, } \text{C-1}) \text{ ; } 147.4 \text{ (C-8)} \text{ ; } 126.0 \text{ (q, } {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}279.0 \text{, } \text{CF}_3 \text{) ; } 118.4 \text{ (C-6)} \text{ ; } 112.7 \text{ (C-7)} \text{ ; } 72.3 \text{ (q, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.3 \text{, } \text{C-1} \text{) ; } 37.3 \text{ (q, } {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.3 \text{, } \text{C-2} \text{) ; } 33.8 \text{ (q, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.9 \text{, } \text{C-3} \text{) } \text{ (C-7)} \text{ ; } 72.3 \text{ (q, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.3 \text{, } \text{C-1} \text{) ; } 37.3 \text{ (q, } {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.3 \text{, } \text{C-2} \text{) ; } 33.8 \text{ (q, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.9 \text{, } \text{C-3} \text{) } \text{ (C-7)} \text{ ; } 72.3 \text{ (q, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.3 \text{, } \text{C-1} \text{) ; } 37.3 \text{ (q, } {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.3 \text{, } \text{C-2} \text{) ; } 33.8 \text{ (q, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.9 \text{, } \text{C-3} \text{) } \text{ (C-7)} (C-$	
$\frac{19}{\text{F NMR}}$: -71.35 (d, 3F, ³ J _{F-H} =8.7, CF ₃)	
<u>Anal</u> : Calcd for $C_9H_8F_3NO_4$: C (43.04), H (3.21). Found: C	(43.08), H (3.32)

⁹ Ogoshi, H.; Mizushima, H.; Toi, H.; Aoyama, Y. J. Org. Chem. 1986, 51, 2366-2368.

4,4,4-trifluoro-3(nitromethyl)-1-phenylbutan-1-one	<u>85ab</u>
C ₁₁ H ₁₀ F ₃ NO ₃ MW : 261.20 g/mol Yield : 97% Yellow solid Melting point : 39-41°C	O 1 NO_2 CF_3

 $\frac{^{1}\text{H NMR}}{^{1}\text{H NMR}} : 7.97 \text{ (massif, 2H, H-Ar ortho) ; 7.67 (m, 1H, H-Ar para) ; 7.51 (m, 2H, H-Ar meta) ; 4.72 (dd, 1H, <math>^{2}\text{J}_{\text{H1A-H1B}}$ =13.9, $^{3}\text{J}_{\text{H1A-H2}}$ =6.6, H-1A) ; 4.64 (dd, 1H, $^{2}\text{J}_{\text{H1B-H1A}}$ =13.9, $^{3}\text{J}_{\text{H1B}}$. H₂=4.8, H-1B) ; 3.92 (m, 1H, H-2) ; 3.47 (dd, 1H, $^{2}\text{J}_{\text{H3A-H3B}}$ =18.5, $^{3}\text{J}_{\text{H3A-H2}}$ =4.1, H-3A) ; 3.35 (dd, 1H, $^{2}\text{J}_{\text{H3B-H3A}}$ =18.5, $^{3}\text{J}_{\text{H3B-H2}}$ =9.0, H-3B)

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{(\text{C-Ar ortho}) \text{ ; } 126.2 \text{ (q, } {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}279.9 \text{, } \text{CF}_3) \text{ ; } 124.2 \text{ (C-Ar para) ; } 128.9 \text{ (C-Ar meta) ; } 128.1 \text{ (C-Ar ortho) ; } 126.2 \text{ (q, } {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}279.9 \text{, } \text{CF}_3) \text{ ; } 72.4 \text{ (q, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.6 \text{, } \text{C-1}) \text{ ; } 37.8 \text{ (q, } {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.4 \text{, } \text{C-2}) \text{ ; } 34.2 \text{ (q, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.8 \text{, } \text{C-3})$

 $\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -71.26 (d, 3F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =8.0, CF₃)

<u>Anal</u> : Calcd for C₁₁H₁₀F₃NO₃: C (50.58), H (3.86). Found: C (50.72), H (4.13)

1-(1-benzofuran-2-yl)-4,4,4-trifluoro-3- (nitromethyl)butan-1-one	<u>85ac</u>
$\begin{array}{l} C_{13}H_{10}F_{3}NO_{4}\\ MW: 301.22 \text{ g/mol}\\ Yield: 95\%\\ Orange solid\\ Melting point: 59-61^{\circ}C \end{array}$	$\begin{array}{c} & & & \\ & & & & \\ & & & \\ &$
$ \frac{{}^{1}\underline{\mathrm{H}}\underline{\mathrm{NMR}}}{4.75(\mathrm{dd},1\mathrm{H},{}^{2}J_{\mathrm{H1A-H1B}}{=}13.9,{}^{3}J_{\mathrm{H1A-H2}}{=}6.4,\mathrm{H-1A});4.67(\mathrm{dd},1\mathrm{H},{}^{2}J_{\mathrm{H1B-H1A}}{=}13.9,{}^{3}J_{\mathrm{H1B-H2}}{=}5.1,\mathrm{H-1B});3.93(\mathrm{m},1\mathrm{H},\mathrm{H-2});3.50(\mathrm{dd},1\mathrm{H},{}^{2}J_{\mathrm{H3A-H3B}}{=}18.4,{}^{3}J_{\mathrm{H3A-H2}}{=}4.4,\mathrm{H-3A});3.36(\mathrm{dd},1\mathrm{H},{}^{2}J_{\mathrm{H3B-H3A}}{=}18.4,{}^{3}J_{\mathrm{H3B-H2}}{=}8.9,\mathrm{H-3B}) $	
$ \frac{{}^{13}\text{C NMR}}{{}^{\text{F}=279.7, \text{CF}_3)} ; 125.8 \ (\text{C}-4) ; 155.8 \ (\text{C}-12) ; 151.4 \ (\text{C}-5) ; 129.1 \ (\text{C}-9) ; 126.8 \ (\text{C}-7) ; 126.0 \ (\text{q}, {}^{1}\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 279.7, \text{CF}_3) ; 124.4 \ (\text{C}-10) ; 123.7 \ (\text{C}-11) ; 114.0 \ (\text{C}-8 \ \text{or} \ \text{C}-6) ; 112.5 \ (\text{C}-6 \ \text{or} \ \text{C}-8) ; 72.3 \ (\text{q}, {}^{3}\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 2.4, \ \text{C}-1) ; 37.6 \ (\text{q}, {}^{2}\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 28.7, \ \text{C}-2) ; 34.5 \ (\text{q}, {}^{3}\text{J}_{\text{C}-\text{F}} = 2.0, \ \text{C}-3) } $	
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F - 11.27}}$ (d, 3F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =8.0, CF ₃)	
<u>Anal</u> : Calcd for $C_{13}H_{10}F_{3}NO_{4}$: C (51.84), H (3.35). Found:	С (52.05), Н (3.27)

4-chloro-4,4-difluoro-1-(2-furyl)-3-(nitromethyl)butan-1-one	<u>85ba</u>
C ₉ H ₈ ClF ₂ NO ₄ MW : 267.62 g/mol Yield : 93% Orange oil	$0 \qquad 1 \qquad NO_2$
$\frac{{}^{1}\underline{H} \ NMR}{H-6)} : 7.60 \ (dd, 1H, {}^{3}J_{H8-H7}=1.6, {}^{4}J_{H8-H6}=0.6, H-8) : 7.26 \ (dd, 1H, {}^{3}J_{H6-H7}=3.6, {}^{4}J_{H6-H8}=0.6, H-6) : 6.56 \ (dd, 1H, {}^{3}J_{H7-H6}=3.6, {}^{3}J_{H7-H8}=1.6, H-7) : 4.71 \ (dd, 1H, {}^{2}J_{H1A-H1B}=14.0, {}^{3}J_{H1A-H2}=6.4, H-1A) : 4.63 \ (dd, 1H, {}^{2}J_{H1B-H1A}=14.0, {}^{3}J_{H1B-H2}=5.2, H-1B) : 4.00 \ (m, 1H, H-2) : 3.39 \ (dd, 1H, {}^{2}J_{H3A-H3B}=18.0, {}^{3}J_{H3A-H2}=4.0, H-3A) : 3.16 \ (dd, 1H, {}^{2}J_{H3B-H3A}=18.0, {}^{3}J_{H3B-H2}=8.9, H-3B)$	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR (100 MHz)} : 183.7 (C-4) ; 151.7 (C-5) ; 147.3 (C-8) ; 129}{118.3 (C-6) ; 112.8 (C-7) ; 73.4 (t, {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}=1.2, C-1) ; 43.5 (t, {}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}=24, F=2.0, C-3)}$	P.5 (t, ¹ J _{C-F} =292.7, CF ₃); I.3, C-2); 35.5 (t, ³ J _{C-}
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}} : -55.79 \text{ (dd, 1F, } ^{2}\text{J}_{\text{F-F}} = 125.7, ^{3}\text{J}_{\text{F-H}} = 6.5) ; -56.25 \text{ (dd, 1F, } ^{2}\text{C}_{\text{F-F}} = 125.7, ^{3}\text{J}_{\text{F-H}} = 6.5) ; -56.25 \text{ (dd, 1F, } ^{2}\text{C}_{\text{F-F}} = 125.7, ^{3}\text{C}_{\text{F-H}} = 6.5) ; -56.25 \text{ (dd, 1F, } ^{2}\text{C}_{\text{F-F}} = 125.7, ^{3}\text{C}_{\text{F-H}} = 6.5) ; -56.25 \text{ (dd, 1F, } ^{2}\text{C}_{\text{F-F}} = 125.7, ^{3}\text{C}_{\text{F-H}} = 6.5) ; -56.25 \text{ (dd, 1F, } ^{2}\text{C}_{\text{F-F}} = 125.7, ^{3}\text{C}_{\text{F-H}} = 6.5) ; -56.25 \text{ (dd, 1F, } ^{2}\text{C}_{\text{F-F}} = 125.7, ^{3}\text{C}_{\text{F-H}} = 6.5) ; -56.25 \text{ (dd, 1F, } ^{2}\text{C}_{\text{F-F}} = 125.7, ^{3}\text{C}_{\text{F-H}} = 6.5) ; -56.25 \text{ (dd, 1F, } ^{2}\text{C}_{\text{F-F}} = 125.7, ^{3}\text{C}_{\text{F-H}} = 6.5) ; -56.25 \text{ (dd, 1F, } ^{2}\text{C}_{\text{F-F}} = 125.7, ^{3}\text{C}_{\text{F-H}} = 6.5) ; -56.25 \text{ (dd, 1F, } ^{2}\text{C}_{\text{F-F}} = 125.7, ^{3}\text{C}_{\text{F-H}} = 6.5) ; -56.25 \text{ (dd, 1F, } ^{2}\text{C}_{\text{F-F}} = 125.7, ^{3}\text{C}_{\text{F-H}} = 6.5) ; -56.25 \text{ (dd, 1F, } ^{2}\text{C}_{\text{F-F}} = 125.7, ^{3}\text{C}_{\text{F-H}} = 6.5) ; -56.25 \text{ (dd, 1F, } ^{2}\text{C}_{\text{F-F}} = 125.7, ^{3}\text{C}_{\text{F-H}} = 6.5) ; -56.25 \text{ (dd, 1F, } ^{2}\text{C}_{\text{F-F}} = 125.7, ^{3}\text{C}_{\text{F-H}} = 6.5) ; -56.25 \text{ (dd, 1F, } ^{2}\text{C}_{\text{F-F}} = 125.7, ^{3}\text{C}_{\text{F-H}} = 6.5) ; -56.25 \text{ (dd, 1F, } ^{2}\text{C}_{\text{F-F}} = 125.7, ^{3}\text{C}_{\text{F-H}} = 6.5) ; -56.25 \text{ (dd, 1F, } ^{2}\text{C}_{\text{F-F}} = 125.7, ^{3}\text{C}_{\text{F-H}} = 6.5) ; -56.25 \text{ (dd, 1F, } ^{2}\text{C}_{\text{F-F}} = 125.7, ^{3}\text{C}_{\text{F-H}} = 6.5) ; -56.25 \text{ (dd, 1F, } ^{2}\text{C}_{\text{F-F}} = 125.7, ^{3}\text{C}_{\text{F-H}} = 125.7, ^{3}\text{C}_{\text{F-F}} = 125.7, ^{3}\text{C}_{\text{F-F}} = 125.7, ^{3}\text{C}_{\text{F-H}} = 125.7, ^{3}\text{C}_{\text{F-F}} = 125.7, ^{3}$	$J_{F-F}=125.7, {}^{3}J_{F-H}=7.8)$
Anal : Calcd for C ₉ H ₈ ClF ₂ NO ₄ : C (40.39), H (3.01). Found: C (40.2	20), H (3.27)

VIII.2. General procedure for the preparation of Δ^1 -pyrrolines:

To a solution of nitroalkane <u>85</u> (1 eq.) in THF (5 mL per mmole) was slowly added a solution of TiCl₃ (20% w/w in HCl 2N) (10 eq.). The dark/purple reaction mixture was stirred at r.t. for 36 h, then a saturated aqueous solution of NH₄OAc was added until pH=6. After filtration over celite, the mixture was extracted with EtOAc (x3). The organic layers were combined, washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (x2), brine (x1), dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Pure compounds <u>86</u> were isolated after purification by flash chromatography over silica gel.

5-(2-furyl)-3-(trifluoromethyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrrole	<u>86aa</u>
C ₉ H ₈ F ₃ NO MW : 203.17 g/mol Yield : 52% Yellow oil	8 0 0 CF ₃ 8 0 0 N 2
$\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{1}\text{H 7}$	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}:161.9 \text{ (C-5)};149.0 \text{ (C-6)};145.1 \text{ (C-9)};127.5 \text{ (q, }{}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}275.5 \text{, CF}_3\text{)};113.6 \text{ (C-7)};}{111.9 \text{ (C-8)};61.4 \text{ (bs, C-2)};40.6 \text{ (q, }{}^{2}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}28.1 \text{, C-3)};36.0 \text{ (q, }{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.5 \text{, C-4)}}$	
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F - 72.44}}$ (d, 3F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =8.7, CF ₃)	
<u>Anal</u> : Calcd for C ₉ H ₈ F ₃ NO: C (53.21), H (3.97), N (6.89). Found (7.01)	I: C (53.30), H (3.84), N

5-phenyl-3-(trifluoromethyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrrole	<u>86ab</u>
$\begin{array}{l} C_{11}H_{10}F_{3}N\\ MW: 213.20 \text{ g/mol}\\ Yield: 63\%\\ Beige solid\\ Melting point: 80-82^{\circ}C \end{array}$	CF ₃ N ²

¹<u>H NMR</u> : 7.82 (m, 2H, H-Ar) ; 7.48-7.40 (massif, 3H, H-Ar) ; 4.27 (m, 2H, H-2) ; 3.29-3.10 (massif, 3H, H-3/H-4)

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{127.8 \text{ (C-Ar ortho or meta); } 133.5 \text{ (C-Ar ipso); } 131.1 \text{ (C-Ar para); } 128.7 \text{ (C-Ar meta or ortho); } 127.8 \text{ (C-Ar ortho or meta); } 127.6 \text{ (q, } {}^{1}J_{\text{C-F}}\text{=}275.4 \text{, } \text{CF}_3\text{); } 61.3 \text{ (q, } {}^{3}J_{\text{C-F}}\text{=}1.4 \text{, } \text{C-2}\text{); } 41.0 \text{ (q, } {}^{2}J_{\text{C-F}}\text{=}27.9 \text{, } \text{C-3}\text{); } 36.1 \text{ (q, } {}^{3}J_{\text{C-F}}\text{=}1.8 \text{, } \text{C-4}\text{)}$

 $\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -72.20 (d, 3F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =8.6, CF₃)

<u>Anal</u> : Calcd for $C_{11}H_{10}F_3N$: C (61.97), H (4.73), N (6.57). Found: C (62.08), H (4.75), N (6.81)

5-(1-benzofuran-2-yl)-3-(trifluoromethyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrrole	<u>86ac</u>
$C_{13}H_{10}F_{3}NO$ $MW : 253.23 \text{ g/mol}$ $Yield : 54\%$ $Yellow \text{ solid}$ $Melting \text{ point } : 117-119^{\circ}C$	$P_{10} = \frac{9}{12} = \frac{7}{12} = \frac{6}{10} = \frac{5}{10} = \frac{10}{12} = \frac{10}{12} = \frac{5}{10} = \frac{10}{12} = $
$\frac{1}{11}$ <u>H NMR</u> : 7.64 (bd, 1H, 3 J _{H12-H11} =7.5, H-12) ; 7.56 (bd, 1H, 3 J _{H9-H10} =8.4, H-9) ; 7.40 (m, 1H, 1H, 1H) = 7.5 (bd, 1	

H-10) ; 7.29 (m, 1H, H-11) ; 4.35 (m, 2H, H-2) ; 3.34-3.14 (massif, 3H, H-3/H-4) ¹³C NMR : 162.3 (C-5) ; 155.4 (C-13) ; 149.8 (C-6) ; 127.5 (C-8) ; 127.3 (q, ¹J_{C-F}=275.4, CF₃)

 $\frac{1}{126.7 (C-10) (C-11) (C-11) (C-12) (C-$

 $\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -72.19 (d, 3F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =8.7, CF₃)

<u>Anal</u> : Calcd for C₁₃H₁₀F₃NO: C (61.66), H (3.98), N (5.53). Found: C (61.47), H (4.26), N (5.43)

3-[chloro(difluoro)methyl]-5-(2-furyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrrole	<u>86ba</u>
C ₉ H ₈ ClF ₂ NO MW : 219.62 g/mol Yield : 44% Yellow oil	⁴ ³ ⁴ ³ ² ⁸ ⁹ ⁰ ⁰ ¹ ²
$\frac{{}^{1}\underline{\mathrm{H}}\underline{\mathrm{NMR}}:7.53\;(d,1\mathrm{H},{}^{3}J_{\mathrm{H9-H8}}{=}1.8,\mathrm{H-9})\;;\;6.84\;(d,1\mathrm{H},{}^{3}J_{\mathrm{H7-H8}}{=}3.6,\mathrm{H-7})\;;\;6.49\;(dd,1\mathrm{H},{}^{3}J_{\mathrm{H8-H9}}{=}1.8,\mathrm{H-8})\;;\;4.27\;(m,2\mathrm{H},\mathrm{H-2})\;;\;3.32\;(m,1\mathrm{H},\mathrm{H-3})\;;\;3.15\;(m,2\mathrm{H},\mathrm{H-4})}$	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR (100 MHz)} : 161.8 (C-5) ; 149.1 (C-6) ; 145.1 (C-9) ; 130.8 (t, {}^{13}\text{J}_{C-F}=290.8, CF_2) ; }{113.6 (C-7) ; 111.9 (C-8) ; 62.5 (t, {}^{33}\text{J}_{C-F}=2.0, C-2) ; 47.6 (t, {}^{23}\text{J}_{C-F}=23.7, C-3) ; 37.2 (t, {}^{33}\text{J}_{C-F}=2.3, C-4) }$	
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}: -56.09 \text{ (dd, } 1\text{F, }^{2}\text{J}_{\text{F-F}} = 162.9, ^{3}\text{J}_{\text{F-H}} = 10.6) \text{ ; } -56.25 \text{ (dd, } 1\text{F, }^{2}\text{J}_{\text{F-F}} = 162.9, ^{3}\text{J}_{\text{F-H}} = 11.1)$	
<u>Anal</u> : Calcd for C ₉ H ₈ ClF ₂ NO: C (49.22), H (3.67), N (6.38). Found: C (49.44), H (3.79), N (6.46)	



<u>Anal</u> : Calcd for C₂₀H₁₁Cl₂F₂N₃O₅: C (55.52), H (2.10). Found: C (55.15), H (1,71)

IX. Réduction of Δ^1 -pyrrolines <u>66</u> or <u>86</u>

General procedure:

To a solution of Δ^1 -pyrroline <u>66</u> or <u>86</u> (0.2 mmol) in 1mL of acetic acid was added NaBH₃CN (0.5 mmol). The reaction mixture was stirred at r.t. for 1 h and a saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added. After extraction with CH₂Cl₂ (x2), the organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to give <u>89</u> or <u>90</u> as a mixture of 2 diastereoisomers. Purification by chromatography over silica gel afforded the isolation of a single diastereoisomer only for compound <u>89aba</u>.

Ethyl 5-phenyl-3-(trifluoromethyl)pyrrolidine-2-carboxylate	<u>89aba</u>
C ₁₄ H ₁₆ F ₃ NO ₂ MW : 287.28 g/mol Yield : 60% Colourless oil	CF ₃ , CF ₃
$ \frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{1}\text{H 2}, \text{H-2}; 3.14 (tdq, 1H, {}^{3}\text{J}_{\text{H3-H4}}=9.0, {}^{3}\text{J}_{\text{H3-H2}}=4.2, {}^{3}\text{J}_{\text{H3-F}}=9.0, \text{H-3}); 2.58 (bs, 1H, NH); 2.32 (ddd, 1H, {}^{2}\text{J}_{\text{H4A-H4B}}=12.7, {}^{3}\text{J}_{\text{H4A-H3}}=9.0, {}^{3}\text{J}_{\text{H4A-H5}}=5.9, \text{H-4A}); 1.77 (ddd, 1H, {}^{2}\text{J}_{\text{H4B-H3}}=9.0, \text{H-4B}); 1.24 (t, 3H, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}}=7.2, \text{H-8}) $	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{1}: 173.9 \text{ (C-6)}; 142.0 \text{ (C-Ar ipso)}; 128.9 \text{ (C-Ar meta)};$	128.1 (C-Ar para) ; 127.5 (q,

 $\frac{^{4}\text{C NMR}}{^{1}\text{J}_{\text{C-F}}=277.4, \text{ CF}_{3}); 127.1 \text{ (C-Ar ortho)}; 62.2 \text{ (C-7)}; 62.1 \text{ (C-5)}; 60.1 \text{ (q, }{^{3}\text{J}_{\text{C-F}}=2.6, \text{ C-2})}; 46.6 \text{ (q, }{^{2}\text{J}_{\text{C-F}}=28.7, \text{ C-3})}; 35.6 \text{ (q, }{^{3}\text{J}_{\text{C-F}}=2.0, \text{ C-4})}; 14.5 \text{ (C-8)}$

 $\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -71.35 (d, 3F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =9.0, CF₃)

Ethyl 5-(2-furyl)-3-(trifluoromethyl)pyrrolidine-2- carboxylate	<u>89aaa</u>
C ₁₂ H ₁₄ F ₃ NO ₂ MW : 277.25 g/mol Yield : 86% Colourless oil. 2 diastereoisomers	$^{7}_{9}$ $^{6}_{0}$ $^{7}_{0}$ $^{4}_{0}$ $^{3}_{10}$ $^{2}_{10}$ $^{12}_{11}$

 $\frac{^{1}\text{H NMR}}{^{1}\text{H NMR}} : 7.37 \text{ (dd, } 0.85\text{H, } {^{3}\text{J}_{\text{H9-H8}}} = 1.8, \, {^{4}\text{J}_{\text{H9-H7}}} = 0.9, \, \text{H-9}) ; 7.35 \text{ (dd, } 0.15\text{H, } {^{3}\text{J}_{\text{H9-H8}}} = 1.8, \, {^{4}\text{J}_{\text{H9-H7}}} = 0.9, \, \text{H-9}) ; 7.35 \text{ (dd, } 0.15\text{H, } {^{3}\text{J}_{\text{H9-H8}}} = 1.8, \, {^{4}\text{J}_{\text{H9-H7}}} = 0.9, \, \text{H-9}) ; 7.35 \text{ (dd, } 0.15\text{H, } {^{3}\text{J}_{\text{H9-H8}}} = 1.8, \, {^{4}\text{J}_{\text{H9-H7}}} = 0.9, \, \text{H-9}) ; 6.29 \text{ (dd, } 0.15\text{H, } {^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}}} = 3.0, \, {^{3}\text{J}_{\text{H8-H9}}} = 1.8, \, \text{H-8}) ; 6.29 \text{ (dd, } 0.15\text{H, } {^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}}} = 3.0, \, {^{3}\text{J}_{\text{H8-H9}}} = 1.8, \, \text{H-8}) ; 6.25 \text{ (bd, } 0.85\text{H, } {^{3}\text{J}_{\text{H7-H8}}} = 3.0, \, \text{H-7}) ; 6.21 \text{ (bd, } 0.15\text{H, } {^{3}\text{J}_{\text{H7-H8}}} = 3.0, \, \text{H-7}) ; 4.40 \text{ (m, 1H, H-5 & H-5')} ; 4.23 \text{ (m, 2H, H-11 & H-11')} ; 4.04 \text{ (bd, } 0.85\text{H, } {^{3}\text{J}_{\text{H2-H3}}} = 4.8, \, \text{H-2}) ; 3.94 \text{ (bd, } 0.15\text{H, } {^{3}\text{J}_{\text{H2-H3}}} = 5.7, \, \text{H-2'}) ; 3.25 \text{ (m, 1H, H-3 & H-3')} ; 2.53 \text{ (bs, 1H, NH & NH')} ; 2.35 \text{ (m, 1H, H-4A & H-4A')} ; 2.12 \text{ (m, 1H, H-4B & H-4B')} ; 1.31 \text{ (t, 3H, } {^{3}\text{J}_{\text{H12-H11}}} = 7.2, \, \text{H-12} \text{ & H-12'})$

 $\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -70.77 (d, 0.15*3F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =9.6, CF₃) ; -71.10 (d, 0.85*3F, $^{3}\text{J}_{\text{F-H}}$ =9.0, CF₃')

5-(2-furyl)-3-(trifluoromethyl)pyrrolidine	<u>89aaa</u>
C ₉ H ₁₀ F ₃ NO MW : 205.18 g/mol Yield : 70% Yellow oil. 2 diastereoisomers	$= \bigcup_{g=0}^{7} \bigcup_{g=0}^{6} \bigcup_{H=0}^{7} \bigcup_{g=0}^{7} \bigcup_{H=0}^{7} \bigcup_{g=0}^{7} \bigcup_{H=0}^{7} \bigcup_{g=0}^{7} \bigcup_$
$\frac{1}{1 \text{H NMR}} : 7.36 \text{ (dd, 0.70H, }^{3}\text{J}_{\text{H9-H8}} = 1.8, {}^{4}\text{J}_{\text{H9-H7}} = 0.6, \text{H-9}) ; 7.35 \text{ (dd, 0.30H, }^{3}\text{J}_{\text{H9-H8}} = 1.8, {}^{4}\text{J}_{\text{H9-H7}} = $	

 $\frac{111}{141} (1.7.56 (dd, 0.7011, 3_{H9-H8}^{-1.6}, 3_{H9-H7}^{-1.6}, 0.0, 11^{-7}), 7.55 (dd, 0.5011, 3_{H9-H8}^{-1.6}, 3_{H9-H8}^{-1.6}$

¹⁹F NMR : -71,28 (m, 3F, CF₃ & CF₃')

X. Preparation of a α -trifluoromethylated pyrrole via RCM

X.1. Synthesis of hemiaminal 92:

To a solution of 2.6 g (20 mmol) of methyl hemiketal of fluoral in 40 mL of THF were added molecular sieves 4Å (20 g) and 2.18 mL (20 mmol) of benzylamine followed by 0.25 g (1 mmol) of pyridinium *para*-toluenesulfonate. The reaction mixture was vigorously stirred at r.t for 4 h and then filtered. Crude <u>92</u> was isolated after evaporation under reduced pressure and directly used in the next step.

