



HAL
open science

Fluoroalkylation métallo-catalysée des hydrazones

Alexis Prieto

► **To cite this version:**

Alexis Prieto. Fluoroalkylation métallo-catalysée des hydrazones. Chimie organique. Université de Lyon, 2016. Français. NNT : 2016LYSE1172 . tel-01450724

HAL Id: tel-01450724

<https://theses.hal.science/tel-01450724>

Submitted on 31 Jan 2017

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.



N°d'ordre NNT : xxx

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° 206
Chimie Procédé Environnement

Spécialité de doctorat : Chimie
Discipline : Catalyse homogène

Soutenue publiquement le 07/10/2016, par :
Alexis Prieto

Fluoroalkylation métallo-catalysée des hydrazones

Devant le jury composé de :

Lemaire, Marc	Professeur Univ. Lyon 1	Examineur
Dauban, Philippe	Directeur de Recherche CNRS Univ. Paris-Saclay	Rapporteur
Magnier, Emmanuel	Directeur de Recherche CNRS Univ. Versailles	Rapporteur
Monnier, Florian	Professeur ENSCM	Examineur
Monteiro, Nuno	Chargé de recherche Univ. Lyon 1	Directeur de thèse
Bouyssi, Didier	Maître de conférences Univ. Lyon 1	Co-directeur de thèse

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Président du Conseil Académique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire

Vice-président de la Commission Recherche

Directeur Général des Services

M. le Professeur Frédéric FLEURY

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Didier REVEL

M. le Professeur Philippe CHEVALIER

M. Fabrice VALLÉE

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles
Mérieux

Faculté d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie
Humaine

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Polytech Lyon

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. F. DE MARCHI

Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD

Directeur : Mme C. FELIX

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : M. le Professeur J-C PLENET

Directeur : M. Y. VANPOULLE

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Directeur : M. le Professeur E. PERRIN

Directeur : M. G. PIGNAULT

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Directeur : M. N. LEBOISNE

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury, M. Philippe Dauban, Directeur de Recherche au CNRS (Gif-sur-Yvette), M. Emmanuel Magnier, Directeur de Recherche au CNRS (Versailles), M. Florian Monnier, Professeur (Montpellier) et M. Marc Lemaire, Professeur (Lyon), pour avoir accepté d'évaluer le travail présenté dans cette thèse.

Je remercie le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche pour son soutien financier et pour m'avoir permis de bénéficier d'une bourse d'étude pour réaliser cette thèse.

Cette thèse a été réalisée au sein de l'équipe *Catalyse Organométallique, Synthèse et Méthodologie Organique* (COSMO, UMR 5246) sous la direction du Dr. Nuno Monteiro et du Dr. Didier Bouyssi. Je tiens particulièrement à les remercier puisque la thèse présentée découle principalement d'un excellent encadrement, d'une excellente relation professionnelle mais surtout d'une amitié. Dès le commencement de la thèse, Didier et Nuno m'ont accordé une autonomie et une confiance totale, tout en restant disponibles pour me prodiguer de nombreux conseils. Au cours de ces trois dernières années, une entente professionnelle et personnelle s'est créée. Je les remercie donc sincèrement, d'avoir rendu cette aventure si facile, de leur bonne humeur et leur soutien dans les diverses étapes de cette thèse. J'espère sincèrement avoir l'opportunité de collaborer avec des personnes comme vous dans mes postes futurs.

Mes remerciements les plus sincères aux stagiaires qui ont travaillé avec moi, et qui ont contribué activement à l'avancement des travaux réalisés au cours de cette thèse : Romain Melot, Mélissa Landart, Alexandre Uzel et Emeric Jeamet.

Je voudrais également remercier les anciens membres de l'équipe COSMO, et plus particulièrement la « dernière cuvée » *le millésime 2015, une année épique* : David, Greg, Stéph, Titou, Antho, Romain, ainsi que les anciens permanents de l'équipe, Rodolphe et Paolo.

Je souhaite remercier tout le personnel de l'ICBMS, et particulièrement tous les membres du groupe de Marc Lemaire pour leurs nombreux conseils et leur sympathie : Marie-Christine, Estelle, Nicolas. Dans cet élan, je voudrais également remercier Nicolas, Yoann, Quentin, Ermal, Anis, et surtout Charles pour leur bonne humeur, les soirées... Bref un grand merci à vous tous.

Enfin, une pensée à ma femme, ma mère, mon père, mes frères et sœurs, ma famille et mes amis pour leur soutien immuable...

Sommaire

Abréviations.....	1
Introduction générale.....	3
Chapitre 1 : La chimie du fluor, état de l'art.....	7
I. Intérêt & Propriétés du fluor.....	8
1. Propriétés générales.....	8
2. Intérêt biologique des molécules fluorées.....	8
II. Trifluorométhylation de carbones sp^2 , état de l'art.....	10
1. Trifluorométhylation aromatique.....	13
2. Trifluorométhylation vinylique.....	29
2.1. Dérivés vinyliques non-conjugués.....	29
2.2. Dérivés carbonylés α,β -insaturés.....	34
III. Difluorométhylation de carbones sp^2 , état de l'art.....	38
1. Introduction d'un groupement de type $CF_2PO(OEt)_2$	38
2. Introduction d'un groupement de type CF_2SO_2R	41
3. Introduction d'un groupement de type CF_2R ; R = alkyle, (hétéro)aryle.....	42
4. Introduction d'un groupement de type $CF_2CH=CH_2$, $CF_2C\equiv CR$	45
5. Introduction d'un groupement de type CF_2CONR_2	46
6. Introduction d'un groupement de type CF_2CO_2R	48
7. Introduction d'un groupement de type CF_2H	54
Chapitre 2 : La chimie des hydrazones.....	57
I. Généralités portant sur la chimie des hydrazones.....	57
1. Synthèse.....	57
2. Propriétés & Réactivité.....	58
3. Transformation des hydrazones.....	64
II. Réactions de fluoroalkylation des hydrazones et imines.....	65
1. Les imines.....	65
2. Les hydrazones.....	73

Chapitre 3 : Trifluorométhylation des hydrazones d'aldéhydes	76
I. Antécédents du laboratoire	76
II. Extension de la réaction aux hydrazones d'aldéhydes aliphatiques	79
1. Optimisation de la réaction	79
2. Exemplification de la réaction	81
III. Post-fonctionnalisations et valorisations	84
IV. Conclusion	89
Chapitre 4 : Trifluorométhylation des hydrazones de cétones : Synthèse de diimides α -trifluorométhylés.....	90
I. Introduction.....	90
II. Étude préliminaire portant sur la trifluorométhylation des hydrazones d'aldéhydes..	93
III. Trifluorométhylation des hydrazones de cétones.....	94
1. Étude préliminaire & optimisation	96
2. Exemplification de la réaction	97
IV. Post-fonctionnalisations & valorisations.....	102
V. Conclusion	104
Chapitre 5 : Trifluorométhylation des hydrazones α,β -insaturées	105
I. Introduction.....	105
I. Étude préliminaire & Optimisation de la réaction de β -trifluorométhylation	105
II. Exemplification de la réaction de β -trifluorométhylation.....	110
III. Post-fonctionnalisations & valorisations.....	119
IV. Conclusion	119
Chapitre 6 : Difluoroalkylation des hydrazones d'aldéhydes	120
I. Introduction.....	120
II. Difluoroalkylation pallado-catalysée des hydrazones.....	121
1. Étude préliminaire et optimisation	124
2. Exemplification de la réaction	127
3. Étude mécanistique	132

III.	Difluoroalkylation cupro-catalysée des hydrazones	137
1.	Étude préliminaire et optimisation	137
2.	Exemplification de la réaction	139
3.	Étude mécanistique	142
IV.	Post-fonctionnalisations & valorisations.....	145
V.	Conclusion	147
	Conclusion générale	148
	Notes additionnelles.....	150

Abréviations

A	Ac	acétyle
	AIBN	azobisisobutyronitrile
	Alk	alkyle
	AL	acide de Lewis
	Am	amyle
	APTS	acide <i>paratoluènesulfonique</i>
	Aq.	aqueux
B	Ar	aryle
	B	base
	BHT	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénol
	BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
	Bn	benzyle
	bpy	2,2'-Bipyridine
	Bu	butyle
C	cat.	catalytique
	CPME	Méthoxycyclopentane
	Cy	cyclohexyle
D	dba	dibenzylidèneacétone
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
	DCE	dichloroéthane
	DEAD	azodicarboxylate de diéthyle
	DG	groupement directeur
	DIBAL	hydrure de diisobutylaluminium
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
	DMA	<i>N,N</i> -diméthylacétamide
	DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
	DMPU	1,3-Diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone
	DMSO	diméthylsulfoxyde
	DNB	1,4-dinitrobenzène
	dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
	DPEPhos	(Oxydi-2,1-phénylène)bis(diphénylphosphine)
	dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
dtbbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridyl	
E	e.e.	excès énantiomérique
	e.d.	excès diastéréoisomérique
	éq.	équivalent
F	FG	groupes fonctionnels
G	GC	groupement coordinant
	GEA	groupement électroattracteur
	GED	groupement électrodonneur
H	h	heure
	Hal	halogène

	hét	hétérocycle
	HRMS	spectrométrie de masse haute résolution
L	LAH	tétrahydroaluminat de lithium
	LDA	diisopropylamide de lithium
	LED	diode électroluminescente
M	mét.	métal
	<i>m</i>	méta
	Me	méthyle
	min	minute
	μ.o.	micro-onde
N	NMP	1-méthyl-2-pyrrolidinone
	NMF	<i>N</i> -méthylformamide
O	<i>o</i>	ortho
P	<i>p</i>	para
	Ph	phényle
	phén.	1,10-phénanthroline
	pin	pinacol
	piv	pivaloyle
	ppy	2-phénylpyridine
	Pr	propyle
	Pyr.	pyridine
R	r.d.	rapport diastéréoisomérique
	Rdt	rendement
	Rf	groupement perfluoré
	RMN	résonance magnétique nucléaire
S	SAMP/RAMP	(<i>S/R</i>)-(-/+)-1-Amino-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine
	S _e Ar	substitution électrophile aromatique
T	ta	température ambiante
	TBAF	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
	TBAT	difluotriphénylsilicate de tétra- <i>n</i> -butylammonium
	TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
	TC	thiophène-2-carboxylate
	TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
	TES	triéthylsilyle
	Tf	triflate
	TFA	acide trifluoroacétique
	TFFA	anhydride trifluoroacétique
	THF	tétrahydrofurane
	TM	tamis moléculaire
	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
	TMS	triméthylsilyle
	Ts	tosyle

Introduction générale

La chimie du fluor a connu et connaît encore un fort intérêt de par son exploitation industrielle dans les domaines pharmaceutique et agrochimique. En effet, depuis les années 50 l'incorporation de groupements fluorés à des pharmacophores a permis dans de nombreux cas une augmentation de l'activité biologique, ainsi qu'une meilleure stabilité métabolique¹. Ainsi, depuis plusieurs années de nouvelles méthodes permettant d'introduire de manière efficace et sélective des groupements fluorés, et plus particulièrement des fluoroalkyles, sur des molécules cibles sont activement recherchées. Malheureusement, le manque de disponibilité d'agents de fluoroalkylation peu coûteux et/ou faciles d'accès a longtemps freiné les avancées dans ce domaine réservé à quelques laboratoires spécialisés. Cependant, l'apparition récente de nouveaux réactifs à caractère électrophile, tels que les iodures hypervalents de Togni ainsi que les sels chalcogènes d'Umemoto et de Shreeve, a rendu cette chimie accessible, et a provoqué une effervescence de la recherche dans ce domaine. Notamment, une attention particulière a été portée au développement de méthodes directes de trifluorométhylation et de difluoroalkylation de dérivés insaturés non préfonctionnalisés, et ce à l'aide de métaux de transition. Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés à la fluoroalkylation de doubles liaisons C=N, et plus particulièrement aux hydrazones.

Les hydrazones sont des molécules largement utilisées en synthèse organique^{2,3}. Elles peuvent être impliquées dans des réactions radicalaires inter- ou intramoléculaires, conduisant par exemple à la formation de cycles à 5 ou 6 chaînons. Les hydrazones sont également précurseurs de nombreux groupes fonctionnels très recherchés par les industries pharmaceutiques ou agrochimiques, incluant les amines primaires et les hétérocycliques azotés tels que les pyrazoles et les indoles. Cependant, elles sont principalement utilisées comme équivalents synthétiques de fonctions carbonyles, et peuvent conférer un caractère nucléophile à l'atome de carbone par effet umpolung (inversion de polarité) (**figure 1**).

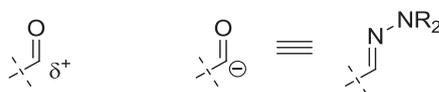


Figure 1. Réactivité des hydrazones comparable aux anions acyles

Cette réactivité fait des hydrazones d'excellentes candidates aux réactions de fluoroalkylation utilisant des agents électrophiles. De plus, les diverses modifications structurales que

¹ a) J. Raventós, *Brit. J. Pharmacol.* **1956**, *11*, 394. b) C. Heidelberger, N. K. Chaudhuri, P. Danneberg,

² R. Brehme, D. Enders, R. Fernandez, J. M. Lassaletta, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5629.

³ R. Lazny, A. Nodzevska, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1386.

permettent les hydrazones conduiraient à la synthèse de divers composés fluorés intéressants, comprenant entre autres des hétérocycles, des cétones, des amines et des hydrazines (**schéma 1**).

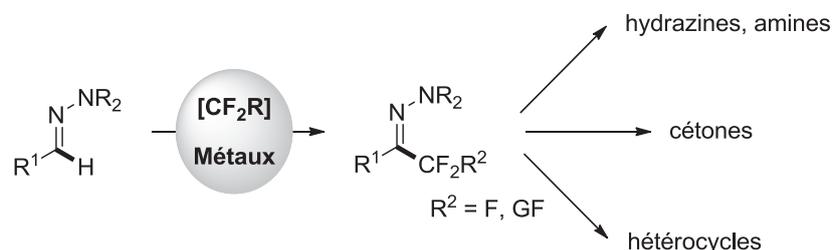


Schéma 1. Composés fluorés accessibles à partir d'hydrazones fluorées

Avant le commencement de cette thèse, notre laboratoire venait de développer une méthode de trifluorométhylation électrophile d'hydrazones basée sur l'emploi d'un réactif de Togni en présence d'un sel de cuivre. Toutefois, celle-ci s'était avérée applicable aux seules hydrazones d'aldéhydes (hétéro)aromatiques (**schéma 2**).

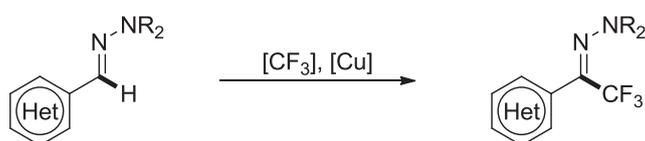


Schéma 2. Trifluorométhylation des hydrazones d'aldéhydes (hétéro)aromatiques

Au cours de ce travail de thèse, nous avons tout d'abord souhaité étendre le champ d'application de cette réaction de trifluorométhylation, notamment aux hydrazones d'aldéhydes aliphatiques. Les dérivés d'hydrazones *N*-arylés étaient particulièrement intéressants pour la préparation d'indoles trifluorométhylés *via* la synthèse de Fischer (**schéma 3**).

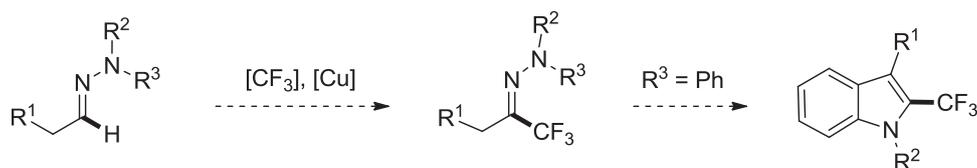


Schéma 3. Trifluorométhylation des hydrazones d'aldéhydes aliphatiques

Par ailleurs, nous avons également étudié la réactivité des hydrazones de cétones, lesquelles étaient susceptibles de conduire à la formation de diimides α -trifluorométhylés. Ces derniers pouvaient alors s'avérer intéressants comme précurseurs d'amines trifluorométhylées, *via* la réduction de la fonction diimide, et plus particulièrement d'acides aminés (**schéma 4**).

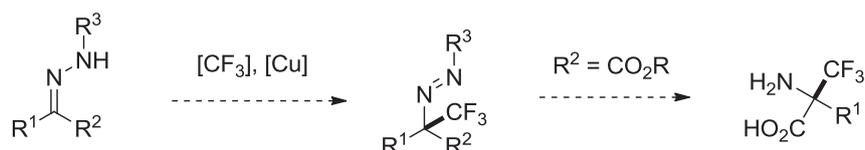


Schéma 4. Trifluorométhylation d'hydrazones de cétones : Accès aux diimides α -trifluorométhylés.

La réactivité des hydrazones α,β -insaturées a également suscité notre intérêt. Il nous semblait en effet raisonnable dans le cadre d'une réaction de trifluorométhylation électrophile d'espérer une bonne sélectivité en faveur de la position β de la liaison C=C, ce qui pouvait notamment nous permettre d'accéder à des aldéhydes conjugués β -trifluorométhylés par hydrolyse acide des hydrazones ainsi obtenues (**schéma 5**).

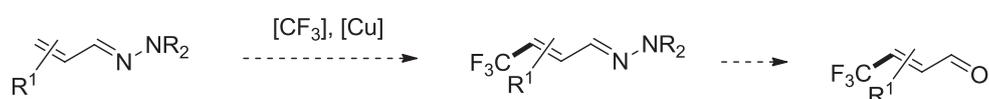


Schéma 5. Trifluorométhylation des hydrazones α,β -insaturées

Enfin, pour compléter ce travail de thèse, nous avons exploré la possibilité de développer des méthodes de difluoroalkylation des hydrazones à l'aide de réactifs de type halogénure de difluorométhyle fonctionnalisés. Nous envisageons ainsi d'ouvrir une nouvelle voie d'accès à des dérivés fluorés carbonylés tels que des α,α -difluoro- β -cétoesters ou, *via* décarboxylation de ces derniers, des α,α -difluorocétones (**schéma 6**).

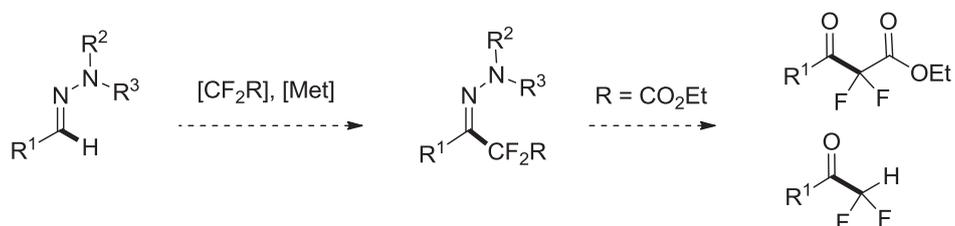


Schéma 6. Difluoroalkylation des hydrazones d'aldéhydes

Ce mémoire s'articulera de la manière suivante :

- Un premier chapitre sera consacré à l'état de l'art des réactions de trifluorométhylation et difluoroalkylation C(sp²)-H.
- Le deuxième chapitre sera consacré aux propriétés des hydrazones ainsi qu'à la réactivité des liaisons C=N vis-à-vis de réactifs de fluoroalkylation.
- Le troisième chapitre comprendra les études relatives à la trifluorométhylation des hydrazones d'aldéhydes aliphatiques.
- Une quatrième partie sera consacrée à la trifluorométhylation d'hydrazones monoalkylées de cétones pour la formation de diimides α -trifluorométhylés.
- Dans un cinquième chapitre, nous discuterons des résultats obtenus lors de l'étude de la réaction de trifluorométhylation d'hydrazones conjuguées.
- Enfin, une dernière partie sera consacrée à la difluoroalkylation des hydrazones.

Chapitre 1 : La chimie du fluor, état de l'art

Au XVI^e siècle Georgius Agricola décrit la première source de fluor, la fluorine, forme inorganique de fluor (CaF₂). C'est seulement après plusieurs siècles qu'Henri Moissan⁴ isola le fluor élémentaire, et obtint subséquemment le prix Nobel en 1906 pour cette découverte. Alors que la chimie inorganique emploie largement le fluor, celui-ci est resté longtemps inexploité en chimie organique. Cependant, suite à la découverte, dans les années 1930, des chlorofluorocarbones (CFC), des polymères fluorés tels que le Téflon[®], et l'émergence du *Projet Manhattan*⁵, la chimie organique du fluor a connu une véritable effervescence. Dans les années 1950, l'introduction d'atomes de fluor sur des pharmacophores a permis la découverte d'analgésiques généraux fluorés^{1a} ainsi que les propriétés antitumorales du 5-fluorouracile^{1b}, et a induit une augmentation de l'activité biologique des dérivés de la cortisone^{1c}. Depuis, le fluor est devenu indispensable à la chimie médicinale, à tel point qu'en 2012, une trentaine de produits fluorés parmi lesquels le Prozac[®], le Lariam[®] et le Viroptic[®] ont pu être recensés sur les deux cent produits pharmaceutiques les plus vendus au monde⁶ (figure 2).

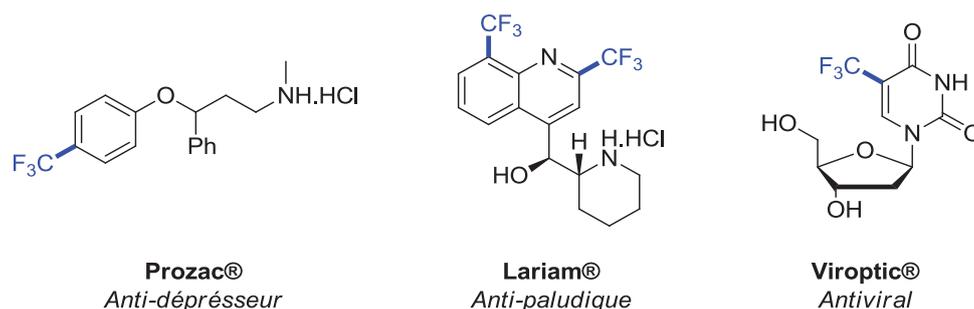


Figure 2. Exemples de médicaments fluorés les plus vendus dans le monde

Par la suite, de nombreuses études physico-chimiques ont été réalisées sur des dérivés fluorés dans le but de mieux comprendre la modification de l'activité biologique, de la stabilité métabolique ou même des propriétés d'une molécule comportant des atomes de fluor.

⁴ H. Moissan, *C. R. Acad. Sciences* **1886**, 102, 1543.

⁵ T. Okazoe, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, **2009**, 85, 276.

⁶ a) Étude réalisée par *US Retail Sales* en **2012**, compilée par le groupe de Njardarson ; <http://cbc.arizona.edu/njardarson/group/top-pharmaceuticals-poster>; b) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallowb and V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320. c) Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, K. Izawa, H. Liu, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 422.

I. Intérêt & Propriétés du fluor

1. Propriétés générales

L'atome de fluor est un atome aux propriétés uniques, la liaison C-F présente des caractéristiques singulières comparé aux liaisons C-X d'autres éléments, comme le montre le **Tableau 1**⁷.

X	H	C	O	F	Cl
Électronégativité (Pauling)	2,20	2,50	3,40	4,00	3,20
Rayon de van der Waals (Å)	1,20	1,70	1,52	1,47	1,75
Longueur de C-X (Å)	1,09	1,54	1,43	1,35	1,77
Énergie de dissociation C-X (kcal.mol ⁻¹)	98,8	83,1	84,0	105,4	78,5
Potentiel d'ionisation (kcal.mol ⁻¹)	313,6	240,5	314,0	401,8	299,0
Polarisabilité électronique (Å ³)	0,67	1,76	0,82	0,56	2,18

Tableau 1. Comparatif des paramètres atomiques du fluor et des autres éléments

L'atome de fluor est l'atome le plus électronégatif du tableau périodique, expliquant sa faible polarisabilité (0.56 Å³). Son rayon de van der Waals est compris entre celui de l'hydrogène et de l'oxygène, ainsi le fluor a été utilisé comme bio-isostère de ces deux éléments. De plus, son potentiel d'ionisation est très élevé. La liaison C-F est la liaison covalente la plus stable qui puisse être générée, son énergie de dissociation est donc extrêmement haute (105.4 kcal.mol⁻¹). Cette propriété a été utilisée pour l'élaboration d'anticancéreux tels que la 5-fluorouracile^{1a} (année 1950), d'antiviraux tels que la trifluridine^{1c} (Viroptic®), engendrant l'apoptose des cellules.

2. Intérêt biologique des molécules fluorées

Les caractéristiques du fluor étant uniques, les molécules bioactives fluorées présentent de nombreuses variations biologiques comparativement à leurs analogues non-fluorés. Des modulations de la lipophilie, des propriétés acido-basiques, et même de la stabilité métabolique ont été observées^{1c,8}.

Usage en tant qu'isostère

Au vu de ces variations, les groupements fluorés ont été envisagés comme isostères de différentes fonctions chimiques⁹, et plus particulièrement de fonctions oxygénées, ou d'hydrogènes.

⁷ a) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Chimie bioorganique et médicinale du fluor*, EDP Sciences **2005**. b) K. Mikami, Y. Itoh, M. Yamanaka, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1. c) D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308; d) B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3.

⁸ J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Acena, C. Del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.

⁹ N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529.

Il a été montré qu'un atome de fluor pouvait mimer une fonction hydroxyle, qu'un groupement CF_2 pouvait remplacer l'oxygène d'éthers ou de phosphates, que la fonction amide peut être remplacée par un fluoro-alcène et enfin qu'un *gem*-difluoro-alcène pouvait mimer une cétone (**figure 3**).

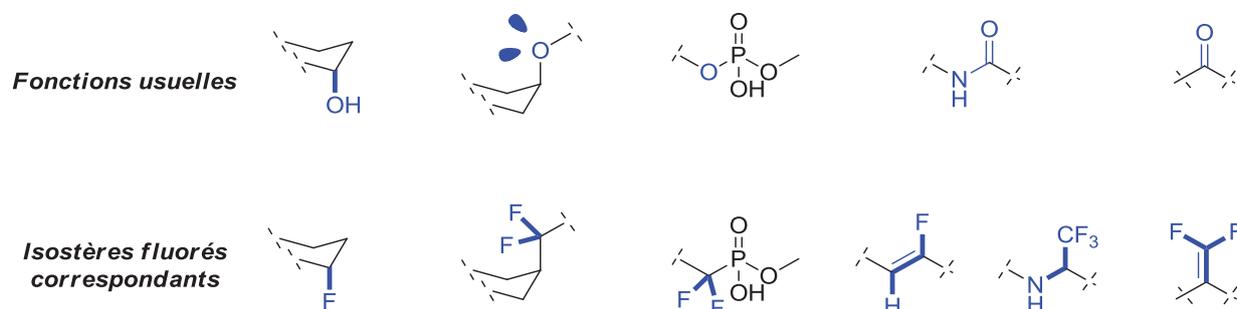


Figure 3. Isostères fluorés connus

Lipophilie

Notons tout d'abord que les molécules bioactives sont souvent des composés organiques comportant des groupements aryliques, hétéroaryliques et parfois des systèmes vinyliques. Les parois membranaires des cellules sont constituées de bicouches lipidiques, l'absorption et le transport de molécules exogènes sont donc dépendants de la lipophilie. La fluoration de carbones sp^2 (aromatiques, vinyliques...) accroît la lipophilie des molécules bioactives augmentant ainsi l'absorption du principe actif.

Altération des propriétés acido-basiques

Fortement électronégatif, l'atome de fluor a par conséquent un puissant effet inductif attracteur qui engendre une augmentation de l'acidité des fonctions proches. Par exemple, l'acidité de l'acide acétique est plus faible que celle de l'acide trifluoroacétique, son analogue trifluorométhylé (**figure 4**).

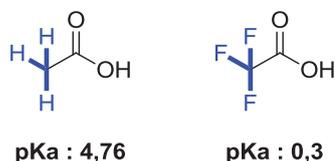


Figure 4. Comparatif des pKa de l'acide acétique et de l'acide trifluoroacétique

Dans certains cas, l'augmentation de l'acidité entraîne une meilleure perméabilité du pharmacophore, laquelle permet d'augmenter la biodisponibilité de la substance bioactive.

Inhibition partielle du métabolisme oxydatif

La première étape de détoxification d'une substance exogène d'un dérivé aromatique est souvent la para-hydroxylation du noyau aromatique. Néanmoins, le remplacement de l'hydrogène par un atome de fluor ou un groupement CF₃ permet le ralentissement de l'oxydation métabolique du fait de la force de la liaison C-F (**figure 5**). Le médicament Ezetimib® est un dérivé fluoré ayant une stabilité métabolique 400 fois plus élevée que les 1^{ères} générations non fluorées.

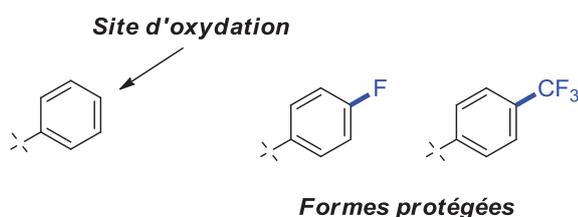


Figure 5. Site d'oxydation du noyau benzénique et ses formes protégées

Même s'il est encore difficile de prédire les modifications biologiques liées à l'incorporation de fluor à des pharmacophores, le fluor présente des avantages indéniables. Les industriels des secteurs pharmaceutique et agrochimique sont donc intéressés par le développement de nouvelles méthodes d'introduction de groupements fluorés sur des molécules cibles.

II. Trifluorométhylation de carbones sp², état de l'art

Pour toutes les raisons qui viennent d'être énoncées, la chimie du fluor connaît un renouveau depuis une vingtaine d'années visant au développement de nouvelles méthodes de fluoration *via* une fonctionnalisation directe (fonctionnalisation C-H) ou une fonctionnalisation indirecte (substrat pré-fonctionnalisé). Cette étude bibliographique sera limitée aux fonctionnalisations de carbones sp², et sera illustrée par les travaux les plus significatifs dans ce domaine. L'ensemble des méthodes de trifluorométhylation Csp² ayant déjà fait l'objet de nombreuses revues¹⁰, deux grands axes seront développés lors de cette partie : la trifluorométhylation de dérivés aromatiques ainsi que celle des dérivés vinyliques. Pour chacun de ces axes, trois catégories comportant deux sous classes seront distinguées : la trifluorométhylation nucléophile, radicalaire et électrophile, *via* fonctionnalisation indirecte ou directe. Les différents agents de trifluorométhylation sont représentés en **Figure 6**¹¹ selon leur nature nucléophile, radicalaire et/ou électrophile.

¹⁰ a) T. Liang, C. N. Newmann, T. Ritter, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2013, **52**, 8214. b) T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature*, **2011**, 473, 470. c) O. A. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475. d) J. Charpentier, N. Früh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650.

¹¹ G. Danoun, B. Bayarmagnai, M. F. Grünberg, L. J. Gooßen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7972.

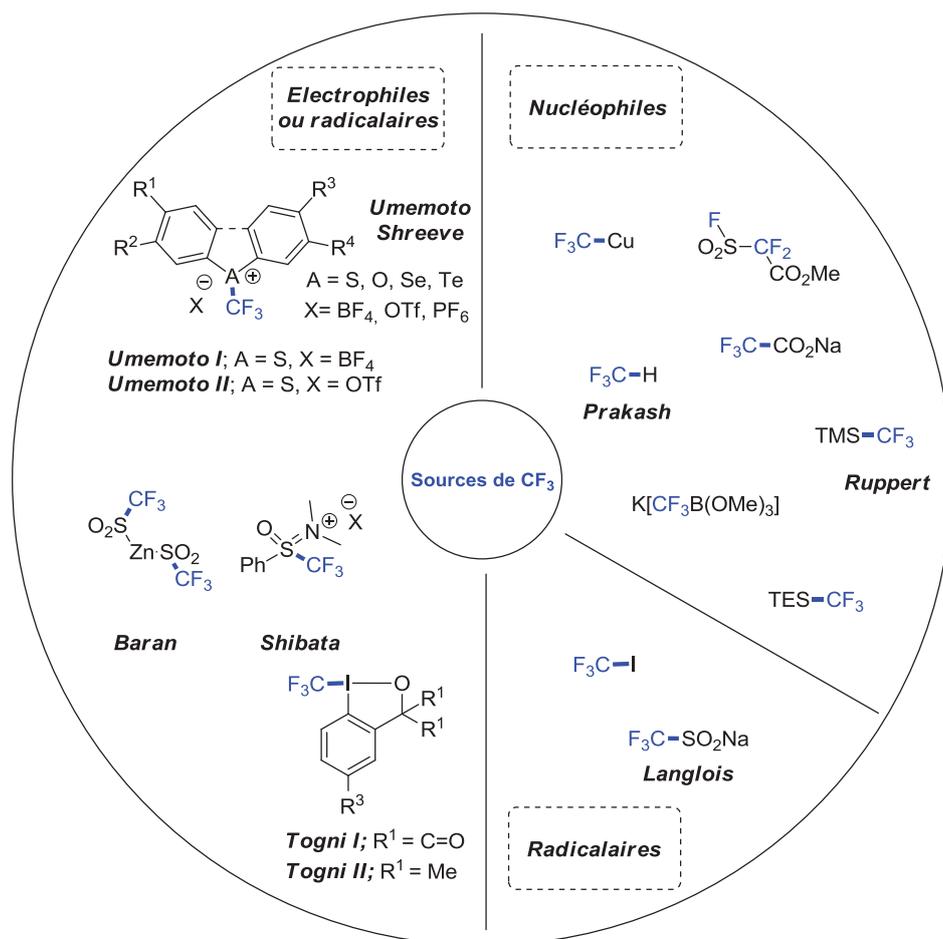


Figure 6. Agents de trifluorométhylation

Les sources nucléophiles : Elles ont été les agents de trifluorométhylation privilégiés pendant de nombreuses années. Les trifluorométhyltrialkylsilanes, et notamment le réactif de Ruppert-Prakash (TMSCF_3)¹², ont été les plus utilisés comme source stable de CF_3^- en trifluorométhylation nucléophile. Plus récemment, d'autres réactifs ont fait leur apparition, tels que des complexes de type $[\text{CuCF}_3]$ ou $\text{K}[\text{CF}_3\text{B}(\text{OMe})_3]$ (*vide infra*).

Les sources radicalaires : Il existe encore peu de réactifs exclusivement destinés à la trifluorométhylation radicalaire. On peut seulement citer le réactif de Langlois¹³ ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$) ainsi que l'iodure de trifluorométhyle, lesquels sont utilisés en présence d'initiateurs de radicaux et de catalyseurs.

¹² X. Liu, C. Xu, M. Wang, Q. Liu, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 683.

¹³ C. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2895.

Les sources électrophiles : Peu utilisées pendant de nombreuses années, l'apparition d'iodes hypervalents trifluorométhylés décrits par Togni¹⁴ a popularisé leur emploi. D'autres réactifs développés par Shibata¹⁵, Baran¹⁶ ou Umemoto¹⁷ permettent également la trifluorométhylation électrophile¹⁸. Soulignons que les réactifs d'Umemoto/Shreeve et de Togni ont aussi été proposés comme sources radicalaires. Des calculs DFT ont appuyé l'hypothèse selon laquelle les dérivés d'iodes hypervalents pouvaient être une source de radical CF₃¹⁹.

¹⁴ a) P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579. b) V. Matoušek, E. Pietrasiak, R. Schwenk, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6763.

¹⁵ S. Noritake, N. Shibata, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3465.

¹⁶ Y. Fujiwara, J. A. Dixon, F. O'Hara, E. D. Funder, D. D. Dixon, R. A. Rodriguez, R. D. Baxter, B. Herlé, N. Sach, M. R. Collins, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Nature* **2012**, *492*, 95.

¹⁷ a) T. Umemoto, S. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3579. b) T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156.

¹⁸ a) N. Shibata, A. Matsnev D. Cahard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, No. 65. b) Y. Macé, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2479.

¹⁹ L. Ling, K. Liu, X. Li, Y. Li, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2458.

1. Trifluorométhylation aromatique

De nombreuses méthodes ont été développées pour synthétiser des dérivés aromatiques trifluorométhylés car ils sont très utiles en tant que « building blocks » en chimie pharmaceutique, agrochimique et pour la synthèse de matériaux.²⁰

Emploi de sources nucléophiles de CF₃

✓ Trifluorométhylation indirecte

Deux métaux de transition ont principalement été utilisés pour réaliser la trifluorométhylation nucléophile de dérivés aromatiques pré-fonctionnalisés, le palladium et le cuivre. La trifluorométhylation aromatique pallado-catalysée a pendant très longtemps été totalement inefficace. En effet, des études ont montré que l'élimination réductrice d'une espèce intermédiaire de type Ar-Pd^{II}-CF₃ ne pouvait se faire car l'énergie de liaison Pd-CF₃ était trop importante²¹. Par la suite, Grushin^{21c} et Buchwald²² ont montré que des ligands fortement encombrés tels que la Xantphos (Grushin), la RuPhos ou la BrettPhos (Buchwald) étaient capables de forcer l'élimination réductrice (**figure 7**).

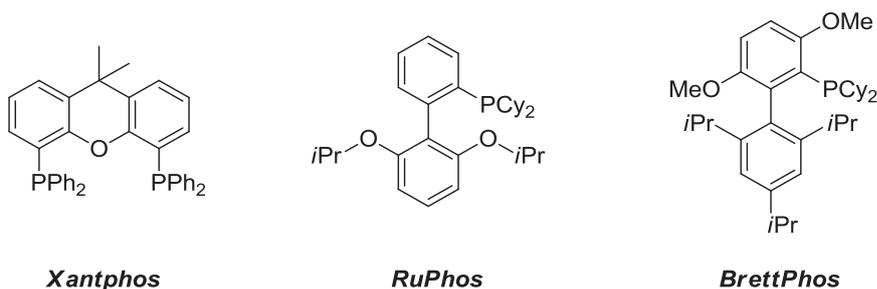


Figure 7. Ligands favorisant l'élimination réductrice d'une espèce Ar-Pd^{II}-CF₃

Buchwald décrit dans son étude la trifluorométhylation pallado-catalysée d'aromatiques chlorés utilisant la BrettPhos comme ligand et TESCOF₃/KF comme source de CF₃ nucléophile (**schéma 7**). Il propose un mécanisme impliquant un cycle catalytique Pd(0)/Pd(II) dont l'étape clé serait l'élimination réductrice favorisée par l'emploi de la BrettPhos (**schéma 8**).

²⁰ a) J. H. Clark, D. Wails, T. W. Bastock, *Aromatic Fluorination*; CRC Press: Boca Raton, FL, **1996**. b) P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2004**.

²¹ a) D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2004**, 23, 3398. b) V. V. Grushin, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12644. c) V. I. Bakhmutov, F. Bozoglian, K. Gomez, G. Gonzalez, V. V. Grushin, S. A. Macgregor, E. Martin, F. M. Miloserdov, M. A. Novikov, J. A. Panetier, L. V. Romashov, *Organometallics* **2012**, 31, 1315.

²² E. J. Cho, T. D. Senecal, T. Kinzel, Y. Zhang, D. A. Watson, S. L. Buchwald, *Science* **2010**, 328, 1679.

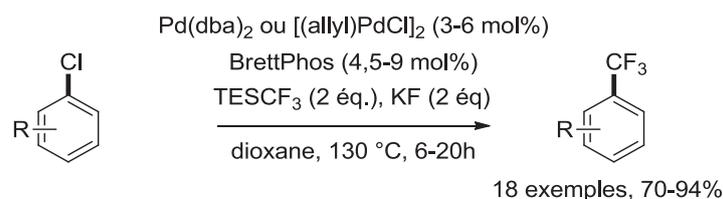


Schéma 7. Trifluorométhylation arylique développée par Buchwald

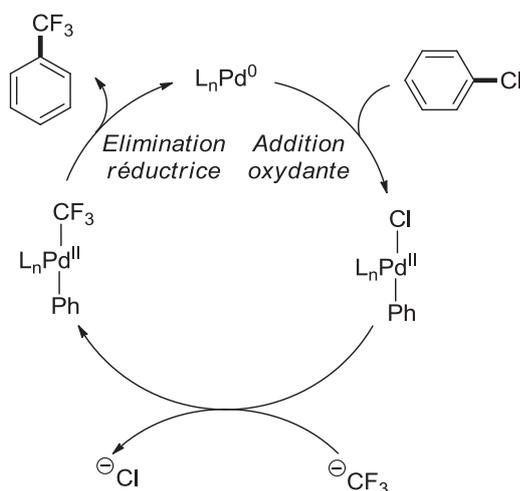
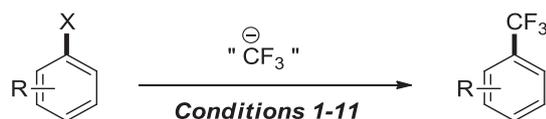


Schéma 8. Mécanisme proposé par Buchwald

La trifluorométhylation nucléophile cupro-catalysée a, quant à elle, été bien plus exploitée du fait que le cuivre n'a aucune difficulté à promouvoir des réactions de couplage mettant en jeu des partenaires fluorés. En effet, ces réactions font directement intervenir une espèce $[\text{CuCF}_3]$ générée *in situ*. Cependant, ces réactions nécessitent souvent une quantité stœchiométrique de sels cuivreux. Plusieurs sources fluorées ont été utilisées pour générer le complexe $[\text{CuCF}_3]$ (**tableau 2**). Dès 1969, Kumadaki et Kobayashi ont décrit la formation de $[\text{CuCF}_3]$ à partir d'un large excès de cuivre métal et d'iodure de trifluorométhyle permettant la trifluorométhylation arylique de dérivés halogénés (**tableau 2**, entrée 1).

Le réactif $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Na}$ a également été utilisé à cette fin. À haute température, ce réactif subit une décarboxylation qui, en présence de sel de cuivre (I), engendre la formation du complexe $[\text{CuCF}_3]$. Ces conditions ont premièrement été utilisées par Matsui, puis récemment par Li et Duan. Matsui utilise une quantité sur-stœchiométrique de cuivre (I), tandis que Li et Duan proposent un protocole combinant une quantité catalytique de cuivre métal et d'oxyde d'argent (I). Il est intéressant de noter qu'un large excès de l'agent trifluorométhylant est introduit du fait de sa faible solubilité dans les divers solvants organiques (**tableau 2**, entrées 2-3).



Entrée	Auteurs	X =	Conditions	Exemples & Rendements
1	Kumadaki/Kobayashi ²³	I, Cl, Br	Cu ⁰ (excès), CF ₃ I (excès) DMF, 130 °C	11 exemples 10-80%
2	Matsui ²⁴	I, Br	CuI (2 éq.), CF ₃ CO ₂ Na (4 éq.) NMP, 140-160 °C, 4 h	7 exemples 41-88%
3	Li/Duan ²⁵	I	CF ₃ CO ₂ Na (4 éq.) Cu ⁰ / Ag ₂ O (30-40 mol%) DMF, 130 °C, 15 h	18 exemples 56-95%
4	Chen ²⁶	I, Br	FSO ₂ CF ₂ CO ₂ Me (1 éq.) CuI (12 mol%) DMF, 60-40 °C, 2-6 h	7 exemples 41-88%
5	Chen/Burton ²⁷	I, Br	CICF ₂ CO ₂ Me (1 éq.) CuI (1 éq.), KF (1-5 éq.) DMF ou DMPU, 120 °C, 4-8 h	7 exemples 52-94%
6	Fuchikami ²⁸	I	TESCF ₃ (1,2 éq.), KF (1,2 éq.) CuI (1,5 éq.) DMF/NMP = 1:1, 80 °C, 24 h	8 exemples 35-94%
7	Amii ²⁹	I	TESCF ₃ (1,2 éq.), KF (1,2 éq.) CuI (10 mol%), phén (10 mol%) DMF/NMP = 1:1, 80 °C, 24 h	11 exemples 44-95%
8	Qing ³⁰	B(OH) ₂	TMSCF ₃ (2 éq.), CsF (2 éq.) Cu(OAc) ₂ (1 éq.), phén (1,1 éq.) O ₂ , TM 4Å, DCE ou <i>i</i> PrCN, ta, 1-4 h	14 exemples 38-93%
9	Buchwald ³¹	B(OH) ₂	TMSCF ₃ (5 éq.), KF (5 éq.) [Cu(OTf) ₂].benzène (0,6 éq.) phén (1,2 éq.), Ag ₂ CO ₃ , K ₃ PO ₄ DMF, 40 °C, 2 h	11 exemples 44-95%
10	Gooßen ³²	I	K[CF ₃ B(OMe) ₃] (2 éq.) CuI (20 mol%), phén (20 mol%) DMSO, 60 °C, 16 h	24 exemples 52-97%
11	Gooßen ³³		K[CF ₃ B(OMe) ₃] (2 éq.) Cu(OAc) ₂ (1 éq.) DMSO, 60 °C, 16 h, O ₂	20 exemples 36-99%

Tableau 2. Résumé des diverses conditions de trifluorométhylation nucléophile de substrats fonctionnalisés

²³ Y. Kobayashi, I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4095.

²⁴ K. Matsui, E. Tobita, M. Ando, K. Kondo, *Chem. Lett.* **1981**, *10*, 1719.

²⁵ Y. Li, T. Chen, H. Wang, R. Zhang, K. Jin, X. Wang, C. Duan, *Synlett* **2011**, 1713.

²⁶ Q.-Y. Chen, S.-W. Wu, *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1989**, 705.

²⁷ a) D.-B. Su, J.-X. Duan, Q.-Y. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7689. b) J. G. MacNeil, D. J. Burton, *J. Fluorine Chem.* **1991**, *55*, 225.

²⁸ H. Urata, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 91.

²⁹ M. Oishi, H. Kondo, H. Amii, *Chem. Commun.* **2009**, 1909.

³⁰ L. Chu, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5060.

³¹ T. D. Senecal, A. T. Parsons, S. L., Buchwald, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1174.

³² T. Knauber, F. Arikian, G.-V. Röschenhaler, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2689.

³³ B. A. Khan, A. E. Buka, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1577.

Chen a utilisé un autre réactif moins conventionnel, $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Me}$, lequel permet *via* décarboxylation et extrusion de SO_2 , de générer l'ion fluorure et le difluorocarbène ($:\text{CF}_2$). Ces derniers se recombinaient alors et, en présence de cuivre catalytique, forment le complexe $[\text{CuCF}_3]$ (**tableau 2**, entrée 4). Par la suite, le système $\text{KF}/\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Me}/\text{CuI}$ s'est également avéré être efficace pour promouvoir ce type de réaction (**tableau 2**, entrée 5).

Par ailleurs, les dérivés trifluorométhylés silylés ont également été utilisés. L'ajout d'une source de fluorure reste cependant indispensable à la formation du complexe $[\text{CuCF}_3]$. En effet, la libération de l'anion trifluorométhyle du silicium n'est possible que lorsque celui-ci forme une liaison forte avec l'atome de fluor. Ainsi, Fuchikami propose la trifluorométhylation d'aromatiques iodés à l'aide du système $\text{TESCF}_3/\text{KF}/\text{CuI}$ (**tableau 2**, entrée 6). Par la suite, Amii a développé une version catalytique de la réaction grâce à l'utilisation de la 1,10-phénanthroline comme ligand du cuivre dans des conditions similaires à celles de Fuchikami. Amii postule la mise en jeu d'un complexe $[(\text{phén})\text{CuCF}_3]$ plus réactif que le complexe $[\text{CuCF}_3]$, et qui permettrait d'accélérer la régénération du cuivre (I) nécessaire à un nouveau cycle catalytique (**tableau 2**, entrée 7). Qing, suivi de Buchwald, se sont quant à eux intéressés à la trifluorométhylation oxydante d'acides boroniques en présence du réactif de Ruppert-Prakash (TMSCF_3) et d'une source de cuivre (II) avec des oxydants différents, Ag_2CO_3 pour Qing et O_2 pour Buchwald, (**tableau 2**, entrées 8-9).

Plus récemment, Gooßen a montré que le (trifluorométhyl)triméthoxyborate de potassium, synthétisé en 2003 par Röschenhaler et Molander³⁴ pouvait être utilisé comme source nucléophile de CF_3 . En 2011, ce sel a été utilisé pour réaliser la trifluorométhylation d'iodures d'aryles en présence d'un sel de cuivre (I) et de 1,10-phénanthroline (**tableau 2**, entrée 10). Cette méthodologie sera ensuite étendue à la trifluorométhylation oxydante d'esters boroniques en utilisant une quantité stoechiométrique de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ sous atmosphère d'oxygène (**tableau 2**, entrée 11).

✓ Trifluorométhylation directe

Comme nous venons de le voir, un large panel de méthodes permet l'incorporation de groupements CF_3 sur des dérivés aromatiques pré-fonctionnalisés, cependant la fonctionnalisation C-H d'aromatiques (incorporation directe) *via* une trifluorométhylation nucléophile a été peu développée. En 2011, le groupe de Liu³⁵ a décrit la C3-trifluorométhylation pallado-catalysée d'indoles, en présence d'un ligand de type bis(oxazoline) et de $\text{TMSCF}_3/\text{CsF}$.

³⁴ a) A. A. Kolomeitsev, A. A. Kadyrov, J. Szczepkowska-Sztolcman, M. Milewska, H. Koroniak, G. Bissky, J. A. Barten, G. V. Röschenhaler, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8273. b) G. A. Molander, *Organometallics* **2003**, *22*, 3313.

³⁵ X. Mu, S. Chen, X. Zhen, G. Liu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6039.

Mécanistiquement, les auteurs proposent la formation d'un intermédiaire indole-Pd(II) *via* une palladation, suivie d'une oxydation du palladium (II) en palladium (IV) par $\text{PhI}(\text{OAc})_2$. Enfin, l'élimination réductrice fournirait le produit désiré tout en régénérant le système catalytique (**schéma 9**). Les auteurs expliquent que l'utilisation de TEMPO s'avère nécessaire afin de limiter les réactions parasites de trifluorométhylations aryliques radicalaires.

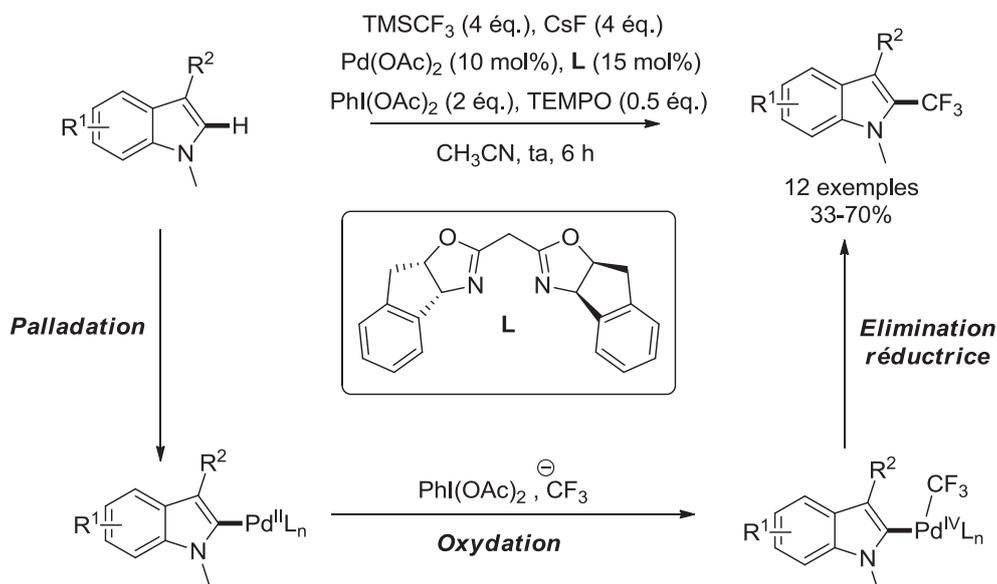


Schéma 9. Trifluorométhylation pallado-catalysée d'indoles développée par Liu

L'année suivante, Qing³⁶ a développé une méthodologie similaire permettant la trifluorométhylation nucléophile en position C-2 d'indoles par catalyse au cuivre. La trifluorométhylation est réalisée en présence de $\text{Cu}(\text{OH})_2$ et de sels d'argent (I) (**schéma 10**). Un mécanisme radicalaire a été proposé pour cette transformation.

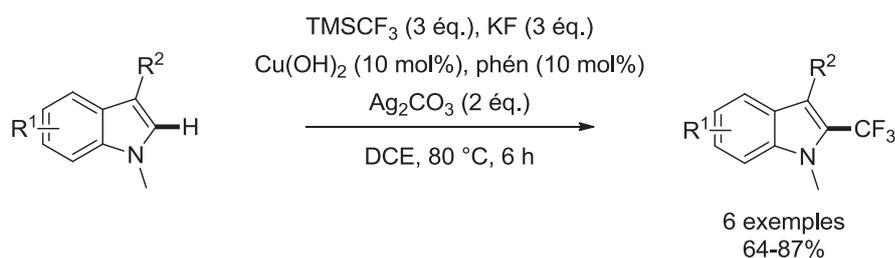


Schéma 10. Trifluorométhylation cupro-catalysée d'indoles

Qing a également décrit la trifluorométhylation de nombreux autres dérivés hétérocycliques tels que des benzoxazoles, ou des benzimidazoles (**schéma 11**). Dans ces derniers cas, un mécanisme impliquant un cycle catalytique de type Cu(I)/Cu(III) est proposé.

³⁶ L. Chu, F.-L. Qing, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1298.

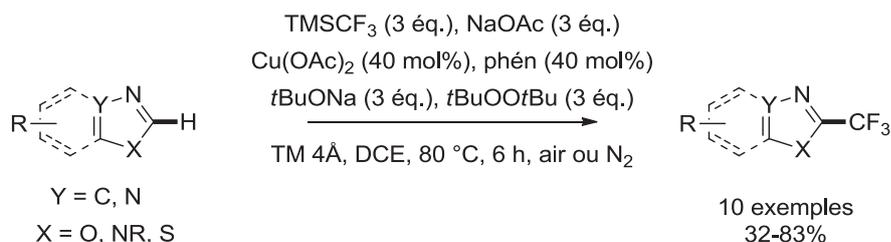


Schéma 11. Trifluorométhylation d'hétérocycles cupro-catalysée

Enfin, Kuninobu et Kanai³⁷ ont étudié la trifluorométhylation nucléophile régiosélective de *N*-oxyde de pyridines permettant l'accès à des pyridines 2-trifluorométhylées. Les oxydes de pyridines sont connus pour exacerber le caractère électrophile de l'hétérocycle par abaissement de l'énergie de la plus basse orbitale vacante (BV). Suite à des calculs DFT, les auteurs ont déterminé que les groupes de type boranes étaient les plus efficaces pour promouvoir l'appauvrissement de l'hétérocycle (**figure 8**).

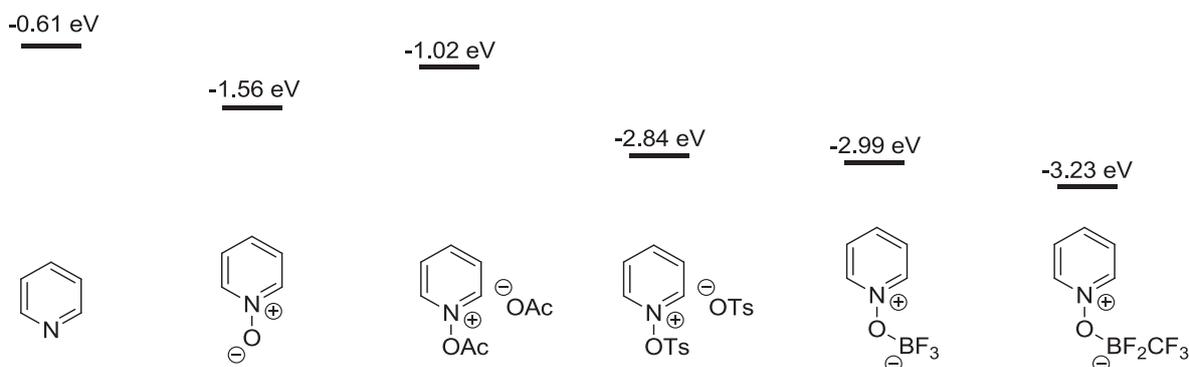


Figure 8. Comparaison des énergies des orbitales basses vacantes de dérivés de pyridine

Ainsi, en présence du réactif de Ruppert-Prakash et de fluorure de césium, la trifluorométhylation régiosélective d'hétérocycles a été réalisée avec de bons rendements (**schéma 12**). Notons que des essais préliminaires avaient montré que la trifluorométhylation nucléophile de *N*-oxydes de pyridine non activés était totalement inefficace.

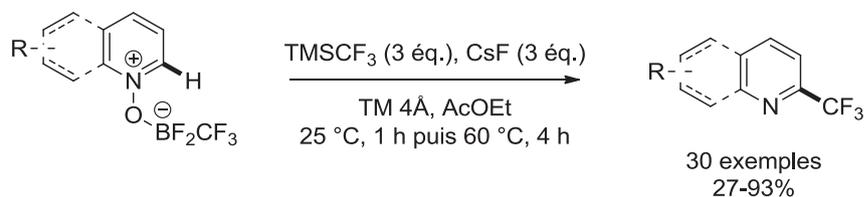


Schéma 12. Trifluorométhylation régiosélective de dérivés de pyridines utilisant le trifluorométhylodifluoroborane comme activateur

³⁷ T. Nishida, H. Ida, Y. Kuninobu, M. Kanai, *Nature Commun.* **2014**, *5*, 3387.

Emploi de sources radicalaires de CF₃

✓ Trifluorométhylation indirecte

Comme montré précédemment, la trifluorométhylation nucléophile de dérivés pré-fonctionnalisés a largement été exploitée. Néanmoins plusieurs exemples de trifluorométhylation radicalaire ont été rapportés dans la littérature. Sanford³⁸, en 2012, pionnière dans ce domaine, développa la trifluorométhylation bimétallique (Ru/Cu) photocatalysée d'acides boroniques aryles (schéma 13).

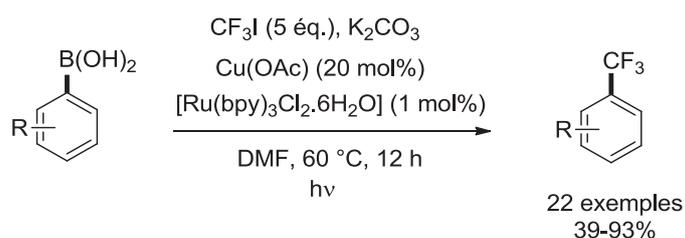


Schéma 13. Trifluorométhylation radicalaire développée par Sanford

Concernant le mécanisme de cette réaction, Sanford propose un mécanisme impliquant deux cycles catalytiques. Tout d'abord, le cycle catalytique du ruthénium permet par photo-excitation de générer le radical trifluorométhyle ainsi que d'oxyder le cuivre (I) en cuivre (II). Ensuite, le radical CF₃ s'additionne sur le cuivre (II) formant un complexe Cu(III)-CF₃ qui par transmétallation avec l'acide boronique conduit à la formation d'un nouveau complexe Ar-Cu(III)-CF₃. Enfin, l'élimination réductrice fournit le trifluorobenzène attendu (schéma 14).

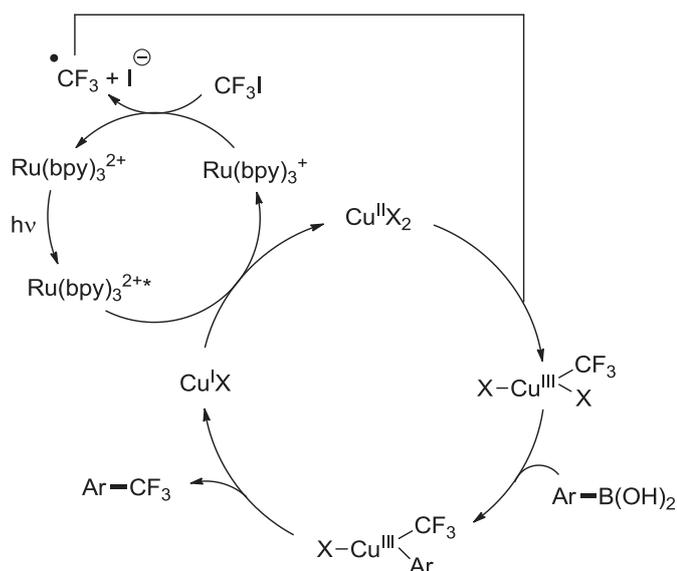


Schéma 14. Mécanisme proposé par Sanford pour la trifluorométhylation radicalaire d'acides boroniques par photocatalyse

³⁸ Y. Ye, M. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9034.

L'année suivante, Beller³⁹ a développé une méthode alternative mettant en jeu un sel de cuivre (II), et le couple réactif de Langlois (CF₃SO₂Na)/ hydroperoxyde de *tert*-butyle (^tBuOOH) (**schéma 15**). Notons que la combinaison CF₃SO₂Na/Cu/^tBuOOH a fréquemment été utilisée pour la formation du radical CF₃¹³.

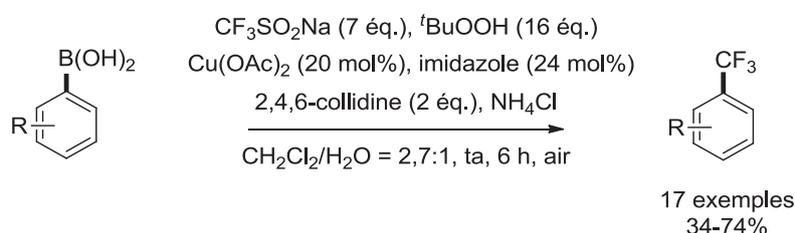


Schéma 15. Trifluorométhylation radicalaire cupro-catalysée développée par Beller

D'autres stratégies consistant à introduire un groupement CF₃ à partir d'anilines *via* une réaction de type Sandmeyer ont été développées⁴⁰. Gooßen¹¹ a établi une méthode de trifluorométhylation directe des sels de diazonium aromatiques en présence du réactif de Ruppert-Prakash et du thiocyanate de cuivre (I) comme catalyseur. Gooßen⁴¹ et Fu⁴² ont aussi indépendamment développé des versions monotopes permettant la formation *in situ* des sels de diazonium à partir d'amines aromatiques et hétéroaromatiques. Les diverses études mécanistiques réalisées par les deux équipes suggèrent un mécanisme radicalaire (**schéma 16**).

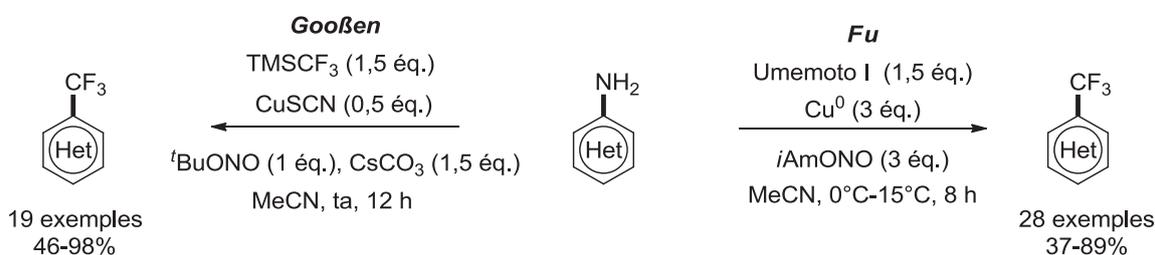


Schéma 16. Trifluorométhylation radicalaire via une réaction de type Sandmeyer

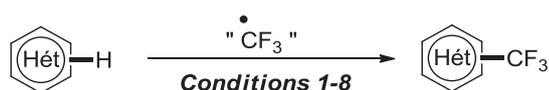
³⁹ Y. Li, L. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 2628.

⁴⁰ Revues relatives à la réaction de Sandmeyer : a) H. H. Hodgson, *Chem. Rev.* **1947**, 40, 251. b) C. Galli, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 765.

⁴¹ a) B. Bayarmagnai, C. Matheis, E. Risto, L. J. Gooßen, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 2343. b) G. Danoun, B. Bayarmagnai, M. F. Grünberg, C. Matheis, E. Risto, L. J. Gooßen, *Synthesis* **2014**, 46, 2283.

⁴² J. -J. Dai, C. Fang, B. Xiao, J. Yi, J. Xu, Z. -J. Liu, X. Lu, L. Liu, Y. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 8436.

✓ Trifluorométhylation directe



Entrée	Auteurs	Conditions	Exemples & rendements
1	Langlois ⁴³	CF ₃ SO ₂ Na (4 éq.), ^t BuOOH (7 éq.) Cu(OTf) ₂ (10 mol%) CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O, ta, 3 h	7 exemples 13-90%
2	Baran ⁴⁴	CF ₃ SO ₂ Na (3-6 éq.) ^t BuOOH (5-10 éq.) CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O =2,5:1, ta, 3-24 h	24 exemples 13-90%
3	Yamakawa ⁴⁵	CF ₃ I (3 éq.) FeSO ₄ ou Cp ₂ Fe (30-50 mol%) H ₂ O ₂ (1-2 éq.), H ₂ SO ₄ (0-6 éq.) DMSO, ta	37 exemples 26-96%
4	MacMillan ⁴⁶	CF ₃ SO ₂ Cl (1-4 éq.), K ₂ HPO ₄ [Ru(phén) ₃ Cl ₂] (1-2 mol%) CH ₃ CN, ta, 24 h, hv	47 exemples 70-94%
5	Cho ⁴⁷	CF ₃ I (3-4 éq.), TMEDA (2 éq.) [Ru(phén) ₃ Cl ₂ .6H ₂ O] (1 mol%) CH ₃ CN, ta, 15-24 h, hv	10 exemples 71-95%
6	Togni ⁴⁸	Het-H (1,5 éq.) Togni I (1 éq.) ReO ₃ Me (5-8 mol%) CHCl ₃ , 70 °C, 24 h	33 exemples 11-77%
7	Sanford ⁴⁹	Het-H (5-20 éq.) AgOTf (4 éq.) TMSCF ₃ (1 éq.), KF (4 éq.) DCE, 85 °C, 24 h	15 exemples 42-88%
8	Zhang ⁵⁰	Ag ₂ CO ₃ (0.4 mol%), CF ₃ CO ₂ H (3,6-6,1 éq.) K ₂ S ₂ O ₈ (2 éq.), Na ₂ CO ₃ (1,5-2,5 éq.), H ₂ SO ₄ (0,2-0,5 éq.) CH ₃ CN ou CH ₂ Cl ₂ , 120 °C, 10 h	20 exemples 44-88%

Baran ; 87% Yamakawa ; 74%	Baran ; 53% C2/C3, 4,1:1	Cho , 95%	Yamakawa , 27% C4/C3, 12.5:1	MacMillan , 72% C2/C3, 4:1	Sanford , 46% C2/C3/C4, 1,7:1,2:1

Tableau 3. Résumé des diverses conditions permettant la trifluorométhylation CH radicalaire de dérivés aryles

⁴³ B. R. Langlois, E. Laurent, N. Roidot, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7525.

⁴⁴ Y. Ji, T. Brueckl, R. D. Baxter, Y. Fujiwara, I. B. Seiple, S. Su, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2011**, 108, 14411.

⁴⁵ a) D. Uruguchi, K. Yamamoto, Y. Ohtsuka, K. Tokuhisa, T. Yamakawa, *Applied Catalysis A: General* **2008**, 342, 137. b) T. Kino, Y. Nagase, Y. Ohtsuka, K. Yamamoto, D. Uruguchi, K. Tokuhisa, T. Yamakawa, *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 98.

⁴⁶ D. A. Nagib, D. W. C. MacMillan, *Nature*, **2011**, 480, 224.

⁴⁷ N. Iqbal, S. Choi, E. Ko, E. J. Cho, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2005.

⁴⁸ E. Mejía, A. Togni, *ACS catal.* **2012**, 2, 521.

⁴⁹ Y. Ye, H. Lee, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5464.

⁵⁰ G. Shi, C. Shao, S. Pan, J. Yu, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2015**, 17, 38.

L'incorporation d'un groupement CF_3 par voie radicalaire sur des dérivés non pré-fonctionnalisés ayant été largement étudiée au cours des dernières années, nous nous sommes limités aux travaux les plus significatifs. Notons que les radicaux fluorocarbonés, comprenant les radicaux CF_3 , sont fortement électrophiles. Par conséquent, ces derniers vont réagir préférentiellement sur les positions les plus riches en électrons, et peuvent laisser place à un mélange de plusieurs régioisomères.⁵¹ Ainsi, bien que les méthodes de trifluorométhylation directes soient très attractives, le non-contrôle de la régiosélectivité représente un facteur limitant de cette approche.

En 1991, le groupe de Langlois réalise la trifluorométhylation C-H de dérivés aromatiques, et/ou hétéroaromatiques à l'aide d'une combinaison $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}/^t\text{BuOOH}/\text{Cu(II)}$ (**tableau 3**, entrée 1). Plus récemment, Baran a proposé un protocole similaire dans lequel aucun sel de cuivre n'est ajouté, en expliquant que le réactif de Langlois disponible dans le commerce contient des traces (ppm) de plusieurs métaux capables d'initier la réaction (**tableau 3**, entrée 2). Il réalise ainsi la trifluorométhylation de nombreux composés aryles ou hétéroaryliques fonctionnalisés, tels que des pyridines, des indoles ou des pyrazoles.

Le groupe de Yamakawa a par ailleurs proposé l'utilisation du réactif de Fenton, c'est-à-dire un mélange d'une quantité catalytique de fer (II) et d'eau oxygénée en présence d'iodure de trifluorométhyle. Dans ces conditions, il a réalisé une étude complète à la trifluorométhylation de dérivés d'uraciles. L'élaboration de bibliothèques de dérivés d'uraciles trifluorométhylés est hautement désirable. En effet, des médicaments tels que Viroptic® contenant des uraciles trifluorométhylés ont déjà été utilisés comme anticancéreux. Par la suite, Yamakawa s'est intéressé à la trifluorométhylation d'aromatiques et hétéroaromatiques. Il est intéressant de préciser que dans ce cas, l'ajout d'acide sulfurique permet d'augmenter de façon significative les rendements de la réaction (**tableau 3**, entrée 3).

Plusieurs procédés photocatalysés ont également été appliqués à la trifluorométhylation radicalaire. En effet comme nous l'avons vu, il est possible sous irradiation par la lumière visible et en présence d'un photocatalyseur, tel que les complexes au Ruthénium ou à l'Iridium, de former le radical CF_3 . En 2011, MacMillan a démontré que la photocatalyse utilisant le complexe $[\text{Ru}(\text{phén})_3\text{Cl}_2]$ en présence de chlorure de trifluorométhanesulfonyle ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$) et de la base K_2HPO_4 , permettait la trifluorométhylation de nombreux dérivés aromatiques et hétéroaromatiques avec d'excellents rendements (**tableau 3**, entrée 4). Dans la continuité de ces travaux, Cho proposa peu après une méthodologie similaire utilisant l'iodure de trifluorométhyle comme source de radicaux CF_3 (**tableau**

⁵¹ W. R. Dolbier, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1557.

3, entrée 5). Le groupe de Togni a développé pour sa part une méthode catalytique en méthyltrioxorhénium basée sur l'utilisation d'iodes hypervalents développés dans son laboratoire (**tableau 3**, entrée 6).

D'autres équipes se sont intéressées à la trifluorométhylation radicalaire de dérivés aryliques par catalyse à l'argent. Ainsi, des méthodes permettant la génération *in situ* d'AgCF₃ à partir de sels d'argent (I), du réactif de Ruppert-Prakash, et d'une source de fluorure ont été développées. En 2011, Sanford⁴⁹ a réalisé la trifluorométhylation de dérivés aryliques en utilisant la combinaison AgOTf/TMSCF₃/KF et en présence d'un fort excès de produit de départ (**tableau 3**, entrée 7). L'année suivante, Bräse⁵² a décrit la première trifluorométhylation radicalaire de composés aryliques et hétéroaryliques permettant un contrôle de la régiosélectivité. Pour ce faire, il utilise un groupement directeur de type triazène qui permet l'ortho-trifluorométhylation sélective des aromatiques (**schéma 17**). Il est intéressant de noter que lorsque les deux positions ortho sont libres, un mélange de composés aryliques mono et bis-trifluorométhylés est obtenu.

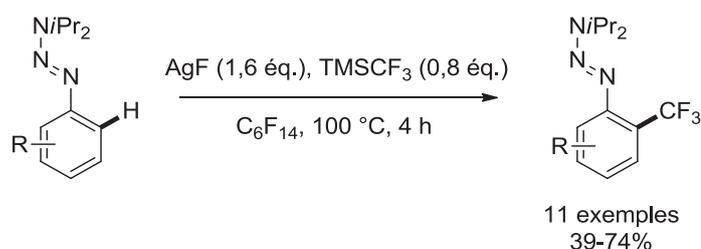


Schéma 17. Trifluorométhylation radicalaire régiosélective développée par Bräse

Enfin, plus récemment le groupe de Zhang a rapporté une méthode de trifluorométhylation arylique réalisée en présence de TFA, de peroxydisulfate de potassium (K₂S₂O₈), d'une base, et d'un sel d'argent (I) (**tableau 3**, entrée 8). Cette méthodologie est économiquement attrayante du fait de l'emploi de TFA comme source de CF₃. Cependant, la méthode ne permet aucun contrôle de la régiosélectivité, laissant place à un mélange de régioisomères et de composés bis-trifluorométhylés. Les auteurs proposent un mécanisme radicalaire dans lequel la combinaison Ag⁺/K₂S₂O₈ permettrait la décarboxylation du TFA, engendrant la formation du radical CF₃ (**schéma 18**).

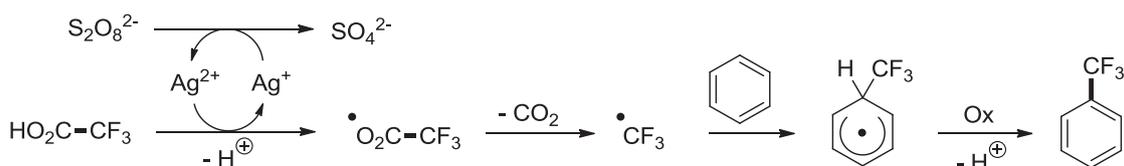


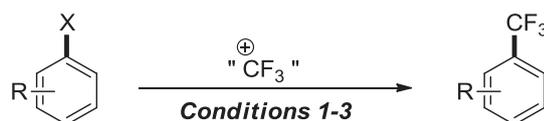
Schéma 18. Mécanisme proposé par le groupe de Zhang pour la trifluorométhylation arylique en présence de TFA

⁵² A. Hafner, S. Bräse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3713.

Emploi de sources électrophiles de CF₃

✓ Trifluorométhylation indirecte

Comme énoncé précédemment, l'utilisation d'une source de CF₃ nucléophile pour générer le complexe [CuCF₃] et ainsi réaliser la trifluorométhylation de dérivés aromatiques pré-fonctionnalisés est couramment utilisée. Cependant, plusieurs groupes ont proposé de réaliser ce type de trifluorométhylation nucléophile à partir de sources de CF₃ électrophiles.



Entrée	Auteurs	X =	Conditions	Exemples & Rendements
1	Xiao ⁵³	I	Cu ⁰ (3 éq.) Shreeve (2éq.) DMF, 60 °C, 9-11 h	18 exemples 85-98%
2	Liu ⁵⁴	B(OH) ₂	CuOAc (20 mol%) Umamoto I (1.2 éq.) DMA, 0 °C-ta, 16 h	20 exemples 50-78%
3	Shen ⁵⁵	B(OH) ₂	Togni II (1.2 éq.) CuI (5 mol%), phén (10 mol%) K ₂ CO ₃ (2 éq.) diglyme, 35 °C, 14 h	14 exemples 70-95%

Tableau 4. Résumé des diverses conditions de trifluorométhylation indirecte utilisant une source électrophile de CF₃

Xiao et son groupe ont décrit la trifluorométhylation de dérivés aromatiques iodés avec d'excellents rendements en utilisant le réactif de Shreeve et un excès de cuivre (0) (**tableau 4**, entrée 1). Le mécanisme supposé pour la formation du complexe [CuCF₃] implique un transfert monoélectronique entre le cuivre (0) et le réactif de Shreeve, générant un radical soufré. Celui-ci libérerait le radical CF₃ pour enfin former le complexe [CuCF₃] par réaction avec le cuivre (0) (**schéma 19**).

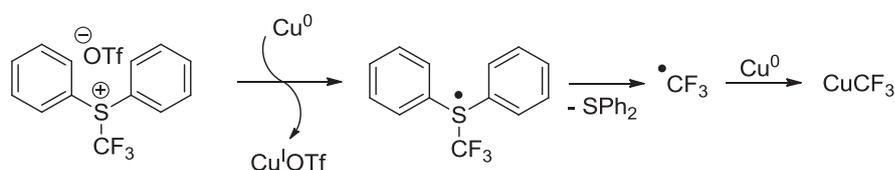


Schéma 19. Proposition mécanistique pour la formation du complexe [CuCF₃] à partir du réactif de Shreeve

⁵³ C. -P. Zhang, Z. -L. Wang, Q. -Y. Chen, C. -T. Zhang, Y. -C. Gu, J. -C. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1896.

⁵⁴ J. Wu, D. -F. Luo, B. Xiao, Z. -J. Liu, T. -J. Gong, Y. Fu, L. Liu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4300.

⁵⁵ T. Liu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2342.

D'autres méthodes permettant la trifluorométhylation d'acides boroniques par usage de sources de CF_3 électrophiles ont été développées. En 2011, Liu a démontré qu'il était envisageable de réaliser cette réaction en présence du réactif d'Umemoto, d'acétate de cuivre (I) et de la 2,4,6-collidine qui agit comme ligand et base (**tableau 4**, entrée 2). D'un point de vue mécanistique, une première étape de transmétallation entre l'acide boronique et le cuivre (I) permettrait de former le complexe Cu^{I} -aryle. À partir de ce dernier, deux intermédiaires peuvent être envisagés : soit le complexe serait oxydé par la source électrophile de CF_3 , formant ainsi un complexe de cuivre (III), ou bien le complexe se chélaterait au réactif d'Umemoto. Les deux intermédiaires permettraient de former l'aryle trifluorométhylé soit par élimination réductrice, soit par $\text{S}_{\text{N}}_{\text{Ar}}$ du CF_3 sur l'aryle (**schéma 20**).

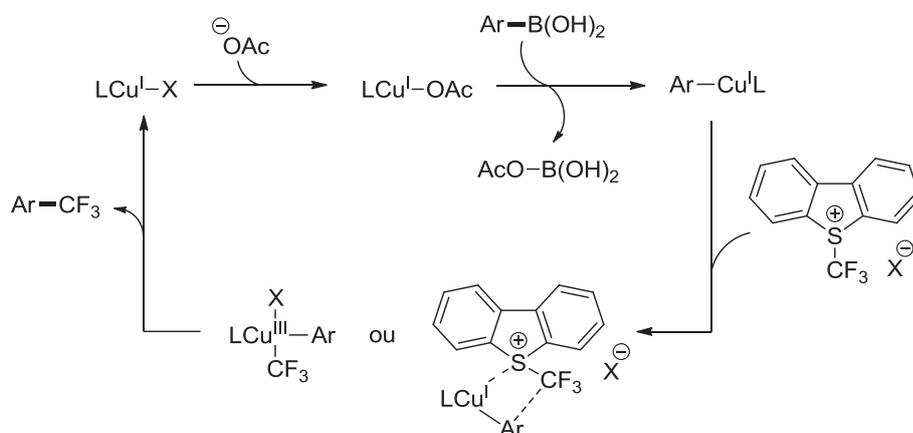


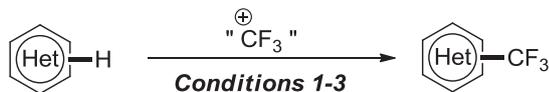
Schéma 20. Cycle catalytique proposé par Liu pour la trifluorométhylation d'acides boroniques

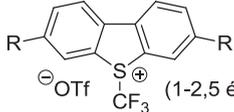
Enfin, parallèlement à ce travail, le groupe de Shen a développé une approche similaire utilisant le réactif de Togni II en présence de CuI , de 1,10-phénanthroline et de K_2CO_3 comme base. Cette approche permet l'obtention d'aryles trifluorométhylés avec d'excellents rendements (**tableau 4**, entrée 3).

✓ Trifluorométhylation directe

Les sources électrophiles de CF_3 ont été fortement utilisées pour réaliser la trifluorométhylation C-H de dérivés aryliques ou hétéroaryliques. Dès 1993, Umemoto s'est intéressé à la trifluorométhylation électrophile de dérivés aromatiques à l'aide des réactifs développés dans son laboratoire. Il a pu réaliser la trifluorométhylation de dérivés riches en électrons, tels que des pyrroles, des anilines (**tableau 5**, entrée 1). Notons que, lors de cette étude, plusieurs sels de

chalcogènes trifluorométhylés ont été utilisés. En effet, la modification des substituants aryliques de ces sels conduit à une modulation de leur réactivité vis-à-vis des dérivés aryliques⁵⁶.



Entrée	Auteurs	Conditions	Exemples & rendements
1	Umemoto ^{17b}	 (1-2,5 éq.) DMF ou THF, -78-80 °C, 0,5-24 h	24 exemples 6-90%
2	Togni ⁵⁷	Togni II (1-2 éq.), AL CHCl ₃ ou CH ₃ CN ta-80 °C, 5-48 h	16 exemples 27-87%
3	Sodeoka ⁵⁸	Togni II (1,2 éq.) CuOAc (10 mol%) MeOH, ta, 6 h	12 exemples 48-90%

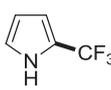
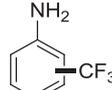
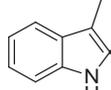
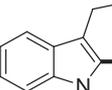
 Umemoto , 90% R = H Togni , 87%	 Umemoto , 90% C2/C4, 2,7:1 R = NO ₂	 Togni , 98% AL = Zn(NTf ₂) ₂ (0,5 éq.) Sodeoka , 95%	 Sodeoka , 79%
---	---	---	--

Tableau 5. Résumé des diverses conditions permettant la trifluorométhylation C-H de dérivés aryliques utilisant des sources électrophiles de CF₃

Par la suite, le groupe de Togni a proposé une méthode de trifluorométhylation électrophile arylique basée sur l'emploi du réactif de Togni II et nécessitant dans certains cas l'ajout d'un acide de Lewis (AL) tel que Zn(NTf₂)₂ ou TMSCl (**tableau 5**, entrée 2). L'emploi d'acides de Lewis permet une augmentation significative des rendements de trifluorométhylation. Il a été montré que ces derniers participent à l'activation du réactif de Togni par chélation, exacerbant le caractère électrophile du CF₃ (**schéma 19**). Ainsi, les réactions de trifluorométhylation catalysées au cuivre et utilisant les réactifs de Togni pourraient résulter d'une activation de type acide de Lewis. Parallèlement, l'équipe de Sodeoka a décrit la C2-trifluorométhylation d'indoles, catalytique en acétate de cuivre (I), en présence de ces mêmes réactifs avec de bons rendements (**tableau 5**, entrée 3).

⁵⁶ Pour des études de la réactivité du réactif Umemoto : a) J. -J. Yang, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2656. b) L. M. Yagupolskii, A. V. Matsnev, R. K. Orlova, B. G. Deryabkin, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 131. c) Y. Macé, B. Raymondeau, C. Pradet, J. -C. Blazejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1390.

⁵⁷ M. S. Wiehn, E. V. Vinogradova, A. Togni, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 951.

⁵⁸ R. Shimizu, H. Egami, T. NAgI, J. Chae, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5947.