1-(benzylamino)-2,2,2-trifluoroethanol	<u>92</u>
C ₉ H ₁₀ F ₃ NO MW : 205.18 g/mol Yield : 98% Yellow oil	F ₃ C ¹ N ² H
$\frac{{}^{1}\!H\ NMR}{3A}: 7.45-7.26\ (massif, 5H, H-Ar); 4.61\ (m, 1H, H-1); 4.11\ (d, 1H, {}^{2}\!J_{H2A-H2B}\!=\!13.6, H-3A); 3.98\ (d, 1H, {}^{2}\!J_{H2B-H2A}\!=\!13.6, H-3B); 2.65\ (bs, 1H, OH); 2.19\ (bs, 1H, NH)$	
<u>¹⁹F NMR</u> : -82.48 (d, ³ J _{F-H} =4.6, CF ₃)	

X.2. Synthesis of allylamine 96:

To a solution of 0.41 g (2 mmol) of <u>92</u> in 4 mL of anhydrous CH_2Cl_2 under inert atmosphere (N₂) was added 0.42 g (2 mmol) of potassium β -styryl-trifluoroborate. Then 0.72 mL (2 mmol) of TfOSiMe₃ was slowly added at 0°C and the reaction mixture was stirred at r.t. for 2 h. After addition of Et₂O, the organic layer was washed with water (x3), dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Compound <u>96</u> was isolated after purification by flash chromatography over silica gel.



X.3. Synthesis of diene <u>97</u>:

To a solution of 0.44 g (1.5 mmol) of <u>**96**</u> in 2 mL of acetonitrile were added 0.52 mL (6 mmol) of allyl bromide, 0.56 g (1.5 mmol) of nBu_4NI and 4 g (29 mmol) of K₂CO₃. The reaction mixture was then refluxed for 24 h. After addition of Et₂O, the organic layer was washed with water (x3), dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Pure compound <u>**97**</u> was finally isolated after purification by flash chromatography over silica gel.


X.4. Synthesis of pyrroline <u>98</u>:

To a solution of 1.79 g (5.4 mmol) of <u>97</u> in 54 mL of anhydrous CH_2Cl_2 were added 0.23 g (5% mol) of Grubbs II. The reaction mixture was then stirred for 24 h at r.t. Pure <u>98</u> was finally isolated after evaporation and purification by flash chromatography over silica gel.

1-benzyl-2-(trifluoromethyl)-2,5-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrole	<u>98</u>
C ₁₂ H ₁₂ F ₃ N MW : 227.23 g/mol Yield : 85% Yellow oil	F ₃ C ¹ N ⁴

 $\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{1}\text{H NMR}} : 7.45-7.24 \text{ (massif, 5H, H-Ar) ; 6.07 (bd, 1H, {}^{3}J_{H2-H1}=5.7, H-2) ; 5.71 (ddd, 1H, {}^{3}J_{H3-H4}=6.1, {}^{3}J_{H3-H4B}=4.2, {}^{3}J_{H3-H2}=2.2, H-3) ; 4.28 (m, 1H, H-1) ; 4.25 (d, 1H, {}^{2}J_{H5A-H5B}=13.6, H-5A) ; 3.84 (ddt, 1H, {}^{2}J_{H4A-H4B}=14.9, {}^{3}J_{H4A-H3}=6.1, {}^{4}J_{H4A-H2}={}^{4}J_{H4A-H1}=2.0, H-4A) ; 3.78 (d, 1H, {}^{2}J_{H5B-H5A}=13.6, H-5B) ; 3.39 (ddt, 1H, {}^{2}J_{H4B-H4A}=14.9, {}^{3}J_{H4B-H3}=4.2, {}^{4}J_{H4B-H2}={}^{4}J_{H4B-H1}=2.0, H-4B)$

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR (100 MHz)}}{\text{meta}} : 139.4 \text{ (C-Ar ipso)}; 133.4 \text{ (C-2)}; 128.8 \text{ (C-Ar ortho)}; 128.7 \text{ (C-Ar meta)}; 127.6 \text{ (C-Ar para)}; 126.0 \text{ (q, }^{1}\text{J}_{\text{C-F}}=280.7, \text{CF}_3\text{)}; 122.5 \text{ (q, }^{4}\text{J}_{\text{C-F}}=2.4, \text{C-3)}; 72.3 \text{ (q, }^{2}\text{J}_{\text{C-F}}=30.6, \text{C-1}); 61.2 \text{ (q, }^{4}\text{J}_{\text{C-F}}=1.1, \text{C-4}); 60.3 \text{ (q, }^{4}\text{J}_{\text{C-F}}=1.1, \text{C-5})$

 19 F NMR : -76.68 (d, 3 J_{F-H}=5.7, CF₃)

X.5. Synthesis of pyrrole 99:

A mixture of 0.90 g (4 mmol) of <u>**98**</u> and 0.91 g (4 mmol) of DDQ in 40 mL of anhydrous CH_2Cl_2 was refluxed for 2 h, cooled to r.t. and filtered. Pure compound <u>**99**</u> was finally isolated after evaporation and purification by flash chromatography over silica gel.

1-benzyl-2-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole	<u>99</u>		
C ₁₂ H ₁₀ F ₃ N MW : 225.22 g/mol Yield : 72% Colourless oil	F ₃ C ² N ⁵		
$\frac{{}^{1}\!HNMR}{{}^{4}\!J_{H5-H3}\!=\!1.8,H\!-\!5);6.63(ddq,1H,{}^{3}\!J_{H3-H4}\!=\!3.8,{}^{4}\!J_{H3-H5}\!=\!1.8,{}^{4}\!J_{H3-F}\!=\!0.9,H\!-\!3);6.17(dd,1H,{}^{3}\!J_{H4-H3}\!=\!3.8,{}^{4}\!J_{H4-H3}\!=\!3.8,{}^{4}\!J_{H4-H5}\!=\!2.8,H\!-\!4);5.19(s,2H,CH_{2})$			
$\frac{{}^{13}\text{C NMR (100 MHz)} : 137.4 \text{ (C-Ar ipso)} ; 129.2 \text{ (C-Ar meta)} ; 128.3 \text{ Ar ortho} ; 126.4 \text{ (q, } {}^{4}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.0, \text{ C-5} \text{)} ; 122.0 \text{ (q, } {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}266.6, \text{ CF}_3 \text{)} ; 122.111.2 \text{ (q, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}3.5, \text{ C-3} \text{)} ; 108.1 \text{ (C-4)} ; 51.8 \text{ (q, } {}^{4}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.8, \text{ C-1} \text{)} }$	(C-Ar para) ; 127.4 (C- 21.7 (q, ² J _{C-F} =38.0, C-2) ;		
¹⁹ F NMR : -58.00 (s. CF ₃)			

SECONDE PARTIE

Nouvelles réactions de trifluorométhoxylation nucléophile -

Application à la synthèse d'hétérocycles trifluorométhoxylés

Sommaire Seconde Partie

Chapitre I : Les composés trifluorométhoxylés - Intérêt de ces substances et voie	es d'accès
I. Introduction	
II. Voies d'accès existantes	
II.1. Fluoration par substitution nucléophile	
II.2. Fluorodésulfuration oxydante de Hiyama	
II.3. Trifluorométhylation électrophile d'alcools	
II.4. Introduction directe du motif OCF ₃	
II.4.1. Réactions de dérivés insaturés avec CF ₃ OF	
II.4.2. Trifluorométhoxylation nucléophile	
III. Conclusion	
Chapitre II : Trifluorométhoxylation nucléophile à l'aide du TFMT	146
I. Stabilisation de l'anion CF ₃ O par des especes Cu (I)	
II. Reaction de CF ₃ O avec des derives benzynques	
III. Reaction du IFIVII avec divers fluorures	
III.1. Reaction du IFMT avec le DAST	
III.2. Reaction du IFMI avec IBAI et AgF	
III.2.1. Introduction	
III.2.2. Resultats et discussions	
IV. Conclusions	
Chanitre III : Trifluorométhoxylation nucléonhile à l'aide du DNOB	
I Introduction	158
I. Infoduction	150
II 1 Résultats préliminaires	150
II 2 Influence du rannort entre les réactifs et de la température	160
II 3 Influence du solvant	
II 4 Influence du nucléonhile	162
II 5 Trifluorométhoxylation d'autres électronhiles	
II 6 Influence des ultrasons (IIS) ou des micro-ondes (MW)	
II 7 Trifluorométhovylation à l'aide du <i>A</i> -nitro(trifluorométhovy)benzène	166
II 8 Essais de trifluorométhoxylation aromatique	100
III Conclusions et perspectives	168
Chapitre IV : Synthèse d'hétérocycles aromatiques trifluorométhoxylés	
I. Introduction	
II. Préparation d'énaminones trifluorométhoxylées	
III. Nouveaux hétérocycles aromatiques trifluorométhoxylés	
III.1. Préparation de 5-(trifluorométhoxy)nicotinates	
III.2. Préparation de 5-(trifluorométhoxy)pyrimidines	
III.3. Préparation de 4-(trifluorométhoxy)pyrazoles	
III.4. Préparation d'isoxazoles trifluorométhoxylés	
IV. Conclusions et perspectives	
Bilan de la seconde partie	176
Références bibliographiques	178

CHAPITRE I

Les composés trifluorométhoxylés -

Intérêt de ces substances et voies d'accès

I. Introduction

L'introduction d'un atome de fluor ou d'un groupement fluoré sur une molécule organique engendre souvent une profonde modification de ses propriétés chimiques et biologiques. En effet, les propriétés intrinsèques de l'atome de fluor (petite taille, forte électronégativité, liaison forte avec le carbone) induisent des changements des paramètres électroniques, stériques et hydrophobes de la molécule greffée, qui influencent ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.^{1,2} C'est pourquoi la chimie du fluor connaît actuellement un tel essor dans le domaine des sciences du vivant.

Parmi les motifs fluorés utilisés en agrochimie et en chimie médicinale, le groupement trifluorométhoxy (OCF₃) occupe une place de plus en plus importante.^{3,4}

En effet, un certain nombre de composés trifluorométhoxylés (ou trifluorométhyl éthers) sont apparus dernièrement sur le marché. Outre leurs applications dans le domaine des cristaux liquides, plusieurs pesticides et médicaments sont aujourd'hui commercialisés (Schéma 1).^{5,6}



Schéma 1. Exemples de pesticides et médicaments trifluorométhoxylés commerciaux

Cet intérêt grandissant pour les trifluorométhyl éthers réside dans les propriétés particulières du groupement OCF₃. En effet, ce motif, qui possède des propriétés électroniques proches de celles d'un atome de fluor ou de chlore,⁷ a été surnommé tour à tour

¹ Hiyama, T. « Organofluorine Compounds, Chemistry and Applications », Springer, Berlin, 2000.

² Bégué, J-P.: Bonnet-Delpon, D. « *Chimie bioorganique et médicinale du fluor* », CNRS Editions, Paris, **2005**. ³ Jeschke, P. ChemBioChem 2004, 5, 570-589.

⁴ Jeschke, P.; Baston, E.; Leroux, F. R. Mini-Rev. Med. Chem. 2007, 7, 1027-1034.

⁵ Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. Chem. Rev. 2005, 105, 827-856.

⁶ Leroux, F.R.; Manteau, B.; Vors, J-P.; Pazenok, S. Beilstein J. Org. Chem. 2008, 4, No. 13.

⁷ Olah, G. A.; Yamato, T.; Hashimoto, T.; Shih, J. G.; Trivedi, N.; Singh, B. P.; Piteau, M.; Olah, J. A. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 3708-3713.

super-⁸ ou pseudo-halogène.⁹ Très électroattracteur ($\chi = 3,7$ sur l'échelle de Pauling)¹⁰ et présentant un léger effet mésomère positif +M, il accentue également fortement l'hydrophobie de la molécule greffée comme l'indique sa constante de Hansch-Leo π_R =+1,04 (π_R (OMe)=-0,02, π_R (CF3)=+0,88 et π_R (SCF3)=+1,44).¹¹

Cependant, à ce jour, les méthodes de préparation de composés trifluorométhoxylés restent principalement limitées aux dérivés aromatiques (*Schéma 1*). C'est pourquoi la recherche de nouvelles méthodes de trifluorométhoxylation offrant un accès à de nouvelles variétés de trifluorométhyl éthers, notamment aux composés aliphatiques mais aussi aux hétérocycles, est un sujet de plus en plus étudié dans les milieux académiques et industriels.

II. Voies d'accès existantes

Les différentes voies de synthèses de trifluorométhyl éthers ont récemment fait l'objet d'une revue.⁶ Il existe quatre principales méthodologies : la fluoration par substitution nucléophile, la fluorodésulfuration oxydante de Hiyama, la trifluorométhylation électrophile d'alcools et enfin la trifluorométhoxylation nucléophile.

II.1. Fluoration par substitution nucléophile¹²

Les premiers aryl trifluorométhyl éthers furent préparés par Lev Yagupolskii dès 1955.¹³ La chloration du groupement méthyle d'anisoles substitués conduisit aux aryl trichlorométhyl éthers correspondants. Ces derniers furent ensuite convertis en (trifluorométhoxy)arènes *via* un échange chlore-fluor réalisé à l'aide d'HF anhydre ou de trifluorure d'antimoine en présence de pentachlorure d'antimoine (*Schéma 2*). Cette méthode ne fut applicable qu'aux anisoles comportant un groupement électroattracteur (R = F, Cl, CN, COCl). En effet, dans le cas de l'anisole, au cours de la première étape, la chloration du cycle phényle fut prédominante sur la chloration radicalaire du groupe méthyle. Ce problème fut cependant surmonté par Langlois *et coll.* en menant la chloration au reflux de CCl₄ dans des conditions précises.¹²

⁸ Sheppard, W. A. J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 1314-1318.

⁹ Haas, A. Adv. Inorg. Chem. Radiochem. 1984, 28, 167-202.

¹⁰ McClinton, M. A.; McClinton, D. A. Tetrahedron 1992, 48, 6555-6666.

¹¹ Hansch, C.; Leo, A. *« Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology »,* John Wiley and Sons, New York, **1979**.

¹² Pour une mini-revue voir : Langlois, B.; Desbois, M. Ann. Chim. Fr. 1984, 729-741.

 ¹³ (a) Yagupolskii, L. M. Dokl. Akad. Nauk SSSR 1955, 105, 100-102. (b) Yarovenko, N. N.; Vasileva, A. S. Zh. Obshch. Khim. 1958, 28, 2502–2504. (c) Yagupolskii, L. M.; Orda, V. V. Zh. Obshch. Khim. 1964, 34, 1979-1984. (d) Yagupolskii, L. M.; Troitskaya, V. I. Zh. Obshch. Khim. 1961, 31, 915-924.



Schéma 2. Synthèse d'aryl trifluorométhyl éthers par une séquence de trichlorométhylation/fluoration

Plus tard, Feiring développa une synthèse en un seul pot d'aryl trifluorométhyl éthers *via* une séquence de trichlorométhylation/fluoration.¹⁴ La réaction, dans un autoclave à 150°C, entre des dérivés phénoliques et un excès de tétrachlorure de carbone au sein de HF anhydre, donna accès aux aryl trifluorométhyl éthers correspondants (*Schéma 3*). Cette méthode implique vraisemblablement le passage par un aryl trichlorométhyl éther qui est ensuite converti *in situ* en (trifluorométhoxy)arène.

Il est intéressant de noter que l'ajout de trifluorure de bore permit une légère amélioration du rendement, en augmentant l'acidité du milieu. De plus, les meilleurs rendements furent obtenus avec les phénols portant des substituants électroattracteurs (R = Cl, NO_2 , CF_3 ...), limitant ainsi les risques d'éventuelles réactions parasites sur le noyau aromatique.



Schéma 3. Synthèse d'aryl trifluorométhyl éthers par trichlorométhylation/fluoration en un seul pot

Yarovenko et Vasileva, quant à eux, développèrent une approche impliquant encore une fois le passage par un aryl trichlorométhyl éther, lui-même facilement obtenu à partir de l'aryl chlorothionoformate <u>100</u> correspondant (*Schéma 4*).^{13b} Mathey et Bensoam publièrent plus tard une variante de cette réaction, offrant un accès direct aux (trifluorométhoxy)arènes à partir des chlorothionoformates <u>100</u> après traitement par de l'hexafluorure de molybdène à 130° C.¹⁵

¹⁴ Feiring, A. E. J. Org. Chem. 1979, 44, 2907-2910.

¹⁵ Mathey, F.; Bensoam, J. Tetrahedron Lett. 1973, 14, 2253-2256.



Schéma 4. Synthèse d'aryl trifluorométhyl éthers à partir de chlorothionoformates 1

En 1964, Sheppard rapporta la synthèse d'aryl trifluorométhyl éthers à partir d'aryl fluoroformates <u>101</u>.¹⁶ La réaction de ces fluoroformates <u>101</u> avec un léger excès de tétrafluorure de soufre et en présence d'une quantité catalytique de HF anhydre, en autoclave à haute température, donna accès aux (trifluorométhoxy)arènes désirés. Expérimentalement, les fluoroformates <u>101</u> furent rarement isolés et un procédé en un seul pot fut développé (*Schéma 5*). Cette méthode, tolérant une plus grande variété de groupements fonctionnels que celles décrites précédemment, offrit encore une fois de meilleurs rendements dans le cas de phénols substitués par des groupements électroattracteurs ($R = NO_2$, Cl, ... rendement = 60-80%).



Schéma 5. Synthèse d'aryl trifluorométhyl éthers à partir de fluoroformates

Cette méthodologie fut également appliquée à la synthèse de trifluorométhyl éthers aliphatiques primaires.¹⁷ Cette réaction fonctionna uniquement dans le cas de composés comportant au moins un groupement électroattracteur sur le carbone en β (R = -CH₂X, -CHX₂, -CX₃ avec X = F, Cl, Br, OCF₃, perfluoroalkyl, -OCOF) à l'exception du méthanol qui fut le seul alcool à chaîne hydrocarbonée offrant le trifluorométhyl éther correspondant (CH₃OCF₃) avec un rendement de 29% (*Schéma 6*).



Schéma 6. Synthèse de trifluorométhyl éthers aliphatiques à partir de fluoroformates

¹⁶ Sheppard, W. A. J. Org. Chem. 1964, 29, 1-11.

¹⁷ Aldrich, P. E.; Sheppard, W. A. J. Org. Chem. 1964, 29, 11-15.

Ainsi, ces stratégies de fluoration par substitution nucléophile ont offert une première voie d'accès à des composés trifluorométhoxylés. Cependant, ces synthèses requièrent toutes des conditions drastiques (réaction dans un autoclave en acier à haute température, réactifs corrosifs et très toxiques tels que HF, $CSCl_2$, Ar-O-C(S)Cl, COF_2 , SF_4 ...) tolérant peu de groupements fonctionnels et difficilement réalisables à l'échelle du laboratoire pour un non-spécialiste de la chimie du fluor. C'est pourquoi l'application de ces méthodes demeura restreinte à la synthèse industrielle ou semi-industrielle de composés aromatiques; mise à part la méthode de Sheppard qui a été brièvement étendue à la préparation de certains trifluorométhyl éthers aliphatiques.

II.2. Fluorodésulfuration oxydante de Hiyama

Une méthode alternative à la fluoration par substitution nucléophile a été décrite plus récemment par Hiyama *et coll.*¹⁸ Cette méthode implique la fluorodésulfuration oxydante de dithiocarbonates <u>102</u> à l'aide d'un excès de 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne (DBH) et d'un très large excès de HF(70%)-pyridine(30%) (réactif de Olah). L'utilisation de ces conditions a ainsi donné accès à des trifluorométhyl éthers aromatiques mais aussi aliphatiques primaires avec de bons rendements (*Schéma 7*). Dans le cas de dithiocarbonates <u>102</u> dérivés d'alcools secondaires, tertiaires ou benzyliques, la réaction avec le réactif de Olah n'a conduit qu'aux composés monofluorés et ce quel que soit l'oxydant employé (DBH, NBS ou NIS). Cependant, dans le cas de dithiocarbonates <u>102</u> secondaires, une légère modification du protocole expérimental a permis d'obtenir les trifluorométhyl éthers désirés avec des rendements modérés.



Schéma 7. Désulfurisation-fluoration oxydante de Hiyama

¹⁸ (a) Kuroboshi, M.; Suzuki, K.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4173-4176. (b) Kanie, K.; Tanaka, Y.; Shimizu, M.; Kuroboshi, M.; Hiyama, T. *Chem. Commun.* **1997**, 309-310. (c) Kanie, K.; Tanaka, Y.; Suzuki, K.; Kuroboshi, M.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 471-484. (d) Kuroboshi, M.; Kanie, K.; Hiyama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 235-250. (e) Shimizu, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214-231.

Ainsi, bien que cette méthode requiert l'emploi d'agent fluorant en très large excès (de 20 à 80 éq.) et de réactifs toxiques (CS₂, MeI...), sa découverte représente une avancée significative par rapport aux méthodes de fluoration par substitution nucléophile (*cf. II.1.*). En effet, ne nécessitant pas d'appareillage spécifique et étant généralement réalisée à température basse ou ambiante (de -78°C à t.a), cette réaction a donné accès à une plus large gamme de composés trifluorométhoxylés aromatiques, mais aussi aliphatiques primaires et secondaires.

D'autres équipes de recherches ont alors mis à profit cette stratégie de synthèse.

Bien que cette méthodologie offre un accès aux trifluorométhyl éthers aliphatiques (primaires et secondaires), les composés synthétisés par Hiyama *et coll*. ne comportaient pas ou peu de groupement fonctionnels.¹⁸ Blazejewski *et coll*. ont décrit la synthèse de composés trifluorométhoxylés <u>104</u> contenant une fonction éther.¹⁹ Le clivage sélectif de la fonction éther non fluorée des dérivés <u>104</u> par l'anhydride triflique, catalysé par l'acide triflique, a alors fourni le 2-(trifluorométhoxy)éthyl triflate <u>105</u> (*Schéma 8*). La substitution du groupement triflate de <u>105</u> par divers nucléophiles a ensuite permis d'obtenir des trifluorométhyl éthers aliphatiques fonctionnalisés <u>106</u>.





La même équipe a également rapporté l'utilisation de l'éther <u>104a</u> comme synthon clé pour la synthèse de dérivés 2-trifluorométhoxy-acrylates <u>109</u> (*Schéma 9*).²⁰



Schéma 9. Synthèse de 2-(trifluorométhoxy)acrylates 109

¹⁹ Blazejewski, J-C.; Anselmi, E.; Wakselman, C. J. Org. Chem. 2001, 66, 1061-1063.

²⁰ Blazejewski, J-C.; Anselmi, E.; Wernicke, A.; Wakselman, C. J. Fluorine Chem. 2002, 117, 161-166.

Dernièrement, Magnier *et coll.* ont décrit la synthèse de la 2-(trifluorométhoxy) acétophénone (*Schéma 10*).²¹ Elle a été préparée en cinq étapes à partir du phényléthanol. La fluorodésulfuration de Hiyama du dithiocarbonate issu du phényléthanol a procuré un mélange de trifluoromoéthyl éther désiré <u>110</u> et de son homologue bromé en position para du noyau aromatique. Le traitement de ce mélange par du butyllithium suivi d'une hydrolyse acide a alors permis d'obtenir exclusivement le composé <u>110</u>. Toutes les tentatives d'oxydation de la position benzylique de <u>110</u> ayant échoué, probablement à cause du caractère très électroattracteur du motif OCF₃, une synthèse de la 2-(trifluorométhoxy) acétophénone <u>112</u> en deux étapes a alors été élaborée. Après bromation radicalaire de <u>110</u>, le dérivé dibromé <u>111</u> a été facilement converti en composé <u>112</u>.



Schéma 10. Synthèse de la 2-(trifluorométhoxy)acétophénone 112

Les auteurs ont également rapporté une brève étude de la fonctionnalisation de <u>112</u>. L'éther d'énol silylé de <u>112</u> a été facilement préparé mais les tentatives d'alkylation ou d'halogénation de cet éther d'énol ne furent pas concluantes. Cependant, la monohalogénation (chloration ou bromation) de <u>112</u> en milieu acide a été réalisée avec succès. De même, les dérivés α, α -dihalogénés ont été obtenus par halogénation en milieu basique. Il fut également possible de monoalkyler <u>112</u> en α après déprotonotation et réaction avec du iodométhane.

Il est finalement intéressant de noter que le traitement par de la DBU du dérivé <u>111</u> a conduit à la formation du β -bromo-trifluorométhoxystyrène correspondant qui a pu être engagé dans un couplage de Suzuki.

²¹ Zriba, R.; Magnier, E.; Blazejewski, J-C. Synlett 2009, 1131-1135.

Enfin, Rozen et coll. ont développé une variante de la fluorodésulfuration de Hiyama à l'aide de trifluorure de brome.²² Les dithiocarbonates **102** dérivés d'alcools primaires ont donné accès aux trifluorométhyl éthers correspondants après réaction avec BrF₃, puissant agent oxydant et fluorant rarement employé en synthèse organique (Schéma 11).

$$R \longrightarrow OH \xrightarrow{\text{NaH, CS}_2} R \longrightarrow O \longrightarrow SMe \xrightarrow{\text{BrF}_3} R \longrightarrow OCF_3$$

$$\underline{\text{puis Mel}} \xrightarrow{\text{BrE}_3} CFCI_3 \xrightarrow{\text{CFCI}_3} 60-90\%$$

Schéma 11. Fluorodésulfuration de dithiocarbonates primaires par action de BrF₃

II.3. Trifluorométhylation électrophile d'alcools

Umemoto, qui au cours de sa carrière a développé de nombreux réactifs de électrophile.²³ trifluorométhylation а rapporté la préparation de sels de O-(trifluorométhyl)benzofuranium 113 et plus récemment leur utilisation pour la trifluorométhylation électrophile d'alcools et d'amines.²⁴ Les composés **113**, très instables, ont été préparés in situ par décomposition photochimique des sels de 2-(trifluorométhoxy)biphénylyl-2-diazonium correspondants à très basse température (Schéma 12). Le composé 113, comportant un groupement R tert-butylique et l'anion peu nucléophile SbF₆ comme contre-ion, s'est avéré être le plus stable et sa réactivité avec différents alcools a donc été étudiée. Les trifluorométhyl éthers issus du phényléthanol, du n-décanol et de divers dérivés phénoliques (substitués ou non en position para) ont ainsi été obtenus avec de bons rendements, déterminés par dosage RMN ¹⁹F.



Schéma 12. Trifluorométhylation électrophile d'alcools et de phénols

 ²² Ben-David, I.; Rechavi, D.; Mishani, E.; Rozen, S. J. Fluorine Chem. 1999, 97, 75-78.
 ²³ Umemoto, T. Chem. Rev. 1996, 96, 1757-1777.

²⁴ Umemoto, T.; Adachi, K.; Ishihara, S. J. Org. Chem. 2007, 72, 6905-6917.

Cette méthode élégante, premier exemple de trifluorométhylation électrophile d'alcools et d'amines, souffre néanmoins de deux désavantages. Les composés <u>113</u>, très instables, ne sont accessibles *in situ* qu'en faible quantité après décomposition photochimique à très basse température de sels de diazonium. De plus, ces derniers contiennent déjà un motif OCF₃, introduit au préalable par une des méthodes précédemment décrites (*cf. II.1. & II.2.*).

Dernièrement, Togni *et coll.* ont apporté une contribution majeure dans le domaine de la trifluorométhylation électrophile avec le développement de réactifs à base d'iode (III) hypervalent. Ces réactifs, stables et facilement accessibles à partir de l'acide 2-iodobenzoïque, permettent de trifluorométhyler, dans des conditions douces, divers nucléophiles carbonés, soufrés et phosphorés.²⁵ Cependant, la *O*-trifluorométhylation de dérivés phénoliques à l'aide du réactif <u>114</u> s'est avérée compliquée. En effet, malgré un examen approfondi des conditions expérimentales, seul le 2,4,6-triméthylphénol a pu être *O*-trifluorométhylé avec un rendement de 15%, les produits majoritaires obtenus étant un mélange de substrats *C*-trifluorométhylés oxydés (*Schéma 13*).²⁶



Schéma 13. Trifluorométhylation du 2,4,6-triméthylphénol à l'aide du réactif 114

En revanche, la trifluorométhylation d'alcools aliphatiques primaires et secondaires à l'aide de <u>114</u>, catalysée par du bis(triflimide) de zinc, a pu être réalisée (*Schéma 14*).²⁷ Les auteurs ont relaté que l'utilisation de zinc (II) conduit au clivage de la liaison I-O de <u>114</u>, générant ainsi une espèce (trifluorométhyl)iodonium plus réactive (plus dure), capable de trifluorométhyler divers alcools. Les trifluorométhyl éthers correspondants ont été obtenus avec de bons rendements (62 à 99%, dosé par RMN ¹⁹F), sous réserve d'utiliser l'alcool (benzylique, aliphatique primaire ou secondaire) comme solvant (75 éq.). Dans le cas d'alcools plus onéreux ou solides, l'emploi de 5 éq. dans CDCl₃ a fourni les produits

²⁵ (a) Eisenberger, P.; Gischig, S.; Togni, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579-2586. (b) Kieltsch, I.; Eisenberger, P.; Togni, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 754-757. (c) Eisenberger, P.; Kieltsch, I.; Armanino, N.; Togni, A. *Chem. Commun.* **2008**, 1575-1577.

²⁶ Kyrill, S.; Koller, R.; Togni, A. J. Org. Chem. 2008, 73, 7678-7685.

²⁷ Koller, R.; Kyrill, S.; Stolz, D.; Aardoom, R.; Niedermann, K.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4332-4336.

trifluorométhoxylés désirés avec des rendements faibles à modérés (12 à 55%, dosé par RMN ¹⁹F).



Schéma 14. Trifluorométhylation d'alcools aliphatiques à l'aide du réactif 114

Ainsi, cette méthode représente une amélioration par rapport à celle d'Umemoto puisqu'elle est facilement mise en œuvre et ne nécessite pas d'appareillage ou de savoir-faire particulier. Elle reste cependant assez limitée à ce jour car un très large excès d'alcool est requis et peu d'alcools fonctionnalisés ont été utilisés.

II.4. Introduction directe du motif OCF₃

II.4.1. Réactions de dérivés insaturés avec CF₃OF

Les différentes applications de l'hypofluorite de trifluorométhyle en synthèse organique ont été détaillées par Rozen.²⁸ Ce composé gazeux, hautement réactif, difficilement accessible commercialement et préparé par réaction du fluor avec du monoxyde de carbone en présence de fluorure, a surtout été utilisé pour la fluoration électrophile d'énols.

Plusieurs équipes ont néanmoins décrit la synthèse de β -fluoroalkyl trifluorométhyl éthers à partir d'oléfines et de CF₃OF (*Schéma 15*).²⁸ Cependant, la réaction d'addition de CF₃OF s'est souvent déroulée avec de faibles régiosélectivités et rendements, et a été accompagnée de la formation parasite d'adduits difluorés.

$$\begin{array}{c} R \\ \searrow \\ R_1 \\ R_3 \end{array} \xrightarrow{\text{CF}_3\text{OF}} F \xrightarrow{\text{R}} R \xrightarrow{\text{R}_2} \\ R_1 \\ R_3 \end{array} \xrightarrow{\text{CF}_3\text{OF}} F \xrightarrow{\text{R}} R \xrightarrow{\text{R}_2} F \xrightarrow{\text{R}} F \xrightarrow{\text{R}} R \xrightarrow{\text{R}_2} F \xrightarrow{\text{R}} F \xrightarrow{\text{$$

Schéma 15. Addition de CF₃OF sur des oléfines

D'une manière analogue, il a été possible de préparer des β -chloroalkyl trifluorométhyl éthers à partir d'oléfines et de CF₃OCl.²⁹ Cette réaction offre généralement une meilleure régiosélectivité que dans le cas précédent mais, encore une fois, elle souffre de la difficulté d'accès du réactif de départ ainsi que de son application, limitée à des oléfines très simples.

²⁸ Rozen, S. Chem. Rev. **1996**, 96, 1717-1736.

²⁹ (a) Johri, K. K.; DesMarteau, D. D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 242-250. (b) Kamil, W. A.; Haspel-Hentrich, F.; Shreeve, J. M. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 376-380.

II.4.2. Trifluorométhoxylation nucléophile

La trifluorométhoxylation nucléophile présente un intérêt certain par rapport aux méthodes précédemment décrites. En effet, elle permettrait d'introduire un motif OCF₃ de manière douce et directe sur des substrats organiques complexes, pour conduire à des produits jusqu'à présent difficilement accessibles. De plus, contrairement à la stratégie de trifluorométhylation électrophile développée par Umemoto²⁴ et Togni,²⁷ employant des conditions douces mais nécessitant l'utilisation de réactifs de poids moléculaires conséquents, cette stratégie offrirait une économie d'atome non négligeable puisqu'elle implique une réaction avec l'anion trifluorométhanolate CF₃O⁻.

Pendant de nombreuses années, la trifluorométhoxylation nucléophile a semblé être un défi insurmontable. En effet, le trifluorométhanol, comme tous les alcools perfluorés, est instable et se décompose rapidement en fluorure d'acyle correspondant avec perte concomitante d'HF. Seules deux publications décrivent ainsi la préparation de CF₃OH. En 1979, Klöter et Seppelt décrivirent sa synthèse à partir d'hypochlorite de trifluorométhyle et d'acide chlorhydrique gazeux à très basse température (-120°C).³⁰ Les auteurs rapportèrent que CF₃OH se décompose très rapidement à partir de -30°C. Plus récemment, Christe et coll. ont préparé une solution de trifluorométhanol à partir de fluorophosgène dans du HF anhydre.³¹ Cependant, son utilisation en tant qu'agent de trifluorométhoxylation nucléophile s'est limitée à la synthèse du méthyl trifluorométhyl éther par réaction avec le fluorométhane.

De même, l'anion trifluorométhanolate CF₃O⁻ est instable et s'il n'est pas correctement stabilisé (par un cation volumineux par exemple), il se décompose rapidement en fluorophosgène et fluorure, du fait des répulsions coulombiennes entre la charge anionique et les doublets p des atomes de fluor.

La première synthèse de l'anion trifluorométhanolate fut décrite par Redwood et Willis en 1965 par réaction entre un fluorure alcalin et le fluorophosgène dans de l'acétonitrile (Schéma 16).³²

Schéma 16. Préparation de trifluorométhanolates alcalins

 ³⁰ Klöter, G.; Seppelt, K. J. Am. Chem. Soc. **1979**, 101, 347-349.
 ³¹ Christe, K. O; Hegge, J.; Hoge, B.; Haiges, R. Angew. Chem. Int. Ed. **2003**, 46, 6155-6158.

³² Redwood, M. E.; Willis, C. J. Can. J. Chem. **1965**, 43, 1893-1898.

Cette étude apporta plusieurs informations intéressantes concernant la stabilité et la réactivité de l'anion CF_3O^- . Les trifluorométhanolates ne furent préparés qu'avec les cations alcalins les plus lourds (M = K, Rb, Cs) et aucune réaction ne fut observée pour M = Li, Na, Ba, Ta (I). De plus, cette réaction est un équilibre hétérogène dans l'acétonitrile et une pression suffisante de fluorophosgène fut nécessaire pour convertir le fluorure MF en trifluorométhanolate MOCF₃. Enfin, les sels MOCF₃ sont stables mais seulement lorsqu'ils sont conservés sous vide et les auteurs ne sont jamais parvenus à les utiliser en tant qu'agents de trifluorométhoxylation.

Cependant, il est intéressant de noter que, depuis, l'utilisation de CsOCF₃ (préparé *in situ* à partir de COF₂ et CsF) en tant qu'agent de trifluorométhoxylation nucléophile a été rapportée à deux reprises. L'hypochlorite de trifluorométhyle peut ainsi être préparé par réaction de CsOCF₃ avec du chlore.³⁰ De même, la trifluorométhoxylation du bromure de pentafluorobenzyle (C₆F₅CH₂Br) à l'aide de CsOCF₃ a été effectuée avec un rendement de 55%.³³ Dans cette même publication, Shreeve *et coll.* rapportèrent néanmoins que la réaction de CsOCF₃ avec d'autres électrophiles hétéroatomiques (Me₃SiCl, PCl₃, SF₅Cl and P₃N₃Cl₆) échoua puisque les fluorures correspondants furent obtenus au lieu des composés trifluorométhoxylés désirés.

La deuxième synthèse d'un sel de trifluorométhanolate fut publiée en 1985 par des chercheurs de la société Du Pont de Nemours.³⁴ Il s'agit encore une fois d'une réaction entre du fluorophosgène et un fluorure, mais cette fois-ci avec le difluorotriméthylsilicate de tris(diméthylamino)sulfonium (TASF) et non avec un fluorure alcalin (*Schéma 17*). Ce sel a ensuite réagi avec différents triflates ou dérivés bromés, primaires ou secondaires, offrant des rendements faibles à bons.³⁵ La réaction fonctionna très bien avec des triflates et bromures primaires réactifs mais avec des dérivés moins réactifs et/ou secondaires, les rendements chutèrent au profit du produit monofluoré correspondant. De plus, toutes les expériences furent réalisées dans une boîte à gants sous atmosphère d'Argon, ce qui signifie que TASOCF₃ est isolable et stable uniquement sous atmosphère inerte.

³³ Nishida, M.; Vij, A.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. Inorg. Chem. 1995, 34, 6085-6092.

³⁴ Farnham, W. B.; Smart, B. E.; Middleton, W. J.; Calabrese, J. C.; Dixon, D. A. J. Am. Chem. Soc. **1985**, 107, 4565-4567.

³⁵ (a) Trainor, G. L. *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, *4*, 545-563. (b) Farnham, W. B.; Middleton, W. J. (Du Pont de Nemours Co) Eur. Pat. Appl. EP 164124 A2, **1985**.



Schéma 17. Préparation et réactivité de TASOCF₃

Dernièrement, Kolomeitsev *et coll*. ont rapporté l'utilisation de triflate de trifluorométhyle (TFMT, CF₃SO₃CF₃), alternative au fluorophosgène, pour la génération de l'anion trifluorométhanolate et son emploi en tant qu'agent de trifluorométhoxylation.³⁶

Le TFMT, aujourd'hui commercialisé par la société ABCR à l'échelle du laboratoire, a été préparé suivant différentes procédures qui ont fait l'objet d'une revue.³⁷ La réactivité de ce composé a longtemps été controversée. En effet, contrairement aux triflates d'alkyles qui sont de puissants agents alkylants, le TFMT est un générateur de l'anion CF_3O^- et non un agent de trifluorométhylation électrophile.

Taylor et Martin ont ainsi démontré que le TFMT est attaqué au soufre par divers nucléophiles (PhLi, PhMgBr, PhSLi, pyridine, triéthylamine et naphatlénure de sodium), et plus particulièrement des nucléophiles durs tels qu'un fluorure.³⁷ Cependant, l'anion instable CF₃O⁻ se décomposa immédiatement en fluorophosgène et en fluorure. Cet ion fluorure engendra alors la dégradation en chaîne du TFMT pour donner du fluorure de triflyle et du fluorophosgène (*Schéma 18*).



Schéma 18. Décomposition du TFMT

Dans leur publication, Kolomeitsev *et coll*. ont décrit la préparation de divers sels de trifluorométhanolates à partir de fluorures <u>115</u> comportant un cation volumineux, susceptible de stabiliser l'anion CF_3O^- . Suivant la nature du contre-ion, certains sels se sont révélés stables à l'état solide (<u>116b-e</u>) et d'autres uniquement *in situ* dans le milieu réactionnel (<u>116a,f-i</u>) (*Schéma 19*).

³⁶ Kolomeitsev, A. A.; Vorobyev, M.; Gillandt, H. Tetrahedron Lett. 2008, 49, 449-453.

³⁷ Taylor, S. L.; Martin, J. C. J. Org. Chem. 1987, 52, 4147-4156 et références incluses.

$$\begin{array}{rcl} CF_{3}SO_{2}OCF_{3} & + & Q^{+}F^{-} & \underbrace{CH_{3}CN, -30 \ a \ 20^{\circ}C}_{-CF_{3}SO_{2}F} & Q^{+} \ \ OCF_{3} \\ & \underbrace{115a\text{-i}} & \underbrace{116a\text{-j}}_{-CF_{3}SO_{2}F} \\ & \underline{Q^{+}F^{-}} = [(CH_{2}NMe)]_{2}CF_{2} \ (DFI) \ (a); \ (Me_{2}N)_{3}C^{+}Me_{3}SiF_{2}^{-} \ (b); \\ [(CH_{2}NMe)]_{2}CNMe_{2}^{+}Me_{3}SiF_{2}^{-} \ (c); \ (Me_{3}N)_{3}S^{+}Me_{3}SiF_{2}^{-} \ (d); \\ Me_{4}NF \ (e); \ Et_{3}N/HF \ (f); \ CsF \ (g); \ KF \ (s. \ d.) \ (h); \ AgF \ (i); \\ AgF \ then \ CuBr \ (j) \end{array}$$

Schéma 19. Préparation de divers sels de trifluorométhanolates

Ensuite, la réactivité de chaque sel <u>116</u> a brièvement été examinée et les résultats sont détaillés ci-dessous (*Tableau 1*).

$Q^+ - OCF_3 + R - LG \longrightarrow R - OCF_3 (+ R - F)$ <u>116a-j</u>						
Entrée	Sel de trifluorométhanolate	Substrat	Rdt RMN ¹⁹ F (rdt isolé)			
a	N F -OCF ₃	O O O Tf	99% (81%)			
h		O O O Tf	96% (87%) Mono-F 2% ^(a)			
b		NC NO ₂	Echec Mono-F uniquement ^(a)			
С	OEt OTf	O O Tf	71% (57%) Mono-F 29% ^(a)			
		O N O O O Tf	99% (91%)			
	<u> </u>	$\overset{\text{SiMe}_3}{\longrightarrow} \boxed{\left[\begin{array}{c} \\ \end{array} \right]}$	(60%) Mono-F (12%) ^(a)			
		SiMe ₃ OTf F-	54% (β) 9% (α)			

d	N S ^{≠N} N N	O OEt OTf	87% Mono-F 9% ^(a)
е	$Me_4N^+OCF_3$	O OEt OTf	95% Mono-F 2% ^(a)
			Echec Mono-F uniquement ^(a)
f	Et ₃ NH ^{+ -} OCF ₃	O OEt OTf	43% Mono-F 30% ^(a)
g	Cs ^{+ -} OCF₃	O OEt OTf	74% Mono-F 15% ^(a)
;		MeO ₂ C Br	99% (91%)
l			97% (85%)
j	Cu ^{+ -} OCF₃	O ₂ N	Echec

(a) Mono-F = composé monofluoré ne comportant pas de motif CF_3O .

Tableau 1. Résultats de trifluorométhoxylation obtenus par Kolomeitsev

Après analyse de ce tableau, le premier constat est que pour plusieurs sels de trifluorométhanolates, les auteurs étudièrent uniquement leur réaction avec le 2-(trifluorométhanesulfonyloxy)propanoate d'éthyle. Les rendements obtenus avec les sels **<u>116a,b,d,e</u>** (*entrées a, b, d, e*) furent bons mais les sels **<u>116f-g</u>** donnèrent des résultats modérés (*entrées f, g*).

De plus, toutes les tentatives de S_NAr échouèrent (*entrées b, e*).

Il fut également impossible de trifluorométhoxyler le 1-iodo-4-nitrobenzene à l'aide d'une solution de trifluorométhanolate cuivreux <u>116j</u> dans l'acétonitrile (*entrée j*), obtenue

selon la méthode de préparation de CF_3SCu ,³⁸ par traitement du sel <u>116i</u> avec CuBr dans CH₃CN puis filtration de l'AgBr formé.

Il est intéressant de noter que le trifluorométhanolate d'argent <u>116i</u> donna accès, avec de bons rendements, aux trifluorométhyl éthers par réaction avec des dérivés halogénés primaires très réactifs, le 4-(bromométhyl)benzoate de méthyle et le N-(2-iodoéthyl) phtalimide (*entrée i*).

Enfin, le trifluorométhanolate de 2-(diméthylamino)-1,3-diméthylimidazolidin-2ylium <u>116c</u> réagit avec un triflate primaire ou secondaire mais aussi avec des arynes (générés *in situ* à partir de dérivés de trifluorométhanesulfonate de 1-triméthylsilylar-2-yle).

Ainsi, cette brève étude de la trifluorométhoxylation nucléophile à l'aide du TFMT a démontré qu'il était possible de préparer d'une manière douce et directe des trifluorométhyl éthers aliphatiques comportant des groupements fonctionnels tels qu'une fonction carbonyle, produits jusqu'alors difficiles d'accès. De même, deux (trifluorométhoxy)arènes ont été synthétisés à partir des arynes correspondants. Cependant, le spectre d'application de cette méthodologie demeure à ce jour indéterminé car seul le 2-(trifluorométhanesulfonyloxy) propanoate d'éthyle a été opposé à chaque réactif trifluorométhoxylant.

³⁸ Yagupolskii, L. M.; Kondratenko, N. V.; Sambur, V. P. Synthesis 1975, 721-723.

III. Conclusion

Ce premier chapitre a offert une vue d'ensemble des méthodes de préparation de composés trifluorométhoxylés disponibles à ce jour. Malgré la variété de stratégies existantes et l'intérêt grandissant des chercheurs académiques et industriels pour ce sujet, nombre de ces méthodologies restent principalement limitées aux dérivés aromatiques.

Au cours de ces dernières années, quelques méthodes ont néanmoins permis de préparer des trifluorométhyl éthers aliphatiques. C'est le cas de la fluorodésulfuration de Hiyama et, plus récemment, de la trifluorométhylation électrophile d'alcools, développée par Umemoto puis Togni mais encore peu étudiée. Cependant, ces méthodes souffrent souvent de désavantages tels que l'utilisation d'un large excès de réactifs ou la limitation, à l'heure actuelle, à des substrats relativement simples.

Dernièrement, Kolomeitsev a brièvement rapporté l'utilisation de sels de trifluorométhanolates, générés à partir du TFMT et de fluorures, pour la trifluorométhoxylation nucléophile d'arynes et de triflates ou de dérivés halogénés aliphatiques. Cette méthodologie, encore à l'état embryonnaire, semble être prometteuse pour la préparation directe de composés aliphatiques fonctionnalisés.

Ainsi, il serait intéressant de développer de nouvelles méthodologies d'accès direct à des trifluorométhyl éthers aliphatiques comportant des groupements fonctionnels. De même, la synthèse de dérivés hétérocycliques trifluorométhoxylés, encore quasiment inconnus, présenterait un véritable attrait.

Dans le chapitre suivant, les résultats de notre propre étude sur la réactivité du TFMT, démarrée plus d'un an avant la parution de la publication de Kolomeitsev, seront exposés.

Dans un troisième chapitre, une méthode inédite de trifluorométhoxylation nucléophile, utilisant le 2,4-dinitro(trifluorométhoxy)benzène (DNOB) comme générateur de l'anion trifluorométhanolate, sera examinée.

Enfin, dans un dernier chapitre, certains composés trifluorométhoxylés préparés au cours de cette étude, serviront à la préparation de synthons clés, précurseurs d'hétérocycles aromatiques trifluorométhoxylés inédits.

CHAPITRE II

Trifluorométhoxylation nucléophile

à l'aide du TFMT

I. Stabilisation de l'anion CF₃O⁻ par des espèces Cu (I)

Comme cela a été exposé dans le chapitre précédent, le TFMT est un générateur de l'anion CF₃O⁻. Son utilisation en tant que réactif de trifluorométhoxylation nucléophile, qui a déjà été décrite par Kolomeitsev *et coll.*,³⁶ n'est cependant possible que si l'anion CF₃O⁻ est correctement stabilisé, par un cation volumineux par exemple. En effet, dans le cas contraire, l'anion se décompose rapidement en fluorophosgène et en ion fluorure (*Schéma 18*). De plus, les réactions doivent être réalisées en vase clos afin de générer une pression autogène suffisante de fluorophosgène permettant de déplacer l'équilibre CF₃O⁻ \leftrightarrows COF₂ + F^{-,32,36}

La trifluorométhylation nucléophile de dérivés halogénés aromatiques à l'aide d'espèces "CF₃Cu", stables en solution mais non isolables, est une réaction couramment employée pour la préparation de dérivés trifluorométhylés aromatiques.³⁹ De plus, des résultats antérieurs du laboratoire ont démontré que l'espèce CF₃Cu pouvait être isolée sous forme d'un complexe de tris(triphényl)phosphine <u>118</u>.⁴⁰

Le fluorure de tris(triphénylphosphine)cuivre (I) <u>117</u>, préparé selon une méthode de la littérature,⁴¹ réagit avec le réactif de Ruppert-Prakash (CF₃SiMe₃) pour donner l'espèce <u>118</u> isolable. Il fut alors possible de préparer des (trifluorométhyl)arènes par réaction de <u>118</u> avec l'iodure d'aryle correspondant avec des rendement modérés (*Schéma 20*). Le composé <u>118</u> fournit également le réactif de Ruppert avec un rendement quantitatif après réaction avec du chlorotriméthylsilane. Cependant, <u>118</u> étant préparé à partir de CF₃SiMe₃, cette réaction ne présenta pas un grand intérêt.

Schéma 20. Synthèse et réactivité de CF₃Cu(PPh₃)₃

³⁹ (a) Wiemers, D. M.; Burton, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 832-834. (b) Matsui, K.; Tobita, E.; Ando, M.; Kondo, K. *Chem. Lett.* **1981**, 1719-1720.

⁴⁰ Roussel, S.; Billard, T.; Langlois, B. R. *Résultats non publiés*. Voir : Roussel, S. Thèse de doctorat, Université de Lyon 1, **2004**.

⁴¹ Gulliver, D. J.; Levason, W.; Webster, M. Inorg. Chim. Acta 1981, 52, 153-159.

La première stratégie envisagée pour la trifluorométhoxylation nucléophile à l'aide du TFMT est inspirée de ces travaux. En effet, il a été anticipé que le fluorure <u>117</u> réagirait avec le TFMT pour donner du fluorure de triflyle et l'espèce <u>119</u>, qui pourrait ensuite réagir avec un iodure d'aryle ou un chlorosilane (*Schéma 21*).

$$\begin{array}{c} O \\ F_{3}C-S-O-CF_{3} + CuF(PPh_{3})_{3} & \longrightarrow & F_{3}C-S-F + & F_{3}C-OCu(PPh_{3})_{3} & \longrightarrow & Ar-OCF_{3} \\ O & \underline{117} & O & \underline{119} \\ & & & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ &$$

Schéma 21. Première stratégie envisagée

Plusieurs essais furent donc réalisés en vase clos, en utilisant du dichlorométhane ou de l'acétonitrile comme solvant, à -30 ou 0°C. Malheureusement, dans tous les cas, une analyse par RMN ¹⁹F du milieu réactionnel, après plusieurs heures, indiqua la formation de CF₃SO₂F et d'un nouveau composé identifié comme étant du Ph₃PF₂ [δ = -39,70 ppm (d, ¹J_{F-P}=660 Hz)].⁴²

Ainsi, le fluorure <u>117</u> n'est pas un générateur adéquat de l'anion CF₃O⁻ puisqu'il libère en solution de la triphénylphosphine libre qui réagit également avec le TFMT. Ceci a été vérifié en faisant réagir de la triphénylphosphine avec le TFMT. Un suivi par RMN ¹⁹F indiqua la dégradation lente du TFMT et la formation exclusive de Ph₃PF₂.

Dès lors, la réaction du TFMT avec de l'iodure cuivreux fut examinée. Après 3 h à -30° C dans de l'acétonitrile, une analyse par RMN ¹⁹F du milieu réactionnel indiqua la formation exclusive de CF₃SO₂F. Dans une seconde expérience, du *para*-méthyliodobenzène fut introduit dès le départ de la réaction afin d'essayer de piéger l'espèce putative CF₃OCu instable mais la RMN ¹⁹F fournit un résultat identique : aucune trace de CF₃OCu ou de ArOCF₃ ne fut détectée.

Ainsi, si CuI a initialement réagi avec le TFMT, l'espèce CF₃OCu, trop instable, s'est décomposée en fluorophosgène et en ion fluorure, qui a alors engendré la dégradation en chaîne du TFMT pour donner du fluorure de triflyle, du fluorophosgène et un nouvel ion fluorure (*Schéma 18*).³⁷

⁴² Ph₃PF₂ a déjà été décrit par réaction du DAST sur la triphénylphosphine : Markovskii, L. N.; Pashinnik, V. E.; Kirsanov, A. V. *Synthesis* **1973**, 787-789.

II. Réaction de CF₃O⁻ avec des dérivés benzyliques

Les tentatives de stabilisation de CF_3O^- par du cuivre (I) ayant échoué, il fut alors envisagé d'introduire dès le départ de la réaction un électrophile dans le milieu, afin de piéger immédiatement l'anion CF_3O^- instable et ainsi de déplacer l'équilibre $CF_3O^- \leftrightarrows COF_2 + F^-$.

Farhnam et Middleton ayant démontré que le bromure de benzyle était facilement trifluorométhoxylé par le trifluorométhanolate de tris(diméthylamino)sulfonium (TASOCF₃) avec un rendement de 88%,^{35b} cet électrophile fut sélectionné comme modèle. De plus, les essais de stabilisation par du cuivre (I) ayant permis de démontrer que la triphénylphosphine réagissait lentement avec le TFMT, cette dernière fut choisie comme nucléophile.

Il était ainsi anticipé que la triphénylphosphine, introduite en quantité catalytique, génèrerait l'anion CF_3O^- qui serait alors piégé par le bromure de benzyle pour donner le benzyl trifluorométhyl éther désiré ainsi qu'un ion bromure, capable à son tour de réagir avec le TFMT (*Schéma 22*).



Schéma 22. Tentative d'introduction directe de l'électrophile

Malheureusement, quels que soient le solvant (CH₃CN, THF) et la température de réaction (-30°C, 0°C ou t.a.) employés, aucune trace de BnOCF₃ ne fut observée par RMN ¹⁹F. Seule la dégradation lente du TFMT fut constatée.