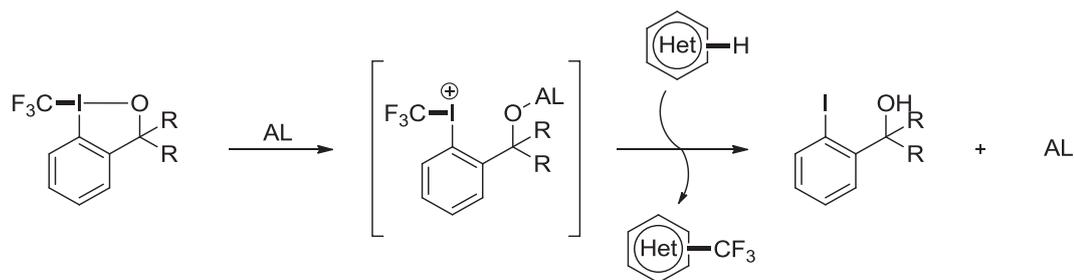
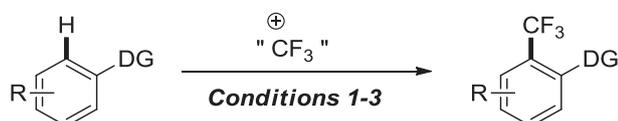


Schéma 21. Activation des réactifs de Togni par des acides de Lewis

Enfin, des méthodologies basées sur l'emploi d'un groupe directeur et faisant appel à la chimie du palladium ont été décrites. Celles-ci, en dirigeant la trifluorométhylation en positions ortho des groupes directeurs utilisés, permettent de s'affranchir des mélanges de régioisomères (**tableau 6**).



Entrée	Auteurs	Conditions	Groupes directeurs	Exemples & rendements
1	Yu ^{59a}	Umamoto I (1,5 éq.) Pd(OAc) ₂ (10 mol%) Cu(OAc) ₂ (1 éq.), TFA (10 éq.) DCE, 110 °C, 48 h		20 exemples 53-88%
2	Yu ^{59b}	Umamoto II (1,5 éq.) Pd(OAc) ₂ (10 mol%) Cu(OAc) ₂ (2 éq.), TFA (10 éq.) MeNHCHO (15 éq.) DCE, 130 °C, 24 h		19 exemples 32-94%
3	Shi ⁶⁰	Umamoto I (1,5 éq.) Pd(OAc) ₂ (10 mol%) Cu(OAc) ₂ (2,2 éq.), PivOH (5 éq.) DCE, 110 °C, 24 h	 R = Me, ^t Bu, Ph	21 exemples 41-83%

Tableau 6. Résumé des diverses conditions utilisant des groupes directeurs pour la CH-trifluorométhylation électrophile de dérivés aryliques

Ainsi, en 2010, Yu a montré que la trifluorométhylation dirigée de 2-phénylpyridines était réalisable en présence d'une quantité catalytique d'acétate de palladium (II), de Cu(OAc)₂ et de TFA. Divers groupements directeurs aromatiques autres que pyridyl peuvent aussi être utilisés pour ce type de catalyse (**tableau 6**, entrée 1). Par ailleurs, divers groupements amides ont ensuite été proposés par cette même équipe (**tableau 6**, entrée 2) ainsi que par le groupe de Shi (**tableau 6**,

⁵⁹ a) X. Wang, L. Truesdale, J. -Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3648. b) X. -G. Zhang, H. -X. Dai, M. Wasa, J. -Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11948.

⁶⁰ L. -S. Zhang, K. Chen, G. Chen, B. -J. Li, S. Luo, Q. -Y. Guo, J. -B. Wei, Z. -J. Shi, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 10.

entrée 3). Bien que ces méthodes présentent l'avantage d'être régiosélectives, la présence de groupements directeurs non clivables ou non modifiables limite souvent la portée synthétique de ces réactions. Parmi les exemples cités ci-dessus, seul Shi propose une modification structurale de son groupement directeur en amine correspondante. D'un point de vue mécanistique, Shi et Yu proposent la mise en jeu d'un cycle catalytique Pd^{II}/Pd^{IV}. Dans un premier temps, une carbopalladation dirigée du dérivé aromatique formerait le complexe palladié (II) correspondant, lequel serait oxydé pour conduire au complexe Ar-Pd^{IV}-CF₃. Une élimination réductrice formerait alors le produit désiré. Il est intéressant de souligner que Yu n'exclut pas un mécanisme impliquant un cycle Pd^{II}/Pd^{II}.

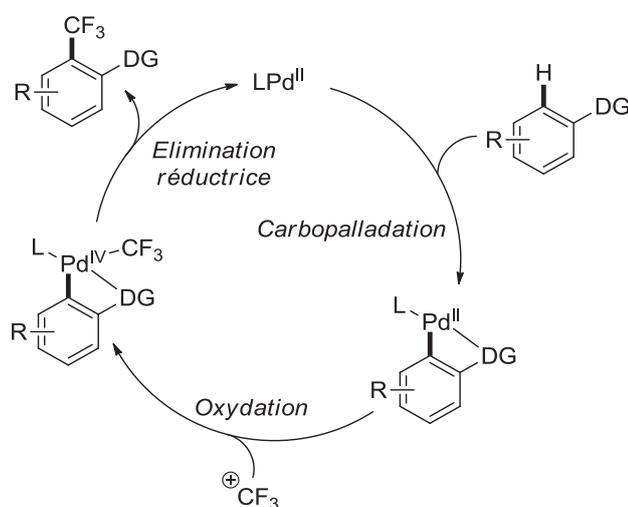


Schéma 22. Mécanisme supposé pour la trifluorométhylation CH dirigée de dérivés aryliques

2. Trifluorométhylation vinylique

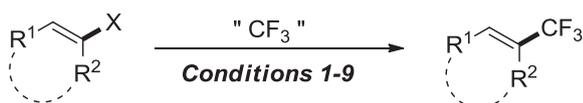
Dans cette partie nous discuterons des diverses méthodes de trifluorométhylation vinylique en faisant une distinction entre les dérivés vinyliques non-conjugués et les dérivés carbonyles α,β -insaturés.

2.1. Dérivés vinyliques non-conjugués

Trifluorométhylation indirecte

Nous avons vu que les réactions de trifluorométhylation arylique indirectes ont été grandement exploitées. Plusieurs auteurs concernés par ces études avaient déjà porté leur attention sur les dérivés vinyliques. Ainsi, diverses réactions de trifluorométhylation nucléophile ont notamment été réalisées à l'aide de diverses sources de CF_3 nucléophile telles que CF_3I , $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ²⁶, $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Me}/\text{KF}$ ^{27a} ou $\text{R}_3\text{SiCF}_3/\text{KF}$ ^{28,30}.

Pour ce qui concerne la trifluorométhylation radicalaire, la méthode décrite par Beller pour la trifluorométhylation d'acides boroniques aryliques utilisant le réactif de Langlois en combinaison avec $t\text{BuOOH}$, a également été appliquée aux dérivés boroniques vinyliques³⁹ (cf **schéma 15**, p.20). Enfin, au cours de son étude portant sur la trifluorométhylation électrophile d'acides boroniques (cf **tableau 4**, p. 24), Shen⁵⁵ a aussi montré que la réaction était efficace pour la trifluorométhylation de dérivés vinyliques en présence du réactif de Togni I, d'une quantité catalytique de cuivre (I) et de phénanthroline. Plus récemment, des méthodes exclusivement consacrées à la trifluorométhylation vinylique ont été rapportées par différents groupes (**tableau 7**). Le groupe de Qing a porté une attention particulière à la trifluorométhylation nucléophile de dérivés vinyliques halogénés. Une première étude a montré qu'il était possible de réaliser la trifluorométhylation d'un mélange Z/E d' α -bromo-esters insaturés en présence de $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ et d'une quantité sur-stœchiométrique d'iodure de cuivre (I). Cependant, dans certains cas la stéréochimie des substrats n'est pas totalement conservée, conduisant à une modification du ratio Z/E (**tableau 7**, entrée 1). Ces mêmes auteurs ont également développé une méthode de trifluorométhylation stéréospécifique d' α -iodo-esters insaturés (**tableau 7**, entrée 2). Enfin, Bräse et son équipe ont récemment proposé une méthode générale de trifluorométhylation de dérivés vinyliques halogénés basée sur l'utilisation du réactif de Ruppert (**tableau 7**, entrée 3). Parallèlement, le groupe de Buchwald a étudié la trifluorométhylation pallado-catalysée de triflates et de nonaflates vinyliques en présence du ligand $t\text{BuXPhos}$, et de la combinaison $\text{R}_3\text{SiCF}_3/\text{F}$ (**tableau 7**, entrée 4).



Entrée	Auteurs	X	Conditions	Exemples & rendements
1	Qing ^{61a}	Br	FSO ₂ CF ₂ CO ₂ Me (4 éq.) CuI (2,5 éq.) DMF/HMPA = 8:1, 75 °C, 10 h	6 exemples 42-93%
2	Qing ^{61b}	I	FSO ₂ CF ₂ CO ₂ Me (2 éq.) CuI (25 mol%) DMF/HMPA = 25:1, 65 °C, 10 h	7 exemples 81-96%
3	Bräse ⁶²	I, Br	TMSCF ₃ (1,2 éq.), KF (2 éq.) CuI (1,7 éq.) DMPU, 80 °C, 16 h	11 exemples 23-99%
4	Buchwald ⁶³	OTf, ONf	X = OTf ; TMSCF ₃ (2 éq.), KF (2 éq.) X = ONf ; TESCF ₃ (1,5 éq.), RbF (1,5 éq.) Pd ₂ (dba) ₃ (4-6 mol%), ^t BuXPhos (8-12 mol%) dioxane, 90-110 °C, 3-10 h	14 exemples 36-84%
5	Akita/Koike ⁶⁴	BF ₃ K	 Togni I (1 éq.) [Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂] (5 mol%) MeOH, ta, 5 h, hv	22 exemples 56-88% E/Z = 63:37 - 99:1
6	Maiti ⁶⁵	COOH	CF ₃ SO ₂ Na (3 éq.) FeCl ₃ (1 éq.), K ₂ S ₂ O ₈ (4 éq.) MeCN/H ₂ O = 2:1, 50 °C, 12 h	10 exemples 54-82% E/Z = 90:10 - 99:1
7	Liu ⁶⁶	COOH	CF ₃ SO ₂ Na (3 éq.), tBuOOH (5 éq.) CuSO ₄ ·5H ₂ O (10 mol%) CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O = 2,5:1, 50 °C, 4-24 h	24 exemples 41-85% E/Z = 77:23 - 99:1
8	Buchwald ⁶⁷	BF ₃ K	Vinyl=BF ₃ K (1,1 éq.) Togni I (1 éq.) FeCl ₂ (10 mol%) MeCN, ta, 24 h	12 exemples 49-80% E/Z = 67:33 - 95:5
9	Hu ⁶⁸	COOH	Vinyl=COOH (4 éq.) Togni I (1 éq.) CuF ₂ ·H ₂ O (20 mol%) dioxane/H ₂ O = 4:1, 80 °C, 12 h	11 exemples 42-70% E/Z = 94:6 - 100:0

Tableau 7. Résumé des diverses conditions de trifluorométhylation de dérivés vinyliques pré-fonctionnalisés

⁶¹ a) X. Zhang, F. -L. Qing, Y. Yang, J. Yu, X. -K. Fu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2953. b) X. Zhang, F. -L. Y. Peng, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *108*, 79.

⁶² A. Hafner, S. Bräse, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3044.

⁶³ E. J. Cho, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6552.

⁶⁴ Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2037.

⁶⁵ T. Patra, A. Deb, S. Manna, U. Sharma, D. Maiti, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5247.

⁶⁶ Z. Li, Z. Cui, Z. -Q. Liu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 406.

⁶⁷ A. T. Parsons, T. D. Senecal, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2947.

⁶⁸ Z. He, T. Luo, M. Hu, Y. Cao, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3944.

Parallèlement aux travaux de Beller (cf **schéma 15**, p.20), d'autres groupes ont décrit la trifluorométhylation vinylique en utilisant des sources radicalaires de CF_3 . Le groupe d'Akita/Koike a étudié la trifluorométhylation photocatalysée sous irradiation par la lumière visible de *trans*-vinyltrifluoroborates de potassium en présence du photocatalyseur $[\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2]$ et du réactif de Togni I (**tableau 7**, entrée 5). La stéréosélectivité de la réaction est excellente lorsque des styryltrifluoroborates sont utilisés, conduisant aux composés trifluorométhylés avec un ratio E/Z supérieur à 95:5. Cependant, lorsque des alkyltrifluoroborates sont engagés, une chute de la stéréosélectivité est observée. Maiti et Liu ont par la suite indépendamment développé la trifluorométhylation décarboxylante d'acides acryliques *trans*-disubstitués, mettant respectivement en jeu une quantité stœchiométrique de fer (III) et une quantité catalytique de cuivre (II) (**tableau 7**, entrées 6-7). Comme précédemment, une excellente stéréosélectivité est observée en faveur de l'isomère *E*. Soulignons que la trifluorométhylation de dérivés vinyliques portant des hétérocycles riches en électrons conduit à la formation de produits de bis-trifluorométhylation ayant incorporé un groupement CF_3 sur le motif hétérocyclique. Enfin la même année, Buchwald et Hu ont décrit la trifluorométhylation électrophile de dérivés vinyliques pré-fonctionnalisés en utilisant le réactif de Togni I comme source de CF_3 (**tableau 7**, entrées 8-9). Buchwald a étudié la trifluorométhylation ferro-catalysée de trifluoroborates de potassium, donnant accès aux vinyliques trifluorométhylés correspondants avec de bonnes stéréosélectivités. Hu, quant à lui, a réalisé la trifluorométhylation décarboxylante d'acides acryliques avec d'excellents rendements et stéréosélectivités (**tableau 7**, entrée 9).

Trifluorométhylation directe

Dernièrement, de nombreux efforts se sont portés sur l'introduction d'un groupement CF_3 sur des dérivés vinyliques non pré-fonctionnalisés (**tableau 8**). En 2012, Sodeoka a étudié l'oxytrifluorométhylation de dérivés du styrène catalysée au cuivre. Dans cette étude, elle a montré que la trifluorométhylation de la double liaison engendrait la formation d'un carbocation intermédiaire, celui-ci pouvant être piégé par un nucléophile oxygéné, pouvant être le solvant (MeOH, EtOH, iPrOH) ou l'acide 2-iodobenzoïque provenant du réactif de Togni I (**schéma 23**). Elle a pu également montrer que l'ajout d'un acide de Bronsted tel que l'APTS permettait d'obtenir l'alcène trifluorométhylé par élimination de type E1 du nucléophile oxygéné (**tableau 8**, entrée 1).

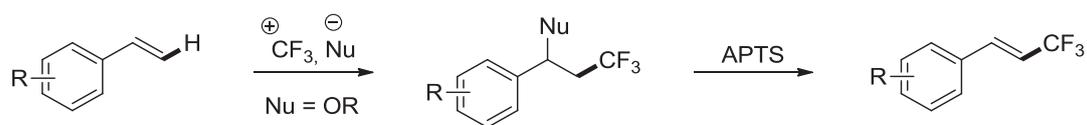
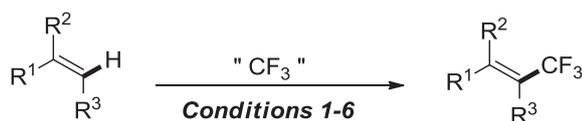


Schéma 23. Étude réalisée par Sodeoka sur l'oxy-trifluorométhylation de dérivés styryliques



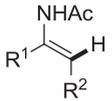
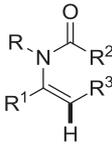
Entrée	Auteurs	Conditions	Exemples & rendements
1	Sodeoka ⁶⁹	Togni I (1,2 éq.) CuPF ₆ ·[MeCN] ₄ (10 mol%) APTS (1 éq.) DCM, 40 °C, 1 h	2 exemples 73-90%
2	Loh ⁷⁰	 Togni I (1,1 éq.) CuPF ₆ ·[MeCN] ₄ (10 mol%) THF, ta, 20 h	19 exemples 40-92%
3	Gillaizeau ⁷¹	 Togni I (1,2 éq.) FeCl ₂ (10 mol%) CH ₂ Cl ₂ , 35 °C, 12 h	17 exemples 31-91% E/Z = 99:1 - 100:0
4	Yu/Zhang ⁷²	CF ₃ SO ₂ Cl (2 éq.) [Ir(ppy) ₂ (dtbbpy)PF ₆] (0.5 mol%) MeCN, ta, 2 h, hv	2 exemples 81-89%
5	Cho ⁷³	CF ₃ I (2-3 éq.) [Ru(phén) ₃ Cl ₂](0.1 mol%), DBU (2 éq.) MeCN, ta, 2-10 h, hv	14 exemples 78-95%
6	Akita/Koike ⁷⁴	Umamoto.BF ₄ (2-3 éq.) [Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂] (2 mol%) DMSO, ta, 2 h, hv	13 exemples 59-82% E/Z = 17:83 - 100:0

Tableau 8. Résumé des diverses conditions de CH-trifluorométhylation de dérivés vinyliques

La même année, l'équipe de Loh a réalisé la β-trifluorométhylation cupro-catalysée d'énamides utilisant le réactif de Togni I (**tableau 8**, entrée 2). Notons que lors de cette étude des conditions permettant l'oxytrifluorométhylation des énamides ont également été mises au point. La réaction conduit à la formation exclusive de l'alcène *E* trifluorométhylé. Sur le plan mécanistique, les auteurs proposent la formation d'une imine trifluorométhylée cuivrée intermédiaire. Ainsi, la stéréosélectivité *E* de cette réaction peut s'expliquer par une interaction stérique entre le groupement CF₃ et le métal (**schéma 24**). Dans la continuité de ces travaux, le groupe de Gillaizeau a développé une approche similaire visant à réaliser la trifluorométhylation d'énamides cycliques et acycliques en présence de quantités catalytiques de chlorure de fer (II) (**tableau 8**, entrée 3).

⁶⁹ H. Egami, R. Shimizu, M. Sodeoka, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5503.

⁷⁰ C. Feng, T. -P. Loh, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 3458.

⁷¹ R. Rey-Rodriguez, P. Retailliau, P. Bonnet, I. Gillaizeau, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 3572.

⁷² H. Jiang, C. Huang, J. Guo, C. Zeng, Y. Zhang, S. Yu, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 15158.

⁷³ N. Iqbal, S. Choi, E. Kim, E. J. Cho, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 11383.

⁷⁴ R. Tomita, Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 1099.

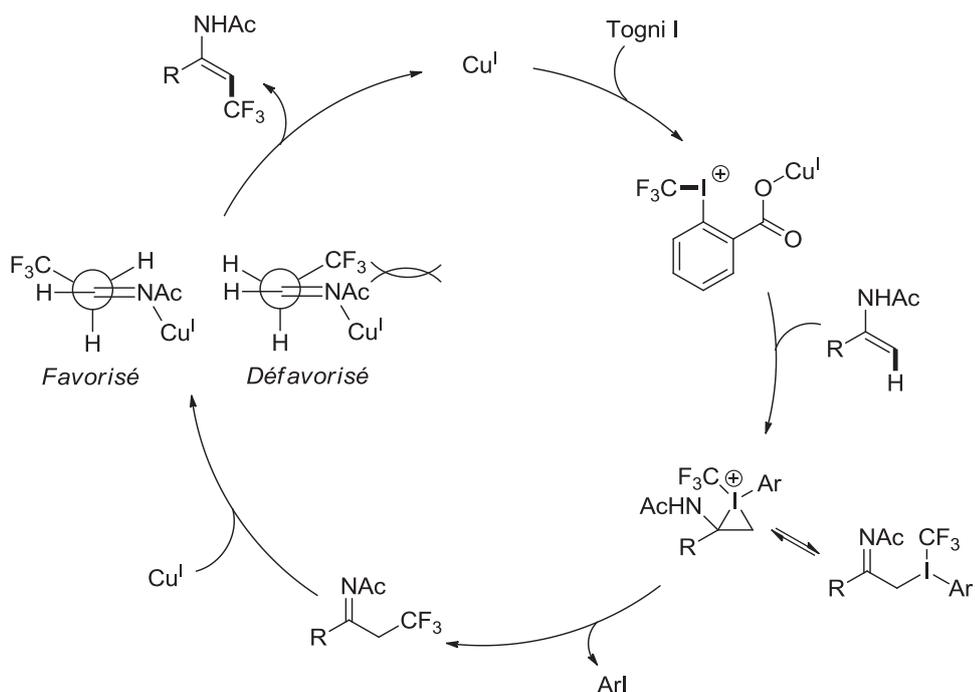


Schéma 24. Mécanisme proposé par Loh pour la β -trifluorométhylation cupro-catalysée d'énamides

Enfin, plusieurs groupes se sont intéressés au développement de méthodes de trifluorométhylation d'alcènes photocatalytiques par irradiation à la lumière visible. En 2012, Zhang et Yu ont étudié l'addition d'espèces radicalaires sur des énamides. Au cours de cette étude, ils ont réalisé la trifluorométhylation de tels dérivés en présence du complexe $[Ir(ppy)_2(dtbbpy)]PF_6$ et de CF_3SO_2Cl comme source de CF_3 radicalaire (**tableau 8**, entrée 4). La même année, le groupe de Cho a développé une réaction similaire utilisant le complexe $[Ru(phen)_3Cl_2]$ comme photocatalyseur présent en faible quantité (0.1 mol%), ainsi que de l'iodure de trifluorométhyle et du DBU (**tableau 8**, entrée 5). Plus récemment, Akita et Koike ont rapporté la trifluorométhylation de dérivés vinyliques bis ou tris-substitués en présence du réactif d'Umemoto. Précisons que le groupement CF_3 se place toujours en position *trans* du groupe aryle le plus riche en électrons substituant la double liaison (**tableau 8**, entrée 6).

2.2. Dérivés carbonyles α,β -insaturés

Actuellement, peu de méthodes permettent de réaliser la trifluorométhylation C-H de dérivés carbonyles α,β -insaturés. Dans cette partie, nous évoquerons les récentes avancées dans ce domaine.

✓ α -trifluorométhylation

Comme énoncé précédemment, les espèces $^+\text{CF}_3$ et $^*\text{CF}_3$ possèdent un fort caractère électrophile, et vont donc réagir sur le carbone le plus riche en électrons. Dans le cas des composés carbonyles α,β -insaturés, on peut s'attendre donc à une fonctionnalisation de la position α de la double liaison.

Au cours de l'année 2013, le groupe de Wang et Zhang⁷⁵ ainsi que celui de Szabó⁷⁶ ont démontré que les hétérocycles déficitaires en électrons, tels que les dérivés de quinones, pouvaient être trifluorométhylés en présence du réactif de Togni I et d'une source de cuivre (I) ; Zhang et Wang proposent un protocole catalytique en CuI, tandis que Szabó préconise l'utilisation d'une quantité stoechiométrique de CuCN en présence de bis-pinacolborane (**schéma 25**). Un mécanisme radicalaire est proposé dans les deux cas ; le bis-pinacolborane utilisé dans la procédure de Szabo est supposé agir comme un initiateur de radicaux.

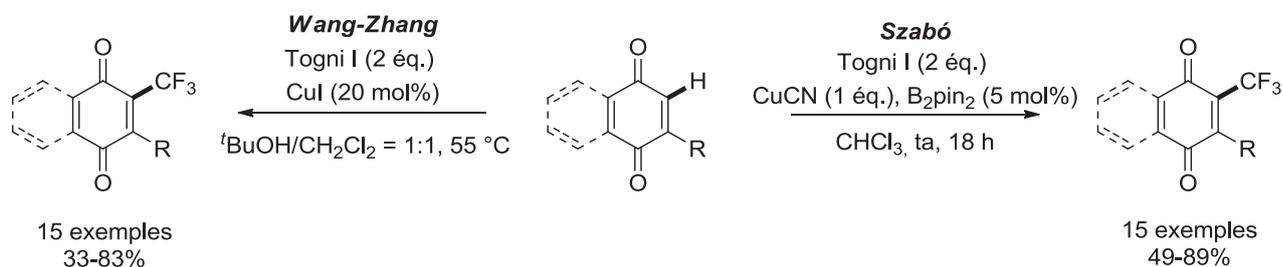


Schéma 25. Trifluorométhylation de quinones développée par les groupes de Wang/Zhang et de Szabó

Plus récemment, le groupe de Yu⁷⁷ a démontré que les dithioacétals d' α -oxocétènes cycliques et acycliques pouvaient être facilement trifluorométhylés en utilisant le réactif de Ruppert-Prakash et un système bimétallique, composé d'une quantité catalytique d'hydroxyde de cuivre (I) et d'une quantité sur-stoechiométrique de sel d'argent (I) (**schéma 26**).

⁷⁵ X. Wang, Y. Ye, G. Ji, Y. Xu, S. Zhang, J. Feng, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3730.

⁷⁶ N. O. Ilchenko, P. G. Janson and K. J. Szabó, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6614.

⁷⁷ Z. Mao, F. Huang, H. Yu, J. Chen, Z. Yu, Z. Xu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3439.

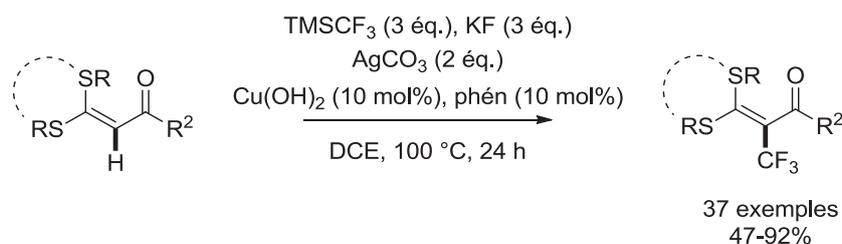


Schéma 26. Trifluorométhylation des dithioacétals d' α -oxocétènes en présence du réactif de Ruppert-Prakash

D'un point de vue mécanistique, les auteurs suggèrent que la réaction soit initiée par l'insertion du cuivre sur la position α de la double liaison de la fonction carbonyle, suivie par le transfert d'un radical CF_3 à partir de l'espèce AgCF_3 (générée *in situ* à partir de $\text{TMSCF}_3/\text{KF}/\text{Ag}_2\text{CO}_3$ par transfert monoélectronique). Enfin, une élimination réductrice conduirait à la formation du produit attendu, et le catalyseur serait régénéré par un nouveau transfert monoélectronique (**schéma 27**).

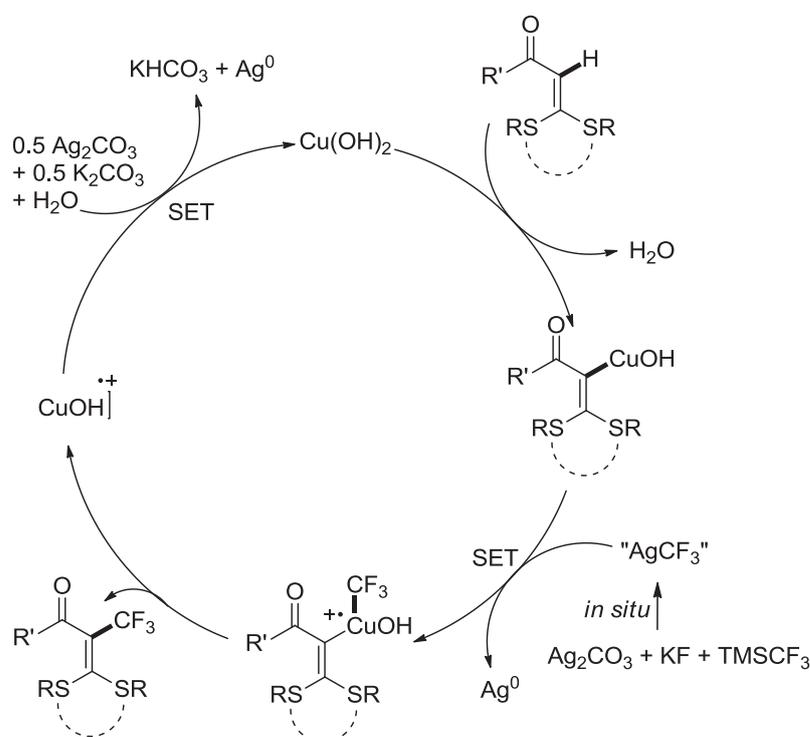


Schéma 27. Mécanisme proposé pour la trifluorométhylation de dithioacétals d' α -oxocétènes

En 2014, Bi⁷⁸ et son équipe ont développé une méthode générale d' α -trifluorométhylation de systèmes conjugués, comprenant des énonés, esters, thioesters et amides. Les conditions réactionnelles utilisent une quantité catalytique de cuivre (I) en présence du réactif de Togni I et conduisent à la formation exclusive du dérivé trifluorométhylé de configuration *E* (**schéma 28**). Les auteurs proposent un mécanisme impliquant la formation d'un radical CF_3 .

⁷⁸ Z. Fang, Y. Ning, P. Mi, P. Liao, X. Bi, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1522.

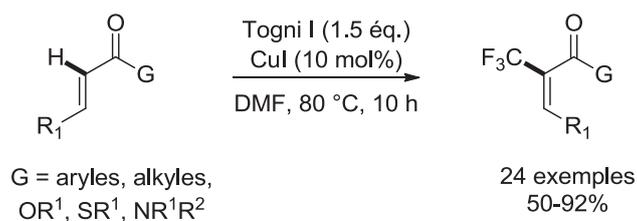
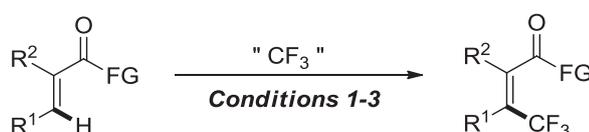


Schéma 28. Trifluorométhylation de dérivés carbonyles conjugués développée par Bi

✓ β -trifluorométhylation

Des stratégies complémentaires ont récemment été développées et visent à réaliser la β -trifluorométhylation régiosélective de dérivés carbonyles α,β -insaturés (**tableau 9**).



Entrée	Auteurs	Conditions	FG	Exemples & rendements
1	Loh ⁷⁹	Togni I (1,2 éq.) CuCl (10 mol%) DMSO, ta, 20 h	-NHTs	18 exemples 60-90%
2	Besset/Cahard ⁸⁰	Umemoto (1,5 éq.) CuI (1,1 éq.), TFA (10 éq.) NMF (15 éq.) DCE, 120 °C, 16 h	-NEt ₂ -NH -NiPr ₂	10 exemples 11-69%
3	Tan/Liu ⁸¹	Togni I (2 éq.) nBu ₄ Ni (1,5 éq.), NaOAc (2 éq.) MeCN, 80 °C, 6-24 h	-R -OBz -Ph -OBz	23 exemples 46-87%

Tableau 9. Résumé des diverses méthodes de β -trifluorométhylation des dérivés carbonyles α,β -insaturés

En 2013 et 2014, plusieurs groupes se sont intéressés à la β -trifluorométhylation d'acrylamides. La première étude a été réalisée par le groupe de Loh. Ce dernier propose la β -trifluorométhylation d' α -aryl ou alkyl *N*-tosylamides en présence du réactif de Togni I et impliquant une source de cuivre (I) comme catalyseur. Du fait de la substitution en alpha, seuls les produits de β -trifluorométhylation sont sélectivement formés avec de bons rendements, et une stéréosélectivité totale en faveur des isomères *Z* (**tableau 9**, entrée 1). Alors que la trifluorométhylation des dérivés α -

⁷⁹ C. Feng and T.-P. Loh, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 12414.

⁸⁰ T. Besset, D. Cahard, X. Pannecoucke, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 413.

⁸¹ L. Li, J. -Y. Guo, X. -G. Liu, Y. Wang, B. Tan, X. -Y. Liu, *Org. Lett.* **2014**, 16, 6032.

arylés conduit à la formation exclusive d'acrylamides, celle des substrats α -alkylés mène à la formation de mélanges de régioisomères, due à une déprotonation compétitive au niveau de la chaîne alkyle. Concernant la stéréosélectivité observée lors de cette transformation, les auteurs l'expliquent par la chélation du cuivre sur l'azote de l'amide, qui permettrait de générer un cupracycle à 5 chaînons, et qui déterminerait la stéréosélectivité obtenue après déprotonation et élimination réductrice (**schéma 29**).

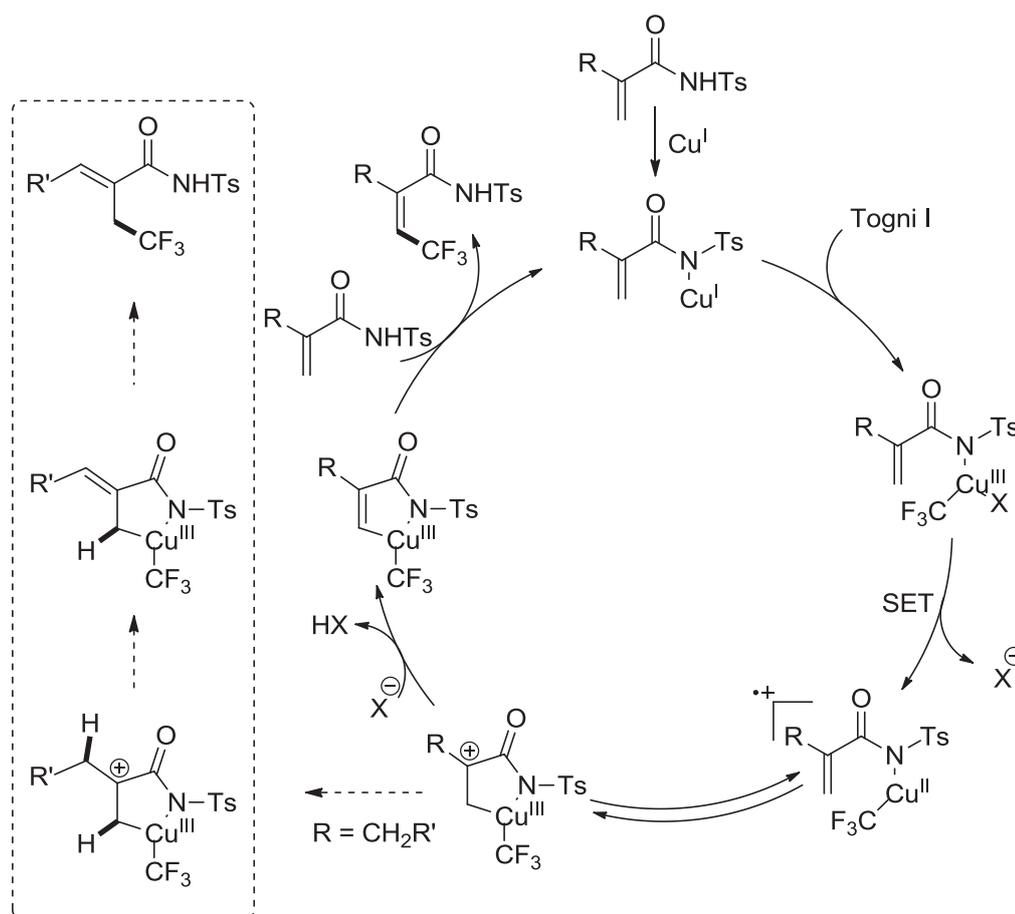


Schéma 29. Mécanisme proposé par Loh pour la β -trifluorométhylation des *N*-tosylamides

Dans la continuité de ces travaux, le groupe de Besset et Cahard a publié une approche similaire mettant en jeu des *N,N*-diéthylacrylamides α -substitués, le réactif d'Umamoto et une quantité stœchiométrique d'iodure de cuivre (I). Comme précédemment, la transformation est hautement stéréosélective en faveur de l'isomère *Z*, même quand la position terminale de la double liaison est substituée (**tableau 9**, entrée 2). Enfin, une étude complémentaire a été réalisée par le groupe de Tan et Liu. Cette méthode permet la β -trifluorométhylation de dérivés d'acrylamides et acides hydroxamiques en présence du réactif de Togni I et d'une quantité sur-stœchiométrique de *n*Bu₄NI. Notons que la trifluorométhylation de substrats ne possédant pas de substituant en position

α conduit de manière stéréosélective et régiosélective à la formation d'acrylamides β -trifluorométhylés de stéréochimie *E* (**tableau 9**, entrée 3).

Au vu de cette partie bibliographique, nous pouvons constater que la trifluorométhylation vinylique est bien moins développée que la trifluorométhylation aryle. Ainsi, la découverte de nouveaux protocoles permettant la trifluorométhylation C(sp²) vinylique est fortement souhaitable. L'apparition de nouveaux réactifs de trifluorométhylation a notamment contribué au renouveau de cette chimie, conduisant à une forte activité dans ce domaine.

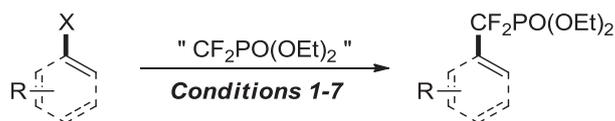
III. Difluorométhylation de carbones sp², état de l'art

Dans cette partie nous nous intéresserons à la fonctionnalisation de carbones sp² par difluoroalkylation. Précédemment, nous avons évoqué les différentes méthodes de trifluorométhylation Csp². Cependant, le groupe CF₃ ne permet pas de modulation structurale. Ainsi, de nombreuses équipes se sont intéressées à l'incorporation de groupements de type de CF₂R, où R est un groupe fonctionnel modulable tel que PO(OR)₂, CH=CH₂, CO₂R' et CF₂H. Notons que certains dérivés bromés de type BrCF₂R sont disponibles dans le commerce et peu coûteux. La bibliographie de ce chapitre sera classée par groupe fonctionnel introduit sur le carbone sp². Nous nous appuyerons pour cela sur une excellente revue exhaustive publiée l'an dernier et portant sur la formation de liaison Csp²-CF₂R⁸². Nous recenserons également les derniers exemples les plus significatifs issus de la littérature.

1. Introduction d'un groupement de type CF₂PO(OEt)₂

Les premières méthodes dévouées à l'introduction d'un groupement CF₂PO(OEt)₂ ont été décrites dans les années 90 par Burton puis par Shibuya. Burton a décrit la difluoroalkylation de dérivés aromatiques en utilisant l'organocadmien BrCdCF₂PO(OEt)₂ et une quantité stœchiométrique de sel de cuivre (I) (**tableau 10**, entrée 1), tandis que Shibuya a étudié une difluoroalkylation d'halogénures d'aryles et de vinyles en présence de l'organozincique correspondant et d'une source sur-stœchiométrique de bromure de cuivre (I) (**tableau 10**, entrée 2). Les deux protocoles permettent la formation des produits désirés avec de bons rendements.

⁸² M. -C. Belhomme, T. Besset, T. Poisson, X. Pannecoucke, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12836.



Entrée	Auteurs	X	Conditions	Exemples & rendements
1	Burton ⁸³	I	BrCdCF ₂ PO(OEt) ₂ (1,7 éq.) CuCl (1,2 éq.) DMF, ta, 3 h	9 exemples 65-88%
2	Shibuya ⁸⁴	Br, I	BrZnCF ₂ PO(OEt) ₂ (2 éq.) CuBr (1,2 éq.) DMF ou DMA, ta, 3-48 h	14 exemples 42-99%
3	Zhang ⁸⁵	I	BrCF ₂ PO(OEt) ₂ (2 éq.), Zn (2 éq.) CuI (10 mol%), phén (20 mol%) dioxane, 60 °C, 24-48 h	13 exemples 54-95%
4	Qing ⁸⁶	B(OH) ₂	TMSCF ₂ PO(OEt) ₂ (2 éq.) CuTc (1 éq.), phén (1 éq.) Ag ₂ CO ₃ (1,5 éq.), pyr. (4 éq.) TM 4 Å, DMF, 45 °C, 4 h	12 exemples 49-79%
5	Zhang ⁸⁷	B(OH) ₂	BrCF ₂ PO(OEt) ₂ (2 éq.) [Pd(PPh ₃) ₄] ou [PdCl ₂ (PPh ₃) ₂] (5-10 mol %) Xantphos (10-20 mol%), K ₂ CO ₃ (2 éq.) dioxane, 80 °C, 24 h	18 exemples 41-86%
6	Poisson ⁸⁸	N ₂ ⁺	TMSCF ₂ PO(OEt) ₂ (2,5 éq.) CuSCN (1 éq.), CsF (3 éq.) MeCN, ta, nuit	11 exemples 18-72%
7	Poisson ⁸⁹	I ⁺ Ar	TMSCF ₂ PO(OEt) ₂ (2,5 éq.) CuSCN (1 éq.), CsF (3 éq.) MeCN/DMF = 1:1, ta, 16 h	22 exemples 34-94%

Tableau 10. Résumé des diverses conditions permettant l'introduction d'un groupement CF₂PO(OEt)₂

Dans la continuité de ces travaux, Zhang et son équipe ont développé une version catalytique de cette transformation en utilisant des groupements coordinants de types esters ou amides (**tableau 10**, entrée 3). Ces groupes en position ortho sont destinés à chélater le complexe CuCF₂PO(OEt)₂ et ainsi favoriser la réaction (**schéma 30**, encadré). Soulignons qu'en 2014, le même groupe a rapporté la difluoroalkylation arylique d'aromatiques ortho-substitués par un groupement triazène (groupe coordinant)⁹⁰. D'un point de vue mécanistique, l'intermédiaire BrXM.CuCF₂PO(OEt)₂

⁸³ a) W. Qiu, D. J. Burton, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2745. b) W. Qiu, D. J. Burton, *J. Fluorine Chem.* **2013**, *155*, 45.

⁸⁴ a) T. Yokomatsu, K. Suemune, T. Murano, S. Shibuya, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7207. b) T. Yokomatsu, T. Murano, K. Suemune, S. Shibuya, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 815.

⁸⁵ Z. Feng, F. Chen, X. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1938.

⁸⁶ X. Jiang, L. Chu, F. -L. Qing, *New. J. Chem.* **2013**, *37*, 1736.

⁸⁷ Z. Feng, Q. Q. Min, Y. -L. Xiao, B. Zhang, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1669.

⁸⁸ A. Bayle, C. Cocard, C. Nicolas, O. R. Martin, T. Poisson, X. Pannecoucke, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3787.

⁸⁹ M. V. Ivanova, A. Bayle, T. Besset, T. Poisson, X. Pannecoucke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13406.

⁹⁰ Z. Feng, Y. -L. Xiao, X. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 113.

serait premièrement généré par transmétallation de l'espèce $\text{BrMCF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$ avec un complexe de cuivre (I), puis l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur l'espèce organométallique nouvellement formée mènerait à la formation d'un complexe de cuivre (III) qui subirait alors une élimination réductrice pour fournir le produit difluoroalkylé (**schéma 30**).

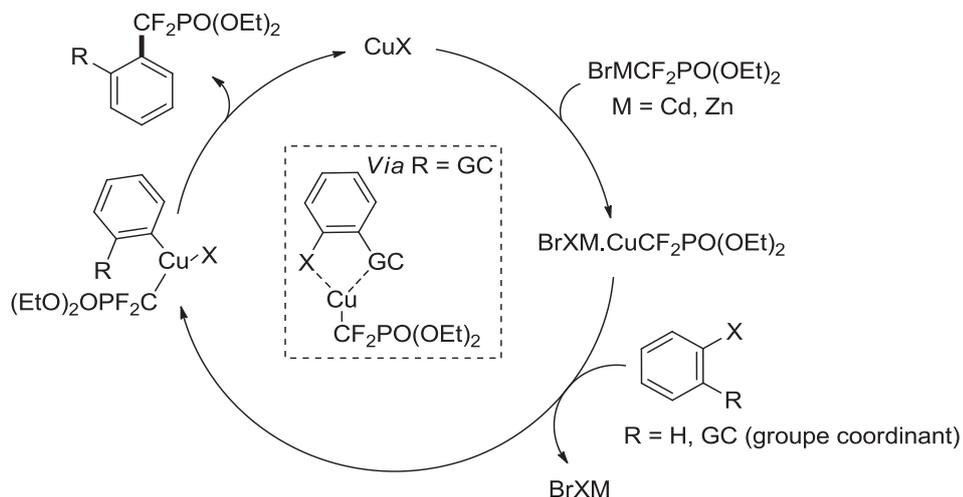


Schéma 30. Mécanisme envisagé pour l'introduction cupro-catalysée du groupement $\text{CF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$ sur des dérivés halogénés

En 2013, Qing a étudié la difluoroalkylation d'acides boroniques à l'aide du réactif $\text{TMSCF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$. Le thiophène-2-carboxylate de cuivre (I) (CuTc) est utilisé comme promoteur de la réaction en présence d'un oxydant tel que Ag_2CO_3 , de pyridine et de phénanthroline. Ces conditions tolèrent de nombreux groupes fonctionnels et offrent de bons rendements (**tableau 10**, entrée 4).

Plus récemment, le groupe de Zhang a décrit la difluoroalkylation pallado-catalysée d'acides boroniques aromatiques en présence du dérivé bromé $\text{BrCF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$, de la Xantphos comme ligand et de K_2CO_3 comme base (**tableau 10**, entrée 5). Les auteurs supposent un mécanisme impliquant un transfert monoélectronique dans cette transformation.

Enfin, Poisson et son équipe ont développé plus récemment deux nouvelles voies d'introduction d'un groupement $\text{CF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$ (**tableau 10**, entrées 6-7). Inspiré des travaux de Gooßen¹¹ (cf **schéma 16**, p. 20) concernant la trifluorométhylation directe de sels de diazonium aryliques, Poisson a étendu ce concept à la difluoroalkylation arylique en présence de $\text{TMSCF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$, de fluorure de césium et d'une quantité stœchiométrique de cuivre (I). Soulignons toutefois que les dérivés hétérocycliques se sont avérés non réactifs et que des rendements très modérés ont été généralement obtenus *via* cette méthode (**tableau 10**, entrée 6). En 2015, le même groupe a développé une nouvelle méthode générale permettant la difluoroalkylation de dérivés

aryliques, hétéroaryliques et vinyliques. Le protocole est similaire au précédent mais utilise ici des sels d'iodonium, lesquels sont capables de transférer un de leurs ligands de façon sélective (**tableau 10**, entrée 7). Notons que l'ajout de phénanthroline peut avoir un effet crucial sur cette sélectivité. Pour expliquer cette observation, les auteurs proposent un mécanisme impliquant un cycle catalytique Cu(I)/Cu(III) (**schéma 31**).

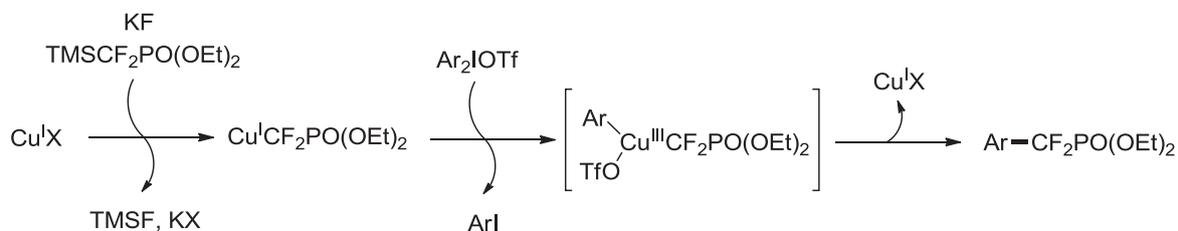


Schéma 31. Mécanisme proposé par Poisson pour la difluoroalkylation de sels d'iodonium

En 2014, le groupe de Liu⁹¹ a décrit la première voie d'introduction directe du groupement CF₂PO(OEt)₂ sur des dérivés aromatiques et hétéroaromatiques. Celle-ci met en jeu un procédé photo-catalytique de nature radicalaire basé sur l'emploi d'iridium (**schéma 32**). Soulignons que seules les réactions de substrats ne possédant qu'une seule position réactive, ou bien symétriques, ont été décrites.

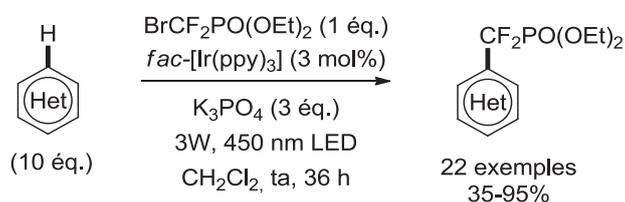


Schéma 32. Difluoroalkylation C-H (hétéro)aromatique développée par Liu

2. Introduction d'un groupement de type CF₂SO₂R

Le groupement CF₂SO₂R est très intéressant puisque qu'il est facilement convertible en groupement CF₂H par désulfonation⁹², ce dernier étant reconnu comme bio-isostère de nombreuses fonctions chimiques.

En 2012, le groupe de Reutrakul⁹³ a publié les premiers exemples d'introduction directe du groupement difluorosulfonylé sur des hétérocycles riches en électrons et des dérivés vinyliques (**schéma 33**). Soulignons que cette réaction pallado-catalysée nécessite l'emploi d'une quantité semi-catalytique de Pd (0), ainsi qu'un excès de réactif de départ.

⁹¹ L. Wang, X. -J. Wei, W. -L. Lei, H. Chen, L. -Z. Wu, Q. Liu, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 15916.

⁹² a) C. Ni, J. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8273. b) Z. He, M. Hu, T. Luo, L. Li, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11545.

⁹³ N. Surapanich, C. Kuhakar, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5943.

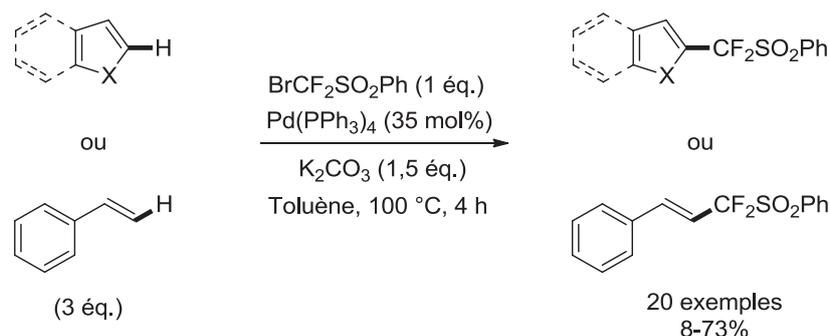


Schéma 33. Méthode d'introduction du groupement $\text{CF}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ sur des dérivés aryliques et vinyliques développée par Reutrakul

Wang⁹⁴ s'est par ailleurs inspiré des études menées sur les réactions de trifluorométhylation vinylique photocatalysée pour réaliser la difluoroalkylation aryliques et vinyliques. L'utilisation du complexe $[\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ et du réactif $\text{ICF}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ sous irradiation lumineuse permet la formation du radical $\text{CF}_2\text{SO}_2\text{Ph}$. Celui-ci réagira sur la position la plus riche en électrons. Comme dans le protocole de Reutrakul, un excès de l'aromatique est nécessaire à cette réaction (**schéma 34**).

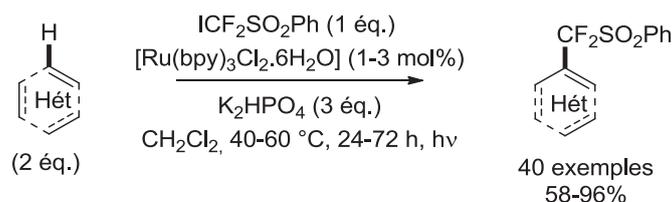


Schéma 34. Méthode d'introduction du groupement $\text{CF}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ sur des hétérocycles développée par Wang

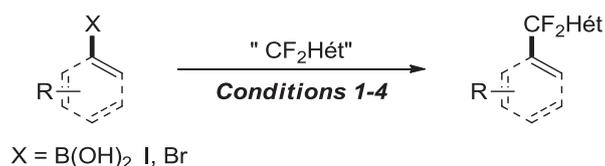
3. Introduction d'un groupement de type CF_2R ; R = alkyle, (hétéro)aryle

Plusieurs études ont montré qu'il était possible d'incorporer des groupements difluoroalkylés ou même difluoroarylés sur des composés insaturés pré-fonctionnalisés ou non. Ces groupements présentent un fort intérêt sur le plan biologique ; par exemple, le remplacement d'un groupe OMe par un groupement CF_2Me peut être bénéfique pour la stabilité métabolique d'un substrat⁹⁵.

Concernant l'introduction de groupements $\text{CF}_2\text{-Hét}(\text{Ar})$ plusieurs méthodes ont été recensées dans la littérature (**tableau 11**).

⁹⁴ Y. -M. Su, Y. Hou, F. Yin, Y. -M. Xu, Y. Li, X. Zheng, X. -S. Wang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2958.

⁹⁵ a) J. M. Coteron, M. Marco, J. Esquivias, X. Deng, K. L. White, J. White, M. Koltun, F. El Mazouni, S. Kokkonda, K. Katneni, R. Bhamidipati, D. M. Shackelford, I. Angulo-Barturen, S. B. Ferrer, M. Belén Jiménez-Díaz, F.-J. Gamo, E. J. Goldsmith, W. N. Charman, I. Bathurst, D. Floyd, D. Matthews, J. N. Burrows, P. K. Rathod, S. A. Charman, M. A. Phillips, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5540. b) M. O. Anderson, J. Zhang, Y. Liu, C. Yao, P.-W. Phuan, A. S. Verkman, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 5942.



Entrée	Auteurs	Conditions	Hét(Ar)	Exemples & Rdt
1	Zhang ⁹⁶	HalCF ₂ Hét (1 éq.), K ₂ CO ₃ (2 éq.) Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O (2,5-5 mol%) bpy (2,5-5 mol%), PPh ₃ (0-5 mol%) dioxane, 80 °C, 24 h Hal = Br, Cl	 X = O, S, NMe	11 exemples 56-95%
2	Zhang ⁹⁷	BrCF ₂ Hét (1 éq.), K ₂ CO ₃ (2 éq.) Pd(OAc) ₂ (5 mol%) PAd ₂ (<i>n</i> Bu) ₂ ·HI (5 mol%) dioxane, 70 °C, 7 h	 X = O, S, NMe	32 exemples 32-96%
3	Hao ⁹⁸	BrCF ₂ Hét (3 éq.) Cu ⁰ (3 éq.) NMP, ta, 16 h	 X = O, S	35 exemples 42-95%
4	Hao ⁹⁹	BrCF ₂ Hét (1,2-3 éq.) Cu ⁰ (3-6,9 éq.) DMSO, ta, 16 h		27 exemples 10-96%

Tableau 11. Résumé des diverses méthodes permettant l'introduction d'un groupement CF₂Hét

Le groupe de Zhang a conduit une étude exhaustive concernant la difluoroalkylation des acides boroniques aromatiques à l'aide de dérivés bromodifluorométhylés fonctionnalisés. Au cours de ces travaux, deux approches permettant l'introduction de groupements de type CF₂Hét ont été développées. Les premières conditions sont basées sur l'emploi de Ni(NO₃)₂·6H₂O comme catalyseur, de bipyridine comme ligand, et de K₂CO₃. Notons que la réaction est efficace lorsque des dérivés bromés (BrCF₂Hét) sont utilisés, mais qu'elle offre dans certains cas de meilleurs rendements avec leurs analogues chlorés en présence de triphénylphosphine comme ligand du nickel. La seconde est une version pallado-catalysée de cette transformation dans laquelle les acides boroniques riches en électrons conduisent à de meilleurs rendements comparé aux acides boroniques déficitaires en électrons (**tableau 11**, entrées 1-2). Les auteurs proposent pour la réaction pallado-catalysée un mécanisme impliquant la formation du radical CF₂Hét. Ce mécanisme mettrait en jeu une étape

⁹⁶ Y. -L. Xiao, W. -H. Guo, G.-Z. He, Q. Pan, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9909.

⁹⁷ a) Y. -L. Xiao, B. Zhang, Z. Feng, X. Zhang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4822. b) J. -W. Gu, W. -H. Guo, X. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 38.

⁹⁸ G. Ma, W. Wan, Q. Hu, H. Jiang, J. Wang, S. Zhu, J. Hao, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7527.

⁹⁹ H. Jiang, W. Lu, K. Yang, G. Ma, M. Xu, J. Li, J. Yao, W. Wan, H. Deng, S. Wu, S. Zhu, J. Hao, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10084.

d'insertion oxydante radicalaire *via* un intermédiaire de type Pd(I). Une transmétallation entre le complexe de palladium (II) et l'acide boronique, suivie d'une élimination réductrice, formerait le produit désiré (**schéma 35**).

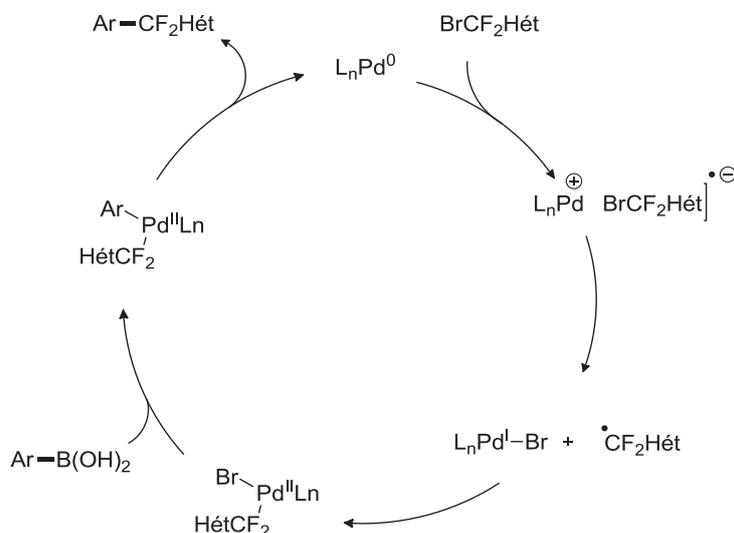


Schéma 35. Mécanisme envisagé par Zhang pour la difluoroalkylation pallado-catalysée d'acides boroniques

Parallèlement aux travaux de Zhang, le groupe de Hao a développé d'autres protocoles basés cette fois sur l'emploi d'une quantité sur-stœchiométrique de cuivre métal en présence de dérivés bromodifluorométhylés. Ils permettent la difluoroalkylation d'acide boroniques aryliques, mais également d'halogénures aryliques et vinyliques avec de bons rendements (**tableau 11**, entrées 3-4).

Actuellement, il n'existe qu'une seule méthode permettant la formation d'une liaison C(sp²)-CF₂Me. Cette méthode a été décrite par Baran¹⁰⁰ et s'applique exclusivement à la difluoroalkylation C-H d'hétérocycles. La réaction utilise le réactif MeCF₂SO₂Na comme source de CF₂Me radicalaire et nécessite la présence d'un initiateur de radicaux, tel que ^tBuOOH, en présence d'APTS et du chlorure de zinc (II) (**schéma 36**). Bien que la difluoroalkylation ait lieu préférentiellement sur le carbone le plus riche en électrons, dans certains cas un mélange de plusieurs régioisomères peut être observé.

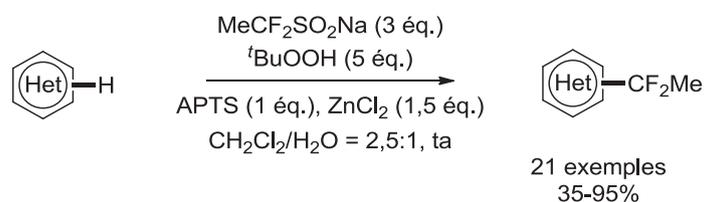


Schéma 36. Introduction du groupement CF₂Me sur des hétérocycles selon la méthode développée par Baran

¹⁰⁰ Q. Zhou, A. Ruffoni, R. Gianatassio, Y. Fujiwara, E. Sella, D. Shabat, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3949.

4. Introduction d'un groupement de type CF₂CH=CH₂, CF₂C≡CR

À notre connaissance, seul le groupe de Zhang a étudié l'incorporation de groupements CF₂-vinyles ou alcynyles sur des dérivés aromatiques ou vinyliques. En 2014, ces auteurs ont décrit la *gem*-difluoroallylation pallado-catalysée d'acides boroniques mettant en jeu des bromures d'allyle difluorés (**schéma 37**, voie A)¹⁰¹. Cette réaction de type Tsuji-Trost est hautement régiosélective puisque le produit d' α -substitution est très majoritairement formé ($\alpha/\beta > 8:1$). Une stratégie complémentaire a été développée employant des acétates *gem*-difluoroallyliques. Celle-ci a été uniquement appliquée à la *gem*-difluoroallylation d'acides boroniques aryliques (**schéma 37**, voie B)¹⁰². Enfin, la *gem*-difluoropropargylation arylique et vinylique d'acides boroniques a également été développée au moyen d'une réaction de couplage pallado-catalysée utilisant des bromures propargyliques (**schéma 37**, voie C)¹⁰³.

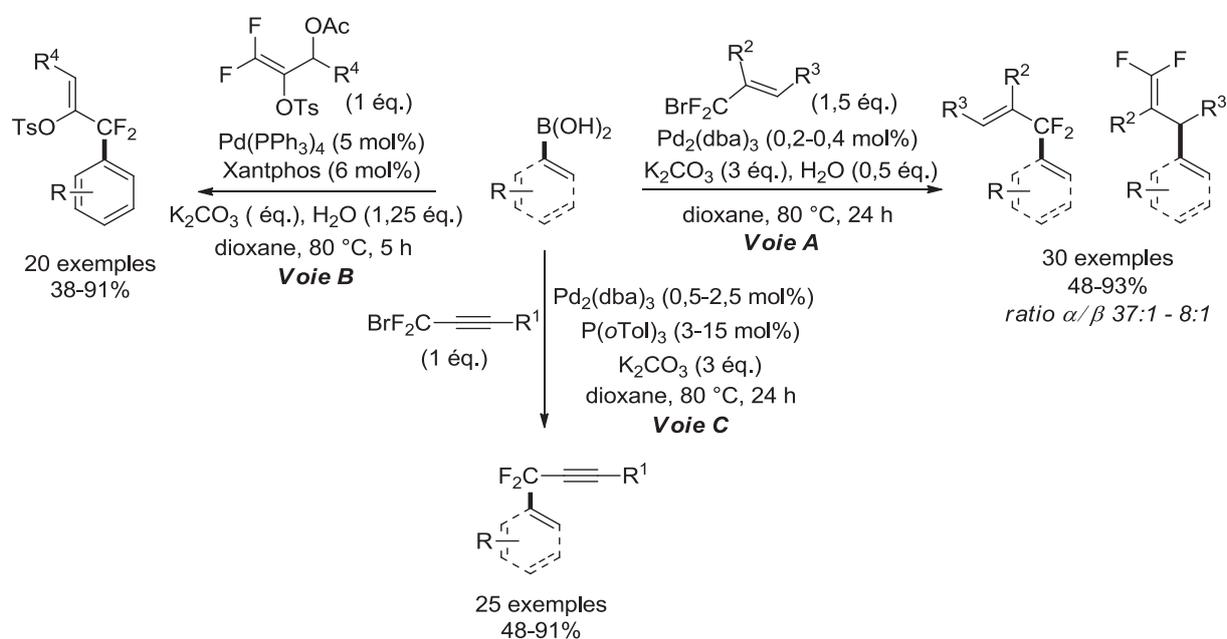


Schéma 37. Difluoroallylation et difluoropropargylation d'acides boroniques développées par Zhang

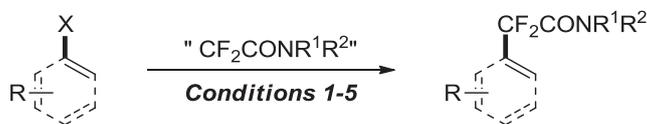
¹⁰¹ Q. -Q. Min, Z. Yin, Z. Feng, W. -H. Guo, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1230.

¹⁰² B. Zhang, X. Zhang, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1238.

¹⁰³ Y. -B. Yu, G. -Z. He, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10457.

5. Introduction d'un groupement de type CF₂CONR₂

Peu de protocoles ont été développés à ce jour pour l'introduction de groupements de type CF₂CONR₂. Cependant, plusieurs avancées récentes ont été faites dans ce domaine (**tableau 12**).



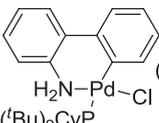
Entrée	Auteurs	X	Conditions	Exemples & rendements
1	Hu ¹⁰⁴	I	ICF ₂ CONR ¹ R ² (1,5 éq.) Cu ⁰ (6 éq.) DMSO, 50 °C, 8 h	20 exemples 10-86%
2	Lu/Shen ¹⁰⁵	B(OH) ₂	ICF ₂ CONEt ₂ (1,5 éq.) Cu ⁰ (6 éq.) DMSO/DMF = 5:1, ta, 12 h	15 exemples 43-65%
3	Zhang ⁸⁷	B(OH) ₂	ICF ₂ CONR ¹ R ² (2 éq.) [Pd(PPh ₃) ₄] (5 mol%), CuI (5 mol%) Xantphos (10 mol%), K ₂ CO ₃ (2 éq.) dioxane, 80 °C, 24 h	5 exemples 56-98%
4	Zhang ⁹⁶	B(OH) ₂	BrCF ₂ COR ¹ R ² (1,5 éq.), K ₂ CO ₃ (2 éq.) Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O (2,5 mol%) bpy (2,5 mol%), PPh ₃ (0-5 mol%) dioxane, 80 °C, 24 h	2 exemples 73-88%
5	Hartwig ¹⁰⁶	Br	 (1-4 mol%) (^t Bu) ₂ CyP TMSCF ₂ CONR ¹ R ² (2 éq.), KF (3 éq.) Toluène/dioxane = 1:1, 100 °C, 30 h	41 exemples 54-95%

Tableau 12. Résumé des diverses méthodes permettant l'introduction d'un groupement CF₂CONR₂ sur des dérivés pré-fonctionnalisés

En 2010, Hu a rapporté la difluoroacétamidation de dérivés iodés aromatiques et vinyliques par des iododifluoroacétamides en présence d'un large excès de cuivre métal (**tableau 12**, entrée 1). Les auteurs proposent pour cette réaction la formation d'un intermédiaire de type [CuCF₂CONR₂] qui jouerait un rôle comparable à celui du complexe [CuCF₃]. Enfin, il est intéressant de noter que lorsqu'elle est appliquée à des dérivés vinyliques, la réaction est stéréospécifique. En 2012, le groupe de Lu et Shen a décrit une stratégie similaire en utilisant des acides boroniques comme produits de départ (**tableau 12**, entrée 2). Au cours de ses travaux concernant l'introduction de groupements de types CF₂PO(OEt)₂ et CF₂Hét, Zhang s'est également intéressé à la difluoroacétamidation d'acides boroniques (**tableau 12**, entrées 3-4).

¹⁰⁴ J. Zhu, W. Zhang, L. Zhang, J. Liu, J. Zheng, J. Hu, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5505.

¹⁰⁵ Q. Qi, Q. Shen, L. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6548.

¹⁰⁶ S. Ge, S. I. Arlow, M. G. Mormino, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14401.

Enfin, Hartwig a développé en 2014 une voie de synthèse générale pour la difluoroacétamidation arylique. Ses conditions mettent en jeu une source de fluorure tel que KF, des réactifs de type $\text{TMSCF}_2\text{CONR}_2$, ainsi qu'une quantité catalytique d'un pré-catalyseur palladié (**tableau 12**, entrée 5).

Plus rares sont les méthodes de difluoroacétamidation C-H. Les premiers exemples ont été décrits en 2014 par le groupe de Besset et de Poisson¹⁰⁷. Malheureusement, ces conditions délivrent les composés difluoroalkylés avec des rendements modestes (**schéma 38**).

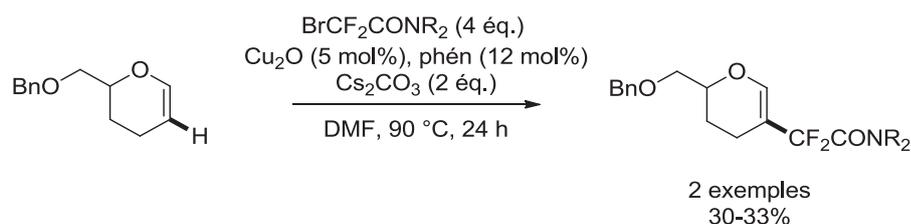


Schéma 38. Premiers exemples de difluoroamidification C-H décrits par Besset et Poisson

La même année, le groupe de Liu¹⁰⁸ a rapporté une réaction photocatalysée permettant d'introduire un groupement difluoroacétamide sur des dérivés hétérocycliques. La réaction nécessite la présence d'un photocatalyseur tel que le complexe *fac*-[Ir(ppy)₃], de l'acétate de potassium et un réactif de type $\text{BrCF}_2\text{CONR}_2$ (**schéma 39**). Les auteurs suggèrent qu'un radical CF_2CONR_2 soit impliqué dans cette transformation.

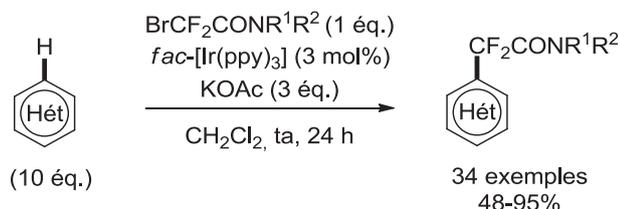


Schéma 39. Méthode d'introduction d'un groupement de type CF_2CONR_2 développée par Liu

En 2015, Buchwald et Shi¹⁰⁹ ont développé une réaction de difluoroalkylation C-H intramoléculaire pallado-catalysée permettant d'accéder à des oxindoles difluorométhylés à partir de chlorodifluoroacétanilides (**schéma 40**). Cette transformation catalytique en palladium requiert l'emploi de la BrettPhos comme ligand.

¹⁰⁷ M. -C. Belhomme, D. Dru, H. -Y. Xiong, D. Cahard, T. Besset, T. Poisson, X. Pannecoucke, *Synthesis* **2014**, 1859.

¹⁰⁸ L. Wang, X.-J. Wei, W.-L. Jia, J.-J. Zhong, L.-Z. Wu, Q. Liu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5842.

¹⁰⁹ S.-L. Shi, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1646.

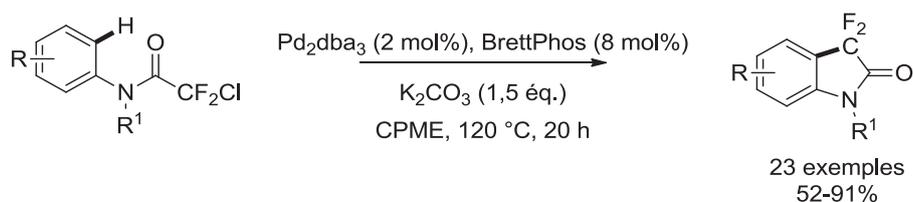


Schéma 40. Difluoroalkylation C-H intramolécule formant des oxindoles difluorométhylés développée par Buchwald et Shi

D'un point de vue mécanistique, l'insertion oxydante du dérivé chloré conduirait à la formation d'un difluoroacétamide de palladium (II). La palladation électrophile de l'aromatique suivie d'une déprotonation générerait un palladacycle à 6 chaînons, lequel après élimination réductrice délivrerait l'oxindole correspondant et régénérerait le palladium (0) (**schéma 35**).

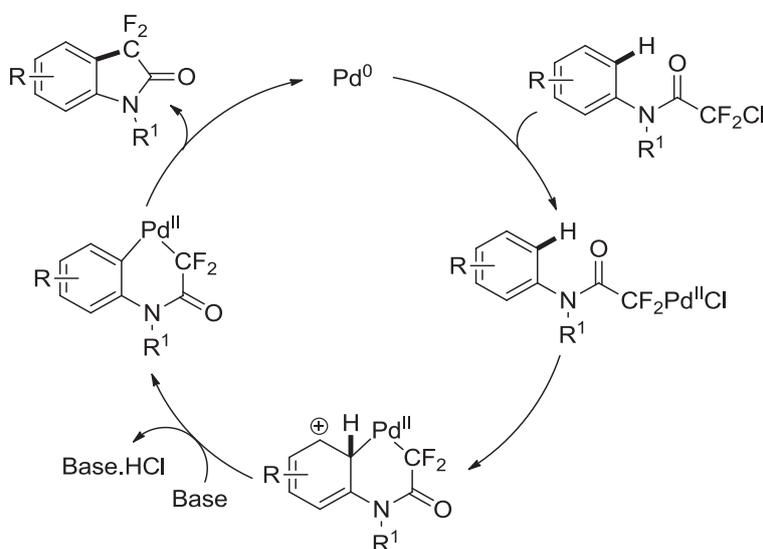


Schéma 41. Mécanisme proposé par Buchwald et Shi pour la difluoroalkylation C-H intramolécule

6. Introduction d'un groupement de type CF₂CO₂R

Comparativement aux autres groupements difluorométhylés, les protocoles permettant d'incorporer le groupement CF₂CO₂R ont largement été étudiés de par le fait que le réactif de départ (BrCF₂CO₂Et) est commercialement disponible et peu onéreux. De plus, le groupement ester permet de nombreuses modulations structurales, ce qui rend ce réactif très attrayant sur le plan synthétique.

À partir des années 80, plusieurs groupes ont développé des réactions capables de former une liaison Csp²-CF₂CO₂R à partir de dérivés halogénés aromatiques ou vinyliques, et ce principalement *via* la formation du complexe de cuivre [CuCF₂CO₂R]. Kobayashi fût le premier à étudier cette transformation en présence d'un excès de cuivre métal et de ICF₂CO₂Me (**tableau 13**, entrée 1). Dans la continuité de ses travaux, Kumadaki et Ashwood ont indépendamment décrit des réactions similaires permettant respectivement la difluoroalkylation de dérivés aryles/vinyliques et de dérivés pyridiniques en présence d'une quantité sur-stœchiométrique de cuivre (0) (**tableau 13**,

entrées 2-3). Notons que ces réactions se sont montrées stéréospécifiques lors de la difluoroalkylation d'oléfines substituées.

En 2011, le groupe d'Amii a rapporté la difluorométhylation de dérivés aryliques iodés utilisant une combinaison $\text{TMSCF}_2\text{CO}_2\text{Et}/\text{KF}$ en présence d'une quantité stœchiométrique de cuivre (I). L'année suivante, le même groupe a étendu cette méthodologie à la difluoroalkylation de pyridines en utilisant des conditions similaires (**tableau 13**, entrée 4). Subséquemment, le groupe de Lu et Shen a étudié la difluoroalkylation d'acides boroniques aromatiques en employant des quantités équimolaires de cuivre (0) et de $\text{ICF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (**tableau 13**, entrée 5). Malgré le fait que seulement trois exemples ont été décrits, il s'agit de la première méthode de difluorométhylation d'acides boroniques. Comme nous l'avons vu précédemment, Zhang a également étudié l'incorporation de divers groupements CF_2R sur des acides boroniques. Lors de ces études, il s'est aussi intéressé à l'introduction du groupement $\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ au moyen d'une catalyse au palladium ou au nickel (**tableau 13**, entrées 6-7). En 2013, le groupe de Yang a réalisé la difluorométhylation pallado-catalysée d'hétérocycles iodés tels que des quinolones et des thiochromones en présence d'un excès de réactif difluoré et de cuivre (0) (**tableau 13**, entrée 8). D'un point de vue mécanistique, le cuivre joue ici un double rôle : Il permet tout d'abord de réduire le palladium (II) en palladium (0), lequel subit l'addition oxydante du dérivé halogéné. Le cuivre métal permet aussi de former le complexe $[\text{CuCF}_2\text{CO}_2\text{Et}]$, lequel sera engagé dans une réaction de transmétallation avec le complexe organopalladié. Enfin, une élimination réductrice conduit à la formation du composé désiré (**schéma 42**).

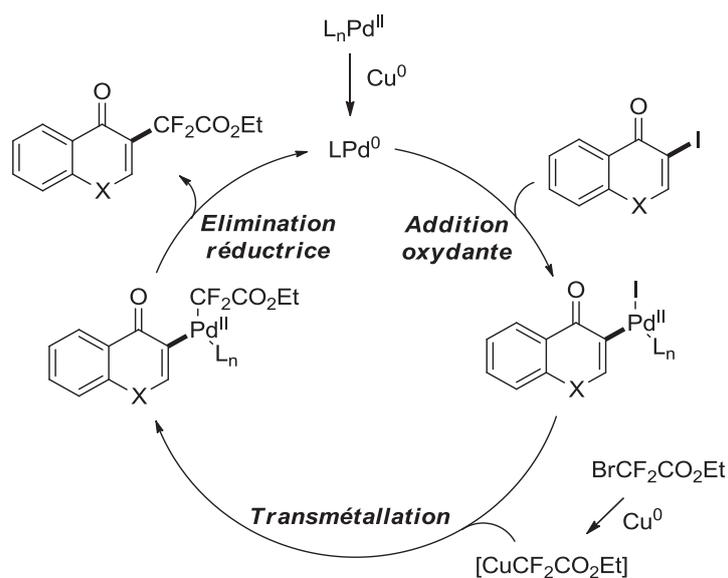
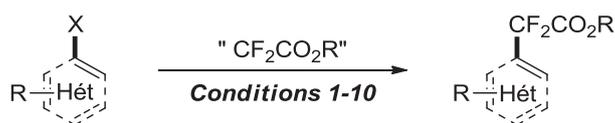


Schéma 42. Mécanisme proposé pour la difluoroalkylation des quinolones développée par Yang



Entrée	Auteurs	X	Conditions	Exemples & rendements
1	Kobayashi ¹¹⁰	I, Br	ICF ₂ CO ₂ Et (3 éq.) Cu ⁰ (excès) DMSO, ta-60 °C, 10 min - 15 h	10 exemples 37-88%
2	Kumadaki ¹¹¹	I	BrCF ₂ CO ₂ Et (1 éq.) Cu ⁰ (2,8 éq.) DMSO, 55 °C, 5-30 h	8 exemples 21-69%
3	Ashwood ¹¹²	I, Br	BrCF ₂ CO ₂ Et (1,1 éq.) Cu ⁰ (2,3 éq.) DMSO, 50 °C, 2 h	13 exemples 38-85%
4	Amii ¹¹³	I, Br	TMSCF ₂ CO ₂ Et (1,2 éq.) CuI (1 éq.), KF (1,2 éq.) DMSO, 60 °C, 15 h	11 exemples 29-88%
5	Lu/Shen ¹⁰⁵	B(OH) ₂	ICF ₂ CO ₂ Et (1 éq.) Cu ⁰ (1 éq.) DMSO/DMF = 5:1, ta, 12 h	3 exemples 40-44%
6	Zhang ⁸⁷	B(OH) ₂	BrCF ₂ CO ₂ Et (2 éq.) [Pd(PPh ₃) ₄] (5 mol %), CuI (5 mol %) Xantphos (10 mol %), K ₂ CO ₃ (4 éq.) dioxane, 80 °C, 24 h	16 exemples 57-95%
7	Zhang ⁹⁶	B(OH) ₂	BrCF ₂ CO ₂ Et (1 éq.), K ₂ CO ₃ (2 éq.) Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O (2,5 mol %) bpy (2,5 mol %) dioxane, 60 °C, 24 h	13 exemples 56-95%
8	Yang ¹¹⁴	I	BrCF ₂ CO ₂ Et (2 éq.) Pd(dppf)Cl ₂ (5 mol %), Cu ⁰ (4 éq.) DMSO, 60 °C, 2-12 h	20 exemples 40-91%
9	Schwaebe ¹¹⁵	ZrCp ₂ Cl	BrCF ₂ CO ₂ iPr (1.5 éq.) Ni(PPh ₃) ₄ (5 mol %) THF, ta, 1 h	7 exemples 24-65%
10	Inoue ¹¹⁶	ZnCl.TMEDA	BrCF ₂ CO ₂ Et (1 éq.) CoCl ₂ (5 mol %) THF, ta, 24 h	18 exemples 50-79%

Tableau 13. Résumé des méthodes permettant l'introduction d'un groupement CF₂CO₂R sur des dérivés pré-fonctionnalisés

¹¹⁰ T. Taguchi, O. Kitagawa, T. Morikawa, T. Nishiwaki, H. Uehara, H. Endo, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6103.

¹¹¹ K. Sato, K. Ryuichi, A. Fumikata, M. Omote, A. Ando, I. Kumadaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47, 1013.

¹¹² M. S. Ashwood, I. F. Cotrell, C. J. Cowden, D. J. Wallace, A. J. Davies, D. J. Kennedy, U. H. Dolling, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9271.

¹¹³ a) K. Fujikawa, Y. Fujioka, A. Kobayashi, H. Amii, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5560. b) K. Fujikawa, A. Kobayashi, H. Amii, *Synthesis* **2012**, 3015.

¹¹⁴ X. Han, Z. Yue, X. Zhang, Q. He, C. Yang, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4850.

¹¹⁵ M. K. Schwaebe, J. R. McCarthy, J. P. Whitten, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 791.

¹¹⁶ K. Araki, M. Inoue, *Tetrahedron* **2013**, 69, 3913.

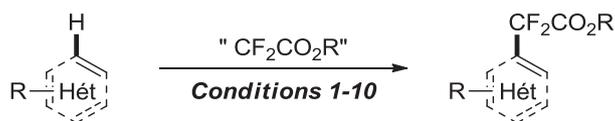
En 2000, Schwaebe a décrit l'incorporation stéréospécifique du groupement $\text{CF}_2\text{CO}_2i\text{Pr}$ sur des chlorures de vinylzirconocènes avec des rendements modestes (**tableau 13**, entrée 9). Lors de cette transformation catalysée au nickel, les auteurs utilisent le bromodifluoroacétate d'isopropyle ($\text{BrCF}_2\text{CO}_2i\text{Pr}$) afin de créer un encombrement stérique protégeant la fonction ester d'une éventuelle addition de l'organométallique. En effet, de faibles rendements sont observés lorsque l'ester d'éthyle est utilisé.

Enfin, le groupe d'Inoue a réalisé la difluoroacétylation d'organozinciques aryliques par le $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$, à l'aide d'une catalyse au chlorure de cobalt (II) et du ligand *trans*-1,2-bis(diméthylaminocyclohexane). Malheureusement, les dérivés zinciques proviennent des organomagnésiens correspondants, limitant ainsi le nombre de groupes fonctionnels compatibles.

Comme énoncé précédemment, les fonctionnalisations directes sont plus attrayantes d'un point de vue économique. Des avancées notables ont récemment été faites dans la mise au point de méthodes d'introduction directe de groupement de type $\text{CF}_2\text{CO}_2\text{R}$ (**tableau 14**). En 2001, Chen et son groupe proposent un premier protocole basé sur l'emploi du dithionite de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) et de $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (**tableau 14**, entrée 1).

En 2004, le groupe de Fuchigami a décrit la difluoroacétylation d'hétérocycles à 5 chaînons et de dérivés vinyliques riches en électrons tels que les éthers d'énols. La réaction s'effectue sous irradiation UV et nécessite l'usage du dérivé sélénié $\text{PhSeCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$, de collidine, et de diphényl disélénium (**tableau 14**, entrée 2). De manière générale, des rendements modestes sont observés et l'emploi d'un fort excès de produit de départ est nécessaire. En 2011, Yamakawa et son équipe ont utilisé le réactif de Fenton (combinaison de dérivés de Fer (II) et d'eau oxygénée) pour introduire un groupement $\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ sur des aromatiques et des hétérocycles tels que des pyrroles, des benzofuranes, et des pyrazoles (**tableau 14**, entrée 3).

Enfin, des procédés photocatalytiques ont également été publiés. Ces conditions permettent la formation du radical $\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Et}$, lequel est capable de s'additionner sur des dérivés aromatiques ou vinyliques. Le groupe de Yu et Zhang a développé la β -difluoroalkylation d'énamides en présence du complexe $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6]$ et d'une activation lumineuse visible (**tableau 14**, entrée 4). Des approches similaires ont par la suite été respectivement décrites par les groupes de Qing et de Cho, lesquelles permettent d'introduire le fragment $\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ sur des aromatiques et des hétéroaromatiques *via* l'usage de complexes de ruthénium ou d'iridium (**tableau 14**, entrées 5-6). Notons que comme lors de la trifluorométhylation radicalaire d'aryles, le groupe de Cho observe la formation dans certains cas de plusieurs régioisomères aryliques difluorométhylés.