Par conséquent, il fut ensuite décidé d'utiliser la triphénylphosphine en quantité stœchiométrique et de préformer un sel de phosphonium dérivé du chlorure de benzyle. L'anion chlorure de ce sel de phosphonium pourrait réagir avec le TFMT. L'anion trifluorométhanolate résultant pourrait alors former le benzyl trifluorométhyl éther et régénérer de la triphénylphosphine (*Schéma 23*).

$$PPh_{3} + BnCl \xrightarrow{CH_{3}CN} [BnPPh_{3}]^{+} Cl^{-} \xrightarrow{CF_{3}OSO_{2}CF_{3}} CF_{3}SO_{2}Cl + [BnPPh_{3}]^{+} OCF_{3} \xrightarrow{PPh_{3}} BnOCF_{3}$$

Schéma 23. Réaction avec un chlorure de phosphonium

Un essai fut réalisé dans l'acétonitrile. Une analyse RMN ¹⁹F après 3 h à température ambiante indiqua la formation de CF_3SO_2F ainsi que des traces de CF_3SO_2Cl mais pas de BnOCF₃. Ainsi, encore une fois, le chlorure a initialement réagi avec le TFMT mais l'espèce CF_3O , non stabilisée par le sel de phosphonium, s'est décomposée en fluorophosgène et en ion fluorure. Ce dernier a alors engendré la dégradation en chaîne du TFMT pour donner du fluorure de triflyle, du fluorophosgène et un nouvel ion fluorure.

III. Réaction du TFMT avec divers fluorures

III.1. Réaction du TFMT avec le DAST

Les premières stratégies envisagées pour la trifluorométhoxylation nucléophile à l'aide du TFMT ayant échoué, la génération de l'anion CF₃O⁻ par réaction du TFMT avec différentes sources de fluorure a alors été examinée.

Tout d'abord, comme Kolomeitsev *et coll*. ont rapporté la trifluorométhoxylation substitutive d'un triflate avec le trifluorométhanolate <u>116a</u>, résultant de la réaction entre la DFI (2,2-difluoro-1,3-diméthylimidazolidine) et le TFMT (*Tableau 1, entrée a*), la réaction entre le TFMT et le DAST (trifluorure de diéthylaminosoufre) fut étudiée. En effet, la DFI a été décrite comme étant un substitut du DAST dans des réactions de déoxo-fluoration.⁴³

Il était supposé que la réaction entre le TFMT et le DAST conduirait à la formation du trifluorométhanolate <u>120</u>, qui pourrait alors réagir avec le bromure de benzyle pour conduire au benzyl trifluorométhyl éther (*Schéma 24*).

 $CF_{3}SO_{2}OCF_{3} + Et_{2}NSF_{3} \xrightarrow{CH_{3}CN} CF_{3}SO_{2}F + \underbrace{Et}_{F} N \stackrel{F}{=} S \xrightarrow{OCF_{3}} \underbrace{BnBr}_{-30^{\circ}C, 2h} BnOCF_{3}$

Schéma 24. Réaction du DAST avec le TFMT

Après réaction en vase clos entre le TFMT et le DAST à -30°C dans de l'acétonitrile pendant 2 h, du bromure de benzyle fut additionné au milieu réactionnel qui fut alors agité à température ambiante pendant 24 h. Une analyse RMN ¹⁹F du mélange indiqua uniquement la présence de CF_3SO_2F et de dérivés du DAST.

⁴³ Hayashi, H.; Sonoda, H.; Fukumura, K.; Nagata, T. Chem. Commun. 2002, 1618-1619.

Ainsi, le DAST a réagi avec le TFMT mais le sel <u>120</u> n'est pas assez stable pour permettre la trifluorométhoxylation du bromure de benzyle. La réaction avec d'autres fluorures a alors été examinée.

III.2. Réaction du TFMT avec TBAT et AgF

III.2.1. Introduction

Dans leur publication, Kolomeitsev *et coll.* ont décrit la réaction du TFMT avec plusieurs fluorures (*Tableau 1*).³⁶ Cependant, l'utilisation du réactif de DeShong, ou TBAT (triphényldifluorosilicate de *n*-tétrabutylammonium), n'y est pas mentionnée. C'est pourquoi sa réaction avec le TFMT a été examinée.

De plus, les auteurs relatèrent que la réaction du trifluorométhanolate d'argent avec des dérivés halogénés primaires [le 4-(bromométhyl)benzoate de méthyle et le N-(2-iodoéthyl) phtalimide (*Tableau 1, entrée i*)] donna accès aux trifluorométhyl éthers avec de bons rendements. Il est donc apparu intéressant d'approfondir l'étude de cette réaction qui présente plusieurs avantages par rapport aux méthodes impliquant la réaction de sels de trifluorométhanolates avec des triflates (*Tableau 1*). En effet, de nombreux dérivés halogénés sont facilement accessibles, soit commercialement, soit après une simple étape d'halogénation. En revanche, peu de triflates sont commerciaux et ces composés sont généralement plus difficiles à préparer que leurs homologues halogénés. De plus, à l'échelle du laboratoire, AgF est une source de fluorure bon marché par rapport aux autres fluorures utilisés dans cette publication [AgF = 0,85 €/mmol (ABCR), DFI = 3,06 €/mmol (ABCR), Me₄NF = 4,4 €/mmol (Aldrich), TBAT = 5,24 €/mmol (Aldrich), TASF = 17,85 €/mmol (Aldrich), etc...].

III.2.2. Résultats et discussions

La réactivité, envers différents électrophiles, des trifluorométhanolates de *n*-tétrabutylammonium (nBu_4NOCF_3) et d'argent (AgOCF_3), générés *in situ* à partir du TFMT et du TBAT (nBu_4N^+ [Ph₃SiF₂]) ou de AgF, a été étudiée (*Schéma 25*).

$$CF_{3}SO_{2}OCF_{3} + TBAT \text{ ou } AgF \xrightarrow{CH_{3}CN} CF_{3}SO_{2}F + Q^{+}OCF_{3} \xrightarrow{E^{+}} E^{-}OCF_{3}$$

Schéma 25. Réactivité de *n*Bu₄NOCF₃ et AgOCF₃

Entrée	Substrat ^(a)	Méthode A <i>n</i> Bu₄N ⁺ ⁻ OCF ₃		Méthode B Ag ⁺⁻ OCF3	
		éq. de substrat	Rdt RMN ¹⁹ F ^(b) (rdt isolé)	éq. de substrat	Rdt RMN ¹⁹ F ^(b) (rdt isolé)
1	CI	2 éq.	1%	0.9 éq.	28%
2	o ↓ CI 0	(c)		0.9 éq.	29% Mono-F 71% ^(d)
3	CI	(c)		0.9 éq.	2% Mono-F 88% ^(d)
4	O CI	(c)		0.9 éq.	0% Mono-F 100% ^(d)
5	O, S, CI	(c)		0.9 éq.	0% Mono-F 100% ^(d)
6	Secl	(c)		0.9 éq.	0%
7	CISiMe ₃	$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$		1 éq.	0% Mono-F 100% ^(d)
8	Br	1 éq. 1.5 éq. 2 éq.	45% 60% 75%	0.9 éq. 1.5 éq.	100% (76%) 100%
9	Br	1.5 éq.	53%	0.9 éq.	57% (47%)
10	Br	(c)		0.9 éq.	80%
11	Br Br	1.5 éq. 2 éq.	1% 2%	0.9 éq.	50%
12	Br	0.9 éq.	36%	0.9 éq.	70% (45%)
13	Br	0.9 éq.	41%	0.9 éq.	47%

Les résultats obtenus sont détaillés ci-dessous (Tableau 2).

14	0 0 0 Br <u>121</u> Ph	0.9 éq.	58%	0.9 éq.	60% (58%)
15	Br	1.5 éq.	1% (formation de styrène ?)		(c)
16	OBr	1.5 éq.	100%	0.9 éq.	92% (42%) Mono-F 8% ^(d)
17	Br	0.9 éq.	11%	0.9 éq.	74% (50%)
18	Br	0.9 éq.	40%	0.9 éq.	44%
19	Br		(c)	0.9 éq.	11%
20	Br	1.5 éq.	0%	0.9 éq.	2%
21	AcO " OAc	1.5 éq.	α: 3% β: 24%	0.9 éq.	β:97% (75%)
22	Br	(c)		0.9 éq.	0%
23	122	0.9 éq.	4%	0.9 éq.	64% (56%)
24	<u>123</u>	0.9 éq.	33%	0.9 éq.	85% (69%)
25		0.9 éq.	35%	0.9 éq.	60% (40%)
26	<u>125</u> Ph	(c)		0.9 éq.	84% (80%)

27	<u>126</u>	0.9 éq.	40%	0.9 éq.	22%
28	<u>127</u>	(c)		0.9 éq.	0%
29	128 NTf ₂	0.9 éq.	98%	0.9 éq.	23%
30	O C	0.9 éq.	14%	0.9 éq.	3%
31	N F	1.5 éq. 0% 2 éq. 0%		(c)	
32	F F F N F		(c)	0.9 éq.	0%
33	OMs <u>129</u>	0.9 éq.	1%	0.9 éq.	0%
34	0 NMe ₂	0.9 éq.	0%	0.9 éq.	0%
35	OAc	1.5 éq. 0%		(c)	
36	AcO OAc		(c)	0.9 éq.	0%

(a) Les électrophiles sont en général commerciaux. Les molécules numérotées ont été synthétisées suivant des méthodes classiques décrites dans la littérature (*cf. Experimental Part II*). (b) Déterminé par calcul des intégrales RMN ¹⁹F après ajout de PhCF₃ en tant qu'étalon interne.

(c) Essai non réalisé.

(d) Mono-F = composé monofluoré ne comportant pas de motif CF_3O .

Tableau 2. Trifluorométhoxylation avec nBu₄NOCF₃ ou AgOCF₃

D'après ce tableau, il s'avère que le trifluorométhanolate d'argent offre généralement de meilleurs rendements que le trifluorométhanolate de *n*-tétrabutylammonium. Ceci peut s'expliquer par le fait que la majorité des électrophiles testés sont des dérivés halogénés. Dans le cas de AgOCF₃, la précipitation de l'halogénure d'argent formé au cours de la trifluorométhoxylation, insoluble dans l'acétonitrile, pourrait constituer la force motrice de cette réaction.

a) Cas des dérivés chlorés

La réaction de nBu_4NOCF_3 et AgOCF₃ avec des dérivés chlorés a fourni des résultats décevants (*entrées 1-7*). En effet, la trifluorométhoxylation se produisit avec une bonne chimiosélectivité uniquement dans le cas de la réaction entre AgOCF₃ et le chlorure de benzyle, mais avec un rendement faible de 28% (*entrée 1*). Dans le cas de réactions avec un chloroformate (*entrée 2*), un chlorure d'acyle (*entrées 3-4*), un chlorure de sulfonyle (*entrée 5*) ou un chlorosilane (*entrée 7*), la fluoration nucléophile du substrat fut prédominante (voire souvent exclusive) sur la trifluorométhoxylation. Dans le cas du chlorure de phénylsélényle, seule la dégradation du produit de départ fut observée (*entrée 6*).

Ainsi, l'anion trifluorométhanolate, mou et peu nucléophile à cause de la forte électronégativité des atomes de fluor,^{35a} n'est pas capable de réagir avec des dérivés chlorés, relativement durs et possédant une liaison C-Cl solide.

b) Cas des dérivés bromés

La réaction de nBu_4NOCF_3 et AgOCF₃ avec des dérivés bromés fut ensuite examinée de manière plus intensive. Tout d'abord, il est important de noter que AgOCF₃ donna de meilleurs résultats que nBu_4NOCF_3 .

La trifluorométhoxylation de bromures primaires avec AgOCF₃ se produisit avec de bons rendements (*entrées 8-15*), et plus particulièrement dans le cas des dérivés benzyliques ou allyliques, plus réactifs. Le bromure de benzoyle fut trifluorométhoxylé avec un excellent rendement par chacun des deux trifluorométhanolates (*entrée 16*).

Les deux sels de trifluorométhanolates réagirent avec des rendements modérés sur des bromures secondaires benzylique (*entrée 17*) et allylique (*entrée 18*) mais ils ne furent pas efficaces pour la trifluorométhoxylation de bromures secondaires aliphatiques (*entrée 19-20*) ou tertiaires (*entrée 22*).

Concernant le bromure de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-glucopyranosyle (*entrée 21*), anomérique secondaire, sa trifluorométhoxylation a déjà été rapporté par Trainor^{35a} : la réaction avec le trifluorométhanolate de tris(diméthylamino)sulfonium (TASOCF₃) conduisit à un mélange de β -trifluorométhyl glucoside (14%) et de fluorure de β -glucosyle (34%). La réaction avec *n*Bu₄NOCF₃ offrit un rendement doublé en composé trifluorométhoxylé (α + β) (mais sans contamination par du fluorure de β -glucosyle). Cependant, la réaction avec AgOCF₃ fournit exclusivement le β -trifluorométhyl glucoside désiré avec un excellent rendement.

L'utilisation de substrats bromés, plus mous que leurs homologues chlorés, a donc permis d'obtenir les trifluorométhyl éthers correspondants avec des rendements modérés à bons. AgOCF₃ est un réactif efficace pour la trifluorométhoxlation de dérivés bromés primaires et secondaires benzylique, allylique ou anomérique. La trifluorométhoxylation de bromures secondaires ou tertiaires aliphatiques n'a cependant pas été possible.

c) Cas des dérivés iodés

La réaction de *n*Bu₄NOCF₃ et AgOCF₃ avec des dérivés iodés fut ensuite étudiée.

Tout d'abord, il est intéressant de noter que la trifluorométhoxylation d'iodures aliphatiques primaires se produisit avec de bons rendements, et encore une fois plus particulièrement dans le cas de AgOCF₃ (*entrées 23-26*). De plus, l'utilisation de dérivés iodés a permis une amélioration significative du rendement de trifluorométhoxylation par rapport à leurs homologues bromés (*entrées 24 vs 13 et 26 vs 14*). Ceci est en accord avec la théorie HSAB (Hard Soft Acid Base) de Pearson : l'anion mou CF₃O⁻ réagit plus facilement avec un dérivé iodé, plus mou que son homologue bromé.

Concernant l'iodure de géranyle, la réaction avec nBu_4NOCF_3 offrit un rendement légèrement supérieur à celui obtenu avec AgOCF₃ (*entrée 27*). Cette observation, en contradiction avec la plupart des résultats du Tableau 2, peut s'expliquer par le fait que cet iodure allylique, peu stable, a probablement été partiellement dégradé dans le milieu réactionnel par Ag⁺, qui est un acide de Lewis.

Dans le cas de l'iodure de néomenthyle, iodure secondaire encombré, la réaction avec AgOCF₃ ne donna pas le trifluorométhyl éther correspondant (*entrée 28*).

Ainsi, la trifluorométhoxylation d'iodures aliphatiques primaires avec AgOCF₃ offre de meilleurs rendements que celle des bromures. Concernant les dérivés benzyliques ou allyliques, primaires ou secondaires, l'utilisation de dérivés bromés semble préférable puisque

ce genre de substrats iodés souffre généralement d'une relative instabilité. Enfin, tout comme dans le cas des bromures, la trifluorométhoxylation d'iodures aliphatiques secondaires n'est apparemment pas réalisable.

d) Cas d'autres électrophiles

La réaction de *n*Bu₄NOCF₃ et AgOCF₃ avec des électrophiles, autres que des halogénures, fut enfin brièvement évaluée.

La trifluorométhoxylation de la N-(bis-triflyl)benzylamine avec nBu_4NOCF_3 fournit le benzyl trifluorométhyl éther avec un excellent rendement (*entrée 29*). Le rendement faible observé lors de la réaction avec AgOCF₃ peut s'expliquer par la réaction parasite de AgF (nucléophile dur) sur l'atome de soufre des groupements triflyles (électrophile dur).

La trifluorométhoxylation de l'époxyde de styrène donna accès au β -(trifluorométhoxy)alcool avec de faibles rendements et il fut impossible d'isoler le produit afin de déterminer la régiosélectivité de la réaction (*entrée 30*).

Ensuite, comme la trifluorométhanethiolation de la pentafluoropyridine a déjà été rapportée,⁴⁴ un essai de trifluorométhoxylation de ce composé et de la 2-fluoropyridine fut réalisé. Cependant, l'anion trifluorométhanolate semble être moins réactif que l'anion trifluorométhanethiolate puisque aucun composé trifluorométhoxylé ne fut observé (*entrées 31-32*).

Enfin, il fut envisagé de trifluorométhoxyler un mésylate primaire (*entrée 33*), une énaminone (*entrée 34*), un acétate allylique (*entrée 35*) et de réaliser une sorte de réaction de Ferrier sur le tri-O-acétyl-D-glucal (*entrée 36*) mais toutes ces réactions échouèrent. Dans le cas du mésylate de citronellyle (*entrée 33*), l'absence de trifluorométhoxylation avec AgOCF₃ pourrait paraître surprenante, puisque ce dernier est capable de trifluorométhoxyler des bromures et iodures aliphatiques primaires (*entrées 11, 23*). En effet, il est couramment admis qu'un mésylate est un bon nucléofuge (équivalent voire meilleur qu'un iodure). Cependant, dans le cas présent, la réaction parasite de AgF (nucléophile dur) sur l'atome de soufre du groupement mésyle (électrophile dur) pourrait expliquer cette observation, d'une manière analogue au cas de la N-(bis-triflyl)benzylamine (*entrée 29*).

⁴⁴ Tyrra, W.; Naumann, D.; Hoge, B.; Yagupolskii, Y. L. J. Fluorine. Chem. 2003, 119, 101-107.

IV. Conclusions

Ces travaux ont permis de confirmer que le TFMT est un générateur de l'anion $CF_3O^$ par action de divers nucléophiles tels que l'ion fluorure bien sûr, mais aussi les ions chlorure et iodure ainsi que la triphénylphosphine. Lorsque cet anion n'est pas correctement stabilisé, il se décompose rapidement en fluorophosgène et en ion fluorure, qui attaque alors préférentiellement le TFMT pour entraîner sa dégradation en chaîne.

Comme décrit par Kolomeitsev *et coll.*,³⁶ la stabilisation de l'anion CF_3O^- en solution a pu être réalisée en générant ce dernier à partir du TFMT et d'un fluorure possédant un contreion volumineux (nBu_4N^+ ou Ag^+), la réaction étant conduite en vase clos dans de l'acétonitrile.

Par rapport à cette publication de Kolomeitsev,³⁶ où peu d'exemples de substrats sont rapportés, une étude approfondie de la réactivité de deux sels de trifluorométhanolates, nBu_4NOCF_3 et AgOCF₃, a été exposée dans ce chapitre.

Il a ainsi été démontré que le trifluorométhanolate d'argent est un réactif efficace pour la trifluorométhoxylation, dans des conditions douces, de bromures et iodures aliphatiques primaires, mais aussi de bromures benzyliques et allyliques primaires ou secondaires.

Divers trifluorométhyl éthers aliphatiques comportant des groupements fonctionnels, difficilement accessibles par d'autres méthodes voire totalement inédits, ont ainsi été facilement synthétisés (*Schéma 26*).



Schéma 26. Trifluorométhyl éthers synthétisés puis isolés par cette méthode

CHAPITRE III

Trifluorométhoxylation nucléophile

à l'aide du DNOB
I. Introduction

Les chapitres précédents ont permis de démontrer que, parmi toutes les méthodologies de préparation de composés trifluorométhoxylés, la trifluorométhoxylation nucléophile semble particulièrement attrayante. En effet, elle permet de préparer des trifluorométhyl éthers aliphatiques portant des groupements fonctionnels, difficilement accessibles par d'autres méthodes, dans des conditions douces.

Cependant, cette méthode a encore été peu étudiée car l'utilisation de fluorophosgène, gaz très toxique et onéreux, a longtemps été la seule solution disponible pour la génération de l'anion CF₃O^{-,32-35} Récemment, Kolomeitsev *et coll.* ont brièvement rapporté l'utilisation alternative du TFMT pour la génération de cet anion.³⁶ Parallèlement et indépendamment de ces derniers travaux, nous avons également réalisé une étude approfondie de la trifluorométhoxylation à l'aide du TFMT (*cf. Chapitre II*). Divers trifluorométhyl éthers aliphatiques fonctionnalisés ont ainsi été facilement synthétisés par cette méthode. Bien que l'utilisation de fluorophosgène ait été évitée, le TFMT est un liquide très volatil ($T_{Eb} = 19^{\circ}$ C)⁴⁵ qui est également onéreux et conditionné dans une bombonne pour gaz.

C'est pourquoi la découverte d'un nouveau générateur de l'anion CF_3O , moins cher, accessible à grande échelle et plus facilement manipulable, constituerait une avancée majeure dans le domaine de la trifluorométhoxylation nucléophile.

Les (trifluorométhoxy)arènes sont des composés stables dans lesquels le motif OCF_3 est en général résistant, thermiquement et chimiquement, aux attaques par des acides, bases, réactifs organométalliques et agents oxydants ou réducteurs.¹⁰ Cependant, la dé-trifluorométhoxylation de (trifluorométhoxy)arènes à l'aide du système réducteur sodium/chlorotriméthylsilane a récemment été rapportée (*Schéma 27*).⁴⁶ Cette déalkoxylation réductive a ainsi donné accès aux arylsilanes correspondants et à du fluorotriméthylsilane (le groupement partant CF_3O^- s'étant décomposé en COF_2 et F⁻, piégé par Me₃SiCl).

$$R \xrightarrow{\text{OCF}_3} \frac{\text{Na } (4 \text{ éq.}), \text{ Me}_3 \text{SiCl } (5 \text{ éq.})}{\text{THF, 80°C, 24h}} R \xrightarrow{\text{SiMe}_3} R$$

Schéma 27. Dé-trifluorométhoxylation de Ar-OCF₃

⁴⁵ Olah, G. A.; Ohyama, T. Synthesis **1976**, 319-320.

⁴⁶ Iijima, A.; Amii, H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6013-6015.

Suite à cette récente preuve que la rupture de la liaison C_{Ar} -O de (trifluorométhoxy)arènes était thermodynamiquement possible, il a alors été envisagé d'employer le 2,4-dinitro(trifluorométhoxy)benzène (DNOB), produit commercial peu cher et facilement produit à grande échelle par nitration du (trifluorométhoxy)benzène,⁶ en tant que générateur de l'anion CF₃O⁻. En effet, le DNOB, (trifluorométhoxy)arène très appauvri en électrons, pourrait réagir avec un nucléophile par un processus de S_NAr pour engendrer un anion CF₃O⁻, qui pourrait ensuite être piégé par un électrophile (*Schéma 28*).



Schéma 28. Stratégie envisagée pour la génération de CF₃O⁻ à partir de DNOB

II. Résultats et discussions

II.1. Résultats préliminaires

En se basant sur l'étude de la trifluorométhoxylation nucléophile à l'aide du TFMT (*cf. Chapitre II*), le premier solvant sélectionné pour cette réaction fut l'acétonitrile. De même, AgF fut le premier nucléophile testé afin de vérifier d'une part si le motif OCF₃ pouvait être clivé et d'autre part si l'anion CF₃O⁻ pouvait être suffisamment stabilisé par Ag⁺ pour réagir avec un électrophile.

Une première expérience fut donc réalisée en faisant réagir le DNOB et AgF en proportions stœchiométriques dans de l'acétonitrile (sans aucun électrophile). Après 3 h à température ambiante, une analyse RMN ¹⁹F du milieu réactionnel indiqua la présence de 22% de 2,4-dinitrofluorobenzène (DNFB). Le milieu réactionnel fut ensuite chauffé à reflux pendant 2 h et le DNOB fut totalement converti en DNFB.

Ainsi, ce premier essai a permis de démontrer que le motif OCF_3 du DNOB pouvait être clivé par du fluorure d'argent. Cependant, cette réaction est beaucoup plus lente que dans le cas de la génération de l'anion CF_3O^- à l'aide du TFMT. Cette observation implique que dans le cas présent, le trifluorométhanolate d'argent ne pourrait probablement pas être engendré quantitativement *in situ*, sans décomposition (partielle ou totale), avant addition de l'électrophile.

C'est pourquoi dans une seconde expérience, l'électrophile fut introduit dès le début de la réaction : 1 éq. de DNOB fut ajouté à une suspension de 1 éq. d'AgF dans de l'acétonitrile, suivi de l'addition de 0,9 éq. de bromure de benzyle, sélectionné comme électrophile modèle. Après 4 jours à température ambiante, une analyse RMN ¹⁹F indiqua la formation de fluorure

de benzyle (rendement dosé de 20%), mais aucune trace de benzyl trifluorométhyl éther ne fut observée. Ainsi, AgF n'est pas un bon initiateur pour cette réaction puisqu'il réagit préférentiellement avec le bromure de benzyle plutôt qu'avec le DNOB.

Par conséquent, encore une fois inspiré par nos travaux sur la réactivité du TFMT, la trifluorométhoxylation d'un électrophile à l'aide du DNOB fut examinée en utilisant, en tant que source de fluorure, le TBAT (réactif de DeShong, triphényldifluorosilicate de *n*-tétrabutylammonium) qui est moins nucléophile que AgF.

1 éq. de DNOB fut donc ajouté à une solution de 1 éq. de TBAT dans de l'acétonitrile, suivi de l'addition de 0,9 éq. de bromure de benzyle. Après 4 jours à température ambiante, le benzyl trifluorométhyl éther désiré fut obtenu avec un rendement de 34% (déterminé par dosage RMN ¹⁹F).

Afin d'optimiser le rendement de cette réaction, l'influence de plusieurs paramètres, tels que le rapport entre les réactifs, la température, le solvant, le nucléophile, et le mode d'activation, a alors été étudiée.

II.2. Influence du rapport entre les réactifs et de la température

L'influence du rapport entre les réactifs et de la température furent examinées en premier lieu (*Tableau 3*).



Entrée	DNOB (éq.)	TBAT (éq.)	BnBr (éq.)	Température	Rdt RMN ¹⁹ F ^(a) (durée)
1	1	1	0,9	t.a.	34% (4 jours)
2	1	0,1	0,9	t.a.	1,3% (4 jours)
3	1	1	1,8	t.a.	41% (4 jours)
4	1	2	0,9	t.a.	40% (4 jours)
5	2	2	0,9	t.a.	55% (4 jours)
6	2	1	0,9	t.a.	60% (4 jours)
7	2	1	0,9	50 °C	60% (20 h)
8	2	1	0,9	100 °C	0% (16h)

(a) Déterminé par calcul des intégrales RMN ¹⁹F après ajout de PhCF₃ en tant qu'étalon interne.

Tableau 3. Influence du rapport entre les réactifs et de la température

Ainsi, l'utilisation de TBAT en quantité catalytique ne donna pas accès au benzyl trifluorométhyl éther désiré (*entrée 2*).

De plus, l'introduction du bromure de benzyle en excès entraîna une augmentation significative du rendement (*entrée 3 vs entrée 1*), du même ordre que celle résultant de l'utilisation d'un excès de TBAT (*entrée 4 vs entrée 1*). Cependant, le rendement fut encore plus amélioré par un excès de DNOB (*entrée 6 vs entrée 1*).

Le meilleur rendement fut obtenu avec un rapport DNOB/TBAT/BnBr = 2/1/0,9 mais il n'excéda pas 60% (*entrée 6*).

Lorsque les réactions furent réalisées à température ambiante, la trifluorométhoxylation du bromure de benzyle se déroula avec une cinétique très lente (entrées 1-6). Chauffer le milieu réactionnel à 50°C permit de réduire de manière significative le temps de réaction (de 4 jours à 20 h) sans perte de rendement (entrée 7 vs entrée 6). Cependant, le chauffage à reflux du milieu ne donna pas accès au benzyl trifluorométhyl éther désiré. Seule la formation de fluorure de benzyle fut observée (rendement dosé de 48%), bien que le DNOB ait été converti en DNFB (*entrée 8*). L'anion CF₃O⁻ a donc été libéré au cours de la réaction mais il s'est avéré trop instable à cette température.

II.3. Influence du solvant

Une fois le rapport entre les réactifs et la température optimisés (DNOB/TBAT/BnBr = 2/1/0.9 à 50 °C), l'influence du solvant fut analysée à température ambiante (*Tableau 4*).

Entrée	Solvant	Rdt RMN ¹⁹ F ^(a)
6	acétonitrile	60%
9	benzonitrile	50%
10	tétrahydrofurane	49%
11	N,N-diméthylformamide	42%
12	BMIM $PF_6^{(b)}$	6%
13	diméthylsulfoxide	0,5%
14	nitrométhane	Pas de réaction
15	hexafluoroisopropanol	Pas de réaction

(a) Toutes les réactions furent réalisées à t.a. avec un ratio DNOB/TBAT/BnBr = 2/1/0.9. Les rendements furent déterminés après 4 jours, par calcul des intégrales RMN ¹⁹F après ajout de PhCF₃ en tant qu'étalon interne. (b) BMIM PF₆ = hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium.

Tableau 4. Influence du solvant

Cette étude démontra que l'utilisation d'acétonitrile, premier solvant sélectionné, offre le meilleur rendement de trifluorométhoxylation (*entrée 6*). Lorsque la réaction fut réalisée dans du benzonitrile, du THF ou du DMF, le benzyl trifluorométhyl éther désiré fut obtenu avec un rendement légèrement inférieur (*entrées 9-11*).

Le DNOB fut converti en DNFB lorsque la réaction fut conduite dans un liquide ionique (BMIM PF₆) ou du DMSO mais le rendement de trifluorométhoxylation ne fut pas satisfaisant (*entrées 12-13*).

Enfin, aucune réaction ne fut observée dans du nitrométhane ou de l'hexafluoroisopropanol (HFIP) et le DNOB fut totalement retrouvé.

II.4. Influence du nucléophile

Après avoir optimisé le rapport entre les réactifs, la température et le solvant de réaction, la génération de l'anion CF_3O^- à l'aide de différents nucléophiles fut étudiée (*Tableau* 5).

Entrée	Nucléophile ^(a)	Rdt RMN ¹⁹ F ^(b)
6	TBAT	60%
16	TASF	29%
17	AgF	0%
18	NMe ₄ F	0%
19	DAST	Pas de réaction
20	NBu ₄ Cl	Pas de réaction
21	HMPA	0%
22	PPh ₃	0%

(a) TBAT = triphényldifluorosilicate de *n*-tétrabutylammonium ; TASF = triméthyldifluorosilicate de tris(diméthylamino)sulfonium ; DAST = trifluorure de diéthylaminosoufre ; HMPA = hexaméthyl phosphorotriamide.

(b) Toutes les réactions furent réalisées dans de l'acétonitrile à t.a. avec un ratio DNOB/Nucléophile/BnBr = 2/1/0.9. Les rendements furent déterminés après 4 jours, par calcul des intégrales RMN ¹⁹F après ajout de PhCF₃ en tant qu'étalon interne.

Tableau 5. Influence du nucléophile

Parmi tous les nucléophiles testés, et plus particulièrement les cinq sources de fluorures, le TBAT s'avéra être le meilleur initiateur pour la trifluorométhoxylation du bromure de benzyle (*entrée 6*).

Le TASF fut le seul autre nucléophile procurant le benzyl trifluorométhyl éther désiré, mais avec un rendement modéré de 29% (*entrée 16*).

Comme mentionné précédemment (*cf. II.1.*), le fluorure d'argent convertit partiellement le DNOB en DNFB mais il réagit de manière prédominante avec le bromure de benzyle, pour donner du fluorure de benzyle avec un rendement dosé de 67% (*entrée 17*).

Le fluorure de tétraméthylammonium convertit le DNOB en DNFB mais aucune trace de benzyl trifluorométhyl éther ne fut observée (*entrée 18*).

Le DAST (même préalablement activé par addition de Et_3N)⁴⁷, tout comme le chlorure de *n*-tétrabutylammonium, ne réagirent pas avec le DNOB (*entrées 19-20*).

Enfin, la réaction avec l'HMPA [P(NMe₂)₃] ou la triphénylphosphine ne conduisit qu'à la dégradation du DNOB (*entrées 21-22*).

II.5. Trifluorométhoxylation d'autres électrophiles

La trifluorométhoxylation d'autres électrophiles fut ensuite brièvement examinée, en utilisant les conditions précédemment optimisées (*Tableau 6*).

Entrée	Electrophile	Rdt RMN ¹⁹ F ^(a)
23	PhBr	45%
24	Ph	10%
25	Ph	8%
26		6%

(a) Toutes les réactions furent réalisées dans de l'acétonitrile à t.a. avec un ratio DNOB/TBAT/Electrophile = 2/1/0.9. Les rendements furent déterminés après 4 jours par calcul des intégrales RMN ¹⁹F après ajout de PhCF₃ en tant qu'étalon interne.

Tableau 6. Trifluorométhoxylation d'autres électrophiles

D'après ce tableau, il est malheureusement manifeste que cette méthode de trifluorométhoxylation nucléophile possède un spectre d'application limité.

En effet, seul le bromure de cinnamyle, bromure allylique très réactif, fut trifluorométhoxylé avec un rendement modéré de 45% (*entrée 23*).

⁴⁷ Ferry, A.; Billard, T.; Langlois, B. R.; Bacqué, E. J. Org. Chem. 2008, 73, 9362-9365.

La réaction avec la 2-bromoacétophénone, la 2-iodoacétophénone ou l'iodure de citronellyle donnèrent accès au trifluorométhyl éther correspondant avec des rendements faibles (*entrées 24-26*), même après des temps de réactions plus longs que 4 jours.

II.6. Influence des ultrasons (US) ou des micro-ondes (MW)

Afin d'étendre la portée de cette réaction, l'utilisation des ultrasons (US) ou des microondes (MW) sembla être une bonne alternative. En effet, ces deux modes d'activation, de plus en plus employés en chimie organique de synthèse, sont connus pour considérablement augmenter la cinétique d'une transformation organique et ainsi souvent donner des réactions plus propres. Dans certains cas, ces techniques peuvent également entraîner une profonde modification de la distribution des produits obtenus, voire la formation de nouveaux composés (surtout pour les ultrasons).

Ces deux modes d'activation furent donc appliqués à la réaction de trifluorométhoxylation nucléophile à l'aide du DNOB (*Tableau 7*).

Entrée	éq. de	éq. de	Electrophile (éq.)	Activation	Durée	Rdt RMN ¹⁹ F
	DNOB	TBAT		(T °C)		(a)
27	2	1	BnBr (0,9)	US 20°C	1 h	4%
28	2	1	BnBr (0,9)	MW 50°C	30 min	10%
29	2	1	BnBr (0,9)	MW 50°C	2 h	24%
30	2	1	BnBr (0,9)	MW 100°C	10 min	39%
31	2	1	BnBr (0,9)	MW 100°C	30 min	50%
32	2	1	BnBr (0,9)	MW 100°C	1 h	32%
33	2	2	BnBr (0,9)	MW 100°C	20 min	46%
34	4	1	BnBr (0,9)	MW 100°C	20 min	48%
35	4	2	BnBr (0,9)	MW 100°C	20 min	70%
36	6	2	BnBr (0,9)	MW 100°C	25 min	65%
37	2	1	$PhC(O)CH_2Br(0,9)$	MW 100°C	30 min	0%
38	4	2	$PhC(O)CH_2Br(1)$	MW 100°C	20 min	0%
39	4	2	Iodure de citronellyle (1)	MW 100°C	20 min	48%
40	4	2	PhCH=CH-CH ₂ Br (1)	MW 100°C	20 min	60%

(a) Déterminé par calcul des intégrales RMN ¹⁹F après ajout de PhCF₃ en tant qu'étalon interne.

Tableau 7. Influence des ultrasons (US) ou des micro-ondes (MW)

La sonochimie fut la première stratégie étudiée (à l'aide d'une cuve de nettoyage à ultrasons) en utilisant les conditions optimisées pour la trifluorométhoxylation à température ambiante (DNOB/TBAT/BnBr = 2/1/0,9 dans l'acétonitrile). Le DNOB fut converti en DNFB mais le rendement de trifluorométhoxylation après 1 h d'irradiation ne fut pas satisfaisant (*entrée 27*). Par conséquent, cette technique fut abandonnée, d'autant plus que notre appareil n'est pas conçu pour réaliser de telles réactions, normalement effectuées à l'aide d'une sonde à ultrasons spécifique.

L'irradiation micro-ondes fut alors examinée plus en détail, à l'aide d'un réacteur Biotage InitiatorTM Eight.

Tout d'abord, puisque dans des conditions classiques, le chauffage du milieu réactionnel à 50°C accéléra de manière significative la cinétique de la réaction sans perte de rendement (60%, *cf. Tableau 3, entrée 7*), l'irradiation MW à cette température fut envisagée. Cependant, même après 2 h d'irradiation, le rendement de trifluorométhoxylation n'excéda pas 24%.

L'irradiation MW à une température de 100°C fut alors considérée, bien que dans des conditions thermiques classiques, aucune réaction de trifluorométhoxylation n'ait eu lieu à cette température (*cf. Tableau 3, entrée 8*). Cependant, la trifluorométhoxylation du bromure de benzyle à 100°C sous irradiation MW fut réalisable, le rendement étant néanmoins très dépendant de la durée de la réaction. En effet, une irradiation MW réalisée pendant une période trop courte ou trop longue entraîna une diminution du rendement et le meilleur résultat fut obtenu après 30 min (*entrées 30-32*).

L'influence du rapport entre le DNOB et le TBAT sur le rendement de cette réaction sous irradiation MW fut ensuite examinée (*entrées 31, 33-36*). Le meilleur rendement de 70% fut ainsi obtenu avec un ratio DNOB/TBAT/BnBr = 4/2/0.9 (*entrée 35*). Dans ce cas, l'irradiation MW à 100°C, durant une période relativement courte, d'un excès de DNOB produisit probablement une pression autogène suffisante de fluorophosgène pour déplacer l'équilibre CF₃O⁻ \leftrightarrows COF₂ + F⁻ vers la formation de l'anion CF₃O⁻, en dépit de son instabilité dans de telles conditions opératoires.

Enfin, la trifluorométhoxylation d'autres électrophiles sous irradiation MW fut brièvement étudiée. Malheureusement, la 2-bromoacétophénone se révéla instable dans ces conditions et seule sa dégradation fut observée (*entrées 37-38*). Cependant, la trifluorométhoxylation de l'iodure de citronellyle et du bromure de cinnamyle donna accès

aux trifluorométhyl éthers correspondants avec des rendements de 48% et 60% respectivement (*entrées 39-40*).

Ainsi, l'irradiation MW à 100°C a permis de réduire considérablement le temps de réaction (20 min contre 4 jours à température ambiante sans activation). Dans ces conditions opératoires, des dérivés bromés réactifs, le bromure de benzyle et de cinnamyle, ont été trifluorométhoxylés avec des rendements satisfaisants de 70% et 60% respectivement ; ceci représente une légère amélioration par rapport aux conditions développées à température ambiante (60% et 48%). Mais cette stratégie a surtout permis de trifluorométhoxyler l'iodure de citronellyle avec un rendement de 48% tandis que la réaction à température ambiante sans activation, s'était produite avec un rendement de 6% uniquement (*cf. Tableau 6, entrée 26*).

Il serait désormais intéressant d'étendre cette méthodologie à la trifluorométhoxylation d'autres dérivés bromés et iodés aliphatiques, si possible moins sensibles que les 2-halogénoacétophénones, qui ne sont pas des substrats adéquats pour cette réaction.

<u>Remarque</u> : L'irradiation MW à des températures supérieures à 100°C, pendant une durée plus courte, aurait pu être intéressante mais dangereuse. En effet, au cours de la plupart des réactions réalisées à 100°C, la pression dans le vial réactionnel atteignit 3 à 5 bar, essentiellement à cause du fluorophosgène formé par décomposition de l'anion CF_3O^{-} (même après refroidissement à température ambiante, la pression dans le vial fut de 2 à 3 bar environ). Il est également important de noter que le chauffage micro-ondes de l'acétonitrile seul à 180°C génère une pression autogène de 13 bar, tandis que la pression maximale autorisée par l'appareil est de 20 bar.⁴⁸

II.7. Trifluorométhoxylation à l'aide du 4-nitro(trifluorométhoxy)benzène

L'utilisation du 4-nitro(trifluorométhoxy)benzène (NOB) fut envisagée pour la trifluorométhoxylation nucléophile du bromure de benzyle (*Schéma 29*). Malheureusement, à température ambiante, à 50°C ou à reflux, la réaction ne conduisit qu'à la formation de fluorure de benzyle et le NOB fut totalement retrouvé en fin de réaction. Cette observation implique que la présence de deux groupements nitro électroattrateurs est nécessaire pour permettre l'attaque du fluorure et donc la libération de l'anion CF_3O^- .

⁴⁸ Information extraite du site internet de Biotage le 29 juin 2009. Voir : http://www.biotage.com/DynPage.aspx?id=22058



Schéma 29. Essais de trifluorométhoxylation à l'aide du NOB

II.8. Essais de trifluorométhoxylation aromatique

Puisque la trifluorométhoxylation de dérivés aliphatiques à l'aide du DNOB semble avoir une portée limitée, quelques essais de trifluorométhoxylation aromatique ont été réalisés, par analogie avec la trifluorométhylation aromatique catalysée par des sels de cuivre.⁴⁹

Il fut ainsi espéré qu'un halogénure de cuivre pourrait réagir avec le DNOB pour engendrer l'espèce CuOCF₃, qui pourrait alors fournir un nouvel aryl trifluorométhyl éther après réaction avec un iodure d'aryle (*Schéma 30*).



Schéma 30. Tentatives de trifluorométhoxylation aromatique

Plusieurs essais ont alors été réalisés, avec CuCl ou CuI dans de l'acétonitrile ou du DMF à haute température (100°C pour CH₃CN, 100 ou 170°C pour DMF) mais malheureusement, quelles que soient les conditions utilisées, aucune réaction n'eut lieu ou seule la dégradation lente du DNOB fut observée.

Il serait néanmoins intéressant d'approfondir cette étude, par exemple en ajoutant une source de fluorure (TBAT, KF, ...) afin d'initier la libération de l'anion CF_3O^- .

⁴⁹ Oishi, M.; Kondo, H.; Amii, H. Chem. Commun. 2009, 1909-1911 et références incluses.

III. Conclusions et perspectives

Lors de l'étude relatée dans ce chapitre, un nouvel agent de trifluorométhoxylation nucléophile, le DNOB (2,4-dinitro(trifluorométhoxy)benzène), a été découvert. Il présente l'avantage d'être moins cher, disponible à grande échelle et beaucoup plus facilement manipulable que le fluorophosgène ou le TFMT, seuls générateurs de l'anion CF_3O^- connus à ce jour.

Cependant, son utilité en tant que réactif de trifluorométhoxylation demeure à l'heure actuelle relativement restreinte. En effet, initiée par du TBAT à température ambiante, la génération complète de l'anion CF_3O^- à partir du DNOB s'est révélée être lente (4 jours) et seul des dérivés bromés très réactifs tels que les bromures de benzyle et de cinnamyle ont pu être trifluorométhoxylés avec des rendements de 60% et 45% respectivement.

L'irradiation par micro-ondes à 100°C a néanmoins permis d'accélérer de manière spectaculaire cette réaction (20 min contre 4 jours) et d'étendre l'application de cette méthodologie à un iodure aliphatique primaire. Cette réaction n'a malheureusement pas fonctionné avec des dérivés plus sensibles tels que la 2-bromoacétophénone.

Il serait désormais intéressant d'étendre cette stratégie à la trifluorométhoxylation d'autres dérivés bromés et iodés aliphatiques, voire d'autres électrophiles, afin de déterminer avec précision la portée de cette méthodologie.

Poursuivre l'étude de la trifluorométhoxylation aromatique à l'aide de ce réactif pourrait également être avantageux.

CHAPITRE IV

Synthèse d'hétérocycles aromatiques

trifluorométhoxylés

I. Introduction

L'analyse, réalisée au Chapitre I, des méthodes de préparation de composés trifluorométhoxylés existantes a révélé que ces méthodologies sont principalement applicables aux dérivés aromatiques, et dans une moindre mesure aux dérivés aliphatiques simples. En particulier, aucune de ces stratégies n'a été transposée à la synthèse d'hétérocycles aromatiques trifluorométhoxylés.

Pourtant, au vu des applications grandissantes des composés trifluorométhoxylés aromatiques en chimie pharmaceutique et en agrochimie,³⁻⁶ ainsi que de l'importance considérable de la chimie hétérocyclique dans les sciences du vivant,⁵⁰ nul doute que de tels composés présenteraient un grand intérêt, en termes d'innovation et d'activité biologique potentielle.

Dans le Chapitre II, notre étude sur la trifluorométhoxylation nucléophile à l'aide du TFMT a offert un accès, dans des conditions douces, à divers trifluorométhyl éthers aliphatiques comportant des groupements fonctionnels, difficilement accessibles par d'autres méthodes, voire totalement inédits (*Schéma 26*).

Il a été anticipé que la présence de groupements fonctionnels dans certains de ces composés pourrait permettre, par une fonctionnalisation ultérieure, d'accéder à des synthons trifluorométhoxylés, précurseurs de divers hétérocycles aromatiques trifluorométhoxylés.

Les énaminones, facilement accessibles à partir des méthylcétones correspondantes par réaction avec le diméthyl acétal du N,N-diméthylformamide (DMF-DMA), sont des précurseurs bien connus de divers hétérocycles tels que des pyridines,⁵¹ des pyrimidines⁵² et des pyrazoles.⁵³

Il a donc été envisagé de synthétiser des énaminones trifluorométhoxylées à partir de la 2-trifluorométhoxyacétophénone <u>112</u> et du 2-[(trifluorométhoxy)acétyl]furane <u>139</u>. Ces énaminones pourraient ensuite servir à la préparation de divers hétérocycles trifluorométhoxylés inédits.

⁵⁰ Eicher, T.; Hauptmann, S. *« The Chemistry of Heterocycles, Second Edition »*, Wiley VCH, Mörlenbach, **2003**.

⁵¹ Kantevari, S.; Chary, M. V.; Vuppalati, S. N. V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 13024-13031.

⁵² Khlebnikov, V.; Maiti, S. N.; Prasad, J. V. N. V.; Boyer, F. E.; Stier, M. Synthesis **2007**, 3858-3862.

⁵³ Vors, J-P.; Gerbaud, V.; Gabas, N.; Canselier, J-P.; Jagerovic, N.; Jimenoc, M. L.; Elgueroc, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 555-560.

II. Préparation d'énaminones trifluorométhoxylées

Les énaminones <u>140a</u> et <u>140b</u> furent facilement préparées après réaction, dans du DMF-DMA à reflux pendant une nuit, des 2-(trifluorométhoxy)cétones <u>139</u> et <u>112</u> (*Schéma 31*), elles-même préparées en deux étapes à partir des méthylcétones correspondantes (*cf. Chapitre II & Experimental Part II*). Ces composés <u>140a</u> et <u>140b</u> furent isolés avec un rendement global sur trois étapes de 23% et 53% respectivement et sous la forme d'un seul stéréoisomère, dont la configuration est à ce jour indéterminée (des expériences RMN 2D HOESY H-F seraient nécessaires).



Schéma 31. Synthèse d'énaminones trifluorométhoxylées

III. Nouveaux hétérocycles aromatiques trifluorométhoxylés

III.1. Préparation de 5-(trifluorométhoxy)nicotinates

La réaction de <u>140a</u> et <u>140b</u> avec de l'acétoacétate de méthyle et de l'acétate d'ammonium au reflux de l'acide acétique donna accès aux 5-(trifluorométhoxy)nicotinates de méthyle <u>141a</u> et <u>141b</u> avec des rendements moyens, mais non optimisés (*Schéma 32*).



Schéma 32. Synthèse de 5-(trifluorométhoxy)nicotinates

Il est important de noter que la préparation des composés <u>141</u> constitue le premier exemple de synthèse de 5-(trifluorométhoxy)nicotinates.* Ces substances pourraient présenter une activité biologique puisque de nombreux alcaloïdes, médicaments et pesticides possèdent un motif nicotinique.

Ainsi, il serait intéressant d'optimiser cette réaction puis de synthétiser une librairie d'analogues, à partir d'énaminones <u>140</u> comportant d'autres groupements R et d'autres substrats β -dicarbonylés.

* <u>Remarque</u>: Un seul composé, l'acide 5-trifluorométhoxy-nicotinique, est décrit dans la base de données SciFinder. Il est commercialisé par Anichem LLC mais aucune synthèse n'est décrite.

III.2. Préparation de 5-(trifluorométhoxy)pyrimidines

La réaction de <u>140a</u> et <u>140b</u> avec le chlorhydrate de guanidinium <u>A</u> ou l'acétate de formamidinium <u>B</u> donna accès aux 5-(trifluorométhoxy)-2-aminopyrimidines ou 5-(trifluorométhoxy)pyrimidines correspondantes avec de bons rendements (*Schéma 33*).



Schéma 33. Synthèse de 5-(trifluorométhoxy)pyrimidines

Comme dans le cas des 5-(trifluorométhoxy)nicotinates <u>141</u>, la préparation des composés <u>142</u> constitue le premier exemple de synthèse de 5-(trifluorométhoxy) pyrimidines.⁵⁴

Il serait désormais intéressant de synthétiser d'autres 5-(trifluorométhoxy)pyrimidines (avec divers groupements R et R₁) puis d'évaluer leur activité biologique potentielle.

Enfin, un essai d'oxydation du motif furanique du composé <u>142aB</u> fut réalisé en utilisant des conditions inspirées de Sharpless *et coll*.⁵⁵ L'acide carboxylique <u>142cB</u> fut isolé avec un rendement brut non optimisé de 50% (pureté RMN : 90% environ), démontrant ainsi que cette méthodologie offre un accès à des (trifluorométhoxy)pyrimidines fonctionnelles (*Schéma 34*). Il serait nécessaire d'optimiser cette réaction et peut-être également de réaliser

⁵⁴ 53 substances sont référencées dans la base de données SciFinder. Elles sont extraites de deux brevets, dans lesquels aucune synthèse ni caractérisation physique n'est rapportée. (a) Lyga, J. W.; Zawacki, F.; Zhang, L. Y. (Fmc Corporation, USA) PCT Int. Appl. WO 2006130403 A1, **2006**. (b) Koether, G. M.; Selby, T. P.; Stevenson, T. M. (Du Pont de Nemours, USA) PCT Int. Appl. WO 9928301 A1, **1999**.

⁵⁵ Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. J. Org. Chem **1981**, 46, 3936-3938.

une estérification, à l'aide de (triméthylsilyl)diazométhane, afin de faciliter la purification de ce produit.



Schéma 34. Oxydation du squelette furanique de 142aB

III.3. Préparation de 4-(trifluorométhoxy)pyrazoles

Après les résultats prometteurs obtenus dans le cas des pyridines et pyrimidines, la synthèse de pyrazoles trifluorométhoxylés fut envisagée.

Tout d'abord, la réaction des énaminones <u>140</u> avec l'hydrate d'hydrazine dans l'éthanol fut étudiée. Malheureusement, quelles que soient les conditions employées (1 à 10 éq. d'hydrate d'hydrazine, à température ambiante ou à reflux), seule la dégradation de l'énaminone de départ fut observée.

Cependant, lorsque la réaction fut réalisée dans l'acide acétique glacial à température ambiante et avec une quantité stœchiométrique d'hydrate d'hydrazine, les 4-(trifluorométhoxy)pyrazoles <u>143</u> désirés furent isolés avec de bons rendements (*Schéma 35*).



Schéma 35. Synthèse de 4-(trifluorométhoxy)-1H-pyrazoles

Encore une fois, la préparation des composés <u>142</u> constitue le premier et seul exemple de synthèse de 4-(trifluorométhoxy)-1*H*-pyrazoles.⁵⁶ Ces substances pourraient certainement

⁵⁶ 106 substances sont référencées dans la base de données SciFinder, toutes N-substituées. Elles sont extraites de cinq brevets. (a) Fest, C.; Riebel, H. J.; Santel, H. J.; Luerssen, K.; Schmidt, R. R.; Erdelen, C.; Hartwig, J.; Turberg, A. (Bayer AG, Germany) Ger. Offen. DE 4315384 A1, **1994**. (b) Koether, G. M.; Selby, T. P.; Stevenson, T. M. (Du Pont de Nemours, USA) PCT Int. Appl. WO 9928301 A1, **1999**. (c) Ueno, R.; Takabe, F.; Abe, T.; Izuki, Y.; Miyazaki, M.; Yamaji, M.; Kawasaki, H. (Kumiai Chemical Industry Co., Ltd., Japan; Ihara Chemical Industry Co., Ltd.) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2000219679 A, **2002**. (d) Maurer, F.; Erdelen, C.; Reckmann, U.; Turberg, A. (Bayer AG, Germany) PCT Int. Appl. WO 2003010162 A1, **2003**. (e) Chan, D. M-T.; Kamireddy, B.; Long, J. K.; Patel, K. M.; Sharpe, P. L. (Du Pont de Nemours, USA) PCT Int. Appl. WO 2005040152 A1, **2005**.

présenter une activité biologique, notamment fongicide, car elles sont structurellement très proches du RPA 406194 et de ses analogues.⁵³

La synthèse de pyrazoles N-substitués fut ensuite envisagée.

Tout d'abord, les conditions développées ci-dessus furent transposées à la réaction entre la phénylhydrazine et l'énaminone <u>140b</u> (en proportions équimolaires à température ambiante dans l'acide acétique) mais seule la dégradation de cette dernière fut observée.

Dès lors, puisque la synthèse de <u>143a</u> et <u>143b</u> impliquait de l'hydrate d'hydrazine, c'est à dire la présence d'eau, la même réaction fut réalisée en préformant l'hydrate de la phénylhydrazine (1 éq. d'eau et 1 éq. de PhNHNH₂ furent agités à température ambiante pendant 3 h avant ajout d'une solution de <u>140b</u> dans de l'acide acétique ou dans un mélange acide acétique-eau (10:1)) : encore une fois, seule la dégradation de l'énaminone de départ fut observée.