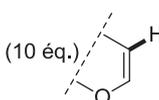
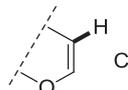
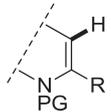
Entrée	Auteurs	Conditions	Exemples
1	Chen ¹¹⁷	Ar-H (2 éq.) NaHCO ₃ (1,5 éq.) ClCF ₂ CO ₂ Et (1 éq.), Na ₂ S ₂ O ₄ (1,5 éq.) DMSO, 70-75 °C, 8-10 h	2 exemples 40-45%
2	Fuchigami ¹¹⁸	 (10 éq.) PhSeCF ₂ CO ₂ Et (1 éq.) collidine (5 éq.), (PhSe) ₂ (1 éq.) CH ₂ Cl ₂ , ta, 30 min, hv	8 exemples 34-70%
3	Yamakawa ¹¹⁹	BrCF ₂ CO ₂ Et (3 éq.) Cp ₂ Fe (10 mol%), H ₂ O ₂ (2 éq.) DMSO, ta, 3-12 h	19 exemples 14-88%
4	Zhang/Yu ⁷²	BrCF ₂ CO ₂ Et (1,2 éq.), Na ₂ HPO ₄ (2 éq.) [Ir(ppy) ₂ (dtbbpy)PF ₆] (1 mol%) MeCN, ta, 24 h, hv	3 exemples 75-85%
5	Qing ¹²⁰	BrCF ₂ CO ₂ Et (2 éq.), 4,N,N-triméthylaniline (1 éq.) [Ru(phen) ₃ Cl ₂] (1 mol%) DMSO, ta, 2 h, hv	21 exemples 26-92%
6	Cho ¹²¹	BrCF ₂ CO ₂ Et (2 éq.), tBuOK ou Et ₃ N ou K ₃ PO ₄ (2 éq.) <i>fac</i> -[Ir(ppy) ₃] (1-3 mol%) DMF, ta, 16-24 h, 7W LED bleue	17 exemples 65-96%
7	Poisson/Pannecoucke ^{122a}	 BrCF ₂ CO ₂ Et (4-8 éq.), K ₂ CO ₃ (2 éq.) Cu(PF ₆) ₂ .[MeCN] ₄ (10 mol%), phén. (12 mol%) DMF, 80-110 °C, 18-30 h	16 exemples 39-73%
8	Pannecoucke / Gillaizeau ^{122b}	 BrCF ₂ CO ₂ Et (4 éq.), K ₂ CO ₃ (2 éq.) Cu ₂ O (10 mol%), phén. (12 mol%) MeCN, 80 °C, 6-80 h	17 exemples 22-91%
9	Poisson/Pannecoucke ^{122c}	BrCF ₂ CO ₂ Et (8 éq.), K ₂ CO ₃ (2 éq.) CuI (10 mol%), phén. (12 mol%) DMF, 80 °C, 20 h	16 exemples 36-70%
10	Poisson/Pannecoucke ^{122d}	BrCF ₂ CO ₂ Et (8 éq.), K ₂ CO ₃ (2 éq.) Cu ₂ O (10 mol%), 3,4,7,8-tetraméthylphén. (12 mol%) DMF, 80 °C, 16 h	17 exemples 18-79%
11	Zhang ¹²³	BrCF ₂ CO ₂ Et (2 éq.), K ₂ CO ₃ (2 éq.) [PdCl ₂ (MeCN) ₂] (10 mol%), Xantphos (20 mol%) dioxane, 80 °C, 24 h	7 exemples 54-87%

Tableau 14. Résumé des méthodes permettant l'introduction via fonctionnalisation C-H d'un groupement CF₂CO₂R

¹¹⁷ X. -T. Huang, Z. -Y. Long, Q. -Y. Chen, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *111*, 107.

¹¹⁸ a) S. Murakami, H. Ishii, T. Fuchigami, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 609. b) S. Murakami, H. Ishii, T. Tajima, T. Fuchigami, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3761.

¹¹⁹ Y. Ohtsuka, T. Yamakawa, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2323.

¹²⁰ Q. Lin, L. Chu, F. -L. Qing, *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 885.

¹²¹ J. Jung, E. Kim, Y. You, E. J. Cho, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2741.

¹²² a) M.-C. Belhomme, T. Poisson, X. Pannecoucke, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3428. b) G. Caillot, J. Dufour, M.-C. Belhomme, T. Poisson, L. Grimaud, X. Pannecoucke, I. Gillaizeau, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5887. c) M.-C. Belhomme, T. Poisson, X. Pannecoucke, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7205. d) M.-C. Belhomme, A. Bayle, T. Poisson, X. Pannecoucke, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1719.

¹²³ Z. Feng, Q.-Q. Min, H.-Y. Zhao, J.-W. Gu, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1270.

Dernièrement, le groupe de Poisson et de Pannecoucke a fortement contribué à l'avancée de cette chimie. En 2013, ce groupe a décrit l'éthoxycarbonyldifluorométhylation de dihydropyranes ainsi que de dérivés glucosidiques en présence d'un sel de cuivre (I) et de phénanthroline comme ligand avec des rendements toutefois modérés (**tableau 14**, entrée 7). L'année d'après, en collaboration avec le groupe de Gillaizeau, le champ d'application de cette méthodologie a été étendu aux énamides (**tableau 14**, entrée 8). Concernant le mécanisme, les auteurs proposent un cycle catalytique de type Cu^I/Cu^{III} basé sur des expériences voltamétriques et des analyses de spectroscopie de masse. Notons qu'un intermédiaire clé de ce cycle catalytique, de type vinylcuivre (I), a été détecté lors des analyses de spectroscopie de masse (**schéma 43**). La première étape consisterait en la chélation du cuivre sur la double liaison de l'énamide, permettant ainsi la cupration de cette dernière. Le complexe de cuivre (I) résultant subirait une addition oxydante du dérivé bromé générant ainsi un complexe de cuivre (III) lequel, après élimination réductrice, délivrerait le produit de couplage (**schéma 43**).

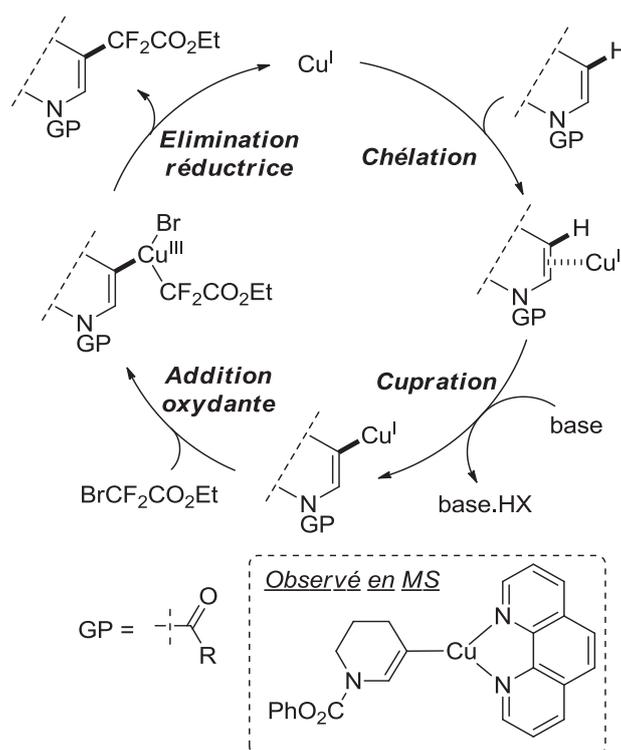


Schéma 43. Mécanisme proposé par Pannecoucke et Gillaizeau pour la difluoroalkylation d'énamides

Dans la continuité de leurs travaux, le groupe de Pannecoucke a mis au point des protocoles permettant la difluoroalkylation efficace de dérivés furaniques en présence d'un sel de cuivre (I) et de phénanthroline (**tableau 14**, entrée 9). Les auteurs ont également exploré la possibilité d'introduire le groupement CF₂CO₂Et sur des dérivés aromatiques enrichis en électrons (**tableau 14**,

entrée 10) et ont, comme d'autres équipes auparavant, observé dans leurs conditions la formation de plusieurs régioisomères.

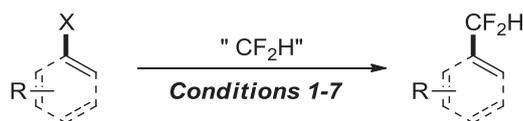
Plus récemment, le groupe de Zhang, inspiré des travaux de Reutrakul (cf **schéma 33**, p.42), a développé une réaction pallado-catalysée de type Heck permettant d'introduire des groupements difluorométhylés et perfluoroalkylés sur des alcènes (**tableau 14**, entrée 11).

7. Introduction d'un groupement de type CF₂H

L'introduction d'un groupement de type CF₂H sur des molécules cibles est devenue un enjeu majeur depuis la découverte des divers intérêts biologiques que ce dernier présente. En effet, il s'est avéré être un biosostère des fonctions alcools et des fonctions thiols. Ainsi, il est naturellement attrayant pour la conception de nouveaux pharmacophores. Malgré le fait qu'il soit possible d'introduire ce groupement par voie indirecte *via* désulfonation ou décarboxylation des groupements fluorés CF₂SO₂Ph ou CF₂CO₂Et, des études récentes ont porté sur l'incorporation directe de la fonction CF₂H à partir de substrats pré-fonctionnalisés.

Un premier exemple a été décrit par le groupe d'Hartwig en 2012. Lors de cette étude, la difluoroalkylation de dérivés aryliques et vinyliques a été réalisée en présence d'une quantité stœchiométrique d'iodure de cuivre (I) et de la combinaison des réactifs TMSCF₂H/CsF (**tableau 15**, entrée 1). Notons que la réaction est limitée aux dérivés riches en électrons. En effet, dans les conditions réactionnelles, la déhalogénéation des composés portant des groupes électroattracteurs est observée. Enfin, notons que la difluorométhylation des composés vinyliques s'effectue avec rétention de la configuration et qu'un mécanisme de type Cu^I/Cu^{III} est envisagé. La même année, l'équipe de Prakash a développé une stratégie similaire permettant l'incorporation du groupement CF₂H sur des dérivés aromatiques, hétéroaromatiques et vinyliques en utilisant un sel de cuivre (I) et le réactif *n*Bu₃SnCF₂H (**tableau 15**, entrée 2). Tout comme les conditions décrites par Hartwig, la réaction est stéréospécifique vis-à-vis des dérivés vinyliques.

Dans la continuité de ces travaux, le groupe de Liu a réalisé la difluoroalkylation décarboxylante d'acides cinnamiques, conduisant à la formation stéréosélective de dérivés vinyliques difluorométhylés avec cependant des rendements modérés (**tableau 15**, entrée 3). Par la suite, le groupe de Gooßen a introduit le groupement CF₂H sur des aromatiques *via* une réaction de type Sandmeyer similaire à celle développée pour la trifluorométhylation arylique¹¹ (cf **schéma 16**, p.20). D'un point de vue mécanistique, les auteurs proposent un processus radicalaire mettant en jeu la formation d'un complexe cuivré de type [CuCF₂H] (**tableau 15**, entrée 4).



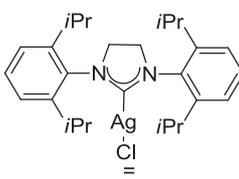
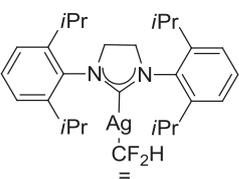
Entrée	Auteurs	X	Conditions	Exemples
1	Hartwig ¹²⁴	I	TMSCF ₂ H (5 éq.), CsF (3 éq.) CuI (1 éq.) NMP, 120 °C, 24 h	18 exemples 30-91%
2	Prakash ¹²⁵	I	nBu ₃ SnCF ₂ H (2-3 éq.), KF (3 éq.) CuI (1,3 éq.) DMA, 100-120 °C, 24 h	26 exemples 32-85%
3	Liu ⁶⁶	COOH	Zn(SO ₂ CF ₂ H) (3 éq.), tBuOOH (5 éq.) FeSO ₄ ·7H ₂ O (10 mol%) CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O = 2,5:1, 50 °C, 6-22 h	5 exemples 35-68% E/Z = 95:5 - 99:1
4	Gooßen ¹²⁶	N ₂ ⁺	TMSCF ₂ H (2,5 éq.) CuSCN (1 éq.), CsF (3 éq.) DMF, 40 °C --> ta, 12 h Via [CuCF ₂ H]	26 exemples 38-86%
5	Shen ¹²⁷	I, Br	 TMSCF ₂ H (2-2,4 éq.) Pd ₂ dba ₃ (5-28 mol%) dppf (10-40 mol%) ^t BuONa (2 éq.) dioxane ou toluène 80 °C, 4-48 h (SIPr)AgCl (20-40 mol%)	29 exemples 58-96%
6	Shen ¹²⁸	Br, OTf, ONf, OTs	 [(Pd(cinnamyl)Cl) ₂] (0,5-5 mol%) dppf (2-20 mol%) KBr (0-2 éq.) dioxane, 40-80 °C, 24 h (SIPr)AgCF ₂ H (1-1,2 éq.)	42 exemples 37-99%

Tableau 15. Résumé des méthodes permettant l'introduction d'un groupement CF₂H sur des substrats pré-fonctionnalisés

Dernièrement, le groupe de Shen a étudié la difluorométhylation d'halogénures d'aryles bi-catalysée par un carbène d'argent (I) et une source de palladium (0) en présence du ligand dppf, de TMSCF₂H et de ^tBuONa (**tableau 15**, entrée 5). Pour cette transformation, les auteurs proposent le mécanisme suivant : L'espèce Ag(I)-CF₂H formée par réaction entre le complexe Ag(I)-X et le TMSCF₂H subirait une réaction de transmétallation avec le complexe de palladium (II) issu de l'addition oxydante du composé bromé sur le palladium, permettant ainsi la formation du complexe Ar-Pd(II)-CF₂H et la régénération d'Ag(I)-X. Enfin, une élimination réductrice délivrerait le produit difluorométhylé escompté (**schéma 44**).

¹²⁴ P. S. Fier, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5524.

¹²⁵ G. K. S. Prakash, S. K. Ganesh, J.-P. Jones, A. Kulkarni, K. Masood, J. K. Swabeck, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12090.

¹²⁶ C. Matheis, K. Jouvin, L. J. Gooßen, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5984.

¹²⁷ Y. Gu, X. Leng, Q. Shen, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5405.

¹²⁸ D. Chang, Y. Gu, Q. Shen, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 6074.

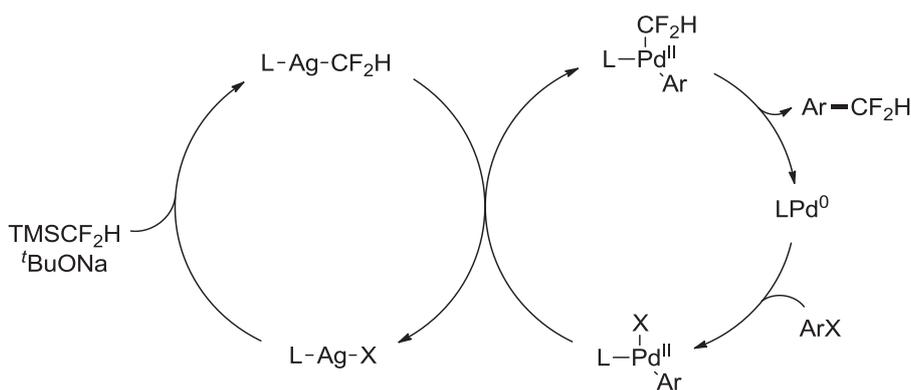


Schéma 44. Mécanisme proposé par Shen pour la difluorométhylation bi-catalysée Ag/Pd

En 2015, ce même groupe a étendu cette méthodologie à la difluorométhylation pallado-catalysée de divers dérivés vinyliques pré-fonctionnalisés en utilisant le réactif (SIPr)AgCF₂H ainsi que le dppf comme ligand (**tableau 15**, entrée 6). Une rétention totale de la stéréosélectivité de la double liaison est observée lors de la difluorométhylation, écartant la possibilité d'un mécanisme radicalaire.

Lors de ce chapitre nous avons constaté que les récentes avancées dans le domaine des réactions de fluoroalkylation C-(sp²) ont été réalisées ces cinq dernières années grâce à l'apparition de nouveaux réactifs peu coûteux et facilement manipulables permettant le développement de méthodes performantes. Par exemple, la trifluorométhylation a connu un nouvel essor, grâce notamment à l'apparition des iodes hypervalents de Togni. Cependant, suite à la commercialisation de nombreux bromures difluorométhylés, une attention particulière a été dévouée à la difluoroalkylation. Ces divers procédés exclusivement axés sur la fluoroalkylation de doubles liaisons C=C reposent sur l'emploi de métaux de transition, notamment le palladium et le cuivre. Dans ce contexte, le développement de méthodes de fluoroalkylation C-H d'hydrazones nous semblait envisageable. De par leur réactivité et les diverses modifications structurales qu'elles permettent, lesquelles seront discutées dans le chapitre suivant, les hydrazones pouvaient s'avérer être d'excellentes candidates aux réactions de fluoroalkylation avec des perspectives synthétiques intéressantes.

Chapitre 2 : La chimie des hydrazones

Les hydrazones sont des composés très faciles d'accès et très utiles en synthèse organique. Elles permettent et peuvent participer à un grand nombre de réactions, notamment des réactions d'addition radicalaire, nucléophile ou électrophile. Elles ont un rôle important en synthèse hétérocyclique comme précurseurs de nombreux hétérocycles azotés (on peut citer la synthèse de Fischer-indole), mais sont également très utiles pour l'interconversion de groupes fonctionnels, en particulier pour la conversion d'aldéhydes en hydrazines, amines, ou nitriles^{2,3}. De plus, les hydrazones présentent un intérêt biologique certain puisqu'elles ont montré des activités biologiques en tant qu'antimicrobiens, anti-inflammatoires, anti-cancéreux, etc.¹²⁹

I. Généralités portant sur la chimie des hydrazones

Compte tenu de la très vaste littérature relative à la chimie des hydrazones, on se limitera ici à quelques généralités concernant notamment les hydrazones *N,N*-dialkylées (ou diarylées), sujet principal de notre étude.

1. Synthèse

La méthode la plus fréquemment utilisée pour la synthèse des hydrazones consiste à condenser une hydrazine sur un aldéhyde ou une cétone. Facile à mettre en œuvre, la réaction s'effectue à température ambiante pour les hydrazones d'aldéhydes. Néanmoins, des températures plus hautes ainsi que l'emploi d'acides de Brønsted sont souvent requis pour la synthèse d'hydrazones de cétones. Cette méthode permet d'obtenir des hydrazones mono- ou *N,N*-disubstituées (schéma 39).

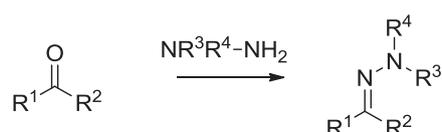


Schéma 45. Synthèse conventionnelle d'hydrazones

Le couplage de Japp-Klingemann est quant à lui préférable pour ce qui concerne la préparation des α -cétohydrazones difficilement accessibles par condensation, en raison de la mise en jeu de substrats dicarbonylés (schéma 40).

¹²⁹ a) G. Verma, A. Marella, M. Shaquiquzaman, M. Akhtar, M. R. Ali, M. M. Alam, *J. Pharm. Bioallied Sci.* **2014**, *6*, 69. b) V. J. Negi, A. K. Sharma, J. S. Negi, V. Ram, *Int. J. Pharm. Chem.* **2012**, *4*, 100.

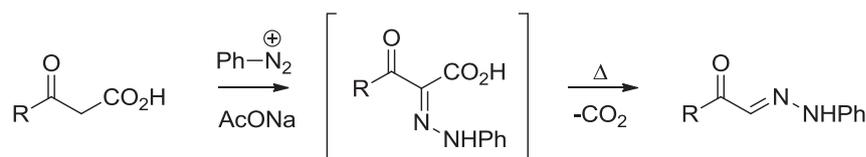


Schéma 46. Réaction de Japp-Klingemann

2. Propriétés & Réactivité

De par leur structure, les hydrazones possèdent des propriétés ambivalentes qui confèrent à la fois un caractère électrophile et nucléophile au carbone azométhine. La double liaison C=N, fortement polarisée, engendre un caractère électrophile comparable à celui des imines. Cependant, le doublet non liant de l'atome d'azote terminal induit un caractère nucléophile par effet mésomère (renversement de polarité, ou effet umpolung) (**figure 9**)³.

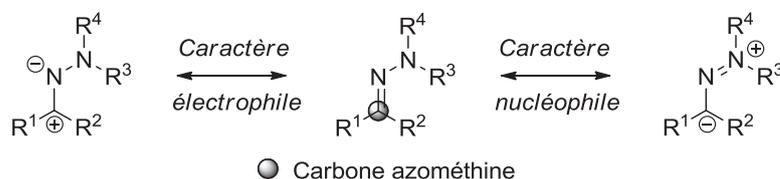


Figure 9. Propriétés électroniques des hydrazones

De plus, en tant qu'équivalents synthétiques de cétones, les hydrazones possèdent des propriétés similaires, telles que la présence de protons acides en position alpha. Ainsi, les hydrazones peuvent être impliquées dans des réactions électrophiles, nucléophiles, radicalaires, de fonctionnalisation C-H, d'hydrolyse et de réduction (accès à l'hydrazine ou à l'amine correspondante)³ (**figure 10**).

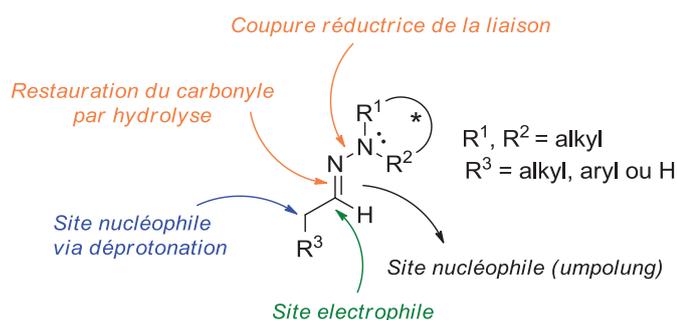


Figure 10. Réactivité des N,N-dialkylhydrazones

Les hydrazones α,β -insaturées détiennent les réactivités précédemment citées mais ne sont pas limitées à celles-ci. Elles peuvent participer à des réactions d'addition 1,4 d'électrophiles ainsi qu'à des réactions d'hétéro-Diels-Alder (**figure 11**).

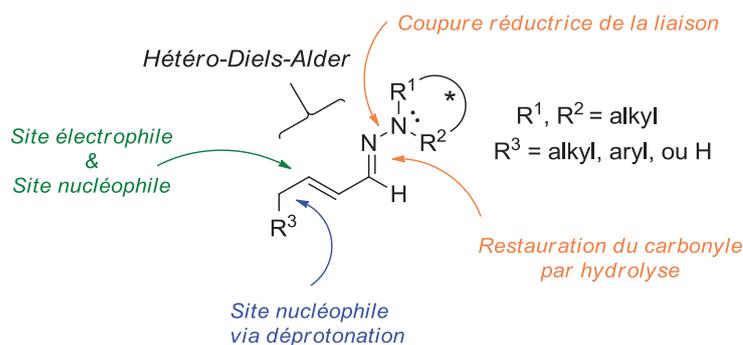


Figure 11. Réactivité des hydrazones α,β -insaturées

Les hydrazones sont principalement utilisées comme intermédiaires réactionnels en synthèse organique et permettent l'incorporation de nouvelles fonctions chimiques.

Réactivité vis-à-vis de nucléophiles

Une multitude de réactions exploitant le caractère électrophile des hydrazones sont recensées dans la littérature³. Cette réactivité a surtout été utilisée pour l'addition stéréosélective de diverses espèces organométalliques, tel que des organolithiens ou organomagnésiens, par emploi d'hydrazones chirales dérivées de la SAMP ou de la RAMP³. L'accès à des amines énantiopures est ensuite envisageable par coupure réductrice de la liaison N-N des hydrazines obtenues. Ceci a été notamment illustré par Enders lors d'une étude visant à additionner des organolithiens sur l'hydrazone du trifluoroacétaldéhyde¹³⁰ (Schéma 47). Notons que la réaction est défavorisée lorsque des organolithiens aryliques sont utilisés, conduisant ainsi à des rendements faibles. Enfin, l'iodure de samarium (II) permet, par coupure réductrice des hydrazines activées, l'obtention d'amines α -trifluorométhylées énantiomériquement enrichies (schéma 47).

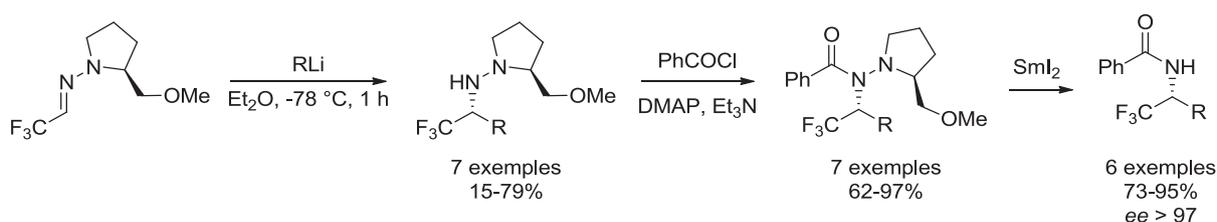


Schéma 47. Addition d'organométalliques sur une hydrazone dérivée de la SAMP

Réactivité vis-à-vis d'électrophiles

Les hydrazones d'aldéhydes N,N-disubstituées sont susceptibles d'exprimer le caractère nucléophile du carbone azométhine en présence d'espèces électrophiles très réactives, telles que des oléfines activées, des espèces iminium, des isocyanates, ou des chlorures d'acyle. Au cours de ces

¹³⁰ D. Enders, K. Fanabiki, *Org. Lett.* **2001**, *10*, 1575.

réactions, la fonction azométhine est restaurée *via* une étape de déprotonation. Ceci rend la fonctionnalisation de ce type d'hydrazone relativement facile.

Par exemple, en 1992 le groupe de Lassaletta^{131a} a décrit l'addition nucléophile d'hydrazones du formaldéhyde sur des nitrooléfines. Notons que cette transformation ne nécessite aucune activation particulière. Plus tard, cette réaction sera appliquée aux SAMP-hydrazones, conduisant ainsi à la formation diastéréosélective de β -nitrohydrazones^{131b}. La réaction fournit les produits désirés avec d'excellents rendements et d'excellents excès diastéréoisomériques (**schéma 48**, Eq 1).

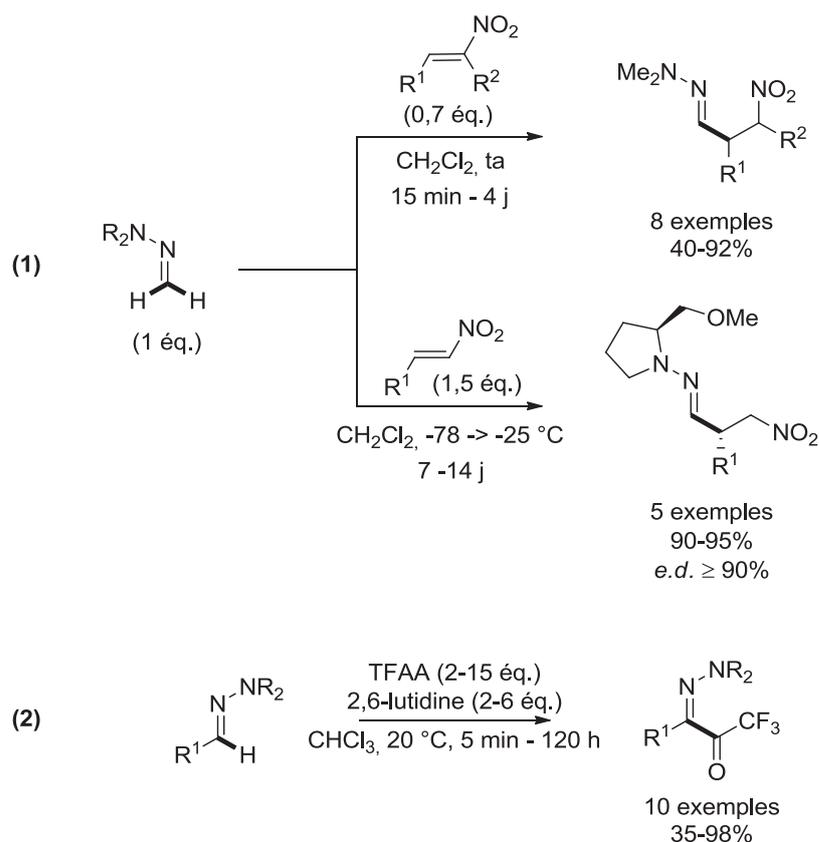


Schéma 48. Exemples d'additions électrophiles

En 1988, le groupe de Hojo¹³² a montré qu'en présence de 2,6-lutidine et d'anhydride trifluoroacétique (TFAA), les hydrazones pouvaient subir des réactions de substitution électrophile permettant l'introduction du groupement COCF_3 (**schéma 48**, Eq 2). À notre connaissance, il s'agit de l'unique transformation décrite dans la littérature qui permet la fonctionnalisation C-H d'hydrazones par un groupement fluoré. Notons que la réaction est totalement inefficace sur des hydrazones d'aldéhydes aliphatiques.

¹³¹ a) J. -M. Lassaletta, R. Fernández *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3691. b) D. Enders, R. Syrig, G. Raabe, R. Fernández, C. Gasch, J. -M. Lassaletta, J. -M. Llera, *Synlett* **1996**, 48.

¹³² Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda, T. Fujitani, S. Ohara, T. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 129.

Réactivité vis-à-vis de radicaux

De nombreuses études ont porté sur l'addition de radicaux carbonés sur la liaison C=N des imines et des oximes, mais également des hydrazones dans une moindre mesure. Il a été montré que le radical aminyle résultant de ce type d'addition était stabilisé par une liaison à 3 électrons π dans le cas d'hydrazones et d'oximes (**schéma 49**, Eq 1). De plus, les oximes mais surtout les hydrazones se sont avérées très réactives lors de cyclisations radicalaires intramoléculaires comparativement aux imines (**schéma 49**, Eq 2). Par conséquent, l'addition de radicaux sur ces composés est beaucoup plus favorable comparé aux imines¹³³.

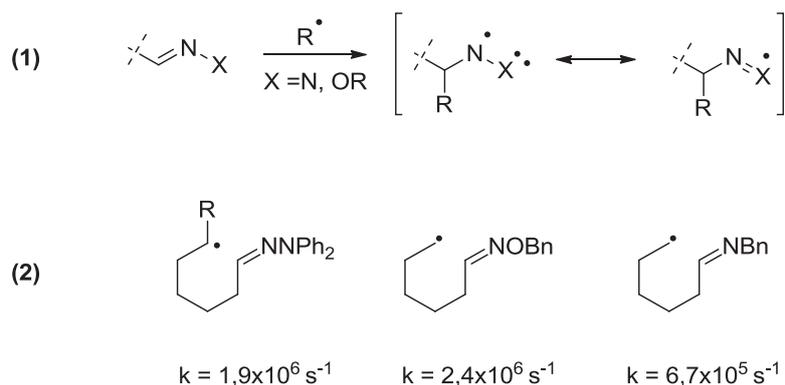


Schéma 49. Stabilisation du radical aminyle par une liaison à 3 électrons π et vitesses comparées des réactions de cyclisation

En 1991, Kim a réalisé la première étude démontrant l'aptitude des hydrazones à se comporter comme des accepteurs de radicaux. Cette étude met en jeu des *N*-aziridinylimines, lesquelles conduisent à la formation de cycles à 5 ou 6 chaînons *via* une séquence addition/élimination (**schéma 50**). D'un point de vue mécanistique, après addition intramoléculaire du radical carboné sur le carbone azométhine de l'hydrazone, le radical aminyle ainsi formé évoluerait *via* l'ouverture du cycle aziridinique et la formation d'un radical benzylique. Ce dernier subirait l'élimination de diazote et de styrène pour générer un radical cycloalkyle, lequel conduirait à la formation du produit désiré après abstraction d'hydrogène (**schéma 50**). Notons que dans le cas présent, la fonction hydrazone est seulement utilisée pour permettre l'étape de cyclisation.

¹³³ a) H. Miyabe, M. Ueda, T. Naito, Synlett 2004, 1140. b) G. K. Friestad, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3157. c) G. K. Friestad, *Tetrahedron* **2001**, 57, 5461.

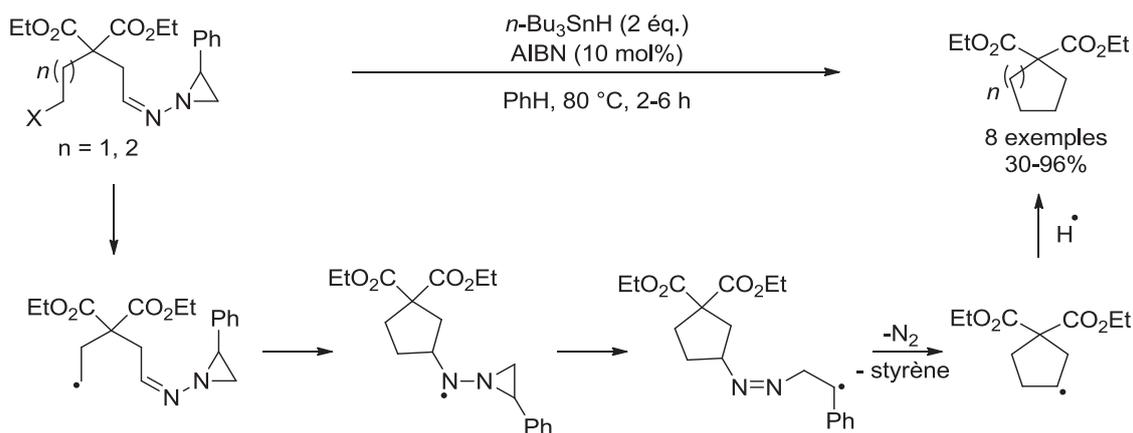


Schéma 50. Cyclisation radicalaire des *N*-aziridinylimines développée par Kim

Suite à ces travaux, diverses méthodes de cyclisations radicalaires mettant en jeu des hydrazones *N,N*-disubstituées ont été développées^{133c}. Parmi celles-ci, on peut relever une réaction d'annélation de composés séléniés dérivés d'hydrazones *N,N*-diphényles du glyoxylate. Cette transformation décrite par Clives¹³⁴ en 1999 a été utilisée comme étape clé dans une synthèse totale de la (+)-furanomycine.

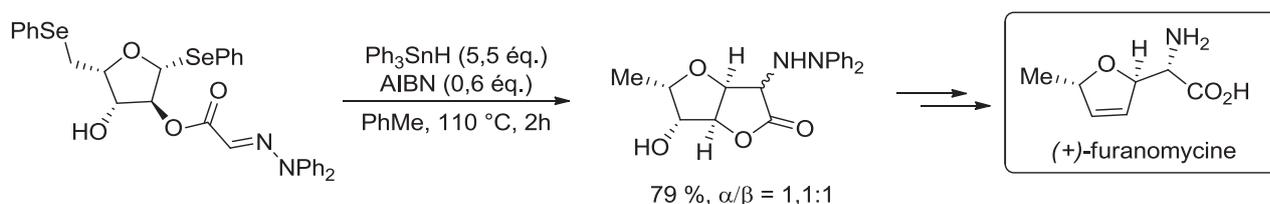


Schéma 51. Cyclisation radicalaire appliquée à la synthèse de la (+)-furanomycine

α-Fonctionnalisation

Comme énoncé précédemment, les hydrazones sont des équivalents synthétiques de cétones ; elles possèdent donc des protons acides en position alpha. Le pKa de ces protons est de 30, soit 10 unités supérieures à celui des cétones correspondantes. La déprotonation des hydrazones requiert donc l'emploi de bases fortes telles que LDA, *n*-BuLi, NaH... Cette différence d'acidité se traduit par une augmentation de la réactivité des hydrazones déprotonées (aza-énolates), comparé aux énolates correspondants, vis-à-vis d'électrophiles. De plus, l'acidité de ces protons est assez faible pour prévenir des racémisations du centre stéréogène nouvellement formé lorsque des hydrazones chirales sont mises en jeu en présence de bases (alcoolates, carbonates, hydroxyde). De multiples réactions telles que des aldolisations, des alkylations, des réactions de Michael impliquant des hydrazones chirales ont été rapportées dans la littérature³.

¹³⁴ J. Zhang and D. L. J. Clive, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1754.

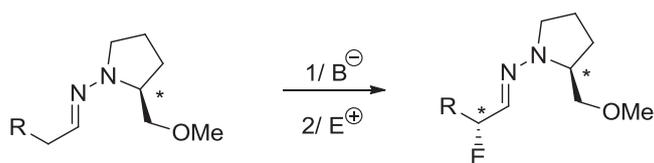


Schéma 52. Fonctionnalisation C-H d'hydrazones via déprotonation

Cycloadditions

Les hydrazones peuvent participer à des réactions de cycloaddition³ ; par exemple, elles peuvent s'additionner sur des cétènes suivant un mode de cycloaddition [2 + 2] pour conduire à des β -lactames (schéma 53). Les hydrazones α,β -insaturées ont été plus largement utilisées, notamment dans les réactions d'hétéro-Diels-Alder mettant en jeu des diénophiles pauvres en électrons, telles que les quinones (schéma 54).

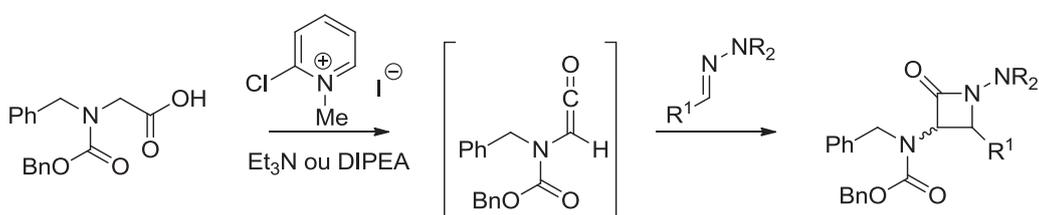


Schéma 53. Cycloaddition [2+2]

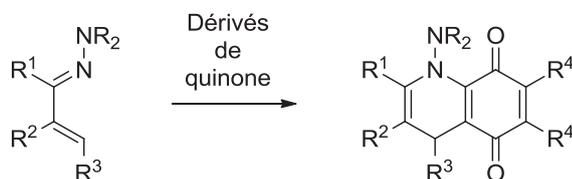


Schéma 54. Réaction d'hétéro-Diels-Alder

Synthèses d'hétérocycles

Comme nous venons de le voir, les hydrazones sont des précurseurs intéressants d'hétérocycles azotés *via* des réactions de cycloaddition. Néanmoins, de nombreuses autres méthodologies de formation de cycles permettent actuellement d'accéder à des composés hétérocycliques importants, tels que les indoles (synthèse de Fischer), les pyrazoles, les pyrazolines, ou encore les cinnolines (figure 11).

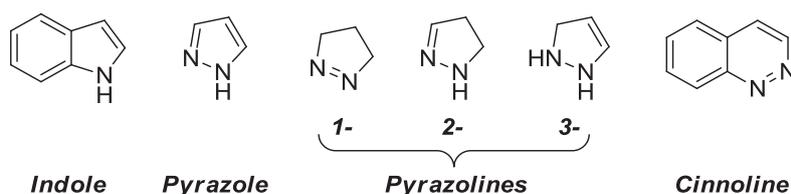


Figure 12. Hétérocycles accessibles à partir de dérivés d'hydrazones

Du fait de la richesse de cette chimie, les voies d'accès à ces hétérocycles ne seront pas discutées ici. De nombreuses revues ont récemment couvert ce domaine.^{135,136,137,138} Toutefois, la synthèse de Fisher-indole sera discutée et illustrée dans le chapitre suivant.

3. Transformation des hydrazones

La fonction hydrazone peut être convertie en divers autres groupes fonctionnels. Il peut s'agir simplement de restaurer la fonction carbonyle lorsque l'hydrazone est utilisée comme équivalent synthétique d'aldéhydes ou de cétones, mais elle s'avère souvent plus intéressante comme précurseur de dérivés azotés tels que des hydrazines, des amines, ou encore des nitriles³.

Les dérivés carbonylés sont obtenus par ozonolyse ou hydrolyse acide des hydrazones d'aldéhydes ou de cétones. Notons que des sources de cuivre (II) sont également capables de promouvoir cette transformation.

Les hydrazines peuvent, comme nous l'avons vu, résulter de l'addition d'espèces nucléophiles ou radicalaires sur les hydrazones ; cependant, elles peuvent également être obtenues par réduction de la liaison C=N par les hydrures ou par hydrogénation catalytique.

Les amines proviennent du clivage réductif de la liaison N-N des hydrazines précédentes par hydrogénation catalytique ou par l'emploi du complexe BH₃-THF. Ce dernier est capable à lui seul de réduire entièrement l'hydrazone en amine correspondante.

Les nitriles résultent de l'oxydation du carbone azométhine d'hydrazones d'aldéhydes en présence de peroxydes.

¹³⁵ Pour une revue sur la réaction de Fischer-Indoles : E. Robinson, *Chem. Rev.*, **1963**, 63, 373.

¹³⁶ Pour des revues générales sur la synthèse d'indoles : a) D. F. Taber, P. K. Tirunahari, *Tetrahedron* **2011**, 67, 7195. b) G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2875.

¹³⁷ Pour des revues générales sur la synthèse de pyrazoles : a) A. M. Dar, Shamsuzzaman, *J. Nucl. Med. Radiat. Ther.* **2015**, 6, 250. b) S. Fustero, A. Simón-Fuentes, J. F. Sanz-Cervera, *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, 41, 253.

¹³⁸ Pour de récents exemples : *Indoles* : S. Gore, S. Baskaran, B. König, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 4568; *Pyrazoles* : G. Zhang, Y. Zhao, H. Ge, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2559. *Pyrazolines* : J. P. Waldo, S. Mehta, R. C. Larock, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 6666. *Cinnolines* : G. Zhang, Y. Zhao, H. Ge, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8318.

II. Réactions de fluoroalkylation des hydrazones et imines

Dans le chapitre précédent nous avons notamment évoqué les procédés de fluoroalkylation C-H de dérivés aryliques et vinyliques permettant la création de liaisons Csp^2-CF_2R . Nous compléterons ici cette étude en nous intéressant à la réactivité des liaisons C=N vis-à-vis des réactifs de fluoroalkylation. Nous verrons qu'en général les méthodes actuellement disponibles pour l'introduction d'un groupement fluoroalkyle sur un carbone azométhine ne permettent pas de conserver l'hybridation sp^2 de ce dernier. Cette étude portera sur les imines et les hydrazones. À notre connaissance, la fluoroalkylation des oximes n'a pas été documentée à ce jour¹³⁹.

1. Les imines

Contrairement aux hydrazones ou aux oximes, les imines ne possèdent pas d'hétéroatome en position α capable de leur conférer une double réactivité. Elles se comportent donc uniquement comme des électrophiles et réagiront exclusivement avec des réactifs de fluoroalkylation nucléophiles.

Trifluorométhylation

L'ensemble des réactions de trifluorométhylation présentées ici font appel à l'emploi du réactif de Ruppert-Prakash ($TMSCF_3$). Or, comme énoncé précédemment, ce réactif requiert une activation par une base de Lewis, laquelle dans la majorité des cas est une source de fluorure. Initialement, la source de fluorure va réagir avec le réactif de Ruppert-Prakash pour conduire à la formation d'un intermédiaire pentavalent silylé. Cette espèce transfère ensuite un anion CF_3 sur le carbone azométhine libérant l'espèce amidure correspondante (**A**) ainsi que du $TMSX$. Ce dernier permet alors la régénération de la base de Lewis (X^-), mais il peut aussi devenir l'espèce activant le $TMSCF_3$ (**schéma 55**).

¹³⁹ Pour des revues sur les réactions de trifluorométhylation nucléophile : a) X. Liu, C. Xu, M. Wang, Q. Liu, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 683. b) S. Barata-Vallejo, M. R. Torviso, B. Lantaño, S. M. Bonesi, A. Postigo, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *161*, 134. c) A. D. Dilman, V. V. Levin, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 831.

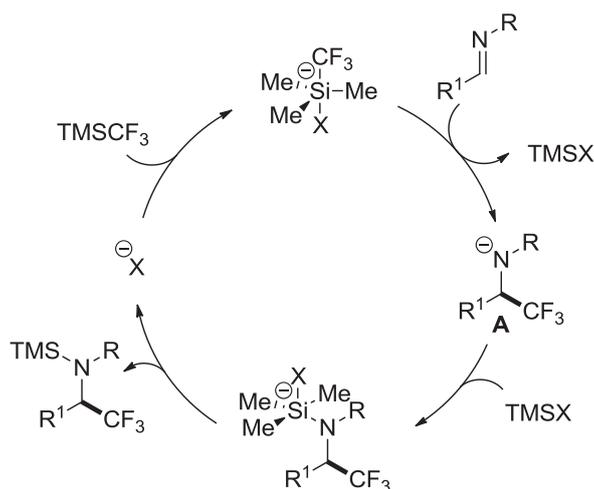


Schéma 55. Mécanisme général de la trifluorométhylation d'imines

La réactivité des imines s'est avérée être substrat dépendante dans les conditions normales de trifluorométhylation utilisant une base de Lewis et TMSCF_3 . En effet, dans ces conditions, les imines cycliques à forte tension de cycle, ainsi que celles portant des groupements fortement électroattracteurs, sont très réactives car elles conduisent à des intermédiaires amidures stabilisés (**schéma 55**). Les imines portant un groupement aryle sont quant à elles peu réactives, tandis que les imines alkylées ou benzylées sont non-réactives (**figure 13**).

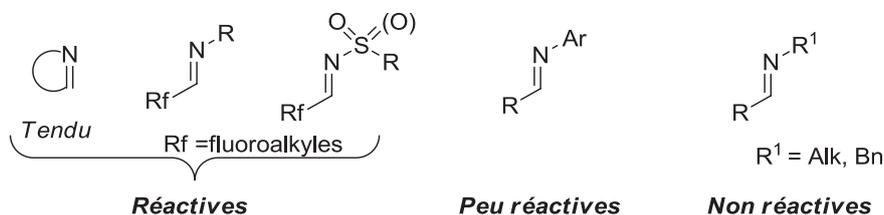


Figure 13. Réactivité des imines

Le premier exemple de trifluorométhylation d'une espèce azométhine a été décrit par le groupe de Laurent en 1994¹⁴⁰. Cette étude a porté plus précisément sur la trifluorométhylation d'aziridines utilisant une combinaison $\text{TMSCF}_3/\text{R}_4\text{NF}$ (**schéma 56**, Eq 1). Par la suite, le groupe de Petrov¹⁴¹ a décrit trois exemples de trifluorométhylation d'azéthines avec de bons rendements en présence de $\text{TMSCF}_3/\text{CsF}$ (**schéma 56**, Eq 2).

¹⁴⁰ C. P. Felix, N. Khatimi, A. J. Laurent, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3303.

¹⁴¹ V. A. Petrov, D. Davidson, W. Marshall, *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 1621.

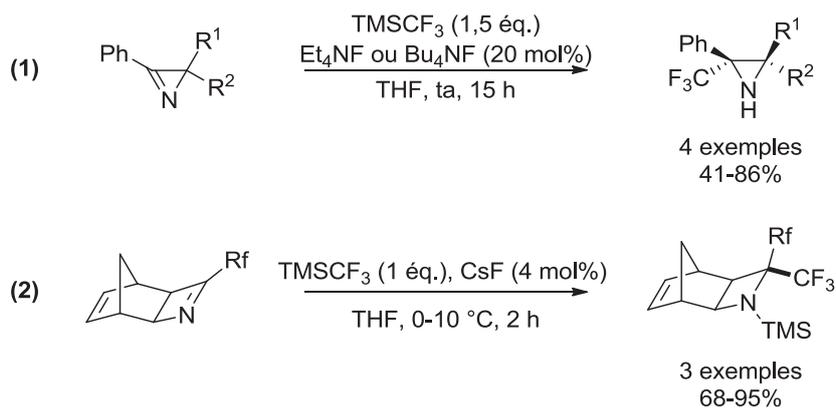


Schéma 56. Trifluorométhylation d'imines cycliques

Par la suite, d'autres études ont été consacrées à la trifluorométhylation d'imines portant des groupements sulfonyles ou sulfinyles. La majorité de ces travaux ont été réalisés par le groupe de Prakash dans les années 2000¹⁴². En 2001, ces derniers ont décrit la trifluorométhylation de *N*-tosylimines avec des rendements modérés en utilisant TMSCF_3 en présence de difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium (TBAT) (**schéma 57**, Eq 1)^{142a}. La même année, ce groupe a développé la trifluorométhylation de sulfynylimines chirales, laquelle fournit d'excellents rapports diastéréomériques et de bons rendements (**schéma 57**, Eq 2)^{142b}. Cette méthodologie a par la suite été étendue aux sulfynylimines vinyliques avec, dans ce cas encore, d'excellents rapports diastéréomériques (**schéma 57**, Eq 2)^{142c}. Il a été montré que le groupement sulfinylo pouvait être facilement clivé par hydrolyse acide, permettant ainsi d'accéder à des amines α -trifluorométhylées énantiomériquement enrichies. Enfin, notons que cette méthode de trifluorométhylation asymétrique s'applique également aux sulfynylimines α -aminées (**schéma 57**, Eq 3)^{142d}.

¹⁴² a) G. K. S. Prakash, M. Mandal, G. A. Olah, *Synlett* **2001**, 77. b) G. K. S. Prakash, M. Mandal, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 589. c) G. K. S. Prakash, M. Mandal, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2847. d) G. K. S. Prakash, M. Mandal, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6538.

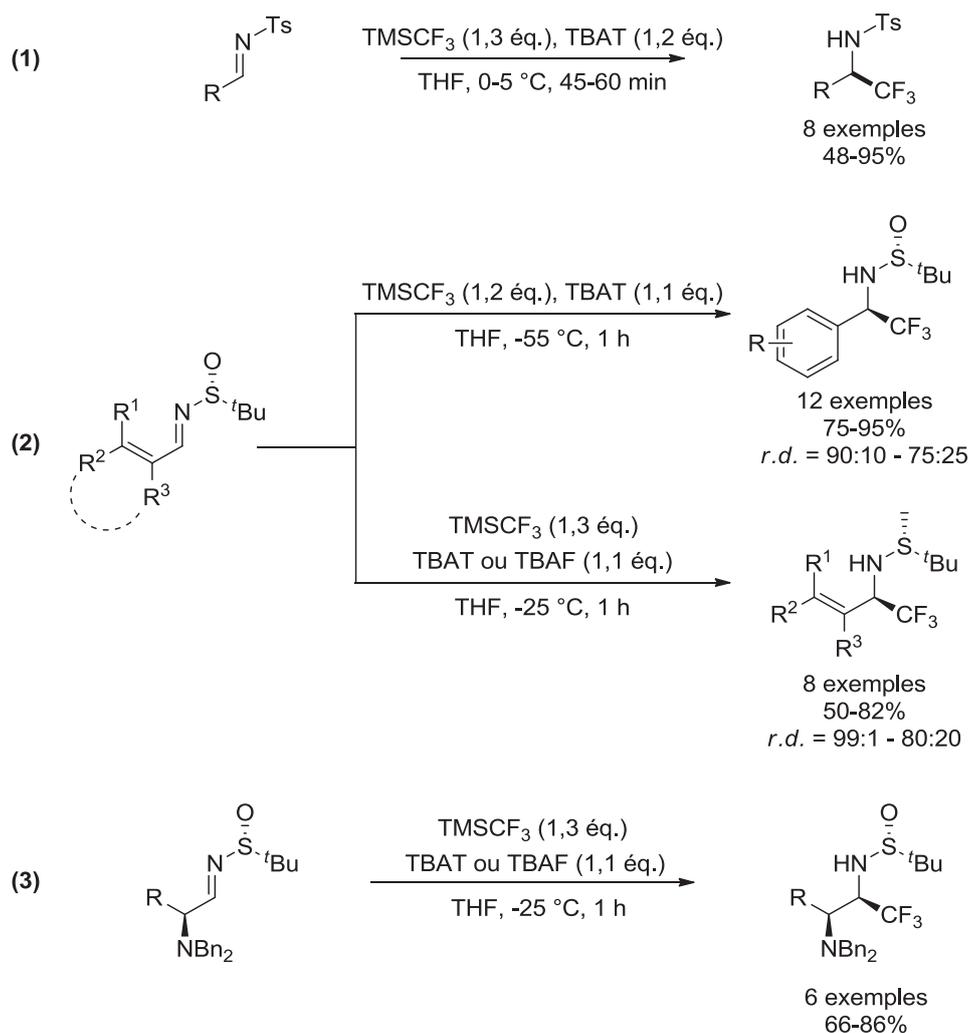


Schéma 57. Trifluorométhylation de sulfonamides et de sulfinamides

En 2000, le groupe de Petrov¹⁴³ a étudié la trifluorométhylation d'imines dérivées de l'héxafluoroacétone par le TMSCF_3 en présence de fluorure de césium, laquelle fournit de bons rendements en amines α -tris-trifluorométhylées (**schéma 58**, Eq 1). Notons que la réaction de trifluorométhylation est ici grandement favorisée grâce à la présence des deux groupements CF_3 portés par le carbone azométhine. Par la suite, plusieurs groupes ont mis au point divers protocoles permettant de réaliser la trifluorométhylation de *N*-phénylimines non activées¹⁴⁴. Le premier d'entre eux a été développé par le groupe de Blazejewski^{144a} et utilise un additif de type imidazole silylé en complément de la combinaison TMSCF_3 /CsF (**schéma 58**, Eq. 2A). Les auteurs expliquent que l'ajout de cet additif forcerait la silylation de l'intermédiaire amidure (**schéma 55**), ce qui le stabiliserait et éviterait sa décomposition. Plus récemment, le groupe de Prakash^{144b} a proposé pour cette même réaction l'emploi de TMSCF_3 et d'une quantité catalytique de TBAT (**schéma 58**, Eq 2B). En 2010, ce

¹⁴³ V. A. Petrov, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6959.

¹⁴⁴ a) J.-C. Blazejewski, E. Anselmi, M. P. Wilmshurst, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5475. b) G. K. S. Prakash, R. Mogi, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3589.

même groupe a par ailleurs développé un nouveau protocole basé sur l'utilisation de la phényl trifluorométhyl sulfone (PhSO₂CF₃) comme réactif de trifluorométhylation¹⁴⁵.

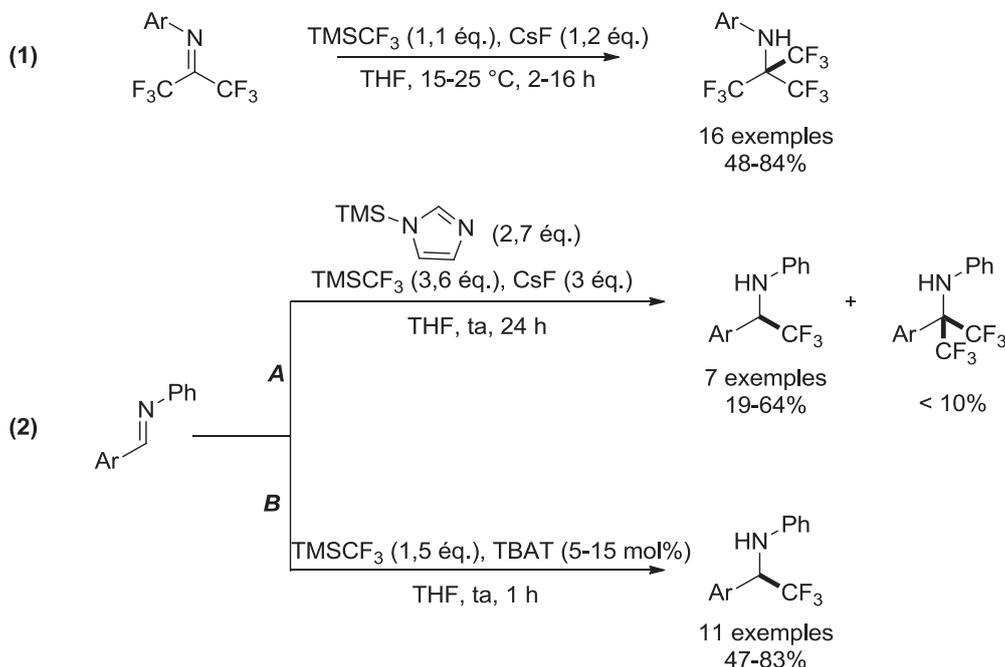


Schéma 58. Trifluorométhylation de *N*-arylimines

Les *N*-alkylimines se sont avérées non réactives vis-à-vis des combinaisons classiques TMSCF₃/base de Lewis. Comme dans le cas des dérivés carbonylés, l'emploi d'un acide de Lewis serait susceptible d'augmenter l'électrophilie du carbone azométhine, mais est malheureusement incompatible avec la présence d'une base de Lewis. Pour s'affranchir de ce problème, le groupe de Dilman¹⁴⁶ a proposé de pré-activer les imines de manière intramoléculaire sous la forme de complexes ate (schéma 59).

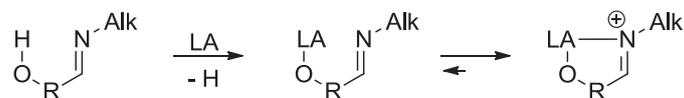


Schéma 59. Principe de l'activation intramoléculaire de *N*-alkylimines

La réaction s'applique à des *N*-alkylimines dérivées de l'aldéhyde salicylique, lesquelles sont tout d'abord converties en un complexe de difluorure de bore avant d'être traitées par Me₃SiCF₃ en présence d'acétate de sodium comme base de Lewis. Bien que les amines trifluorométhylées correspondantes soient obtenues avec d'excellents rendements, le champ d'application de cette méthode est restreint (schéma 60).

¹⁴⁵ G. K. S. Prakash, Y. Wang, R. Mogi, J. Hu, T. Mathew, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2932.

¹⁴⁶ A. D. Dilman, D. E. Arkhipov, V. V. Levin, P. A. Belyakov, A. A. Korlyukov, M. I. Struchkova, V. A. Tartakovskiy, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8604.

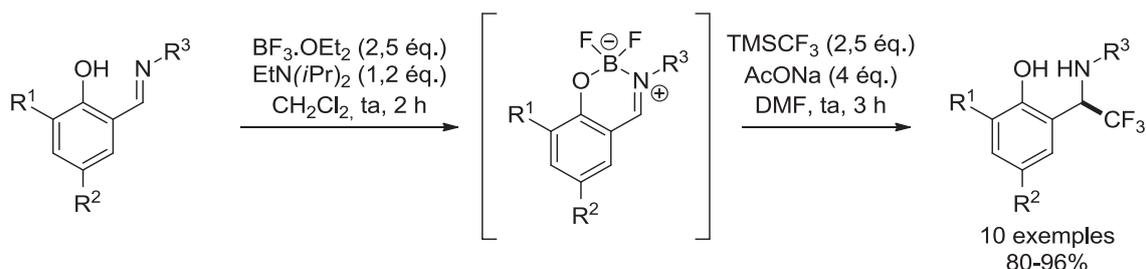
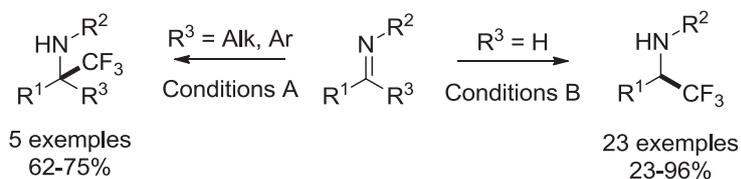


Schéma 60. Trifluorométhylation de *N*-alkylimines développée par Dilman via la formation d'un borate intermédiaire

Ce même groupe¹⁴⁷ a par ailleurs développé un protocole général applicable à la trifluorométhylation de *N*-benzyl- et *N*-phénylimines dérivées d'aldéhydes ou de cétones. Les combinaisons $\text{KHF}_2/\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ou $\text{KHF}_2/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ permettent la formation *in situ* d'acide fluorhydrique qui est capable d'activer à la fois le TMSCF_3 et l'imine. Notons que les conditions de trifluorométhylation doivent être adaptées à la réactivité des substrats (cf **figure 13**, p. 66) (**schéma 61**). Il est également intéressant de noter que la réaction est chimiosélective. En effet, Dilman a montré que dans le cas d'un substrat portant à la fois une fonction cétone et une fonction imine, ce procédé était sélectif de l'imine, tandis que dans les conditions normales de trifluorométhylation utilisant $\text{TMSCF}_3/\text{Bu}_4\text{NF}$, la trifluorométhylation avait lieu sur la fonction cétone.



Conditions A: (Imines peu réactives)

TMSCF_3 (3 équ.), KHF_2 (1,5 équ.), $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (1,6 équ.), DMF (3 équ.), MeCN, ta, 18 h

Conditions B: (Imines réactives)

TMSCF_3 (1,5 équ.), KHF_2 (0,75 équ.), $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (1,25 équ.), DMF (3 équ.), MeCN, ta, 3 h

Schéma 61. Protocole général de trifluorométhylation d'imines développée par Dilman

D'un point de vue mécanistique les auteurs proposent une activation de l'imine par l'acide fluorhydrique conduisant à l'iminium correspondant et à la formation du réactif HF_2^- . Cette dernière espèce va activer le TMSCF_3 formant un intermédiaire silylé pentavalent. Enfin, le transfert de CF_3 de cette espèce sur l'iminium forme l'amine α -trifluorométhylée correspondante (**schéma 62**).

¹⁴⁷ V. V. Levin, A. D. Dilman, P. A. Belyakov, M. I. Struchkova, V. A. Tartakovsky, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5226.

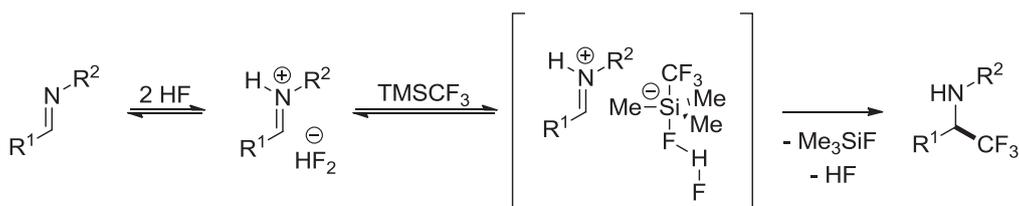


Schéma 62. Mécanisme proposé pour la trifluorométhylation d'imines catalysée par HF

Le groupe de Lukin et Mykhailiuk¹⁴⁸ a également étudié ce nouveau procédé et montré qu'il était adapté à la synthèse d'amines α -trifluorométhylées sur une échelle préparative allant de 11,9 à 30,7 g de substrat de départ (**schéma 63**).

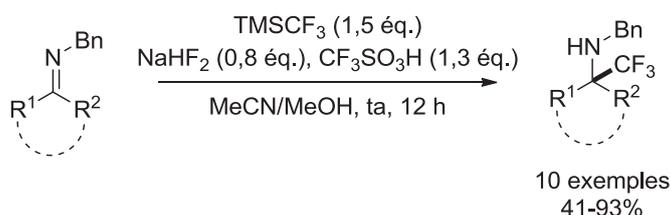


Schéma 63. Trifluorométhylation d'imines développée par Lukin et Mykhailiuk

Le groupe de Nenajdenko et Rosenthaler¹⁴⁹ a, quant à lui, étendu cette méthodologie à la trifluorométhylation d'imines cycliques obtenant ainsi des rendements allant de modérés à bons (**schéma 64**).

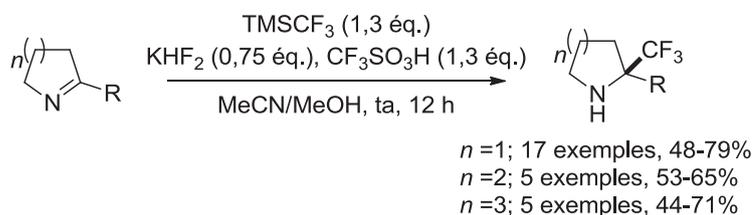


Schéma 64. Trifluorométhylation d'imines cycliques développée par Nenajdenko et Rosenthaler

Difluoroalkylation

La difluoroalkylation nucléophile d'imines reste encore peu documentée. Le premier exemple a été décrit une fois encore par le groupe de Prakash. Au cours de leur étude portant sur la trifluorométhylation d'imines^{144b}, ces auteurs ont aussi montré que lorsque la source de fluorure utilisée était le fluorure de tétraméthylammonium (Me_4NF), l'amidure silylé intermédiaire généré après trifluorométhylation subit une élimination d'acide fluorhydrique conduisant à la formation d'une énamine difluorée. Celle-ci fournit après hydrolyse un mélange de produits fluorés composé de

¹⁴⁸ D. S. Radchenko, O. M. Michurin, A. V. Chernykh, O. Lukin, P. K. Mykhailiuk, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1897.

¹⁴⁹ N. E. Shevchenko, K. Vlasov, V. G. Nenajdenko, G.-V. Rösenthaler, *Tetrahedron* **2011**, 67, 69.

l'imine difluorométhylée sous la forme d'un mélange *E/Z*, ainsi que de la cétone correspondante. Il est très intéressant d'observer que ce procédé permet de restaurer l'insaturation à la suite de l'addition nucléophile, et peut ainsi être vu comme une méthode de fonctionnalisation C-H (**schéma 65**).

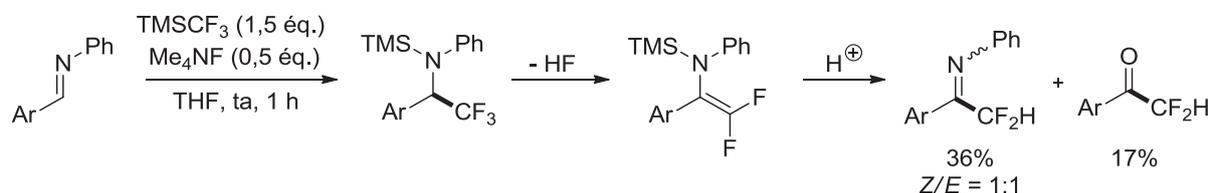


Schéma 65. Formation de composés difluorométhylés via trifluorométhylation

Suite à cette découverte, les auteurs ont mis au point un protocole permettant l'obtention des amines α -difluorométhylées correspondantes basé sur l'utilisation du borohydrure de sodium pour la réduction des imines (**schéma 66**).

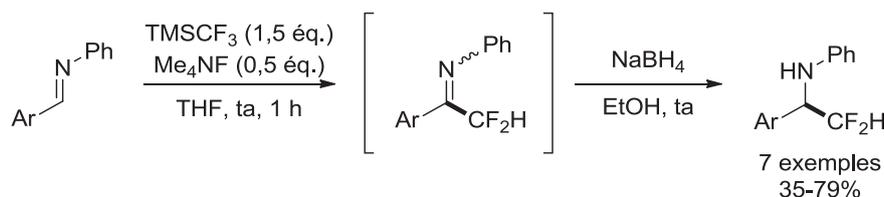


Schéma 66. Synthèse d'amines α -difluorométhylées développée par Prakash

Le groupe de Yagupolskii¹⁵⁰ a par ailleurs réalisé une étude complémentaire visant à mieux comprendre le mécanisme mis en jeu dans cette transformation. Un suivi de la réaction par spectroscopie RMN a ainsi mis en évidence un intermédiaire de type amidure de tétraméthylammonium. Cet intermédiaire subirait une élimination d'ion fluorure conduisant au difluoroalcène, lequel se réarrangerait en imine difluorométhylée par prototropie [1,3] (**schéma 67**). Notons que ce groupe s'est également intéressé à l'hydrolyse de ces imines comme accès efficace aux cétones α -difluorométhylées.

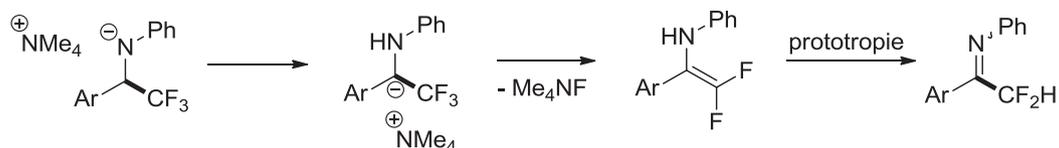


Schéma 67. Mécanisme proposé par Yagupolskii pour la difluorométhylation d'imines

¹⁵⁰ N. V. Kirij, L. A. Babadzhanova, V. N. Movchun, Y. L. Yagupolskii, W. Tyrre, D. Naumann, H. T. M. Fischer, H. Scherer, *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 14.

Enfin, en 2012 le groupe de Dilman¹⁵¹ a développé une méthode de difluoroalkylation de *N*-tosyl et *N*-alkylimines basée sur l'emploi du réactif TMSCF_2CN et donnant d'excellents rendements. Tandis que la difluorométhylation des *N*-tosylimines requiert l'emploi de LiOAc comme base, celle des *N*-alkylimines utilise une combinaison de KHF_2 et de TFA (**schéma 68**).

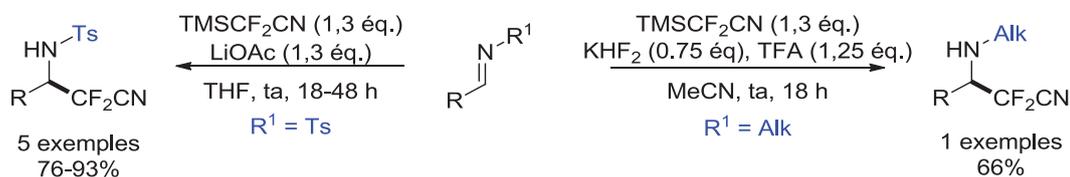


Schéma 68. Difluoroalkylation d'imines basée sur l'emploi de TMSCF_2CN développée par Dilman

2. Les hydrazones

La réactivité ambivalente des hydrazones fait qu'elles vont être susceptibles de participer aussi bien à des réactions de fluoroalkylation nucléophile qu'électrophile. Toutefois, à ce jour, seul le caractère électrophile qui les rapproche des imines a été exploité.

Trifluorométhylation

La méthode de trifluorométhylation précédemment décrite par Prakash pour la trifluorométhylation des imines (combinaison Me_3SiCF_3 /base de Lewis) n'a jamais été appliquée aux hydrazones, probablement en raison du fait que le carbone azométhine des hydrazones est bien moins électrophile que celui des imines. Par conséquent, l'activation de l'hydrazone s'est avérée nécessaire. Ainsi, deux stratégies d'activation par chélation intramoléculaire à l'aide d'un acide de Lewis ont été développées par le groupe de Dilman. La première, déjà appliquée à la trifluorométhylation des imines, consiste à placer un groupement chélatant sur le fragment provenant de l'aldéhyde (**schéma 69**, méthode A). Dans la seconde, ce groupement est fixé sur l'atome d'azote terminal de l'hydrazone (**schéma 69**, méthode B).

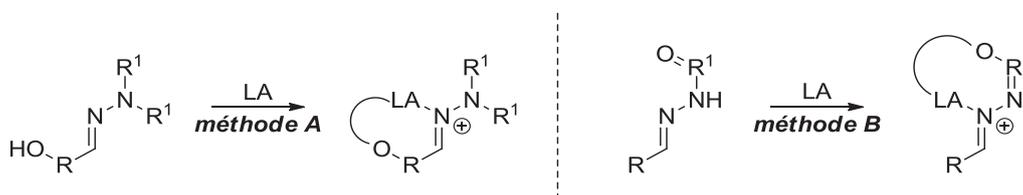


Schéma 69. Stratégies d'activation des hydrazones par emploi d'un acide de Lewis

Ainsi en 2008 a été décrite la trifluorométhylation nucléophile de *N*-benzoyl hydrazones d'aldéhydes et de cétones *via* la formation d'un complexe intermédiaire de fluorure de bore¹⁵²

¹⁵¹ M. D. Kosobokov, A. D. Dilman, V. V. Levin, M. I. Struchkova, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5850.

¹⁵² A. D. Dilman, D. E. Arkhipov, V. V. Levin, P. A. Belyakov, A. A. Korlyukov, M. I. Struchkova, V. A. Tartakovsky, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5643.

(schéma 70). Notons que cette réaction conduit à la formation d'hydrazines α -trifluorométhylées avec de bons rendements.

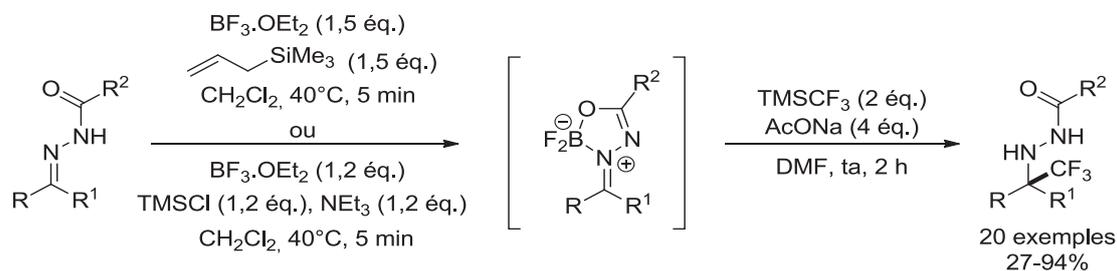


Schéma 70. Trifluorométhylation nucléophile d'hydrazones développée par Dilman

La trifluorométhylation nucléophile d'hydrazones dérivées d'aldéhydes salicyliques a été développée l'année suivante basée sur un concept similaire¹⁵³ (schéma 71).

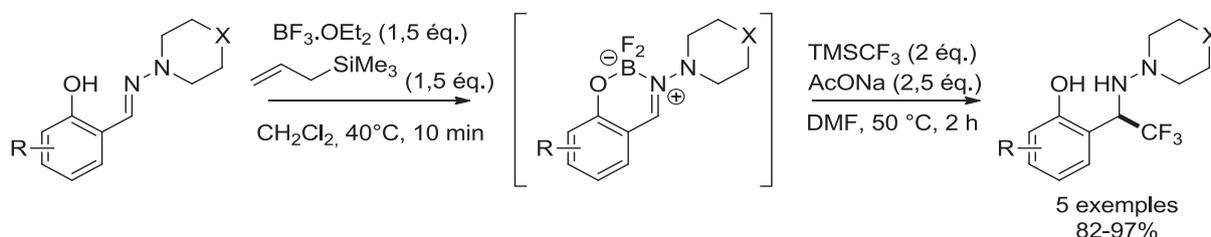


Schéma 71. Trifluorométhylation nucléophile d'hydrazones de salicylaldehydes développée par Dilman

Difluoroalkylation

La difluoroalkylation d'hydrazones a également été très peu étudiée et ne fait appel qu'à des réactifs nucléophiles. Les premiers travaux relatifs à cette chimie ont été décrits par le groupe de Qing¹⁵⁴ ; ils permettent la difluoroalkylation d'hydrazones chirales en présence d'un excès de zinc métal et d'une quantité semi-catalytique de chlorure d'étain (II). La réaction fournit les hydrazines correspondantes avec de bons rendements et une bonne diastéréosélectivité (schéma 72).

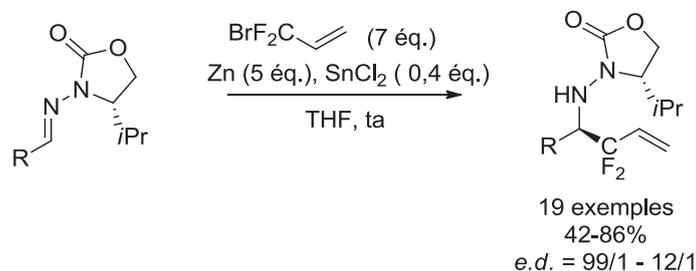


Schéma 72. Difluoroalkylation d'hydrazones chirales développée par Qing

¹⁵³ A. D. Dilman, V. V. Levin, P. A. Belyakov, A. A. Korlyukov, M. I. Struchkova, V. A. Tartakovsky, *Mendeleev Commun.* **2009**, 19, 141.

¹⁵⁴ X. Yue, X. Zhang, F. -L. Qing, *Org. Lett.* **2009**, 11, 73.

Plus récemment, le groupe de Shi et Li¹⁵⁵ s'est intéressé à l'introduction de groupements CF₂COR en utilisant un éther d'énol silylé en présence d'une quantité catalytique d'un complexe de zinc et d'un ligand chiral. Ainsi, les hydrazines sont obtenues avec de bons rendements globaux et, dans la plupart des cas, avec une excellente énantiosélectivité (**schéma 73**).

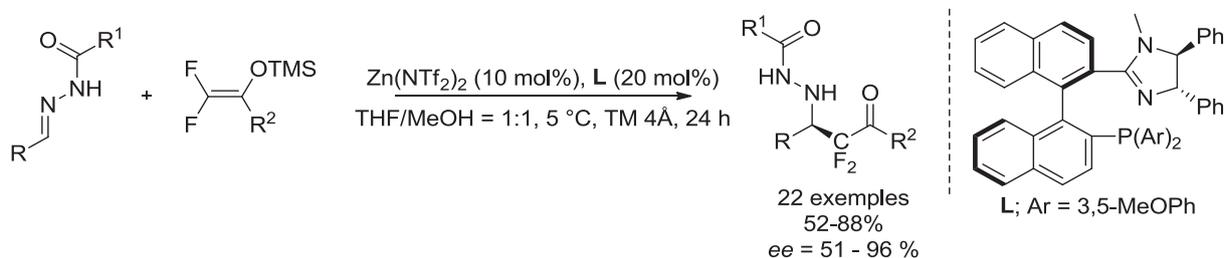


Schéma 73. Difluorométhylation énantiosélective d'hydrazones catalysée au zinc développée par Shi et Li

En résumé, les réactions de fluoroalkylation de liaisons C=N ont essentiellement été réalisées sur les dérivés d'imines, tandis qu'il existe peu d'antécédents concernant les hydrazones. De plus, par analogie aux imines, seules les fluoroalkylations nucléophiles des hydrazones ont été rapportées, lesquelles conduisent à la formation d'hydrazines et ne permettent pas d'accéder aux hydrazones fluoroalkylées. Pour palier ce problème, il est préférable de concevoir de nouvelles voies de fluoroalkylation électrophiles qui devraient permettre la conservation de l'insaturation des hydrazones après fluoroalkylation.

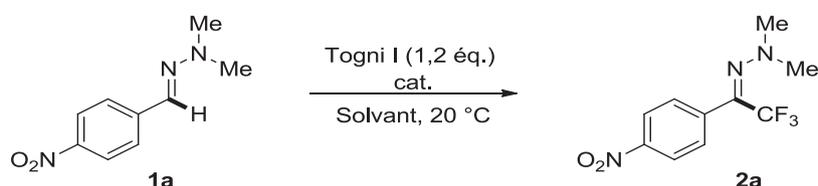
¹⁵⁵ Z. Yuan, L. Mei, Y. Wei, M. Shi, P. V. Kattamuri, P. McDowell, G. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2509.

Chapitre 3 : Trifluorométhylation des hydrazones d'aldéhydes

I. Antécédents du laboratoire

Comme nous venons de le voir, bien que les hydrazones possèdent une réactivité ambivalente, et malgré l'apparition de nouveaux agents de fluoroalkylation, aucune étude portant sur la fluoroalkylation électrophile (ou radicalaire) de ces composés n'avait été documentée avant qu'elle ne suscite l'intérêt de notre laboratoire en 2012. Ainsi, avant le commencement de ces travaux de thèse, un premier protocole avait été développé au laboratoire permettant de réaliser la trifluorométhylation des hydrazones dérivées d'aldéhydes aromatiques¹⁵⁶. Lors de l'étude préliminaire, il avait été montré que l'utilisation du réactif de Togni (I) en présence d'une quantité catalytique de cuivre(I) permettait l'introduction d'un groupement CF₃ sur le carbone azométhine. Notons que, contrairement aux procédés de trifluorométhylation décrits précédemment dans la littérature conduisant à la formation d'une hydrazine, l'insaturation est ici conservée.

Cette réaction de trifluorométhylation a été optimisée à l'aide de la *N,N*-diméthylhydrazone du 4-nitrobenzaldéhyde (**1a**) comme substrat modèle. Ainsi, après plusieurs essais de solvants et de catalyseurs, les conditions réactionnelles optimales mettent en jeu 1,2 éq. du réactif de Togni I et 10 mol% de chlorure de cuivre(I) dans le chloroforme à température ambiante (**tableau 16**, entrée 5).



Entr\u00e9e	Solvant	Cat (mol%)	t (h)	Rdt (%) ^[a]
1	MeOH	CuI (10)	5	59
2	MeOH	CuCl (10)	2	60
3	MeCN	CuCl (10)	2	75
4	CH ₂ Cl ₂	CuCl (10)	0,75	92
5	CHCl ₃	CuCl (10)	0,5	97 (96) ^[b]
6	CHCl ₃	CuCl (5)	1	72

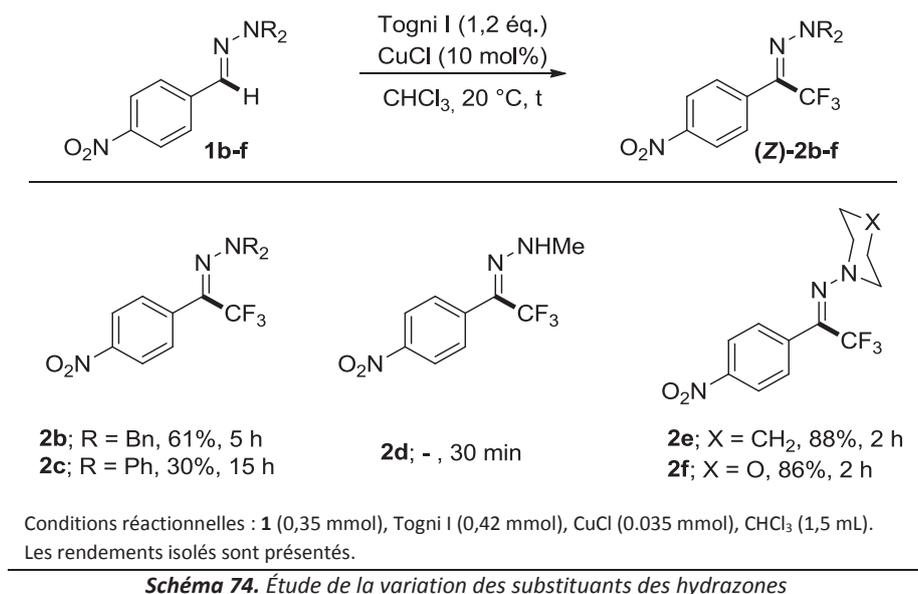
Conditions réactionnelles : **1a** (0,2 mmol), Togni I (0,24 mmol), catalyseur, solvant (1,5 mL).

^[a]Rendements d\u00e9termin\u00e9s par RMN ¹⁹F en utilisant le α,α,α -trifluorotolu\u00e8ne comme r\u00e9f\u00e9rence interne. ^[b]Rendement isol\u00e9.

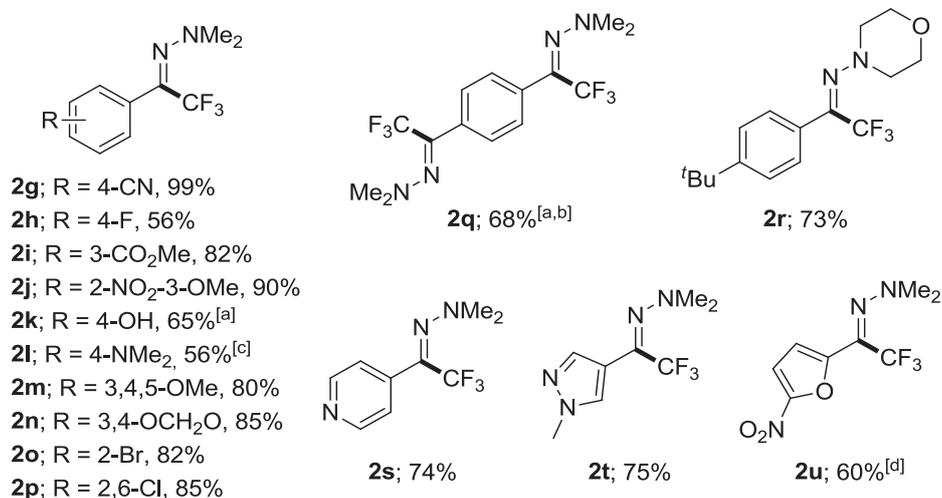
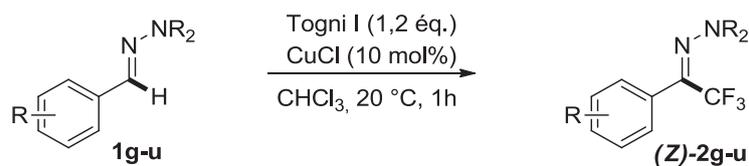
Tableau 16. Optimisation des conditions de trifluorom\u00e9thylation des *N,N*-dim\u00e9thylhydrazones

¹⁵⁶ E. Pair, N. Monteiro, D. Bouyssi, O. Baudoin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5346.