Par conséquent, il serait nécessaire de trouver des conditions opératoires adéquates pour la synthèse de pyrazoles N-substitués. Sinon, ces composés pourraient être préparés à partir des 1*H*-pyrazoles <u>143a</u> et <u>143b</u> par couplage de Buchwald-Hartwig ou par réaction métallocatalysée avec un halogénure d'aryle. De plus, des pyrazoles N-alkylés ou N-sulfonylés pourraient également être préparés à partir des 1*H*-pyrazoles <u>143a</u> et <u>143b</u> après réaction avec les halogénures d'alkyle ou de sulfonyle correspondants.

Enfin, un essai d'oxydation du motif furanique du composé <u>143a</u> fut réalisé en utilisant des conditions inspirées de Sharpless *et coll.*⁵⁵ L'acide carboxylique <u>143c</u> fut isolé avec un rendement brut non optimisé de 60% (pureté RMN : 90% environ), démontrant ainsi que cette méthodologie offre un accès à des synthons trifluorométhoxylés pyrazoliques (*Schéma 36*). Comme dans le cas de la pyrimidine <u>142cB</u> (*cf. III.2.*), il serait nécessaire d'optimiser cette réaction et peut-être également de réaliser une estérification directe, à l'aide de (triméthylsilyl)diazométhane, afin de faciliter la purification de ce produit.



Schéma 36. Oxydation du squelette furanique de 143a

III.4. Préparation d'isoxazoles trifluorométhoxylés

Comme les isoxazoles sont des isostères des pyrazoles, la synthèse d'isoxazoles trifluorométhoxylés fut brièvement examinée en utilisant les conditions opératoires développées pour les 1*H*-pyrazoles <u>143</u>. La réaction de <u>140b</u> avec du chlorhydrate d'hydroxylamine, en proportions stœchiométriques dans l'acide acétique à température ambiante, conduisit à l'isoxazole trifluorométhoxylé désiré avec un excellent rendement de 93%, mais malheureusement sous forme de deux régioisomères inséparables (*Schéma 37*).



Schéma 37. Synthèse d'isoxazoles trifluorométhoxylés

Afin d'améliorer la régiosélectivité de cette réaction puis de l'étendre à la synthèse d'autres isoxazoles, l'optimisation des conditions opératoires serait requise (en modifiant par exemple le solvant et le pH ou en remplaçant l'acide de Brönsted par un acide de Lewis).

IV. Conclusions et perspectives

Ainsi, ces travaux ont démontré que les énaminones trifluorométhoxylées <u>140a</u> et <u>140b</u>, facilement préparées en trois étapes à partir des méthylcétones correspondantes, sont des synthons de grande valeur, offrant un accès direct à divers hétérocycles aromatiques trifluorométhoxylés inédits tels que des nicotinates, des pyrimidines, des pyrazoles et des isoxazoles.

Cette étude, bien que non exhaustive, a prouvé la généralité et le large spectre d'applications de cette méthodologie, qui représente une avancée notable dans la synthèse d'hétérocycles trifluorométhoxylés originaux, aussi bien pour la conception de molécules bioactives que pour la préparation de synthons hétérocycliques trifluorométhoxylés.

Il serait désormais intéressant d'étendre cette méthode à la synthèse de divers nicotinates, pyrimidines, pyrazoles et isoxazoles trifluorométhoxylés puis d'évaluer leur potentielle activité biologique.

Dans le cas des pyrazoles N-substitués et de des isoxazoles, la recherche de conditions opératoires adéquates sera requise.

De même, il sera nécessaire d'optimiser l'étape d'oxydation des composés comportant un squelette furanique.

Bilan de la seconde partie

Le trifluorométhanolate d'argent, généré *in situ* à partir du triflate de trifluorométhyle (TFMT) et du fluorure d'argent, est un réactif efficace pour la trifluorométhoxylation, dans des conditions douces, de bromures et iodures aliphatiques primaires, mais aussi de bromures benzyliques et allyliques primaires ou secondaires.

Divers trifluorométhyl éthers aliphatiques comportant des groupements fonctionnels, difficilement accessibles par d'autres méthodes voire totalement inédits, ont ainsi été facilement synthétisés.

Certains de ces composés, la 2-trifluorométhoxyacétophénone <u>112</u> et le 2-[(trifluorométhoxy)acétyl]furane <u>139</u>, ont conduit, après réaction avec du DMF.DMA, aux énaminones trifluorométhoxylées <u>140</u>. Ces énaminones ont alors offert un accès direct à divers hétérocycles aromatiques trifluorométhoxylés inédits tels que des nicotinates, des pyrimidines, des pyrazoles et des isoxazoles.

Cette méthode originale et générale représente une avancée notable dans la synthèse d'hétérocycles trifluorométhoxylés, aussi bien pour la conception de molécules bioactives que pour la préparation de synthons hétérocycliques trifluorométhoxylés.

Il serait désormais intéressant d'étendre cette méthodologie à la synthèse d'autres nicotinates, pyrimidines, pyrazoles et isoxazoles trifluorométhoxylés puis d'évaluer leur potentielle activité biologique.

Enfin, l'utilisation du 2,4-dinitro(trifluorométhoxy)benzène (DNOB) comme nouvel agent de trifluorométhoxylation nucléophile, a été découverte. Ce réactif présente l'avantage d'être moins cher, disponible à grande échelle et beaucoup plus facilement manipulable que le fluorophosgène ou le TFMT, seuls générateurs de l'anion CF_3O^- connus à ce jour.

Cependant, son utilité en tant que réactif de trifluorométhoxylation, dans des conditions standards ou sous irradiation par micro-ondes à 100°C, demeure à l'heure actuelle relativement restreinte. En effet, seuls quelques substrats réactifs, tels que les bromures de benzyle et de cinnamyle ou l'iodure de citronellyle, ont pu être trifluorométhoxylés avec des rendements satisfaisants. Cette réaction n'a malheureusement pas fonctionné avec des dérivés plus sensibles tels que la 2-bromoacétophénone.

Il serait désormais intéressant d'étendre cette stratégie à la trifluorométhoxylation d'autres dérivés bromés et iodés aliphatiques, voire d'autres électrophiles, afin de déterminer avec précision la portée de cette méthodologie.

L'étude de la trifluorométhoxylation aromatique à l'aide de ce réactif pourrait également être avantageuse.

Réferences bibliographiques

- Hiyama, T. « Organofluorine Compounds. Chemistry and Applications », Springer, Berlin, 2000.
- Bégué, J-P.; Bonnet-Delpon, D. « *Chimie bioorganique et médicinale du fluor* », CNRS Editions, Paris, 2005.
- [3] Jeschke, P. ChemBioChem 2004, 5, 570-589.
- [4] Jeschke, P.; Baston, E.; Leroux, F. R. Mini-Rev. Med. Chem. 2007, 7, 1027-1034.
- [5] Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. Chem. Rev. 2005, 105, 827-856.
- [6] Leroux, F.R.; Manteau, B.; Vors, J-P.; Pazenok, S. *Beilstein J. Org. Chem.* 2008, 4, No. 13.
- [7] Olah, G. A.; Yamato, T.; Hashimoto, T.; Shih, J. G.; Trivedi, N.; Singh, B. P.; Piteau,
 M.; Olah, J. A. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 3708-3713.
- [8] Sheppard, W. A. J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 1314-1318.
- [9] Haas, A. Adv. Inorg. Chem. Radiochem. 1984, 28, 167-202.
- [10] McClinton, M. A.; McClinton, D. A. Tetrahedron 1992, 48, 6555-6666.
- [11] Hansch, C.; Leo, A. « Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology », John Wiley and Sons, New York, 1979.
- [12] Langlois, B.; Desbois, M. Ann. Chim. Fr. 1984, 729-741.
- [13] (a) Yagupolskii, L. M. Dokl. Akad. Nauk SSSR 1955, 105, 100-102. (b) Yarovenko, N. N.; Vasileva, A. S. Zh. Obshch. Khim. 1958, 28, 2502–2504. (c) Yagupolskii, L. M.; Orda, V. V. Zh. Obshch. Khim. 1964, 34, 1979-1984. (d) Yagupolskii, L. M.; Troitskaya, V. I. Zh. Obshch. Khim. 1961, 31, 915-924.
- [14] Feiring, A. E. J. Org. Chem. 1979, 44, 2907-2910.
- [15] Mathey, F.; Bensoam, J. Tetrahedron Lett. 1973, 14, 2253-2256.
- [16] Sheppard, W. A. J. Org. Chem. 1964, 29, 1-11.
- [17] Aldrich, P. E.; Sheppard, W. A. J. Org. Chem. 1964, 29, 11-15.
- [18] (a) Kuroboshi, M.; Suzuki, K.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* 1992, *33*, 4173-4176. (b) Kanie, K.; Tanaka, Y.; Shimizu, M.; Kuroboshi, M.; Hiyama, T. *Chem. Commun.* 1997, 309-310. (c) Kanie, K.; Tanaka, Y.; Suzuki, K.; Kuroboshi, M.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2000, *73*, 471-484. (d) Kuroboshi, M.; Kanie, K.; Hiyama, T. *Adv. Synth. Catal.* 2001, *343*, 235-250. (e) Shimizu, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, *44*, 214-231.
- [19] Blazejewski, J-C.; Anselmi, E.; Wakselman, C. J. Org. Chem. 2001, 66, 1061-1063.

- [20] Blazejewski, J-C.; Anselmi, E.; Wernicke, A.; Wakselman, C. J. Fluorine Chem.
 2002, 117, 161-166.
- [21] Zriba, R.; Magnier, E.; Blazejewski, J-C. Synlett 2009, 1131-1135.
- [22] Ben-David, I.; Rechavi, D.; Mishani, E.; Rozen, S. J. Fluorine Chem. 1999, 97, 75-78.
- [23] Umemoto, T. Chem. Rev. 1996, 96, 1757-1777.
- [24] Umemoto, T.; Adachi, K.; Ishihara, S. J. Org. Chem. 2007, 72, 6905-6917.
- [25] (a) Eisenberger, P.; Gischig, S.; Togni, A. Chem. Eur. J. 2006, 12, 2579-2586. (b)
 Kieltsch, I.; Eisenberger, P.; Togni, A. Angew. Chem., Int. Ed. 2007, 46, 754-757. (c)
 Eisenberger, P.; Kieltsch, I.; Armanino, N.; Togni, A. Chem. Commun. 2008, 1575-1577.
- [26] Kyrill, S.; Koller, R.; Togni, A. J. Org. Chem. 2008, 73, 7678-7685.
- [27] Koller, R.; Kyrill, S.; Stolz, D.; Aardoom, R.; Niedermann, K.; Togni, A. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 4332-4336.
- [28] Rozen, S. Chem. Rev. 1996, 96, 1717-1736.
- [29] (a) Johri, K. K.; DesMarteau, D. D. J. Org. Chem. 1983, 48, 242-250. (b) Kamil, W.
 A.; Haspel-Hentrich, F.; Shreeve, J. M. Inorg. Chem. 1986, 25, 376-380.
- [30] Klöter, G.; Seppelt, K. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 347-349.
- [31] Christe, K. O; Hegge, J.; Hoge, B.; Haiges, R. Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 46, 6155-6158.
- [32] Redwood, M. E.; Willis, C. J. Can. J. Chem. 1965, 43, 1893-1898.
- [33] Nishida, M.; Vij, A.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. *Inorg. Chem.* 1995, *34*, 6085-6092.
- [34] Farnham, W. B.; Smart, B. E.; Middleton, W. J.; Calabrese, J. C.; Dixon, D. A. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 4565-4567.
- [35] (a) Trainor, G. L. *J. Carbohydr. Chem.* 1985, *4*, 545-563. (b) Farnham, W. B.;
 Middleton, W. J. (Du Pont de Nemours Co) Eur. Pat. Appl. EP 164124 A2, 1985.
- [36] Kolomeitsev, A. A.; Vorobyev, M.; Gillandt, H. Tetrahedron Lett. 2008, 49, 449-453.
- [37] Taylor, S. L.; Martin, J. C. J. Org. Chem. 1987, 52, 4147-4156.
- [38] Yagupolskii, L. M.; Kondratenko, N. V.; Sambur, V. P. Synthesis 1975, 721-723.
- [39] (a) Wiemers, D. M.; Burton, D. J. J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 832-834. (b) Matsui,
 K.; Tobita, E.; Ando, M.; Kondo, K. Chem. Lett. 1981, 1719-1720.
- [40] Roussel, S. Thèse de doctorat, Université de Lyon 1, 2004.
- [41] Gulliver, D. J.; Levason, W.; Webster, M. Inorg. Chim. Acta 1981, 52, 153-159.
- [42] Markovskii, L. N.; Pashinnik, V. E.; Kirsanov, A. V. Synthesis 1973, 787-789.

- [43] Hayashi, H.; Sonoda, H.; Fukumura, K.; Nagata, T. Chem. Commun. 2002, 1618-1619.
- [44] Tyrra, W.; Naumann, D.; Hoge, B.; Yagupolskii, Y. L. J. Fluorine. Chem. 2003, 119, 101-107.
- [45] Olah, G. A.; Ohyama, T. Synthesis 1976, 319-320.
- [46] Iijima, A.; Amii, H. Tetrahedron Lett. 2008, 49, 6013-6015.
- [47] Ferry, A.; Billard, T.; Langlois, B. R.; Bacqué, E. J. Org. Chem. 2008, 73, 9362-9365.
- [48] Information extraite du site internet de Biotage le 29 juin 2009. Voir : http://www.biotage.com/DynPage.aspx?id=22058
- [49] Oishi, M.; Kondo, H.; Amii, H. Chem. Commun. 2009, 1909-1911.
- [50] Eicher, T.; Hauptmann, S. « *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition* », Wiley VCH, Mörlenbach, 2003.
- [51] Kantevari, S.; Chary, M. V.; Vuppalati, S. N. V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 13024-13031.
- [52] Khlebnikov, V.; Maiti, S. N.; Prasad, J. V. N. V.; Boyer, F. E.; Stier, M. Synthesis 2007, 3858-3862.
- [53] Vors, J-P.; Gerbaud, V.; Gabas, N.; Canselier, J-P.; Jagerovic, N.; Jimenoc, M. L.; Elgueroc, J. *Tetrahedron* 2003, 59, 555-560.
- [54] (a) Lyga, J. W.; Zawacki, F.; Zhang, L. Y. (Fmc Corporation, USA) PCT Int. Appl.
 WO 2006130403 A1, 2006. (b) Koether, G. M.; Selby, T. P.; Stevenson, T. M. (Du Pont de Nemours, USA) PCT Int. Appl. WO 9928301 A1, 1999.
- [55] Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. J. Org. Chem 1981, 46, 3936-3938.
- [56] (a) Fest, C.; Riebel, H. J.; Santel, H. J.; Luerssen, K.; Schmidt, R. R.; Erdelen, C.; Hartwig, J.; Turberg, A. (Bayer AG, Germany) Ger. Offen. DE 4315384 A1, 1994. (b) Koether, G. M.; Selby, T. P.; Stevenson, T. M. (Du Pont de Nemours, USA) PCT Int. Appl. WO 9928301 A1, 1999. (c) Ueno, R.; Takabe, F.; Abe, T.; Izuki, Y.; Miyazaki, M.; Yamaji, M.; Kawasaki, H. (Kumiai Chemical Industry Co., Ltd., Japan; Ihara Chemical Industry Co., Ltd.) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2000219679 A, 2002. (d) Maurer, F.; Erdelen, C.; Reckmann, U.; Turberg, A. (Bayer AG, Germany) PCT Int. Appl. WO 2003010162 A1, 2003. (e) Chan, D. M-T.; Kamireddy, B.; Long, J. K.; Patel, K. M.; Sharpe, P. L. (Du Pont de Nemours, USA) PCT Int. Appl. WO 2005040152 A1, 2005.

EXPERIMENTAL PART II

Summary Experimental Part II

I. General remarks :	
II. Preparation of electrophiles not commercially available	
II.1. Procedure for the preparation of 121:	
II.2. Procedure for the preparation of 125:	
II.3. General procedure for the preparation of 123 and 124:	
II.4. General procedure for the preparation of 122, 126 and 127:	
II.5. Procedure for the preparation of 128:	
II.6. Procedure for the preparation of 129:	
II.7. Procedure for the preparation of 130:	
III. Nucleophilic trifluoromethoxylation with TFMT and AgF	
IV. Preparation of trifluoromethoxylated enaminoketones:	
V. Preparation of trifluoromethoxylated nicotinates:	
VI. Preparation of trifluoromethoxylated pyrimidines:	
VII. Preparation of trifluoromethoxylated pyrazoles:	
VIII. Preparation of trifluoromethoxylated isoxazoles	
IX. Oxidation of heterocycles bearing a 2-furyl moiety	

I. General remarks :

THF was distilled over sodium/benzophenone prior to use. Dichloromethane was dried over molecular sieves. Other reagents were used as purchased.

¹H, ¹³C (CPD and DEPT 135) and ¹⁹F NMR spectra were generally recorded in CDCl₃ at respectively 300, 75 and 282 MHz, otherwise specified. The signal's attribution of ¹H and ¹³C NMR spectra may have required 2D NMR experiments (COSY, HSQC, HMBC, NOESY, HOESY).

Chemical shifts are given in ppm relative to TMS (1 H and 13 C) or CFCl₃ (19 F) as internal references. Coupling constants are given in Hertz.

For the ¹⁹F NMR titration, PhCF₃ has been used as internal standard.

The following abbreviations have been used to describe NMR spectra : "s" singlet, "bs" broad singlet, "d" doublet, "bd" broad doublet, "t" triplet, "q" quadruplet, "m" multiplet, "Cq" quaternary carbone.

The molecule's numbering for the spectral description doesn't respect IUPAC rules and is totally arbitrary.

Flash chromatography was performed on silica gel 60M (40-60 μ m).

Melting points (uncorrected) were determined in capillary tubes on a Büchi apparatus.

II. Preparation of electrophiles not commercially available

II.1. Procedure for the preparation of <u>121</u>:¹

*n*BuLi (2 mL, 5.0 mmol. 2.5 M in hexanes) was added dropwise to a solution of 4(*S*)benzyloxazolidin-2-one (896 mg, 5.0 mmol) in THF (10 mL) at -78° C. After stirring for 10 min at -78°C, 2-bromoacetyl bromide (0.48 mL, 5.5 mmol) was added to the reaction mixture and the whole was warmed to r.t.. After 30 min at r.t., the reaction was quenched with sat. aq. NH₄Cl and extracted with DCM (x2). The combined organic extracts were washed with brine (x1), dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Pure <u>121</u> was obtained after purification by chromatography over silica gel.

4(S)-Benzyl-3-(bromoacetyl)-1,3-oxazolidin-2-one	<u>121</u>	
C ₁₂ H ₁₂ BrNO ₃ MW : 298.14 g/mol Yield : 78% Yellow solid	O O 5 4 8 Br	
$\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{7}\text{A}}: 7.38-7.20 \text{ (massif, 5H, H-Ar)}: 4.70 \text{ (m, 1H, H-4)}: 4.57 \text{ (d, 1H, }^{2}\text{J}_{\text{H7A-H7B}}=12.7, \text{H-7A}): 4.52 \text{ (d, 1H, }^{2}\text{J}_{\text{H7B-H7A}}=12.7, \text{H-7B}): 4.24 \text{ (m, 2H, H-5)}: 3.33 \text{ (dd, 1H, }^{2}\text{J}_{\text{H8A-H8B}}=13.5, {}^{3}\text{J}_{\text{H8A-H4}}=3.3, \text{H-8A}): 2.81 \text{ (dd, 1H, }^{2}\text{J}_{\text{H8B-H8A}}=13.5, {}^{3}\text{J}_{\text{H8B-H4}}=9.6, \text{H-8B})$		
¹³ <u>C NMR</u> : 165.9 (C-6) ; 153.0 (C-2) ; 134.8 (C-Ar ipso) ; 129.5 (C-Ar ortho or meta) ; 129.1 (C-Ar meta or ortho) ; 127.5 (C-Ar para) ; 66.7 (C-5) ; 55.4 (C-4) ; 37.4 (C-8) ; 28.5 (C-7)		

II.2. Procedure for the preparation of 125:

A mixture of <u>121</u> (335 mg, 1.12 mmol) and NaI (840 mg, 5.60 mmol) in 10mL of acetone was stirred at r.t. for 48h. Avec evaporation under reduced pressure, the residue was dissolved in water and extracted with EtOAc (x2). The organic layers were combined, washed with aqueous NaHSO₃ (8%) (x2), brine (x1), dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Pure <u>125</u> was obtained after purification by chromatography over silica gel.

¹ Falck, J. R.; He, A. Fukui, H.; Tsutsui, H.; Radha, A. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 4527-4529.

4(S)-Benzyl-3-(iodoacetyl)-1,3-oxazolidin-2-one	<u>125</u>	
C ₁₂ H ₁₂ INO ₃ MW : 345.14 g/mol Yield : 90% White solid		
$\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{7}\text{A}) ; 4.40 (d, 1\text{H}, {}^{2}\text{J}_{\text{H7B-H7A}}=9.8, \text{H-Ar}) ; 4.70 (m, 1\text{H}, \text{H-4}) ; 4.49 (d, 1\text{H}, {}^{2}\text{J}_{\text{H7A-H7B}}=9.8, \text{H-7A}) ; 4.40 (d, 1\text{H}, {}^{2}\text{J}_{\text{H7B-H7A}}=9.8, \text{H-7B}) ; 4.23 (m, 2\text{H}, \text{H-5}) ; 3.32 (dd, 1\text{H}, {}^{2}\text{J}_{\text{H8A-H8B}}=13.4, {}^{3}\text{J}_{\text{H8A-H4}}=3.3, \text{H-8A}) ; 2.79 (dd, 1\text{H}, {}^{2}\text{J}_{\text{H8B-H8A}}=13.4, {}^{3}\text{J}_{\text{H8B-H4}}=9.8, \text{H-8B})$		

¹³C NMR : 167.6 (C-6) ; 157.2 (C-2) ; 134.8 (C-Ar ipso) ; 129.4 (C-Ar ortho or meta) ; 128.9 (C-Ar meta or ortho) ; 127.3 (C-Ar para) ; 66.2 (C-5) ; 55.2 (C-4) ; 37.1 (C-8) ; -2.5 (C-7)

II.3. General procedure for the preparation of 123 and 124:²

Finely powdered CuO (0.40 g, 5.0 mmol) and I_2 (1.27 g, 5.0 mmol) were added to a wellstirred solution of acetophenone or 2-acetylfuran (5.0 mmol,) in MeOH (20 mL). The mixture was stirred for 5 min at r.t. and then refluxed for 1 h. After cooling, the mixture was filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was poured into an aqueous solution of 10% Na₂S₂O₃ (50 mL), then extracted with EtOAc (x3). The organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Pure <u>123</u> or <u>124</u> was obtained after purification by chromatography over silica gel and directly used in the next step.

2-iodoacetophenone	123
C ₈ H ₇ IO MW : 246.05 g/mol Yield : 90% Yellow oil	

¹<u>H NMR</u> : 7.95 (m, 2H, H-Ar ortho) ; 7.59 (m, 1H, H-Ar para) ; 7.49 (m, 2H, H-Ar ortho) ; 4.37 (s, 2H, CH₂)

2-(iodoacetyl)furan	124	
C ₆ H ₅ IO ₂ MW : 236.01 g/mol Yield : 75% brown oil		
$\frac{^{1}\text{H NMR}}{^{1}\text{H - 16}} : 7.63 \text{ (dd, 1H, }^{3}\text{J}_{\text{H6-H5}} = 1.8, ^{4}\text{J}_{\text{H6-H4}} = 0.6, \text{H-6}) ; 7.32 \text{ (dd, 1H, }^{3}\text{J}_{\text{H4-H5}} = 3.6, ^{4}\text{J}_{\text{H4-H6}} = 0.6, \text{H-4}) : 6.59 \text{ (dd, 1H, }^{3}\text{J}_{\text{H5-H4}} = 3.6, ^{3}\text{J}_{\text{H5-H6}} = 1.8 \text{ H-5}) : 4.24 \text{ (s, 2H, H-1)}$		

² Yin, G.; Gao, M.; She, N.; Hu, S.; Wu, A.; Pan, Y. Synthesis 2007, 3113-3116.

II.4. General procedure for the preparation of <u>122</u>, <u>126</u> and <u>127</u>:³

To a solution of triphenylphosphine (1,32 g, 5 mmol) and imidazole (340 mg, 5 mmol) in 10 mL of CH_2Cl_2 was added I_2 (1,27 g, 5 mmol). The reaction mixture was stirred at r.t. for 5 min and the alcohol was slowly added (citronellol, geraniol or (-)-menthol, 4 mmol). After stirring at r.t. for 1 h, CH_2Cl_2 was added. The mixture was washed with a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (x2), brine (x1), dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Pure <u>122</u>, <u>126</u> or <u>127</u> were obtained after purification by chromatography over silica gel. Concerning compound <u>126</u>, every step of this protocol must be carried out as much as possible in the dark, since <u>126</u> is poorly stable.

2,6-dimethyl-8-iodo-oct-2-ene	<u>122</u>
C ₁₀ H ₁₉ I MW : 266.17 g/mol Yield : 99% Colourless oil	$\begin{array}{c}2 \\ 3 \\ 1 \\ 1 \\ \end{array}$
¹ <u>H NMR</u> : 5.09 (m, 1H, H-4) ; 3.19 (m, 2H, H-10) ; 1.98 (m, 2H, H-5) ; 1.71-1.17 (massif, 11H, H-6, H-7, H-9, H-1, H-2) ; 0.89 (d, 3H, ³ J _{H8-H7} =6.6, H-8)	

(2E)-1-iodo-3,7-dimethylocta-2,6-diene	<u>126</u>
C ₁₀ H ₁₇ I MW : 264.15 g/mol Yield : 59% Yellow oil	$\begin{array}{c}2 \\ 3 \\ 1 \\ 1 \\ \end{array}$

 $\frac{^{1}\text{H NMR}}{^{1}\text{H NMR}}$: 5.53 (m, 1H, H-10) ; 5.06 (m, 1H, H-4) ; 3.93 (d, 2H, $^{3}\text{J}_{\text{H10-H9}}$ =8.7, H-10) ; 2.13-1.93 (massif, 4H, H-5, H-6) ; 1.68-1.60 (massif, 9H, H-1, H-2, H-8)

(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-iodo-1-isopropyl-4-methylcyclohexane	<u>127</u>
C ₁₀ H ₁₉ I MW : 266.17 g/mol Yield : 71% Colourless oil	

¹<u>H NMR</u> : 4.77 (m, 1H) ; 2.21 (m, 1H) ; 1.96 (m, 1H) ; 1.75 (m, 2H) ; 1.41 -1.16 (massif, 3H) ; 0.96-0.87 (massif, 10H) ; -0.17 (m, 1H)

³ (a) Lange, G. L.; Gottardo, C. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1473-1479. (b) Anilkumar, G.; Nambu, H.; Kita, Y. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 190-191.

II.5. Procedure for the preparation of <u>128</u>:⁴

To a solution of benzylamine (2 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 under inert atmosphere (N₂) was added diisopropylethylamine (4 mmol). After cooling to -30°C, triflic anhydride (5 mmol) was added dropwise. The reaction was then stirred at r.t. for 1 h and an aqueous solution of HCl (3%) was added. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 , the organic extracts were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The residue was finally dissolved in hot *n*-pentane and the lighter phase was recovered and concentrated in vacuo to give pure <u>128</u>.