La suite de l'étude s'est portée sur l'effet que les substituants de la fonction hydrazone étaient susceptibles d'exercer sur la réaction de trifluorométhylation. Ainsi, comme dans l'exemple précédent, les *N,N*-dialkylhydrazones ont montré une bonne réactivité, bien que la *N,N*-dibenzylhydrazone ait conduit à un rendement modéré (**schéma 74**). Par ailleurs, la réaction s'est avérée moins efficace pour les *N,N*-diarylhydrazones. Notons également que les hydrazones *N*-monosubstituées ont conduit à la formation rapide de mélanges complexes de produits trifluorométhylés non identifiés.



Le champ d'application de cette transformation a ensuite été étendu à diverses autres *N,N*-diméthylhydrazones d'aldéhydes aromatiques et hétéroaromatiques (**schéma 75**). Ainsi, de bons rendements sont généralement observés indépendamment de la nature électronique des substituants du noyau aromatique. Cependant, un sous-produit de bis-trifluorométhylation a été observé en faible quantité dans le cas d'un aromatique fortement enrichi par la présence d'un groupement diméthylamino en para (composé **2l**) ; ce produit résulte d'une réaction de trifluorométhylation aryle. De nombreux groupes fonctionnels sont tolérés lors de cette transformation, incluant des groupements cyano, ester, halogènes et hydroxyle. Soulignons que la trifluorométhylation d'hydrazones fortement encombrées par la présence de groupements en position ortho du noyau aromatique délivre les composés désirés avec de bons rendements. Enfin, cette réaction s'applique aussi aux hydrazones d'aldéhydes hétérocycliques, de bons rendements ayant été constatés pour les hétérocycles de type pyridine, pyrazole et furane. Il est intéressant de noter que la configuration des composés trifluorométhylés a été établie comme étant (*Z*) au moyen d'expériences de spectroscopie RMN, ¹⁹F-¹H HOESY.



Conditions réactionnelles : **1** (0,35 mmol), Togni I (0,42 mmol), CuCl (0,035 mmol), CHCl₃ (1,5 mL).

Les rendements isolés sont présentés. ^[a] La réaction a été réalisée avec CuI dans CH₂Cl₂.

^[b] 2,5 \u00e9q. de Togni I ont été utilisés. ^[c] 10 % d'un produit bistrifluorométhylé a été observé.

^[d] Apr\u00e8s 18 h de r\u00e9action, CuCl (10 mol%) et 0,5 \u00e9q. de Togni I ont \u00e9t\u00e9 ajout\u00e9s

Schéma 75. Exemplification de la réaction de trifluorom\u00e9thylation des hydrazones

Afin d'\u00e9claircir le m\u00e9canisme, la r\u00e9action de trifluorom\u00e9thylation a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e sur le substrat mod\u00e8le **1a** en pr\u00e9sence du 2,2,6,6-t\u00e9tram\u00e9thyl-1-piperidinyloxy (TEMPO) commun\u00e9ment utilis\u00e9 comme pi\u00e9geur de radicaux libres. Dans ces conditions, la r\u00e9action est totalement inhib\u00e9e, et l'adduit TEMPO-CF₃ est form\u00e9 avec un rendement de 92% (**sch\u00e9ma 76**).

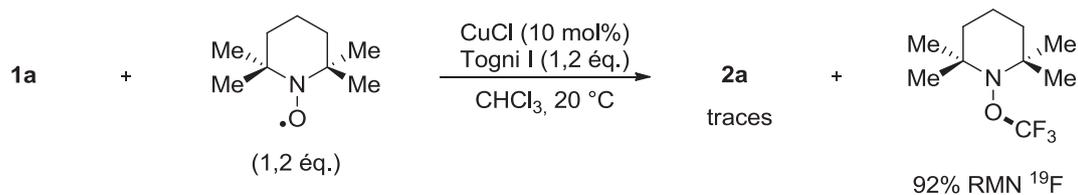


Schéma 76. R\u00e9action de trifluorom\u00e9thylation en pr\u00e9sence d'un pi\u00e9geur de radicaux

Cela laisse supposer qu'un m\u00e9canisme radicalaire est impliqu\u00e9 lors de cette transformation. En effet, la formation de l'adduit TEMPO-CF₃ sugg\u00e8re la formation *in situ* du radical CF₃. Ainsi, un m\u00e9canisme plausible a pu \u00eatre propos\u00e9. Celui-ci d\u00e9buterait par un processus de transfert mono\u00e9lectronique entre le r\u00e9actif de Togni et le cuivre (I), conduisant \u00e0 la formation du radical CF₃. Le pi\u00e9geage de ce radical par l'hydrazone permettrait de g\u00e9n\u00e9rer le radical aminyle correspondant (**A**), un second transfert mono\u00e9lectronique oxyderait cet interm\u00e9diaire en l'esp\u00e8ce cationique

correspondante (**B**) et régénérerait le cuivre (I). Enfin, une étape de déprotonation restaurerait l'insaturation pour fournir l'hydrazone trifluorométhylée désirée (**schéma 77**).

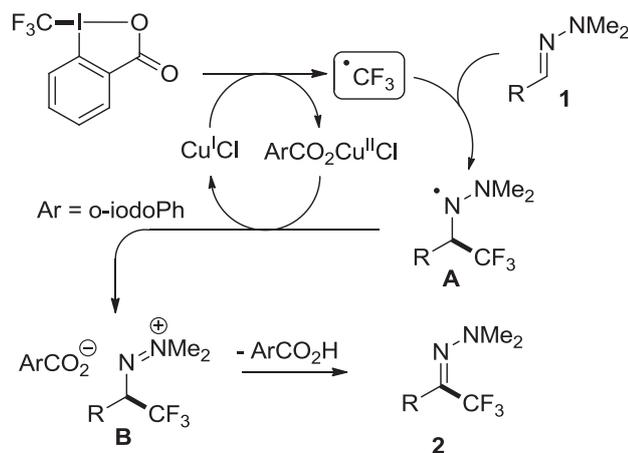


Schéma 77. Mécanisme proposé pour la trifluorométhylation d'hydrazones

II. Extension de la réaction aux hydrazones d'aldéhydes aliphatiques

Comme nous venons de l'énoncer, le laboratoire a réalisé la trifluorométhylation des hydrazones d'aldéhydes aromatiques et hétéro-aromatiques avec d'excellents rendements, notamment à partir de substrats *N,N*-diméthylés¹⁵⁶. Il s'avérait intéressant d'étendre cette méthodologie à la trifluorométhylation d'hydrazones d'aldéhydes aliphatiques car cela augmenterait fortement l'utilité synthétique de cette réaction. En effet, les hydrazones d'aldéhydes aliphatiques sont d'excellents précurseurs de dérivés hétérocycliques.^{136,138} Ainsi, les hydrazones trifluorométhylées de ce type permettraient l'obtention directe d'hétérocycles trifluorométhylés à forte valeur ajoutée. Toutefois, les tests préliminaires de trifluorométhylation menés sur les *N,N*-diméthylhydrazones d'aldéhydes aliphatiques s'étaient alors avérés infructueux. Nous avons donc entrepris une étude plus approfondie de ces réactions.

1. Optimisation de la réaction

Pour cette étude nous avons choisi comme substrats modèles les hydrazones dérivées de l'hydrocinnamaldéhyde. Un test préliminaire mené sur le dérivé *N,N*-diméthylé **3a** a conduit à la formation du produit désiré **4a** avec un rendement très faible de 12 %. Ce dernier était accompagné d'un second produit (38%) identifié comme étant le dérivé diimide α -trifluorométhylé **5a** (Rdt global 50% ; ratio **4a/5a** = 24:76) (**schéma 78**). Nous avons voulu savoir si la nature de l'hydrazone était susceptible d'avoir une influence notable sur le ratio des produits formés. Ainsi, la *N,N*-dibenzylhydrazone **3b** a conduit à un rendement global comparable de 51%, mais un ratio **4b/5b** de 60:40, fournissant ainsi une plus grande quantité d'hydrazone trifluorométhylée.

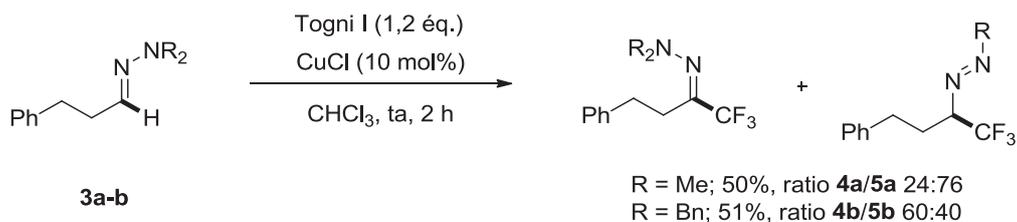


Schéma 78. Trifluorométhylation des *N,N*-dialkylhydrazones de l'hydrocinnamaldehyde

Ces observations nous ont conduits à tenter d'émettre une hypothèse concernant la formation des diimides α -trifluorométhylés. Pour former ce produit, le clivage d'un des groupements alkyles de l'hydrazone est nécessaire. Or, les réactions de déalkylation nécessitent souvent une activation ou une force motrice. En supposant que la trifluorométhylation des hydrazones d'aldéhydes aryliques et aliphatiques suive le même mécanisme tel que décrit précédemment dans le **Schéma 77**, l'étape de déalkylation pourrait avoir lieu sur les intermédiaires de type **A** et **B**, respectivement par coupure radicalaire ou par coupure ionique de la liaison N-Alkyl. La logique voudrait que dans le cas d'une coupure radicalaire la formation d'un radical benzyl soit favorisée par rapport à celle d'un radical méthyl. Or, comme nous venons de le voir, la coupure de la liaison N-benzyl s'avère moins favorable. Ainsi, il paraît plus probable que la réaction de déalkylation intervienne au niveau de l'intermédiaire iminium **B** selon un mécanisme ionique. La formation des produits **4** et **5** résulterait donc d'une compétition entre la réaction de déprotonation qui restaure l'hydrazone, et qui est devenue moins favorable dans le cas de dérivés d'aldéhydes aliphatiques, et une réaction de déalkylation par attaque S_N2 d'une espèce nucléophile, vraisemblablement l'anion carboxylate associé issu du réactif de Togni. Suivant cette hypothèse, la mise en jeu d'hydrazones *N,N*-diaryliées dans cette transformation devrait sans doute permettre de supprimer cette réaction secondaire (**schéma 79**).

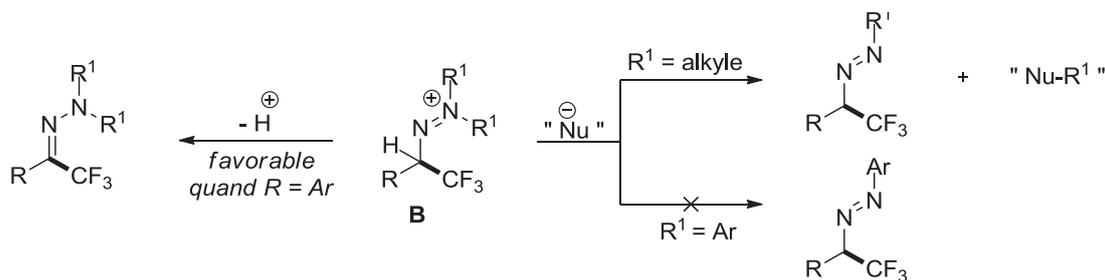
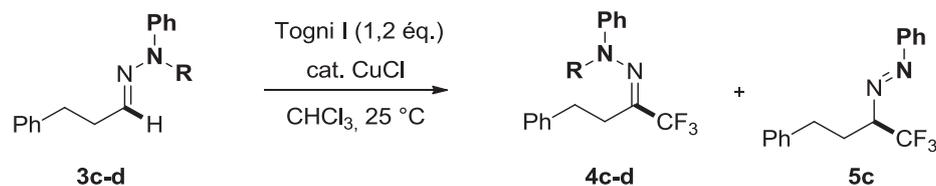


Schéma 79. Concept envisagé pour éviter la formation du diimide α -trifluorométhylé

Ainsi, conformément à ce qui était attendu, la *N,N*-diphénylhydrazone **3c** a conduit à la formation exclusive du produit désiré **4c** (**tableau 17**, entrée 2). Une augmentation de la charge catalytique de chlorure de cuivre (I) a par ailleurs permis de porter le rendement à 81% (**tableau 17**, entrée 3). Enfin, notons que la *N*-méthyl-*N*-phénylhydrazone **3d** a montré une réactivité

intermédiaire, formant très majoritairement le produit désiré **4d**, le dérivé diimide **5d** étant également présent mais en très faible quantité (**tableau 17**, entrée 3).



Entrée	R =	Cat. (mol%)	Rdt global (%) ^[a]	Ratio 4/5c
1	3c ; Ph	10	65	100:0
2	3c ; Ph	20	81 (65) ^[b]	100:0
3	3d ; Me	20	74	85:15

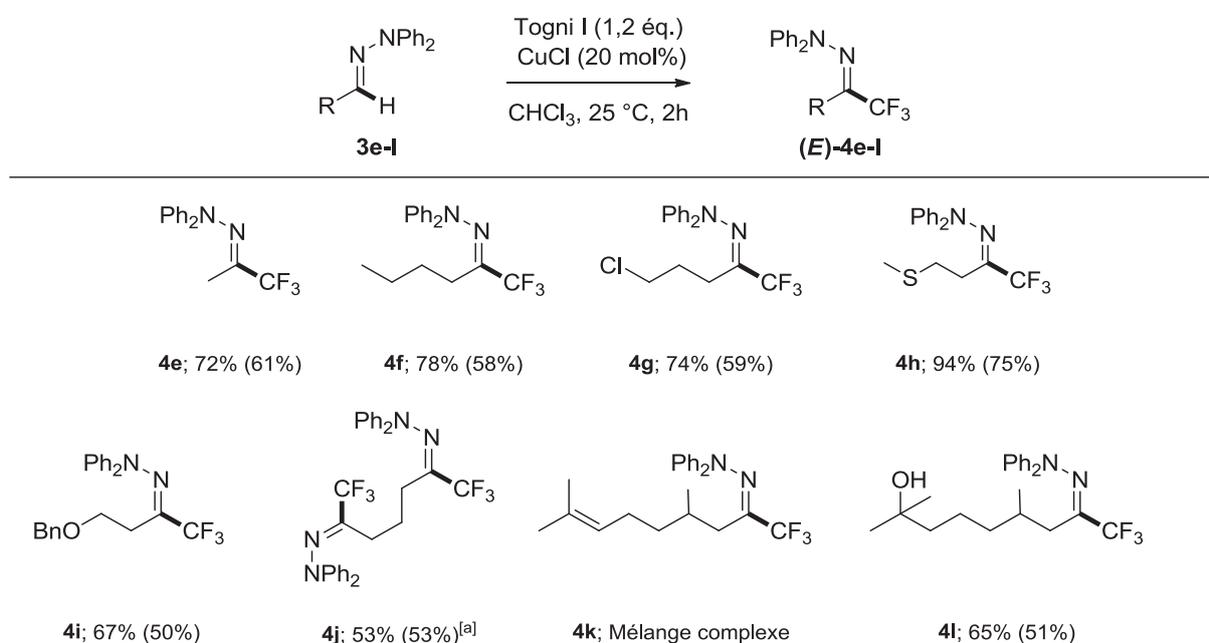
Conditions réactionnelles : **3** (0,5 mmol), Togni I (0,6 mmol), CuCl, CHCl₃ (3 mL).

^[a]Les rendements ont été déterminés par RMN ¹⁹F en utilisant le α,α,α-trifluorotoluène comme référence interne. ^[b]Rendement isolé

Tableau 17. Variation des groupements des hydrazones de l'hydrocinnamaldéhyde lors de la réaction de trifluorométhylation

2. Exemplification de la réaction

Nous avons souhaité étendre cette méthodologie à de nouveaux substrats. Nous nous sommes intéressés en premier lieu à la trifluorométhylation d'hydrazones aliphatiques à chaînes linéaires (**schéma 80**).



Conditions réactionnelles : **3** (0,5 mmol), Togni I (0,6 mmol), CuCl (0,1 mmol), CHCl₃ (3 mL), à 25 °C pendant 2 h.

Les rendements ont été déterminés par RMN ¹⁹F en utilisant le α,α,α-trifluorotoluène comme référence interne. Les rendements isolés sont présentés entre parenthèses. ^[a] 2,4 éq. de Togni I ont été utilisés.

Schéma 80. Trifluorométhylation des hydrazones à chaînes linéaires

Les produits de trifluorométhylation ont été obtenus avec des rendements modérés à excellents, la réaction montrant un fort degré de tolérance envers divers groupes fonctionnels, tels qu'un halogène, un thio-éther, un hydroxyl libre ou un benzyloxy (**4g-4l**). Il a également été montré que la bis-trifluorométhylation de dérivés portant deux fonctions hydrazones était possible avec toutefois des rendements modérés (**4j**). Cependant, la réaction de trifluorométhylation s'est avérée incompatible avec la présence d'une double liaison sur la chaîne linéaire, probablement en raison de réactions secondaires de trifluorométhylation au niveau de l'insaturation. En effet, alors que la réaction de l'hydrazone du citronellal laisse place à un mélange complexe de composés fluorés (**4k**), l'hydrazone de l'hydroxycitronellal fournit quant à elle le produit trifluorométhylé souhaité (**4l**) avec un rendement acceptable de 65%. Enfin, soulignons qu'un cliché de diffraction des rayons X d'un monocristal du composé **4e** a été obtenu et a permis d'établir la géométrie de la double liaison C=N comme étant *E* (**figure 14**).

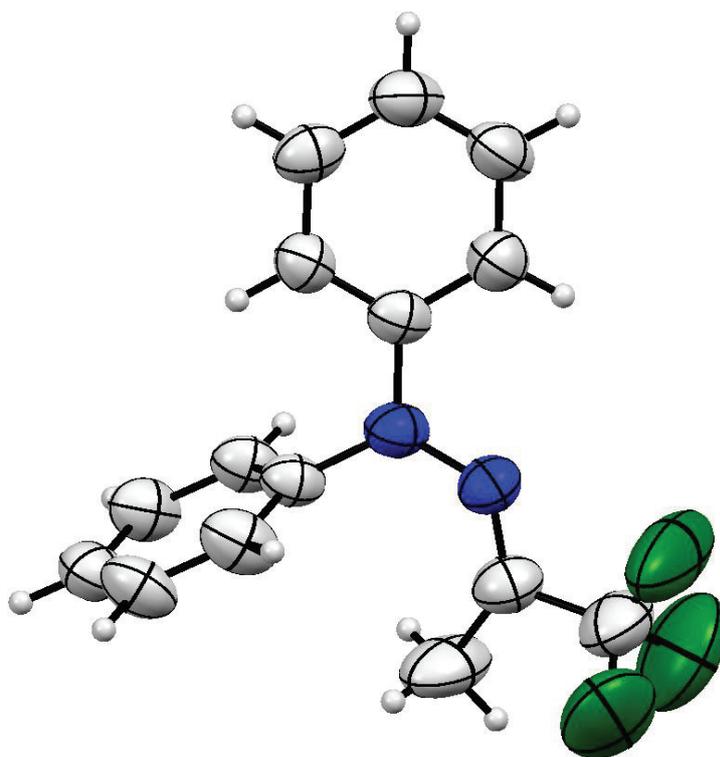
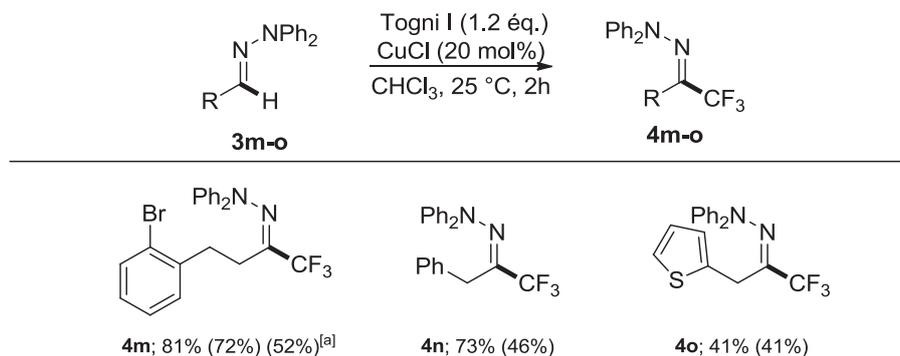


Figure 14. Représentation ORTEP du composé **4e**

Par la suite, des hydrazones d'aldéhydes aliphatiques portant des cycles aromatiques et hétéro-aromatiques ont été testées (**schéma 81**). L'hydrazone dérivée de l'*ortho*-bromo hydrocinnamaldéhyde a fourni le produit désiré **4m** avec un bon rendement de 81% (RMN ¹⁹F). Ce produit a pu être préparé sur une échelle de 7,5 mmol avec un rendement de 58% en produit isolé, démontrant la robustesse de cette réaction de trifluorométhylation. Enfin, des hydrazones

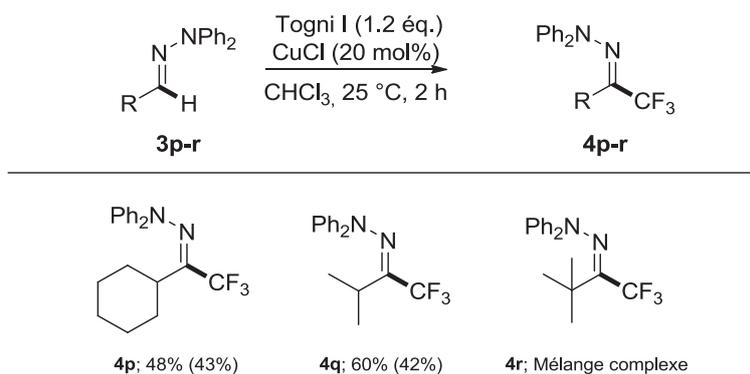
d'aldéhydes hautement énolisables telles que les composés **4n-o** ont fourni des rendements moindres en produits trifluorométhylés.



Conditions réactionnelles : **3** (0,5 mmol), Togni I (0,6 mmol), CuCl (0.1 mmol), CHCl₃ (3 mL), à 25 °C pendant 2 h. Les rendements ont été déterminés par RMN ¹⁹F en utilisant le α,α,α-trifluorotoluène comme référence interne. Les rendements isolés sont présentés entre parenthèses. ^[a] Rendement isolé sur 7,5 mmol.

Schéma 81. Trifluorométhylation des hydrazones de dérivés aliphatiques portant des cycles aromatiques

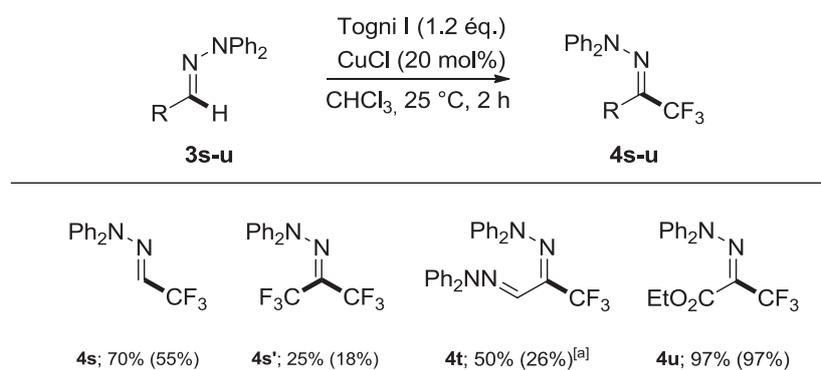
Nous avons ensuite voulu savoir si l'encombrement stérique au niveau du carbone azométhine pouvait influencer sur la réactivité des substrats (**schéma 82**). Ainsi, des hydrazones d'aldéhydes secondaires et tertiaires ont été testées. Les hydrazones d'aldéhydes secondaires ont montré une réactivité satisfaisante, offrant les composés trifluorométhylés avec des rendements modérés mais acceptables (**4p-q**). La trifluorométhylation des hydrazones d'aldéhydes tertiaires s'est, quant à elle, avérée plus problématique. En effet, l'hydrazone dérivée du pivalaldéhyde ne s'est pas montrée réactive à température ambiante (**4r**). Malheureusement, une augmentation de la température à 50°C a conduit à un mélange complexe de produits fluorés probablement issus de réactions de trifluorométhylation aryles.



Conditions réactionnelles : **3** (0,5 mmol), Togni I (0,6 mmol), CuCl (0.1 mmol), CHCl₃ (3 mL), à 25 °C pendant 2 h. Les rendements ont été déterminés par RMN ¹⁹F en utilisant le α,α,α-trifluorotoluène comme référence interne. Les rendements isolés sont présentés entre parenthèses.

Schéma 82. Trifluorométhylation des hydrazones aliphatiques encombrées

En dernier lieu, des hydrazones d'aldéhydes autres qu'aliphatiques ou aromatiques ont été envisagées comme nouveaux candidats à la trifluorométhylation, de manière à démontrer la généralité de cette méthodologie (**schéma 83**). Ainsi, l'hydrazone trifluorométhylée dérivée du formaldéhyde (**4s**) a été obtenue avec un bon rendement de 70%. Une quantité non négligeable (25%) d'hydrazone bis-trifluorométhylée (**4s'**) a également été observée dans ce cas. La trifluorométhylation de la dihydrazone du glyoxal a, quant à elle, nécessité l'utilisation d'un large excès (2,4 éq.) du réactif de Togni et n'a conduit malgré cela qu'à la formation du produit de mono-trifluorométhylation (**4t**) avec un rendement modeste de 50%. Enfin, l'hydrazone trifluorométhylée du glyoxalate d'éthyle (**4u**) a été obtenue avec un excellent rendement de 97% en produit isolé.



Conditions réactionnelles : **3** (0,5 mmol), Togni I (0,6 mmol), CuCl (0,1 mmol), CHCl₃ (3 mL), à 25 °C pendant 2 h. Les rendements ont été déterminés par RMN ¹⁹F en utilisant le α,α,α-trifluorotoluène comme référence interne. Les rendements isolés sont présentés entre parenthèses. ^[a] 2,4 Eq de Togni I ont été utilisés.

Schéma 83. Trifluorométhylation des hydrazones non-aliphatiques et non-aryliques

Comme nous venons de le voir, notre protocole de trifluorométhylation des hydrazones est généralisable à un grand nombre de dérivés d'aldéhydes de structures variées moyennant certaines adaptations, principalement au niveau du choix du groupement hydrazone. Grâce à l'emploi de *N,N*-diphénylhydrazones la réaction a pu être étendue aux dérivés d'aldéhydes aliphatiques augmentant ainsi considérablement l'intérêt synthétique de notre méthodologie. À ce stade de notre étude, il s'avérait important de proposer quelques applications synthétiques de ces hydrazones diphénylées.

III. Post-fonctionnalisations et valorisations

Comme nous l'avons vu, les hydrazones sont à l'origine de nombreuses réactions chimiques et peuvent être transformées en d'autres groupes fonctionnels. Les hydrazones trifluorométhylées peuvent être envisagées comme des intermédiaires dans la conversion d'aldéhydes en trifluorométhylcétones (**6**). Par ailleurs, les *N,N*-diphénylhydrazones d'aldéhydes aliphatiques sont typiquement des précurseurs d'indoles *via* les réactions d'annélation de type Fischer, ce qui devrait nous permettre d'accéder à des indoles 2-trifluorométhylés (**7**).

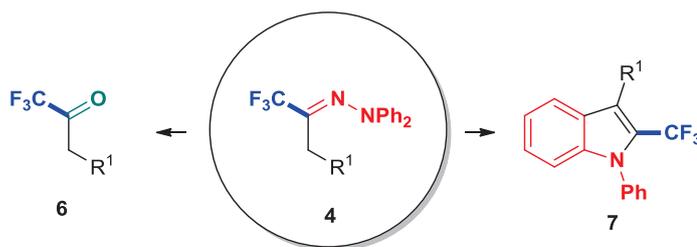


Schéma 84. Cibles potentiellement accessibles à partir des *N,N*-diphénylhydrazones **4**

Les trifluorométhylcétone possèdent des propriétés biologiques intéressantes, notamment comme inhibiteurs enzymatiques, et sont aussi des précurseurs essentiels de dérivés hétérocycliques fluorés¹⁵⁷ comme l'illustre la synthèse du médicament Sustiva[®], utilisé pour le traitement de l'infection par le VIH (**schéma 85**).

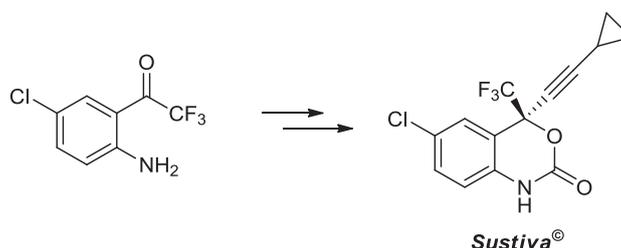


Schéma 85. Trifluorométhylcétone utilisée dans la synthèse du Sustiva[®]

Les trifluorométhylcétone ont des caractéristiques électroniques très différentes de leurs analogues non fluorés. En effet, la présence du groupement CF₃ augmente significativement l'électrophilie de la fonction carbonyle favorisant ainsi l'hydratation de ces composés. Ainsi, un équilibre cétone-hydrate est communément observé et dépend des groupes portés par la fonction carbonyle. Par exemple, lorsque des groupes électroattracteurs (GEA) substituent le carbonyle, la forme hydrate prédominera, tandis que pour tout autre groupe la forme cétone sera prépondérante (**schéma 86**).

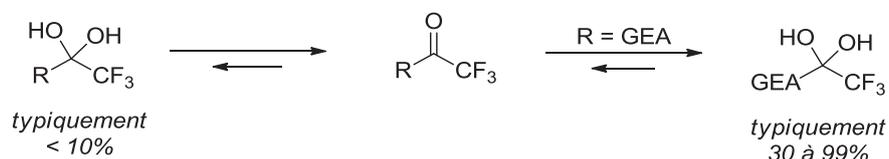


Schéma 86. Équilibre cétone-hydrate observé suivant les substituants de la fonction carbonyle

Actuellement, il existe peu de voies de synthèse robustes de cétones trifluorométhylées¹⁵⁷. Les méthodes présentées dans le **schéma 87** sont les plus communément utilisées pour synthétiser ces molécules. Néanmoins, la trifluorométhylation d'aldéhydes, suivie de l'oxydation de l'alcool ainsi

¹⁵⁷ C. B. Kelly, M. A. Mercadante, N. E. Leadbeater, *Chem. Commun*, **2013**, 19, 11133.

obtenu, reste la méthode la plus utilisée. Cependant, bien que l'étape de trifluorométhylation offre de bons rendements, l'étape d'oxydation fournit quant à elle des rendements modestes.

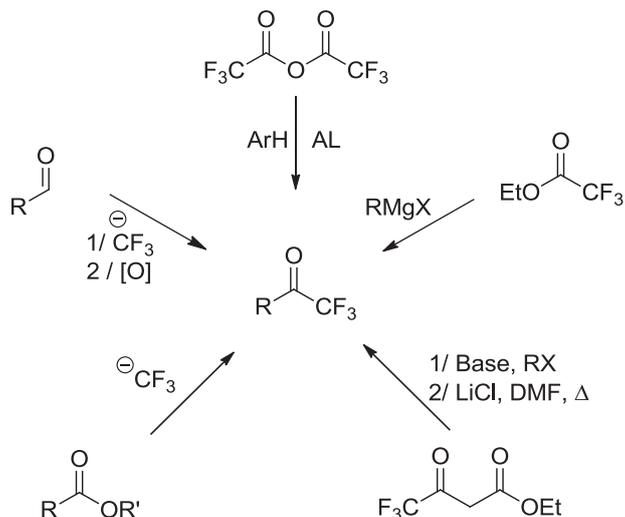


Schéma 87. Voies réactionnelles utilisées pour la synthèse de cétones trifluorométhylées

Récemment, le groupe de Qu a développé une méthode d'accès astucieuse et efficace à des cétones aliphatiques trifluorométhylées¹⁵⁸. Cette synthèse monotope permet l'obtention de trifluorométhylcétone à partir de cétones aryliques avec d'excellents rendements allant de 48 à 99 %. Elle implique une première étape de déprotonation suivie de deux réactions consécutives, une réaction de Claisen puis une réaction de rétro-Claisen. Cette méthode requiert la déprotonation du substrat de départ ; par conséquent seules des cétones trifluorométhylées aliphatiques peuvent être synthétisées.

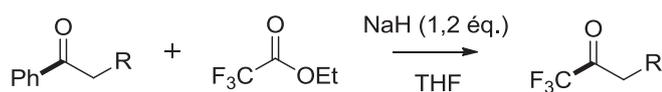


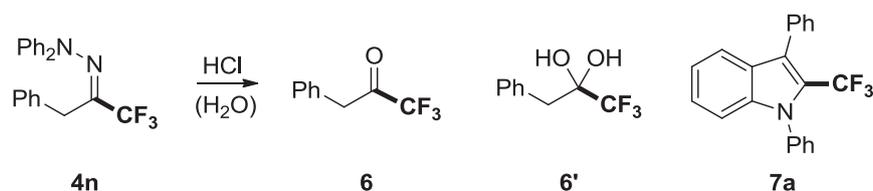
Schéma 88. Procédé développé par Qu pour la synthèse de cétones trifluorométhylées

Dans la continuité des efforts entrepris dans ce domaine, nous souhaitons proposer une voie alternative transitant par les hydrazones trifluorométhylées. Une hydrolyse acide de ces composés a donc été envisagée. Néanmoins, l'inconvénient premier de cette méthode est la présence d'eau. En effet, comme énoncé précédemment, les trifluorométhylcétone sont sujettes à des réactions d'hydratation ; ainsi la formation de l'hydrate sera probablement inhérente à la réaction d'hydrolyse.

Une première expérience conduite sur l'hydrazone **4n** dans le THF à température ambiante en présence d'HCl 1N n'a pas permis de libérer la fonction carbonyle (**tableau 18**, entrée 1). Cependant, une simple augmentation de la concentration d'acide chlorhydrique à 6N a conduit à

¹⁵⁸ D. Yang, Y. Zhou, N. Xue, J. Qu, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 4171.

l'obtention d'un mélange 1:2,5 de la cétone **6** et de l'hydrate **6'** avec un rendement quasi quantitatif (**tableau 18**, entrée 2). Une diminution de la quantité d'eau par l'utilisation d'HCl 12N a permis d'atteindre une sélectivité plus importante en faveur de la cétone (rapport **6/6'** = 4,5:1) (**tableau 18**, entrée 3). Toutefois, de manière très intéressante, nous avons également observé dans ces conditions la formation d'un sous-produit identifié comme étant le 2-trifluorométhylindole **7a**, lequel était également un de nos produits cibles (**tableau 18**, entrée 3).



Entrée	Conditions réactionnelles	Rdt (%) ^[a] de 6+6'	Rdt (%) de 7a
1	HCl 1N/THF (1:1), rt, 24h	-	-
2	HCl 6N/THF (1:1), rt, 24h	95 (6/6' = 1:2,5)	Traces
3	HCl 12N/THF (1:9), rt, 24h	60 (6/6' = 4,5/1)	40

^[a] Les rendements ont été déterminés par RMN ¹⁹F en utilisant le α,α,α -trifluorotoluène comme référence interne. Les rendements isolés sont présentés entre parenthèses.

Tableau 18. Clivage de la fonction hydrazone

Devant la difficulté que représentait l'obtention sélective de la trifluorométhylcétone **6**, nous avons décidé de recourir à l'utilisation d'un déshydratant afin de traiter le mélange précédemment obtenu dans les conditions HCl 6N (**tableau 18**, entrée 2). Après hydrolyse, le solvant du brut réactionnel a été évaporé, puis le résidu obtenu a été dilué dans le chloroforme pour être chauffé pendant 1 h en présence de sulfate de magnésium, ce qui a permis d'obtenir la cétone désirée avec un rendement de 67% en produit isolé (**schéma 89**).



Schéma 89. Hydrolyse de l'hydrazone **4n** conduisant à la formation de la cétone **6**

Nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse de 2-trifluorométhylindoles. Pour accéder à ce type de composé, deux méthodes sont proposées dans la littérature : 1/ les trifluorométhylations directes de dérivés indoliques et 2/ la cyclisation de précurseurs trifluorométhylés *via* la synthèse de Fischer indole.

Les groupes de Togni⁵⁷ et de Sodeoka⁵⁸ ont montré que la trifluorométhylation directe de dérivés d'indoles était possible en présence du réactif de Togni II et d'une quantité catalytique d'acide de Lewis ou de sel de cuivre (I) (cf **tableau 5**, p. 26). Malheureusement, si les positions C2 et C3 de l'indole sont vacantes, la réaction conduit dans la majorité des cas à un mélange de régioisomères.

Concernant la synthèse de Fischer-indole, peu d'exemples mettant en jeu des hydrazones trifluorométhylées ont été décrits dans la littérature^{159,160}. Tous utilisent des *N*-phénylhydrazones issues de la condensation de trifluorométhylcétones et de la *N*-phénylhydrazine comme substrats de départ. Les 2-trifluorométhylindoles sont formés avec de bons rendements en présence d'acides de Brønsted tels que *p*-TsOH, MeSO₃H, ou AcOH, mais requièrent cependant des températures élevées (90°C dans le toluène ou au reflux de MeSO₃H ou AcOH).

Nous avons souhaité développer une méthode complémentaire permettant d'accéder à ces hétérocycles trifluorométhylés. Nous avons pour cela modifié les conditions réactionnelles mises en jeu lors des essais d'hydrolyse des hydrazones (**tableau 18**, entrée 3) de manière à orienter la réaction vers l'obtention sélective du dérivé indolique **7**. À cette fin, nous devons exclure toute trace d'eau afin d'inhiber toute réaction d'hydrolyse. Nous avons donc envisagé d'utiliser de l'HCl gazeux sec dans le THF à température ambiante. Dans ces conditions, la réaction de Fischer-indole est complète en quelques minutes, fournissant l'indole désiré avec un excellent rendement de 79% (**schéma 90**).

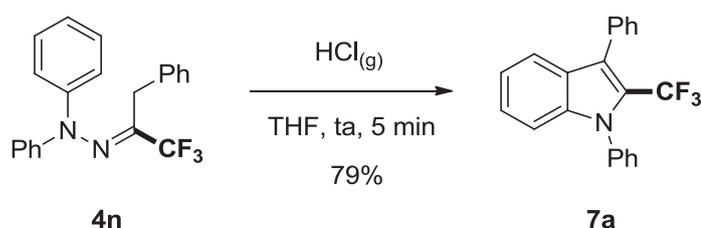
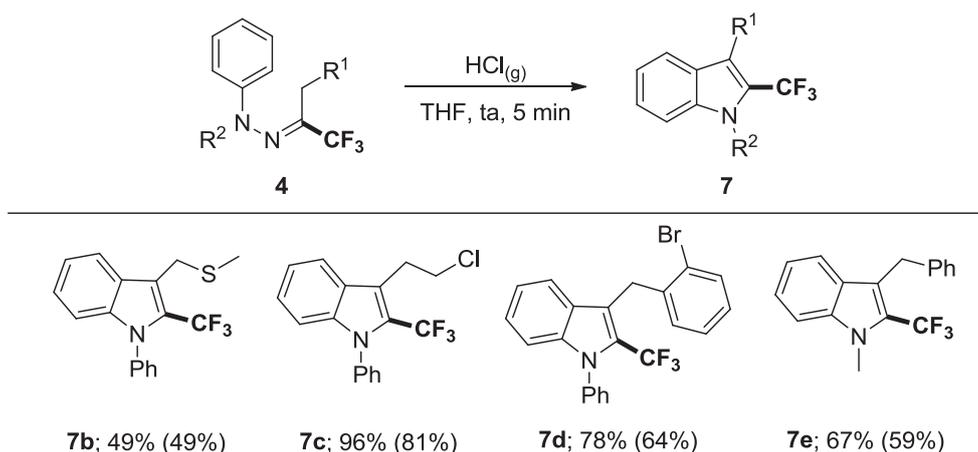


Schéma 90. Conditions optimales pour la synthèse du composé indolique **7a**

Le champ d'application de la réaction a été ensuite brièvement exploré. La réaction tolère divers groupes fonctionnels tels qu'un thiométhyle, un chlore ou un brome. Elle n'est pas seulement limitée à la formation de *N*-phénylindoles mais permet aussi la formation de *N*-alkylindoles (**schéma 91**).

¹⁵⁹ H. Jiang, Y. Wang, W. Wan, J. Hao, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 2746.

¹⁶⁰ B. I. Usachev, D. L. Obydenov, V. Y. J. Sosnovskikh, *J. Fluorine Chem.*, **2012**, 135, 278.



Conditions réactionnelles : **4** (0.3 mmol), HCl gazeux dans le THF. Les rendements ont été déterminés par RMN ¹⁹F en utilisant le α,α,α -trifluorotoluène comme référence interne. Les rendements isolés sont présentés entre parenthèses.

Schéma 91. Exemplification de la synthèse d'indole de Fischer utilisant les hydrazones **4**

IV. Conclusion

En conclusion, le champ d'application de la réaction de trifluorométhylation des hydrazones a été étendu. Initialement limité aux hydrazones d'aldéhydes aryliques, il inclut dorénavant les hydrazones d'aldéhydes aliphatiques. La clé du succès résidait dans le choix des substituants de l'hydrazone permettant de limiter la formation de sous-produits. La méthodologie ainsi développée a permis de synthétiser de nouvelles hydrazones aliphatiques trifluorométhylées, lesquelles se sont avérées être d'excellents précurseurs de cétones trifluorométhylées et de 2-trifluorométhylindoles. Ces derniers sont ainsi accessibles en trois étapes à partir de simples aldéhydes.

Ce travail a donné lieu à publication ; A. Prieto, M. Landart, O. Baudoin, N. Monteiro, D. Bouyssi, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2939.

Chapitre 4 : Trifluorométhylation des hydrazones de cétones : Synthèse de diimides α -trifluorométhylés

I. Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons montré que la réaction de trifluorométhylation des hydrazones *N,N*-dialkylées pouvait conduire à la formation de diimides α -trifluorométhylés (**schéma 92**).

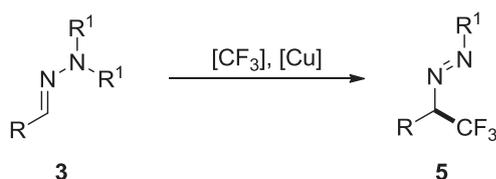


Schéma 92. Trifluorométhylation des hydrazones **3** conduisant à la formation des diimides **5**

Or, il n'existe pas actuellement de méthode générale permettant d'accéder à de tels composés ; cela nous a incité à étudier cette transformation plus en détail.

Les diimides sont des composés fortement utiles à certaines transformations chimiques. Par exemple, l'AIBN et le DEAD (**figure 15**) sont respectivement préconisés pour l'initiation de réactions radicalaires et la réaction de Mitsunobu.

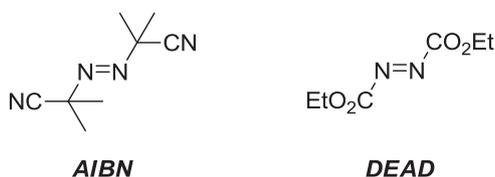


Figure 15. Diimides utilisés en synthèse organique

Les composés azo sont largement employés dans le monde industriel. Historiquement utilisés dans l'industrie des colorants comme pigments¹⁶¹, ils se sont récemment révélés être également d'excellentes prodrogues délivrant des amines bioactives¹⁶². Néanmoins, les synthèses fastidieuses de ces dérivés ont considérablement freiné le développement de cette chimie. Bien que des voies de

¹⁶¹ a) K. Hunger, *Industrial Dyes: Chemistry, Properties, Applications*, ed. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2003**. b) H. Zollinger, *Color Chemistry: Syntheses, Properties and Applications of Organic Dyes and Pigments*, VCH, NY, **1987**, 85. c) J. Kosmrlj, M. Kocevar, S. Polanc, *Synlett*, **2009**, 2217.

¹⁶² a) W. J. Sandborn, *Am. J. Gastroenterol.* **2002**, 97, 2939. b) D. A. Kennedy, N. Vembu, F. R. Fronczek, M. Devocelle, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9641. c) S. S. Dhaneshwar, N. Gairola, M. Kandpal, G. Vadnerkar, L. Bhatt, B. Rathi, S. S. Kadam, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3922. d) R. Cassano, S. Trombino, A. Cilea, T. Ferrarelli, R. Muzzalupo, N. Picci, *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, 58, 103.

synthèse robustes des azobenzènes (Ar-N=N-Ar) aient été développées¹⁶³, peu de réactions fiables et générales permettent la formation de diimides aliphatiques. Ceci s'explique en partie par la relative instabilité thermique et photochimique de ces composés, notamment pour ce qui concerne les dérivés porteurs d'un centre quaternaire en position α de la fonction diimide. Les méthodes traditionnellement utilisées sont présentées dans le **schéma 93**. Par exemple, l'oxydation d'hydrazines conduit à la formation des dérivés azo correspondants. Malheureusement, la synthèse d'hydrazines dissymétriques est difficilement exécutable, ce qui restreint l'accès à des diimides symétriques. Le couplage azo est certainement la réaction la plus employée pour la synthèse de ces dérivés, cependant elle offre exclusivement l'accès à des azobenzènes. Enfin, il est envisageable de synthétiser des diimides aliphatiques à partir de sels de diazoniums et d'organomagnésiens aliphatiques. Cette réaction alternative conduit dans la plupart des cas à de faibles rendements.

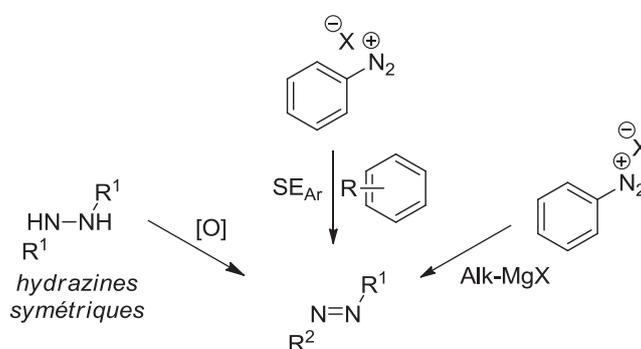


Schéma 93. Synthèses usuelles des diimides

Récemment, de nouvelles stratégies visant la construction de mono- et bis-alkyl diimides ont été développées. Parmi celles-ci, on peut citer les réactions radicalaires de carboamination¹⁶⁴, de diazénylation^{165,162b}, de couplage azo¹⁶⁶, ou encore les voies utilisant les hydrazones¹⁶⁷ comme précurseurs.

¹⁶³ a) E. Merino, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 3835. b) F. Hamon, F. Djedaini-Pilard F. Barbot, C. Len, *Tetrahedron* **2009**, 65, 10105.

¹⁶⁴ a) F. R. Dietz, A. Prechter, H. Gröger, M. R. Heinrich, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 655. b) M. R. Heinrich, O. Blank, S. Wölfel, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3323. c) M. R. Heinrich, O. Blank, A. Wetzel, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 476.; d) O. Blank, A. Wetzel, D. Ullrich, M. R. Heinrich, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 3179.

¹⁶⁵ C. Lui, J. Lv, S. Luo, J.-P. Cheng, *Org. Lett.* **2014**, 16, 5458.

¹⁶⁶ H. M. Nelson, J. S. Patel, H. P. Shunatona, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 170.

¹⁶⁷ a) M. Fernandez, U. Uria, J. L. Vicario, E. Reyes, L. Carrillo, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 11872. b) D. Monge, S. Daza, P. Bernal, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 326. c) A. Crespo-Peña, D. Monge, E. Martín-Zamora, E. Álvarez, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 12912. d) I. Serrano, D. Monge, E. Álvarez, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 4077. e) D. Monge, A. M. Crespo-Peña, E. Martín-Zamora, E. Álvarez, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 8421. f) H.-B. Yang, Y.-Z. Zhao, R. Sang, M. Shi, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3519.

On relèvera plus particulièrement les travaux d'Heinrich portant sur la carboamination de dérivés vinyliques, basée sur l'emploi de métaux tels que le titane (III) et le fer (II), et permettant de fonctionnaliser la position α de la fonction diimide¹⁶⁴. D'un point de vue mécanistique, les auteurs proposent un transfert électronique entre le métal et le sel de diazonium conduisant, après extrusion d'azote, à la formation d'un radical aryle. Ce dernier s'additionne sur l'oléfine, générant ainsi un nouveau radical alkyle qui sera ensuite piégé par l'espèce diazonium (**schéma 94**).

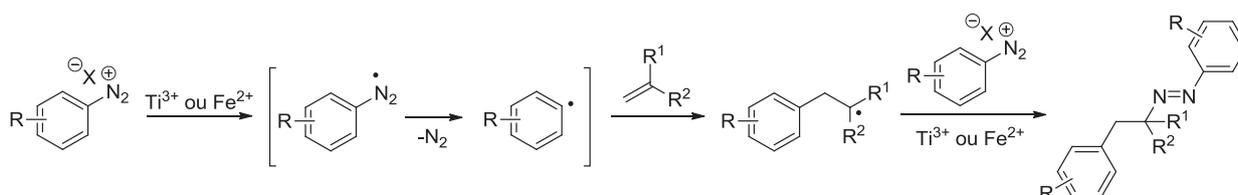


Schéma 94. Mécanisme proposé par Heinrich pour la carboamination de dérivés vinyliques

Pour ce qui concerne l'utilisation des hydrazones, notons que les groupes de Vicario^{167a} et de Lassaletta^{167b-f} ont récemment développé des réactions d'addition nucléophile de ces composés sur des dérivés acryliques, des α -cétoesters, des isatines, etc. Ces réactions emploient des organocatalyseurs chiraux et permettent ainsi la synthèse asymétrique de diimides aliphatiques fonctionnalisés en position β .

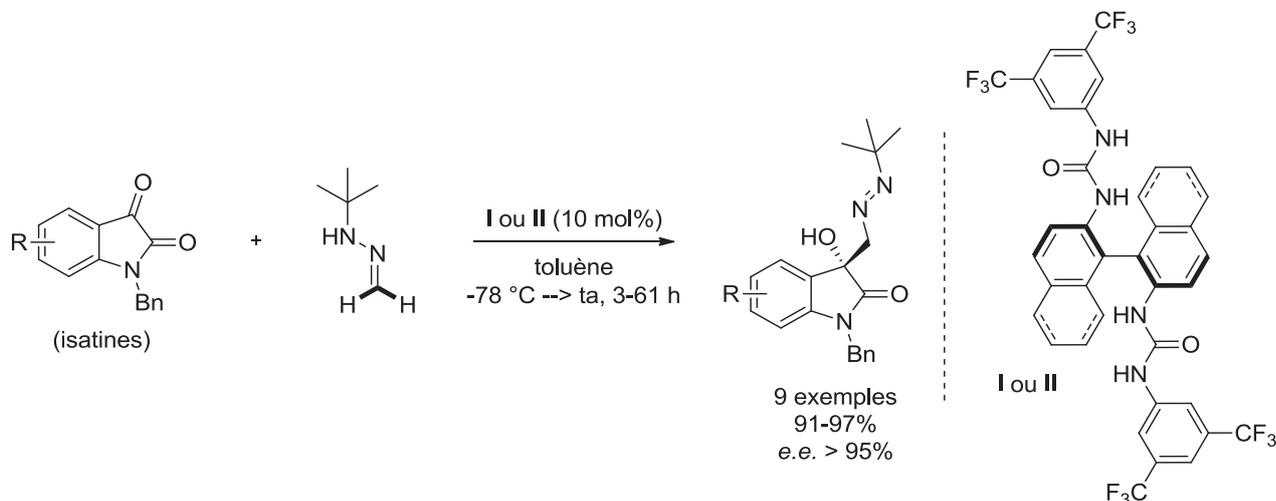
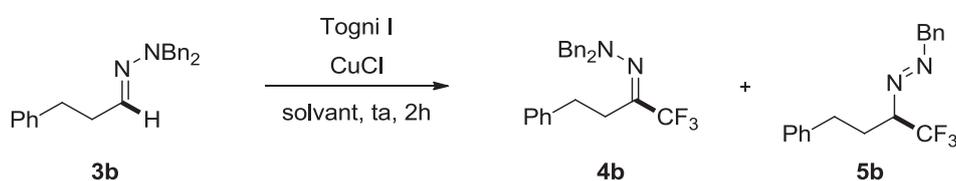


Schéma 95. Exemple de synthèse de diimides à partir d'hydrazones développée par Lassaletta

Cette étude bibliographique nous a conforté dans l'utilité de développer une méthode d'accès à des diimides aliphatiques α -trifluorométhylés basée sur notre protocole de trifluorométhylation.

II. Étude préliminaire portant sur la trifluorométhylation des hydrazones d'aldéhydes

Comme nous l'avons vu précédemment, la réaction de trifluorométhylation des hydrazones d'aldéhydes conduit à un mélange d'hydrazones (**4**) et de diimides (**5**) trifluorométhylés (cf **schéma 78** & **tableau 17**). Nous avons donc cherché à orienter cette réaction vers la formation exclusive de ces derniers en choisissant la *N,N*-dibenzylhydrazone de l'hydrocinnamaldehyde (**3b**) comme substrat modèle. Malheureusement, malgré de nombreuses expériences dont les plus significatives sont listées dans le **tableau 19**, aucune des modifications mises en œuvre (charge en catalyseur et réactif de trifluorométhylation, solvant) n'a permis de former le diimide **5b** avec une sélectivité exploitable.

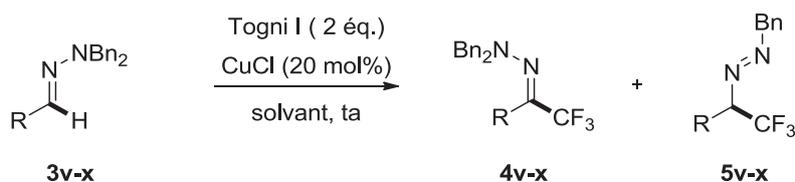


Entrée	CuCl (mol%)	Togni I (éq.)	Solvant	Rdt global (%) ^[a]	Ratio 4b/5b
1	10	1,2	CHCl ₃	51	59:41
2	20	1,2	CHCl ₃	53	63:37
3	20	2	CHCl ₃	67	47:53
4	20	2	DMSO	88	39:61
5	20	2	Acétone	98	58:42

Conditions réactionnelles : **3b** (0.3 mmol), Togni I dans 2 mL de solvant, 2 h. ^[a]Les rendements ont été déterminés par RMN ¹⁹F en utilisant le α,α,α -trifluorotoluène comme référence interne.

Tableau 19. Expériences réalisées afin de favoriser la formation du diimide **5b**

Notons toutefois que l'emploi du DMSO et de l'acétone comme solvants a permis d'augmenter les taux de conversion de façon significative (**tableau 19**, entrées 4-5). Ces conditions ont ainsi été appliquées à la trifluorométhylation de nouveaux substrats (**tableau 20**), en particulier les hydrazones dérivées d'aldéhydes secondaires pouvant conduire à une meilleure sélectivité en faveur des diimides. En effet, il semblait probable qu'une augmentation de la gêne stérique au niveau du carbone azométhine serait susceptible de défavoriser l'étape d'élimination de proton mise en jeu dans la réaction concurrente de formation d'hydrazones. Ainsi, les hydrazones **3v** et **3w** dérivées respectivement du cyclohexanal et de l'isobutyraldéhyde ont en effet offert de meilleures sélectivités en faveur des diimides, allant jusqu'à une sélectivité totale pour la réaction de **3v** dans le DMSO. En revanche, la sélectivité chute à nouveau lorsqu'un dérivé d'aldéhyde ramifié mais primaire, tel que **3x**, est mis en jeu.



Entrée	Substrat	Solvant	Rendement global (%) ^[a]	Ratio 4/5
1		DMSO	50	14:86
		Acétone	70	14:86
2		DMSO	39	0:100
		Acétone	65	11:89
3		DMSO	57	28:72
		Acétone	62	44:56

Conditions réactionnelles : **3** (0.3 mmol), Togni I (2 éq.), CuCl (0,06 mmol), solvant (2 mL), 2 h. ^[a]Les rendements ont été déterminés par RMN ¹⁹F en utilisant le α,α,α -trifluorotoluène comme référence interne.

Tableau 20. Influence de la structure des substrats sur la sélectivité de formation des diimides **5**

Devant les difficultés rencontrées dans l'optimisation de ces réactions, nous avons tourné notre attention vers l'emploi d'hydrazones de cétones.

III. Trifluorométhylation des hydrazones de cétones

Sur un plan conceptuel, la mise en jeu d'hydrazones de cétones ne permet pas de restaurer la fonction hydrazone après addition du radical trifluorométhyle et devrait donc conduire à la formation exclusive de diimides. Par ailleurs, l'emploi d'hydrazones *N*-monosubstituées devrait permettre de supprimer l'étape de *N*-déalkylation et conduire directement à la formation des diimides **9** par abstraction du proton du motif *N*-H de l'hydrazone (intermédiaire **B**) (**schéma 96**).

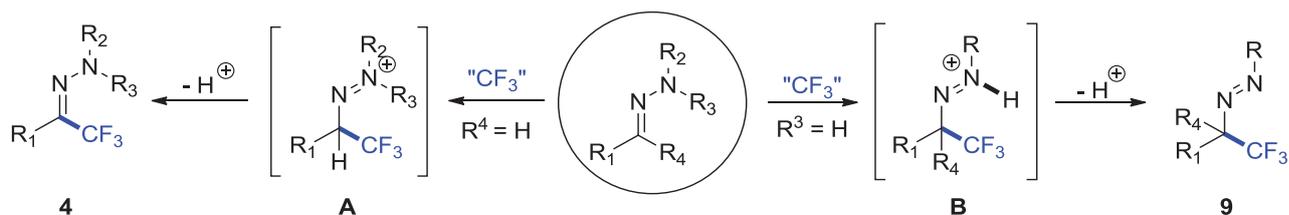


Schéma 96. Trifluorométhylation comparée des hydrazones d'aldéhydes (via A) & de cétones (via B)

Toutefois, la gêne stérique occasionnée par le deuxième substituant du carbone azométhine lors de la création de la liaison C- CF_3 , laquelle génère un centre quaternaire, peut rendre cette étape difficile si l'on considère le volume relativement important du groupe CF_3 .

Bien que les réactions d'additions nucléophiles de groupements CF_3 sur les dérivés carbonylés et les imines soient souvent utilisées pour créer des centres stéréogènes trifluorométhylés¹³⁹, les méthodes de trifluorométhylation électrophile ont rarement été utilisées à cette fin. En 2007, Togni¹⁶⁸ décrit la première réaction de trifluorométhylation des α -nitroesters et des β -cétoesters utilisant les réactifs de trifluorométhylation électrophiles développés dans son laboratoire. Par la suite, le groupe de Gade¹⁶⁹ a proposé une version énantiosélective cupro-catalysée de la trifluorométhylation des β -cétoesters, basée sur l'usage d'un ligand chiral de type bis-oxazoline (**schéma 97**).

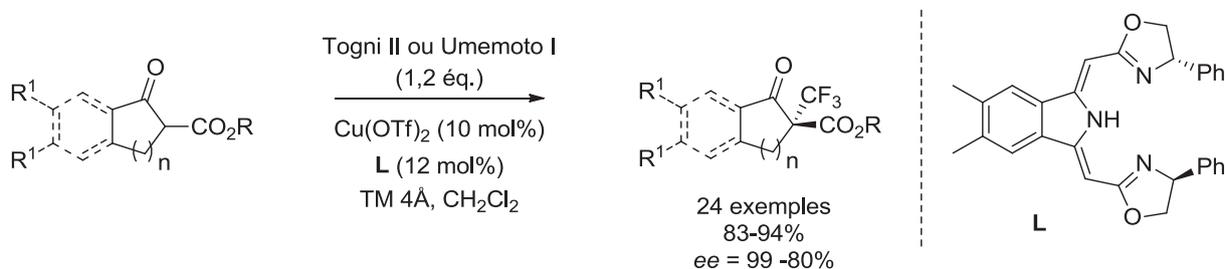


Schéma 97. Trifluorométhylation énantiosélective développée par Gade et son groupe

La trifluorométhylation électrophile d'éthers d'énols de cétones a également été étudiée en 2014 par le groupe de Chen et Guo¹⁷⁰. Lors de cette étude, ces auteurs ont montré que des éthers d'énol trisubstitués pouvaient conduire à la formation d'un carbone quaternaire trifluorométhylé en présence du réactif de Togni I et de sel de cuivre (I). La même année, l'équipe de Togni¹⁷¹ a réalisé la

¹⁶⁸ I. Kieltsch, P. Eisenberger, A. Togni, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, 46, 754.

¹⁶⁹ Q.-H. Deng, H. Wadepohl, L. H. Gade, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 10769.

¹⁷⁰ L. Li, Q.-Y. Chen, Y. Guo, *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 5145.

¹⁷¹ N. Früh, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 10813.

trifluorométhylation d'iminocétènes silylés en présence d'un catalyseur au vanadium. La réaction conduit à la formation d'un dérivé cyano α -trifluorométhylé (**schéma 98**).

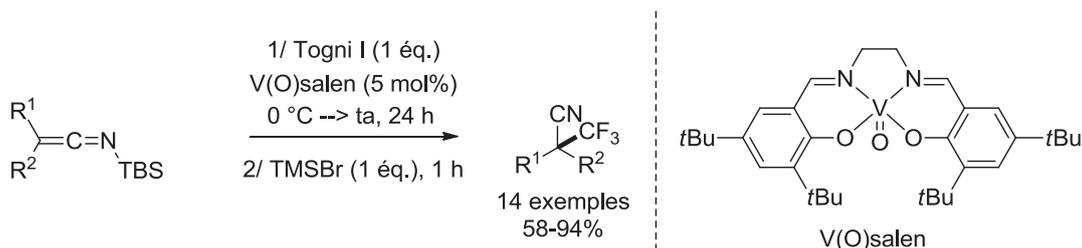


Schéma 98. Trifluorométhylation des iminocétènes développée par Togni

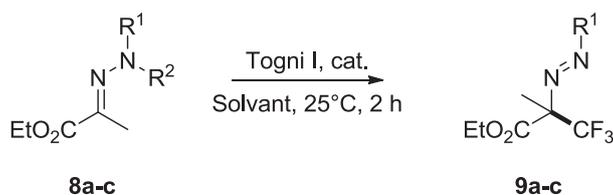
En 2015, ce même groupe s'est également intéressé à la trifluorométhylation d'éthers d'énols permettant d'accéder à des esters et lactones α -trifluorométhylés par emploi de leur réactif de trifluorométhylation et d'un activateur tel que le TMSNTf_2 ¹⁷².

1. Étude préliminaire & optimisation

Dans un premier temps, nous avons décidé de tester sur des hydrazones de cétones *N,N*-dialkylées les conditions précédemment utilisées lors de la trifluorométhylation des hydrazones d'aldéhydes **4** (cf **tableau 19**). Pour cette étude, l'hydrazone dérivée du pyruvate d'éthyle a été choisie comme substrat modèle. Les premiers résultats ont été concluants puisque les diimides **9** ciblés ont bien été obtenus, bien que les rendements restent faibles. Comme précédemment, la réaction est favorisée lorsque l'hydrazone *N,N*-diméthylée (**8b**) est utilisée par rapport à l'hydrazone *N,N*-dibenzylée (**8a**), et de meilleurs rendements sont obtenus dans l'acétone (**tableau 21**, entrées 1-3). Notons que malgré les faibles rendements obtenus, les diimides **9** sont les seuls produits de réaction.

Nous avons ensuite étudié la réactivité de la *N*-méthylhydrazone **8c**. Le résultat a été très encourageant puisque le diimide correspondant **9c** a pu être obtenu avec un excellent rendement de 81%. De façon surprenante, la réaction s'est montrée beaucoup plus efficace dans le DMSO par rapport à l'acétone (**tableau 21**, entrées 4-5). Une baisse de la quantité du réactif de Togni à 1,5 équivalents a par ailleurs permis une meilleure conversion (**tableau 21**, entrée 6). Enfin, plusieurs combinaisons de solvants et de catalyseurs ont été examinées mais aucune n'a permis d'augmenter le rendement (**tableau 21**, entrées 7-11). Notons qu'en l'absence de catalyseur la réaction reste possible à condition d'utiliser une base (Cs_2CO_3) ; toutefois, une faible conversion est obtenue après 24 heures de réaction et on observe l'apparition de divers sous-produits non identifiés (**tableau 21**, entrée 8). Enfin, précisons que la volatilité du composé **9c** a empêché son isolement.

¹⁷² D. Katayev, V. Matousek, R. Koller, A. Togni, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5898.



Entrée	Substrat	R ¹ R ²		Cat. (mol%)	Togni I (éq.)	Solvant	Additif (éq.)	Rdt (%) ^[a]
1	8a	Bn	Bn	CuCl (20)	2	DMSO	/	20
2	8a	Bn	Bn	CuCl (20)	2	Acétone	/	40
3	8b	Me	Me	CuCl (20)	2	Acétone	/	60
4	8c	Me	H	CuCl (20)	2	Acétone	/	28
5	8c	Me	H	CuCl (20)	2	DMSO	/	81
6	8c	Me	H	CuCl (20)	1,5	DMSO	/	86
7	8c	Me	H	CuCl (10)	1,5	DMSO	/	71
8	8c	Me	H	CuCl (20)	1,5	DMSO	Cs ₂ CO ₃ (1,5)	70
9	8c	Me	H	/	1,5	DMSO	Cs ₂ CO ₃ (1,5)	22 ^[b]
10	8c	Me	H	CuCl ₂ (20)	1,5	DMSO	/	63
11	8c	Me	H	CuI (20)	1,5	DMSO	/	54

Conditions réactionnelles : **7** (0.3 mmol), Togni I, catalyseur, solvant (2 mL), 2 h. ^[a]Les rendements ont été déterminés par RMN ¹⁹F en utilisant le α,α,α -trifluorotoluène comme référence interne. ^[b]Rendement déterminé après 24 h de réaction.

Tableau 21. Optimisation de la réaction de trifluorométhylation conduisant à la formation des diimides **9**

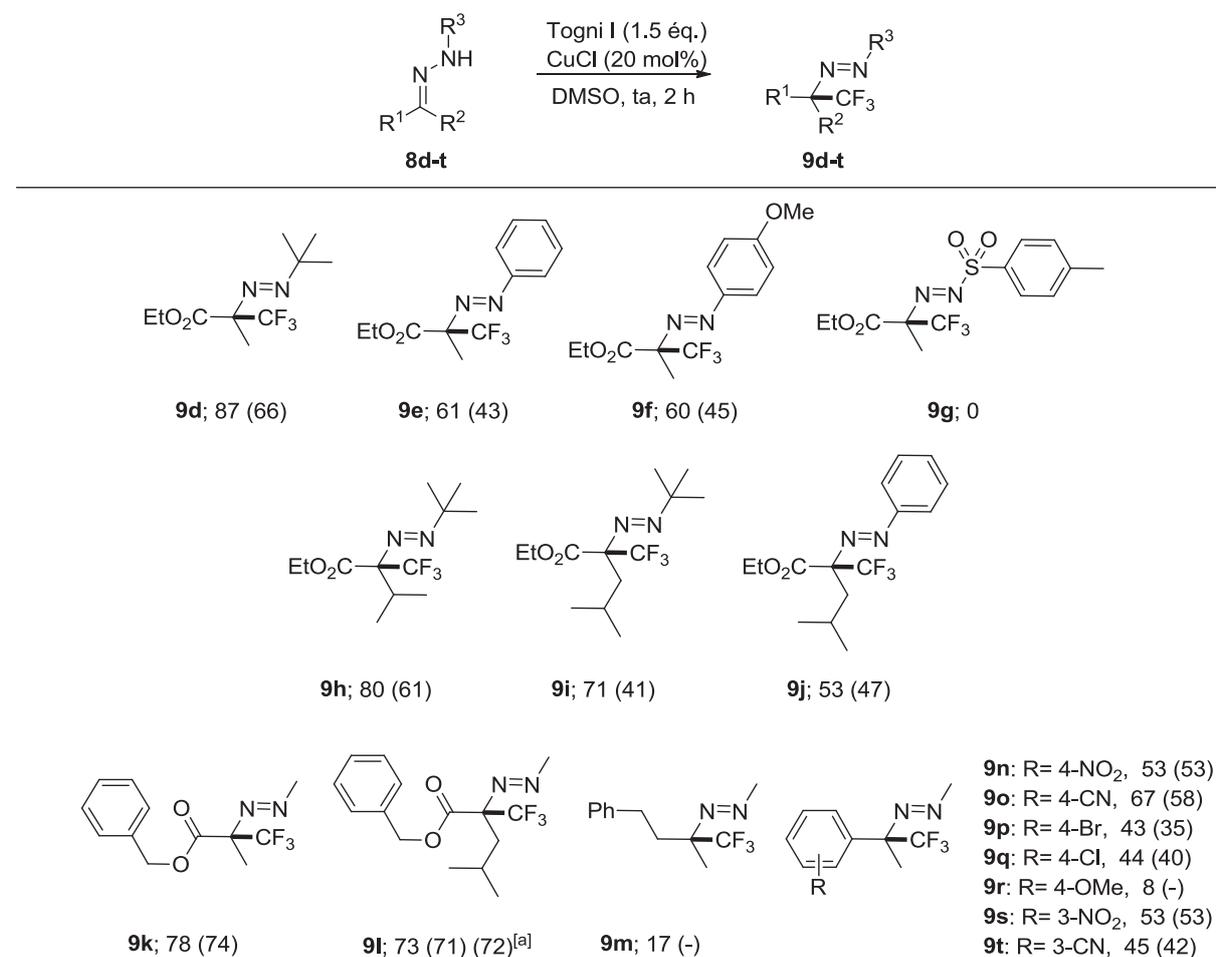
2. Exemplification de la réaction

Les conditions optimales ayant été déterminées, nous avons pu explorer le champ d'application de la réaction (**schéma 99**). Une première étude visant à déterminer le type d'hydrazone le mieux adapté à cette transformation a été réalisée. Alors que les hydrazones *N*-alkylées et *N*-arylées fournissent des rendements bons à excellents (**9d-f**), la tosylhydrazone s'est avérée totalement inerte vis-à-vis de la réaction de trifluorométhylation (**9g**).

La mise en jeu d'hydrazones dérivées de céto-esters beaucoup plus contraints stériquement que le pyruvate d'éthyle a ensuite été envisagée. De façon surprenante, la réaction tolère la présence de groupements isopropyles (**9h**) ou isobutyles (**9i**), fournissant les diimides correspondants avec des rendements raisonnables. Les dérivés d'esters de benzyle ont également montré une bonne réactivité lors de cette transformation (**9k-l**) et permettent d'accéder à des produits plus faciles à isoler. Par exemple, le diimide **9k**, analogue du composé **9c**, s'est avéré considérablement moins volatil que ce dernier.

Les hydrazones dérivées de simples cétones ont également été étudiées et de nombreuses limitations ont été observées concernant la réactivité de ces dérivés. Les hydrazones de dialkylcétones se sont avérées très peu réactives (**9m**). Concernant les hydrazones dérivées de l'acétophénone, seuls les composés possédant des groupements aryles substitués par des groupements électroattracteurs fournissent les diimides avec des rendements acceptables (**9n-t**).

Par ailleurs, il est intéressant de noter que la synthèse des diimides peut être réalisée sur une échelle semi-préparative. Ainsi, le composé **9i** a pu être préparé sur une échelle de 7.7 mmol en conservant le même rendement.



Conditions réactionnelles : **8** (0,5 mmol), Togni I (0,75 mmol), CuCl (0.1 mmol), DMSO (3 mL), à 25 °C pendant 2 h. Les rendements ont été déterminés par RMN ¹⁹F en utilisant le α,α,α -trifluorotoluène comme référence interne. Les rendements isolés sont présentés entre parenthèses. ^[a] Rendement isolé pour la réaction réalisée sur 7.7 mmol.

Schéma 99. Champ d'application de la réaction conduisant aux diimides **9**

Afin de proposer un mécanisme plausible pour cette transformation, une brève étude a été entreprise sur la réaction de trifluorométhylation de la *N*-méthylhydrazone du pyruvate d'éthyle (**8c**). Lorsque des réactions sont susceptibles d'être gouvernées par un mécanisme radicalaire, des

inhibiteurs de radicaux sont souvent utilisés. En effet, l'emploi de réactifs tels que le TEMPO et le BHT en tant que piègeurs et inhibiteurs de radicaux, et du 1,4-dinitrobenzène comme inhibiteur de transfert monoélectronique est commun. En présence d'une quantité stœchiométrique de TEMPO, la réaction de **8c** conduit à la formation d'une faible quantité de diimide **9c** (21%), comparé au rendement obtenu dans les conditions standards (86%), et permet également la formation de 45% de l'adduit TEMPO-CF₃¹⁷³ (schéma 100, Eq 1). L'emploi de BHT conduit de façon similaire à une baisse du rendement en composé **9c**, quoique moins significative (58%), et engendre la formation d'un adduit BHT-CF₃ avec un rendement de 18 % (vide infra) (schéma 100, Eq 2). Enfin, une expérience a été effectuée en présence 20 mol% de 1,4-dinitrobenzène, soit une quantité équimolaire à celle du catalyseur, laquelle conduit une nouvelle fois à une diminution du rendement en composé **9c** (57%) (schéma 100, Eq 3). Notons que les rendements donnés pour les expériences mécanistiques sont des rendements déterminés par RMN du fluor.

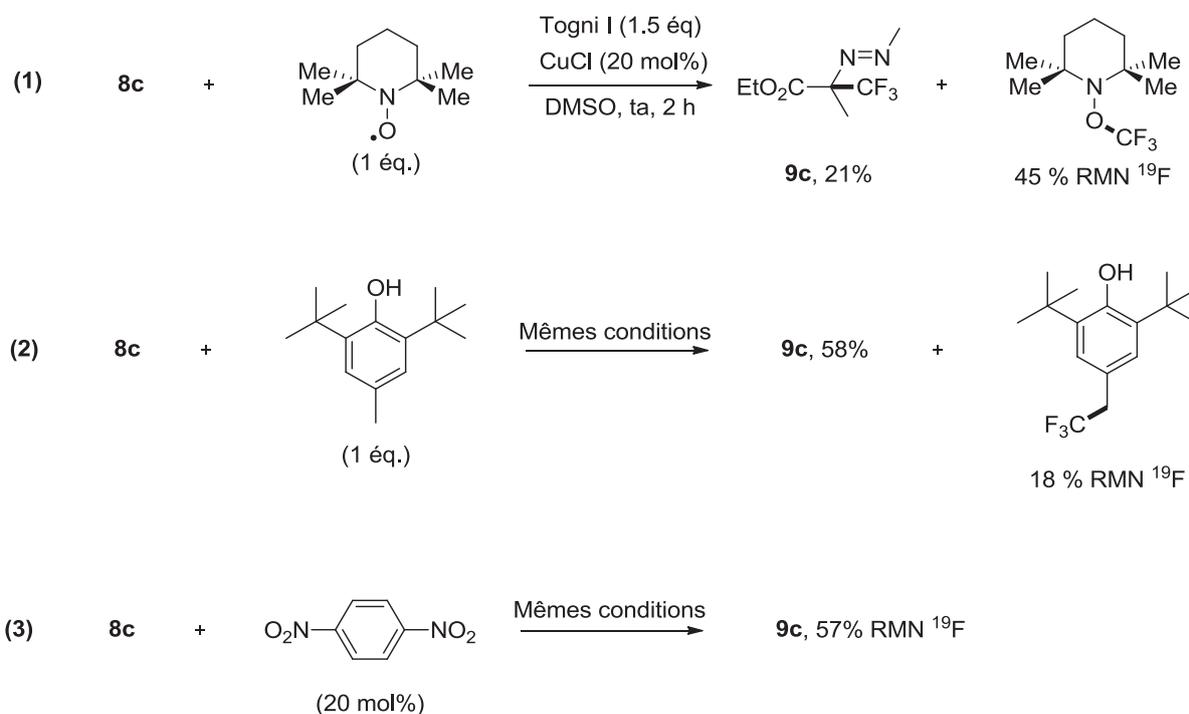


Schéma 100. Expériences mécanistiques

Ces expériences suggèrent la mise en jeu d'un radical CF₃ au cours de la réaction, ainsi qu'une ou plusieurs étapes mécanistiques régies par des transferts mono-électroniques. Notons que ces résultats ne sont que des évidences mécanistiques et en aucun cas des preuves mécanistiques. En effet, des études récentes ont montré que les expériences destinées au piégeage de radicaux trifluorométhyle par le TEMPO et le BHT peuvent ne pas être significatives.

¹⁷³ Pour la caractérisation de l'adduit TEMPO-CF₃, voir : X. Wang, Y. Ye, S. Zhang, J. Feng, Y. Xu, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16410.

Ainsi, Togni et Sodeoka ont montré que le TEMPO pouvait réagir directement avec les réactifs de Togni pour former l'adduit TEMPO-CF₃^{10d,174}.

Par ailleurs, le groupe de Sodeoka¹⁷⁵ s'est dernièrement intéressé au mécanisme de réactions cuprocatalysées d'amino-trifluorométhylation d'oléfines. Lors de cette étude, il a été montré que lorsque le TEMPO est utilisé comme piège à radicaux, la réaction conduit à la formation d'une même quantité de TEMPO-CF₃, que l'oléfine soit ou non présente dans le milieu réactionnel. Les auteurs ont également démontré que le TEMPO peut également inhiber ces réactions en se chélatant au cuivre (cuivre (II) en l'occurrence), empêchant ainsi ce dernier de catalyser la réaction.

L'équipe de Hamashima¹⁷⁶ a pour sa part montré que la trifluorométhylation benzylique de dérivés phénoliques, incluant le BHT, peut être réalisée en présence du réactif de Togni I et d'une quantité catalytique de sel de cuivre (I) (**schéma 101**).

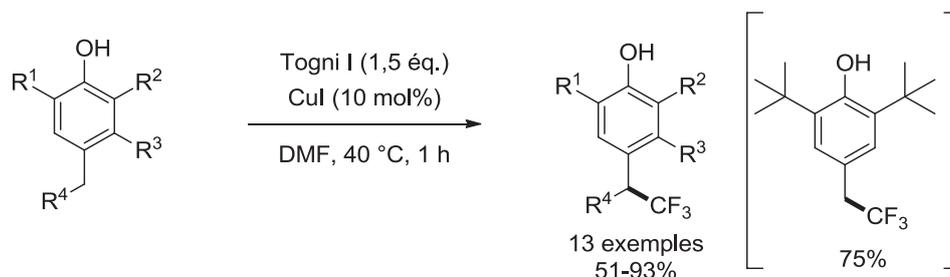


Schéma 101. Trifluorométhylation benzylique de dérivés phénoliques développée par Hamashima

Les auteurs proposent un mécanisme radicalaire pour cette transformation dans lequel intervient un radical CF₃ (**schéma 102**).

¹⁷⁴ H. Egami, M. Sodeoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8294.

¹⁷⁵ Pour plus de détails, consulter également la « supporting information » associé à cet article S. Kawamura, H. Egami, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4865.

¹⁷⁶ H. Egami, T. Ide, Y. Kawato, Y. Hamashima, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16675.

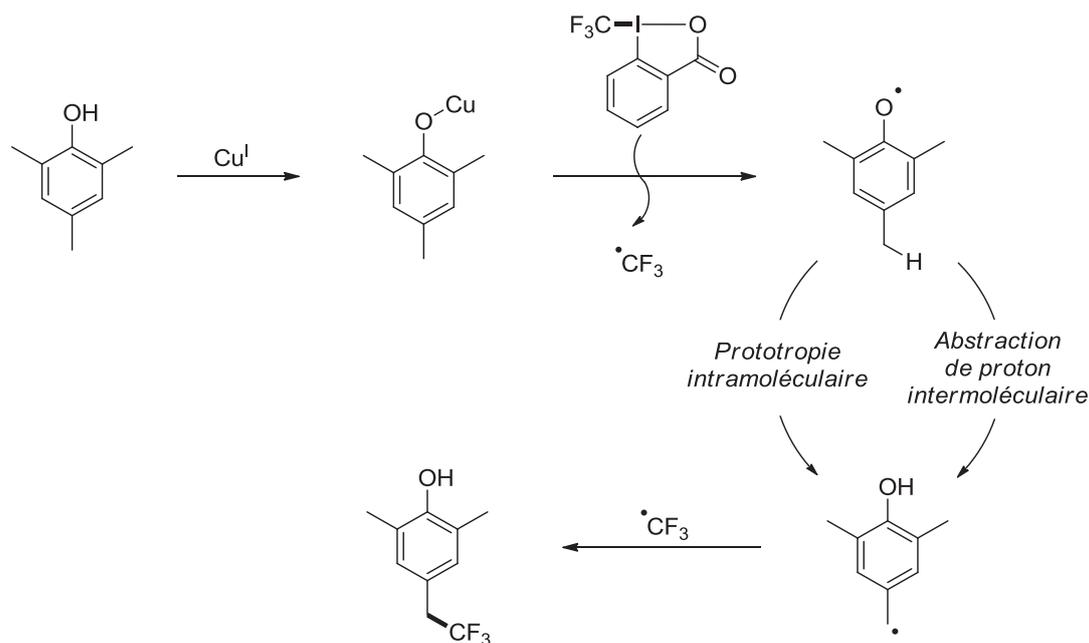


Schéma 102. Mécanisme proposé par Hamashima pour la trifluorométhylation benzylique de phénols

En conclusion, même si la formation des adduits TEMPO-CF₃ et BHT-CF₃ suggère qu'un radical CF₃ est bel et bien généré au cours de la réaction, nous ne pouvons pas affirmer avec certitude que ce dernier soit directement impliqué dans la trifluorométhylation des hydrazones.

Un mécanisme radicalaire, similaire à celui déjà proposé pour la trifluorométhylation des hydrazones d'aldéhydes, peut ainsi rendre compte de la formation des diimides. Le mécanisme commencerait par un transfert monoélectronique entre le réactif de Togni et le cuivre (I), conduisant à la formation du radical CF₃. Le piégeage de ce radical par l'hydrazone permettrait de générer le radical aminyle correspondant (**A**); un second transfert monoélectronique oxyderait cet intermédiaire en l'espèce cationique correspondante (**B**) et régénérerait ainsi le cuivre (I). Enfin, la déprotonation de l'espèce **B** par le carboxylate issu du réactif de Togni fournirait le diimide trifluorométhylé (**schéma 103**).

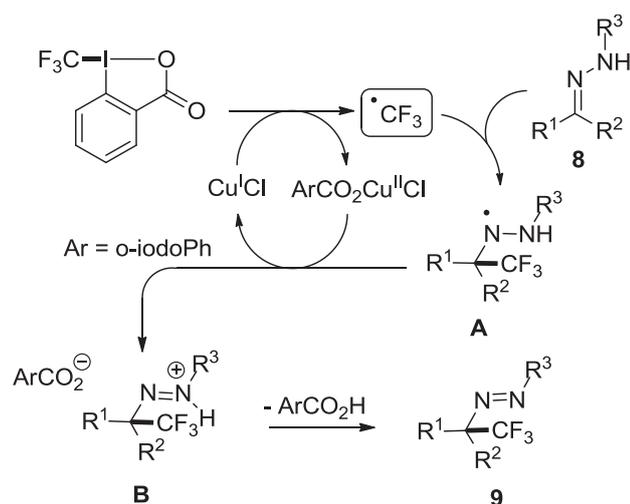


Schéma 103. Mécanisme proposé pour la trifluorométhylation des hydrazones de cétones

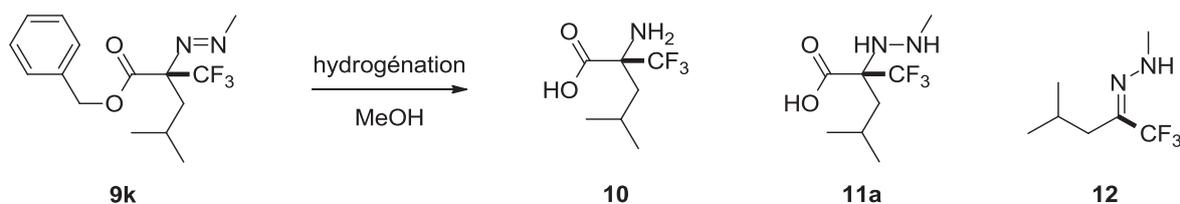
IV. Post-fonctionnalisations & valorisations

Les diimides ont largement été utilisés comme sources d'amines primaires *via* les méthodes d'hydrogénation catalytique. C'est notamment dans cette perspective que les diimides issus des hydrazones de cétoesters (**9k-l**) ont été synthétisés car ils permettraient d'accéder à des analogues trifluorométhylés d'acides aminés naturels.

Une étude préliminaire a été menée sur le diimide **9k** susceptible de conduire directement à l'acide aminé **10** *via* la débenzylation de la fonction ester, suivie de la réduction puis de la coupure de la liaison N=N. Malheureusement, malgré de nombreuses expériences, dont les plus significatives sont listées dans le **tableau 23**, aucune des conditions testées n'a permis d'obtenir le produit désiré.

Les réactions ont été conduites dans le méthanol en présence de palladium sur charbon avec des pressions en dihydrogène pouvant atteindre 60 bars. Dans le cas où la réaction est conduite en présence d'acide chlorhydrique, celle-ci mène à la formation de l'hydrazine acide trifluorométhylée correspondante **11a** (**tableau 23**, entrées 1-4) ; toutefois la coupure de la liaison N-N n'est jamais observée. Néanmoins, notons que la réduction en amines des analogues non trifluorométhylés des diimides **9** a été décrite^{166,177}. Ainsi, il est possible que l'échec de cette transformation soit partiellement dû à la présence du groupement CF₃.

¹⁷⁷ T. Sakakura, M. Hara, M. Tanaka, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1994**, 289.



Entrée	Cat (mol%)	Acide (éq.)	Pression (bars)	T (°C)	Produits, Rdt ^[a]
1	10%w Pd/C (10)	HCl _{cc} (8)	30	30	11a , 40 %
2	10%w Pd/C (10)	HCl _{cc} (8)	60	30	11a , 44 %
3	10%w Pd/C (5)	HCl _{cc} (8)	30	30	11a , 34 %
4	5%w Pd/C (5)	HCl _{cc} (8)	30	30	11a , 82 %
5	5%w Pd/C (5)	Amberlyst 35 (10) ^[b]	30	30	12 , 62 %
6	5%w Pd/C (5)	AcOH (10)	30	30	12 , 69 %
7	5%w Pd/C (5)	/	30	30	12 , 77 %

Conditions réactionnelles : **9k** (0,15 mmol), catalyseur, acide, MeOH (3 mL), pendant 24 h. ^[a]Les rendements ont été déterminés par RMN ¹⁹F en utilisant le α,α,α -trifluorotoluène comme référence interne. Les attributions des produits ont été réalisées à partir des analyses de spectroscopie de masse des bruts réactionnels. ^[b]10% en poids.

Tableau 22. Conditions utilisées pour l'hydrogénation du diimide **9k**

À d'autres occasions, un produit de décarboxylation, la *N*-méthylhydrazone **12**, est exclusivement formé (**tableau 22**, entrées 5-7), lequel résulte très certainement du réarrangement sigmatropique du diimide acide intermédiaire. Ce type de réarrangement avait déjà été observé par Kennedy^{162b} (**schéma 104**).

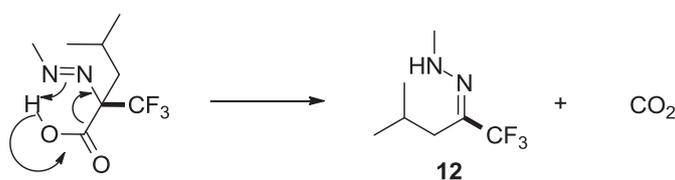
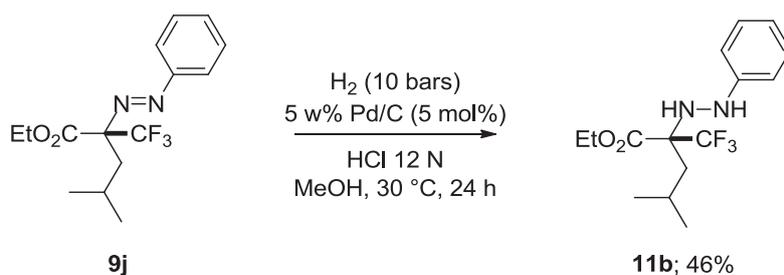


Schéma 104. Réarrangement vraisemblablement à l'origine de la formation du composé **12**

Au vu des difficultés que présentait l'hydrogénation des dérivés d'esters de benzyle, et compte tenu du fait que les hydrogénations catalytiques décrites pour la réduction de diimides en amines ont quasiment toutes été développées sur des diimides d'aryle, notre intérêt s'est porté sur l'hydrogénation du phényl diimide **9j** comportant une fonction ester d'éthyle. Encore une fois, les diverses conditions testées n'ont pas conduit à la formation de l'amine désirée, seule l'hydrazine correspondante a été obtenue. Celle-ci a pu être isolée avec un rendement de 46%.



V. Conclusion

En conclusion, bien qu'il n'ait pas été possible d'optimiser la réaction de trifluorométhylation des hydrazones d'aldéhydes aliphatiques pour l'obtention sélective de diimides, ces derniers sont accessibles à partir des hydrazones de cétones et cétoesters. Une première étude a visé à déterminer des conditions mais également des substrats susceptibles de fournir exclusivement les diimides **6** à partir des hydrazones d'aldéhydes aliphatiques **3**. Malheureusement, bien que certains solvants tels que l'acétonitrile, l'acétone ou le DMSO ont permis d'augmenter significativement les rendements ainsi que la sélectivité de la réaction, peu d'hydrazones aliphatiques étaient compatibles avec cette transformation, limitant fortement le champ d'application de la réaction. Ainsi, nous nous sommes tournés vers les hydrazones de cétones, qui se sont révélées intéressantes pour la formation exclusive des diimides **9**. Cette méthodologie a permis l'accès à des diimides bis-aliphatiques portant un carbone quaternaire trifluorométhylé en position α . La valorisation de ces composés visant à les transformer en aminoacides correspondants a été infructueuse. En effet, malgré de nombreuses tentatives, la coupure de la liaison N-N n'a jamais pu être réalisée.

Ce travail a donné lieu à publication ; A. Prieto, D. Bouyssi, N. Monteiro, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, DOI: 10.1002/ajoc.201600160.

Chapitre 5 : Trifluorométhylation des hydrazones α,β -insaturées

I. Introduction

Comme énoncé précédemment, de nombreuses études ont visé l'introduction d'un groupement CF_3 sur des dérivés vinyliques, et plus récemment sur des dérivés carbonyles α,β -insaturés. Concernant ces derniers, la plupart des méthodes développées conduisent à l' α -trifluorométhylation du système conjugué, exception faite des composés pour lesquels un substituant bloquait la position α de l'insaturation, ces derniers fournissant alors les produits de β -trifluorométhylation. Ainsi, le développement de méthodes favorisant la β -trifluorométhylation est souhaitable. Dans ce contexte, et au vu de leur polarité inversée (effet umpolung), la mise en jeu d'hydrazones α,β -insaturées a été envisagée afin d'orienter la régiosélectivité de la réaction de trifluorométhylation en position β de l'insaturation. Notons que les additions conjuguées d'espèces radicalaires sur les hydrazones α,β -insaturées ont été peu documentées. En 2010, le groupe de Naito et de Miyata a notamment montré que celles-ci étaient d'excellentes candidates aux réactions de β -perfluoroalkylation (**schéma 105**)¹⁷⁸. Toutefois, la méthode mise en oeuvre ne permet pas la restauration de l'insaturation après addition du radical perfluoroalkyle et nécessite un large excès d'iodure perfluoré.

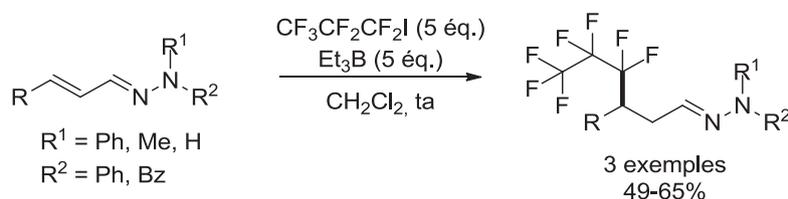


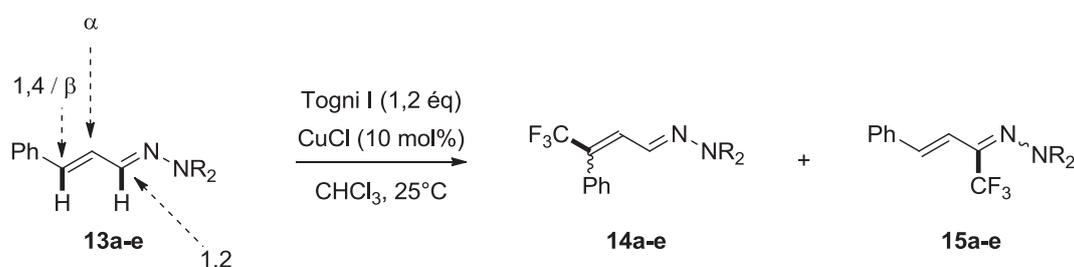
Schéma 105. β -perfluoroalkylation des hydrazones conjuguées développée par Naito et Miyata

I. Étude préliminaire & Optimisation de la réaction de β -trifluorométhylation

Inspirés par les travaux de Naito et Miyata, et en appliquant le protocole de trifluorométhylation préalablement établi par notre équipe (**chapitre 3**, page 76), la β -trifluorométhylation d'hydrazones du cinnamaldéhyde a été testée (**tableau 23**). Les premiers résultats, obtenus à partir de la *N,N*-diméthylhydrazone **13a**, ont tout d'abord confirmé la sélectivité parfaite de l'addition électrophile en faveur de la position β (par rapport à la position α) de l'insaturation. Toutefois, ces résultats se sont avérés par ailleurs insatisfaisants en terme de contrôle

¹⁷⁸ M. Ueda, E. Iwasada, H. Miyabe, O. Miyata, T. Naito, *Synthesis* **2010**, 1999.

de la régiosélectivité de l'addition 1,4 vis-à-vis de l'addition 1,2, conduisant ainsi à un mélange 2 :1 des régioisomères **14a/15a**. Notons, néanmoins, que l'adduit d'addition 1,4 (**14a**) a été obtenu avec une excellente stéréosélectivité *E/Z* de 91 :9 (**tableau 23**, entrée 1). Suite à ces résultats, de nouvelles hydrazones *N,N*-dialkylées encombrées ont été testées dans le but de défavoriser la trifluorométhylation du carbone azométhine. Les 1-piperidyl- et *N,N*-diisobutylhydrazones **13b** et **13d** ont seulement permis d'augmenter légèrement la quantité de produit issu de la β -trifluorométhylation (**tableau 23**, entrées 2 et 4). Par contre, les 1-tétraméthylpiperidyl- et *N,N*-dibenzylhydrazones **13c** et **13e** ont conduit à une haute régiosélectivité, offrant respectivement d'excellents rapports **14/15** de 13:1 et 11:1 (**tableau 23**, entrées 3 et 5). Néanmoins, l'hydrazone **13c** a été écartée en raison du faible rendement global obtenu et du fait que l'hydrazine nécessaire à sa préparation n'est pas disponible commercialement. Ainsi, nous avons décidé de poursuivre cette étude avec les *N,N*-dibenzylhydrazones qui offrent un bon compromis régiosélectivité/rendement (**tableau 23**, entrée 5).



Entr\u00e9e	Hydrazone 13	NR ₂	Rdt global (%) ^[a]	<i>E/Z</i> -14	Ratio 14/15 ^[b]
1	13a		55	91:9	2:1
2	13b		57	93:7	3:1
3	13c		34	96:4	13:1
4	13d		64	N.D.	3:1
5	13e		73	96:4	11:1

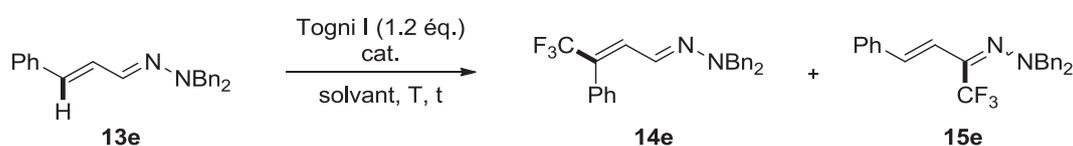
Conditions r\u00e9actionnelles : **13** (0,5 mmol), Togni I (0,6 mmol), CuCl (0.05 mmol), CHCl₃ (3 mL).

^[a]Les rendements ont \u00e9t\u00e9 d\u00e9termin\u00e9s par RMN ¹⁹F en utilisant le α,α,α -trifluorotolu\u00e8ne comme r\u00e9f\u00e9rence interne.

^[b]Les rapports **14/15** et *E/Z* ont \u00e9t\u00e9 d\u00e9termin\u00e9s par analyse RMN ¹⁹F du brut r\u00e9actionnel. N. D. = non d\u00e9termin\u00e9

Tableau 23. \u00c9tude de la r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9 de la trifluorom\u00e9thylation des hydrazones conjugu\u00e9es

Après avoir fixé notre choix sur la nature de l'hydrazone, nous avons tenté d'optimiser cette réaction de trifluorométhylation, mais malgré de nombreuses tentatives, dont certaines sont listées dans le **tableau 24**, aucune amélioration significative n'a résulté de la variation du solvant de réaction ou du catalyseur. En effet, bien que certaines conditions offrent de meilleures régiosélectivités en faveur du produit de β -trifluorométhylation (**tableau 24**, entrées 3, 9-11), de faibles rendements globaux sont généralement observés. Ainsi, les conditions initiales (**tableau 24**, entrée 1) ont été conservées pour l'étude du champ d'application de la réaction. Notons que l'ajout d'une base n'influence pas la réaction et ne conduit à aucune amélioration en termes de rendement et de sélectivité. Enfin, la réaction conduite en absence de catalyseur s'est avérée totalement inefficace, seules des traces de produits ayant été observées par RMN du fluor après 24 h de réaction.



Entrée	Catalyseur (mol%)	Solvant	t (h)	T (°C)	Rdt global (%) ^[a]	Ratio 14e/15e ^[b]
1	CuCl (10)	CHCl ₃	24	25	73	11:1
2	CuCl (10)	CHCl ₃	2	50	50	5:1
3	CuCl (10)	CH ₂ Cl ₂	24	25	52	14:1
4	CuCl (10)	DCE	24	25	34	7:1
5	CuCl (10)	DMF	24	25	27	6:1
6	CuCl (10)	CH ₃ NO ₂	24	25	29	8:1
7	CuCl (10) ^[c]	CHCl ₃	24	25	32	6:1
8	[Cu(MeCN) ₄]PF ₆	CHCl ₃	8	25	24	11:1
9	CuCl ₂	CHCl ₃	24	25	37	17:1
10	CuI	CHCl ₃	24	50	42	15:1
11	Cu ₂ O	CHCl ₃	24	50	34	13:1

Conditions réactionnelles : **13e** (0,3 mmol), Togni I (0,36 mmol), CuCl (0,03 mmol), CHCl₃ (2 mL). ^[a]Les rendements ont été déterminés par RMN ¹⁹F en utilisant le α,α,α -trifluorotoluène comme référence interne. ^[b]Les rapports **14/15** ont été déterminés par analyse RMN ¹⁹F du brut réactionnel. ^[c] La réaction a été réalisée en présence du réactif de Togni II au lieu de Togni I.

Tableau 24. Sélection d'expériences d'optimisation de la réaction de β -trifluorométhylation de l'hydrazone **13e**

Enfin, notons que dans les conditions retenues, le produit de β -trifluorométhylation **14e** a pu être isolé par chromatographie sur gel de silice avec un rendement satisfaisant de 63 % et une excellente stéréosélectivité de 94/6 en faveur de l'isomère *E* (**schéma 106**).

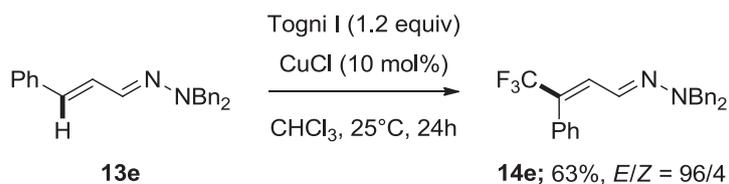


Schéma 106. β -trifluorométhylation de l'hydrazone conjuguée **13e**

La géométrie *E* de la double liaison C=C de l'hydrazone **14e** a pu être confirmée par deux moyens : par synthèse de ce composé *via* une autre voie réactionnelle et par analyses spectroscopiques RMN. N'ayant pas pu identifier l'isomère *Z* avec certitude en raison des très faibles quantités formées à l'issue de la réaction de trifluorométhylation, il nous a fallu trouver un moyen de confirmer sa formation. Une séquence réactionnelle décrite dans la littérature¹⁷⁹ montrait qu'un mélange des isomères géométriques du β -trifluorométhyl-cinnamaldéhyde pouvait être obtenu à partir de la trifluoroacétophénone *via* une réaction d'Horner–Wadsworth–Emmons. Cette séquence a été entreprise en vue de synthétiser l'hydrazone **14e**, laquelle a permis de confirmer chimiquement la formation des deux isomères *E/Z* durant la réaction de trifluorométhylation (**schéma 107**).

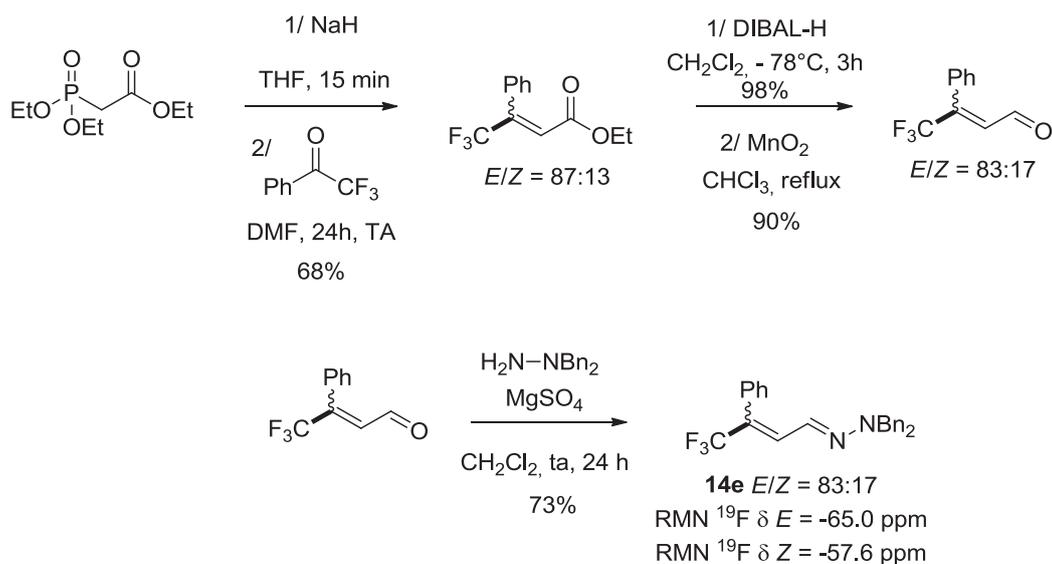


Schéma 107. Synthèse de **14e** à partir des stéréoisomères β -trifluorométhylés du cinnamaldéhyde

Des expériences RMN 2D (HOESY ¹H-¹⁹F et HOESY ¹H-¹⁵N) ont également été réalisées sur un échantillon d'hydrazone **14e** issue de la réaction de trifluorométhylation afin de confirmer la géométrie de la double liaison (**figures 16-17**). L'expérience HOESY ¹H-¹⁵N a permis d'identifier les protons éthyléniques (Ha et Hb). En effet, on constate que seul l'atome d'azote N2 couple avec Ha et Hb et qu'il couple plus intensément avec Hb (**figure 16**). Enfin, l'expérience HOESY ¹H-¹⁹F a, quant à elle, montré une interaction existant entre le proton Ha et le groupement CF₃. Or, si le groupement

¹⁷⁹ V.Bizet, X. Pannecoucke, J.L. Renaud, D. Cahard, *J. Fluorine Chem.*, 2012, **152**, 55.

trifluorométhyle couple uniquement avec le proton Ha cela suggère que la géométrie de la double liaison est bien *E*.

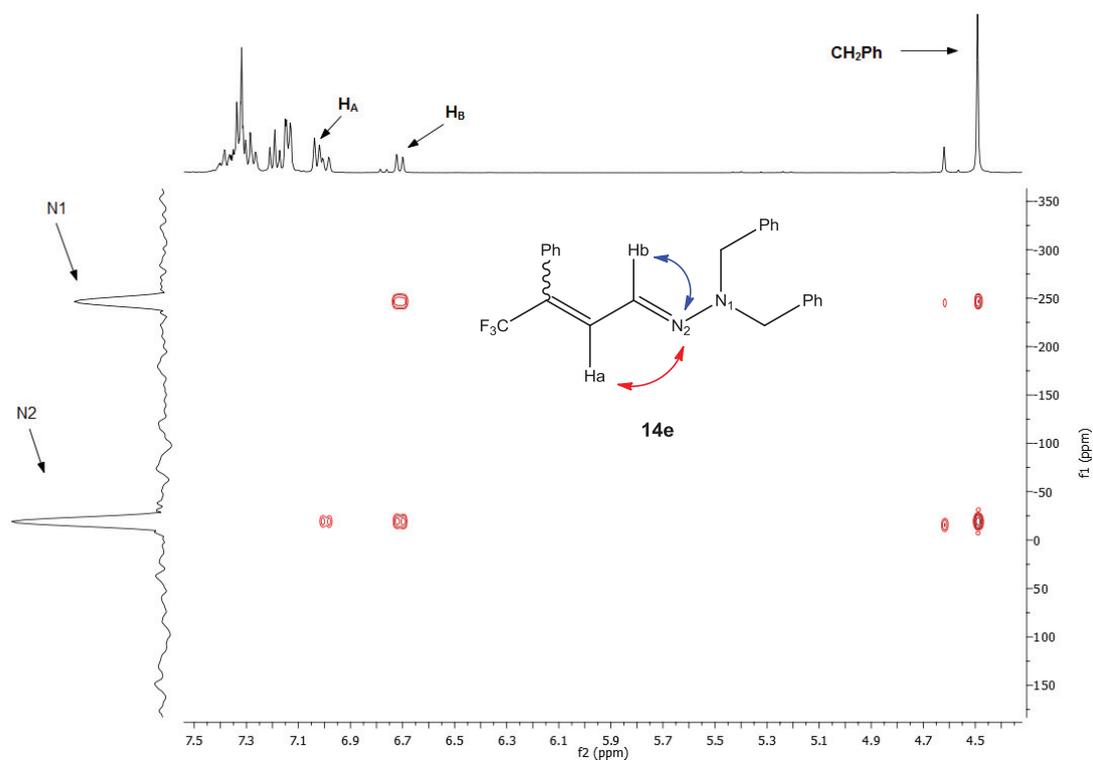


Figure 16. HOESY ^1H - ^{15}N de l'hydrazone **14e**

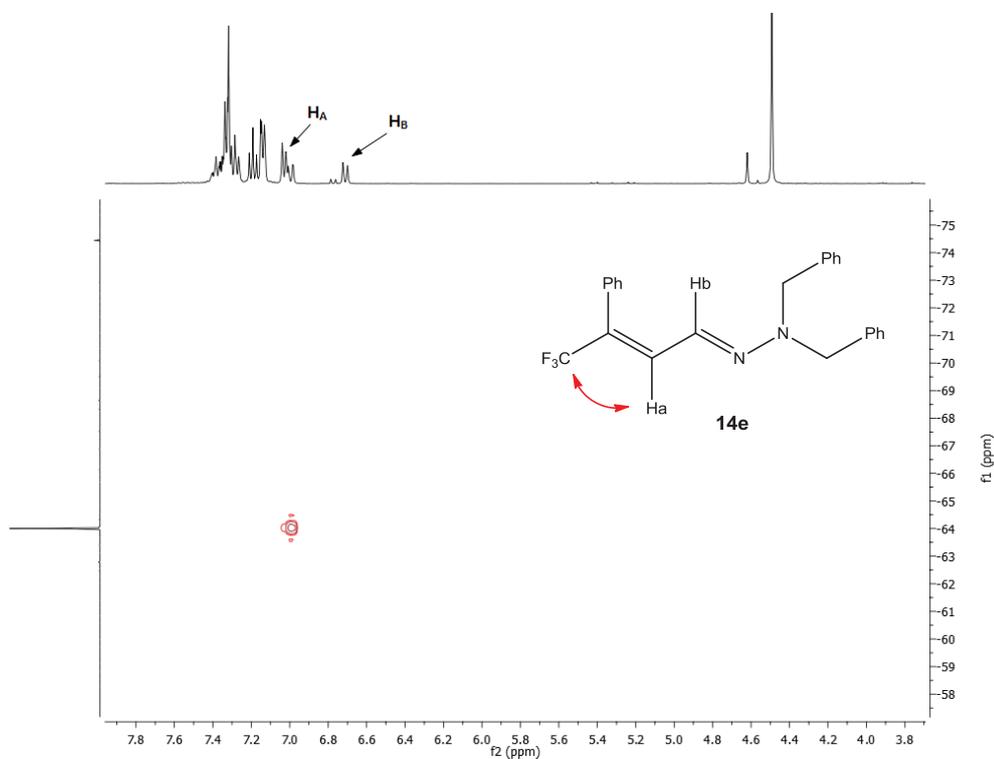
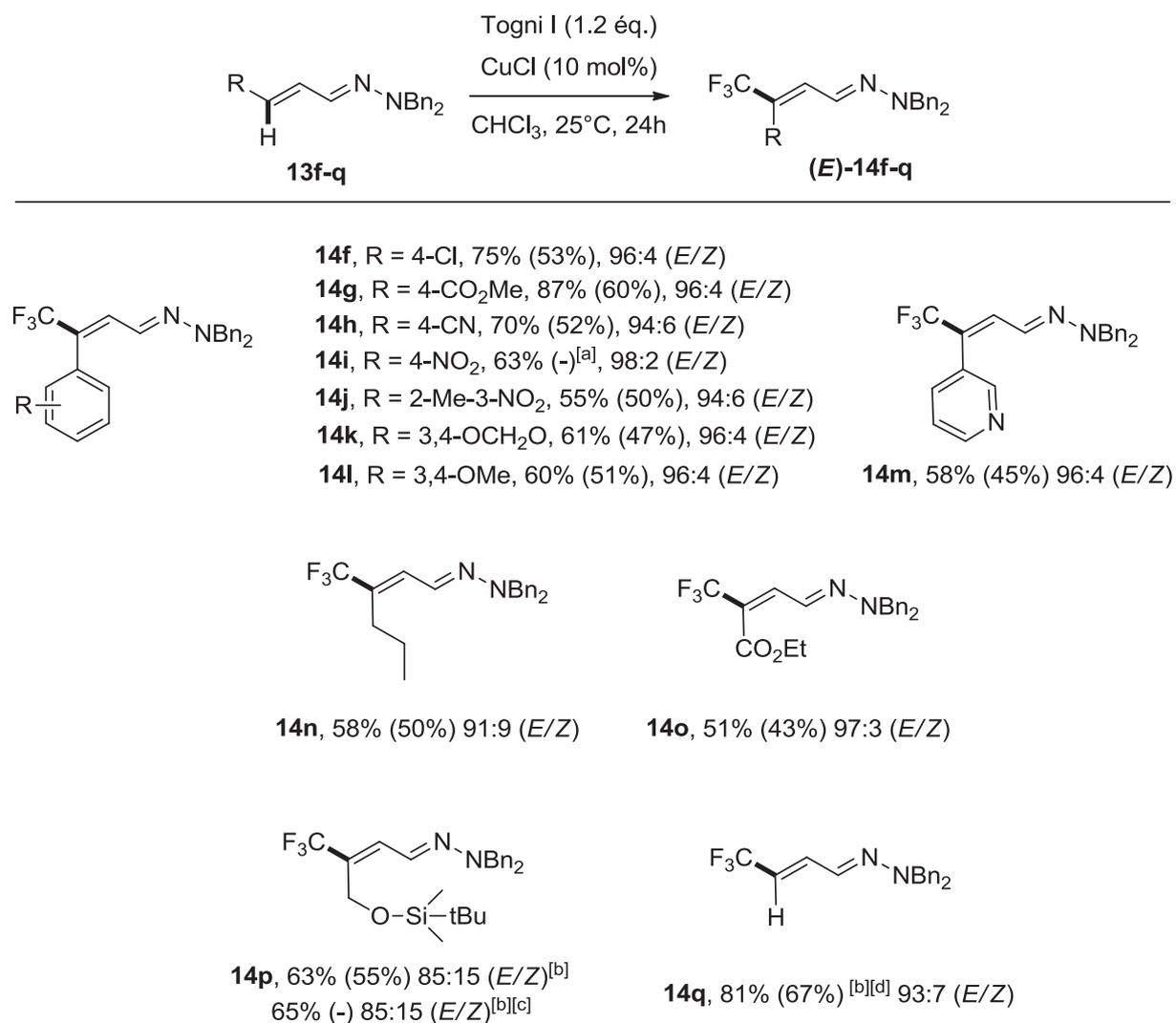


Figure 17. HOESY ^1H - ^{19}F de l'hydrazone **14e**

II. Exemplification de la réaction de β -trifluorométhylation

Par la suite, nous nous sommes intéressés au champ d'application de la réaction de β -trifluorométhylation, et plus particulièrement à la trifluorométhylation de dérivés uniquement substitués en position β (**schéma 108**).



Conditions réactionnelles : **3** (0,5 mmol), Togni I (0,6 mmol), CuCl (0.05 mmol), CHCl₃ (3 mL). Les rendements et les rapports *E/Z* ont été déterminés par analyse RMN ¹⁹F des bruts réactionnels. Les rendements entre parenthèses correspondent aux rendements isolés. Dans tous les cas, une quantité inférieure à 15 % du régioisomère **15** a été observée. ^[a] Rendement non déterminé, inséparable du régioisomère **15i**. ^[b]Réaction réalisée à 50 °C. ^[c]La réaction a été réalisée sur un mélange Z/E = 80:20 d'hydrazone **13p**. ^[d]Temps de réaction de 48 h. La réaction a également été effectuée sur 2 mmol sans variation notable de rendement (83%).

Schéma 108. β -trifluorométhylation des hydrazones β -substitués

Ainsi, plusieurs dérivés du cinnamaldéhyde portant des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs (**13f-l**) ont d'abord été testés dans les conditions de la réaction. Aucune variation significative des rendements et de la stéréosélectivité n'a été observée quelle que soit la nature des substituants du noyau aryle. De façon surprenante, l'ortho substitution de l'aryle (**14j**) n'influence

pas la stéréosélectivité de la réaction, conduisant une fois encore à un excellent rapport *E/Z*. La réaction tolère de nombreux groupes fonctionnels tels que chloro, ester, cyano et nitro. De plus, les conditions réactionnelles employées sont compatibles avec des hétérocycles azotés comme le montre l'exemple de la pyridine **14m**. Enfin, une brève étude a été menée sur des hydrazones conjuguées ne dérivant pas d'aldéhydes cinnamiques (**14n-q**). Les produits de β -trifluorométhylation sont obtenus avec de bons à excellents rendements et une bonne stéréosélectivité. Notons également que la réaction est stéréoconvergente. En effet, deux réactions de trifluorométhylation ont été réalisées en parallèle sur l'hydrazone conjuguée **13p** : la première à partir de l'hydrazone stéréodéfinie *E*, et la seconde à partir d'un mélange 80:20 (*E/Z*). Or, les deux réactions conduisent au même rendement final mais également à la même stéréosélectivité (**schéma 108**). Il est important de préciser ici qu'il s'agit de la première méthode générale de synthèse de dérivés carbonylés conjugués β -trifluorométhylés ne comportant pas d' α -substituants. Enfin, soulignons que la géométrie de la double liaison a pu être une nouvelle fois confirmée par une étude de diffraction des rayons X d'un monocristal du composé **14q** (**figure 18**).

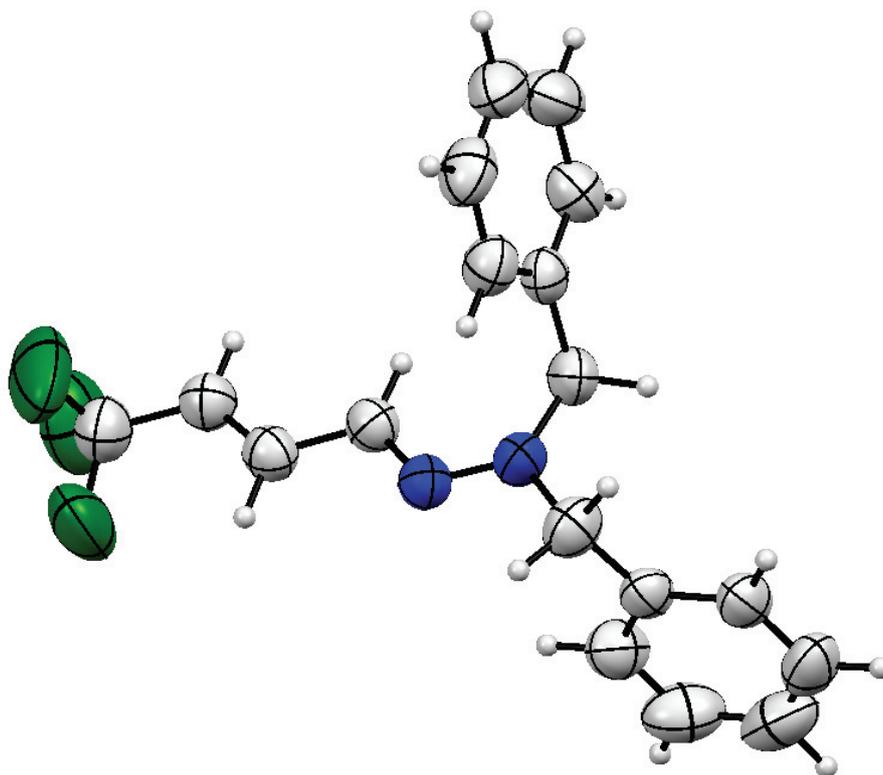
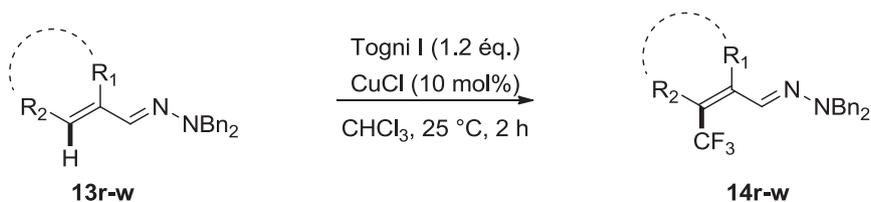


Figure 18. Représentation ORTEP du composé **14q**

Suite à ces premiers travaux, notre intérêt s'est porté sur la β -trifluorométhylation d'hydrazones conjuguées portant un substituant en position α (**tableau 25**).



Entr\u00e9e	Substrats 13	Produits 14
1		 14r , 67% (-) ^[a] 21:79 (E/Z)
2		 14s , 67% (56%) 28:72 (E/Z) 14s' , 17% (15%) 14s'' , 10%
3		 14t , 87% (87%)
4		 14u , 58% (50%) 14u' , 22% (10%)
5		 14v , 83% (65%)
6		 14w , 41% (24%) 15w , 32% (17%)

Conditions r\u00e9actionnelles : **3** (0,5 mmol), Togni I (0,6 mmol), CuCl (0,05 mmol), CHCl₃ (3 mL). Les rendements et les rapports E/Z ont \u00e9t\u00e9 d\u00e9termin\u00e9s par analyse RMN ¹⁹F des bruts r\u00e9actionnels. Les rendements entre parenth\u00e8ses correspondent aux rendements isol\u00e9s. Dans tous les cas, une quantit\u00e9 inf\u00e9rieure \u00e0 15 % du r\u00e9gioisom\u00e8re **15** a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e (\u00e0 l'exception de **15w**). ^[a] Rendement non d\u00e9termin\u00e9, ins\u00e9parable du r\u00e9gioisom\u00e8re **15r**.

Tableau 25. β -trifluorom\u00e9thylation des hydrazones conjugu\u00e9es α -substitu\u00e9es

Les premiers essais se sont port\u00e9s sur la r\u00e9action de trifluorom\u00e9thylation de l'hydrazone de l' α -m\u00e9thylcinnamald\u00e9hyde (**13r**). Cette derni\u00e8re fournit le produit correspondant **14r** avec un

rendement similaire à celui obtenu pour son analogue **14e**. Cependant, la présence du groupement méthyle en position α conduit à la formation majoritaire de l'isomère Z et engendre une chute importante de la stéréosélectivité de la réaction (21:79, *E/Z*) (**tableau 26**, entrée 1). L'hydrazone de la méthacroléine (**13s**) conduit à un mélange de composés fluorés. Le produit d'intérêt **14s** est obtenu majoritairement avec un rendement acceptable et à nouveau avec une faible stéréosélectivité. Il est accompagné de deux sous-produits, lesquels après isolement et caractérisation, se sont avérés être le produit de trifluorométhylation allylique **14s'** et le produit de bis-trifluorométhylation **14s''** (**tableau 26**, entrée 2). Afin d'expliquer la formation de ces produits, nous pouvons envisager l'hypothèse mécanistique selon laquelle l'addition radicalaire du groupement CF₃ sur la double liaison, suivie d'une étape d'oxydation, génèrerait un carbocation intermédiaire (**schéma 109**) à partir duquel les produits **14s** et **14s'** se formeraient par élimination compétitive des protons en position α (Ha, Hb). Notons que **14s'** pourrait également provenir d'une réaction de trifluorométhylation allylique directe^{173,180}. Enfin, l'hydrazone **14s''** serait, quant à elle, issue de la trifluorométhylation du dérivé **14s'**. Notons que les stéréochimies des composés **14r** et **14s** ont été déterminées à l'aide d'expériences RMN 2D de type NOESY ¹H-¹H et HOESY ¹H-¹⁹F.

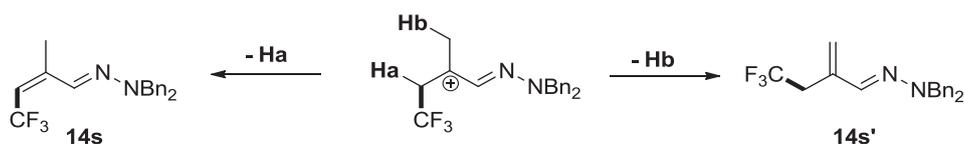


Schéma 109. Hypothèse mécanistique relative à la formation du sous-produit **14s'**

Par la suite, notre attention s'est portée sur la β -trifluorométhylation de dérivés conjugués cycliques (**tableau 26**, entrées 3-5). L'hydrazone du myrténal **13t** est intéressante puisqu'une seule possibilité est envisageable quant à la position de la double liaison formée après élimination ; un produit unique de trifluorométhylation **14t** a donc été obtenu avec un excellent rendement en produit isolé (87%) (**tableau 26**, entrée 3). Deux autres candidats cycliques **13u,v** ont été testés dans ces conditions ; bien que le dérivé cyclique à 5 chaînons ait fourni exclusivement le produit désiré **14v** avec un bon rendement (**tableau 26**, entrée 4), celui à 6 chaînons a laissé place à un mélange de deux isomères **14u** et **14u'** (**tableau 26**, entrée 5). Enfin, un dérivé aromatique de type benzofurane (**13w**) a également été soumis aux conditions de trifluorométhylation (**tableau 26**, entrée 6). Le produit attendu de trifluorométhylation du noyau furanique (**14w**) a bien été obtenu mais avec un rendement médiocre de 41%. Dans ce cas, une grande quantité du régioisomère **15w** a pu être également recueillie (32%). Cette différence de réactivité par rapport aux autres hydrazones étudiées est très certainement due à l'aromaticité du substrat. En effet, l'addition 1,4 du groupement

¹⁸⁰ A. T. Parsons, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9120.

trifluorométhyle suppose la rupture de l'aromaticité du benzofurane, ce qui défavorise grandement la formation du composé **14w**, au profit de l'adduit d'addition 1,2 (**tableau 26**, entrée 6). Notons que la structure de ce composé a pu être confirmée par diffraction des rayons X (**figure 19**).

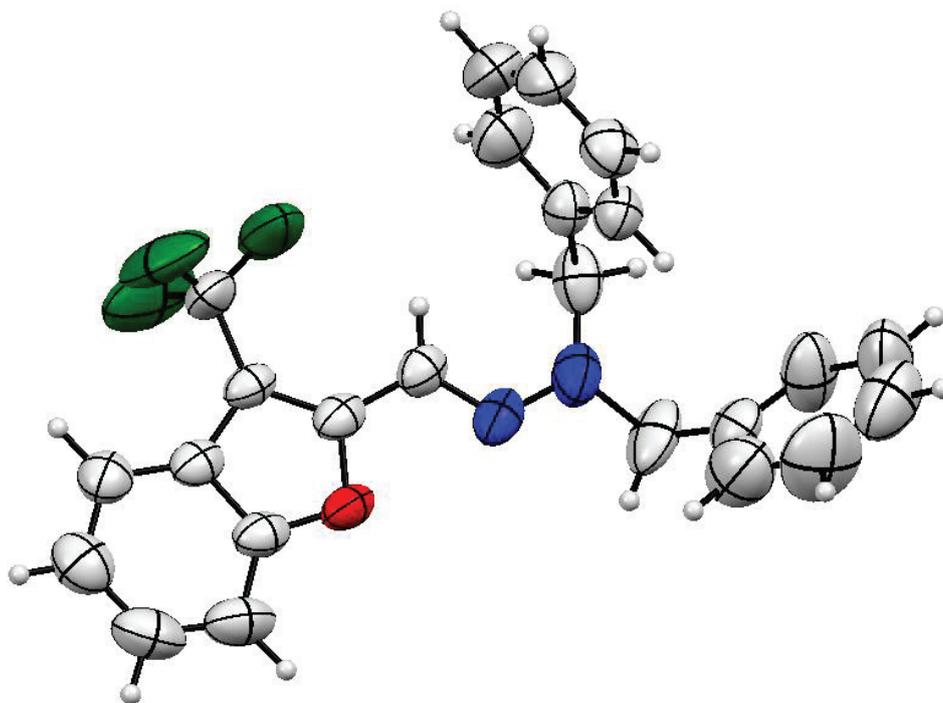


Figure 19. Représentation ORTEP du composé **14w**

Par la suite, une brève étude mécanistique a été entreprise dans le but de proposer un mécanisme plausible pour cette transformation. Une observation intéressante avait été faite durant l'optimisation de la réaction de trifluorométhylation de la *N,N*-dibenzylhydrazone du cinnamaldéhyde (**13e**). En effet, un suivi de cette réaction par spectroscopie RMN du fluor et du proton avait montré que le substrat de départ (**13e**) ainsi que le réactif de Togni I étaient totalement consommés après 30 minutes de réaction, et qu'à cet instant, quatre produits fluorés s'étaient formés avec un rendement global quasi-quantitatif. Sur le spectre de RMN du fluor correspondant (**figure 20**), on peut voir que deux de ces produits apparaissent sous forme de singulets et correspondent aux produits **14e** et **15e**, tandis que les deux autres forment un doublet chacun, indiquant un couplage avec un proton en α du groupement CF_3 . Après 24 h de réaction, ces deux doublets ont totalement disparu et une augmentation significative du rendement en produit **14e** est observée (**figure 21**).

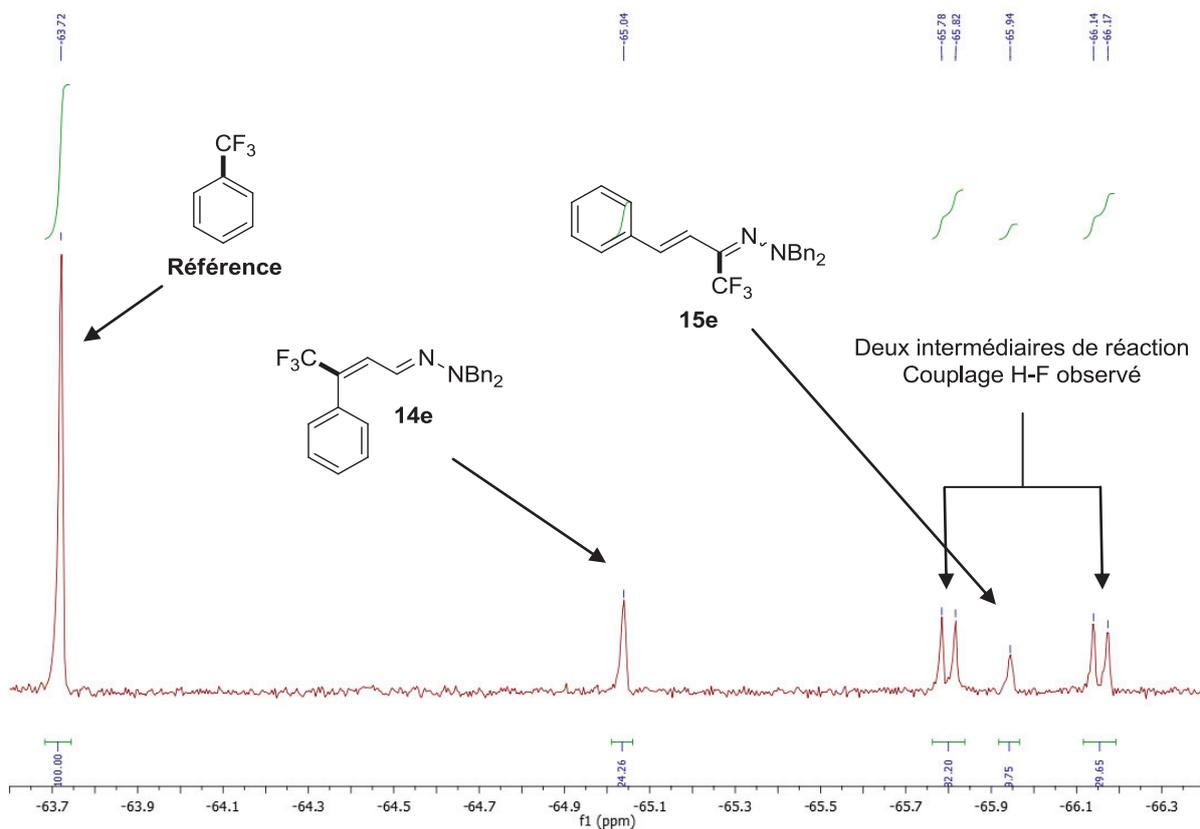


Figure 20. Trifluorométhylation de l'hydrazone **13e** : RMN fluor du mélange réactionnel après 30 minutes de réaction

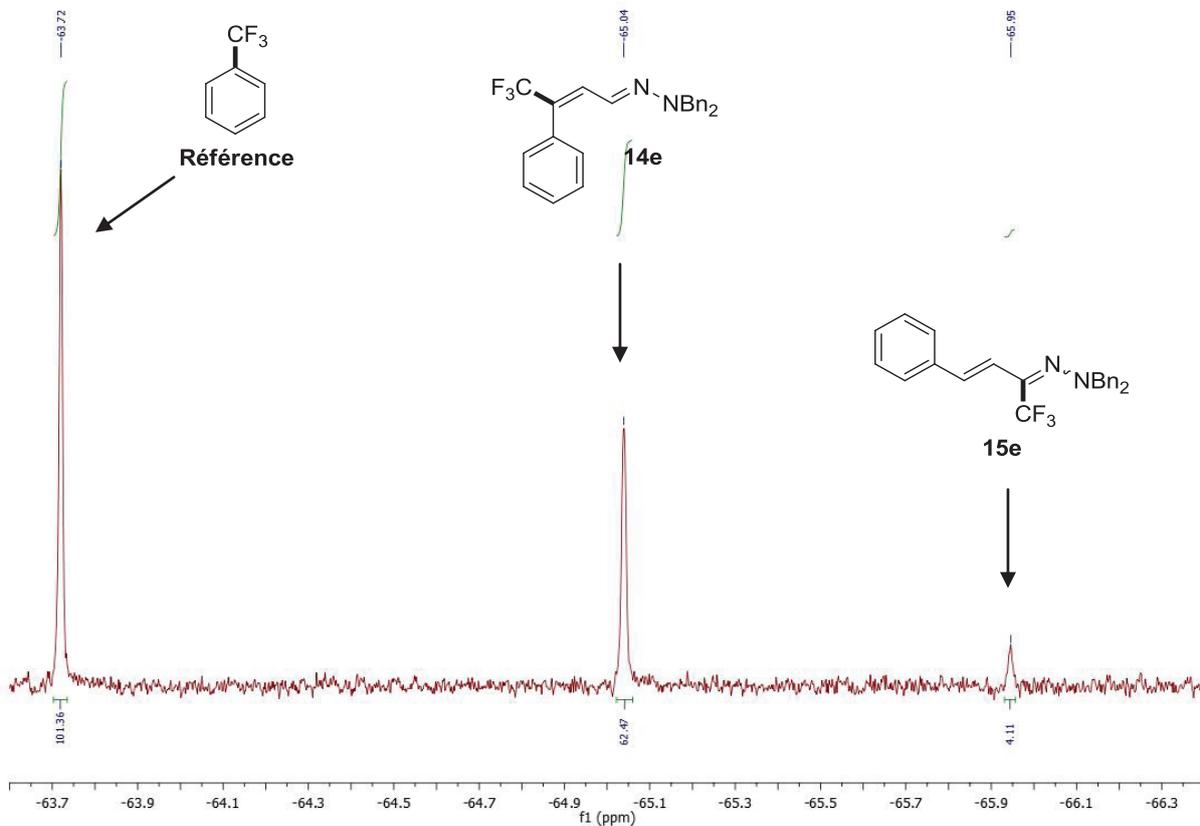
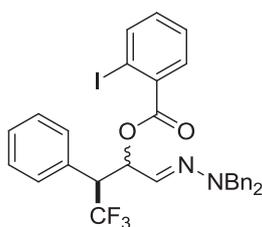


Figure 21. Trifluorométhylation de l'hydrazone **13e** : RMN fluor du mélange réactionnel après 24 heures de réaction

Lors d'une étude portant sur la trifluorométhylation de dérivés styréniques, Sodeoka⁶⁹ avait montré que l'espèce carbocationique intermédiaire pouvait être piégée par un nucléophile oxygéné, tel que le carboxylate 2-iodobenzoïque issu du réactif de Togni I, pour conduire à des produits d'oxytrifluorométhylation stables (**schéma 23** & **tableau 8**, p 31-32). Dans le cadre de notre réaction, on peut envisager une addition similaire qui conduirait de manière réversible à la formation d'un mélange équimolaire de deux diastéréoisomères **16e** (**figure 22**).



16e, *d.r.* = 1:1

Figure 22. Structure des diastéréoisomères **16e** supposément générés lors de la réaction de trifluorométhylation

Une étude cinétique complémentaire par spectroscopie RMN ¹⁹F et ¹H a été entreprise dans le but d'observer l'évolution de ces différentes espèces au cours de la réaction (**figure 23**). Nous avons donc effectué la trifluorométhylation de l'hydrazone **13e** dans un tube RMN, en utilisant CDCl₃ comme solvant, et suivi l'avancement de la réaction durant 10h. Ainsi, dès les premières minutes de la réaction, le réactif de Togni est complètement consommé et on observe, comme précédemment, la formation de quatre espèces fluorées. Nous avons pu constater que le taux de disparition des diastéréoisomères **16e** au cours du temps correspondait au gain de rendement en composé **14e**, et plus précisément en stéréoisomère (*E*)-**14e**. Ainsi, l'excellente stéréosélectivité observée en fin de réaction suggère un mécanisme d'élimination de type E₁ pour la conversion de l'intermédiaire **16e** en produit final. En effet, si l'élimination s'effectuait *via* une élimination de type E₂, la stéréosélectivité finale (*E/Z*) serait similaire au ratio de diastéréoisomères formés, soit approximativement 1:1.

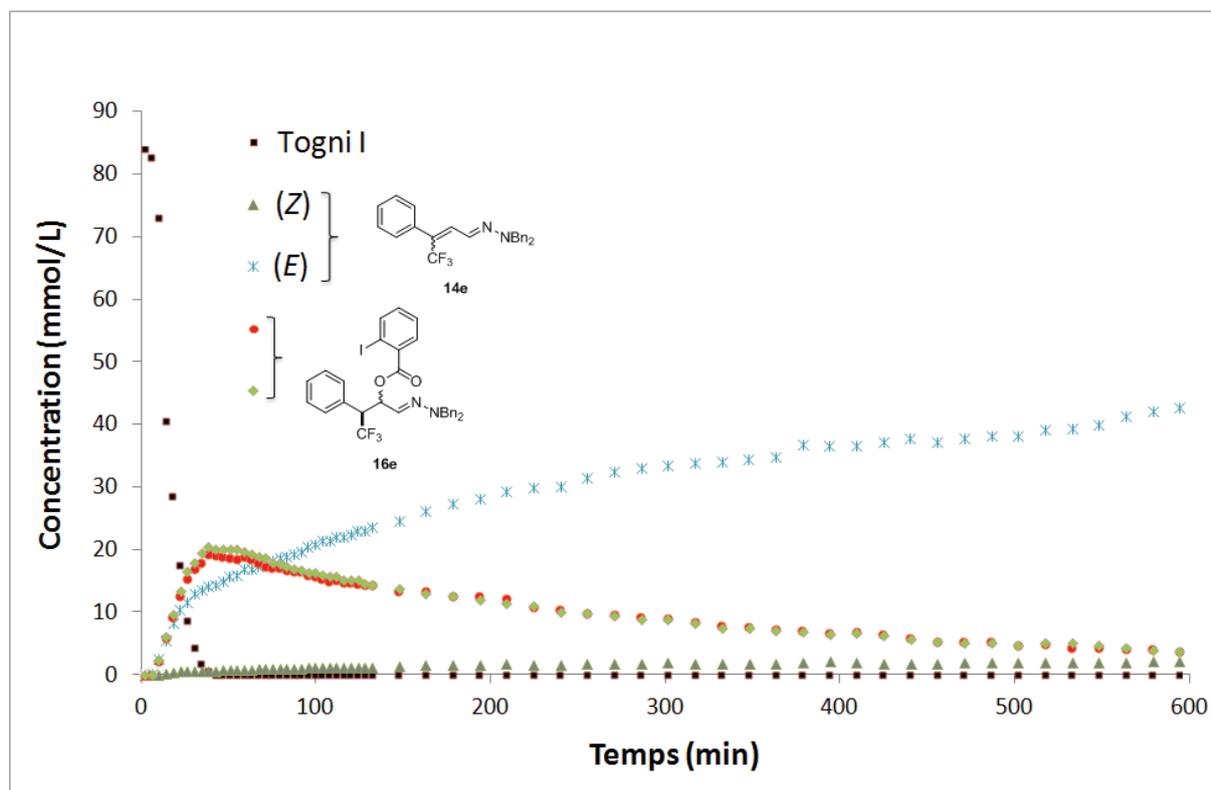


Figure 23. Étude cinétique de la réaction de trifluorométhylation de l'hydrazone **13e** (RMN du fluor)

Les nombreuses tentatives d'isolement des intermédiaires oxytrifluorométhylés **16e** se sont avérées infructueuses. Cependant, nous avons pu isoler et caractériser le mélange de diastéréoisomères (ratio 1:1) issus de la réaction de la *N,N*-diphénylhydrazone du cinnamaldéhyde (**13x**). En effet, ces derniers ont montré une bonne stabilité et ont ainsi permis de confirmer la formation d'espèces oxytrifluorométhylées comme intermédiaires de ces réactions (**schéma 110**). Cela montre également que le doublet de l'azote terminal de l'hydrazone participe à l'étape d'élimination du carboxylate. Celui-ci étant davantage disponible dans le cas de *N,N*-dialkylhydrazones, par rapport aux *N,N*-diarylhydrazones, la stabilité des composés d'oxytrifluorométhylation est augmentée pour ces dernières.

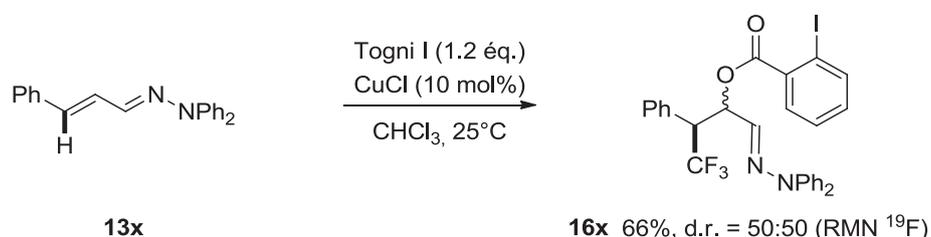


Schéma 110. Trifluorométhylation de l'hydrazone **13x**

Pour compléter cette étude mécanistique, la réaction de trifluorométhylation de notre substrat modèle **13e** a été menée en présence de 1.2 éq. de TEMPO. Dans ces conditions, la réaction

est totalement inhibée, et conduit à la formation de l'adduit TEMPO-CF₃ avec un rendement de 82% (**schéma 111**).

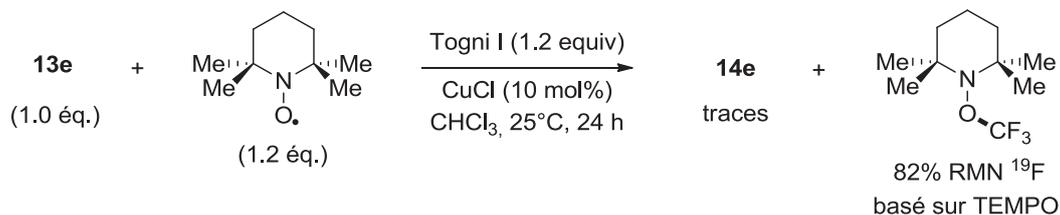


Schéma 111. β -trifluorométhylation en présence de TEMPO

Au vu de ces diverses expériences, le mécanisme suivant peut être postulé (**schéma 112**). Celui-ci débiterait comme précédemment par un processus de transfert monoélectronique entre le réactif de Togni I et le sel de cuivre (I) conduisant à la formation d'un radical CF₃. Ensuite, le piégeage de ce radical par l'hydrazone **13** permettrait de générer le radical aminyle correspondant (**A**), un second transfert monoélectronique oxyderait cet intermédiaire en l'espèce cationique correspondante (**B**) et régénérerait le cuivre (I). Le piégeage du carbocation **B** par le carboxylate 2-iodobenzoïque conduirait à la formation de l'espèce **C**. Enfin, l'élimination du groupement carboxylate reformerait l'espèce cationique **B**, laquelle fournirait par déprotonation le produit de β -trifluorométhylation sous la forme géométrique la plus stable *E*.

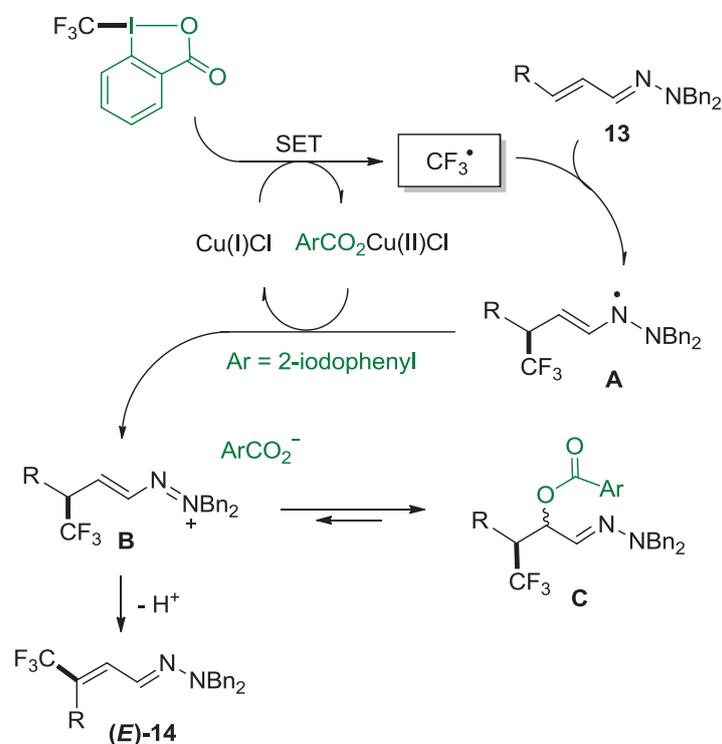


Schéma 112. Mécanisme proposé pour la β -trifluorométhylation des hydrazones conjuguées **13**

III. Post-fonctionnalisations & valorisations

Par la suite, deux transformations ont été envisagées pour valoriser les composés obtenus. La réduction totale des hydrazones conjuguées trifluorométhylées devait conduire à des amines γ -trifluorométhylées (**17**), et l'hydrolyse devait fournir les aldéhydes conjugués β -trifluorométhylés correspondants (**18**) (schéma 113).

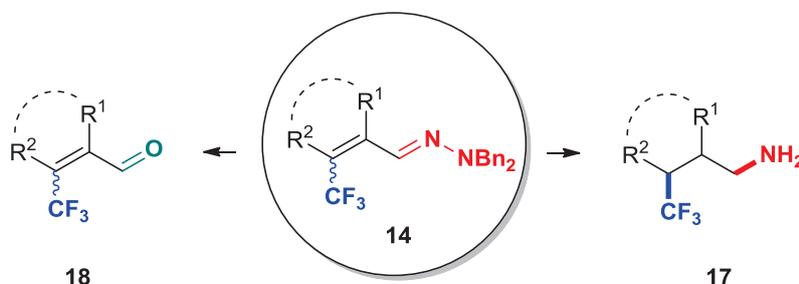


Schéma 113. Transformations envisagées pour les hydrazones **14**

Concernant la réduction des hydrazones α,β -insaturées **14**, une multitude de conditions ont été testées utilisant des catalyseurs tels que Pd/C, Pd(OH)₂, Pt/C, PtO₂, en présence d'acides tels que AcOH, HCl, TFA et des pressions allant de 1 à 60 bars à température ambiante. Malheureusement, ces réactions ont conduit à la formation de plusieurs produits fluorés, dont aucun ne semblait correspondre au produit désiré **17**.

Enfin, les protocoles d'hydrolyse usuellement employés pour convertir des hydrazones en aldéhydes correspondants se sont révélés totalement inefficaces sur les hydrazones **14**, ceci incluant les hydrolyses acides utilisant un mélange THF/HCl (1:1) avec des concentrations variant de 1N à 12N.

IV. Conclusion

En résumé, une méthode de β -trifluorométhylation sélective d'hydrazones α,β -insaturées a été mise au point. La réaction est hautement stéréosélective lorsque les hydrazones conjuguées ne sont pas α -substituées, alors qu'une forte perte de sélectivité est observée en cas de substitution. La transformation semble s'effectuer suivant un processus radicalaire, au cours duquel des intermédiaires d'oxytrifluorométhylation sont générés de manière réversible. Enfin, malgré de nombreuses tentatives visant à convertir les hydrazones **14** en dérivés carbonylés (**18**) et amines (**17**) correspondants, aucune des conditions employées ne se sont montrées efficaces.

Ce travail a donné lieu à publication ; A. Prieto, E. Jeamet, N. Monteiro, D. Bouyssi, O. Baudoin, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4770.

Chapitre 6 : Difluoroalkylation des hydrazones d'aldéhydes

I. Introduction

La dernière partie de ce mémoire sera dédiée au développement de méthodes d'introduction de groupements difluorométhyles fonctionnalisés sur les hydrazones dérivées d'aldéhydes. Les groupements difluorométhyles (CF_2R , CF_2H) se sont montrés fortement attractifs dans plusieurs secteurs de recherche, notamment en chimie médicinale. Ces groupements ont en effet été reconnus comme des bioisostères de nombreuses fonctions chimiques tels que des thiols, des alcools, mais également de groupes carbonyles^{9,82}. Comparativement aux réactions de trifluorométhylation, les réactions formant des liaisons $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-CF}_2$ ont été à ce jour peu explorées ; le développement de nouvelles méthodes permettant de réaliser ce type de transformations est donc hautement désirable (cf **chapitre 1**). Les réactions de trifluorométhylation d'hydrazones développées précédemment au laboratoire utilisaient un dérivé d'iode hypervalent(III) comme source de CF_3 . Malheureusement, il y a un manque évident de réactifs équivalents permettant le transfert de groupements CF_2R . Toutefois, de nombreux réactifs bromodifluorométhylés ($\text{Br-CF}_2\text{-FG}$) sont commercialement disponibles. Ces composés pratiques d'utilisation ont déjà été mis en jeu dans de nombreuses réactions de couplage catalysées par les métaux de transition, notamment le palladium⁸² (*vide infra*).

Par ailleurs, le groupe d'Hartwig¹⁸¹ a montré en 2006 que les hydrazones *N*-monosubstituées étaient des substrats particulièrement intéressants pour les réactions d'arylation pallado-catalysées à l'aide de bromures d'aryles. Alors que la *N*-arylation est observée lorsqu'une *N*-phénylhydrazone est utilisée, une hydrazone fortement encombrée telle que la *N*-tertbutylhydrazone favorise la *C*-arylation laissant place, après hydrolyse, à la cétone correspondante (**schéma 114**).

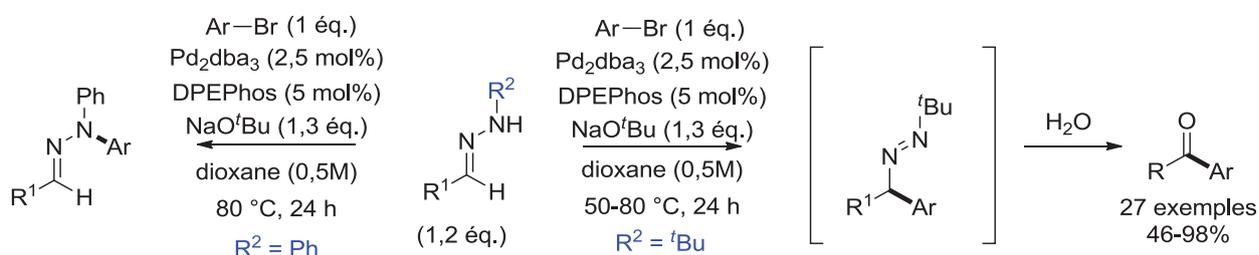


Schéma 114. Arylation pallado-catalysée des hydrazones développée par Hartwig

¹⁸¹ A. Takemiya, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14800.

Inspirés par ces résultats, nous avons donc envisagé de développer une méthode pallado-catalysée de difluorométhylation des hydrazones basée sur l'emploi d'halogénures de difluoroalkyles (**schéma 115**).

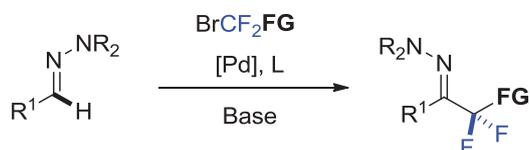


Schéma 115. Nouvelle stratégie pour la fluoroalkylation des hydrazones

II. Difluoroalkylation pallado-catalysée des hydrazones

Comme nous l'avons brièvement évoqué dans le premier chapitre, des réactions catalytiques de difluoroalkylation impliquant le palladium ont été décrites dans la littérature, bien qu'en nombre limité et assez récentes pour la plupart d'entre elles.

Dans les années 80-90, Chen¹⁸² et Burton¹⁸³ ont respectivement établi qu'en présence d'un complexe de palladium (0), des dérivés iodés perfluoroalkylés ou difluoroalkylés pouvaient conduire à des réactions de types ATRA (transfert d'atome par addition radicalaire) sur des oléfines (**schéma 116**).

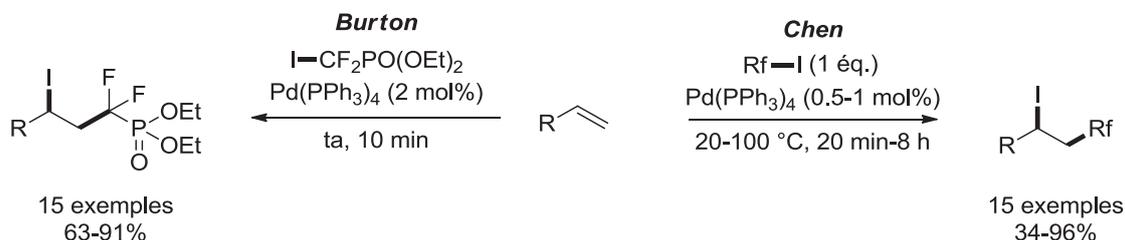


Schéma 116. Réactions ATRA développées par Burton et Chen

Les auteurs suggèrent ainsi pour ces transformations un mécanisme impliquant la formation de radicaux fluorocarbonés ; ceci a été confirmé à l'aide d'une réaction de type horloge radicalaire (**schéma 117**).

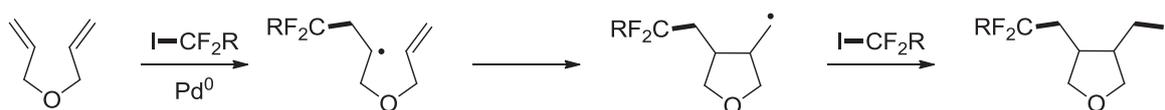


Schéma 117. Expérience mettant en évidence la formation d'un radical fluorocarboné

¹⁸² Q.-Y. Chen, Z.-Y. Yang, C.-X. Zhao, Z.-M. Qiu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1988**, 563.

¹⁸³ a) Z.-Y. Yang, D. J. Burton, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 4676. b) Z.-M. Qiu, D. J. Burton, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 5570.

Au vu de ces résultats, les auteurs ont indépendamment proposé un mécanisme similaire pour ces transformations (**schéma 118**). La réaction serait initiée par un transfert monoélectronique entre le palladium (0) et l'iodure difluorométhylé, ce qui conduirait à la génération d'un radical CF₂R et de l'iodure de palladium (I). L'addition du radical sur l'oléfine formerait un intermédiaire radicalaire qui fournirait le produit désiré par réaction avec l'iodure de départ ou l'iodure de palladium (I).

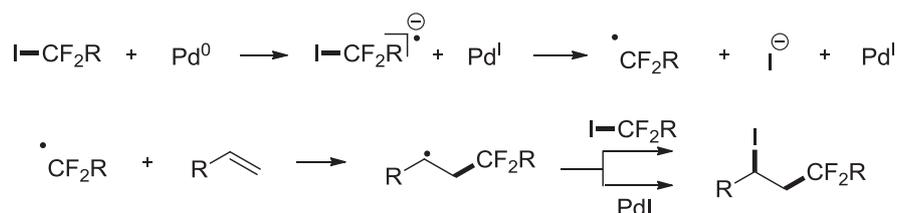
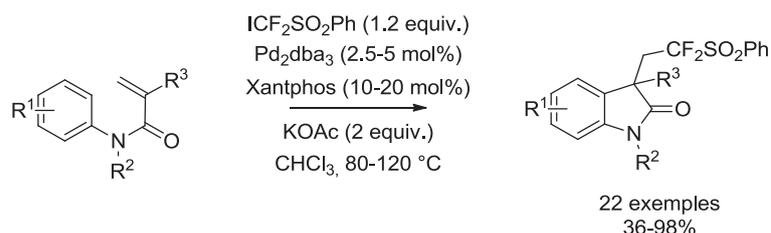


Schéma 118. Mécanisme proposé par Chen et Burton pour les réactions de type ATRA sur des dérivés vinyliques

Plus récemment, Wang¹⁸⁴ et ses collaborateurs ont décrit l'aryldifluorométhylation de *N*-arylacrylamides en présence de l'iodure de phenylsulfonyldifluorométhyle (ICF₂SO₂Ph), donnant accès à des oxindoles difluorométhylés (**schéma 119**).



Mécanisme proposé :

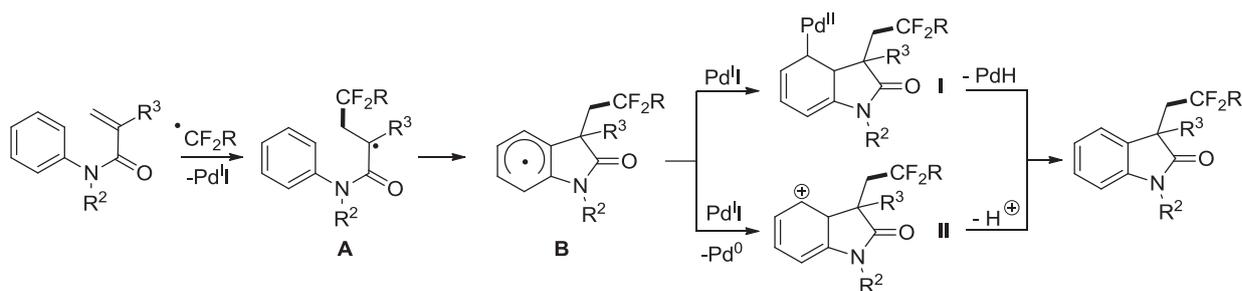


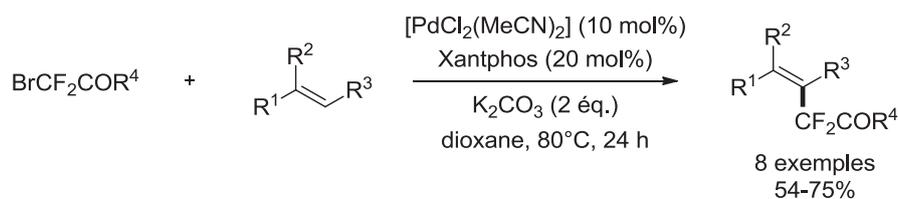
Schéma 119. Difluoroalkylation des dérivés d'acrylamides développée par Wang

Wang fait le postulat que la réaction met en jeu un radical CF₂SO₂Ph généré par le Pd(0), lequel s'additionnerait sur la double liaison de l'acrylamide générant un radical intermédiaire **A**, lequel serait piégé par le cycle aromatique pour conduire à la formation de l'intermédiaire radicalaire **B**. À partir de cet intermédiaire, les auteurs envisagent deux voies réactionnelles. La première serait

¹⁸⁴ J.-Y. Wang, Y.-M. Su, F. Yin, Y. Bao, X. Zhang, Y.-M. Xu, X.-S. Wang, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 4108.

l'oxydation de cette espèce en carbocation suivie d'une déprotonation, la deuxième serait la recombinaison du radical intermédiaire **B** avec le sel de palladium (I), conduisant à la formation du complexe organopalladié **I**. Enfin, la β -H élimination permettrait de restaurer la double liaison de l'oléfine et de régénérer le palladium (0) (**schéma 119**).

L'an dernier, le groupe de Zhang¹²³ a également décrit la perfluoroalkylation et la difluoroalkylation pallado-catalysée de doubles liaisons. Concernant cette réaction de couplage de type Heck, les auteurs proposent un mécanisme radicalaire similaire au groupe de Wang impliquant un cycle catalytique Pd(0)/Pd(I)/Pd(II). Ce dernier serait donc initié par un transfert électronique entre le palladium (0) et l'halogénure perfluoroalkylé conduisant à la formation du radical carbofluoré correspondant et du sel de palladium (I). L'addition de ce radical sur la double liaison, suivie de la recombinaison du radical intermédiaire **A** avec le sel de palladium (I), conduirait à la formation du complexe organopalladié **B**. Enfin, la β -H élimination permettrait de restaurer la double liaison de l'oléfine et de régénérer le palladium (0) (**schéma 120**).



Mécanisme proposé :

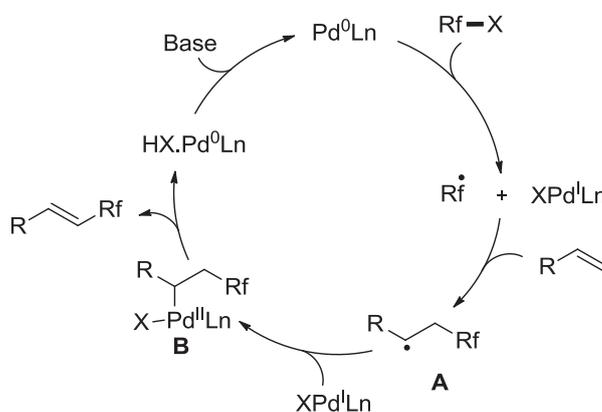


Schéma 120. Mécanisme proposé par Zhang pour la difluoro- et perfluoroalkylation d'oléfines

Lors de cette étude, la génération de radicaux fluorocarbonés a été mise en évidence grâce à une expérience de type horloge radicalaire (**schéma 121**).

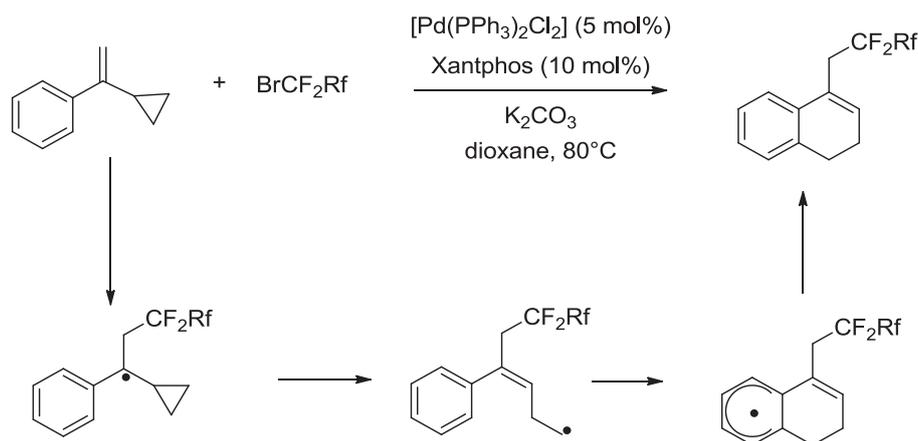


Schéma 121. Expérience de type horloge radicalaire conduisant à une expansion de cycle

L'ensemble de ces réactions suggère que les dérivés difluorobromés pourraient être utilisés pour la mise en œuvre de réactions de difluorométhylation pallado-catalysées des hydrazones d'aldéhydes. Antérieurement aux travaux de Zhang, le groupe de Reutraku⁹³ avait décrit la difluoroalkylation de dérivés styréniques par couplage de type Heck (cf **schéma 33**, p. 42). Notons que contrairement à Zhang, les auteurs proposent un mécanisme classique de la réaction de Heck.

1. Étude préliminaire et optimisation

Les conditions décrites par le groupe d'Hartwig pour l'arylation des hydrazones ont tout d'abord été appliquées sans succès à la difluoroalkylation de la *N*-méthylhydrazone du *para*-nitrobenzaldéhyde en utilisant le bromodifluoroacétate d'éthyle ($\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$) comme partenaire de couplage. Suite à cet échec, deux autres réactions ont été conduites en parallèle (**schéma 122**). Pour la première, seul le ligand DPEPhos a été remplacé par la ^tBuXantphos. La seconde, quant à elle, met en jeu la *N,N*-diméthylhydrazone et utilise une base faible (acétate de potassium). L'analyse des mélanges réactionnels par spectroscopie RMN du fluor ne montre aucun produit fluoré formé après 24 h pour la première réaction, alors que l'on observe pour la seconde la formation d'un produit unique difluoré avec un rendement estimé à 93% en seulement 2 heures de réaction. Ce produit a été isolé et identifié comme étant le produit de couplage désiré **19a** (rdt 76%), validant ainsi notre approche (**schéma 122**).

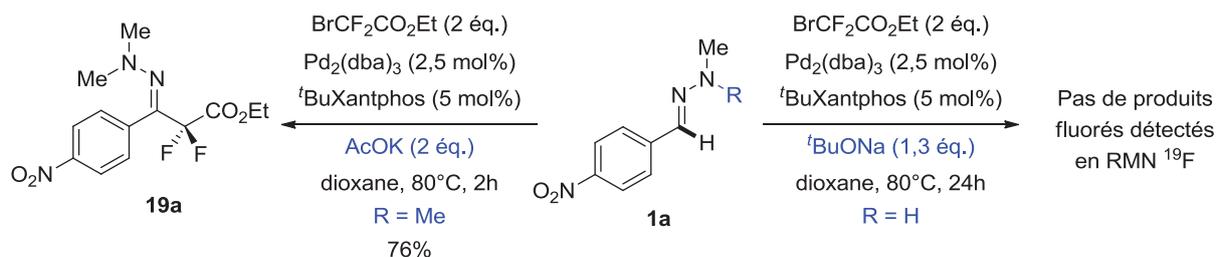


Schéma 122. Expériences préliminaires de difluoroalkylation des hydrazones

Enfin, soulignons que la géométrie *E* de la double liaison a pu être déterminée par une étude de diffraction des rayons X d'un monocristal du composé **19a** (figure 24).

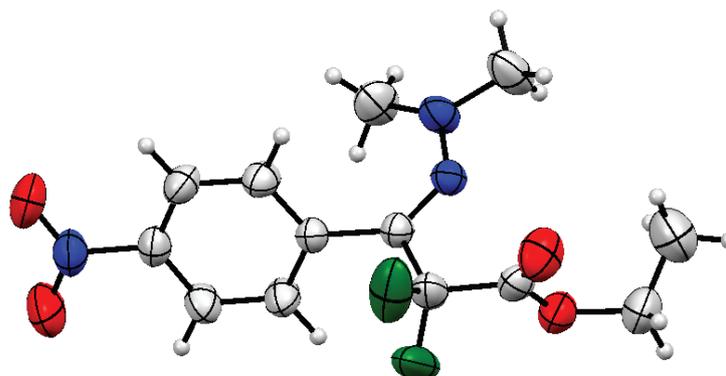
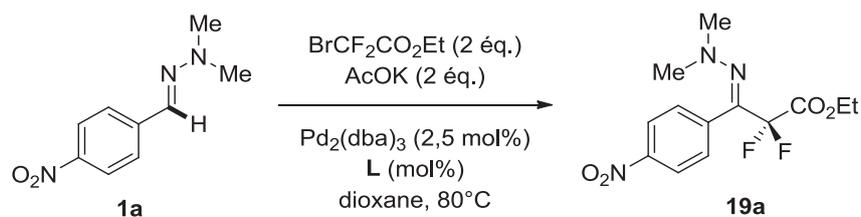


Figure 24. Représentation ORTEP du composé **19a**

Forts de cet excellent résultat nous avons mené d'autres expériences dans le but d'étudier l'influence des divers paramètres réactionnels. Une première étude visant à déterminer l'influence du ligand a donc été entreprise (**tableau 26**).

Les ligands monodentés (**tableau 26**, entrées 1-3) ne se sont pas montrés efficaces pour promouvoir la réaction de couplage. De même, la plupart des ligands bidentés (**tableau 26**, entrées 4,5 et 8-10) ne conduisent qu'à des traces du produit attendu. De façon surprenante, la XantPhos, analogue de la ^tBuXantphos, ligand fréquemment préconisé^{21,22} dans les réactions de couplage faisant intervenir des intermédiaires de type ArPd-CF₂R, s'est avérée totalement inefficace (**tableau 26**, entrée 10). Seuls les ligands bidentés tels que le Binap et le Dppf ont montré une faible activité (**tableau 26**, entrées 6-7). Le changement du ratio palladium/ligand (1:1 à 1:2) a engendré une chute de rendement. Enfin, une diminution de la charge catalytique (2% de palladium au lieu de 5%) a entraîné un temps de réaction plus long ainsi qu'une baisse de rendement (**tableau 26**, entrée 13). Soulignons que plusieurs réactions tests ont été effectuées. En l'absence de catalyseur et de ligand, mais également en présence de catalyseur sans ligand, aucune conversion du produit de départ n'a été observée.



Entrée	Ligands (mol%)	Temps (h)	Rdt (%) ^[a]
1	^t Bu ₃ P.HBF ₄ (10)	24	Traces
2	^t BuXPhos (10)	24	5
3	RuPhos (10)	24	Traces
4	DavePhos (5)	24	Traces
5	dppe (5)	24	0
6	Binap (5)	24	16
7	dppf (5)	24	29
8	^t Bu-dppf (5)	24	Traces
9	DPEPhos (5)	24	Traces
10	Xantphos (5)	24	Traces
11	^t BuXantphos (5)	2	93 (76) ^[b]
12	^t BuXantphos (10)	2	63
13	^t BuXantphos (2) ^[c]	24	79
14	Aucun	2	Traces

Conditions réactionnelles : **1a** (0,3 mmol), BrCF₂CO₂Et (0,6 mmol), Pd₂dba₃ (2,5 mol%), Ligand (mol%), KOAc (0,6 mmol), dioxane (1 mL) à 80 °C pendant 2 h. ^[a] Les rendements ont été déterminés par RMN ¹⁹F en utilisant le α,α,α-trifluorotoluène comme référence interne.