N-bis(triflyl)benzylamine	<u>128</u>	
$\begin{array}{l} C_{9}H_{7}F_{6}O_{4}S_{2} \\ MW: 371.28 \text{ g/mol} \\ Yield: 87\% \\ Brown solid (P_{F} < r.t.) \end{array}$	N ^{SO₂CF₃ SO₂CF₃}	
<u>¹H NMR</u> : 7.52-7.49 (m, 2H, H-Ar) ; 7.43-7.40 (massif, 3H, H-Ar) ; 5,11 (s, 2H, CH ₂)		
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -72.57 (s, 2*CF ₃)		

II.6. Procedure for the preparation of <u>129</u>:

To a solution of citronellol (785 mg, 5 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 under inert atmosphere (N₂) was added triethylamine (0.7 mL, 5 mmol). The mixture was stirred at r.t. for 15 min then cooled to -10°C and mesyl chloride (0.49 mL, 6.3 mmol) was slowly added. The reaction mixture was then stirred at r.t. overnight and a saturated aqueous solution of NH₄Cl was added. After extraction with CH_2Cl_2 (x2), the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Pure <u>129</u> was obtained after purification by chromatography over silica gel

⁴ (a) Hendrickson, J. B.; Bergeron, R.; Giga, A.; Sternbach, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3412-3413. (b) Glass, R. S. *Chem. Commun.* **1971**, 1546-1547. (c) Müller, P.; Phuong, N. T. M. *Helvetica Chimica Acta* **1979**, *62*, 1485-1492.

3,7-dimethyloct-6-en-1-yl methanesulfonate	<u>129</u>
C ₁₁ H ₂₂ O ₃ S MW : 234.36 g/mol Yield : 99% Yellow oil	$\begin{array}{c}2 \\ 3 \\ 1 \\ 1 \\ \end{array} \begin{array}{c}4 \\ 5 \\ 8 \\ \end{array} \begin{array}{c}6 \\ 7 \\ 10 \\ 0 \\ \end{array} \begin{array}{c}0 \\ 5 \\ 0 \\ 0 \\ \end{array} \begin{array}{c}11 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \end{array} \begin{array}{c}11 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \end{array}$
¹ H NMR \cdot 5.08 (m 1H H ₋ 4) \cdot 4.26 (m 2H H ₋ 10) \cdot	$3.00 (s. 3H H 11) \cdot 1.00 (m. 2H H 5) \cdot$

 $\frac{^{1}\text{H NMR}}{1.80 \text{ (m, 1H)} \text{; } 1.68-1.49 \text{ (massif, 8H)} \text{; } 1.41-1.14 \text{ (m, 2H)} \text{; } 0.93 \text{ (d, 3H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}}\text{=}6.3 \text{, H-8})}$

*II.7. Procedure for the preparation of 130:*⁵

A solution of acetophenone (3.0 g, 25 mmol) and N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (DMF-DMA) (6 mL, 45mmol) was refluxed overnight. The reaction mixture was cooled and concentrated in vacuo. Pure <u>130</u> was obtained after recristallisation of the residue from Et_2O .

3-(dimethylamino)-1-phenyl-prop-2-en-1-one	<u>130</u>
C ₁₁ H ₁₃ NO MW : 175.23 g/mol Yield : 84% Yellow solid Melting point : 90-92°C	
$\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{; 5.72 \text{ (d, 1H, }^{3}\text{J}_{\text{H2-H1}}=12.5, \text{H-2}) ; 7.81 \text{ (d, 1H, }^{3}\text{J}_{\text{H1-H2}}=12.5, \text{H-1}) ; 7.47-7.37 \text{ (massif, 3H, H-Ar)}}{; 5.72 \text{ (d, 1H, }^{3}\text{J}_{\text{H2-H1}}=12.5, \text{H-2}) ; 3.13 \text{ (bs, 3H, CH_3)} ; 2.93 \text{ (bs, 3H, CH_3)}}$	

⁵ Lin, Y-I; Lang, S. A. J. Org. Chem. 1980, 45, 4857-4860.

III. Nucleophilic trifluoromethoxylation with TFMT and AgF

General procedure:

In a 10 mL round bottomed flask, equipped with a rubber septum and a magnetic stirrer, 1 mmol of silver fluoride is introduced. Under inert atmosphere (N₂), 2 mL of anhydrous CH₃CN were added and the heterogeneous mixture was cooled to -30° C. 300 µL of TFMT were then added, the vessel was closed (autogenous pressure of COF₂ is needed to perform the reaction) and the reaction mixture was stirred for 2 h at -30° C. After addition of the electrophile (neat when liquid or dissolved in the minimum of CH₃CN when solid) with a gastight syringe, stirring was continued at -30° C for 30 min and then at r.t. for 24 h (in the dark). Then, the reaction vessel was depressurised and the mixture was filtered over celite. The filtrate was concentrated in vacuo, the residue was dissolved in dichloromethane, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Purification by chromatography over silica gel finally afforded the pure corresponding trifluoromethyl ether.

Benzyl trifluoromethyl ether	<u>131</u>	
C ₈ H ₇ F ₃ O MW : 176.14 g/mol Yield : 76% Colourless oil	OCF ₃	
<u>¹H NMR</u> : 7.40-7.35 (massif, 5H, H-Ar) ; 4.99 (s, 2H, CH ₂)		
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}: 134.0 \text{ (C-Ar ipso)}; 129.1 \text{ (C-Ar ortho or meta)}; 128.7 \text{ (C-Ar meta or ortho)};}{127.5 \text{ (C-Ar para)}; 121.8 \text{ (q, } {}^{13}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}255.4, \text{CF}_3\text{)}; 69.2 \text{ (q, } {}^{33}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}3.5, \text{CH}_2\text{)}}$		
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{C}}$: -60.78 (s, CF ₃)		
<u>Anal</u> : Calcd for C ₈ H ₇ F ₃ O: C (54.55), H (4.01). Found: C (54.34), H (3.90)		

1-phenylethyl trifluoromethyl ether	<u>132</u>
C ₉ H ₉ F ₃ O MW : 190.17 g/mol Yield : 50% Colourless oil	OCF3

 $\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{\text{CH}_{3}}$: 7.41-7.30 (massif, 5H, H-Ar) ; 5.30 (q, 1H, ${}^{3}\text{J}_{\text{H-H}}$ =6.6, CH) ; 1.63 (d, 3H, ${}^{3}\text{J}_{\text{H-H}}$ =6.6, CH₃)

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{\text{meta or ortho}}$: 140.6 (C-Ar ipso) ; 128.7 (C-Ar ortho or meta) ; 128.5 (C-Ar para) ; 125.9 (C-Ar meta or ortho) ; 121.8 (q, {}^{13}J_{C-F}=255.0, \text{CF}_3); 77.3 (q, ${}^{33}J_{C-F}=2.6, \text{CH}$) ; 23.4 (CH₃)

 19 F NMR : -58.44 (s, CF₃)

<u>Anal</u> : Calcd for C₉H₉F₃O: C (56.85), H (4.77). Found: C (57.01), H (4.89)

Trifluoromethyl benzoate	<u>133</u>	
C ₈ H ₅ F ₃ O ₂ MW : 190.12 g/mol Yield : 50% Colourless oil	OCF3	
<u>¹H NMR</u> : 8.07 (m, 2H, H-Ar ortho) ; 7.70 (m, 1H, H-Ar para) ; 7.52 (m, 2H, H-Ar meta)		
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{{(q, }^{4}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.6, \text{ C-Ar ipso}) \text{ ; } 135.3 \text{ (C-Ar para) ; } 130.7 \text{ (C-Ar ortho) ; } 129.1 \text{ (C-Ar meta) ; } 126.8 \text{ (q, } {}^{4}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.6, \text{ C-Ar ipso) ; } 120.1 \text{ (q, } {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}256.3, \text{ CF}_{3})}$		
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F -57.48}}$ (s, CF ₃)		
<u>Anal</u> : Calcd for C ₈ H ₅ F ₃ O ₂ : C (50.54), H (2.65). Found: C (50.22), H (2.36)		

(2E)-3-phenylprop-2-en-1-yl trifluoromethyl ether	<u>134</u>
C ₁₀ H ₉ F ₃ O MW : 202.18 g/mol Yield : 47% Colourless oil	OCF ₃

 $\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{1}\text{H 8}^{-15.8, \, ^{3}\text{J}_{\text{H2-H1}}} = 6.4, \, \text{H-2}) \text{ ; } 4.65 \text{ (dd, 2H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H1-H2}} = 6.4, \, {}^{4}\text{J}_{\text{H1-H3}} = 1.3, \, \text{H-1}) \text{ ; } 6.29 \text{ (dt, 1H, } {}^{2}\text{J}_{\text{H2-H1}} = 6.4, \, \text{H-2}) \text{ ; } 4.65 \text{ (dd, 2H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H1-H2}} = 6.4, \, {}^{4}\text{J}_{\text{H1-H3}} = 1.3, \, \text{H-1}) \text{ ; } 6.29 \text{ (dt, 1H, } {}^{2}\text{J}_{\text{H2-H1}} = 6.4, \, \text{H-2}) \text{ ; } 4.65 \text{ (dd, 2H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H1-H2}} = 6.4, \, \text{H-2}) \text{ ; } 4.65 \text{ (dd, 2H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H1-H2}} = 6.4, \, \text{H-2}) \text{ ; } 4.65 \text{ (dd, 2H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H1-H2}} = 6.4, \, \text{H-2}) \text{ ; } 4.65 \text{ (dd, 2H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H1-H2}} = 6.4, \, \text{H-2}) \text{ ; } 4.65 \text{ (dd, 2H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H1-H2}} = 6.4, \, \text{H-2}) \text{ ; } 4.65 \text{ (dd, 2H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H1-H2}} = 6.4, \, \text{H-2}) \text{ ; } 4.65 \text{ (dd, 2H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H1-H2}} = 6.4, \, \text{H-2}) \text{ ; } 4.65 \text{ (dd, 2H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H1-H2}} = 6.4, \, \text{H-2}) \text{ ; } 4.65 \text{ (dd, 2H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H1-H2}} = 6.4, \, \text{H-2}) \text{ ; } 4.65 \text{ (dd, 2H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H1-H2}} = 6.4, \, \text{H-2}) \text{ ; } 4.65 \text{ (dd, 2H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H1-H2}} = 6.4, \, \text{H-2}) \text{ ; } 4.65 \text{ (dd, 2H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H1-H2}} = 6.4, \, \text{H-2}) \text{ ; } 4.65 \text{ (dd, 2H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H1-H2}} = 6.4, \, \text{H-2}) \text{ ; } 4.65 \text{ (dd, 2H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H1-H2}} = 6.4, \, \text{H-2}) \text{ ; } 4.65 \text{ (dd, 2H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H1-H2}} = 6.4, \, \text{H-2}) \text{ ; } 4.65 \text{ (dd, 2H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H1-H2}} = 1.3, \, \text{H-1}) \text{ ; } 6.25 \text{ (dd, 2H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H1-H2}} = 1.3, \, \text{H-1}) \text{ ; } 6.4 \text{ ; } 8.5 \text{ ; } 8.5$

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{(\text{C-Ar ortho})\text{ ; } 121.9 \text{ (q, } {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}255.2 \text{, } \text{CF}_3)\text{ ; } 128.8 \text{ (C-Ar meta) ; } 128.6 \text{ (C-Ar para) ; } 126.9 \text{ (C-Ar ortho) ; } 121.9 \text{ (q, } {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}255.2 \text{, } \text{CF}_3)\text{ ; } 121.5 \text{ (C-2) ; } 68.1 \text{ (q, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}3.5 \text{, } \text{C-1)}$

¹⁹F NMR : -60.54 (s, CF₃)

<u>Anal</u> : Calcd for C₁₀H₉F₃O: C (59.41), H (4.49). Found: C (59.53), H (4.40)

Benzyl (trifluoromethoxy)acetate	<u>135</u>
C ₁₀ H ₉ F ₃ O ₃ MW : 234.18 g/mol Yield : 45% Colourless oil	O O O O O O O O O O O O O O O O O O O
<u>¹H NMR</u> : 7.39-7.35 (massif, 5H, H-Ar) ; 5.25 (s, 2H, H-3) ; 4.52 (s, 2H, H-1)	
13 CNMP = 1((0,(0,2)) = 124.8 (C, An inco) = 128.0 (C, An norm) = 128.8 (C, An orthogona to the second to the	

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{128.7 \text{ (C-Ar meta or ortho) ; } 121.6 \text{ (q, } {}^{13}\text{C}_{-F}=256.9 \text{, CF}_3 \text{) ; } 67.7 \text{ (C-3) ; } 63.2 \text{ (q, } {}^{33}\text{J}_{C-F}=3.5 \text{, C-1} \text{) }}$

¹⁹<u>F NMR</u> : -61.86 (s, CF₃)

<u>Anal</u> : Calcd for C₁₀H₉F₃O₃: C (51.29), H (3.87). Found: C (51.21), H (4.18)

2,6-dimethyl-8(trifluoromethoxy)oct-2-ene	<u>136</u>	
C ₁₁ H ₁₉ F ₃ O MW : 224.28 g/mol Yield : 58% Colourless oil	$2 \xrightarrow{4} \xrightarrow{6} \xrightarrow{7} \xrightarrow{9} \xrightarrow{10} \text{OCF}_3$	
$\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{11\text{H},\text{H-6},\text{H-7},\text{H-9},\text{H-1},\text{H-2})}; 4.00 \text{ (m, 2H, H-10)}; 1.98 \text{ (m, 2H, H-5)}; 1.63-1.12 \text{ (massif, 11H, H-6, H-7, H-9, H-1, H-2)}; 0.91 \text{ (d, 3H, }{}^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}}\text{=}6.4, \text{H-8})$		
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{37.0 \text{ (C-6)} \text{ ; } 35.7 \text{ (C-3)} \text{ ; } 124.5 \text{ (C-4)} \text{ ; } 121.9 \text{ (q, } {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}253.6 \text{, } \text{CF}_3 \text{) ; } 66.0 \text{ (q, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}3.1 \text{, } \text{C-10)} \text{ ; } 37.0 \text{ (C-6)} \text{ ; } 35.7 \text{ (C-9)} \text{ ; } 29.1 \text{ (C-7)} \text{ ; } 25.8 \text{ (C-2)} \text{ ; } 25.5 \text{ (C-5)} \text{ ; } 19.3 \text{ (C-8)} \text{ ; } 17.7 \text{ (C-1)} $		
$\frac{19}{\text{F NMR}}$: -61.13 (s, CF ₃)		
<u>Anal</u> : Calcd for C ₁₁ H ₁₉ F ₃ O: C (58.91), H (8.54). Found: C (59.12), H (8.45)		

Trifluoromethyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D- glucopyranoside	<u>137</u>
$C_{15}H_{19}F_{3}O_{10}$ MW : 416.31 g/mol Yield : 75% White solid Melting point : 120-122°C	$ \begin{array}{c} $

 $\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{3}\text{J}_{H6A-H5}} = 5.25 - 5.07 \text{ (massif, 4H, H-1, H-2, H-3, H-4) ; 4.31 (dd, 1H, {}^{2}\text{J}_{H6A-H6B} = 12.5, {}^{3}\text{J}_{H6A-H5} = 4.8, \text{H-6A}) ; 4.14 (dd, 1H, {}^{2}\text{J}_{H6B-H6A} = 12.5, {}^{3}\text{J}_{H6B-H5} = 2.3, \text{H-6B}) ; 3.82 (ddd, 1H, {}^{3}\text{J}_{H5-H4} = 9.8, {}^{3}\text{J}_{H5-H6A} = 4.8, {}^{3}\text{J}_{H5-H6B} = 2.3, \text{H-5}) ; 2.10 (s, 3H, CH3) ; 2.07 (s, 3H, CH3) ; 2.04 (s, 3H, CH3) ; 2.02 (s, 3H, CH3)$

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{\text{CF}_3}$: 170.9 (C=O) ; 170.1 (C=O) ; 169.3 (C=O) ; 169.0 (C=O) ; 121.0 (q, {}^{13}\text{J}_{C-F}\text{=}259.6, CF_3) ; 96.9 (q, {}^{33}\text{J}_{C-F}\text{=}3.3, C-1) ; 72.8 (C-5) ; 72.2 (C-4) ; 70.2 (C-2) ; 67.6 (C-3) ; 61.4 (C-6) ; 20.6 (CH_3) ; 20.5 (2 CH_3) ; 20.4 (CH_3)

 19 F NMR : -59.57 (s, CF₃)

Anal : Calcd for C₁₅H₁₉F₃O₁₀: C (43.28), H (4.60). Found: C (43.37), H (4.76)

(4S)-4-benzyl-3-[(trifluoromethoxy)acetyl]-1,3- oxazolidin-2-one	<u>138</u>	
C ₁₃ H ₁₂ F ₃ NO ₄ MW : 303.24 g/mol Yield : 80% Viscous yellow oil	O O O O O O O O O O O O O O	
$\frac{{}^{1}\!HNMR}{{}^{2}\!J_{H7B-H7A}}$: 7.38-7.19 (massif, 5H, H-Ar) ; ; 5.13 (d, 1H, ${}^{2}\!J_{H7A-H7B}$ =17.3, H-7A) ; 5.07 (d, 1H, ${}^{2}\!J_{H7B-H7A}$ =17.3, H-7B) ; 4.71 (m, 1H, H-4) ; 4.29 (m, 2H, H-5) ; 3.32 (dd, 1H, ${}^{2}\!J_{H8A-H8B}$ =13.5, ${}^{3}\!J_{H8A-H4}$ =3.2, H-8A) ; 2.86 (dd, 1H, ${}^{2}\!J_{H8B-H8A}$ =13.5, ${}^{3}\!J_{H8B-H4}$ =9.3, H-8B)		
$ \frac{{}^{13}\text{C NMR}}{(\text{C-Ar meta or ortho}) ; 153.5 (\text{C-2}) ; 134.6 (\text{C-Ar ipso}) ; 129.4 (\text{C-Ar ortho or meta}) ; 129.1 (\text{C-Ar meta or ortho}) ; 127.7 (\text{C-Ar para}) ; 121.6 (q, {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}256.7, \text{CF}_3) ; 67.8 (\text{C-5}) ; 65.7 (q, {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}3.3, \text{C-7}) ; 54.9 (\text{C-4}) ; 37.5 (\text{C-8}) $		
¹⁹ F NMR : -61.38 (s, CF ₃)		

<u>Anal</u> : Calcd for C₁₃H₁₂F₃NO₄: C (51.49), H (3.99), N (4.92). Found: C (51.73), H (4.22), N (5.21)
1-phenyl-2-(trifluoromethoxy)ethanone	<u>112</u>
C ₉ H ₇ F ₃ O ₂ MW : 204.15 g/mol Yield : 69% Yellow oil	O OCF3

 $\frac{^{1}\text{H NMR}}{5.18}$: 7.91 (m, 2H, H-Ar ortho) ; 7.65 (m, 1H, H-Ar para) ; 7.52 (m, 2H, H-Ar meta) ; 5.18 (s, 2H, CH_2)

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{(\text{C-Ar meta})\text{ ; } 121.8 \text{ (q, } {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}256.3 \text{, } \text{CF}_3)\text{ ; } 68.4 \text{ (q, } {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}2.9 \text{, } \text{CH}_2)}$

¹⁹<u>F NMR</u> : -61.44 (s, CF₃)

<u>Anal</u> : Calcd for C₉H₇F₃O₂: C (52.95), H (3.46). Found: C (53.12), H (3.15)

1-(2-furyl)-2-(trifluoromethoxy)ethanone	139	
C ₇ H ₅ F ₃ O ₃ MW : 194.11 g/mol Yield : 40% Colourless oil	$5 \sqrt{\frac{4}{6}} \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{1}{2}} OCF_3$	
$\frac{{}^{1}\underline{\mathrm{H}}\underline{\mathrm{NMR}}}{\mathrm{H}\text{-4})\ ;\ 6.60\ (dd,\ 1\mathrm{H},\ {}^{3}J_{\mathrm{H}5\text{-H}4} = 3.6,\ {}^{4}J_{\mathrm{H}6\text{-H}4} = 0.6,\ \mathrm{H}\text{-6})\ ;\ 7.34\ (dd,\ 1\mathrm{H},\ {}^{3}J_{\mathrm{H}4\text{-H}5} = 3.6,\ {}^{4}J_{\mathrm{H}4\text{-H}6} = 0.6,\ \mathrm{H}\text{-6})\ ;\ 7.34\ (dd,\ 1\mathrm{H},\ {}^{3}J_{\mathrm{H}4\text{-H}5} = 3.6,\ {}^{4}J_{\mathrm{H}4\text{-H}6} = 0.6,\ \mathrm{H}\text{-6})\ ;\ 7.34\ (dd,\ 1\mathrm{H},\ {}^{3}J_{\mathrm{H}4\text{-H}5} = 3.6,\ {}^{4}J_{\mathrm{H}4\text{-H}6} = 0.6,\ \mathrm{H}\text{-6})\ ;\ 7.34\ (dd,\ 1\mathrm{H},\ {}^{3}J_{\mathrm{H}4\text{-H}5} = 3.6,\ {}^{4}J_{\mathrm{H}4\text{-H}6} = 0.6,\ \mathrm{H}\text{-6})\ ;\ 7.34\ (dd,\ 1\mathrm{H},\ {}^{3}J_{\mathrm{H}4\text{-H}5} = 3.6,\ {}^{4}J_{\mathrm{H}4\text{-H}6} = 0.6,\ \mathrm{H}\text{-6})\ ;\ 7.34\ (dd,\ 1\mathrm{H},\ {}^{3}J_{\mathrm{H}4\text{-H}5} = 3.6,\ {}^{4}J_{\mathrm{H}4\text{-H}6} = 0.6,\ \mathrm{H}\text{-6})\ ;\ 7.34\ (dd,\ 1\mathrm{H},\ {}^{3}J_{\mathrm{H}4\text{-H}5} = 3.6,\ {}^{4}J_{\mathrm{H}4\text{-H}6} = 0.6,\ \mathrm{H}\text{-6})\ ;\ 7.34\ (dd,\ 1\mathrm{H},\ {}^{3}J_{\mathrm{H}4\text{-H}5} = 3.6,\ {}^{4}J_{\mathrm{H}4\text{-H}6} = 0.6,\ \mathrm{H}\text{-6})\ ;\ 7.34\ (dd,\ 1\mathrm{H},\ {}^{3}J_{\mathrm{H}4\text{-H}5} = 3.6,\ {}^{4}J_{\mathrm{H}4\text{-H}6} = 0.6,\ \mathrm{H}\text{-6})\ ;\ 7.34\ (dd,\ 1\mathrm{H},\ {}^{3}J_{\mathrm{H}4\text{-H}5} = 3.6,\ {}^{4}J_{\mathrm{H}4\text{-H}6} = 0.6,\ \mathrm{H}\text{-6})\ ;\ 7.34\ (dd,\ 1\mathrm{H},\ {}^{3}J_{\mathrm{H}4\text{-H}5} = 3.6,\ {}^{4}J_{\mathrm{H}4\text{-H}6} = 0.6,\ \mathrm{H}\text{-6})\ ;\ 7.34\ (dd,\ 1\mathrm{H},\ {}^{3}J_{\mathrm{H}4\text{-H}5} = 3.6,\ {}^{4}J_{\mathrm{H}4\text{-H}6} = 0.6,\ \mathrm{H}^{3}J_{\mathrm{H}5} = 3.6,\ \mathrm{H}$		
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}: 179.6 \ (\text{C-2}); 150.2 \ (\text{C-3}); 147.4 \ (\text{C-6}); 121.7 \ (\text{q}, {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}254.2, \text{CF}_3); 119.0 \ (\text{C-4}); 112.0 \ (\text{C-5}); 67.8 \ (\text{q}, {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}3.0, \text{C-1})}$		
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F or } -61.62}$ (s, CF ₃)		
<u>Anal</u> : Calcd for C ₇ H ₅ F ₃ O ₃ : C (43.41), H (2.60). Found: C (43.32), H (2.89)		

IV. Preparation of trifluoromethoxylated enaminoketones:

General procedure:

A solution of 2-(trifluoromethoxy)ethanone <u>112</u> or <u>139</u> (1 eq.) and N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (DMF-DMA) (15 eq.) was refluxed overnight. The reaction mixture was cooled, concentrated in vacuo and the residue was purified by chromatography over silica gel to yield pure trifluoromethoxylated enaminoketone <u>140b</u> or <u>140a</u> respectively.

(2Z or 2E)-3-(dimethylamino)-1-(2-furyl)-2- (trifluoromethoxy) prop-2-en-1-one	<u>140a</u>
C ₁₀ H ₁₀ F ₃ NO ₃ MW : 249.19 g/mol Yield : 80% Yellow oil	$6 \sqrt{\frac{5}{7} + \frac{4}{3}} \sqrt{\frac{1}{2}} \frac{1}{1} \text{NMe}_2$
$\frac{{}^{1}\underline{\mathrm{H}}\;\underline{\mathrm{NMR}}:7.55\;(\text{dd},1\mathrm{H},{}^{3}J_{\mathrm{H7-H6}}{=}1.8,{}^{4}J_{\mathrm{H7-H5}}{=}0.6,\mathrm{H-7});7.50\;(\text{bs},1\mathrm{H},\mathrm{H-1});7.16\;(\text{bd},1\mathrm{H},{}^{3}J_{\mathrm{H5-H6}}{=}3.6,\mathrm{H-7});6.50\;(\text{dd},1\mathrm{H},{}^{3}J_{\mathrm{H6-H5}}{=}3.6,{}^{3}J_{\mathrm{H5-H7}}{=}1.8,\mathrm{H-6});3.17\;(\mathrm{s},6\mathrm{H},2\;\mathrm{CH}_{3})$	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{{}^{13}\text{C}_{-F}=255.1, \text{CF}_3) \text{ ; } 151.7 \text{ (C-4) ; } 145.0 \text{ (C-7) ; } 143. \text{ 6 (C-1) ; } 121.4 \text{ (C-2) ; } 121.3 \text{ (q, } 132.5 \text{ (C-F}_3) \text{ ; } 117.1 \text{ (C-5) ; } 111.7 \text{ (C-6) ; } 43.5 \text{ (bs, } 2 \text{ CH}_3) \text{ (C-2) ; } 121.3 \text{ (q, } 132.5 \text{ (C-2) ; } 121.3 \text{ (q, } 132.5 \text{ (C-2) ; } 121.3 \text{ (Q, } 132.5 \text{ (C-2) ; } 121.3 \text{ (Q, } 132.5 \text{ (C-2) ; } 121.3 \text{ (Q, } 132.5 \text{ (C-2) ; } 121.3 \text{ (Q, } 132.5 \text{ (C-2) ; } 121.3 \text{ (Q, } 132.5 \text{ (C-2) ; } 121.3 \text{ (Q, } 132.5 \text{ (C-2) ; } 121.3 \text{ (Q, } 132.5 \text{ (C-2) ; } 121.3 \text{ (Q, } 132.5 \text{ (C-2) ; } 121.3 \text{ (Q, } 132.5 \text{ (C-2) ; } 121.3 \text{ (Q, } 132.5 \text{ (C-2) ; } 121.3 \text{ (Q, } 132.5 \text{ (C-2) ; } 121.3 \text{ (Q, } 132.5 \text{ (C-2) ; } 121.3 \text{ (Q, } 132.5 \text{ (C-2) ; } 121.3 \text{ (Q, } 132.5 \text{ (C-2) ; } 121.3 \text{ (Q, } 132.5 \text{ (C-2) ; } 121.3 \text{ (Q, } 132.5 \text{ (C-2) ; } 121.3 \text{ (Q, } 132.5 \text{ (D, } 132.5 $	
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -59.20 (s, CF ₃)	
<u>Anal</u> : Calcd for $C_{10}H_{10}F_3NO_3$: C (48.20), H (4.04), N (5.81)	(5.62). Found: C (48.37), H (4.17), N

(2Z or 2E)-3-(dimethylamino)-1-phenyl-2- (trifluoromethoxy)prop-2-en-1-one	<u>140b</u>
C ₁₂ H ₁₂ F ₃ NO ₂ MW : 259.23 g/mol Yield : 89% Yellow oil	O 3 2 1 NMe ₂ OCF ₃
¹ <u>H NMR</u> : 7.60 (m, 2H, H-Ar) ; 7.47-7.33 (massif, 3H, H-Ar) ; 7.01 (bs, 1H, H-1) ; 3.12 (s, 6H, 2 CH ₃)	

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{\text{ortho or meta}}$: 188.5 (C-3) ; 145.4 (C-1) ; 139.4 (C-Ar ipso) ; 130.6 (C-Ar para) ; 128.4 (C-Ar ortho or meta) ; 128.2 (C-Ar meta or ortho) ; 122.9 (m, C-2) ; 121.3 (q, ${}^{13}\text{J}_{C-F}$ =255.0, CF₃) ; 42.4 (bs, 2 CH₃)

 19 F NMR : -58.96 (s, CF₃)

<u>Anal</u> : Calcd for $C_{12}H_{12}F_3NO_2$: C (55.60), H (4.67), N (5.40). Found: C (55.50), H (4.58), N (5.24)

V. Preparation of trifluoromethoxylated nicotinates:

General procedure:

To a solution of trifluoromethoxylated enaminoketone <u>140a</u> or <u>140b</u> (1 eq.) in glacial acetic acid (5 mL per mmole) was added methyl acetoacetate (1.2 eq.) and ammonium acetate (3 eq.). The reaction mixture was refluxed for 45 min then cooled to r.t. and concentrated in vacuo. Purification by chromatography over silica gel finally afforded the pure trifluoromethoxylated nicotinate <u>141a</u> or <u>141b</u> respectively.

Methyl 6-(2-furyl)-2-methyl-5- (trifluoromethoxy)nicotinate	<u>141a</u>	
$\begin{array}{l} C_{13}H_{10}F_{3}NO_{4}\\ MW: 301.22 \text{ g/mol}\\ Yield: 51\%\\ White solid\\ Melting point: 65-67^{\circ}C \end{array}$	$CF_{3}O_{5} \xrightarrow{4}_{3} \xrightarrow{8}_{8}O^{9}$	
$ \frac{{}^{1}\!HNMR}{7.28(dd,1H,{}^{3}\!J_{H11-H12}\!=\!3.6,{}^{4}\!J_{H11-H13}\!=\!0.6,H\!-\!13);}{7.28(dd,1H,{}^{3}\!J_{H11-H12}\!=\!3.6,{}^{4}\!J_{H11-H13}\!=\!0.6,H\!-\!11);6.60(dd,1H,{}^{3}\!J_{H12-H11}\!=\!3.6,{}^{3}\!J_{H12-H13}\!=\!1.8,H\!-\!12);3.94(s,3H,H\!-\!9);2.91(s,H,H\!-\!7) $		
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.6, \text{ C-5})\text{ ; }131.4 \text{ (C-4)}\text{ ; }123.4 \text{ (C-3)}\text{ ; }120.7 \text{ (q, }{}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}258.7, \text{ CF}_3)\text{ ; }115.9 \text{ (C-11)}\text{ ; }112.5 \text{ (C-12)}\text{ ; }24.9 \text{ (C-7)}$		
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -57.70 (s, CF ₃)		
<u>Anal</u> : Calcd for $C_{13}H_{10}F_3NO_4$: C (51.84), H (3.35), N (4.99)	(4.65). Found: C (52.19), H (3.31), N	

Methyl 2-methyl-6-phenyl-5- (trifluoromethoxy)nicotinate	<u>141b</u>
$\begin{array}{l} C_{15}H_{12}F_{3}NO_{3}\\ MW: 311.26 \text{ g/mol}\\ Yield: 58\%\\ Colourless oil \end{array}$	$CF_{3}O_{5} \xrightarrow{4}_{3} \xrightarrow{8}_{0} \xrightarrow{9}_{7}$
$\frac{{}^{1}\!HNMR}{3.96}$: 8.19 (q, 1H, ${}^{5}J_{H4-F}$ =1.2, H-4) ; 7.88 (m, 2H, H-Ar) ; 7.50-7.45 (massif, 3H, H-Ar) ; 3.96 (s, 3H, H-9) ; 2.91 (s, H, H-7)	
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{\text{ipso}}$: 165.7 (C-8) ; 158.5 (C-2) ; 153.9 (C-6) ; 141.3 (q, {}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.5, \text{C-5}); 135.6 (C-Ar ipso) ; 132.0 (C-4) ; 129.9 (C-Ar para) ; 128.5 (C-Ar ortho or meta) ; 128.5 (C-Ar meta or ortho) ; 124.3 (C-3) ; 120.6 (q, {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}258.0, \text{CF}_3); 52.7 (C-9) ; 24.8 (C-7)	
¹⁹ F NMR : -57.91 (s, CF ₃)	
<u>Anal</u> : Calcd for $C_{15}H_{12}F_3NO_3$: C (57.88), H (3.89), N (4.75)	(4.50). Found: C (58.14), H (3.65), N

VI. Preparation of trifluoromethoxylated pyrimidines:

General procedure:

To a solution of trifluoromethoxylated enaminoketone <u>140a</u> or <u>140b</u> (1 eq.) in absolute ethanol (10 mL per mmole) was added guanidine hydrochloride or formamidine acetate (10 eq.) followed by anhydrous potassium carbonate (10 eq.) and the resulting mixture was refluxed overnight. After cooling to r.t., the reaction mixture was concentrated in vacuo and then water was added. After extraction with dichloromethane (x2), the organic layers were combined, washed with saturated aqueous NH₄Cl, brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Purification by chromatography over silica gel finally afforded the pure corresponding trifluoromethoxylated pyrimidine <u>142</u>.

4-(2-furyl)-5-(trifluoromethoxy)pyrimidin-2- amine	<u>142aA</u>
$C_9H_6F_3N_3O_2$ MW : 245.16 g/mol Yield : 91% White solid Melting point : 137-138°C	$ \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \end{array} \\ 10 \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \end{array} \\ \end{array} \\$

 $\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{{}^{3}\text{J}_{\text{H8-H9}}\text{=}3.6, \text{ H-8}) ; 6.60 \text{ (dd, 1H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H9-H8}}\text{=}1.8, {}^{4}\text{J}_{\text{H10-H8}}\text{=}0.6, \text{H-10}) ; 7.29 \text{ (bd, 1H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H9}}\text{=}3.6, \text{H-8}) ; 6.60 \text{ (dd, 1H, } {}^{3}\text{J}_{\text{H9-H8}}\text{=}3.6, {}^{3}\text{J}_{\text{H9-H10}}\text{=}1.8, \text{H-9}) ; 5.30 \text{ (bs, 2H, NH2)}$

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{{}^{3}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}1.9,\,\text{C-5})\text{ ; }161.4\text{ (C-2) ; }152.6\text{ (C-6) ; }149.1\text{ (C-4) ; }147.4\text{ (C-7) ; }145.6\text{ (C-10) ; }132.5\text{ (q, }33.5\text{ (q, }13.5\text{ (q, }1$

 19 F NMR : -58.74 (s, CF₃)

<u>Anal</u> : Calcd for C₉H₆F₃N₃O₂: C (44.09), H (2.47), N (17.14). Found: C (43.90), H (2.73), N (17.43)

4-(2-furyl)-5-(trifluoromethoxy)pyrimidine	<u>142aB</u>	
C ₉ H ₅ F ₃ N ₂ O ₂ MW : 230.15 g/mol Yield : 72% Colourless oil	$ \begin{array}{c} 9 \\ 10 \\ 0 \\ 7 \\ 4 \\ N \\ 2 \\ N \\ N \\ 2 \\ N \\ N$	
$\frac{{}^{1}\!HNMR}{{}^{4}\!J_{H10\text{-}H8}\!=\!0.6,H\text{-}10);7.41(\text{dd},1\text{H},{}^{3}\!J_{H8\text{-}H9}\!=\!3.6,{}^{4}\!J_{H8\text{-}H10}\!=\!0.6,H\text{-}8);6.65(\text{dd},1\text{H},{}^{3}\!J_{H9\text{-}H8}\!=\!3.6,{}^{3}\!J_{H9\text{-}H10}\!=\!1.8,H\text{-}9)$		
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{139.3 \text{ (C-5)}; 120.6 \text{ (q}, {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}260.4, \text{CF}_3\text{)}; 118.4 \text{ (C-8)}; 112.9 \text{ (C-9)}}$		
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -57.84 (s, CF ₃)		
<u>Anal</u> : Calcd for C ₉ H ₅ F ₃ N ₂ O ₂ : C (46.97), H (2.19), N ((12.32)	(12.17). Found: C (47.30), H (2.52), N	

4-phenyl-5-(trifluoromethoxy)pyrimidin-2-amine	<u>142bA</u>
$C_{11}H_8F_3N_3O$	OCF3
MW : 255.20 g/mol	4 5
Yield : 90%	ĬĮ Į
Beige solid	N N
Melting point : 113-114°C	NH ₂

¹<u>H NMR</u> : 8.27 (bs, 1H, H-6) ; 7.84 (m, 2H, H-Ar) ; 7.48-7.43 (massif, 3H, H-Ar) ; 5.24 (bs, 2H, NH₂)

 $\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{(\text{C-Ar para})}$: 161.5 (C-2) ; 160.1 (C-4) ; 153.2 (C-6) ; 135.0 (C-5) ; 134.4 (C-Ar ipso) ; 130.6 (C-Ar para) ; 129.0 (C-Ar ortho or meta) ; 128.6 (C-Ar meta or ortho) ; 120.6 (q, {}^{1}J_{\text{C-F}}=257.2, CF_3)

 19 F NMR : -59.07 (s, CF₃)

<u>Anal</u> : Calcd for C₁₁H₈F₃N₃O: C (51.77), H (3.16), N (16.47). Found: C (51.91), H (3.44), N (16.37)

4-phenyl-5-(trifluoromethoxy)pyrimidine	<u>142bB</u>	
C ₁₁ H ₇ F ₃ N ₂ O MW : 240.19 g/mol Yield : 65% Colourless oil	OCF ₃ 4 5 6 N 2 N	
¹ <u>H NMR</u> : 9.20 (s, 1H, H-2) ; 8.75 (bs, 1H, H-6) ; 8.00 (m, 2H, H-Ar) ; 7.55-7.50 (massif, 3H, H-Ar)		
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{(\text{C-Ar para})\text{ ; } 158.4 \text{ (C-4) ; } 156.8 \text{ (C-2) ; } 150.9 \text{ (C-6) ; } 142.2 \text{ (C-5) ; } 133.7 \text{ (C-Ar ipso) ; } 131.2 \text{ (C-Ar para) ; } 129.5 \text{ (C-Ar ortho or meta) ; } 128.8 \text{ (C-Ar meta or ortho) ; } 120.4 \text{ (q, } {}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}259.6, \text{ CF}_{3}\text{)}}$		
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -58.01 (s, CF ₃)		
<u>Anal</u> : Calcd for C ₁₁ H ₇ F ₃ N ₂ O: C (55.01), H (2.94), N (11.66). Found: C (54.78), H (3.02), N		

(11.97)

VII. Preparation of trifluoromethoxylated pyrazoles:

General procedure:

To a solution of trifluoromethoxylated enaminoketone <u>140a</u> or <u>140b</u> (1 eq.) in glacial acetic acid (5 mL per mmole) was added hydrazine hydrate (1 eq.) and the resulting mixture was stirred at r.t. overnight. Then, an aqueous solution of sodium acetate (5%) was added and the mixture was extracted with dichloromethane (x3). The organic layers were combined, washed with saturated aqueous NaHCO₃, brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Purification by chromatography over silica gel finally afforded the pure trifluoromethoxylated pyrazole <u>143a</u> or <u>143b</u> respectively.

3-(2-furyl)-4-(trifluoromethoxy)-1 <i>H</i> -pyrazole	<u>143a</u>	
$\begin{array}{l} C_8H_5F_3N_2O_2\\ MW: 218.14 \text{ g/mol}\\ Yield: 75\%\\ Yellow \text{ solid}\\ Melting \text{ point}: 114-115^{\circ}C \end{array}$	O O N H O O O O O O O O O O O O O	
$\frac{{}^{1}\text{H NMR}}{1\text{H}, {}^{3}\text{J}_{\text{H7-H8}}=3.6, \text{H-7})}; 6.6 \text{ (dd, 1H, }{}^{3}\text{J}_{\text{H8-H7}}=3.6, {}^{3}\text{J}_{\text{H8-H9}}=1.8, \text{H-8}); 6.80 \text{ (d, 1H, }{}^{3}\text{J}_{\text{H8-H8}}=1.8, \text{H-8})$		
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{120.9 \text{ (q, }{}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}256.8, \text{CF}_3\text{) ; }142.3 \text{ (C-9) ; }132.8 \text{ (bs, C-3) ; }129.5 \text{ (bs, C-4) ; }124.5 \text{ (bs, C-5) ; }120.9 \text{ (q, }{}^{1}\text{J}_{\text{C-F}}\text{=}256.8, \text{CF}_3\text{) ; }112.0 \text{ (C-8) ; }109.0 \text{ (C-7)}}$		
$\frac{^{19}\text{F NMR}}{^{19}\text{F NMR}}$: -60.93 (s, CF ₃)		
$\frac{\text{Anal}}{(12.99)}$: Calcd for C ₈ H ₅ F ₃ N ₂ O ₂ : C (44.05), H (2.31), N ((12.84). Found: C (44.31), H (2.59), N	

3-phenyl-4-(trifluoromethoxy)-1 <i>H</i> -pyrazole	<u>143b</u>	
$\begin{array}{l} C_{10}H_7F_3N_2O\\ MW: 228.18 \text{ g/mol}\\ Yield: 80\%\\ White solid\\ Melting point: 84-85^{\circ}C \end{array}$	N N H	
¹ <u>H NMR</u> : 9.69 (bs, 1H, NH) ; 7.73 (m, 2H, H-Ar) ; 7.62 (bs, 1H, H-5) ; 7.47-7.37 (massif, 3H, H-Ar)		
$\frac{{}^{13}\text{C NMR}}{\text{Ar ipso}}$: 138.4 (bs, C-3) ; 131.1 (bs, C-4) ; 129.1 (C-Ar para and ortho or meta) ; 128.8 (C-Ar ipso) ; 129.6 (bs, C-5) ; 126.7 (C-Ar meta or ortho) ; 120.8 (q, {}^{13}\text{J}_{\text{C-F}}=256.6, \text{CF}_3)		
¹⁹ F NMR : -60.77 (s, CF ₃)		
<u>Anal</u> : Calcd for $C_{10}H_7F_3N_2O$: C (52.64), H (3.09), N (12.28). Found: C (52.49), H (3.32), N (12.59)		

VIII. Preparation of trifluoromethoxylated isoxazoles

General procedure:

To a solution of trifluoromethoxylated enaminoketone <u>140b</u> (1 eq.) in glacial acetic acid (5 mL per mmole) was added hydroxylamine hydrochlorate (1 eq.) and the resulting mixture was stirred at r.t. overnight. Then, an aqueous solution of sodium acetate (5%) was added and the mixture was extracted with dichloromethane (x3). The organic layers were combined, washed with saturated aqueous NaHCO₃, brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to give a mixture of 2 isoxazoles, inseparable by chromatography over silica gel.

3-phenyl-4-(trifluoromethoxy)isoxazole and 5-phenyl-4-(trifluoromethoxy)isoxazole				
C ₁₀ H ₆ F ₃ NO MW : 229.16 g/mol Yield : 93% Yellow oil	$ \underbrace{\bigvee_{3}}_{N, 0} \overset{OCF_{3}}{\downarrow_{5}} + \underbrace{\bigvee_{3}}_{O, 1} \overset{OCF_{3}}{\downarrow_{5}} $			
$\frac{{}^{1}\!$				
¹⁹ F NMR : -59.90 (s, 80%) ; -59.92 (s, 20%)				

IX. Oxidation of heterocycles bearing a 2-furyl moiety

General procedure:⁶

To a solution of (2-furyl)heterocycle (1 eq.) in a mixture of $CCl_4/CH_3CN/H_2O$ (2:2:3, 21 mL per mmole) was added NaIO₄ (10 eq.), followed by RuCl₃ (0.025 eq.). The heterogeneous reaction mixture was vigorously stirred at r.t. for 2 h. Then the mixture was filtered and the filtrate was extracted with ethyl acetate (x3). The organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to give the crude carboxylic acid desired.

5-(trifluoromethoxy)pyrimidine-2-carboxylic acid	<u>142cB</u>		
$C_6H_3F_3N_2O_3$ MW : 208.09 g/mol Yield : 50% Yellow solid Melting point : 104-105°C	HO O OCF_3 HO A CF_3 N N		
<u>¹H NMR (Acetone D6)</u> : 9.29 (bs, 1H, H-2) ; 5.16 (d, 1H, ⁵ J _{H-F} =1.2, H-6)			
$\frac{^{19}\text{F NMR (Acetone D6)}}{^{19}\text{C}}$: -59.08 (s, CF ₃)			
<u>MS</u> (low resolution, CI) : 209 (MH ⁺ , 30%) ; 85 (100%)			

4-(trifluoromethoxy)-1 <i>H</i> -pyrazole-3-carboxylic acid	<u>143c</u>		
C ₅ H ₃ F ₃ N ₂ O ₃ MW : 196.08 g/mol Yield : 60% Beige solid	HO N N H		
¹ <u>H NMR (Acetone D6)</u> : 12.30 (bs, 1H, NH) ; 7.69 (bs, 1H, H-5)			
$\frac{^{19}\text{F NMR (Acetone D6)}}{^{10}\text{C}}$: -61.68 (s, CF ₃)			
<u>MS</u> (low resolution, CI) : 196 (M ^{+,} , 100%) ; 69 (100%)			

⁶ Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. J. Org. Chem 1981, 46, 3936-3938.

Conclusion générale

Dans la première partie de ce mémoire, la synthèse de pyrroles fluoroalkylés a été étudiée.

Une méthode efficace et générale de préparation de pyrroles β -fluoroalkylés a ainsi été développée. Ces derniers ont été facilement obtenus en deux étapes à partir d'énones β -fluoroalkylées avec de bons rendements.

La préparation de building-blocks a ensuite été étudiée à partir des pyrroles β -fluoroalkylés comportant un groupement 2-furyl en position 5 du cycle pyrrolique. L'oxydation sélective du squelette furanique de ces composés a donné accès à une nouvelle famille de synthons pyrroliques β -fluoroalkylés. Puis, la décarboxylation de ces synthons a alors également conduit à une nouvelle famille de synthons pyrroliques.

Plusieurs stratégies ont ensuite été développées sans succès pour la synthèse d'une troisième famille de synthons pyrroliques. Cependant, la troisième méthodologie mise au point, à partir de γ -nitrocétones, a fourni des résultats encourageants et une étude plus approfondie devra être réalisée.

Il serait également intéressant d'examiner plus en détail la réduction des Δ^1 -pyrrolines fluoroalkylées, précurseurs des pyrroles, en pyrrolidines β -fluoroalkylées.

Enfin, un pyrrole α -trifluorométhylé, le 1-benzyl-2-trifluorométhyl-pyrrole, a été synthétisé en cinq étapes à partir de l'hémiacétal méthylique du fluoral *via* une stratégie impliquant une réaction de métathèse cyclisante. Cette méthodologie s'étant révélée assez spécifique, elle ne fut pas appliquée à la synthèse de pyrroles α -trifluorométhylés plus complexes.

Dans la seconde partie de ce mémoire, deux méthodes de trifluorométhoxylation nucléophile ont été développées. Certains trifluorométhyl éthers ainsi synthétisés ont alors été employés pour la préparation d'énaminones trifluorométhoxylées, précurseurs d'hétérocycles aromatiques trifluorométhoxylés inédits.

Le trifluorométhanolate d'argent, généré *in situ* à partir du triflate de trifluorométhyle (TFMT) et du fluorure d'argent, s'est avéré être un réactif efficace pour la trifluorométhoxylation, dans des conditions douces, de bromures et iodures aliphatiques primaires, mais aussi de bromures benzyliques et allyliques primaires ou secondaires.

Divers trifluorométhyl éthers aliphatiques comportant des groupements fonctionnels, difficilement accessibles par d'autres méthodes voire totalement inédits, ont ainsi été facilement synthétisés.

Certains de ces composés, la 2-trifluorométhoxyacétophénone et le 2-(trifluorométhoxy)acétylfurane, ont conduit après réaction avec du DMF.DMA aux énaminones trifluorométhoxylées correspondantes. Ces énaminones ont alors offert un accès direct à divers hétérocycles aromatiques trifluorométhoxylés inédits tels que des nicotinates, des pyrimidines, des pyrazoles et des isoxazoles.

Cette méthode originale et générale représente une avancée notable dans la synthèse d'hétérocycles trifluorométhoxylés, aussi bien pour la conception de molécules bioactives que pour la préparation de synthons hétérocycliques trifluorométhoxylés (après oxydation du squelette furanique).

Il serait désormais intéressant d'étendre cette méthodologie à la synthèse de divers nicotinates, pyrimidines, pyrazoles et isoxazoles trifluorométhoxylés puis d'évaluer leur potentielle activité biologique.

Enfin, l'utilisation du 2,4-dinitro(trifluorométhoxy)benzène (DNOB) comme nouvel agent de trifluorométhoxylation nucléophile, a été découverte. Ce réactif présente l'avantage d'être moins cher, disponible à grande échelle et beaucoup plus facilement manipulable que le fluorophosgène ou le TFMT, seuls générateurs de l'anion CF_3O^- connus à ce jour.

Cependant, son utilité en tant que réactif de trifluorométhoxylation, dans des conditions standards ou sous irradiation par micro-ondes à 100°C, demeure à l'heure actuelle relativement restreinte. En effet, seuls quelques substrats réactifs, tels que les bromures de benzyle et de cinnamyle ou l'iodure de citronellyle, ont pu être trifluorométhoxylés avec des rendements satisfaisants. Cette réaction n'a malheureusement pas fonctionné avec des dérivés plus sensibles tels que la 2-bromoacétophénone.

Il serait désormais intéressant d'étendre cette stratégie à la trifluorométhoxylation d'autres dérivés bromés et iodés aliphatiques, voire d'autres électrophiles, afin de déterminer avec précision la portée de cette méthodologie.

L'étude de la trifluorométhoxylation aromatique à l'aide de ce réactif pourrait également être avantageuse.

Notice pour la numérotation des composés: 64, 65, 66, 67, 68, 69, 73, 74, 75, 78, 79, 81, 82, 85, 86, 88, 89



EWG

Lettre	$\mathbf{R_{f}}$	Groupement R	EWG
a	CF ₃		CO ₂ Et
b	CF ₂ Cl	C L	CO ₂ tBu
c	C ₂ F ₅		CN
d			
e			
f			
g		ZZ ZZ	
h			
i			

SYNTHESE DE PYRROLES FLUOROALKYLES. NOUVELLES REACTIONS DE TRIFLUOROMETHOXYLATION NUCLEOPHILE -APPLICATION A LA SYNTHESE D'HETEROCYCLES TRIFLUOROMETHOXYLES.

Résumé

Dans une première partie, une méthode efficace et générale de préparation de pyrroles β -fluoroalkylés a été développée. Ces derniers ont été facilement obtenus en deux étapes à partir d'énones β -fluoroalkylées avec de bons rendements. L'oxydation sélective du squelette furanique des pyrroles β -fluoroalkylés, comportant un groupement 2-furyl en position 5 du cycle pyrrolique, puis leur décarboxylation, ont alors donné accès à deux nouvelles familles de synthons pyrroliques fluoroalkylés, très intéressantes pour la conception de molécules bioactives.

Dans une seconde partie, deux méthodes originales de trifluorométhoxylation nucléophile, utilisant le triflate de trifluorométhyle (TFMT) ou le 2,4-dinitro(trifluorométhoxy) benzène (DNOB) en tant que générateurs de l'anion trifluorométhanolate, ont été développées. Certains trifluorométhyl éthers ainsi synthétisés ont alors été employés pour la préparation d'énaminones trifluorométhoxylées, précurseurs d'hétérocycles aromatiques trifluorométhoxylés inédits tels que des nicotinates, des pyrimidines, des pyrazoles et des isoxazoles.

Title

SYNTHESIS OF FLUOROALKYLATED PYRROLES. NOVEL REACTIONS OF NUCLEOPHILIC TRIFLUOROMETHOXYLATION -APPLICATION TO THE SYNTHESIS OF TRIFLUOROMETHOXYLATED HETEROCYCLES.

Abstract

In a first part, an efficient and versatile method of preparation of β -fluoroalkylated pyrroles has been developed. These compounds have been readily obtained in two steps starting from β -fluoroalkylated enones with good yields. Then, the selective oxidation of the furyl moiety of β -fluoroalkylated pyrroles, bearing a 2-furyl group in the 5-position of the pyrrole ring, followed by their decarboxylation, provided two new classes of pyrrolic building-blocks.

In a second part, two original methods of nucleophilic trifluoromethoxylation, using trifluoromethyl triflate (TFMT) or 2,4-dinitro(trifluoromethoxy)benzene (DNOB) as generators of the trifluoromethoxide anion, have been developed. Among the trifluoromethyl ethers so-prepared, some of them have been used to synthesise trifluoromethoxylated enaminones, precursors of novel trifluoromethoxylated aromatic heterocycles such as nicotinates, pyrimidines, pyrazoles and isoxazoles, which are very interesting for the design of bioactive molecules.

Discipline

Chimie

Mots Clés

Enones β -fluoroalkylées, pyrroles fluoroalkylés, oxydation de furanes, trifluorométhoxylation nucléophile, triflate de trifluorométhyle (TFMT), 2,4-dinitro(trifluorométhoxy)benzène (DNOB), énaminones et hétérocycles trifluorométhoxylés.

Keys Words

 β -fluoroalkylated enones, pyrroles fluoroalkylated, oxidation of furanes, nucleophilic trifluoromethoxylation, trifluoromethyl triflate (TFMT), 2,4-dinitro(trifluoromethoxy)benzene (DNOB), trifluoromethoxylated enaminones and heterocycles.

Laboratoire

Laboratoire de Synthèse, Electrosynthèse et Réactivité des Composés Organiques Fluorés (SERCOF) Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS) UMR CNRS 5246 Bâtiment Chevreul (5éme étage), 43, Bd du 11 Novembre 1918, 69622 VILLEURBANNE Cédex