^[b]Rendement isolé. ^[c]1 mol% de Pd₂dba₃ a été utilisé.

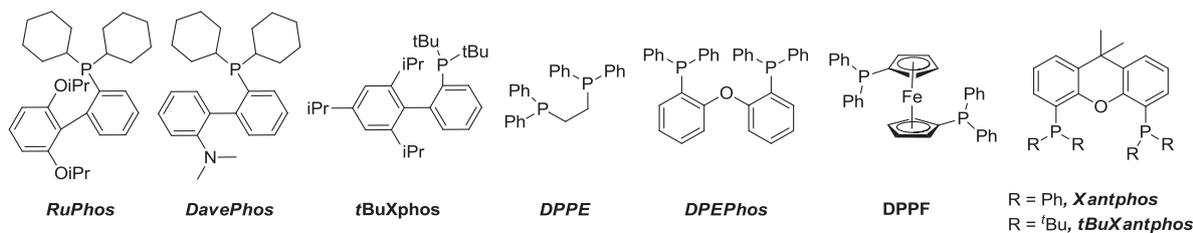
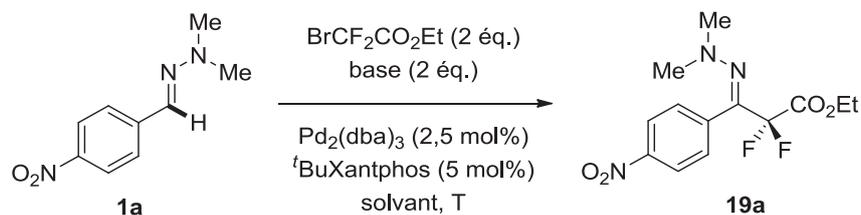


Tableau 26. Influence du ligand

Par la suite, d'autres variations ont été entreprises telles que des variations de solvants, de températures et de bases (**tableau 27**).



Entrée	Base (2 Eq)	Solvant	T (°C)	Temps (h)	Rdt (%) ^[a]
1	AcOK	Dioxane	80	2	93
2	K ₂ CO ₃	Dioxane	80	2	33
3	K ₃ PO ₄	Dioxane	80	2	76
4	/	Dioxane	80	2	0
5	AcOK	Dioxane	ta	2	5
6	AcOK	Dioxane	50	2	56
7	AcOK	Dioxane	100	2	75
8	AcOK	DMF	80	2	82
9	AcOK	Toluène	80	2	41
10	AcOK	CH ₃ CN	80	2	70

Conditions réactionnelles : **1a** (0,3 mmol), BrCF₂CO₂Et (0,6 mmol), Pd₂dba₃(2,5 mol%), tBuXantphos (5 mol%), base (0,6 mmol), solvant (1 mL) à 80 °C pendant 2 h. ^[a] Les rendements ont été déterminés par RMN ¹⁹F en utilisant le α,α,α-trifluorotoluène comme référence interne.

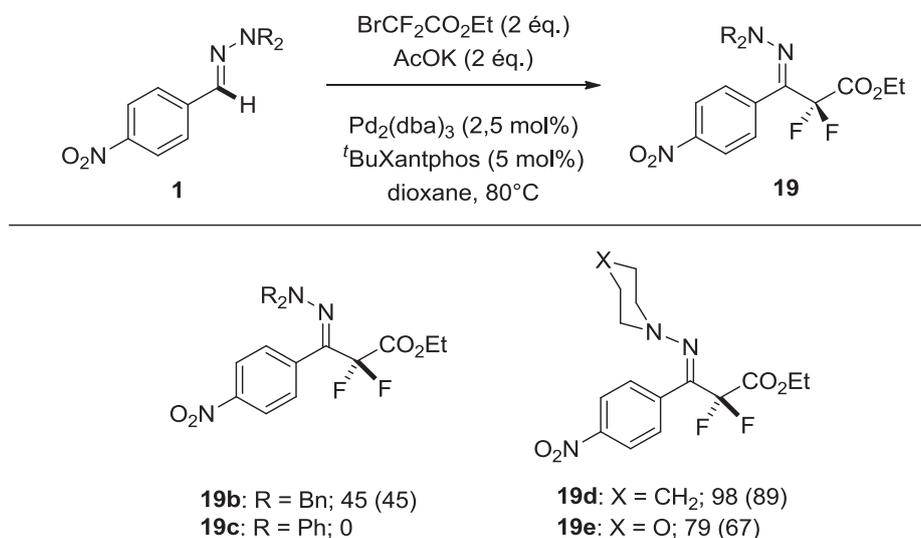
Tableau 27. Influence de la base, du solvant, et de la température

L'emploi de carbonate de potassium fournit un rendement faible de 33 % (**tableau 27**, entrée 2), tandis que le phosphate de potassium conduit à un rendement de 76% (**tableau 27**, entrée 3). En absence de base, la réaction ne permet pas de former le produit désiré (**tableau 27**, entrée 4). La température s'est avérée être un facteur important (**tableau 27**, entrée 5-7), une faible conversion étant observée en dessous de 80 °C. Enfin, l'emploi de solvants tels que le DMF, le toluène ou l'acétonitrile a été au détriment du rendement (**tableau 27**, entrées 8-10). Ainsi, toutes les modifications entreprises n'ont eu pour conséquence que de diminuer le rendement de la réaction, les conditions initiales s'étant finalement avérées être les meilleures (**schéma 122**).

2. Exemplification de la réaction

Avec les conditions optimisées en main, le champ d'application de la réaction a été exploré. Premièrement, la variation des substituants de l'hydrazone du *p*-nitrobenzaldéhyde a été examinée (**schéma 122**). La dibenzylhydrazone fournit le produit attendu avec un rendement modéré. Cependant, quand la diphenylhydrazone, hydrazone fortement appauvrie, est utilisée, la réaction est

totalemment inhibée. Les hydrazones portant des amino-cycles, tels que le 1-piperidinyne et le 4-morpholinyle donnent les produits désirés avec d'excellents rendements (**schéma 123**).



Conditions réactionnelles : **1** (0,5 mmol), BrCF₂CO₂Et (1 mmol), Pd₂dba₃ (2,5 mol%), tBuXantphos (5 mol%), KOAc (1 mmol), dioxane (2 mL) à 80 °C pendant 2 h. Les rendements ont été déterminés par RMN ¹⁹F en utilisant le α,α,α-trifluorotoluène comme référence interne. Les rendements isolés sont présentés entre parenthèses

Schéma 123. Effet des substituents des hydrazones

Enfin, une hydrazone *N*-monosubstituée a été testée. La *N*-méthylhydrazone du *p*-nitrobenzaldéhyde s'était précédemment montrée peu réactive (cf **schéma 122**). Étonnamment, dans ces nouvelles conditions, un produit difluoré a été obtenu avec un rendement estimé à 37% par RMN du fluor (**schéma 124**). Après caractérisation, ce produit s'est avéré être la pyrazolone fluorée **19f** (**schéma 124**).

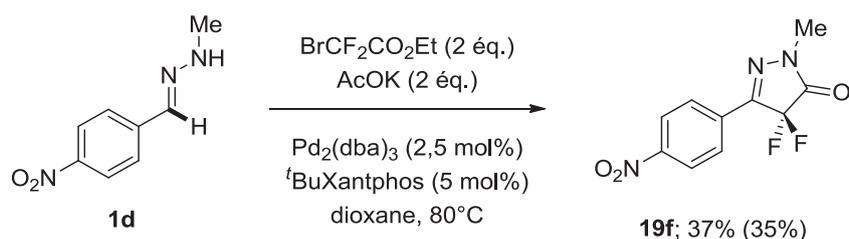


Schéma 124. Synthèse d'une 4,4-difluoropyrazol-5-one

Deux chemins réactionnels peuvent être envisagés pour la formation du composé **19f** : soit le produit de couplage escompté se forme puis subit une réaction de lactamisation spontanée, soit l'hydrazone **1d** réagit avec le dérivé bromé pour former un amide intermédiaire qui subit alors une réaction de couplage intramoléculaire. La deuxième hypothèse a été écartée, compte tenu du fait que la réaction réalisée en l'absence de catalyseur et de ligand n'a pas conduit à la formation de

l'amide supposé (**schéma 125**). Suite à cette observation, nous avons tenté d'optimiser, en vain, la réaction de formation de pyrazolones difluorométhylés.

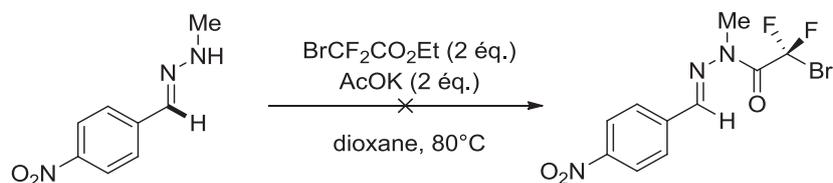
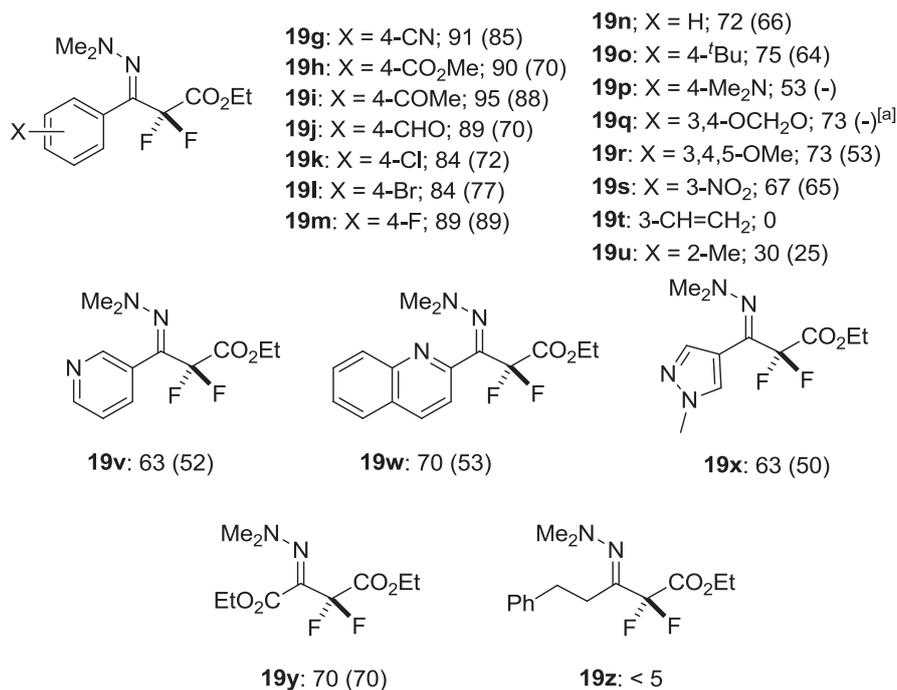
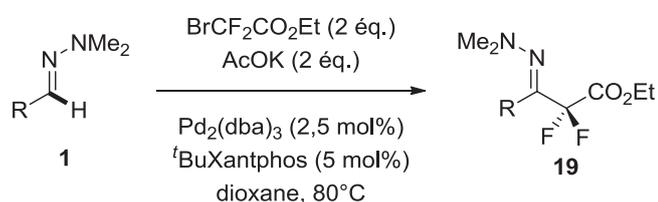


Schéma 125. Tentative de synthèse d'une N-acylhydrazone

Enfin, nous nous sommes intéressés à l'effet des substituants du groupe aryle des *N,N*-diméthylhydrazones du benzaldéhyde (**schéma 126**).



Conditions réactionnelles : **1** (0,5 mmol), BrCF₂CO₂Et (1 mmol), Pd₂dba₃ (2,5 mol%), tBuXantphos (5 mol%), KOAc (1 mmol), dioxane (2 mL) à 80 °C pendant 2 h. Les rendements ont été déterminés par RMN ¹⁹F en utilisant le α,α,α-trifluorotoluène comme référence interne. Les rendements isolés sont présentés entre parenthèses. ^[a]Rendement non déterminé, seul un échantillon de ce composé a été obtenu pur pour analyses.

Schéma 126. Champ d'application de la réaction de difluoroalkylation des hydrazones

De bons résultats sont obtenus avec des dérivés aryles *para*- ou *mé*ta-substitués. Cependant, les substrats possédant des groupes électroattracteurs fournissent les produits désirés avec de meilleurs rendements (**19g-m**) par rapport à ceux portant des groupes électrodonneurs (**19o-**

r). Par ailleurs, la réaction semble fortement limitée par la gêne stérique. En effet, la présence d'un substituant en position ortho induit une forte diminution du rendement (**19u**). Il est important de noter qu'une grande variété de groupements fonctionnels est tolérée par la réaction, incluant les groupements nitro, cyano, ester et formyl, de même que des atomes d'halogènes (brome et chlore), offrant ainsi diverses opportunités de post-transformations.

La réaction s'est par ailleurs révélée efficace pour la conversion de plusieurs dérivés d'aldéhydes hétérocycliques laissant le cycle intact (**19v-x**). Enfin, la réaction a été conduite sur des hydrazones ne dérivant pas d'aldéhydes aromatiques. Ainsi, l'hydrazone du glyoxylate d'éthyle (**19y**) s'est avérée être une excellente candidate à la difluoroalkylation. Malheureusement, les hydrazones dérivées d'aldéhydes aliphatiques se sont montrées peu réactives, comme illustré avec l'hydrazone **19z**. Celle-ci n'a jamais pu être isolée mais a pu être détectée par analyse de spectroscopie de masse (GC-MS).

Finalement, la fiabilité de cette méthodologie a été démontrée en effectuant la synthèse du composé **19m** sur 2.5 mmol (64% de rendement en produit isolé). Cependant, désireux de pouvoir effectuer cette synthèse sur une plus grande échelle, un protocole alternatif n'utilisant pas la ^tBuxantphos (ligand coûteux à l'achat) a été développé. Ce protocole dure 24h, utilise le dppf, ligand plus économe, et requiert l'emploi de 4 équivalents de BrCF₂CO₂Et. Ces modifications ont été appliquées à un gramme d'hydrazone **1aa** (6.7 mmol). Le produit **19n** a ainsi pu être isolé avec un rendement similaire à celui obtenu dans les conditions standards (**schéma 127**).

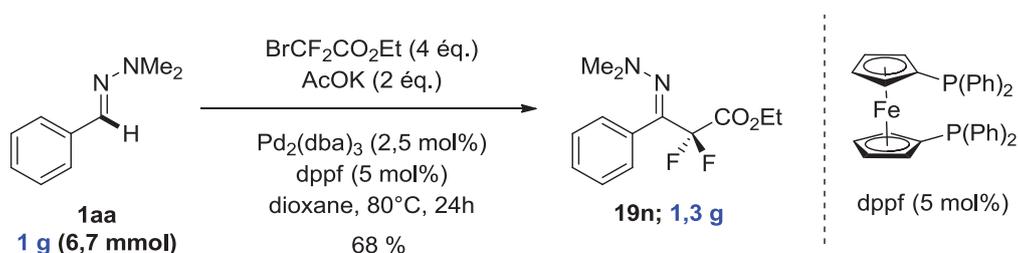
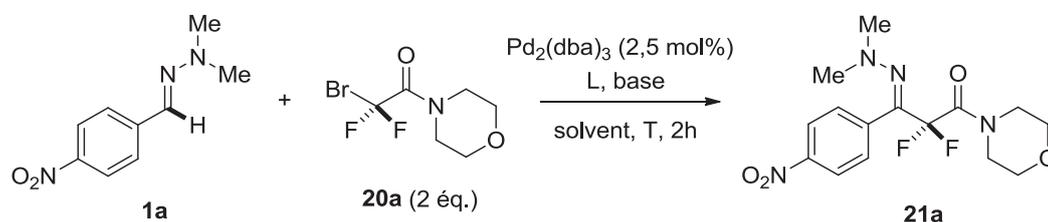


Schéma 127. Difluoroalkylation sur grande échelle réactionnelle

Par la suite, il a été démontré que la réaction pouvait être étendue à d'autres partenaires de couplage. Ainsi, une réaction de difluoroacétamidation de l'hydrazone **1a** a été réalisée en utilisant le dérivé bromé **20a** comme partenaire de couplage (**tableau 28**). Le produit désiré **21a** a en effet été obtenu mais avec un rendement somme toute assez faible (27%) (**tableau 28**, entrée 1). Une optimisation de la réaction s'est avérée nécessaire. Alors qu'une variation de ligand n'a apporté aucune amélioration (**tableau 28**, entrées 2-4), le remplacement de l'acétate de potassium par le phosphate de potassium a engendré une augmentation significative du rendement (45%) (**tableau**

28, entrée 6). Enfin, la conduite de la réaction à une température plus élevée en utilisant le DMF comme solvant a permis d'obtenir un rendement acceptable (65% ; 50% en produit isolé) (**tableau 28**, entrée 8).



Entrée	Ligand (mol%)	Base (éq)	Solvant	Température (°C)	Temps (h)	Rdt (%)
1	^t BuXantphos (5)	KOAc (2)	Dioxane	80	2	27
2	DPEPhos (5)	KOAc (2)	Dioxane	80	2	13
3	dppf (5)	KOAc (2)	Dioxane	80	2	10
4	Xantphos (5)	KOAc (2)	Dioxane	80	2	5
5	^t BuXantphos (5)	AgOAc (2)	Dioxane	80	2	0
6	^t BuXantphos (5)	K ₃ PO ₄ (2)	Dioxane	80	2	45
7	^t BuXantphos (5)	K ₃ PO ₄ (2)	Dioxane	100	2	51
8	^t BuXantphos (5)	K ₃ PO ₄ (2)	DMF	120	2	65 (50) ^[a]
9	^t BuXantphos (5)	K ₃ PO ₄ (2)	DMF	140	2	traces

Conditions réactionnelles : **1a** (0,3 mmol), BrCF₂CO₂Et (0,6 mmol), Pd₂dba₃ (2,5 mol%), ^tBuXantphos (5 mol%), base (0,6 mmol), solvant (1 mL) pendant 2 h. Les rendements ont été déterminés par RMN ¹⁹F en utilisant le α,α,α-trifluorotoluène comme référence interne.

^[a]Rendement isolé.

Tableau 28. Optimisation de la réaction de difluoroacétamidation

Enfin, la réactivité d'un dérivé bromé de type isoxazole (**20b**) a été jaugée dans ces mêmes conditions. Le composé d'intérêt **21b** a pu être ainsi synthétisé avec un bon rendement de 79% (RMN du fluor); cependant, de nature instable, celui-ci n'a pas pu être isolé avec un rendement convenable (**schéma 128**).

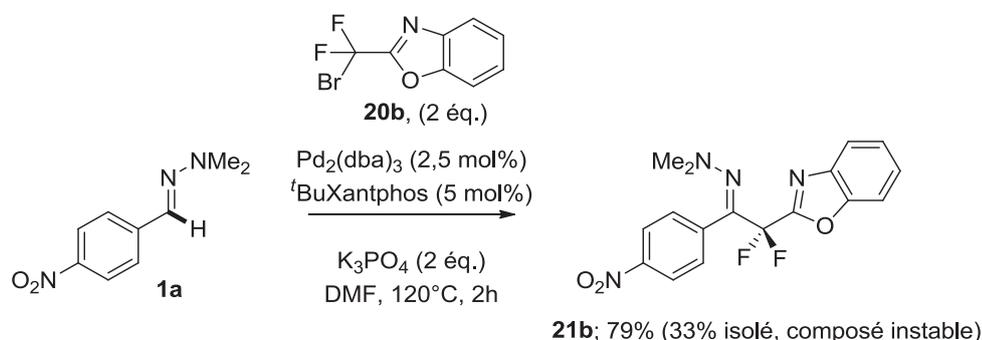


Schéma 128. Réaction de couplage utilisant le composé **20b**

3. Étude mécanistique

Diverses expériences visant à éclaircir le mécanisme de la réaction ont été entreprises. Certaines pistes mécanistiques étaient déjà envisagées à ce stade de notre travail. Comme énoncé précédemment, il est connu qu'un complexe de palladium (0) peut générer par transfert monoélectronique un radical fluorocarboné à partir d'un halogénure de fluoroalkyle^{182,183}. Souhaitant vérifier cette éventualité, des réactions ont été conduites en présence de piègeurs de radicaux ou d'inhibiteurs de transfert monoélectronique. Par ailleurs, une expérience de type horloge radicalaire a été réalisée, ainsi qu'une étude de l'effet cinétique isotopique (KIE) (**schéma 129**).

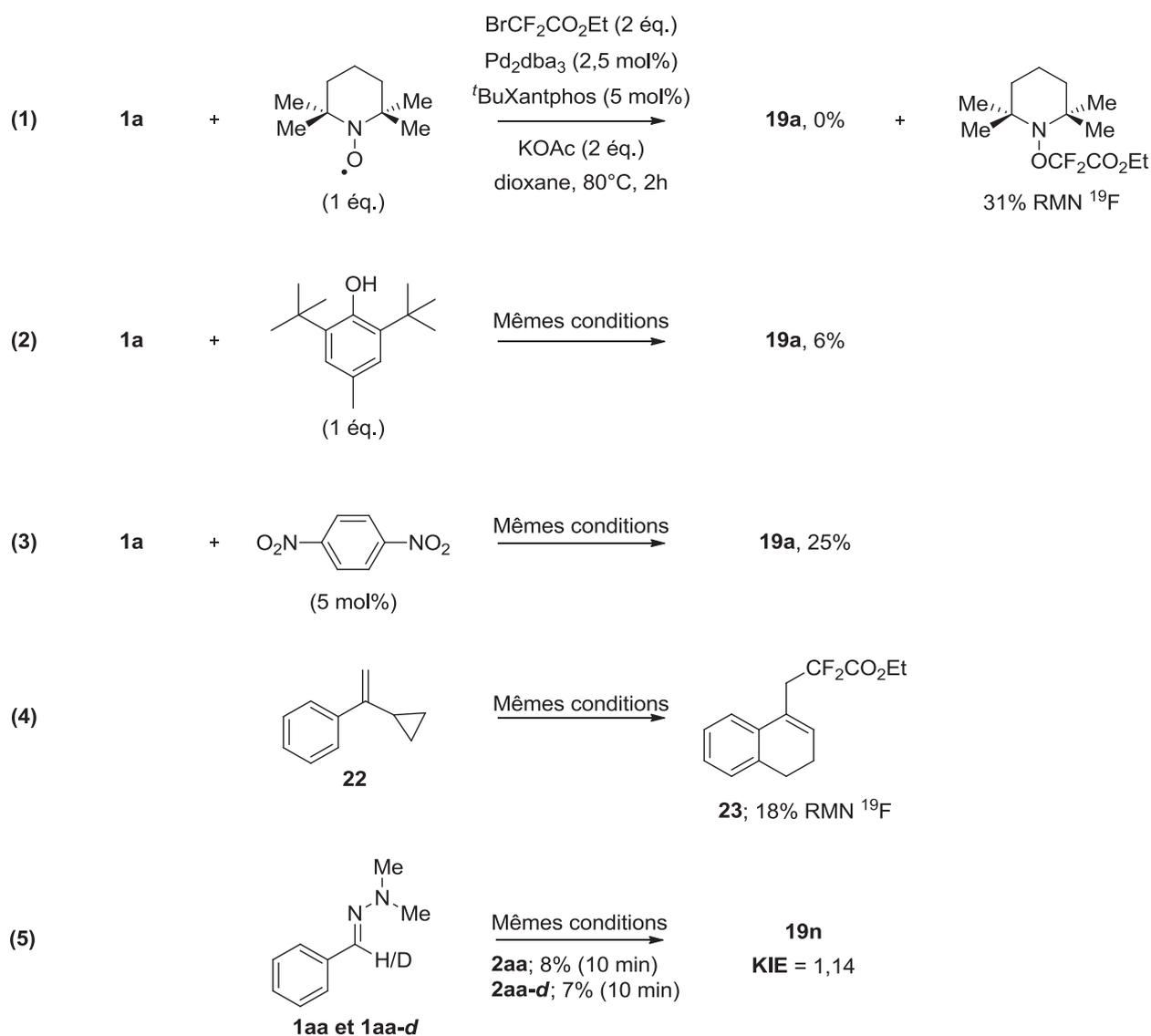


Schéma 129. Expériences mécanistiques préliminaires

La première expérience a mis en jeu la difluoroalkylation de l'hydrazone **2a** par le bromodifluorométhylacétate d'éthyle en présence d'un équivalent de TEMPO. Dans ces conditions,

la réaction est totalement inhibée et l'adduit TEMPO-CF₂CO₂Et¹⁸⁵ a été détecté dans le milieu réactionnel par RMN du fluor (rendement estimé de 31%) (**schéma 129**, Eq 1). La réaction a été reproduite avec un équivalent de BHT ; encore une fois, le rendement de la réaction a été fortement amoindri (**schéma 129**, Eq 2). De même, la présence de 5 mol% d'un inhibiteur de SET, le 1,4-dinitrobenzène (ratio inhibiteur/catalyseur = 1:1), a entraîné une chute très importante du rendement (**schéma 129**, Eq 3). Une expérience complémentaire a été envisagée afin de mettre en évidence la formation d'un radical CF₂R. En nous basant sur une expérience d'horloge radicalaire réalisée précédemment par Zhang et son groupe (cf **schéma 121**), nous avons placé l'alcène **22** dans les conditions standards de la réaction de couplage et avons également observé la formation du composé d'expansion de cycle **23**¹⁸⁶ (**schéma 129**, Eq 4). Cette étude préliminaire semble confirmer la formation du radical CF₂CO₂Et *via* un transfert monoélectronique.

Enfin, nous avons voulu savoir si l'étape cinétiquement limitante était l'étape de déprotonation. En effet, durant l'optimisation de la réaction, nous avons noté que la base avait une forte influence sur le rendement (**tableau 27**, entrées 1-3). Une étude de l'effet isotopique cinétique (KIE) a ainsi été réalisée. Pour ce faire, la synthèse du benzaldéhyde-*d* a été effectuée selon un mode opératoire décrit dans la littérature¹⁸⁷, *via* une réaction de formylation utilisant du phényllithium et du DMF-*d*₇. Par la suite, cet aldéhyde a été condensé avec la *N,N*-diméthylhydrazine pour donner l'hydrazone deutérée correspondante **1aa-d** (**Schéma 130**).

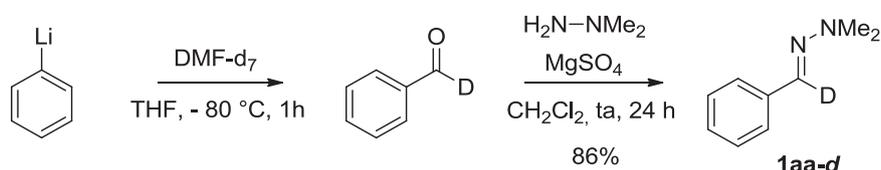


Schéma 130. Synthèse de l'hydrazone **1aa-d**

Pour réaliser l'étude KIE, deux réactions de difluorométhylation ont été menées en parallèle, l'une avec l'hydrazone **1aa** et l'autre avec l'hydrazone deutérée. Après 10 minutes de réaction, les deux mélanges réactionnels ont été analysés par spectroscopie RMN du fluor. La comparaison des rendements obtenus a permis d'estimer la valeur du KIE à 1,14 ce qui indique que l'étape limitante de la réaction n'est pas l'étape de déprotonation (**schéma 129**, Eq 5).

¹⁸⁵ G. Ma, W. Wan, J. Li, Q. Hu, H. Jiang, S. Zhu, J. Wang, J. Hao, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 9749.

¹⁸⁶ F. Zhang, Q.-Q. Min, X. Zhang, *Synthesis* **2015**, 47, 2912.

¹⁸⁷ S. Kim, J. W. Ginsbach, J. Y. Lee, R. L. Peterson, J. J. Liu, M. A. Siegler, A. A. Sarjeant, E. I. Solomon, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 2867.

À ce stade de notre étude, plusieurs mécanismes pouvaient être envisagés (**schémas 131-132**). Le premier mécanisme impliquerait une réaction de carbopalladation électrophile (**schéma 131**) : il débiterait par un transfert monoélectronique entre le palladium (0) et le bromure de fluoroalkyle, formant le radical **B** et le complexe de palladium (**A**). La recombinaison de cette dernière avec le radical **B** conduirait à la formation du complexe d'addition oxydante **C**. Par la suite, la palladation électrophile de l'hydrazone **1** mènerait à la génération de l'intermédiaire **D** qui, après déprotonation et élimination réductrice, libérerait le produit de couplage **19** et régènerait le palladium (0).

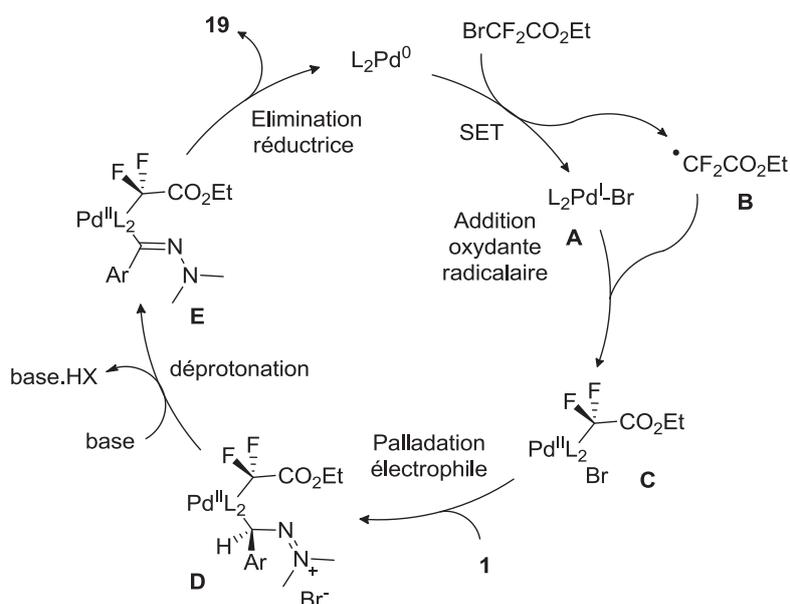


Schéma 131. Mécanisme impliquant un cycle catalytique Pd(0)/Pd(I)/Pd(II)

Les autres mécanismes envisagés impliqueraient quant à eux une réaction d'addition radicalaire sur l'hydrazone (**schéma 132**) : comme précédemment, le radical **B** serait généré par transfert monoélectronique. Celui-ci s'ajouterait sur l'hydrazone **1** pour former le radical aminyle **F**. À partir de cette espèce, deux chemins réactionnels peuvent être considérés : un premier chemin (A) conduirait à l'espèce palladium (II) **H** par combinaison des espèces **A** et **F**. Une étape de β -H-élimination mènerait à la formation de l'hydrazone difluorée **19** et à la régénération du catalyseur. Le second chemin (B) consisterait en une réaction d'oxydation de l'espèce **F** par le palladium (I), conduisant à l'intermédiaire cationique **G** et au recyclage du palladium (0). Enfin, une étape de déprotonation de l'espèce **G** permettrait d'obtenir le produit final **19**.

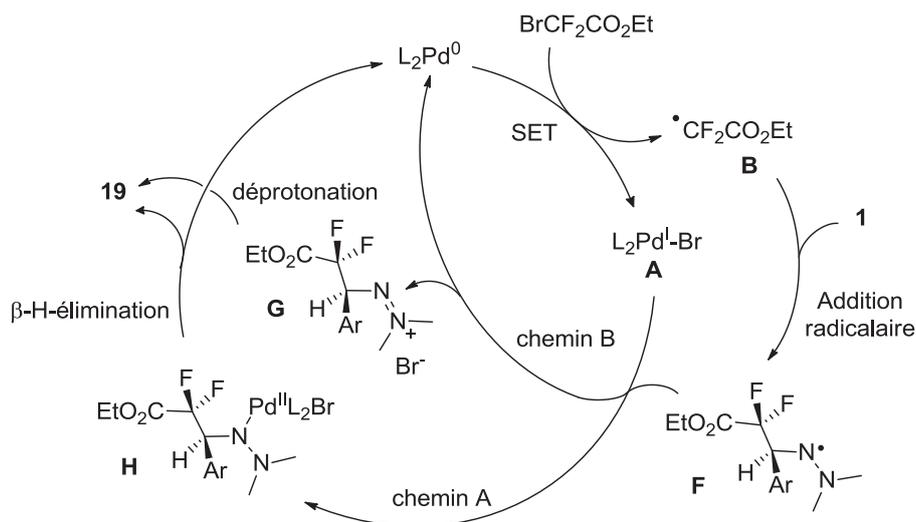


Schéma 132. Mécanismes radicalaires plausibles

Par la suite, un suivi des réactions par spectroscopie de masse a été envisagé dans le but d'observer d'éventuels intermédiaires clés, ce qui permettrait de discriminer certains des mécanismes considérés précédemment (**schéma 133, figures 25-26**). Un suivi de la réaction de difluoroacétylation de l'hydrazone **1w** a été réalisé au moyen de prélèvements d'échantillons du milieu réactionnel à différents moments de la réaction. Ces prélèvements ont ensuite été dilués par du méthanol ou de l'acétonitrile pour être directement injectés dans un spectromètre de masse de type électrobuliseur. Les spectrogrammes de tous les échantillons ont mis en évidence la formation de deux espèces palladiées identifiées comme étant les complexes $[\text{tBuXantphosPdBr}]^+$ et $[\text{tBuXantphosPdCF}_2\text{CO}_2\text{Et}]^+$, de masse respective m/z 685.1 et 727.3 (**figures 25-26**). Bien que la formation du complexe $[\text{tBuXantphosPdCF}_2\text{CO}_2\text{Et}]^+$ soit plutôt en faveur d'un mécanisme impliquant une palladation électrophile (**schéma 131**), elle ne constitue pas une preuve définitive et les deux mécanismes restent envisageables.

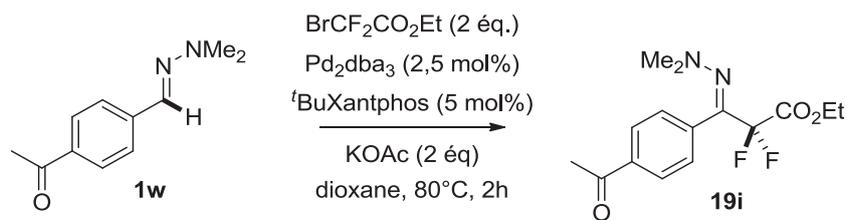


Schéma 133. Réaction suivie en spectroscopie de masse

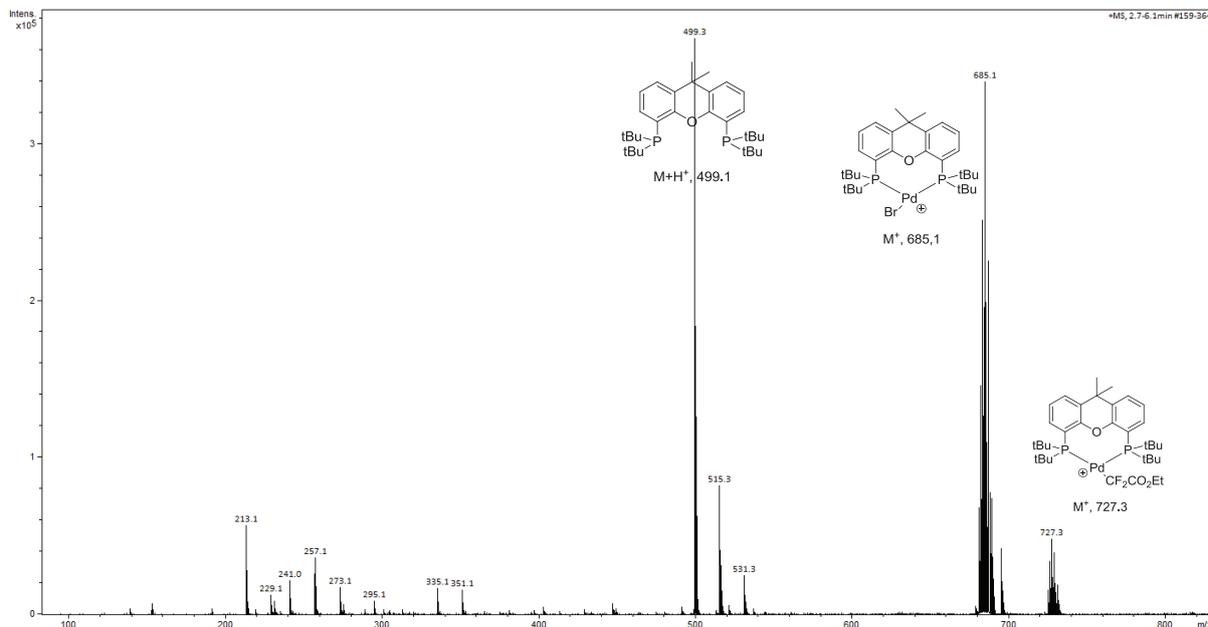


Figure 25. Espèces observées après 10 minutes de réaction

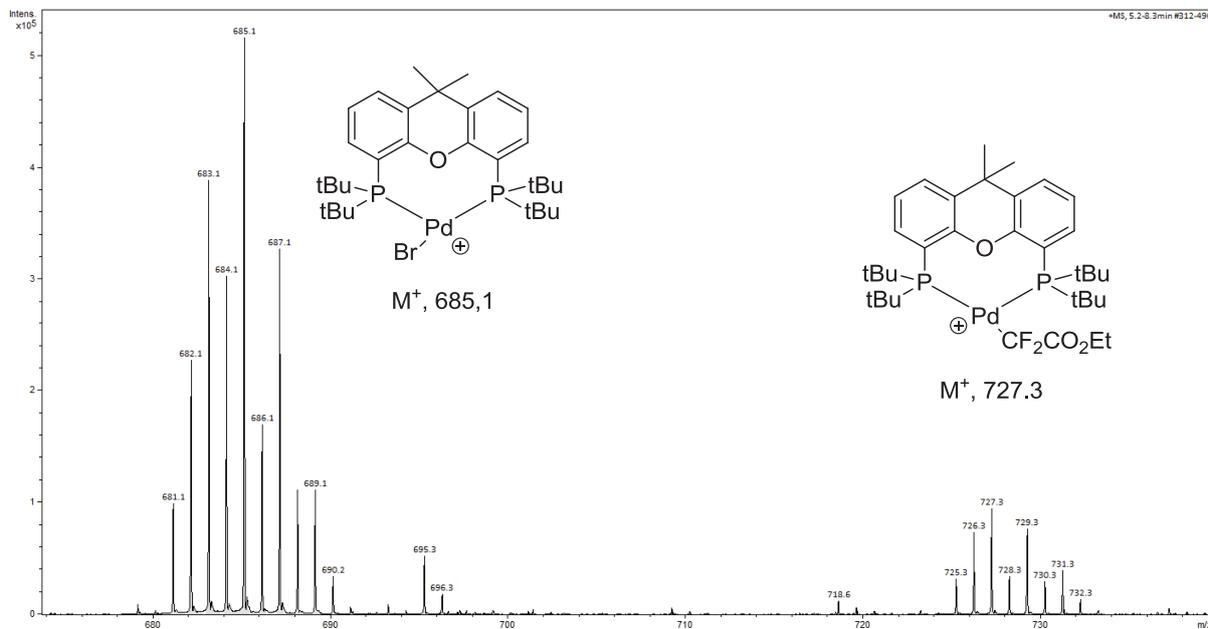


Figure 26. Zoom sur la zone des complexes de palladium observés

Au terme de cette étude qui nous a permis d'établir la première voie d'accès aux hydrazones difluoroalkylées, il nous a semblé que cette méthode basée sur l'emploi d'un système catalytique

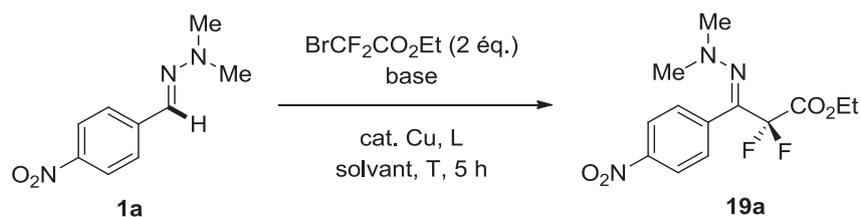
constitué d'un métal de transition rare et d'un ligand tel que la ^tBuXantphos n'était pas tout à fait satisfaisante sur le plan économique. Nous avons donc souhaité développer un système catalytique moins onéreux afin de rendre cette méthode plus accessible pour d'éventuelles applications. Nous nous sommes ainsi intéressés à l'utilisation de sels de cuivre comme catalyseurs alternatifs.

III. *Difluoroalkylation cupro-catalysée des hydrazones*

Le cuivre est un métal de transition peu onéreux et non cytotoxique. De plus, les ligands généralement utilisés dans les systèmes catalytiques à base de cuivre sont économiquement abordables. Enfin, soulignons également que le cuivre s'est avéré être un excellent catalyseur de nombreuses réactions de difluoroacétylation. Par exemple, le groupe de Pannecoucke et de Poisson a grandement contribué au développement de réactions de difluoroacétylation C-H cupro-catalysées de dérivés aryliques et d'oléfines riches en électrons^{107,122} (cf **chapitre 1**, p. 52).

1. *Étude préliminaire et optimisation*

Une étude préliminaire a été conduite sur notre substrat modèle (**1a**) à l'aide de divers sels (ou complexes) de cuivre (I) et d'une sélection de ligands bidentés azotés (**tableau 29**). Les premières conditions testées ont consisté à mettre en réaction **1a** avec 2 équivalents de bromodifluoroacétate d'éthyle dans l'acétonitrile en présence de carbonate de potassium et de 10 mol% de CuI. En l'absence de ligand, la réaction s'est avérée totalement inefficace (**tableau 29**, entrée 1). Toutefois, l'ajout de 10 mol% de 2,2'-bipyridine (**L1**), a permis de former après 5 h de réaction le produit de couplage attendu **19a** avec un rendement de 39 % (**tableau 29**, entrée 2). Une variation de ligands a permis de déterminer que la 1,10-phénanthroline (**L2**) était le meilleur ligand pour promouvoir la transformation (**tableau 29**, entrées 2-4). Par la suite, différentes bases ont été testées (**tableau 29**, entrées 4-8) ; comme dans le cas de la catalyse par le palladium, l'absence de base s'est avérée dramatique pour le rendement de la réaction (**tableau 29**, entrée 5). Le carbonate de potassium reste la meilleure base et deux équivalents sont requis (**tableau 29**, entrée 8). Aucune amélioration n'a été observée lorsque l'acétonitrile a été remplacé par d'autres solvants (**tableau 29**, entrées 9-11), ni même lorsque la température a été diminuée (**tableau 29**, entrées 12-13). Enfin, la source de cuivre a également été variée. L'emploi du catalyseur pré-complexé CuI-phénanthroline fournit un rendement similaire (**tableau 29**, entrée 14). Par ailleurs, CuCl a montré la meilleure activité catalytique (**tableau 29**, entrées 15-16), tandis que les complexes prédéfinis ont montré une activité catalytique moindre (**tableau 29**, entrée 17). Enfin, une diminution de la charge catalytique a engendré une légère baisse de rendement (**tableau 29**, entrée 19).



Entrée	Cat. (mol%)	Ligand (mol%)	Base (éq.)	Solvant	T (°C)	Rdt (%)
1	CuI (10)	/	K_2CO_3 (2)	CH_3CN	80	0
2	CuI (10)	L₁ (10)	K_2CO_3 (2)	CH_3CN	80	39
3	CuI (10)	L₂ (10)	K_2CO_3 (2)	CH_3CN	80	88
4	CuI (10)	L₃ (10)	K_2CO_3 (2)	CH_3CN	80	Traces
5	CuI (10)	L₂ (10)	/	CH_3CN	80	0
6	CuI (10)	L₂ (10)	K_3PO_4 (2)	CH_3CN	80	36
7	CuI (10)	L₂ (10)	KOAc (2)	CH_3CN	80	39
8	CuI (10)	L₂ (10)	K_2CO_3 (1.2)	CH_3CN	80	44
9	CuI (10)	L₂ (10)	K_2CO_3 (2)	Dioxane	80	10
10	CuI (10)	L₂ (10)	K_2CO_3 (2)	Toluène	80	9
11	CuI (10)	L₂ (10)	K_2CO_3 (2)	DCE	80	6
12	CuI (10)	L₂ (10)	K_2CO_3 (2)	CH_3CN	RT	0
13	CuI (10)	L₂ (10)	K_2CO_3 (2)	CH_3CN	50	18
14	CuI(Phen)(PPh ₃) (10)	/	K_2CO_3 (2)	CH_3CN	80	82
15	Cu_2O (10)	L₂ (10)	K_2CO_3 (2)	CH_3CN	80	81
16	CuCl (10)	L₂ (10)	K_2CO_3 (2)	CH_3CN	80	94 (75)^[a]
17	CuCl(Phen)(PPh ₃) (10)	/	K_2CO_3 (2)	CH_3CN	80	57
18	CuCl(Phen)(10)	/	K_2CO_3 (2)	CH_3CN	80	86
19	CuCl (7.5)	L₂ (7.5)	K_2CO_3 (2)	CH_3CN	80	73

Conditions réactionnelles : **2a** (0,3 mmol), $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (0,6 mmol), catalyseur, ligand, base (0,6 mmol), solvant (2 mL) pendant 5 h. Les

rendements ont été déterminés par RMN ^{19}F en utilisant le α,α,α -trifluorotoluène comme référence interne. ^[a]Rendement en produit isolé

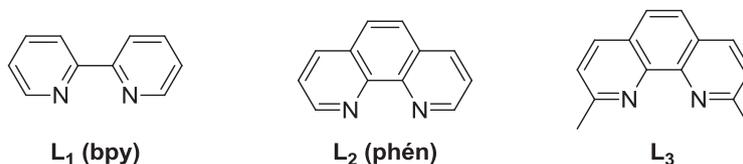


Tableau 29. Optimisation de la réaction de difluoroacétylation de l'hydrazone **2a**

Comme précédemment, nous avons voulu savoir si cette réaction pouvait être menée sur une plus grande échelle. Ainsi, une synthèse de **19a** réalisée à l'échelle du multi-gramme a permis d'obtenir un excellent rendement en produit isolé de 81%, démontrant ainsi la robustesse de la méthode (schéma 134).

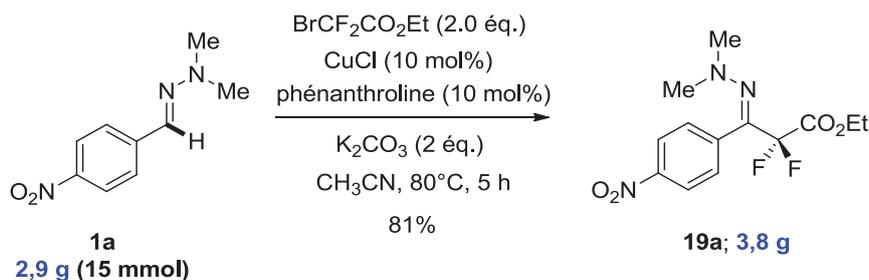
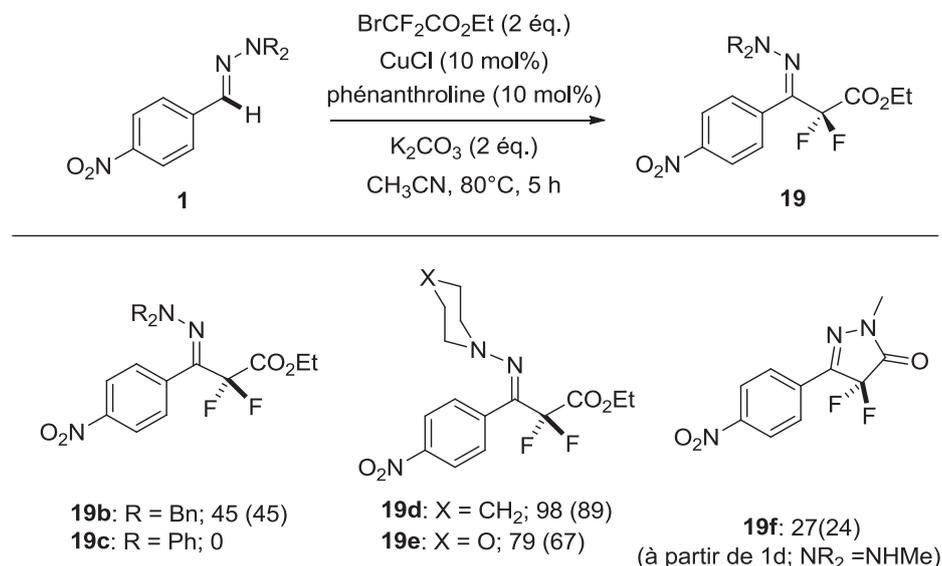


Schéma 134. Synthèse à l'échelle du multi-gramme

2. Exemplification de la réaction

Les conditions optimales ayant été identifiées, le champ d'application de la réaction a été entrepris. Les hydrazones déjà mises en jeu précédemment dans les réactions de difluoroalkylation pallado-catalysées ont ainsi été réutilisées, et allaient nous permettre de faire un comparatif des deux méthodes en espérant que celles-ci montrent des complémentarités.

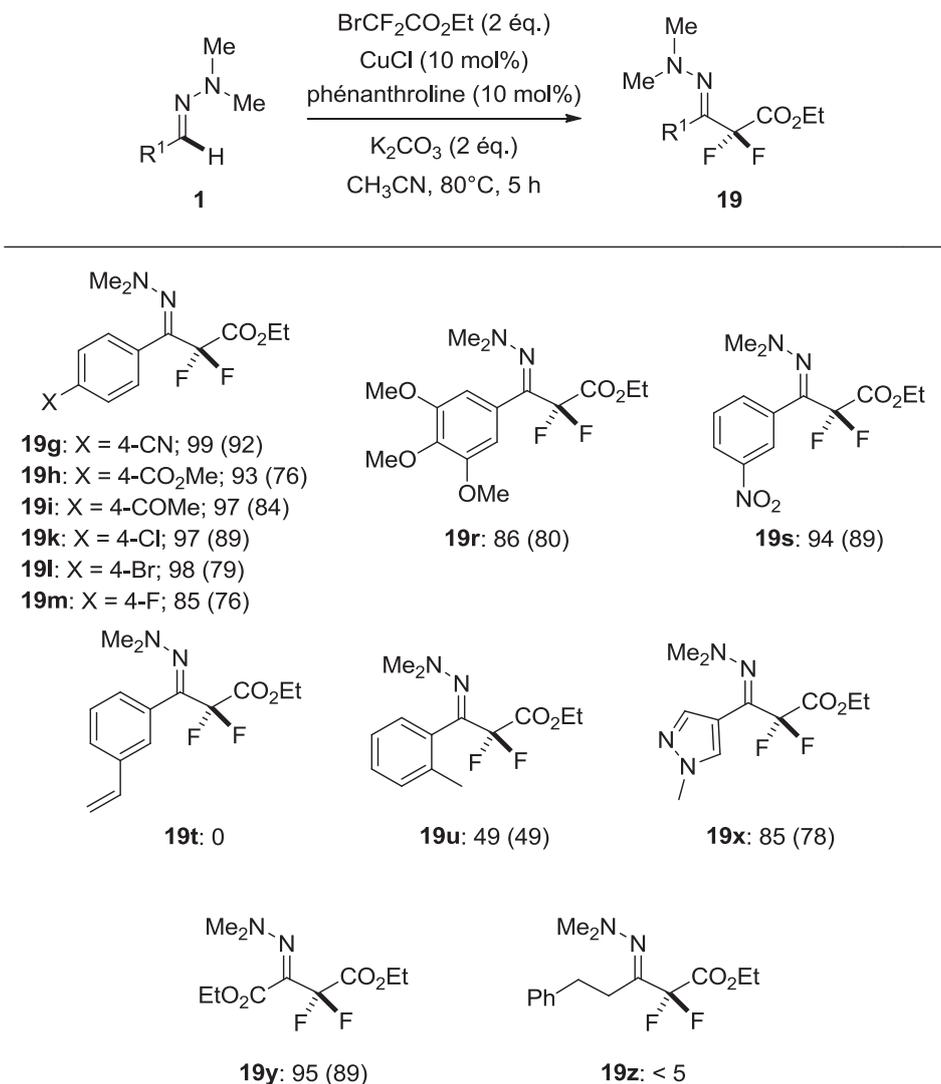
Comme précédemment, les réactivités de diverses hydrazones du *p*-nitrobenzaldéhyde ont été examinées en premier lieu (**schéma 135**). Dans les conditions pré-établies, les 1-pipéridyl-, 4-morpholinyl-, et 1,1-dibenzylhydrazones ont donné des rendements très bons à modérés en produits de difluoroalkylation (**19b**, **19d-e**) ; la diphenylhydrazone, quant à elle, s'est avérée non réactive (**19c**).



Conditions réactionnelles : **2** (0,5 mmol), $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (1 mmol), CuCl (10 mol%), phénanthroline (10 mol%), K_2CO_3 (1 mmol), MeCN (3 mL) à 80 °C pendant 5 h. Les rendements ont été déterminés par RMN ¹⁹F en utilisant le α,α,α -trifluorotoluène comme référence interne. Les rendements isolés sont présentés entre parenthèses.

Schéma 135. Effet des groupements des hydrazones 19

L'exemplification a été poursuivie par l'étude des diverses *N,N*-diméthylhydrazones dérivées d'aldéhydes (hétéro)aromatiques (**schéma 136**).



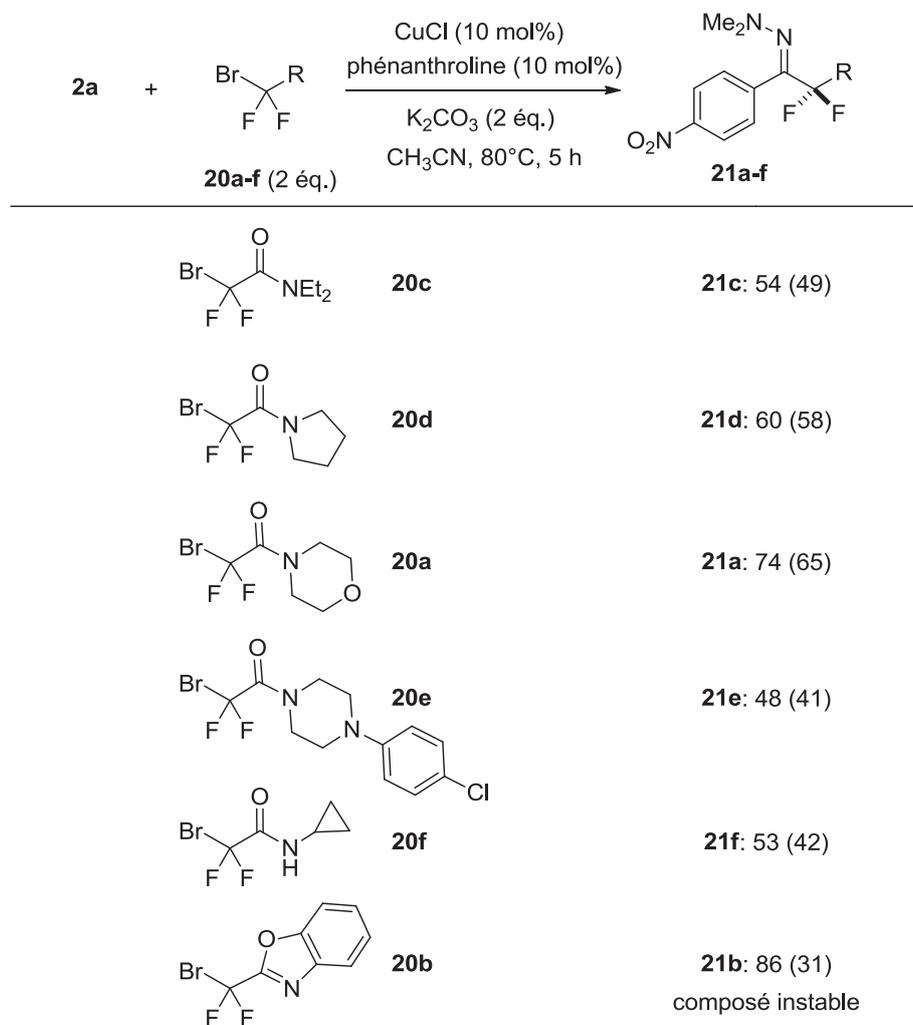
Conditions réactionnelles : **1** (0,5 mmol), BrCF₂CO₂Et (1 mmol), CuCl (10 mol%), ph\u00e9nanthroline (10 mol%), K₂CO₃ (1 mmol), MeCN (3 mL) \u00e0 80 \u00b0C pendant 5 h. Les rendements ont \u00e9t\u00e9 d\u00e9termin\u00e9s par RMN ¹⁹F en utilisant le α,α,α -trifluorotolu\u00e8ne comme r\u00e9f\u00e9rence interne. Les rendements isol\u00e9s sont pr\u00e9sent\u00e9s entre parenth\u00e8ses.

Sch\u00e9ma 136. Champ d'application de la r\u00e9action de difluoroalkylation des hydrazones **1**

D'excellents r\u00e9sultats ont \u00e9t\u00e9 obtenus pour la quasi-totalit\u00e9 des substrats aryliques, notamment ceux poss\u00e9dant des groupements \u00e9lectroattracteurs, lesquels ont fourni les produits de couplage avec d'excellents rendements (**19g-m**). Par rapport \u00e0 ce qui avait \u00e9t\u00e9 observ\u00e9 dans le cadre d'une catalyse au palladium, une forte hausse des rendements est observ\u00e9e pour les substrats aryliques substitu\u00e9s en m\u00e9ta (**19s**) ou en ortho (**19u**), pour les d\u00e9riv\u00e9s h\u00e9t\u00e9rocycles (**19x**), ainsi que pour le d\u00e9riv\u00e9 du glyoxalate d'\u00e9thyle (**19y**). Notons, cependant, que les d\u00e9riv\u00e9s aryliques portant un groupement vinylique (**19t**), ainsi que les d\u00e9riv\u00e9s d'ald\u00e9hydes aliphatiques (**19z**) demeurent non

réactifs en présence du nouveau système catalytique. Notons également que pour la quasi-totalité des exemples, les rendements obtenus sont meilleurs comparativement à ceux obtenus par la catalyse au palladium.

Par la suite, nous nous sommes intéressés à la nature du partenaire de couplage (**schéma 137**).



Conditions réactionnelles : **2a** (0,5 mmol), **20** (1 mmol), CuCl (10 mol%), phénanthroline (10 mol%), K₂CO₃(1 mmol), MeCN (3 mL) à 80 °C pendant 5 h. Les rendements ont été déterminés par RMN ¹⁹F en utilisant le α,α,α-trifluorotoluène comme référence interne. Les rendements isolés sont présentés entre parenthèses.

Schéma 137. Variation des partenaires de couplage avec l'hydrazone **2a**

Concernant la catalyse au palladium, l'emploi de différents réactifs électrophiles fut possible après plusieurs modifications des conditions réactionnelles. Dans le cas présent, sans aucune modification, de bons rendements ont été obtenus pour la synthèse de nouvelles hydrazones fluorées fonctionnalisées. Deux types de partenaires de couplage ont été mis en réaction avec l'hydrazone modèle **2a**, incluant diverses bromodifluoroacétamides (**20a**, **20c-f**) ainsi que le dérivé

benzoxazole **20b**. Tous ont conduit à des rendements modérés à bons. Le couplage d'amides secondaires cycliques ou acycliques a été réalisé, permettant notamment l'incorporation de divers cycles azotés présents dans de nombreux pharmacophores. Il a aussi été démontré que le couplage d'un amide primaire était envisageable comme l'indique le résultat de la *N*-cyclopropylamide **21f**.

Pour terminer, nous avons souhaité examiner la possibilité de transposer notre nouveau protocole à la β -difluoroalkylation d'hydrazones conjuguées. Un test a donc été réalisé sur la dibenzylhydrazone du myrténal (**13t**), laquelle a en effet conduit de manière régiosélective à la formation du produit désiré **24** avec toutefois un rendement modéré (**schéma 138**). Il est important de préciser que notre système catalytique à base de palladium s'était avéré inefficace pour ce type de transformation.

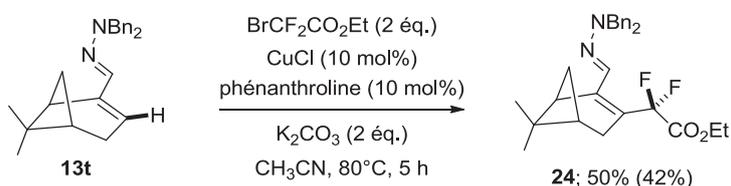


Schéma 138. β -difluoroalkylation d'hydrazones α,β -insatur\u00e9es

Le succ\u00e8s de l'ensemble de ces r\u00e9actions d\u00e9montre la plus grande flexibilit\u00e9 de la r\u00e9action de couplage catalys\u00e9e au cuivre.

3. \u00c9tude m\u00e9canistique

Par la suite, une br\u00e8ve exploration m\u00e9canistique a \u00e9t\u00e9 entreprise (**sch\u00e9ma 139**). Comme pr\u00e9c\u00e9demment, la r\u00e9action de difluoroac\u00e9tylation a \u00e9t\u00e9 reproduite en pr\u00e9sence de pi\u00e8ges \u00e0 radicaux (TEMPO, BHT), et d'un inhibiteur de transfert mono\u00e9lectronique (DNB). L\u00e0 encore, en pr\u00e9sence de TEMPO (1 \u00e9q.), la r\u00e9action de difluorom\u00e9thylation de **1a** ne conduit pas \u00e0 la formation du produit **19a** mais permet de former 30 % de l'adduit TEMPO-CF₂CO₂Et (**sch\u00e9ma 139**, Eq 1). En pr\u00e9sence d'un \u00e9quivalent de BHT, le rendement de la r\u00e9action est fortement amoindri.

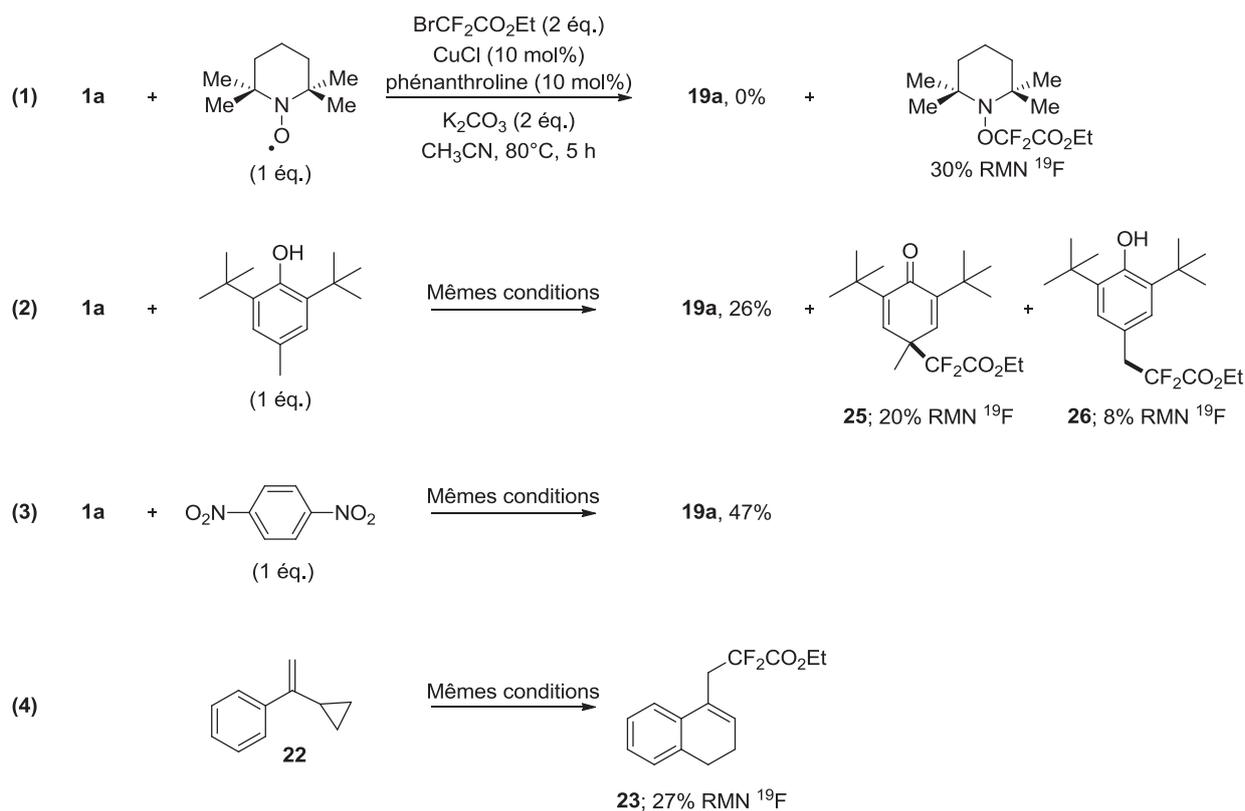


Schéma 139. Expériences mécanistiques réalisées pour la difluoroalkylation de l'hydrazones **1a**

De manière intéressante, deux adduits BHT-CF₂CO₂Et ont été détectés dans ce cas par spectroscopie RMN du fluor, lesquels ont été identifiés comme étant la cyclohexadiénone **25** et le phénol **26**, formés avec des rendements respectifs de 20% et 8% (**schéma 139**, Eq 2). Notons que les adduits **25** et **26** pourraient également être issus d'un processus indépendant de la difluoroacétylation des hydrazones. Il est en effet envisageable que le BHT soit déprotonné générant le phénolate correspondant. Une réaction redox entre ce dernier et le sel de cuivre (I) conduirait à la formation du radical **A** et de cuivre (0). Le transfert monoélectronique entre le cuivre (0) et le bromure de difluorométhyle permettrait de générer l'espèce radicalaire **B** et de régénérer le sel de cuivre (I). À partir de la formation des radicaux **A** et **B**, deux chemins réactionnels peuvent être considérés. La recombinaison de ces espèces conduirait à la formation de la quinone **25**, tandis qu'une abstraction de proton intermoléculaire suivie de la recombinaison du radical **B** avec le radical **C** conduirait à la formation du phénol **26** (**schéma 140**).

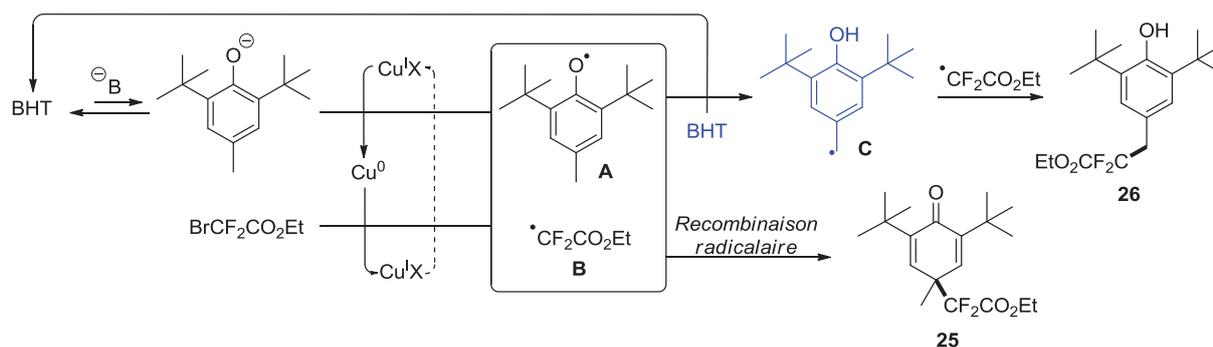


Schéma 140. Mécanisme plausible expliquant la formation des adduits BHT- $\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Et}$

Enfin, en présence d'un équivalent de 1,4-dinitrobenzène, une chute importante du rendement de la réaction est observée (**schéma 139**, Eq 3). Par ailleurs, l'expérience de type horloge radicalaire conduit une fois encore à la formation du composé d'expansion de cycle **23** (**schéma 139**, Eq 4).

Ces diverses expériences suggèrent un mécanisme de type radicalaire tel qu'il est proposé dans le **schéma 141**. La transformation débiterait par un premier transfert monoélectronique entre le complexe de cuivre (I) et l'halogénure difluorométhylé. Ce dernier générerait l'espèce radicalaire **A**, laquelle serait alors piégée par l'hydrazone pour conduire à la formation du radical aminyle **B**. L'oxydation de cette espèce, suivie d'une déprotonation fournirait le produit de couplage désiré et permettrait également la régénération du complexe de cuivre (I). Soulignons que la génération d'un radical difluorocarboné par emploi de cuivre métal¹⁸⁸ ainsi que par usage de sel de cuivre (I)¹⁸⁹ est connue depuis les années 70-80. Ce mécanisme de type redox Cu(I)/Cu(II) se distingue des mécanismes proposés par Pannecoucke et Poisson pour la difluoroalkylation de systèmes insaturés riches en électrons (oléfines et composés aromatiques), lesquels impliquent des intermédiaires organométalliques (cf **chapitre 1**, **schéma 43**, p. 53).

¹⁸⁸ a) Z.-Y. Yang, D. J. Burton, *J. Fluorine Chem.* **1989**, *45*, 435. b) Z.-Y. Yang, D. J. Burton, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5125.

¹⁸⁹ a) D.J. Burton, L. J. Kehoe, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1339. b) D. J. Burton, L. J. Kehoe, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2596.

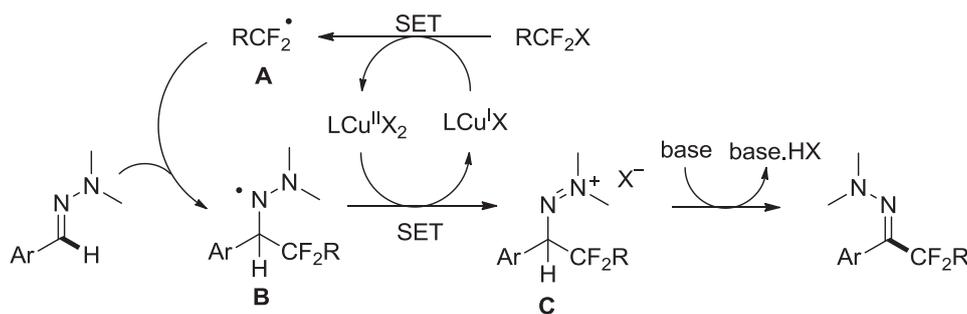


Schéma 141. Mécanisme proposé pour la difluoroalkylation cupro-catalysée des hydrazones

Cette nouvelle méthode de difluoroalkylation des hydrazones basée sur un système catalytique CuCl/phénanthroline apparaît beaucoup plus attractive sur le plan de l'efficacité et des coûts réduits qu'elle engendre. Elle nous permet donc d'envisager de possibles applications pratiques.

IV. Post-fonctionnalisations & valorisations

Les hydrazones difluorométhylées apparaissent comme des composés à fort potentiel synthétique, notamment pour la synthèse de divers dérivés carbonylés difluorés. Par exemple, nous pouvons envisager d'obtenir des α,α -difluoro- β -cétoesters par hydrolyse des hydrazones. Il est également concevable d'obtenir des α,α -difluorocétones *via* une réaction de décarboxylation (**schéma 142**). Les α,α -difluoro- β -cétoesters sont particulièrement attractifs comme précurseurs de β -hydroxyesters fluorés optiquement actifs¹⁹⁰. Soulignons que ces substrats peuvent également être synthétisés par fluoration directe des β -cétoesters correspondants. Néanmoins, les méthodes générales de fluoration de ces substrats conduisent souvent à un mélange de composés β -cétoesters mono- et difluorés¹⁹¹. Les α,α -difluorocétones, quant à elles, se sont révélées être d'un réel intérêt pour la synthèse de cétones trifluorométhylées radio-marquées¹⁹².

¹⁹⁰ a) Y. Zhao, X.-J. Wang, C.-X. Cai, J.-T. Liu, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *165*, 61. b) T. Ema, T. Kadoya, K. Akihara, T. Sakai, *J. Mol. Catal. B: Enzymatic* **2010**, *66*, 198.

¹⁹¹ a) J.-C. Xiao, J. M. Shreeve, *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 475. b) G. C. Geary, E. G. Hope, K. Singh, A. M. Stuart, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9263.

¹⁹² a) G. K. S. Prakash, M. M. Alauddin, J. Hu, P. S. Conti, G. A. Olah, *J. Label Compd Radiopharm.*, **2003**, *46*, 1087. b) A. F. Brooks, J. J. Topczewski, N. Ichiishi, M. S. Sanford, P. J. H. Scott, *Chem. Sci.*, **2014**, *5*, 4545.

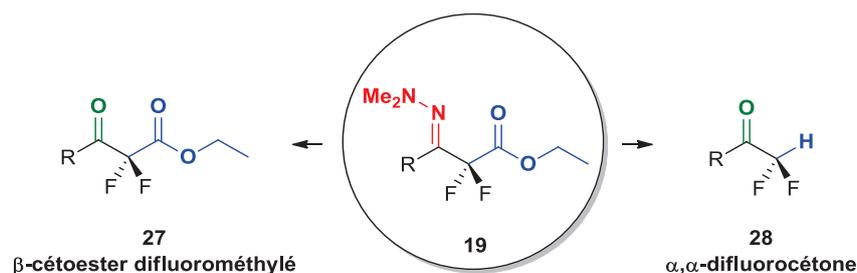


Schéma 142. Transformations envisagées pour les hydrazones **19**

La synthèse des α,α -difluoro- β -cétoesters à partir des hydrazones a été entreprise par hydrolyse acide. Après plusieurs expérimentations menées sur l'hydrazone **19n**, il a été déterminé que les conditions optimales consistaient à chauffer celle-ci pendant 15 minutes sous irradiation micro-ondes en présence d'1,5 éq. d'HCl 37% dans un mélange eau/acide acétique (**schéma 143**). Le β -cétoester correspondant **27** a ainsi été obtenu avec un bon rendement isolé de 75%. La sélectivité est totale lors de cette transformation, aucun produit issu de l'hydrolyse de la fonction ester n'ayant été observé.

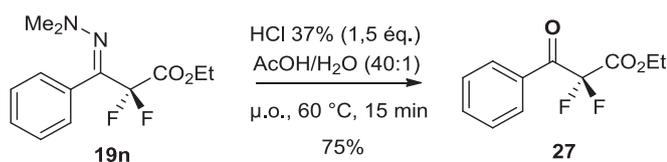


Schéma 143. Hydrolyse de l'hydrazone **19n** en β -cétoester **27**

Ce résultat fortement encourageant nous a incités à développer une synthèse monotope d' α,α -difluorocétones. En effet, les β -cétoesters sont connus pour être facilement décarboxylés par chauffage en milieu acide. Les conditions acides précédemment utilisées devaient donc permettre la décarboxylation à plus haute température. Nous avons vérifié cette hypothèse sur l'hydrazone **19x** en réalisant un premier pallier de température à 60 °C pendant 15 minutes sous irradiation micro-ondes (permettant l'obtention du β -cétoester) puis en augmentant la température à 200 °C pendant 1 h. Ce protocole a permis de synthétiser une α,α -difluorocétone nouvelle, la pyrazolyléthanone difluoroalkylée **28**, avec un bon rendement de 62% (**schéma 144**).

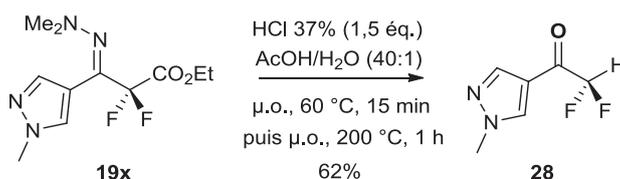


Schéma 144. Transformation de l'hydrazone **19x** en α,α -difluorocétone **28**

Par conséquent, il est possible grâce à cette méthode d'accéder en seulement trois étapes de synthèse à des α,α -difluorocétones, à partir de simples aldéhydes.

V. Conclusion

En résumé, une première méthode de difluoroalkylation pallado-catalysée des hydrazones a été mise au point, et permet l'accès à de nombreuses hydrazones à forte valeur ajoutée. Cependant, certains substrats, tels que les dérivés d'aldéhydes aryliques ortho-substitués et les hydrazones d'aldéhydes aliphatiques, se sont montrés peu réactifs dans les conditions réactionnelles optimisées. Par ailleurs, la transformation repose sur l'emploi d'un système catalytique coûteux, notamment en raison de l'utilisation de la ^tBuXantphos comme ligand, bien qu'une voie alternative plus économe basée sur l'emploi du Dppf ait été également mise au point. Malgré qu'il nous ait été impossible de proposer un mécanisme définitif pour cette transformation, certaines évidences mécanistiques suggèrent la mise en jeu d'intermédiaires organopalladiés difluorés, ce qui soutiendrait un mécanisme de type palladation électrophile.

Une méthode alternative plus viable sur le plan économique, basée sur une combinaison cuivre/phénanthroline a été ensuite développée. Cette dernière s'est avérée être dans de nombreux cas plus performante que la méthode pallado-catalysée, notamment dans le cas des hydrazones d'aldéhydes aryliques méta ou ortho substituées. La méthode s'est montrée également plus flexible, tolérant des partenaires de couplage variés sans nécessiter d'adaptation particulière des conditions réactionnelles. Par ailleurs, la réaction s'est avérée robuste, et devrait permettre la synthèse d'hydrazones difluorométhylées à une échelle semi-préparative. Enfin, la méthode est potentiellement transposable à la β -difluorométhylation d'hydrazones conjuguées. Les diverses expériences mécanistiques réalisées semblent suggérer l'implication d'un mécanisme radicalaire similaire à celui proposé pour les réactions de trifluorométhylation d'hydrazones.

Enfin, ces deux méthodes de difluoroalkylation des hydrazones ont permis l'accès à des dérivés fluorés intéressants, tels que des α,α -difluorocétones et α,α -difluoro- β -cétoesters.

L'ensemble des travaux présentés dans ce chapitre a donné lieu à deux publications ;
Catalyse Pd: A. Prieto, R. Melot, D. Bouyssi, N. Monteiro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1885;
Catalyse Cu: A. Prieto, R. Melot, D. Bouyssi, N. Monteiro, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1093.

Conclusion générale

Au cours de cette thèse, une attention particulière a été dédiée au développement de nouvelles méthodes de fluoroalkylations d'hydrazones (**schéma 145**).

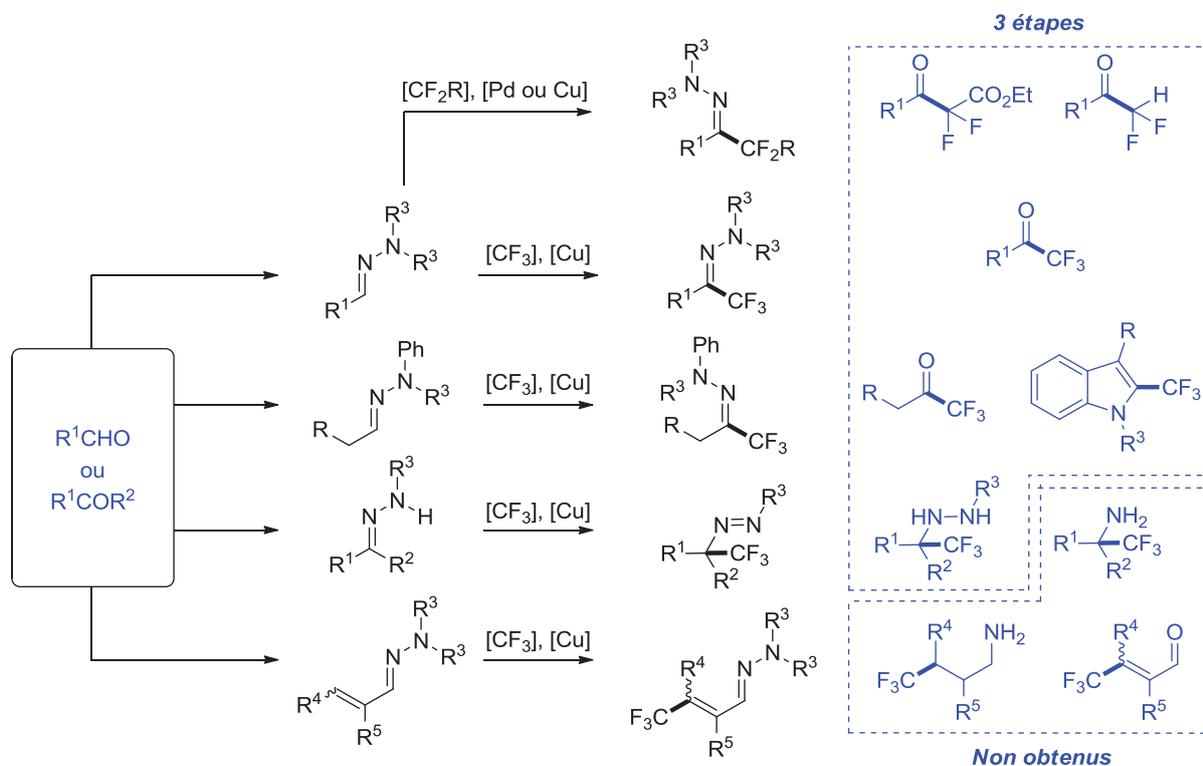


Schéma 145. Méthodes de fluoroalkylation développées au sein du laboratoire

Notre intérêt s'est tout d'abord porté sur le développement d'une stratégie qui permettrait d'étendre la réaction de trifluorométhylation des hydrazones, précédemment étudiée par le laboratoire, à des dérivés aliphatiques. Premièrement limitée à des dérivés aryliques, l'extension du champ d'application de la réaction fût possible après modification de la nature des groupements de l'hydrazone. En effet, l'emploi de substituants aryliques a permis de promouvoir exclusivement la formation des hydrazones trifluorométhylées désirées en supprimant la formation de diimides, sous-produits de la réaction. Les hydrazones aliphatiques trifluorométhylées se sont révélées être d'excellents précurseurs pour la synthèse de cétones trifluorométhylées, et également pour la synthèse d'indoles 2-trifluorométhylés.

Suite à la découverte de la formation des diimides au cours de la réaction de trifluorométhylation des hydrazones aliphatiques, nous avons cherché à orienter la réaction vers la formation exclusive de ces derniers. Les premiers essais menés sur des hydrazones d'aldéhydes aliphatiques ne permettant pas de former sélectivement les diimides souhaités, l'utilisation d'hydrazones de cétones a été envisagée de manière à empêcher la formation des hydrazones

trifluorométhylées. Les études mécanistiques effectuées nous ont conduits à proposer un mécanisme radicalaire pour cette transformation impliquant un cycle catalytique $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{II}}$ et la mise en jeu d'un radical CF_3 .

Par la suite, notre intérêt s'est porté sur la β -trifluorométhylation d'hydrazones conjuguées. Bien que ces composés possèdent deux positions réactives, le carbone azométhine ainsi que la position β de l'insaturation, une bonne régiosélectivité a été observée lorsque des hydrazones dibenzylées ont été impliquées, offrant le produit de β -trifluorométhylation avec de bons rendements. D'après les expériences réalisées, un mécanisme radicalaire serait également impliqué dans cette transformation.

Enfin, nous nous sommes intéressés dans la dernière partie de cette thèse au développement de réactions de difluoroacétylation des hydrazones. En premier lieu, une réaction pallado-catalysée basée sur l'emploi d'un système catalytique onéreux a été développée, limitant fortement son intérêt pour des synthèses à l'échelle du gramme. Par conséquent, une deuxième approche employant un système catalytique économe, sel de cuivre (I)/phénanthroline, a été développée. Concernant la catalyse palladiée, les études mécanistiques effectuées suggèrent la formation d'un radical de type CF_2R et la mise en jeu d'un processus de type palladation électrophile. Cependant, un mécanisme exclusivement radicalaire ne peut être exclu. La réaction cupro-catalysée, quant à elle, serait régie par un mécanisme radicalaire. Enfin, les hydrazones difluorométhylées synthétisées se sont avérées être d'excellents précurseurs de synthèse de β -cétoesters et α,α -difluorocétones.

Notes additionnelles

De façon simultanée ou postérieure à nos travaux, les groupes d'Hashmi¹⁹³ et de Zhu¹⁹⁴ ont décrit des méthodes complémentaires de fluoroalkylation des hydrazones basées sur une approche photo-catalytique mettant respectivement en jeu des complexes d'or et d'iridium.

Le groupe d'Hashmi a réalisé un travail assez général sur la fluoroalkylation des hydrazones qui inclut la trifluorométhylation, la perfluoroalkylation, la difluorophosphonylation, ainsi que la difluoroacétylation. Lors de cette étude, seules des hydrazones dérivées d'aldéhydes aromatiques ont été mises en jeu, les substituants en position ortho étant relativement bien tolérés. Notons toutefois que dans plusieurs cas un mélange de stéréoisomères *Z/E* est obtenu (**schéma 146**).

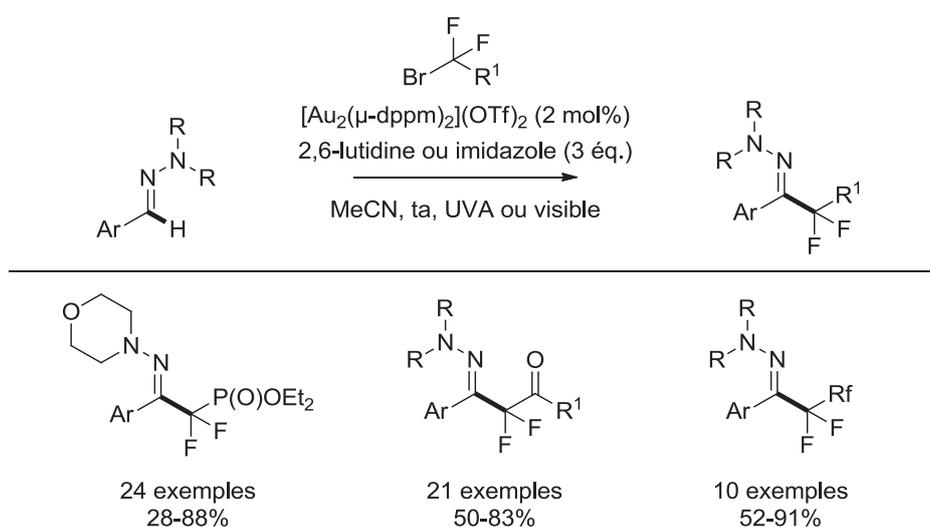


Schéma 146. Fluoroalkylation des hydrazones aromatiques développée par Hashmi

D'un point de vue mécanistique, une expérience RPE (résonance paramagnétique électronique) a permis de mettre en évidence la formation d'un adduit radicalaire stable issu de l'addition du radical CF_2R sur la 5,5-Diméthyl-1-pyrroline *N*-oxide (DMPO) (**Figure 27**).

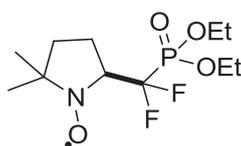


Figure 27. Espèce radicalaire formée par addition du radical CF_2R sur la DMPO

Le groupe de Zhu s'est, quant à lui, limité aux réactions de difluoroacétylation. Il est important de noter qu'il s'agit là de la seule méthode permettant à ce jour de réaliser la

¹⁹³ J. Xie, T. Zhang, F. Chen, N. Mehrkens, F. Rominger, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2934.

¹⁹⁴ P. Xu, G. Wang, Y. Zhu, W. Li, Y. Cheng, S. Li, C. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2939.

difluorométhylation d'hydrazones d'aldéhydes aliphatiques, bien que seulement trois exemples de ce type aient été reportés. Ici encore, un mélange de stéréoisomères E/Z est souvent obtenu (**schéma 147**). Les auteurs ont également suggéré un mécanisme de type radicalaire supporté par des calculs DFT.

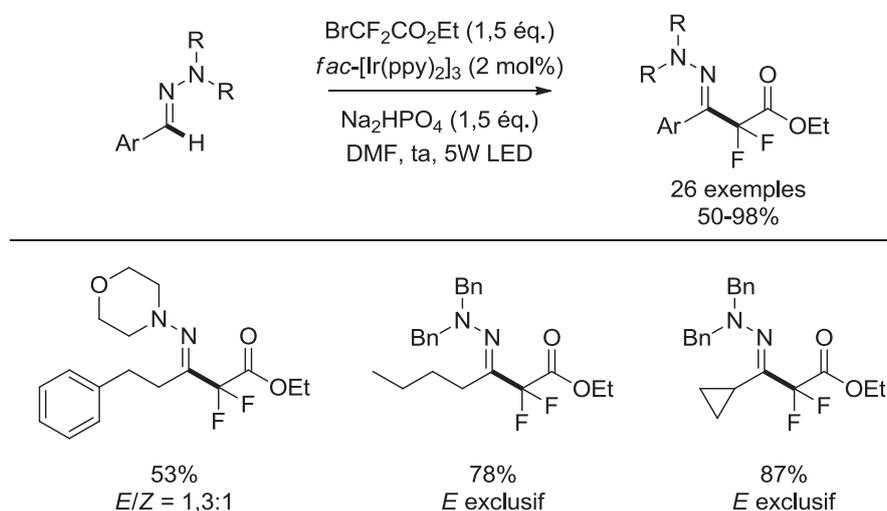


Schéma 147. Exemples d'hydrazones d'aldéhydes aliphatiques décrites par Zhu

Le mécanisme proposé par Hashmi et Zhu est assez similaire. Ce dernier serait initié par activation du photocatalyseur sous irradiation lumineuse, formant le complexe métallique excité correspondant. Un transfert monoélectronique entre cette espèce et le réactif BrCF_2R conduirait à la formation d'un radical fluorocarboné intermédiaire, qui par addition sur l'hydrazone générerait un radical aminyle. Enfin, l'oxydation suivie de la déprotonation de cet intermédiaire délivrerait le produit de couplage (**schéma 148**).

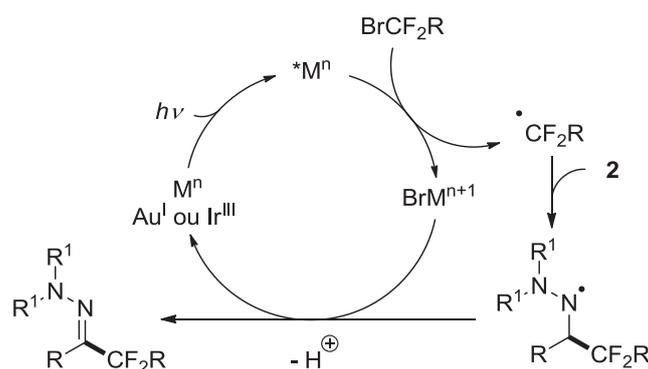


Schéma 148. Mécanisme proposé par Hashmi et Zhu

Experimental section

General information

¹H NMR spectra were obtained by a 300 or 400 MHz spectrometer with reference to residual undeuterated solvent signal (δ 7.26 ppm). ¹³C NMR spectra were recorded at 75 or 101 MHz relative to the central CDCl₃ resonance (δ 77.16 ppm). ¹⁹F NMR spectra were obtained by a 282 MHz spectrometer relative to CFCl₃. Trifluorotoluene or trifluoroanisole were used as an internal standard to determine ¹⁹F NMR yields. The following abbreviations were used to explain multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad). The high resolution mass spectra were recorded in a positive and negative ion mode on a hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometer (MicroTOFQ-II, Bruker Daltonics, Bremen) with an Electrospray Ionization (ESI) ion source. The gas flow of spray gas is 0.6 bar and the capillary voltage is +/-4,5kV. The solutions are infused at 180 μ L/h. The mass range of the analysis is 50-1000m/z and the calibration was done with sodium formate. GC/MS analyses were performed on a Shimadzu QP2010 GC/MS apparatus, with injection on a DB-5ms column lined with a mass (EI 0.7 kV) detection system. Melting points (Mp) were measured on a BUCHI B-540 and are uncorrected. Optical rotations were determined using Bellingham & Stanley ADP220 Digital Polarimeter. Microwave-assisted experiments were conducted in a Biotage Initiator Microwave device, the temperature being controlled by an infrared (IR) sensor.

All reactions were performed under an argon atmosphere in a sealed reaction vial. Reactions were monitored by analytical thin layer chromatography (TLC) using commercial sheets precoated (0.2 mm layer thickness) with silica gel 60F254 (Macherey-Nagel). Product purification by flash column chromatography was performed using Macherey-Nagel Silica Gel (40-63 μ m).

Anhydrous CHCl₃ containing amylene as stabilizer was obtained from commercial sources and used as received. Togni trifluoromethylating reagent was prepared following the procedure developed by A. Togni¹⁹⁵. Other solvents, DMSO, CH₃CN, dioxane, THF, Acetone, DMF, CH₂Cl₂, were obtained from commercial sources and used as received.

Ethyl bromodifluoroacetate (BrCF₂CO₂Et) and 2-(bromodifluoromethyl)-benzo[d]oxazole (**20b**) are commercially available reagents and were used as purchased.

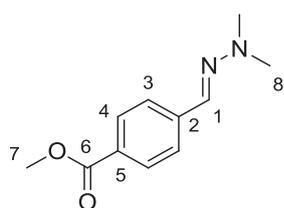
¹⁹⁵ V. Matoušek, E. Pietrasiak, R. Schwenk, A. Togni *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6763

Experimental section for the trifluoromethylation of aldehyde-derived hydrazones (Chapter 3)

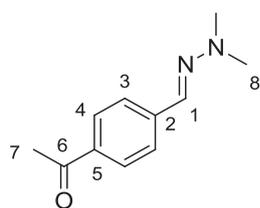
VI. Synthesis of hydrazones 1

A large number of hydrazones (**1a-u**) were available in the laboratory, their preparation is described in our previous publication: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5346. Others were prepared following the procedure below, and were characterized.

General procedure. The hydrazine (6.5 mmol) was added to a solution of the aldehyde (5 mmol) in DCM (15 mL). Anhydrous MgSO_4 (2 g) was added to the mixture and the resulting suspension was stirred overnight at room temperature. After filtration, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, appropriate mixture of pentane/ethyl acetate).

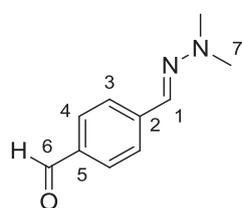


Methyl (E)-4-((2,2-Dimethylhydrazono)methyl)benzoate (1v): white solid (95% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-4), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-3), 7.17 (s, 1H, H-1), 3.90 (s, 3H, H-7), 3.04 (s, 6H, H-8).

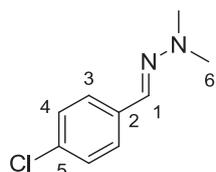


(E)-1-(4-((2,2-Dimethylhydrazono)methyl)phenyl)ethanone (1w): white solid (92% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-4), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-3), 7.16 (s, 1H, H-1), 3.05 (s, 6H, H-8), 2.59 (s, 3H, H-

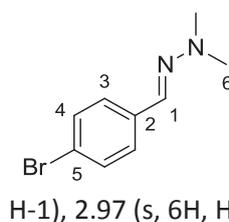
7). **MS** (EI): 190.



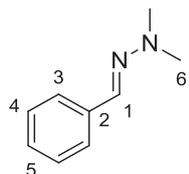
(E)-4-((2,2-Dimethylhydrazono)methyl)benzaldehyde (1x): white solid (13% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.92 (s, 1H, H-6), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-4), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-3), 7.11 (s, 1H, H-1), 3.04 (s, 6H, H-7). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 191.7 (C-6), 143.2 (C-5), 134.5 (C-2), 130.1 (C-4), 128.7 (C-1), 125.4 (C-3), 42.5 (C-7). **MS** (EI): 176.



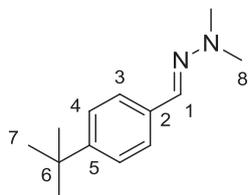
(E)-2-(4-Chlorobenzylidene)-1,1-dimethylhydrazine (1y): white solid (94% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-4), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-3), 7.18 (s, 1H, H-1), 2.99 (s, 6H, H-6). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 135.6 (C-5), 132.7 (C-2), 131.0 (C-1), 128.7 (C-4), 126.7 (C-3), 42.8 (C-6). **MS** (EI): 182.



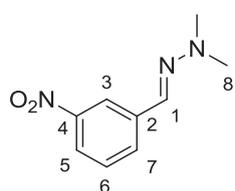
(E)-2-(4-Bromobenzylidene)-1,1-dimethylhydrazine (1y): white solid (99% yield); Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature¹⁹⁶. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (s, 4H, H-4 and H-3), 7.14 (s, 1H, H-1), 2.97 (s, 6H, H-6).



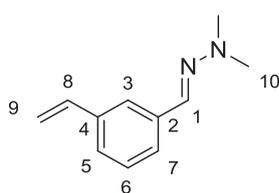
(E)-2-Benzylidene-1,1-dimethylhydrazine (1aa): colorless oil (100% yield); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{-Ar}), 7.39 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{-Ar}), 7.29 (m, 2H, H_{-Ar} and H-1), 3.02 (s, 6H, H-6). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 136.92 (Cq), 132.8 (Cq), 128.5 (CH), 127.4 (C-1), 125.6 (CH), 42.9 (C-6). MS (EI): 148.



(E)-2-(4-(*Tert*-butyl)benzylidene)-1,1-dimethylhydrazine (1ab): white solid (96% yield); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-3), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-4), 7.29 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-1), 2.97 (s, 6H, H-8), 1.34 (s, 9H, H-7).

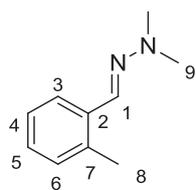


(E)-1,1-Dimethyl-2-(3-nitrobenzylidene)hydrazine (1ac): orange solid (90% yield); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H, H-3), 8.01 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-5), 7.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7), 7.45 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-6), 7.16 (s, 1H, H-1), 3.05 (s, 6H, H-8). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.8 (C-4), 139.2 (C-2), 130.9 (CH), 129.3 (CH), 128.0 (CH), 121.2 (CH), 119.9 (CH), 42.7 (C-8). MS (EI): 193.

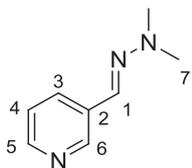


(E)-1,1-Dimethyl-2-(3-vinylbenzylidene)hydrazine (1ad): colorless oil (85% yield); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (s, 1H, H-3, H_{-Ar}), 7.53 (td, *J* = 4.6, 1.7 Hz, 1H, H_{-Ar}), 7.34 (m, 2H, H_{-Ar}), 7.28 (s, 1H, H-1), 6.79 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H, H-8), 5.85 (dd, *J* = 17.6, 0.9 Hz, 1H, H-9), 5.31 (dd, *J* = 10.9, 0.9 Hz, 1H, H-9), 3.01 (s, 6H, H-10). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.7 (Cq), 137.2 (Cq), 136.9 (CH), 132.4 (CH), 128.7 (CH), 125.2 (CH), 125.1 (CH), 123.4 (CH), 113.9 (C-8), 42.8 (C-10). MS (EI): 174.

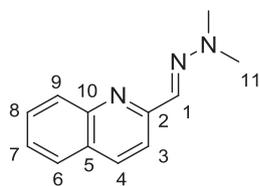
¹⁹⁶ S. B. Said, J. Skarzewski, J. Młochowski *Synthesis* **1989**, 223.



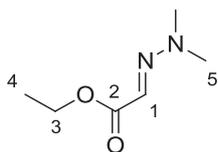
(E)-1,1-Dimethyl-2-(2-methylbenzylidene)hydrazine (1ae): colorless oil (96% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.47 (s, 1H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.30 – 7.00 (m, 3H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 3.02 (s, 6H, H-9), 2.47 (s, 3H, H-8). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 134.8 (Cq), 134.8 (Cq), 131.4 (CH), 130.5 (CH), 127.3 (CH), 126.1 (CH), 125.0 (CH), 43.0 (C-9), 19.7 (C-8). **MS** (EI): 149.



(E)-3-((2,2-Dimethylhydrazono)methyl)pyridine (1af): yellow oil (89% yield); Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature¹⁹⁷. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (s, 1H, H-6), 8.36 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.16 (dd, $J = 4.8, 8.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.08 (s, 1H, H-1), 2.94 (s, 6H, H-7).



(E)-2-((2,2-Dimethylhydrazono)methyl)quinoline (1af): orange oil (86% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.79 – 7.73 (m, 1H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.11 (s, 1H, H-1), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 2.65 (s, 6H, H-11). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 155.7 (Cq), 147.2 (Cq), 134.8 (CH), 130.2 (CH), 128.6 (CH), 127.8 (CH), 126.9 (CH), 126.6 (Cq), 124.8 (CH), 116.7 (CH), 41.7 (C-11). **MS** (EI): 199.

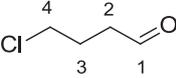


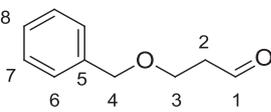
Ethyl (E)-2-(2,2-dimethylhydrazono)acetate (1ah): colorless oil (75% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.35 (s, 1H, H-1), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-3), 3.08 (s, 6H, H-5), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-4). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 165.2 (C-2), 117.5 (C-1), 60.3 (C-3), 42.6 (C-5), 14.5 (C-4). **MS** (EI): 144.

¹⁹⁷ Dubrovskiy, A. V.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4136

VII. Preparation of aliphatic aldehydes

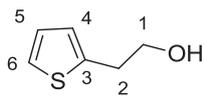
Most of aliphatic aldehydes required for the synthesis of hydrazones **3** were purchased. Non-commercially available aldehydes were prepared as follows:

 **4-Chlorobutanal:** To a solution of oxalyl chloride (5.9 mL, 69 mmol) in dry CH₂Cl₂ (200 mL) was added a solution of DMSO (6.8 mL, 92 mmol) in dry CH₂Cl₂ (35 mL) dropwise at -78 °C under an atmosphere of argon. The resulting solution was stirred at -78 °C for 30 min, then a solution of 4-chlorobutan-1-ol (4.9 g, 46 mmol) in dry CH₂Cl₂ (70 mL) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 30 min, then NEt₃ (32 mL, 230 mmol) was added dropwise. The reaction was allowed to warm to rt. After stirring at rt for 30 min, the mixture was quenched with H₂O and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the desired aldehyde as a colorless oil (56% yield); Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature¹⁹⁸. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.80 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-1), 3.60 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-4), 2.79 – 2.61 (m, 2H, H-2), 2.19 – 2.05 (m, 2H, H-3).

 **3-(Benzyloxy)propanal:** To a solution of oxalyl chloride (5.9 mL, 69 mmol) in dry CH₂Cl₂ (200 mL) was added a solution of DMSO (6.8 mL, 92 mmol) in dry CH₂Cl₂ (35 mL) dropwise at -78 °C under an atmosphere of argon. The resulting solution was stirred at -78 °C for 30 min, then a solution of 3-(Benzyloxy)propanol (7.5 g, 46 mmol) in dry CH₂Cl₂ (70 mL) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 30 min, then NEt₃ (32 mL, 230 mmol) was added dropwise. The reaction was allowed to warm to rt. After stirring at rt for 30 min, the mixture was quenched with H₂O and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the desired aldehyde as a colorless oil (55% yield); Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature¹⁹⁹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-1), 7.33 – 7.17 (m, 5H, H-Ar), 4.46 (s, 2H, H-4), 3.75 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-3), 2.63 (td, *J* = 6.1, 1.7 Hz, 2H, H-2).

¹⁹⁸ X. Han, P. E. Floreancig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 11075.

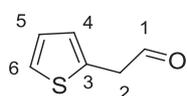
¹⁹⁹ S. Goyal, B. Patel, R. Sharma, M. Chouhan, K. Kumar, M. Gangar, V. A. Nair, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 5409.



2-(Thiophen-2-yl)ethanol: To a solution of 2-thiopheneacetic acid (2 g, 14 mmol) in dry THF (10 mL) cooled at 0 °C, was added by small portions LAH (1 g, 28 mmol). After the addition, the reaction mixture was allowed to reach room

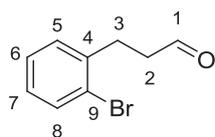
temperature, and was stirred for 5 h. Then, the reaction was quenched by dropwise addition of brine until a white suspension was formed. The suspension was filtered through a celite pad, and washed with diethyl ether. The filtrate was concentrated to afford a colorless oil which was used without any further purification (97% yield); Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁰⁰. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.13 – 7.05 (m, 1H, CH), 6.92 – 6.86 (m, 1H, CH), 6.81 – 6.79 (m, 1H, CH), 3.75 (dd, *J* = 7.1, 6.2 Hz, 2H, H-1), 3.39 (s, 1H, OH), 3.00 (dd, *J* = 7.1, 6.2 Hz, 2H, H-2).

2-(Thiophen-2-yl)acetaldehyde: To a stirred solution of the 2-(thiophen-2-yl)ethanol (1.3 g, 10 mmol) in MeCN (50 mL) was added 2-iodoxybenzoic acid (IBX, 8.4 g, 30 mmol). The mixture was heated at 80 °C for 2 h and then cooled to room temperature. The mixture was then filtered through Celite and the solvent was evaporated to yield



the expected aldehyde as a yellow oil (44% yield); Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁰¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.71 (s, 1H, H-1), 7.24 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.86 (s, 2H, H-2).

3-(2-Bromophenyl)propanal: To a solution of Pd(OAc)₂ (60 mg, 0.27 mmol), allylic alcohol (1.2 mL, 17.7 mmol), triethylbenzylammonium chloride (1.6 g, 7.1 mmol) and NaHCO₃ (1.48 g, 17.7 mmol) in 50 mL of DMF was added 1-bromo-2-iodobenzene (2.2 g, 7.9 mmol). The black solution was heated at 50 °C for 24 h. The mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (50 mL). The organic phase



was extracted with Et₂O (3x100 mL), washed with brine (2x100 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography to give a yellow oil (83% yield); Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁰². ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (s, 1H, H-1), 7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-Ar), 7.16 (t, *J* = 3.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.05 – 6.92 (m, 1H, H-Ar), 2.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-3), 2.72 (dd, *J* = 7.5, 7.0 Hz, 2H, H-2).

²⁰⁰ T. G. Gant, S. Sarshar, *U.S. Pat. Appl. Publ.* **2010**, US 20100016365

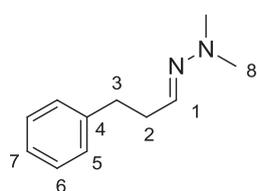
²⁰¹ G. Revelant, S. Dunand, S. Hesse, G. Kirsch, *Synthesis*, **2011**, 18, 2935.

²⁰² D. Bruyère, D. Bouyssi, G. Balme, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 4007.

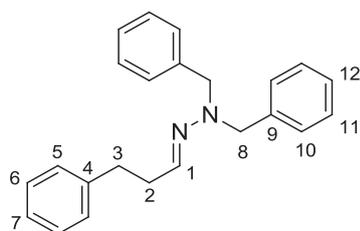
VIII. Synthesis of hydrazones 3

Preparation of *N,N*-diarylhydrazones. General procedure. The hydrazine hydrochloride (6.5 mmol, 1.2 equiv) was added to a solution of sodium acetate (6.5 mmol, 1.2 equiv) in DCM (15 mL). Anhydrous MgSO₄ (2 g, 5 equiv) and the aldehyde (5 mmol, 1 equiv) were added to the mixture and the resulting suspension was stirred overnight at room temperature. After filtration, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, appropriate mixture of cyclohexane/ethyl acetate).

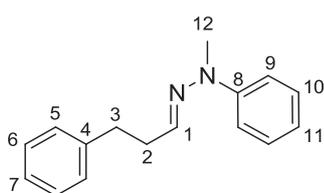
Preparation of other *N,N*-disubstituted hydrazones. Hydrazones **3a**, **3b**, and **3d** were obtained according to the general procedure from 1,1-dimethylhydrazine, 1,1-dibenzylhydrazine, and 1-methyl-1-phenylhydrazine, respectively, in the absence of sodium acetate.



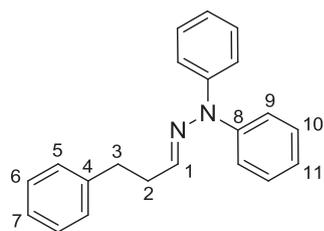
(*E*)-1,1-Dimethyl-2-(3-phenylpropylidene)hydrazine (3a). colorless oil (92% yield); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.20 (m, 2H, H_{-Ar}), 7.15 (m, 3H, H_{-Ar}), 6.56 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-1), 2.84-2.74 (m, 2H, H-3), 2.65 (s, 6H, H-8), 2.53 (dt, *J* = 12.3, 6.2 Hz, 2H, H-2). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 140.9 (C-4), 136.0 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 125.3 (CH), 42.4 (C-8), 34.2 (CH₂), 33.5 (CH₂). MS (EI): 176



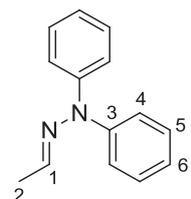
(*E*)-1,1-Dibenzyl-2-(3-phenylpropylidene)hydrazine (3b). colorless oil (89% yield); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.41 (m, 12H, H_{-Ar}), 7.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, H_{-Ar}), 6.82 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-1), 4.55 (s, 4H, H-8), 2.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-3), 2.90-2.69 (m, 2H, H-2). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 141.3 (C-4), 138.0 (C-9), 136.8 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (C-11), 128.2 (CH), 127.6 (C-10), 126.9 (C-11), 125.7 (C-7), 58.1 (C-8), 34.5 (CH₂), 33.8 (CH₂). MS (EI): 328



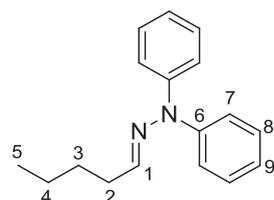
(*E*)-1-Methyl-1-phenyl-2-(3-phenylpropylidene) hydrazine (3d). colorless oil (78% yield); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.26 (m, 9H, H_{-Ar}), 7.12-6.89 (m, 2H, H_{-Ar} and H-1), 3.30 (s, 3H, H-12), 3.16-3.00 (m, 2H, H-2), 2.84 (dt, *J* = 12.0, 6.1 Hz, 2H, H-3). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.3 (C-8), 141.7 (C-4), 134.6 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 126.0 (CH), 119.9 (CH), 114.9 (CH), 34.8 (CH₂), 33.9 (CH₂), 33.0 (C-12). MS (EI): 238



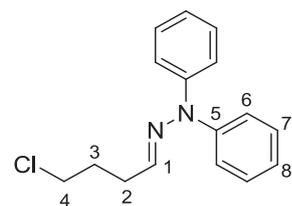
(E)-1,1-Diphenyl-2-(3-phenylpropylidene) hydrazine (2c). yellow solid (55% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61-6.96 (m, 15H, H_{Ar}), 6.59 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-1), 3.08-2.77 (m, 2H, H-3), 2.75-2.49 (m, 2H, H-2). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 144.4 (C-8), 141.6 (C-4), 138.9 (C-1), 129.8 (C-10), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 126.1 (C-7), 124.1 (CH), 122.5 (C-9), 34.7 (CH₂), 33.5 (CH₂). **MS** (EI): 300. **Mp**: 71- 72 °C.



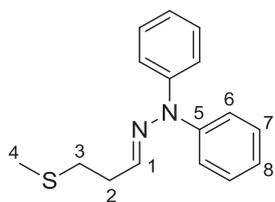
(E)-2-Ethylidene-1,1-diphenylhydrazine (3e). white solid (48% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H, H_{Ar}), 7.14 (t, $J = 9.0$ Hz, 6H, H_{Ar}), 6.59 (q, $J = 5.3$ Hz, 1H, H-1), 1.98 (d, $J = 5.3$ Hz, 3H, H-2). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 144.4 (C-3), 135.9 (C-1), 129.8 (C-5), 124.0 (C-6), 122.5 (C-4), 18.7 (C-2). **MS** (EI) : 210. **Mp**: 57-58 °C



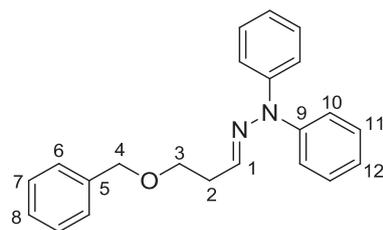
(E)-2-Pentylidene-1,1-diphenylhydrazine (3f). oil (99% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H, H_{Ar}), 7.25-7.13 (m, 6H, H_{Ar}), 6.64 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-1), 1.94-1.85 (m, 2H, CH₂), 1.66-1.50 (m, 2H, CH₂), 1.05-0.89 (m, 2H, CH₂), 0.70 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 144.5 (C-6), 140.3 (C-1), 129.7 (C-8), 123.9 (C-9), 122.4 (C-7), 32.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 22.4 (CH₂), 14.0 (C-5). **MS** (EI): 252



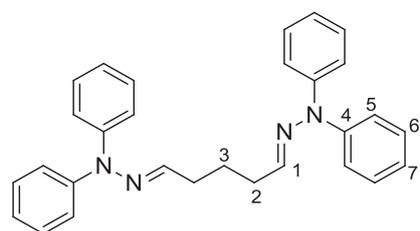
(E)-2-(4-Chlorobutylidene)-1,1-diphenylhydrazine (3g). oil (50% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.43 (m, 4H, H_{Ar}), 7.29-7.13 (m, 6H, H_{Ar}), 6.64 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-1), 3.70 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH₂), 2.53 (dd, $J = 7.2$, 4.9 Hz, 2H, CH₂), 2.14 (m, 2H, CH₂). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 144.1 (C-5), 137.3 (C-1), 129.8 (C-7), 124.0 (C-8), 122.3 (C-6), 44.5 (C-4), 29.9 (C-3), 29.7 (C-2). **MS** (EI): 272



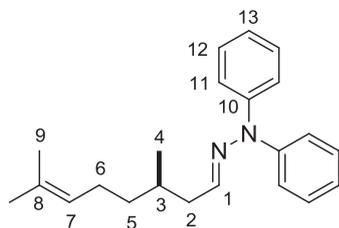
(E)-2-(3-(Methylthio)propylidene)-1,1-diphenylhydrazine (3h). oil (92 % yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.32 (m, 4H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.22-7.07 (m, 6H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 6.57 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-1), 2.77-2.68 (m, 2H, CH_2), 2.66-2.51 (m, 2H, CH_2), 2.14 (s, 3H, H-4). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 144.1 (C-5), 137.2 (C-1), 129.8 (C-7), 124.1 (C-8), 122.4 (C-6), 32.6 (CH_2), 31.6 (CH_2), 15.6 (C-4). **MS** (EI): 270



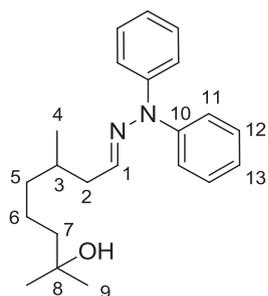
(E)-2-(3-(Benzyloxy)propylidene)-1,1-diphenylhydrazine (3i). oil (79% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.22 (m, 8H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.21-7.00 (m, 7H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 6.58 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-1), 4.51 (s, 2H, H-4), 3.66 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-3), 2.61 (td, $J = 6.7, 5.2$ Hz, 2H, H-2). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 144.3 (C-9), 138.6 (C-5), 136.8 (C-10), 129.9 (C-11), 128.6 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (C-8), 124.2 (CH), 122.6 (C-10), 73.1 (C-4), 68.3 (C-3), 33.5 (CH_2). **MS** (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$): 331.2



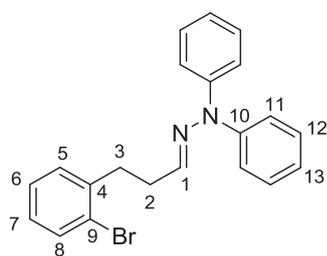
(1E,5E)-1,5bis(2,2-Diphenylhydrazono)pentane(3j). oil (41% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.31 (m, 8H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.20-7.03 (m, 12H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 6.55 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H, H-1), 2.33 (td, $J = 7.4, 5.2$ Hz, 4H, H-2), 1.83-1.64 (m, 2H, H-3). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 144.2 (C-4), 139.0 (C-1), 129.6 (CH), 123.8 (CH), 122.3 (CH), 32.1 (C-2), 24.3 (C-3). **MS** (EI): 432



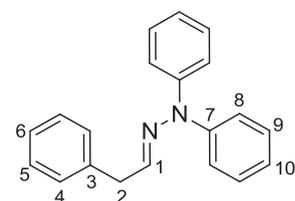
(R,E)-2-(3,7-Dimethyloct-6-en-1-ylidene)-1,1-diphenylhydrazine (3k): oil (73% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.24 (m, 4H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.10-6.97 (m, 6H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 6.45 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-1), 5.43-4.80 (m, 1H, H-7), 2.22 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.98-1.83 (m, 2H), 1.60 (s, 3H, H-9), 1.51 (s, 3H, H-9), 1.33 – 0.98 (m, 4H), 0.79 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-4). **MS** (EI): 320



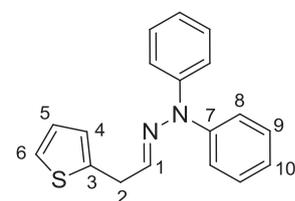
(E)-8-(2,2-Diphenylhydrazono)-2,6-dimethyloctan-2-ol (3l). oil (76% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56-7.39 (m, 4H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.34-7.13 (m, 6H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 6.67 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-1), 2.43 (dt, $J = 14.0, 5.6$ Hz, 1H, H-2), 2.35-2.21 (m, 1H, H-2), 2.09 (bs, 1H, OH), 1.79 (dd, $J = 12.2, 6.3$ Hz, 1H), 1.55-1.39 (m, 5H), 1.31 (s, 7H, H-9 and 1H), 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-4). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 144.6 (C-10), 139.3 (C-1), 129.5 (C-12), 123.7 (C-13), 122.2 (C-11), 70.6 (C-8), 44.0 (CH_2), 39.6 (CH_2), 37.1 (CH_2), 31.62 (C-3), 29.1 (C-9), 29.1 (C-9) 26.76 (C-8), 21.6 (CH_2), 19.63 (C-4). **MS (EI):** 338



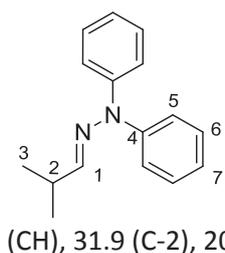
(E)-2-(3-(2-Bromophenyl)propylidene)-1,1-diphenylhydrazine (3m). oil (71% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.31-7.19 (m, 4H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.07 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.04-6.85 (m, 7H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 6.45 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-1), 3.12-2.68 (m, 2H, H-3), 2.63-2.30 (m, 2H, H-2). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 144.2 (C-10), 140.8 (C-4), 138.1 (CH), 132.9 (CH), 130.6 (CH), 129.8 (C-12), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 124.5 (C-9), 124.0 (C-12), 122.4 (C-11), 33.7 (CH_2), 32.9 (CH_2). **MS (EI) :** 379



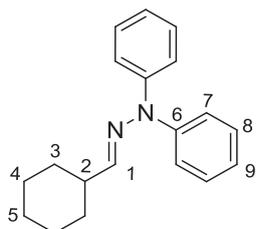
(E)-1,1-Diphenyl-2-(2-phenylethylidene)hydrazine (3n). oil (77% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.06 (m, 15H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 6.64 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-1), 3.66 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, H-2). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 144.2 (C-7), 138.2 (C-3), 137.8 (C-1), 129.9 (C-9), 129.0 (C-4), 128.7 (C-5), 126.5 (C-6), 124.2 (C-10), 122.5 (C-8), 39.4 (C-2). **MS (EI):** 286



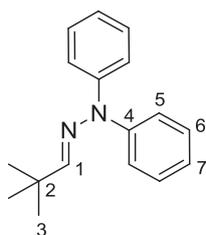
(E)-1,1-Diphenyl-2-(2-(thiophen-2-yl)ethylidene)hydrazine (3o). oil (45% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (dd, $J = 10.9, 4.9$ Hz, 4H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.11 (ddd, $J = 7.3, 4.6, 1.0$ Hz, 7H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 6.89 (dd, $J = 5.1, 3.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 6.80-6.73 (m, 1H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 6.59 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-1), 3.80 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, H-2). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 143.9 (C-7), 140.6 (C-3), 136.0 (CH), 129.7 (CH), 126.9 (CH), 125.1 (CH), 124.2 (CH), 124.1 (CH), 122.3 (CH), 33.3 (C-2). **MS (EI) :** 292



(E)-2-(2-Methylpropylidene)-1,1-diphenylhydrazine (3p). oil (64% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.44-7.18 (m, 6H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 6.73 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-1), 2.94-2.50 (m, 1H, H-2), 1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, H-3). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 144.7 (C-4), 144.6 (C-1), 129.9 (CH), 124.1 (CH), 122.6 (CH), 31.9 (C-2), 20.6 (C-3). **MS** (EI): 238

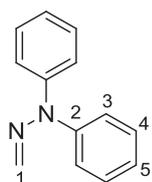


(E)-2-(Cyclohexylmethylene)-1,1-diphenylhydrazine (3q). white solid (35% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 6.62 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-1), 2.56-2.33 (m, 1H, H-2), 2.08-1.75 (m, 5H), 1.40 (m, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 144.4 (C-6), 143.9 (C-1), 129.6 (C-8), 123.8 (C-9), 122.3 (C-7), 41.0 (C-2), 30.2 (CH_2), 26.2 (CH_2), 25.7 (CH_2). **MS** (EI): 270. **Mp**: 55- 57 °C

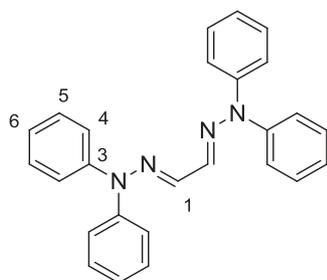


(E)-2-(2,2-Dimethylpropylidene)-1,1-diphenylhydrazine (3r). white solid (78% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.31 (m, 4H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.18-7.03 (m, 6H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 6.44 (s, 1H, H-1), 1.09 (s, 9H, H-3). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 147.5 (C-1), 144.6 (C-4), 129.8 (C-6), 123.9 (C-7), 122.4 (C-5), 36.7 (C-2), 28.1 (C-3). **MS** (EI): 252.

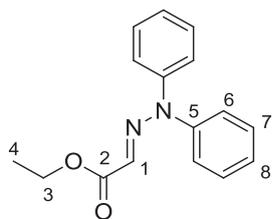
Mp: 59-60 °C



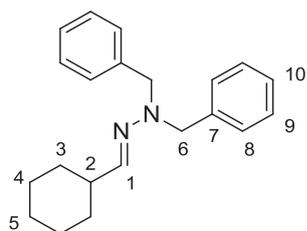
2-Methylene-1,1-diphenylhydrazine (3r). oil (50% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.35 (m, 4H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.24-7.08 (m, 6H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 6.18 (m, 2H, H-1). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 143.3 (C-2), 129.8 (C-4), 125.0 (C-1), 124.5 (C-5), 122.4 (C-3). **MS** (EI) : 196



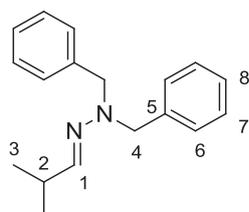
(1E,2E)-1,2-Bis(2,2-diphenylhydrazono)ethane (3t). yellow solid (47% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (t, $J = 7.8$ Hz, 7H), 7.23-7.04 (m, 15H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 143.34 (C-7), 136.5 (C-1), 130.0 (C-5), 124.8 (C-6), 122.5 (C-4). **MS** (EI) : 390. **Mp**: 208-209 °C



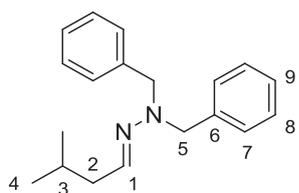
Ethyl (E)-2-(2,2-diphenylhydrazono) acetate (3u). oil (88% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.21-7.03 (m, 6H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 6.43 (s, 1H, H-1), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-3), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-4). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 163.9 (C-2), 147.9 (C-5), 129.5 (C-7), 128.5 (C-1), 125.6 (C-8), 123.8 (C-6), 60.0 (C-3), 13.9 (C-4). **MS** (EI): 268



(E)-1,1-Dibenzyl-2-(cyclohexylmethylene)hydrazine (3v). oil (99% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.21 (m, 10H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 6.53 (s, 1H, H-1), 4.31 (s, 4H, H-6), 2.22 (bs, 1H, H-2), 1.71 (m, 5H), 1.50 – 1.05 (m, 5H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 144.6 (C-1), 138.2 (C-7), 128.3, 128.0, 127.0 (C-10), 58.2 (C-6), 41.3 (C-2), 31.2, 26.1, 25.7. **MS** (EI): 306



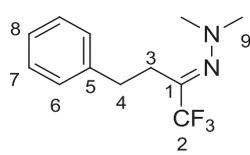
(E)-1,1-Dibenzyl-2-(2-methylpropylidene)hydrazine (3w). colorless oil (76% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50 – 7.09 (m, 10H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 6.56 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-1), 4.31 (s, 4H, H-4), 2.50 (dq, $J = 6.8, 5.6$ Hz, 1H, H-2), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, H-3). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 145.4 (C-1), 138.2 (C-5), 128.4, 128.1, 127.0 (C-8), 58.27 (C-4), 31.89 (C-2), 20.81 (C-3). **MS** (EI): 266



(E)-1,1-Dibenzyl-2-(3-methylbutylidene)hydrazine (3x). colorless oil (95% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.25 (m, 10H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 6.61 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-1), 4.34 (s, 4H, H-5), 2.12 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-2), 1.71 (dt, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 1H, H-3), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, H-4). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 139.4 (C-1), 139.4 (C-6), 128.5, 127.9, 127.1 (C-9), 58.5 (C-5), 42.0 (C-2), 27.5 (C-3), 22.3 (C-4). **MS** (EI): 280

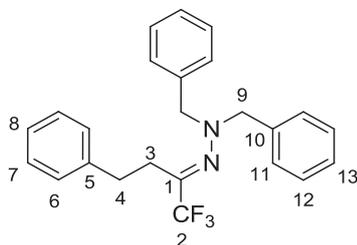
IX. Preparation of trifluoromethylated aliphatic hydrazones 4

Preparation of trifluoromethylated hydrazones (4). General Procedure. In a glass tube, the Togni reagent (184.6 mg, 0.6 mmol) and copper chloride (10 mg, 0.1 mmol) were successively added to a solution of the selected hydrazone (0.5 mmol) in CHCl_3 (3 mL). The reactor was flushed with argon and sealed. The reaction mixture was stirred at room temperature for the appropriate time and then washed with saturated sodium bicarbonate solution (3 x 10 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, appropriate mixture of pentane/dichloromethane) to afford the corresponding trifluoromethylated hydrazone.



(E)-1,1-Dimethyl-2-(1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ylidene)hydrazine (4a).

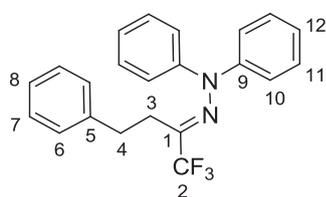
oil (27% ^{19}F NMR yield); a pure sample was obtained for analysis. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.26 (m, 3H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 2.96-2.88 (m, 2H, H-4), 2.84-2.73 (m, 8H, H-9 and H-3). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 145.6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30.8$ Hz, C-1), 140.5 (C-5), 128.8, 128.3, 126.6, 121.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275.8$ Hz), 47.4, 31.9, 29.5. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -69.8 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 245.1262. found 245.1261.



(E)-1,1-Dibenzyl-2-(1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ylidene)hydrazine

(4b) yellow oil (30% ^{19}F NMR yield); Product was not isolated pure. ^1H

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.14 (m, 15H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 4.04 (s, 4H, H-9), 2.48 (dt, $J = 23.2, 9.0$ Hz, 4H, H-3 and H-4). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -69.9 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 397.1886 found 397.1878.

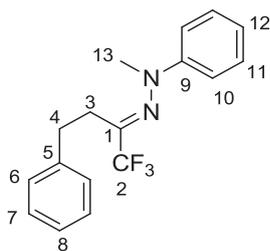


(E)-1,1-Diphenyl-2-(1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ylidene)hydrazine

(4c). yellow oil (65% yield); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.35 (m,

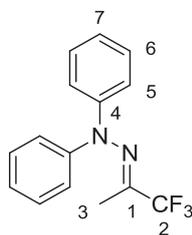
4H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.29-7.12 (m, 9H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 6.90-6.82 (m, 2H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 2.60-2.48 (m, 2H, H-3), 2.31-2.18 (m, 2H, H-4). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 146.7 (C-9), 141.4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31.8$ Hz, C-1), 140.2 (C-5), 129.7 (C-11), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 126.4 (CH), 125.4 (CH), 122.6 (C-10), 122.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 277.0$ Hz, C-2), 31.4 (CH_2), 30.0 (CH_2). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -69.5 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$, 100 %]: 391.1393 found 391.1396.

(E)-1-Methyl-1-phenyl-2-(1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-ylidene)hydrazine (4d). yellow oil (53%



yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.33 (m, 2H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.33-7.23 (m, 3H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.23-7.14 (m, 2H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.13-7.05 (m, 3H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 3.38 (s, 3H, H-13), 2.81 (dt, $J = 8.1, 4.9$ Hz, 2H, H-4), 2.77-2.66 (m, 2H, H-3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 150.4 (C-9), 143.4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31.8$ Hz, C-1), 140.3 (C-5), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 126.6 (CH), 123.2 (CH), 122.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275.5$ Hz, C-2), 118.5 (CH), 44.9 (C-13), 31.9 (CH_2), 30.5 (CH_2). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -69.4 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 307.1417 found 307.1418.

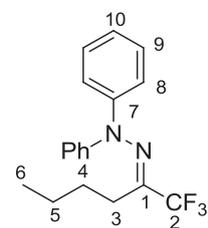
(E)-1,1-Diphenyl-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-ylidene)hydrazine (4e). colorless oil



(61% yield); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.33 (m, 4H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.18 (m, 2H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.15-7.10 (m, 4H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 1.51 (s, 3H, H-3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 146.6 (C-4), 138.5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32.9$ Hz, C-1), 129.5 (C-6), 125.1 (C-7), 122.6 (C-5), 121.9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 273.9$ Hz, C-2), 14.6 (C-3). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -71.5 (s). **HRMS** (ESI):

Calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 279.1104 found 279.1100.

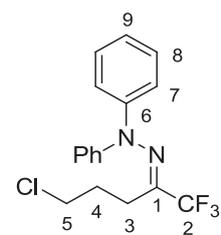
(E)-1,1-Diphenyl-2-(1,1,1-trifluorohexan-2-ylidene)hydrazine (4f). yellow oil (58%



yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.33 (m, 4H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.24-7.17 (m, 2H, H-10), 7.17-7.10 (m, 4H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 2.01-1.80 (m, 2H), 1.33-1.10 (m, 2H), 1.10-0.87 (m, 2H), 0.73 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-6). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 146.8 (C-7), 143.6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31.4$ Hz, C-1), 129.6 (C-9), 125.1 (C-10), 122.5 (C-8), 122.0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275.9$ Hz, C-2), 27.9 (CH_2), 27.3 (CH_2), 22.8 (CH_2), 13.6 (C-6). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -69.8 (s). **HRMS** (ESI):

Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 321.1569 found 321.1573.

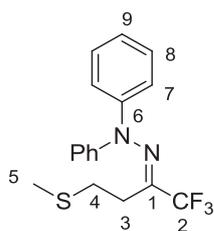
(E)-2-(5-Chloro-1,1,1-trifluoropentan-2-ylidene)-1,1-diphenylhydrazine (4g).



yellow oil (59% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.30-7.17 (m, 2H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.16-7.08 (m, 4H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 3.13 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-5), 2.18-1.93 (m, 2H, CH_2), 1.68 (m, 2H, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 146.5 (C-6), 140.2 ($^2J_{\text{C-F}} = 31.4$ Hz, C-1), 129.7 (C-8), 125.8 (C-9), 122.6 (C-9), 122.0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275.1$ Hz, C-2), 44.0 (C-5), 28.2 (CH_2), 25.7 (CH_2). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -69.6 (s). **HRMS** (ESI):

Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 341.1027 found 341.1021.

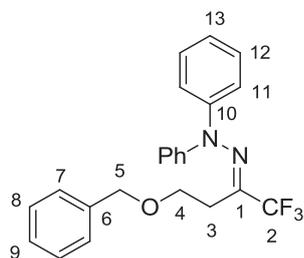
(E)-1,1-Diphenyl-2-(1,1,1-trifluoro-4-(methylthio)butan-2-ylidene)hydrazine (4h). yellow oil (75%



yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.30 (m, 4H, H_{Ar}), 7.29-7.16 (m, 2H, H_{Ar}), 7.15-7.07 (m, 4H, H_{Ar}), 2.32-2.24 (m, 2H, CH_2), 2.22 – 2.13 (m, 2H, CH_2), 1.85 (s, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 146.4 (C-6), 139.3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31.9$ Hz, C-1), 129.8 (C-8), 125.6 (C-9), 122.6 (C-7), 121.9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275.1$ Hz, C-2), 29.2 (CH_2), 28.4 (CH_2), 15.2 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -69.4 (s). **HRMS**

(ESI): Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaS}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$, 100 %]: 361.0957 found 361.0968.

(E)-2-(4-(Benzyloxy)-1,1,1-trifluorobutan-2-ylidene)-1,1-diphenylhydrazine (4i). yellow oil (50% yield); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (m, 7H, H_{Ar}),

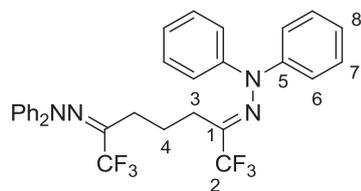


7.17-7.06 (m, 4H, H_{Ar}), 7.03-6.97 (m, 4H, H_{Ar}), 4.22 (s, 2H, H-5), 3.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 2.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 146.4 (C-10), 138.2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32.4$ Hz, C-1), 138.0 (C-6), 129.7 (C-12), 128.5 (CH), 127.8 (C-9), 127.8 (CH), 125.4 (CH), 122.6 (C-11), 121.9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275.6$

Hz C-2), 72.9 (C-5), 65.2 (C-4), 28.5 (C-3). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -69.6 (s). **HRMS** (ESI):

Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 399.1679 found 399.1673.

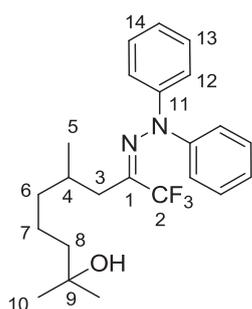
(2E)-2,2'-(1,1,1,7,7,7-Hexafluoroheptane-2,6-diylidene)bis-1,1-diphenylhydrazine (4j). 2.4



equivalents of Togni reagent were used, oil (53% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.34 (m, 8H, H_{Ar}), 7.31-7.18 (m, 4H, H_{Ar}), 7.16-7.07 (m, 8H, H_{Ar}), 1.41 – 1.16 (m, 6H, H-3 and H-4). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 146.1 (C-5), 138.1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31.8$ Hz, C-1), 129.7 (CH),

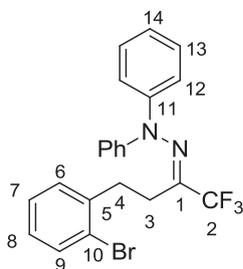
125.5 (CH), 122.5 (CH), 122.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 276.5$ Hz, C-2), 26.9 (C-3), 21.3 (C-4). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -69.5 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$, 100 %]: 591.1954 found 591.1947.

(E)-8-(2,2-Diphenylhydrazono)-9,9,9-trifluoro-2,6-dimethyloctan-2-ol (4l). colorless oil (51% yield);

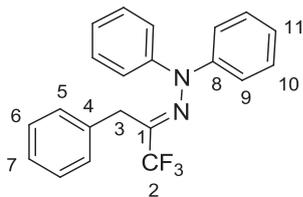


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.31 (m, 4H, H_{Ar}), 7.21-7.12 (m, 2H, H_{Ar}), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H, H_{Ar}), 1.83 (dt, $J = 15.4, 7.8$ Hz, 3H), 1.47-1.20 (m, 4H), 1.22 – 1.14 (m, 6H), 1.12-0.86 (m, 3H), 0.74 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 146.5 (C-11), 145.2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31.4$ Hz, C-1), 129.5 (C-13), 125.0 (C-14), 122.5 (C-12), 121.7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275.8$ Hz, C-2), 71.0 (C-9), 44.0 (CH_2), 37.3 (CH_2), 35.4 (CH_2), 30.0 (C-4), 29.3 (C-10), 29.2 (C-10), 21.4 (CH_2), 19.1 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -69.1 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 407.2305 found 407.2316.

(E)-2-(4-(2-Bromophenyl)-1,1,1-trifluorobutan-2-ylidene)hydrazine (4m).

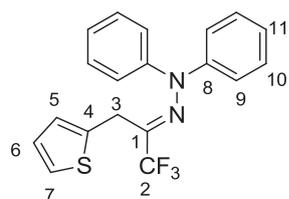


yellow oil (72% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.43 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H, H_{Ar}), 7.30-7.14 (m, 7H, H_{Ar}), 7.12-7.01 (m, 1H, H_{Ar}), 6.81 (dd, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 2.89-2.60 (m, 2H), 2.34 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 146.7 (C-11), 141.6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31.8$ Hz, C-1), 139.4 (C-5), 132.9 (CH), 130.0 (CH), 129.7 (C-13), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 125.4 (C-14), 124.4 (C-10), 122.6 (C-12), 122.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 274.4$ Hz, C-2), 31.5 (C-4), 27.8 (C-3). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -69.3 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrF}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 447.0678 found 447.0693.

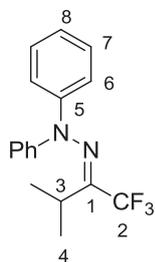


(E)-1,1-Diphenyl-2-(1,1,1-trifluoro-3-phenylpropan-2-ylidene)hydrazine (4n). yellow oil (46 % yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.23 (m, 4H, H_{Ar}), 7.23-7.10 (m, 5H, H_{Ar}), 7.05-6.95 (m, 4H, H_{Ar}), 6.90-6.76 (m, 2H, H_{Ar}), 3.29 (s, 2H, H-3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 145.7 (C-8), 136.7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32.2$ Hz, C-1), 135.2 (C-4), 129.4 (C-10), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 126.6 (C-7), 125.4 (CH), 122.7 (C-9), 33.3 (C-3). *Signal for CF_3 carbon missing.* $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -69.5 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 355.1417 found 355.1419.

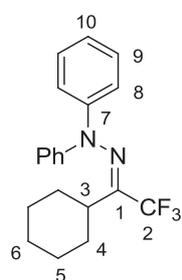
(E)-1,1-Diphenyl-2-(1,1,1-trifluoro-3-(thiophen-2-yl)propan-2-ylidene)hydrazine (4o). oil (41% yield);



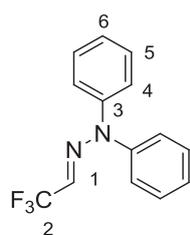
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.27 (m, 4H, H_{Ar}), 7.19 (ddd, $J = 7.3, 3.9, 1.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.09 (dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.07-7.01 (m, 4H, H_{Ar}), 6.83 (dd, $J = 5.2, 3.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.59-6.56 (m, 1H, H_{Ar}), 3.36 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H, H-3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 145.5 (C-8), 136.9 (C-4), 135.2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32.5$ Hz, C-1), 129.5 (C-10), 126.6 (C-5), 125.7 (C-6), 125.6 (C-11), 124.4 (C-7), 122.7 (C-9), 122.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275.8$ Hz, C-2), 27.8 (C-3). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -69.3 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaS}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$, 100 %]: 383.0800 found 383.0795.



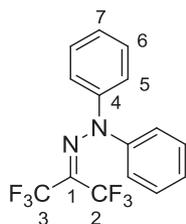
(E)-1,1-Diphenyl-2-(1,1,1-trifluoro-3-methylbutan-2-ylidene)hydrazine (4p). yellow oil (42% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (t, $J = 7.9$ Hz, 4H, H_{Ar}), 7.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H, H_{Ar}), 2.95 (dt, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 1H, H-3), 0.90 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H, H-4). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 152.5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 28.9$ Hz, C-1), 148.0 (C-5), 129.6 (C-7), 125.0 (C-8), 122.3 (C-6), 122.0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 277.3$ Hz, C-2), 28.7 (C-3), 18.1 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 0.9$ Hz, C-4). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -64.0 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$, 100 %]: 329.1236 found 329.1239.



(E)-2-(1-Cyclohexyl-2,2,2-trifluoroethylidene)-1,1-diphenylhydrazine (4q). yellow oil (43% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.20 (m, 4H, H_{Ar}), 7.13-7.04 (m, 2H, H-10), 7.04-6.99 (m, 4H, H_{Ar}), 2.45-2.27 (m, 1H, H-3), 1.54-1.34 (m, 3H), 1.32-1.13 (m, 4H), 1.06-0.86 (m, 1H), 0.71-0.52 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 149.1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30.5$ Hz, C-1), 147.7 (C-7), 129.6 (C-9), 125.0 (C-10), 122.4 (C-8), 122.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 279.8$ Hz, C-2) 39.4 (C-3), 28.1 (CH_2), 26.4 (CH_2), 25.7 (CH_2). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -64.2 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 347.1730 found 347.1730.

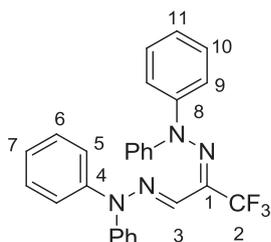


(E)-1,1-Diphenyl-2-(2,2,2-trifluoroethylidene)hydrazine (4s). yellow oil (55% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H, H_{Ar}), 7.25 (dd, $J = 9.6, 5.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H, H_{Ar}), 6.31 (q, $J_{\text{H-F}} = 4.1$ Hz, 1H, H-1). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 142.1 (C-3), 130.1 (C-5), 126.0 (C-6), 122.3 (C-4), 121.5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268.4$ Hz, C-2), 120.8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 36.6$ Hz, C-1). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -65.8 (d, $J = 4.1$ Hz). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 265.0947 found 265.0958.



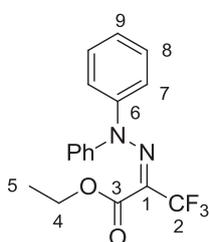
2-(Perfluoropropan-2-ylidene)-1,1-diphenylhydrazine (4s'). oil (18% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (dd, $J = 10.3, 4.9$ Hz, 4H, H_{Ar}), 7.36-7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 7.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H, H_{Ar}). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 144.5 (C-4), 129.6 (C-6), 127.4 (C-7), 123.1 (C-5), 121.0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 271.1$ Hz), 118.4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 278.4$ Hz), 115.2-113.34 (m, C-1). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -58.5 (q, $^4J_{\text{F-F}} = 8.0$ Hz), 64.9 (q, $^4J_{\text{F-F}} = 8.0$ Hz).

HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 333.0821 found 333.0826.



(E)-2-(4-(2-Bromophenyl)-1,1,1-trifluorobutan-2-ylidene)hydrazine (4t). 2.4 equivalents of Togni reagent were used, yellow oil (26% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.22 (m, 4H, H_{Ar}), 7.20-7.06 (m, 6H, H_{Ar}), 7.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.92-6.84 (m, 4H, H_{Ar}), 6.84-6.76 (m, 4H, H_{Ar}), 6.32 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-3).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 146.9 (C-4), 142.1 (C-8), 136.3 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 30.6$ Hz, C-1), 130.0 (CH), 129.6 (CH), 125.6 (CH), 125.1 (CH), 123.9 (CH), 122.5 (CH), 122.1 (CH), 122.0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 276.7$ Hz, C-2). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -65.19 (d, $J = 1.4$ Hz). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 459.1791 found 459.1786.

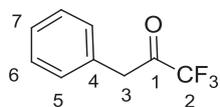


Ethyl (E)-2-(2,2-diphenylhydrazono)-3,3,3-trifluoropropanoate (4u). yellow oil

(97 % yield); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.32 (m, 4H, H_{Ar}), 7.29-7.20 (m, 2H, H_{Ar}), 7.19-7.12 (m, 4H, H_{Ar}), 3.58 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-4), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 160.2 (C-3), 143.8 (C-6), 129.6 (C-8), 126.6 (C-9), 123.0 (C-7), 122.9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 136.3$ Hz, C-1), 121.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 274.3$ Hz, C-2), 62.0 (C-4), 13.7 (C-5).

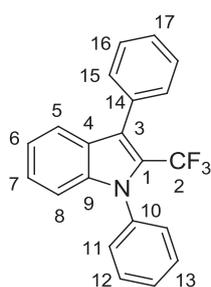
$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -65.6 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}^+$, 100 %]: 359.0978 found 359.0974.

X. Synthesis of ketone 6 and indoles 7



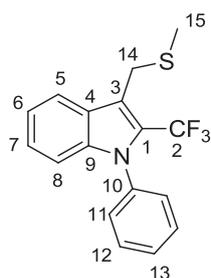
1,1,1-Trifluoro-3-phenylpropan-2-one (6). In an open vial, trifluoromethylhydrazone **3n** (106.3 mg, 0.3 mmol) was dissolved in THF (0.5 mL), then 6N HCl (0.5 mL) was added and the solution stirred overnight at room temperature. At this point, ^{19}F NMR analysis of the reaction mixture indicated total conversion of the starting material to a mixture of ketone **6** and its hydrate in a 1:2.5 ratio. Diethyl ether was added to the mixture and the organic layer was washed with water (3 x 5 mL) and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in CHCl_3 (1.5 mL) and the solution was heated at 75 °C for 1h in a sealed vial in the presence of MgSO_4 (200 mg) to afford ketone **6** as an oil (37.8 mg, 67% yield) after filtration and removal of the solvent. Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁰³. Selected data: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.35 (m, 3H), 7.25 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 2H), 4.03 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -79.3 (s); MS (EI): 188.

Preparation of 2-trifluoromethylated indoles (7). General Procedure. In a glass tube, the selected trifluoromethylhydrazone (0.3 mmol, 1 equiv) was dissolved in THF (1 mL), then HCl gas, generated from H_2SO_4 and NaCl, was bubbled at room temperature *via* a cannula through the solution until a yellow color appeared (approximately 5 min). The reaction mixture was washed with aq NaHCO_3 . The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, appropriate mixture of pentane/dichloromethane) to afford the corresponding trifluoromethylindole.

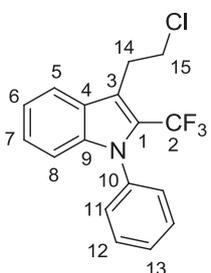


1,3-Diphenyl-2-(trifluoromethyl)-1H-indole (7a). colorless oil (79% yield); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.62-7.49 (m, 9H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.49-7.42 (m, 1H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.37-7.29 (m, 1H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.28-7.21 (m, 1H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.16-7.08 (m, 1H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 139.0 (Cq), 137.3 (Cq), 132.8, 130.5 (d, $J = 1.3$ Hz), 129.5 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 126.6 (CH), 125.5 (CH), 123.5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35.0$ Hz, C-1), 121.8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 271.3$ Hz, C-2), 121.5, 121.2, 117.9, 111.3. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -53.8 (s). HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 338.1151 found 338.1147.

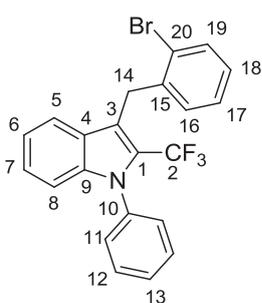
²⁰³ K. N. Gopalakrishna, B. H. Stewart, M. M. Kneen, A. D. Andricopulo, G. L. Kenyon, M. J. McLeish, *Biochemistry* **2004**, *43*, 7725



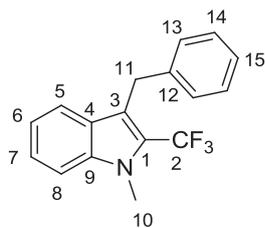
3-((Methylthio)methyl)-1-phenyl-2-(trifluoromethyl)-1H-indole (7b). colorless oil (49% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (dd, $J = 6.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.33-7.21 (m, 2H), 6.99 (dd, $J = 6.9, 1.6$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H, H-14), 2.13 (s, 3H, H-15). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 139.4, 137.2, 129.5, 129.1, 128.8 (CH), 126.0 (CH), 125.5 (CH), 124.6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34.6$ Hz, C-1), 121.2, 122.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270.9$ Hz, C-2), 120.6 (CH), 116.1 (CH), 111.3 (CH), 26.9 (d, $J = 2.1$ Hz, C-14), 15.5 (C-15). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -54.5 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NNaS}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$, 100 %]: 344.0691 found 344.0700.



3-(2-Chloroethyl)-1-phenyl-2-(trifluoromethyl)-1H-indole (7c). colorless oil (81% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82-7.71 (m, 1H, $\text{H}_{-\text{Ar}}$), 7.58-7.48 (m, 3H, $\text{H}_{-\text{Ar}}$), 7.39 (dd, $J = 6.6, 2.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{-\text{Ar}}$), 7.33-7.19 (m, 2H, $\text{H}_{-\text{Ar}}$), 7.01 (dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{-\text{Ar}}$), 3.79 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-14), 3.56-3.40 (m, 2H, H-15). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 139.2, 137.1, 129.5, 129.2, 128.8, 126.3, 125.4, 124.6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35.3$ Hz, C-1), 122.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270.1$ Hz, C-2), 121.3 (CH), 119.9 (CH), 115.9 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 2.5$ Hz), 111.5, 44.2 (C-15), 28.1 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 1.7$ Hz, C-14). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -55.2 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 324.0761 found 324.0762.



3-(2-Bromobenzyl)-1-phenyl-2-(trifluoromethyl)-1H-indole (7d). colorless oil (64% yield,); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{-\text{Ar}}$), 7.60-7.49 (m, 4H, $\text{H}_{-\text{Ar}}$), 7.49-7.42 (m, 2H, $\text{H}_{-\text{Ar}}$), 7.33-7.24 (m, 1H, $\text{H}_{-\text{Ar}}$), 7.22-7.11 (m, 2H, $\text{H}_{-\text{Ar}}$), 7.11-7.02 (m, 2H, $\text{H}_{-\text{Ar}}$), 6.94 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{-\text{Ar}}$), 4.49 (s, 2H, H-14). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 139.4 (Cq), 139.4 (Cq), 137.3, 132.7, 129.5, 129.5, 129.1, 128.8, 127.9, 127.6, 126.7, 125.4, 125.2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35.3$ Hz, C-1), 124.5, 122.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270.4$ Hz, C-2), 121.2, 120.6, 116.8 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 2.5$ Hz), 111.4, 30.5 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 2.1$ Hz, C-14). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -55.2 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrF}_3\text{N}$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 430.0413 found 430.0391.

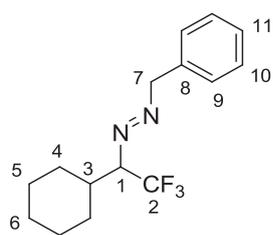


3-Benzyl-1-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-indole (7e). colorless oil (59% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.39 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.32 – 7.14 (m, 6H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 4.35 (s, 2H, H-11), 3.88 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H, H-10). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 140.7 (Cq), 138.0, 128.5, 128.2, 126.8, 126.1, 124.8, 123.2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34.9$ Hz, C-1), 122.5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269.7$ Hz, C-2), 120.8 (CH), 120.4 (CH), 117.1 (d, $J = 2.7$ Hz), 109.8 (CH), 31.1 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 2.6$ Hz, C-11), 30.0 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 2.0$ Hz, C-10). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -56.9 (s). **MS** (EI): 289, Product not ionisable in ESI-MS.

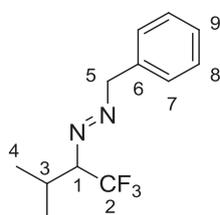
Experimental section for the trifluoromethylation of ketone-derived hydrazones: Synthesis of diazene derivatives (Chapter 4)

Characterization of diazenes 5

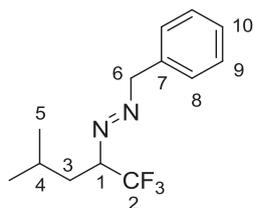
Pure samples of the title compounds were obtained from several combined crude reaction mixtures.



(E)-1-Benzyl-2-(1-cyclohexyl-2,2,2-trifluoroethyl)diazene (5v). oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.29 (m, 5H, H_{Ar}), 5.07 (AB, $J = 13.0$ Hz, 1H, H-7), 5.01 (AB, $J = 13.0$ Hz, 1H, H-7), 3.62 (qd, $J = 8.4, 6.5$ Hz, 1H, H-1), 2.27-2.11 (m, 1H, H-3), 1.89-1.62 (m, 4H), 1.41-1.15 (m, 3H), 1.15-0.92 (m, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 134.8 (C-8), 129.3 (C-10), 128.9 (C-9), 128.0 (C-11), 125.2 (q, $^1J = 282.1$ Hz, C-2), 82.8 (q, $^2J = 24.1$ Hz, C-1), 74.4 (C-7), 37.4 (CH), 29.8 (d, $^4J = 1.1$ Hz, CH_2), 28.7 (CH_2), 26.1 (CH_2), 26.1 (CH_2), 26.0 (CH_2). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -67.8 (d, $J = 8.4$ Hz). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 285.1573 found 285.1575.



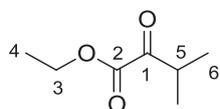
(E)-1-Benzyl-2-(1,1,1-trifluoro-3-methylbutan-2-yl)diazene (5w). oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.29 (m, 5H, H_{Ar}), 5.10 (AB, $J = 13.0$ Hz, 1H, H-5), 5.01 (AB, $J = 13.0$ Hz, 1H, H-5), 3.59 (qd, $J = 8.3, 6.4$ Hz, 1H, H-1), 2.48 (dq, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H, H-3), 1.01 (dt, $J = 6.9, 3.3$ Hz, 3H, H-4), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-4). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 134.8 (C-6), 129.3 (C-8), 128.9 (C-7), 128.0 (C-9), 125.2 (q, $^1J = 282.0$ Hz, C-2), 83.1 (d, $^2J = 24.1$ Hz, C-1), 74.5 (C-5), 28.1 (C-3), 19.7 (C-4), 18.7 (C-4). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -69.28 (d, $J = 8.3$ Hz). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 245.1260 found 245.1252.



(E)-1-Benzyl-2-(1,1,1-trifluoro-4-methylpentan-2-yl)diazene. oil; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 5.11-4.95 (m, 2H, H-6), 3.95 (dq, $J = 15.4, 7.7, 3.7$ Hz, 1H, H-1), 2.06 (ddd, $J = 14.6, 10.2, 4.7$ Hz, 1H, H-3), 1.73-1.61 (m, 1H, H-3), 1.46-1.24 (m, 1H, H-4), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-5), 0.81 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 134.7 (C-7), 129.2 (C-9), 128.9 (C-8), 128.0 (C-10), 125.2 (q, $^1J = 280.4$ Hz, C-2), 76.5 (d, $^2J = 25.4$ Hz, C-1), 74.4 (C-6), 35.3 (d, $^3J = 1.5$

Hz, C-3), 23.7, 23.3, 21.0. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -72.4 (d, $J = 7.7$ Hz). HRMS (ESI): Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 259.1417 found 259.1414.

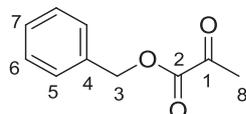
XI. Preparation of α -ketoesters



Ethyl 3-methyl-2-oxobutanoate. A solution of diethyloxalate (680 μL , 10 mmol) in dry THF (17 mL) was cooled to -78°C under argon. A solution of isobutylmagnesium chloride 2M in ether (2.75 mL, 11 mmol) was then added

dropwise. The reaction mixture was stirred at -78°C for 1h, and then allowed to reach room temperature, and stirred for an additional 1h. The reaction was quenched with HCl 1N and washed with ether. The ethereal layer was washed with water, brine, and dried over MgSO_4 ; the solvent was evaporated to afford a pale yellow oil (78% yield); Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁰⁴. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.34 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-3), 3.28 (q, 7.0 Hz, 1H, H-5), 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-4), 1.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, H-6).

Other α -ketoesters were prepared from the corresponding 2-ketoacids according to a literature procedure²⁰⁵. **General procedure.** The selected ketoacid (10 mmol, 1 equiv), the benzyl alcohol (20 mmol, 2.0 equiv) and pyridine (25 mmol, 2.5 equiv) were dissolved in THF (10 mL) and the reaction mixture was cooled to 0°C . Mesityl chloride (12 mmol, 1.2 equiv) was then added dropwise. The reaction mixture was then warmed to room temperature, and stirred for 18 hours, and then was quenched with water (20 mL) and extracted with Et_2O (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The resulting crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether) to afford the desired 1,2-ketoester.

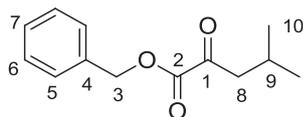


Benzyl 2-oxopropanoate. yellow oil (54% yield); Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ

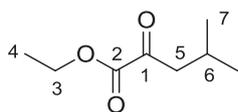
7.36 – 7.22 (m, 5H, H-Ar), 5.21 (s, 2H, H-3), 2.41 (s, 3H, H-8).

²⁰⁴ J. Singh, T. P. Kissick, R. H. Mueller, *Org. Prep. Proc. Int.* **1989**, 21, 501

²⁰⁵ W. Raimondi, O. Baslé, T. Constantieux, D. Bonne, J. Rodriguez, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 563



Benzyl 4-methyl-2-oxopentanoate. colorless oil (99% yield); Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.29 (s, 2H, H-3), 2.82 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-8), 2.32 – 2.07 (m, 1H, H-9), 1.04 – 0.84 (m, 6H, H-10).



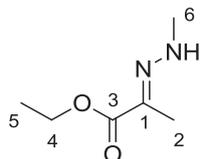
Ethyl 4-methyl-2-oxopentanoate. colorless oil (99% yield); *Following the general procedure except that benzyl alcohol was replaced by ethanol.* $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-3), 3.74 – 3.64 (m, 1H, H-6), 2.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-5), 2.12 (dq, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 1H, H-6), 1.82 – 1.74 (m, 1H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-4), 0.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, H-7).

XII. Preparation of hydrazones 8

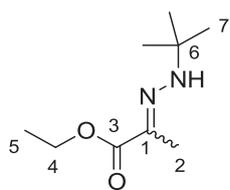
Preparation of *N*-substituted hydrazones of ethyl pyruvate derivatives. General procedure. The hydrazine hydrochloride (6.5 mmol, 1.2 equiv) was added to a solution of sodium acetate (6.5 mmol, 1.2 equiv) in DCM (15 mL). Anhydrous MgSO_4 (2 g, 5 equiv) and the ethyl pyruvate derivative (5 mmol, 1 equiv) were added to the mixture and the resulting suspension was stirred overnight at room temperature. After filtration, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, appropriate mixture of pentane/ethyl acetate) or distillation.

*Note that hydrazones 8a, 8c, 8e, 8g, 8i, 8j and 8r were obtained according to the general procedure from *N*-methylhydrazine, *N*-phenylhydrazine, *N*-tosylhydrazine, and 4-nitrophenylhydrazine in the absence of sodium acetate.*

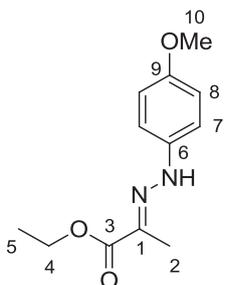
Note also that several hydrazones purified by distillation were obtained as mixtures of stereoisomers, which made attributions difficult.



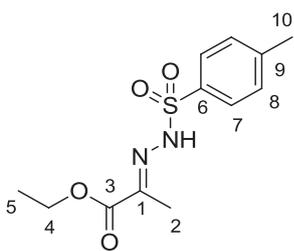
Ethyl (*E*)-2-(2-methylhydrazono)propanoate (8a). colorless oil (95% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.66 (bs, 1H, NH), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4), 3.17 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H, H-6), 1.87 (s, 3H, H-2), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 165.2 (C-1), 131.1 (C-1), 61.0 (C-4), 38.0 (C-6), 14.4 (C-2), 10.1 (C-5). **MS (EI):** 144.



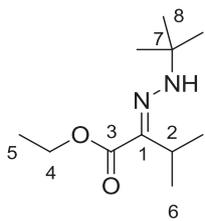
Ethyl 2-(2-(*tert*-butyl)hydrazono)propanoate (8b). yellow pale oil obtained as a mixture of isomers after distillation (61% yield); from the mixture; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.92 (bs, 1H, NH), 4.34 – 3.99 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.87 (s, 1H), 1.29 (m, 6H), 1.21 (s, 10H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 163.9, 121.5, 60.7, 59.8, 54.8, 54.0, 29.0, 28.8, 19.5, 14.4. **MS (EI):** 186.



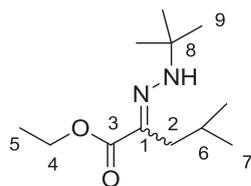
Ethyl (*E*)-2-(2-(4-methoxyphenyl)hydrazono)propanoate (8d). yellow oil (65% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12.12 (s, 1H, NH), 7.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H-7), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H-8), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4), 3.74 (s, 3H, H-10), 2.16 (s, 3H, H-2), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 163.4 (C-1), 154.5 (C-9), 137.2 (C-1), 123.2 (C-6), 114.1 (CH), 114.0 (CH), 59.9 (C-4/C-10), 54.7 (C-4/C-10), 18.8 (C-5), 13.6 (C-2). **MS (EI):** 236.



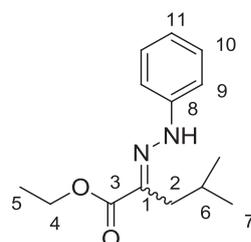
Ethyl (*E*)-2-(2-(tosyl)hydrazono)propanoate (8e). white solid obtained after flash chromatography (67% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (bs, 1H, NH), 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H,), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4), 2.42 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 163.9 (C-3), 144.8 (Cq), 144.0 (Cq), 135.0 (CH), 129.8 (CH), 128.2 (CH), 61.9 (C-4), 21.7 (C-10), 14.2 (CH_3), 12.1 (CH_3). **MS (EI):** 284.



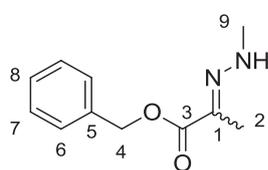
Ethyl 2-(2-(*tert*-butyl)hydrazono)-3-methylbutanoate (8f). yellow pale oil obtained after distillation (59% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.77 (s, 1H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.88 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 163.5, 129.5, 59.6, 54.4, 30.6, 28.7, 21.5, 14.4. **MS (EI):** 214.



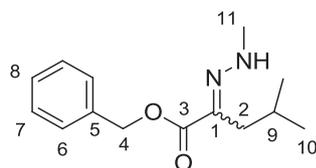
Ethyl 2-(2-(*tert*-butyl)hydrazono)-4-methylpentanoate (8g). yellow pale oil obtained as a mixture of isomers after distillation (45% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.99 (s, 1H), 5.66 (d, $J = 55.4$ Hz, 1H), 4.19 (dq, $J = 14.3, 7.1$ Hz, 7H), 2.29 (d, $J = 7.4$ Hz, 4H), 2.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.91 (ddd, $J = 13.6, 10.0, 6.8$ Hz, 3H), 1.34 – 1.27 (m, 10H), 1.26 (d, $J = 2.7$ Hz, 16H), 1.23 (s, 10H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 12H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 8H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 165.8, 163.9, 133.9, 124.5, 60.5, 59.6, 54.7, 54.1, 41.7, 32.9, 28.9, 28.8, 27.5, 26.2, 23.0, 22.5, 14.4, 14.4. **MS (EI):** 228.



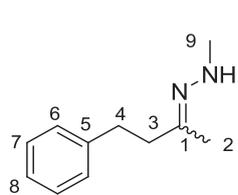
Ethyl (*E*)-4-methyl-2-(2-phenylhydrazono)pentanoate (8h). colorless oil obtained as a mixture of isomers after distillation (72% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12.03 (s, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 6.83 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.70 – 6.50 (m, 1H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.92 (s, 0.5H), 2.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.3H), 2.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.99 – 1.85 (m, 1H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 143.8, 129.3, 128.2, 121.6, 113.6, 60.5, 41.6, 27.4, 22.5, 14.2. **MS (EI):** 248.



Benzyl 2-(2-methylhydrazono)propanoate (8i). colorless oil obtained as a mixture of isomers after distillation (69% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (s, 1H), 7.55 – 7.23 (m, 8H), 5.73 (s, 0.2H), 5.30 (s, 0.5H), 5.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.23 (s, 1H), 3.17 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.91 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 163.5, 136.5, 136.0, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 126.9, 121.8, 66.4, 65.5, 38.0, 38.0, 19.1, 10.1. **MS (EI):** 206.

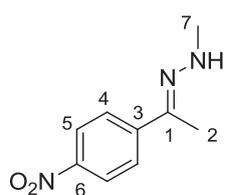


Benzyl 4-methyl-2-(2-methylhydrazono)pentanoate (8j). colorless oil obtained as a mixture of isomers after distillation (53% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.05 (s, 1H), 7.37 (m, 7H), 5.20 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.20 (t, $J = 4.1$ Hz, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.30 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 1H), 2.00 – 1.82 (m, 1H), 1.00 – 0.93 (m, 3H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 163.8, 136.2, 128.6, 128.2, 127.9, 127.7, 127.1, 125.3, 65.6, 65.3, 41.6, 38.3, 28.0, 22.5, 22.4. **MS (EI):** 248.

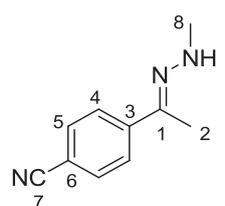


(E)-1-methyl-2-(1-(3-nitrophenyl)ethylidene)hydrazine (8m). colorless oil obtained as a mixture of isomers after distillation (68% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.15 (m, 6H), 4.34 (s, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.87 – 2.77 (m, 3H), 2.74 (s, 1H), 2.56 – 2.38 (m, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.73 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 148.4, 147.9, 141.6, 140.8, 128.5, 128.2, 128.2, 128.1, 126.2, 125.7, 40.7, 38.0, 33.3, 31.5, 31.0, 23.1, 14.4. **MS (EI):** 176.

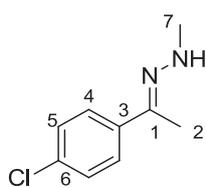
Preparation of N-substituted hydrazones of acetophenone derivatives. General procedure. In a vial, N-methylhydrazine (26 mmol, 2 equiv) and Na_2SO_4 (a spoon) were added to a solution of acetic acid (37 μL , 10 mol%) and the selected acetophenone derivative (6.5 mmol, 1 equiv) in toluene (6.5 mL). The vial was sealed and the resulting solution was stirred overnight at 80°C. Then, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by recrystallization from toluene.



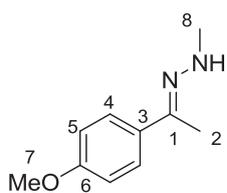
(E)-1-methyl-2-(1-(4-nitrophenyl)ethylidene)hydrazine (8k). orange solid (51% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H-5), 7.80 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H-4), 5.23 (s, 1H, NH), 3.18 (s, 3H, H-7), 2.10 (s, 3H, H-2). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 145.5 (C-6), 141.4 (Cq), 138.8 (Cq), 125.5 (C-5), 123.7 (C-4), 38.4 (C-7), 11.7 (C-2). **MS (EI):** 193.



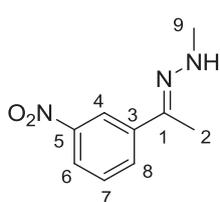
(E)-4-(1-(2-methylhydrazono)ethyl)benzotrile (8l). yellow pale solid (87% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-5), 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-4), 5.15 (s, 1H, NH), 3.15 (s, 3H, H-8), 2.07 (s, 3H, H-2). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 143.7 (C-6), 139.5 (Cq), 132.1 (Cq), 125.5 (C-5), 119.3 (C-4), 110.4 (C-7), 38.4 (C-8), 11.6 (C-2). **MS (EI):** 173.



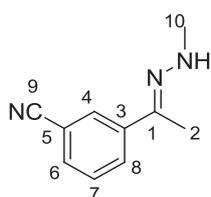
(E)-1-(1-(4-chlorophenyl)ethylidene)-2-methylhydrazine (8n). white solid (50% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-5), 7.31 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-4), 4.91 (bs, 1H, NH), 3.10 (s, 3H, H-7), 2.04 (s, 3H, H-2). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 141.7 (C-6), 138.0 (Cq), 133.3 (Cq), 128.3 (C-5), 126.6 (C-4), 38.3 (C-7), 12.0 (C-2). **MS (EI):** 284.



(E)-1-(1-(4-Methoxyphenyl)ethylidene)-2-methylhydrazine (8o). white solid (67% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H-5), 6.65 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H-4), 3.58 (s, 3H, H-7), 2.85 (s, 3H, H-8), 1.85 (s, 3H, H-2). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 159.5 (C-6), 144.0 (Cq), 132.5 (Cq), 126.7 (C-4), 113.7 (C-5), 55.4 (C-7), 38.5 (C-8), 12.5 (C-2). **MS (EI):** 178.



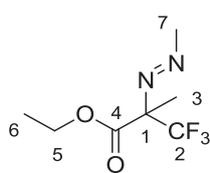
(E)-1-methyl-2-(1-(3-nitrophenyl)ethylidene)hydrazine (8p). orange solid (61% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-4), 8.11 – 8.04 (m, 1H), 8.02 – 7.98 (m, 1H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.06 (bs, 1H, NH), 3.14 (s, 3H, H-9), 2.11 (s, 3H, H-2). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 148.2 (C-5), 141.0 (Cq), 138.8 (Cq), 130.6 (CH), 128.8 (CH), 121.5 (CH), 119.5 (CH), 38.0 (C-9), 11.3 (C-2). **MS (EI):** 193.



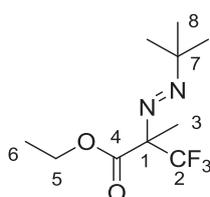
(E)-1-methyl-2-(1-(3-cyanophenyl)ethylidene)hydrazine (8q). yellow pale solid (79% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H, H-4), 7.73 (dt, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-8), 5.17 (s, 1H), 3.01 (s, 3H, H-10), 1.92 (s, 3H, H-2). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 140.1, 138.6, 129.8, 128.7, 128.6, 128.1, 118.7, 111.6 (C-9), 37.7 (C-10), 11.1 (C-2). **MS (EI):** 173.

XIII. Preparation of diazenes 9

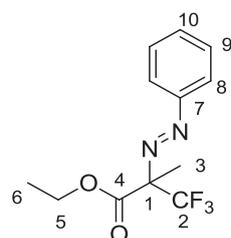
General Procedure. In a glass tube, the Togni reagent (184.6 mg, 0.6 mmol) and copper chloride (10 mg, 0.1 mmol) were successively added to a solution of the selected hydrazone (0.5 mmol) in DMSO (3 mL). The reactor was flushed with argon and sealed. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. Then water (5 mL) was added to the mixture which was extracted with Et_2O (3 x 5 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, appropriate mixture of pentane/dichloromethane) to afford the corresponding trifluoromethylated azenes.



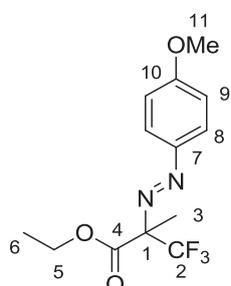
Ethyl (E)-3,3,3-trifluoro-2-methyl-2-(methyldiazenyl)propanoate (9c). *Highly volatile product.* Selected data from reaction mixture analyses; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 4.16 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-5), 3.90 (s, 3H, H-7), 1.48 (s, 3H, H-3), 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-6). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO) δ 164.6 (C-4), 123.4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 227.0$ Hz, C-2), 79.0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 24.3$ Hz, C-1), 61.9 (C-5), 57.2 (C-7), 15.5 (CH₃), 13.3 (CH₃). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, DMSO) δ -74.5 (s). **HRMS (EI):** Calcd for C₁₀H₁₁F₃N₂O₂: 212.0767 found 212.0759.



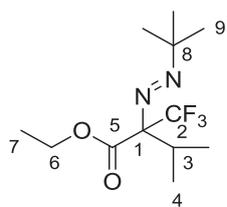
Ethyl (E)-2-(tert-butyl diazenyl)-3,3,3-trifluoro-2-methylpropanoate (9d). colorless oil (66% yield); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 4.34 – 4.10 (m, 2H, H-5), 1.52 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, H-3), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-6), 1.21 (s, 9H, H-8). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl₃) δ -74.6 (s). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl₃) δ 166.4 (C-4), 124.5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 282.8$ Hz, C-2), 79.5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 24.7$ Hz, C-1), 69.2 (C-7), 62.1 (C-5), 26.4 (C-8), 16.1 (d, $J = 1.9$ Hz, C-3), 14.0 (C-6). **HRMS (ESI):** Calcd for C₁₀H₁₇F₃N₂NaO₂ [M+Na⁺, 100 %]: 277.1134 found 277.1147.



Ethyl (E)-3,3,3-trifluoro-2-methyl-2-(phenyldiazenyl)propanoate (9e). colorless oil (43% yield); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 – 7.75 (m, 2H, H-Ar), 7.55 – 7.47 (m, 3H, H-Ar), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-5), 1.71 (s, 3H, H-3), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-6). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl₃) δ 166.2 (C-4), 151.4, 132.3, 129.3, 124.6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 283.1$ Hz, C-2), 123.0, 80.3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 25.3$ Hz, C-1), 62.5 (C-5), 16.5 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 1.8$ Hz, C-3), 14.1 (C-6). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl₃) δ -74.2 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for C₁₂H₁₃F₃N₂NaO₂ [M+Na⁺, 100 %]: 297.0821 found 297.0831.

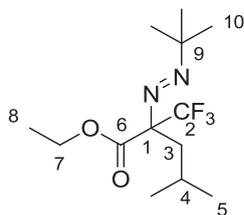


Ethyl (E)-3,3,3-trifluoro-2-((4-methoxyphenyl) diazenyl)-2-methylpropanoate (9f). colorless oil (45% yield); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H-8), 6.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H-9), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-5), 3.87 (s, 3H, H-11), 1.69 (s, 3H, H-3), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-6). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl₃) δ 166.5 (Cq), 163.0 (Cq), 145.7 (Cq), 124.6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 283.1$ Hz, C-2), 125.1, 114.3, 79.8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 25.0$ Hz, C-1), 62.3 (C-5/7), 55.7 (C-5/7), 16.6 (C-3), 14.1 (C-6). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl₃) δ -74.3 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for C₁₃H₁₅F₃N₂O₃Na [M+Na⁺, 100 %]: 327.0927 found 327.0943.



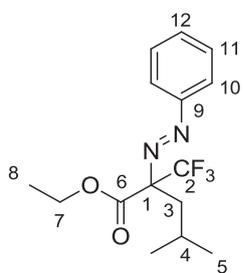
Ethyl (E)-2-(tert-butylidiazenyl)-3-methyl-2-(trifluoromethyl)butanoate (9h).

colorless oil (61% yield); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.79 (m, 1H), 1.28 – 1.21 (m, 12H), 1.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 166.0 (C-5), 124.4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 286.5$ Hz, C-2), 84.3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 21.6$ Hz, C-1), 69.8 (C-6), 61.6 (C-8), 32.0, 26.5, 17.7 (dd, $J = 4.2, 1.5$ Hz), 14.1. $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -67.2 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}^+$, 100 %]: 305.1447 found 305.1450.



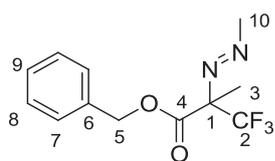
Ethyl (E)-2-(tert-butylidiazenyl)-4-methyl-2-(trifluoromethyl)pentanoate (9i).

colorless oil (41% yield); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-7), 2.12 (dd, $J = 14.4, 5.3$ Hz, 1H, H-2), 2.00 (ddd, $J = 14.4, 7.0, 1.1$ Hz, 1H, H-2), 1.88 (m, 1H, H-4), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-8), 1.22 (s, 9H, H-10), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-5), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 166.3 (C-6), 124.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 284.6$ Hz, C-2), 82.5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 23.1$ Hz, C-1), 69.5, 61.8, 39.3, 26.5, 24.4, 24.1, 23.8, 14.1. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -70.9 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 297.1784 found 297.1781.



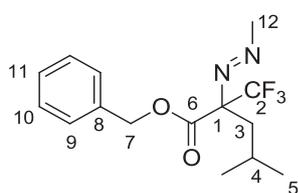
Ethyl (E)-4-methyl-2-(phenyldiazenyl)-2-(trifluoromethyl)pentanoate (9j).

colorless oil (47% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (m, 2H, H-Ar), 7.50 – 7.33 (m, 3H, H-Ar), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-7), 2.17-2.11 (m, 2H, H-3), 1.90 (m, 1H, H-4), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-8), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-5), 0.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 166.2 (C-6), 151.3 (C-9), 132.2 (CH), 129.3 (CH), 124.4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 284.6$ Hz, C-2) 123.0 (CH), 83.2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 23.7$ Hz, C-1), 62.2 (C-7), 39.8, 24.4, 24.2, 23.8, 14.1. $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -70.7 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}^+$, 100 %]: 339.1306 found 339.1291.



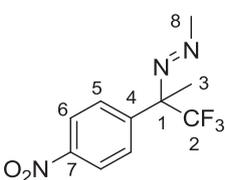
Benzyl (E)-3,3,3-trifluoro-2-methyl-2-(methyldiazenyl)propanoate (9k).

colorless oil (74% yield); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.23 (s, 2H, H-5), 3.90 (s, 3H, H-10), 1.61 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H, H-3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 165.9 (C-4), 135.0 (C-9), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 124.3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 283.0$ Hz, C-2), 80.4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 25.1$ Hz, C-1), 67.8 (C-5), 57.6 (C10), 16.2 (d, $J = 1.9$ Hz, C-3). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -74.2 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}^+$, 100 %]: 297.0821 found 297.0825.



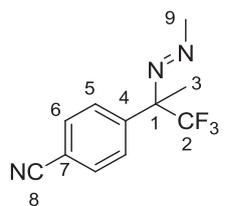
Benzyl (E)-3,3,3-trifluoro-2-methyl-2-(methyldiazenyl)propanoate (9l).

colorless oil (71% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (m, 5H, H-Ar), 5.22 (s, 2H, H-7), 3.89 (s, 3H, H-12), 2.17 (dd, $J = 14.4, 5.2$ Hz, 1H, H-2), 2.03 (ddd, $J = 14.4, 5.2$ Hz, 1H, H-2), 1.88 (m, 1H, H-4), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-5), 0.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 165.9 (C-6), 135.0 (C-8), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 124.1 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 284.7$ Hz, C-2), 83.4 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 23.6$ Hz, C-1), 67.7 (C-7), 57.5 (C-12), 39.5, 24.3, 24.1, 23.6. $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -70.6 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}^+$, 100 %]: 339.1291 found 339.1280.



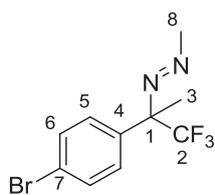
(E)-1-Methyl-2-(1,1,1-trifluoro-2-(4-nitrophenyl)propan-2-yl)diazene (9n).

yellow oil (53% yield); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 – 8.16 (m, 2H, H-6), 7.68 – 7.57 (m, 2H, H-5), 3.99 (s, 3H, H-8), 1.68 (q, $J = 0.9$ Hz, 3H, H-3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 147.9 (C-7), 144.0 (C-4), 129.4 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 1.0$ Hz, C-5)), 125.4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 283.9$ Hz, C-2), 123.4 (C-6), 76.8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 24.4$ Hz, C-1), 58.0 (C-8), 17.3 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 1.9$ Hz, C-3)). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -75.7. **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}^+$, 100 %]: 284.0617 found 284.0623.



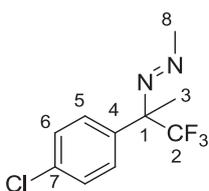
(E)-4-(1,1,1-Trifluoro-2-(methyldiazenyl)propan-2-yl)benzonitrile (9o).

colorless oil (58% yield); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-6), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-5), 3.98 (s, 3H, H-9), 1.64 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H, H-3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 142.2 (C-7), 132.1 (C-4), 129.1 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 0.9$ Hz), 125.5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 283.9$ Hz, C-2), 118.4, 112.7, 76.6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 24.5$ Hz, C-1), 58.0 (C-9), 17.2 (d, $J = 1.8$ Hz, C-3). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -75.8 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$, 100 %]: 264.0719 found 264.0716.



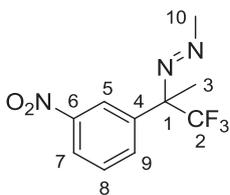
(E)-1-(2-(4-Bromophenyl)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)2-methyldiazene (9p).

colorless oil (35% yield); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-6), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-5), 3.96 (s, 3H, H-8), 1.62 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H, H-3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 136.2 (C-7), 131.6 (C-4), 129.9 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 1.0$ Hz), 125.7 (C-5) (q, $^1J_{\text{C-F}} = 283.7$ Hz, C-2), 123.1 (C-6), 76.6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 24.3$ Hz, C-1), 57.9 (C-8), 17.2 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 1.9$ Hz, C-3). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -76.1 (s). **HRMS (EI):** Calcd for $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{N}_2$ 295.9954 found 295.9946.



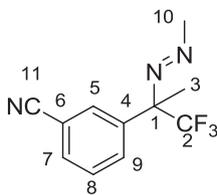
(E)-1-(2-(4-Chlorophenyl)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)2-methyldiazene (9q).

colorless oil (40% yield); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 7.28 (m, 4H, H-6 and H-5), 3.96 (s, 3H, H-8), 1.62 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H, H-3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 135.5 (Cq), 134.8 (Cq), 129.6 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 0.9$ Hz, C-5), 128.6 (C-6), 125.8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 283.7$ Hz, C-2), 76.6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 24.3$ Hz, C-1), 57.7 (C-8), 17.3 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 1.9$ Hz, C-3). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -76.1 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 251.0557 found 251.0568.



(E)-1-Methyl-2-(1,1,1-trifluoro-2-(3-nitrophenyl)propan-2-yl)diazene (9s).

colorless oil (53%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H, H-Ar), 8.23 (ddd, $J = 8.2, 2.2, 1.0$ Hz, 1H, H-Ar), 7.84 – 7.76 (m, 1H, H-Ar), 7.57 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-Ar), 4.00 (s, 3H, H-10), 1.70 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H, H-3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 148.2 (C-6), 139.1 (C-4), 134.5 (CH), 129.5 (CH), 125.5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 283.9$ Hz, C-2), 123.7 (CH), 123.5 (CH), 76.5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 24.6$ Hz, C-1), 58.0 (C-10), 17.2 (d, $J = 1.8$ Hz, C-3). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -76.0. **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}^+$, 100 %]: 284.0617 found 284.0624.

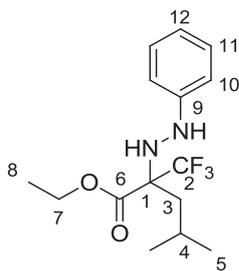


(E)-3-(1,1,1-Trifluoro-2-(methyldiazenyl)propan-2-yl)benzotrile (9t).

colorless oil (42%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (s, 1H, H-Ar), 7.72 – 7.67 (m, 1H, H-Ar), 7.67 – 7.63 (dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, H-Ar), 7.5 (dt, $J = 7.4, 0.5$ Hz, 1H, H-Ar), 3.98 (s, 3H, H-10), 1.65 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, H-3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 138.7, 132.7 (d, $J = 0.9$ Hz), 132.2, 132.1, 129.3, 125.4 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 283.9$ Hz, C-2), 118.6, 112.8, 76.4 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 24.5$ Hz, C-1), 58.0 (C-10), 17.1 (d, $J = 1.9$ Hz, C-3). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -76.0 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$, 100 %]: 264.0719 found 264.0715.

XIV. Synthesis of hydrazine 11b

Ethyl 4-methyl-2-(2-phenylhydrazinyl)-2-(trifluoromethyl)pentanoate (11b). A dram vial was



charged with diazene **3h** (110 mg, 0.35 mmol), Pd/C (5 w%, 5 mol %), and a magnetic stir bar. MeOH (6 mL) and 12 N HCl (0.2 mL) were then added and the vial was placed in a hydrogenation autoclave apparatus. The autoclave was purged with H₂ and pressurized to 10 bars. After 24 h at 30°C, the solvent of the reaction mixture was evaporated under reduced pressure, diluted with dichloromethane, and then extracted with saturated aqueous Na₂CO₃. The

organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, appropriate mixture of pentane/AcOEt) to afford the corresponding trifluoromethylated hydrazine as an oil (46%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (dd, J = 8.5, 7.4 Hz, 2H), 6.98 - 6.94 (m, 2H), 6.81 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.51 - 4.11 (m, 3H), 1.93 (ddd, J = 29.2, 14.5, 9.8 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (dd, J = 7.9, 6.3 Hz, 6H, H-5). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.0 (C-6), 149.0 (C-9), 129.0, 125.2 (q, ¹J_{C-F} = 288.1 Hz, C-2), 119.8, 113.5, 70.3 (q, ²J_{C-F} = 24.6 Hz, C-1), 62.5 (C-7), 39.3, 24.3, 23.7, 23.4, 14.1. ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -72.0 (s). HRMS (ESI): Calcd for C₁₅H₂₂F₃N₂O₂ [M+H⁺, 100 %]: 319.1628, found 319.1638.

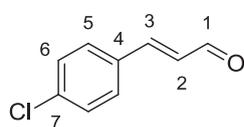
Experimental section for the trifluoromethylation of α,β -unsaturated hydrazones (Chapter 5)

Synthesis of conjugated aldehydes

1. Synthesis of cinnamaldehyde derivatives

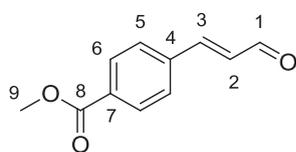
5

General procedure²⁰⁶. A solution of the selected aryl halide (1 equiv) in dry DMF (2 mL) was placed in a microwave vial. Acrolein diethyl acetal (3 equiv), K_2CO_3 (1.5 equiv) and $Pd(OAc)_2$ (3 mol %) were then added and the vial was flushed with argon and sealed. The reaction mixture was then irradiated at 90 °C for 10min (in some cases 2 cycles are required). After cooling, the reaction mixture was cautiously poured into 2N HCl aqueous solution and left under magnetic stirring for 10 min. The aqueous layer was then extracted using diethyl ether and the organic layer was dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography using appropriate eluent (pentane/ethyl acetate)



(E)-3-(4-Chlorophenyl)acrylaldehyde. Prepared from 4-chloro-iodobenzene. colorless oil (41% yield); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-1), 7.53 – 7.37 (m, 5H, H-Ar and H-3), 6.68 (dd, $J = 16.0, 7.6$ Hz, 1H, H-2). ^{13}C

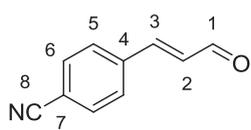
NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 193.5 (C-1), 151.2 (C-3), 137.4, 132.6, 129.7, 129.6, 129.1. MS (EI): 166.



Methyl (E)-4-(3-oxoprop-1-en-1)benzoate. Prepared from methyl 4-iodobenzoate. colorless oil (24% yield); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-1), 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-6), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-5), 7.41 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-3), 6.67 (dd, $J = 16.0, 7.6$ Hz, 1H, H-2), 3.84

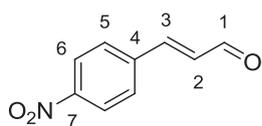
(s, 3H, H-9). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 193.3 (C-1), 166.2 (C-8), 150.8 (C-3), 138.1, 132.1, 130.3, 130.2, 128.3, 52.34 (C-9). MS (EI): 190.

²⁰⁶ A. Togninelli, H. Gevariya, M. Alongi, M. Botta, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 4801.



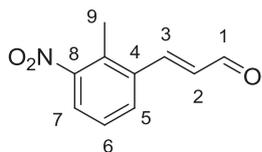
(E)-4-(3-Oxoprop-1-en-yl)benzonitrile. Prepared from 4-bromobenzonitrile.

colorless oil (35% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-1), 7.75 – 7.57 (m, 4H, H_{Ar}), 7.43 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-3), 6.70 (dd, $J = 16.1$, 7.5 Hz, 1H, H-2). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 193.0 (C-1), 149.6 (C-3), 138.2, 132.8, 131.1, 128.8, 128.0, 118.2 (C-8). **MS (EI):** 166.



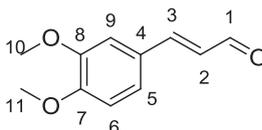
(E)-3-(4-Nitrophenyl)acrylaldehyde. Prepared from 1-iodo-4-nitrobenzene.

colorless oil (65% yield); Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁰⁶. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-1), 8.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-6), 7.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-5), 7.51 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-3), 6.76 (dd, $J = 16.1$, 7.4 Hz, 1H, H-2).



(E)-3-(2-Methyl-3-nitrophenyl)acrylaldehyde. Prepared from 1-bromo-2-

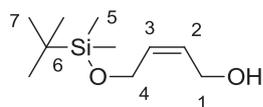
methyl-3-nitrobenzene. colorless oil (55% yield); Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁰⁶. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-1), 8.15 – 8.13 (m, 2H, H_{Ar}), 7.78 – 7.64 (m, 2H, H_{Ar} and H-3), 6.76 (dd, $J = 16.1$, 7.5 Hz, 1H, H-2), 2.60 (s, 3H, H-9).



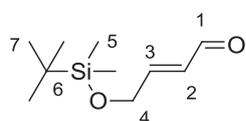
(E)-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)acrylaldehyde. Prepared from 4-bromo-1,2-

dimethoxybenzene. colorless oil (56% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.66 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-1), 7.42 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-3), 7.16 (dd, $J = 8.3$, 2.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.61 (dd, $J = 15.8$, 7.7 Hz, 1H, H-2), 3.93 (s, 3H, CH_3), 3.92 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 193.7 (C-1), 153.0 (C-3), 152.3, 149.5, 127.2, 126.9, 123.6, 111.2, 110.0, 56.1, 56.1. **MS (EI):** 192.

2. Synthesis of the other conjugated aldehydes

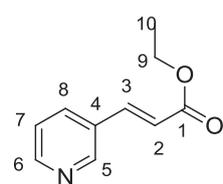


(Z)-4-((tert-butyldimethylsilyloxy)but-2-en-1-ol)²⁰⁷. To a stirred solution of (Z)-1,4-butanediol (2.8 mL, 3.41 mmol) in THF (30 mL) at rt was added imidazole (255 mg, 3.75 mmol) and TBSCl (565 mg, 3.75 mmol). The reaction was stirred at rt for 18 h, extracted with Et₂O (three times) and washed with water and brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (pentane/ethyl acetate) to yield mono-protected diol (52%) as a colorless oil. Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.65 – 5.42 (m, 2H, H-2 and H-3), 4.22 – 3.97 (m, 4H, H-1 and H-4), 0.82 (s, 9H, H-7), 0.15 – 0.20 (m, 6H, H-5).



(E)-4-((Tert-butyldimethylsilyloxy)but-2-enal)²⁰⁷. A solution of the previous diol (1 g, 5 mmol) and MnO₂ (2.2 g, 25 mmol) in chloroform (30 mL) was stirred at 80°C for 5h. The excess of MnO₂ was filtered off on a celite pad. The resulting solution was then concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (pentane/ethyl acetate) to give a colorless oil (52% yield); Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-1), 6.82 (dt, *J* = 15.4, 3.2 Hz, 1H, H-3), 6.29 (ddt, *J* = 15.4, 8.1, 2.2 Hz, 1H, H-2), 4.36 (dd, *J* = 3.2, 2.2 Hz, 2H, H-4), 0.83 (s, 9H, H-7), 0.00 (s, 6H, H-5).

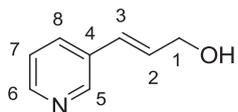
Ethyl (E)-3-(pyridin-3-yl)acrylate²⁰⁸. A dry THF solution (30 mL) of ethyl 2-(diethoxyphosphoryl)acetate (3.7 g, 16.5 mmol, 1.1 equiv) was cooled at 0°C, and sodium hydride (400 mg, 16.5 mmol, 1.1 equiv) was added by small portions. Then, the reaction mixture was stirred for 15 min at rt, and a solution of nicotinaldehyde (1.6 g, 15 mmol) in DMF (5 mL) was then added to the



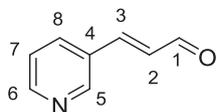
reaction mixture, which was stirred further overnight at rt. The mixture was quenched with the addition of saturated aq.NH₄Cl and extracted with EtOAc three times. The organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (pentane/ethyl acetate) to give a colorless oil (81% yield); Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H-3), 7.33 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H-2), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-9), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-10).

²⁰⁷ G. Ma, S. Afewerki, L. Deiana, C. Palo-Nieto, L. Liu, J. Sun, I. Ibrahim, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 6050.

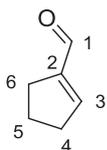
²⁰⁸ T. Voelker, H. Xia, K. Fandrick, R. Johnson, A. Janowsky, J. R. Cashman, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 2047.



(E)-3-(Pyridin-3-yl)prop-2-en-1-ol. To a solution of the previous acrylate derivative (1.8 g, 10 mmol) in DCM (25 mL) was added dropwise a solution of DIBAL 1 M in DCM (22 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The resulting reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2h and then allowed to warm up to rt. The mixture was quenched with the addition of saturated aq. NH_4Cl , and extracted with DCM. The organic layer was washed with brine, dried (MgSO_4), filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography to give a colorless oil (73% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 4.4\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.8, 3.9\text{ Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J = 16.1\text{ Hz}$, 1H), 6.45 (dt, $J = 16.0, 5.2\text{ Hz}$, 1H), 4.38 (d, $J = 5.0\text{ Hz}$, 2H, H-1).



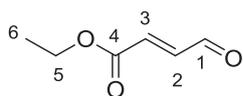
(E)-3-(Pyridin-3-yl)acrylaldehyde²⁰⁹. A solution of the previous allylic alcohol (7 mmol) and MnO_2 (35 mmol, 5 equiv) in chloroform (40 mL) was heated at $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 3 h. The excess of MnO_2 was filtered off on a celite pad. The resulting solution was then concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography to give a colorless oil (83% yield); Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.75 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H, H-1), 8.79 (d, $J = 1.9\text{ Hz}$, 1H), 8.67 (dd, $J = 4.8, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.90 (dt, $J = 8.0, 1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J = 16.1\text{ Hz}$, 1H, H-3), 7.39 (dd, $J = 8.0, 4.8\text{ Hz}$, 1H), 6.79 (dd, $J = 16.1, 7.6\text{ Hz}$, 1H, H-2).



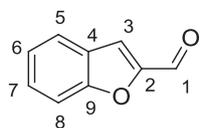
Cyclopent-1-enecarbaldehyde. To a solution of sodium periodate (20.3 g, 94.8 mmol) in H_2O (150 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added 1,2-cyclohexanediol (10.0 g, 86.2 mmol) dropwise over 10 min. After stirring for 10 min, Et_2O (80 mL) and 2 N NaOH (40 mL) were added consecutively. Then the reaction was stirred for 1 h at room temperature. The mixture was extracted with Et_2O (40 mL x 3). The organic layer was washed with water and brine, and dried over MgSO_4 and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography to afford a colorless oil (53% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.72 (s, 1H, H-1), 6.81 (td, $J = 2.6, 1.3\text{ Hz}$, 1H, H-3), 2.71 – 2.28 (m, 4H, H-4 and H-6), 1.94 (dd, $J = 15.2, 7.7\text{ Hz}$, 2H, H-5).

²⁰⁹ W. Zeng, T. E. Ballard, C. Melander, *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 5923.

Ethyl (*E*)-4-oxobut-2-enoate²¹⁰. To a warmed solution (60°C) of ethyl diethylphosphonoacetate (1.1



g, 4.8 mmol, 1 equiv) in 30 mL of cyclohexane was added K₂CO₃ (990 mg, 7.2 mmol, 1.5 equiv). Thirty minutes later, 2,2-dimethoxyacetaldehyde (9.6 mmol, 2 equiv) was added and the solution was stirred for 1 h. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and the mixture was extracted with ether three times. The organic layer was washed with saturated aqueous NH₄Cl, dried over MgSO₄ and filtered. After removing the solvent, the (*E*)-methyl 4,4-dimethoxy-2-butenate was obtained as a yellow liquid (98% yield). This intermediate was dissolved in a 1:1 mixture of water and acetone (180 mL), and treated with the pToluenesulphonic acid (3.10 g, 16.3 mmol). The reaction mixture was refluxed for 2 h and then allowed to reach room temperature before being quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with ether. The organic layer was washed with saturated aqueous NH₄Cl, dried over MgSO₄ and filtered. After removing the solvent, the product was purified by silica gel column chromatography (pentane/ethyl acetate) to give a white solid (24% yield); Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-1), 6.97 (dd, *J* = 15.9, 7.6 Hz, 1H, H-2), 6.72 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-3), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-5), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-6).



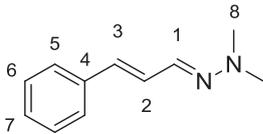
Benzofuran-2-carbaldehyde²¹¹. To a solution of benzofuran (1.00 g, 8.47 mmol) in dry THF (40 mL) cooled at -78 °C was added dropwise n-butyllithium (5.82 mL, 1.6 M in hexane, 9.31 mmol). After 1 hour of stirring at -78 °C, DMF (1.31 mL, 16.96 mmol) was added dropwise. After 2h30 at -78 °C, the reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl solution. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated. Flash chromatography afforded the corresponding aldehyde as a yellow oil (58% yield); Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.85 (s, 1H, H-1), 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.46 (m, 3H), 7.31 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H).

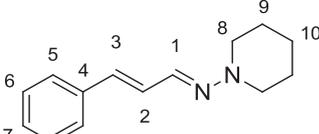
²¹⁰ L.H. Shen, H.S. Mun, J.H. Jeong, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6895.

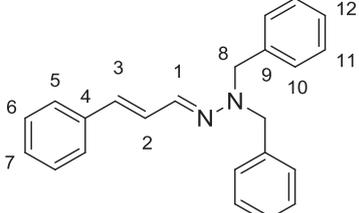
²¹¹ N. Gigant, E. Claveau, P. Bouyssou, I. Gillaizeau, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 844.

XV. Preparation of hydrazones 13

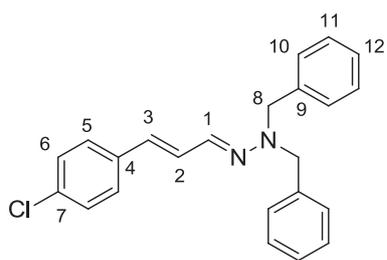
Preparation of α,β -unsaturated hydrazones. General Procedure. The hydrazine (6.5 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of the aldehyde (5 mmol, 1 equiv) in DCM (15 mL). Anhydrous MgSO_4 (2 g, 5 equiv) was added to the mixture and the resulting suspension was stirred overnight at room temperature. After filtration, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, appropriate mixture of cyclohexane/ethyl acetate).

**(E)-1,1-Dimethyl-2-((E)-3-phenylallylidene)hydrazine (13a).** oil (95% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-5), 7.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-6), 7.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-7), 7.19 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-1), 7.07 (dd, $J = 15.7, 8.9$ Hz, 1H, H-2), 6.68 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-3), 2.97 (s, 6H, H-8). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 137.1 (C-4), 134.7 (C-3), 131.3 (C-1), 128.4 (C-5), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 126.0 (C-6), 42.5 (C-8). **MS (EI):** 174.

**(E)-N-((E)-3-Phenylallylidene)piperidin-1-amine (13b).** solid (99 % yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.41 (m, 3H, H_{Ar}), 7.39-7.30 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25 (m, 1H, H-3), 6.98 (dd, $J = 16.0, 8.8$ Hz, 1H, H-2), 6.67 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-1), 3.14 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H, H-8), 1.76 (bq, $J = 5.7$ Hz, 4H, H-9), 1.61 – 1.51 (m, 2H, H-10). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 137.1 (C-4), 137.0 (C-3), 133.0 (C-1), 128.6 (CH_{Ar}), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 126.3 (CH_{Ar}), 52.0 (C-8), 25.0 (C-9), 24.0 (C-10). **MS (EI):** 214. **Mp:** 68 °C

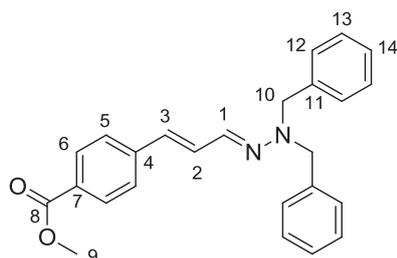
**(E)-1,1-Dibenzyl-2-((E)-3-phenylallylidene)hydrazine (13e).** white solid (89 % yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.26 (m, 9H, H_{Ar}), 7.25-7.12 (m, 6H, H_{Ar}), 7.06 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-1), 6.92 (ddd, $J = 15.8, 8.9, 1.0$ Hz, 1H, H-2), 6.40 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-3), 4.48 (s, 4H, H-8). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 137.4 (C-9), 137.3 (C-4), 134.4 (C-3), 131.3 (C-1), 128.6 (C-11, C-6), 127.7 (C-7), 127.5 (C-10), 127.3 (C-2), 127.2 (C-5), 126.1 (C-12), 57.7 (C-8). **MS (EI):** 326. **Mp:** 105 °C

(E)-1,1-Dibenzyl-2-((E)-3-(4-chlorophenyl)allylidene)hydrazine (13f). solid (93 % yield); $^1\text{H NMR}$ (300



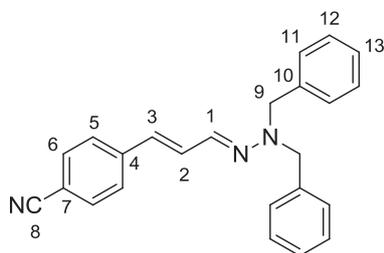
MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.07 (m, 14H, H_{Ar}), 6.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-1), 6.76 (dd, $J = 15.8, 8.9$ Hz, 1H, H-2), 6.21 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-3), 4.37 (s, 4H, H-8). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 137.6 (C-7), 136.2 (C-9), 134.1 (CH), 133.0 (C-4), 130.1 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (C-11), 128.6 (CH), 127.8 (C-10), 127.6 (CH), 127.6 (CH),

58.1 (C-8). **MS** (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$): 361.2. **Mp**: 129 °C



Methyl 4-((1E,3E)-3-(2,2-dibenzylhydrazono)prop-1-en-1-yl)benzoate (13g). solid (89 % yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.49-7.27 (m, 12H, H_{Ar}), 7.19-7.08 (m, 2H), 6.49-6.38 (m, 1H), 4.59 (s, 4H, H-10), 3.91 (s, 1H, H-9). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 166.6 (C-8), 141.9 (C-4), 137.1 (C-11), 133.0 (CH), 130.3 (CH), 129.8 (CH), 129.3 (CH), 128.6 (C-13), 128.2

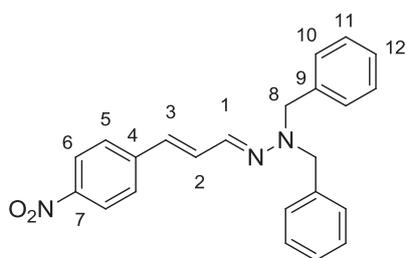
(C-7), 127.3 (C-12), 127.3 (CH), 125.7 (CH), 57.6 (C-10), 51.8 (C-9). **MS** (EI): 384. **Mp**: 108-109 °C



4-((1E,3E)-3-(2,2-Dibenzylhydrazono)prop-1-en-1-yl)benzotrile (13h). oil (70 % yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.30-7.10 (m, 12H), 6.92 (dd, $J = 7.7, 3.3$ Hz, 2H), 6.39-6.06 (m, 1H), 4.44 (s, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 142.1 (C-7), 137.0, 132.4, 132.4, 131.5, 128.8, 128.3, 127.5, 127.4, 126.3, 119.2, 109.8

(C-8), 57.8 (C-9). **MS** (EI): 351

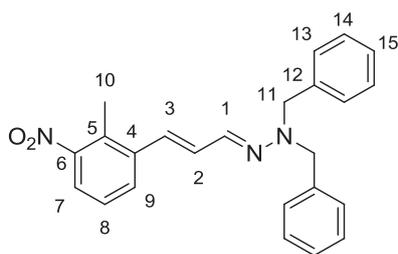
(E)-1,1-Dibenzyl-2-((E)-3-(4-nitrophenyl)allylidene)hydrazine (13i). orange solid (55% yield); $^1\text{H NMR}$



(300 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-6), 7.44 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H-5), 7.39-7.26 (m, 7H, H_{Ar}), 7.25-7.22 (m, 3H, H_{Ar}), 7.15-7.01 (m, 2H, H-1 and H-2), 6.41 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-3), 4.57 (s, 4H, H-8). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 146.2 (C-7), 144.2 (C-4), 136.8 (C-9), 132.4 (C-1), 132.1 (C-3), 128.7 (C-11), 127.7 (C-2),

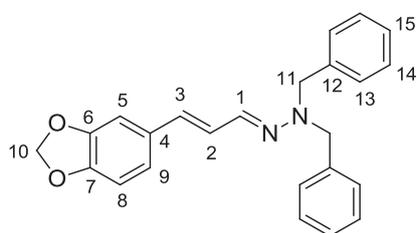
127.4 (C-5), 127.3 (C-10), 126.2 (C-12), 124.1 (C-6), 57.8 (C-8). **MS** (EI): 371. **Mp**: 78-79 °C

(E)-1,1-Dibenzyl-2-((E)-3-(2-methyl-3-nitrophenyl)allylidene)hydrazine (13j). oil (72 % yield); ^1H



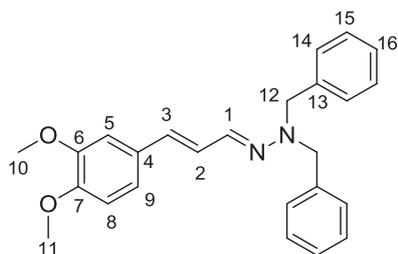
NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91-7.82 (m, 2H, H_{Ar}), 7.49 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-1), 7.28-7.13 (m, 10H, H_{Ar}), 6.95 (m, 2H, H_{Ar} and H-2), 6.46 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, H-3), 4.47 (s, 4H, H-11), 2.24 (s, 3H, H-10). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 145.9 (C-6), 142.9 (C-4), 136.8 (C-12), 136.0 (C-5), 132.9 (C-3), 132.3 (CH), 128.6 (C-14), 127.4 (C-15), 127.3 (C-13), 125.3 (CH), 125.1 (CH), 124.8 (CH), 121.3 (C-7), 57.6 (C-11) 19.9 (C-10). **MS** (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$): 386.2

(E)-2-((E)-3-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)allylidene)-1,1-dibenzylhydrazine (13k). solid (76 % yield); ^1H

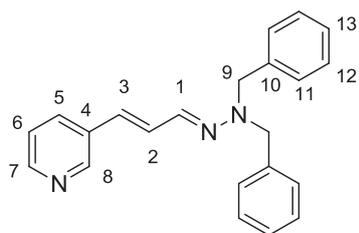


NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.14 (m, 11H, H-Ar), 6.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-1), 6.85 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-5), 6.76-6.61 (m, 2H, H_{Ar} and H-2), 6.26 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-3), 5.87 (s, 2H, H-10), 4.40 (s, 4H, H-11). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 148.3 (C-6), 147.3 (C-7), 137.8 (C-12), 134.9 (CH), 132.2 (C-4), 131.5 (CH), 128.9 (C-14), 127.8 (C-13), 127.5 (C-15), 126.3 (CH), 121.3 (CH), 108.6 (C-8), 105.5 (C-5), 101.3 (C-10), 58.1 (C-11). **MS** (EI): 370. **Mp**: 104-105 °C

(E)-1,1-Dibenzyl-2-((E)-3-(3,4,-dimethoxyphenyl)allylidene)hydrazine (13l). oil (84 % yield); ^1H NMR

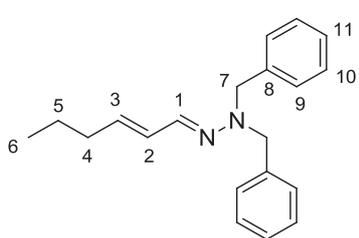


(300 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.14 (m, 10H, H_{Ar}), 7.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-1), 6.88 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.82-6.67 (m, 3H), 6.29 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H-3), 4.40 (s, 4H, H-12), 3.79 (s, 3H, CH_3), 3.78 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 149.4 (C-6), 149.0 (C-7), 137.9 (C-13), 135.3 (CH), 131.7 (CH), 130.8 (C-4), 128.9 (C-15), 127.8 (C-14), 127.5 (C-16), 126.2 (CH), 120.1 (CH), 111.4 (C-8), 108.4 (C-5), 58.2 (C-12), 56.20 (CH_3), 56.05 (CH_3). **MS** (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$): 387.2



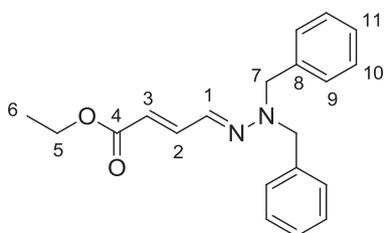
3-((1E,3E)-3-(2,2-Dibenzylhydrazono)prop-1-en-1-yl)pyridine (13m).

solid (quantitative yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-8), 8.38-8.33 (m, 1H, H-7), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-Ar), 7.31 (dd, $J = 9.0, 5.4$ Hz, 4H, H-Ar), 7.27-7.21 (m, 6H, H-Ar), 7.13-6.94 (m, 3H), 6.27 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-3), 4.50 (s, 4H, H-9). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 147.8 (CH-pyr), 147.6 (CH-pyr), 136.8 (C-10), 132.7 (C-4), 132.6 (CH), 131.5 (CH), 129.3 (CH), 128.3 (C-12), 127.0 (C-13), 127.0 (C-11), 126.3 (CH), 123.0 (CH), 57.3 (C-9). **MS (EI):** 327. **Mp:** 72-73 °C



(E)-1,1-Dibenzyl-2-((E)-hex-2-en-1-ylidene)hydrazine (13n).

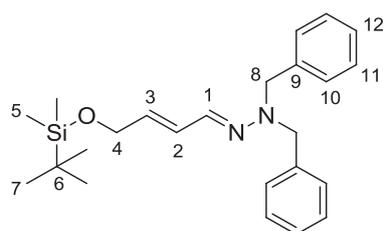
oil (quantitative yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.19 (m, 10H, H-Ar), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-1), 6.38-6.13 (dd, $J = 15.4, 8.8$ Hz, 1H, H-2), 5.66 (dt, $J = 15.4, 7.8$ Hz, 1H, H-3), 4.44 (s, 4H, H-7), 2.12 (q, $J = 7.8, 2\text{H}$, H-4), 1.67-1.27 (m, 2H, CH_2), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-6). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 138.0 (C-8), 136.0 (CH), 135.2 (CH), 129.2 (C-2), 128.6 (C-10), 127.7 (C-9), 127.2 (C-11), 58.0 (C-7), 34.9 (C-4), 22.4 (C-5), 13.9 (C-6). **MS (EI):** 292



Ethyl (2E,4E)-4-(2,2-dibenzylhydrazono)but-2-enoate (13o).

oil (78 % yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (dd, $J = 15.6, 9.3$ Hz, 1H, H-2), 7.36-7.08 (m, 10H, H-Ar), 6.90 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-1), 5.66 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H-3), 4.51 (s, 4H, H-7), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-5), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-6). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 166.7 (C-4), 143.0 (C-1), 136.1 (C-8), 128.7 (C-2), 128.4 (C-10), 127.2 (C-11), 127.0 (C-9), 117.6 (C-3), 59.5 (C-5), 57.2 (C-7), 13.99 (C-6). **MS (EI):** 322

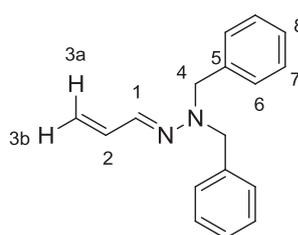
(E)-1,1-Dibenzyl-2-((E)-4-(((tert-butyl)dimethylsilyloxy)but-2-en-1-ylidene)hydrazine (13p). oil (84 %



yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.09 (m, 10H, H_{Ar}), 6.93 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-1), 6.42 (ddd, $J = 15.5, 8.9, 1.5$ Hz, 1H, H-2), 5.61 (dt, $J = 15.5, 5.3$ Hz, 1H, H-3), 4.36 (s, 4H, H-8), 4.18 (dd, $J = 5.3, 1.5$ Hz, 2H, H-4), 0.92 (s, 9H, H-7), 0.07 (s, 6H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 137.5 (C-9), 134.0 (CH), 132.1 (CH), 128.8 (CH),

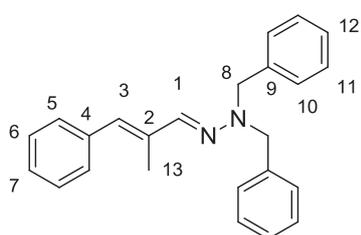
128.4 (C-11), 127.4 (C-10), 127.1 (C-12), 63.4 (C-4), 57.7 (C-8), 26.0 (C-7), 18.3 (C-6), -5.2 (C-5). **MS** (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$): 395.2

The same reaction performed on the corresponding (*Z*)-aldehyde yielded a 80:20 mixture of (*Z*)- and (*E*)-**13p**, data for *Z*-isomer is described. oil (83 % yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.21 (m, 10H), 7.16 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.17 (dd, $J = 11.1, 9.5$ Hz, 1H), 5.71-5.42 (m, 1H), 4.47 (s, 4H, H-8), 4.16 (dd, $J = 6.5, 1.5$ Hz, 2H, H-4), 0.89 (s, 9H, H-7), 0.04 (s, 6H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 137.5, 130.3, 130.1, 128.7, 128.6, 127.6, 127.5, 127.3, 59.8, 58.0, 26.0, -5.12. **MS** (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$): 395.2



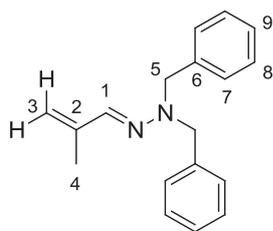
(E)-2-Allylidene-1,1-dibenzylhydrazine (13q). solid (81 % yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (dd, $J = 11.4, 4.3$ Hz, 4H, H_{Ar}), 7.23 (dd, $J = 7.2, 5.3$ Hz, 6H, H_{Ar}), 6.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-1), 6.46 (ddd, $J = 17.5, 10.5, 8.9$ Hz, 1H, H-2), 5.14 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H-3b), 5.09 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, H-3a) 4.42 (s, 4H, H-4). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 137.5 (C-5), 135.7 (C-1),

134.7 (C-2), 128.5 (C-7), 127.5 (C-6), 127.2 (C-8), 116.2 (C-3), 57.6 (C-4). **MS** (EI): 250. **Mp** : 43 °C



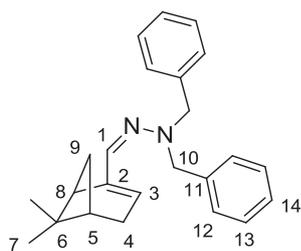
(E)-1,1-Dibenzyl-2-((E)-2-methyl-3-phenylallylidene)hydrazine (13r). solid (88 % yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.27 (m, 15H, H_{Ar}), 7.10 (s, 1H, H-1), 6.32 (s, 1H, H-3), 4.48 (s, 4H, H-8), 2.19 (s, 3H, H-13). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 137.9 (C-1), 137.8 (Cq), 137.8 (Cq), 136.4 (Cq), 130.3 (C-3), 129.0 (CH_{Ar}), 128.5 (C-11), 128.1 (CH_{Ar}),

127.7 (C-10), 127.1 (C-12), 126.3 (C-7), 58.0 (C-8), 13.4 (C-13). **Mp** : 84-85 °C. **MS** (EI): 340

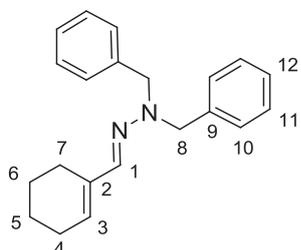


(E)-1,1-Dibenzyl-2-(2-methylallylidene)hydrazine (13s). solid (56 % yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.11 (m, 10H, H_{Ar}), 7.02 (s, 1H, H-1), 5.04 (s, 1H, H-3), 4.84 (s, 1H, H-3), 4.40 (s, 4H, H-5), 1.98 (s, 3H, H-4). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 142.8 (C-2), 137.9 (C-6), 135.8 (C-1), 128.6 (C-8), 127.8 (C-7), 127.2 (C-9), 115.0 (C-3), 57.8 (C-5), 17.9 (C-4). **Mp** : 52 °C. **MS** (EI): 264

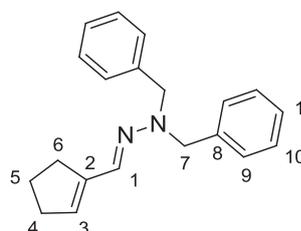
(E)-1,1-Dibenzyl-2-(((1R,5S)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hep-2-en-2-yl)methylene)hydrazine (13t).



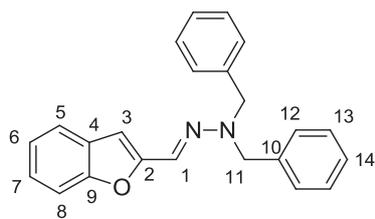
yellow pale oil (90 % yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.26 (m, 10H, H_{Ar}), 7.04 (s, 1H, H-1), 5.49 (s, 1H, H-3), 4.47-4.33 (m, 4H, H-10), 3.15 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.40 (dt, $J = 6.1, 3.0$ Hz, 2H), 2.19 (s, 1H), 1.51 (s, 3H, H-7), 1.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 0.89 (s, 3H, H-7). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 146.5 (C-2), 137.9 (C-11), 135.8 (C-1), 128.3 (C-13), 127.9 (C-12), 127.0 (C-14), 124.1 (C-3), 57.8 (C-10), 41.1 (C-8), 40.2 (C-5), 37.6 (C-6), 31.9 (CH_2), 31.2 (CH_2), 26.3 (C-7), 21.0 (C-7). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -23.3 (C = 0.01 g/cm^3 , CHCl_3). **MS** (EI): 344



(E)-1,1-Dibenzyl-2-(cyclohex-1-en-1-ylmethylene)hydrazine (13u). solid (76 % yield) ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.12 (m, 10H, H_{Ar}), 6.92 (s, 1H, H-1), 5.58 (bt, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-3), 4.32 (s, 4H, H-8), 2.36-2.27 (m, 2H, CH_2), 2.12-2.02 (m, 2H, CH_2), 1.76-1.44 (m, 4H, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 138.3 (C-9), 138.1 (C-1), 136.7 (C-2), 129.5 (C-3), 128.5 (C-11), 127.9 (C-10), 127.1 (C-12), 58.1 (C-8), 25.9 (CH_2), 24.1 (CH_2), 22.9 (CH_2), 22.5 (CH_2). **Mp** : 95-96 °C. **MS** (EI): 304



(E)-1,1-Dibenzyl-2-(cyclopent-1-en-1-ylmethylene)hydrazine (13v). solid (72 % yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.01 (m, 11H, H_{Ar} and H-1), 5.63-5.41 (m, 1H, H-3), 4.28 (s, 4H, H-7), 2.52 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 2H, H-4), 2.39-2.19 (m, 2H, CH_2), 1.96-1.65 (m, 2H, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 142.9 (Cq), 137.8 (Cq), 131.9 (CH), 130.1 (CH), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 57.9 (C-7), 33.0 (CH_2), 31.2 (CH_2), 23.1 (CH_2). **MS** (EI): 290. **Mp** : 108-109 °C



(E)-2-(Benzofuran-2-ylmethylene)-1,1-dibenzylhydrazine (13w).

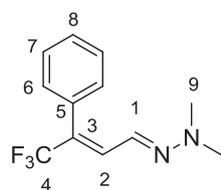
solid (69 % yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (s, 2H, H_{Ar}), 7.29-7.04 (m, 12H, H_{Ar}), 7.03 (s, 1H, H-1), 6.47 (s, 1H, H-3), 4.53 (s, 4H, H-11). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 154.8 (C-9), 154.1 (C-4), 136.9 (C-10), 129.0 (C-2), 128.8 (C-13), 127.6 (C-12), 127.6 (C-14), 124.2 (CH), 123.0 (CH), 121.7 (CH), 120.7 (CH), 111.4 (CH), 103.5 (C-3), 57.9 (C-11). **MS** (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$): 341.2. **Mp** : 95-96 °C

XVI. Preparation of β -trifluoromethylated conjugated hydrazones 14

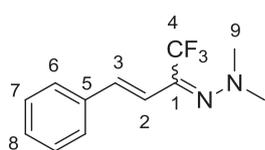
Preparation of β -trifluoromethylated conjugated hydrazone. General procedure. In a glass tube, Togni's reagent (0.6 mmol, 1.2 equiv) and copper chloride (0.05 mmol, 10 mol%) were successively added to a solution of the selected hydrazone (0.5 mmol) in CHCl_3 (3 mL). The reactor was flushed with argon and sealed. The reaction mixture was stirred at room temperature for the adequate time and then washed with aq NaHCO_3 . The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, appropriate mixture of pentane/dichloromethane) to afford the corresponding trifluoromethylhydrazone.

Reaction of *N,N*-dimethylhydrazone 13a: According to the general procedure, the reaction yielded a 2:1 mixture of **14a** ($E/Z = 91:9$; 41% yield) and **15a** (13% yield).

(E)-1,1-Dimethyl-2-((E)-4,4,4-trifluoro-3-phenylbut-2-en-1-ylidene)hydrazine (14a). yellow oil.

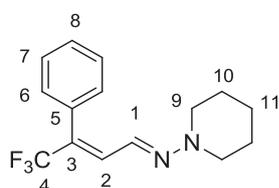


Mixture of E/Z isomers, data given for the major E isomer: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.31 (m, 5H, H_{Ar}), 6.99 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-1), 6.66 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-2), 2.90 (s, 6H, H-9). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 132.8 (C-5), 132.4 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 6.0$ Hz, C-2), 130.0 (C-7), 128.6 (C-1), 128.6 (C-6), 127.1 (C-8), 127.0 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 30.1$ Hz, C-3), 124.4 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 271.8$ Hz, C-4), 42.4 (C-9). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -64.3 (s) **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 243.1104 found 243.1098.



1,1-Dimethyl-2-((E)-1,1,1-trifluoro-4-phenylbut-3-en-2-ylidene)hydrazine (15a). yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-6), 7.44-7.32 (m, 3H, H_{Ar}), 7.04 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, H-3), 6.84 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, H-2), 2.89 (s, 6H, H-9). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 141.1 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 31.5$ Hz, C-1), 136.1, 135.9 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 1.6$ Hz), 129.5, 129.0, 127.3, 121.5 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 275.5$ Hz, C-4), 115.5, 48.0. $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -61.3 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 243.1104 found 243.1111.

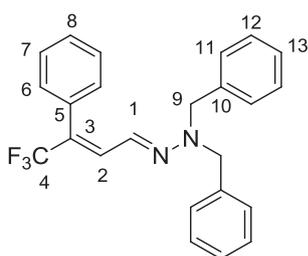
Reaction of piperidinyldiazone **13b**: According to the general procedure, the reaction yielded an inseparable 3:1 mixture of **14b** (*E/Z* = 93:7) and **15b** (53% combined yield).



(E)-N-((E)-4,4,4-trifluoro-3-phenylbut-2-en-1-ylidene)piperidin-1-amine (14b). Yellow oil. Selected data for the major *E* isomer compound: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.19 (m, 6H), 6.96-6.87 (m, 1H), 2.98 (m, 4H), 1.74-1.33 (m, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 132.5 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 5.8$ Hz), 130.0, 129.5, 129.1, 128.7, 128.6, 127.0 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 30.0$ Hz, C-3), 124.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.0$ Hz, C-4), 51.4, 25.0, 23.9. $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -65.6 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 283.1417 found 283.1413.

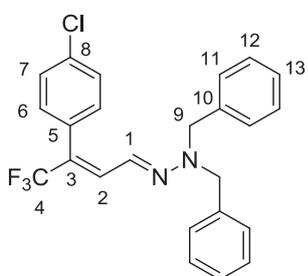
Reaction of *N,N*-dibenzylhydrazone **13e**: According to the general procedure, the reaction yielded a 11:1 mixture of **14e** (*E/Z* = 96:4) and **15e** (73% combined yield as determined by $^{19}\text{F NMR}$).

(E)-1,1-Dibenzyl-2-((E)-4,4,4-trifluoro-3-phenylbut-2-en-1-ylidene)hydrazine (14e). yellow oil



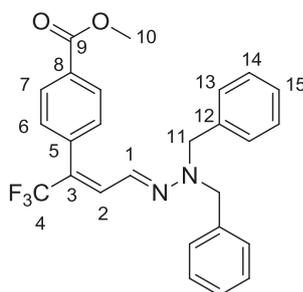
obtained in 63% yield as a mixture of *E/Z* isomers, data given for the major *E* isomer: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.25 (m, 8H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.16-7.11 (m, 4H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 6.71 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.49 (s, 4H, H-9). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 136.7 (C-5), 132.1 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 6.0$ Hz, C-2), 129.6 (C-10), 128.9 (C-12), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (C-13), 127.5 (C-11), 127.1 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 30.0$ Hz, C-3), 124.3 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 272.0$ Hz, C-4), 58.2 (C-9). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ - 65.0 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 395.1730 found 395.1722.

(E)-1,1-Dibenzyl-2-((E)-3-(4-chlorophenyl)4,4,4-trifluorobut-2-en-1-ylidene)hydrazine (14f). yellow



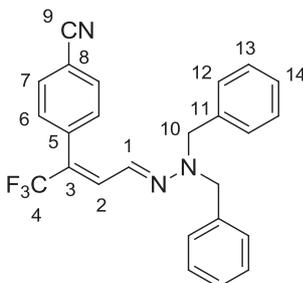
oil obtained in 53% yield as a mixture of *E/Z* isomers, data given for the major *E* isomer: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.17 (m, 6H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.05-6.98 (m, 6H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 6.86 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-1), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 6.49 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-2), 4.38 (s, 4H, H-9). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 136.6 (C-5), 134.2 (C-8), 132.6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 5.9$ Hz, C-2), 131.0 (C-10), 130.8 (C-7), 128.9 (C-12), 128.7 (C-6), 128.3 (C-1), 127.7 (C-13), 127.4 (C-11), 126.0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30.3$ Hz, C-3), 124.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.2$ Hz, C-4), 58.5 (C-9). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -65.1 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 429.1340 found 429.1340.

Methyl 4-((2E,4E)-4-(2,2-dibenzylhydrazono)-1,1,1-trifluorobut-2-en-2-yl)benzoate (14g). yellow oil



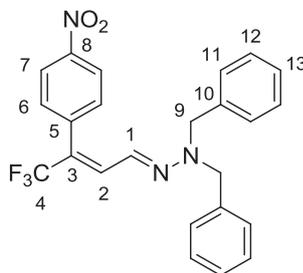
obtained in 60% yield as a mixture of *E/Z* isomers, data given for the major *E* isomer: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.18 (m, 8H, H_{Ar}), 7.06-6.84 (m, 6H, H_{Ar}), 6.50 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.37 (s, 4H, H_{11}), 3.83 (s, 3H, H_{10}). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 166.7 (C-9), 137.2 (C-5), 136.5 (C-12), 133.0 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 5.9$ Hz, C-2), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.6 (CH), 128.9 (C-14), 127.9 (CH), 127.7 (C-15), 127.4 (C-13), 125.9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30.3$ Hz, C-3), 124.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 271.6$ Hz, C-4), 58.4 (C-11), 52.3 (C-10). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -64.6 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 440.1580 found 440.1568.

4-((2E,4E)-4-(2,2-Dibenzylhydrazono)-1,1,1-trifluorobut-2-en-2-yl)benzonitrile (14h). yellow oil

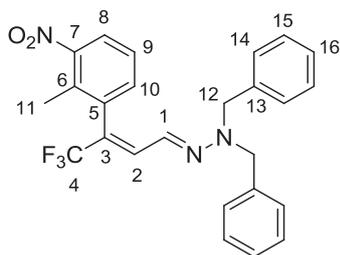


obtained in 52% yield as a mixture of *E/Z* isomers, data given for the major *E* isomer: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.36 (m, 2H, H_{Ar}), 7.37-7.29 (m, 6H, H_{Ar}), 7.14-7.09 (m, 4H, H_{Ar}), 7.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.01 (d, $J = 9.5$, 1H, H_{-1}), 6.49 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_{-2}), 4.51 (s, 4H, H_{-10}). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 137.4 (C-5), 136.4 (C-11), 133.6 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 5.9$ Hz, C-2), 132.2 (CH), 130.3 (CH), 129.0 (C-12), 127.8 (CH), 127.3 (C-11), 124.7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30.8$ Hz, C-3), 123.9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.8$ Hz, C-4), 118.6 (C-9), 111.8 (C-8), 58.5 (C-9). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -64.5 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 420.1682 found 420.1688.

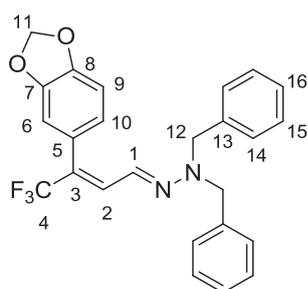
(E)-1,1-Dibenzyl-2-((E)-4,4,4-trifluoro-3-(4-nitrophenyl)but-2-en-1-ylidene)hydrazine (14i).



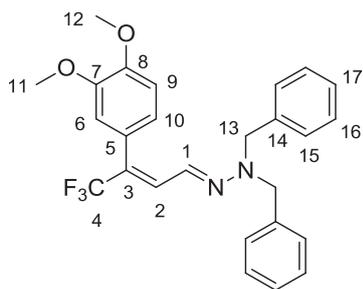
An inseparable mixture of regioisomers **14i** and **15i** was obtained according to the general procedure (60% combined yield, yellow oil). Selected data for **14i** deduced from crude NMR: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{-7}), 7.45-7.28 (m, 7H, H_{Ar}), 7.19-7.07 (m, 6, H_{Ar}), 6.54 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_{-2}), 4.55 (s, 4H, H_{-9}). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 147.3 (C-8), 139.3 (C-5), 136.3 (C-10), 134.0 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 5.8$ Hz, C-2), 130.6 (C-6), 129.0 (C-12), 127.9 (C-13), 127.2 (C-11), 127.2 (C-1), 124.4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30.8$ Hz, C-3), 123.6 (C-7), 121.2 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 263.6$ Hz, C-4), 58.6 (C-9). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -64.4 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 440.1580 found 440.1568.



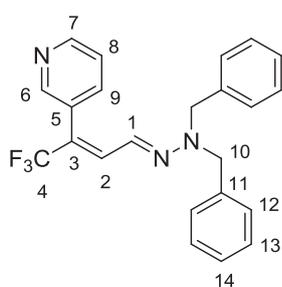
(E)-1,1-Dibenzyl-2-((E)-4,4,4-trifluoro-3-(2-methyl-3-nitrophenyl)but-2-en-1-ylidene)hydrazine (14j). yellow oil obtained in 50% yield as a mixture of *E/Z* isomers, data given for the major *E* isomer: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (dd, $J = 7.3, 2.2$ Hz, 1H, H-9), 7.68-7.13 (m, 9H, H- $_{Ar}$), 7.09-7.04 (m, 4H, H- $_{Ar}$), 6.15 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-2), 4.48 (AB, 4H, H-12), 2.02 (s, 3H, H-11). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 150.6 (C-7), 136.1 (Cq), 135.0 (Cq), 134.7 (C- $_{Ar}$), 134.1 (q, $^3J_{C-F} = 5.6$ Hz, C-2), 133.1 (C- $_{Ar}$), 128.9 (C-15), 127.8 (C-16), 127.2 (C-14), 126.9 (C- $_{Ar}$), 126.5 (C- $_{Ar}$), 124.7 (C- $_{Ar}$), 123.8 (q, $^1J_{C-F} = 270.8$ Hz, C-4), 123.8 (q, $^2J_{C-F} = 31.3$ Hz, C-3), 58.7 (C-12), 15.8 (C-11). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -66.2 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 454.1737 found 454.1725.



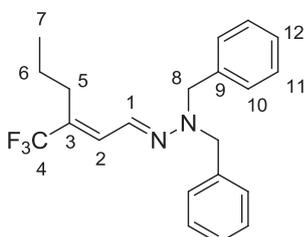
(E)-2-((E)-3-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)4,4,4-trifluorobut-2-en-1-ylidene)-1,1-dibenzylhydrazine (14k). yellow oil obtained in 47% yield as a mixture of *E/Z* isomers, data given for the major *E* isomer: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.14 (m, 6H, H- $_{Ar}$), 7.09-7.00 (m, 4H, H- $_{Ar}$), 6.83 (dd, $J = 9.3, 1.5$ Hz, 1H, H-10), 6.61 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-9), 6.49 (s, 1H, H-6), 6.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-1), 6.30 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, H-2), 5.87 (s, 2H, H-11), 4.38 (s, 4H, H-12). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 147.6 (C-7/C-8), 147.5 (C-7/C-8), 136.7 (C-13), 132.2 (q, $^3J_{C-F} = 5.9$ Hz, C-2), 128.8 (C-15), 128.8 (C-1), 127.6 (C-16), 127.5 (C-14), 126.9 (q, $^2J_{C-F} = 30.1$ Hz, C-3), 125.8 (C-5), 124.2 (q, $^1J_{C-F} = 272.2$ Hz, C-4), 123.9 (C-10), 109.8 (C-9), 108.3 (C-6), 101.2 (C-11), 58.2 (C-12). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -65.4 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 439.1628 found 439.1616.



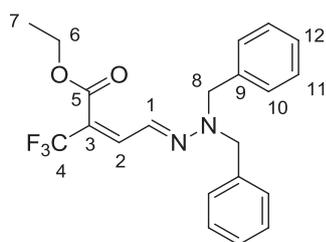
(E)-1,1-Dibenzyl-2-((E)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)4,4-trifluorobut-2-en-1-ylidene)hydrazine (14l). yellow oil obtained in 51% yield as a mixture of *E/Z* isomers, data given for the major *E* isomer: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.23 (m, 6H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.16-7.05 (m, 4H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 6.93 (dd, $J = 9.4, 1.4$ Hz, 1H, H-10), 6.70 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-9), 6.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-1), 6.59 (s, 1H, H-6), 6.50 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H, H-2), 4.45 (s, 4H, H-13), 3.87 (s, 3H, H-12/H-11), 3.67 (s, 3H, H-12/H-11). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 148.9 (C-8/C-7), 148.7 (C-8/C-7), 136.8 (C-14), 132.0 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 5.9$ Hz, C-2), 128.8 (C-16), 128.8 (C-1), 127.6 (C-17), 127.5 (C-15), 127.3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30.0$ Hz, C-3), 124.8 (C-5), 124.3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.2$ Hz, C-4), 122.6 (C-10), 112.3 (C-9), 110.9 (C-6), 58.2 (C-13), 55.9 (CH_3), 55.8 (CH_3). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -65.4 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 455.1941 found 455.1944.



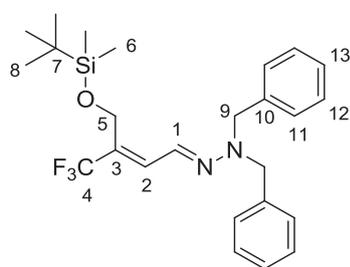
3-((2E,4E)-4-(2,2-Dibenzylhydrazono)-1,1,1-trifluorobut-2-en-2-yl)pyridine (14m). yellow oil obtained in 45% yield as a mixture of *E/Z* isomers, data given for the major *E* isomer: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H, $\text{H}_{\text{-Pyr}}$), 8.39 (s, 1H, $\text{H}_{\text{-Pyr}}$), 7.40-7.18 (m, 7H, $\text{H}_{\text{-Pyr}}$ and $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 7.08 (m, 6H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$ and H-1), 6.58 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-2), 4.47 (s, 4H, H-10). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 150.2 (C-6), 149.3 (C-7), 137.2 (C-5), 136.3 (C-1), 133.9 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 5.9$ Hz, C-2), 128.9 (C-13), 127.8 (CH), 127.7 (C-14), 127.6 (CH), 127.4 (C-12), 127.0 (CH), 124.0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.3$ Hz, C-4), 123.3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30.8$ Hz, C-3), 58.3 (C-10). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -65.1 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 396.1682 found 396.1673.



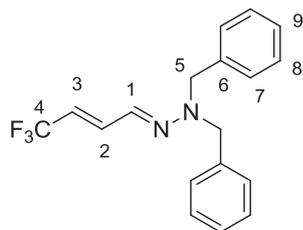
(E)-1,1-Dibenzyl-2-((E)-3-(trifluoromethyl)hex-2-en-1-ylidene)hydrazine (14n). yellow oil obtained in 50% yield as a mixture of *E/Z* isomers, data given for the major *E* isomer: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.12 (m, 10H, $\text{H}_{\text{-Ar}}$), 6.91 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-1), 6.67 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-2), 4.55 (s, 4H, H-8), 2.08-1.88 (m, 2H, H-5), 1.31-1.09 (m, 2H, H-6), 0.65 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-7). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 136.8 (C-9), 130.0 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 5.8$ Hz, C-2), 128.9 (C-11), 128.8 (C-1), 128.7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30.3$ Hz, C-3), 127.7 (C-12), 127.5 (C-10), 125.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.3$ Hz, C-4), 58.6 (C-8), 28.1 (C-6), 22.6 (C-5), 13.9 (C-7). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -67.7 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 361.1886 found 361.1880.



Ethyl (2E,4E)-4-(2,2-dibenzylhydrazono)-2-(trifluoromethyl)but-2-enoate (14o). yellow oil obtained in 43% yield as a mixture of *E/Z* isomers, data given for the major *E* isomer: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-2), 7.42-7.27 (m, 8H, H_{Ar}), 7.24-7.16 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Ar}} + \text{H-1}$ and H-2), 4.69 (s, 4H, H-8), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-6), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-7). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 163.2 (C-5), 145.1 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 5.8$ Hz, C-2), 135.4 (C-9), 129.0 (C-11), 128.0 (C-12), 127.6 (C-10), 127.3 (C-1), 123.6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 271.3$ Hz, C-4), 113.7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30.3$ Hz, C-3), 60.8 (C-6), 58.0 (C-8), 14.1 (C-7). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -63.5 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$, 100 %]: 413.1447 found 413.1441.

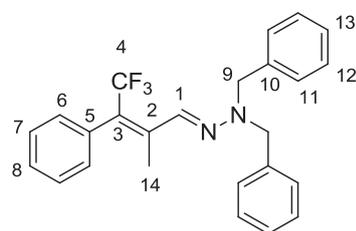


(E)-1,1-Dibenzyl-2-(((E)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4,4,4-trifluorobut-2-en-1-ylidene)hydrazine (14p). yellow oil obtained in 55% yield as a mixture of *E/Z* isomers, data given for the major *E* isomer: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.13 (m, 11H, $\text{H}_{\text{Ar}} + \text{H-1}$), 6.83 (dd, $J = 9.3, 1.4$ Hz, 1H), 4.56 (s, 4H, H-9), 4.16 (s, 2H, H-5), 0.83 (s, 9H, H-8), 0.03 (s, 6H, H-6). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 136.5 (C-10), 133.5 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 6.2$ Hz, C-2), 128.9 (C-12), 127.7 (C-13), 127.5 (C-11), 126.5 (C-1), 124.8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 28.1$ Hz, C-3), 124.8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 273.2$ Hz, C-4), 57.6 (C-9), 56.8 (C-5), 25.9 (C-8), 18.4 (C-7), -5.5 (C-6). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -66.5 (s). Selected data for the minor *Z* isomer (characteristic signals): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.13 (m, 11H, $\text{H}_{\text{Ar}} + \text{H-1}$), 6.66 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.54 (s, 4H, H-9), 4.27 (s, 2H, H-5), 0.94 (s, 9H, H-8), 0.11 (s, 6H, H-6). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 136.8 (C-10), 133.3 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz, C-2), 128.8 (C-12), 127.6 (C-13), 57.9 (C-9), 56.8 (C-5), 26.0 (C-8), 18.5 (C-7), -5.3 (C-6). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -60.6 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_2\text{OSi}$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 463.2387 found 463.2379.



(E)-1,1-Dibenzyl-2-((E)-4,4,4-trifluorobut-2-en-1-ylidene)hydrazine (14q).

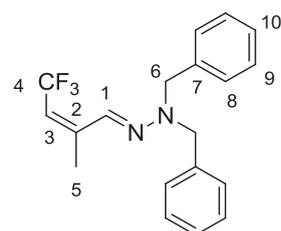
white solid obtained in 67% yield as a mixture of *E/Z* isomers, data given for the major *E* isomer: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.24 (m, 6H, H_{Ar}), 7.22-7.16 (m, 4H, H_{Ar}), 6.96-6.87 (m, 1H, H-1), 6.83 (dd, $J = 13.7, 5.4$ Hz, 1H, H-2), 5.50 (dq, $J = 13.7, 7.0$ Hz, 1H, H-3), 4.54 (s, 4H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 136.7 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 6.8$ Hz, C-2), 136.6 (C-6), 128.9 (C-8), 128.1 (C-1), 127.7 (C-9), 127.5 (C-7), 124.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270.3$ Hz, C-4), 115.5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33.9$ Hz, C-3), 57.8 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -63.8 (d, $J = 7.0$ Hz). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 319.1417 found 319.1414. **Mp** : 54 °C



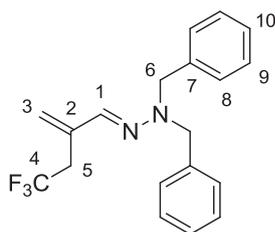
(E)-1,1-Dibenzyl-2-((Z)-4,4,4-trifluoro-2-methyl-3-phenylbut-2-en-1-ylidene)hydrazine (14r).

yellow oil obtained in 27% yield as a pure sample of *Z* isomer: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.11 (m, 7H, H_{Ar}), 7.09-7.00 (m, 2H, H_{Ar}), 6.98-6.88 (m, 4H, H_{Ar}), 6.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.46 (s, 1H, H-1), 4.25 (s, 4H, H-9), 2.17 (q, $J = 2.6$ Hz, 3H, H-14). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 141.4 (q, $J^3_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz, C-5), 137.1 (C-10), 134.4 (q, $J^4_{\text{C-F}} = 2.0$ Hz,), 131.8, 130.2, 128.7 (C-12), 128.3, 127.5, 127.5 (C-11), 127.4 (C-13), 127.0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 29.8$ Hz, C-3), 124.8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 273.7$ Hz, C-4), 58.5 (C-9), 13.6 (q, $J^4_{\text{C-F}} = 2.0$ Hz, C-14). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -56.4 (q, $J = 2.6$ Hz). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 409.1886 found 409.1877.

(E)-1,1-Dibenzyl-2-((Z)-4,4,4-trifluoro-2-methylbut-2-en-1-ylidene)hydrazine (14s).

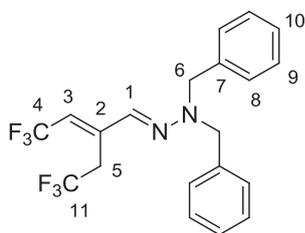


obtained in 56% yield as a mixture of *E/Z* isomers, data given for the major *Z* isomer: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.21 (m, 5H, H_{Ar}), 7.15-7.10 (m, 5H, H_{Ar}), 6.69 (s, 1H, H-1), 5.26 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-3), 4.41 (s, 4H, H-6), 2.04-2.01 (m, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 146.5 (q, $J^3_{\text{C-F}} = 5.6$ Hz, C-2), 137.0 (C-7), 131.6 (C-1), 128.8 (C-9), 127.8 (C-10), 127.6 (C-8), 124.5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269.7$ Hz, C-4), 115.4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33.7$ Hz, C-3), 57.9 (C-6), 12.7 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -57.1 (dq, $J = 8.9$ Hz, 2.1 Hz). Selected data for the minor *E* isomer (characteristic signals): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (t, $J = 1.5$ Hz, 3H, H_{Ar}), 7.21-7.15 (m, 9H, H_{Ar}), 5.35-5.28 (m, 1H, H-3), 4.43 (s, 4H, H-6), 1.95-1.92 (m, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 145.1 (q, $J^3_{\text{C-F}} = 5.4$ Hz, C-2), 137.0 (C-7), 131.6 (C-1), 128.8 (C-9), 127.6 (C-10), 127.6 (C-8), 125.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 271.3$ Hz, C-4), 112.9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33.9$ Hz, C-3), 58.1 (C-6), 19.2 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -56.2 (dq, $J = 9.2$ Hz, 2.1 Hz). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 333.1573 found 333.1576.



(E)-1,1-Dibenzyl-2-(4,4,4-trifluoro-2-methylenbutylidene)hydrazine (14s').

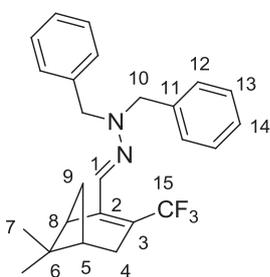
yellow oil (15% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.12 (m, 10H, H_{Ar}), 6.91 (s, 1H, H-1), 5.26 (s, 1H, H-3), 5.10 (s, 1H, H-3), 4.43 (s, 4H, H-6), 3.25 (q, $J = 11.1$ Hz, 2H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 137.5 (C-7), 136.1 (d, $J^3_{\text{C-F}} = 2.7$ Hz, C-2), 132.7 (C-1), 128.7 (C-9), 127.7 (C-8), 127.4 (C-10), 126.4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 276.8$ Hz, C-4), 118.3 (C-3), 57.9 (C-6), 34.2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 29.7$ Hz, C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -65.4 (t, $J = 11.1$ Hz). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 333.1573 found 333.1579.



(E)-1,1-Dibenzyl-2-((E)-4,4,4-trifluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)but-2-en-1-ylidene)hydrazine (14s'').

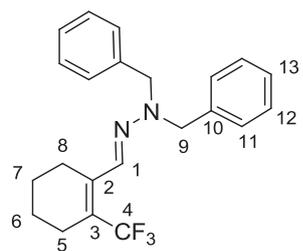
Formed as a by-product in 10% yield ($^{19}\text{F NMR}$). The product could not be obtained in pure form; its stereochemistry was tentatively assigned on the basis of uncompleted spectroscopic data. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.19 (m, 11H, H_{Ar} and H-1), 5.59 (q, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-3), 4.60 (s, 4H, H-6), 3.38 (q, $J = 10.6$ Hz, 2H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 138.2-137.9 (m, C-2), 136.3 (C-7), 128.9 (C-9), 127.8 (C-8), 127.6 (C-10), 125.9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 271.8$ Hz), 125.1 (C-1), 123.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 271.8$ Hz), 116.2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34.8$ Hz, C-3), 58.2 (C-6), 34.8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30.4$ Hz, C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -56.2 (d, $J = 8.9$ Hz), -64.2 (t, $J = 10.6$ Hz). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 401.1447 found 401.1446.

(E)-1,1-Dibenzyl-2-(((1R,5R)-6,6-dimethyl-3-(trifluoromethyl)bicyclo[3.1.1]hep-2-en-2-yl)methylene)hydrazine (14t).



yellow solid (87 % yield); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.04 (m, 11H, H_{Ar} and H-1), 4.47 (s, 4H, H-10), 3.39 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-4), 2.58-2.35 (m, 3H, H-9), 2.27-2.13 (m, 1H, H-4), 1.35 (s, 3H, H-7), 1.12 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 0.79 (s, 3H, H-7). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 149.2 (q, $J^3_{\text{C-F}} = 3.9$ Hz, C-2), 137.2 (C-11), 128.8 (C-1), 128.7 (C-13), 127.9 (C-12), 127.5 (C-14), 125.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 271.3$ Hz, C-15), 117.8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 29.9$ Hz, C-3), 58.1 (C-10), 40.1 (C-8), 39.7 (C-5), 37.5 (C-6), 31.0 (q, $J^3_{\text{C-F}} = 2.7$ Hz, C-4), 30.0 (d, $J^5_{\text{C-F}} = 1.5$ Hz, C-9), 26.2 (C-7), 20.5 (C-7). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -59.4 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 413.2199 found 413.2208. **Mp** : 52 °C. $[\alpha]_{\text{D}}$ (20°C): -150 (C = 0.01 g/cm^{-3} , CHCl_3)

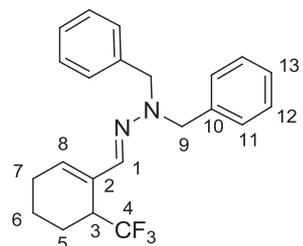
(E)-1,1-Dibenzyl-2-((2-(trifluoromethyl)cyclohex-1-en-1-yl)methylene)hydrazine (14u). yellow oil (50% yield); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.21 (m, 11H, H_{Ar} and H-1),



4.47 (s, 4H, H-9), 2.52 (bs, 2H, H-5), 2.20 (bs, 2H, H-8), 1.62 (bd, $J = 2.5$ Hz, 4H, H-6 and H-7). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 139.7 (bd, $J^3_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz, C-2), 137.4 (C-10), 128.7 (C-12), 127.8 (C-11), 127.5 (C-13), 125.0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275.4$ Hz, C-4), 123.3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 28.0$ Hz, C-3), 58.2 (C-9), 25.2 (C-8), 25.0 (q, $J^3_{\text{C-F}} = 3.1$ Hz, C-5), 22.2 (C-7), 21.7 (C-6). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -59.4 (s). **HRMS** (ESI):

Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 373.1886 found 373.1886.

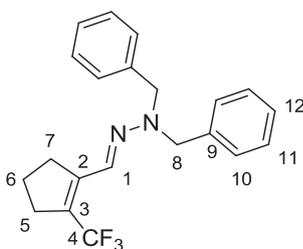
(E)-1,1-Dibenzyl-2-((6-(trifluoromethyl)cyclohex-1-en-1-yl)methylene)hydrazine (14u'). yellow oil



(10% yield); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.05 (m, 10H), 6.81 (s, 1H), 5.78 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.32 (s, 4H, H-9), 3.69-3.43 (m, 1H), 2.26-1.94 (m, 3H), 1.83-1.36 (m, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 137.9, 134.2, 132.8, 130.3, 128.6, 127.8, 127.1, 58.0, 35.72 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 27.3$ Hz), 24.6, 22.2, 17.7. $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -65.0 (d, $J = 9.6$ Hz). **HRMS** (ESI):

Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 373.1886 found 373.1875.

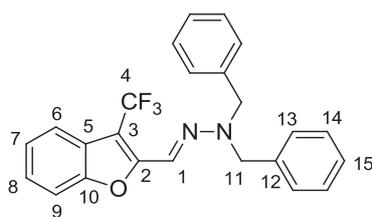
(E)-1,1-Dibenzyl-2-((2-(trifluoromethyl)cyclopent-1-en-1-yl)methylene)hydrazine (14v). yellow oil (65



% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.18 (m, 11H, H_{Ar} and H-1), 4.48 (s, 4H, H-8), 2.81 (bs, 2H, H-5), 2.70-2.53 (m, 2H, H-7), 1.95-1.82 (m, 2H, H-6). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 145.0 (q, $J = 3.6$ Hz, C-2), 137.2 (C-9), 128.7 (C-11), 127.8 (C-10), 127.5 (C-12), 126.4 (bd, $J^3_{\text{C-F}} = 1.3$ Hz, C-1), 124.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270.8$ Hz, C-4) 123.9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31.7$ Hz, C-3), 58.0 (C-8), 33.8 (C-7), 32.8 (q, $J^3_{\text{C-F}} = 1.7$ Hz, C-5), 21.6 (C-6). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -60.7 (s). **HRMS** (ESI):

Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 359.1730 found 359.1739.

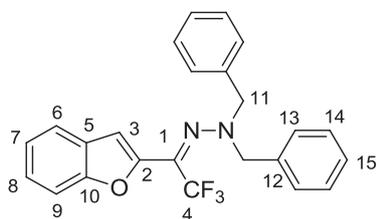
(E)-1,1-Dibenzyl-2-((3-(trifluoromethyl)benzofuran-2-yl)methylene)hydrazine (14w). yellow oil (24%



yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (m, 2H, H_{Ar}), 7.38-7.22 (m, 13H, H_{Ar}), 4.68 (s, 4H, H-11). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 153.7 (C-10), 152.7 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 4.0$ Hz, C-1), 136.1 (C-12), 129.0 (C-14), 128.9 (CH), 127.9 (C-15), 127.7 (C-13), 125.4 (CH), 124.0 (CH), 123.5 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 267.6$ Hz, C-4), 119.8 (CH), 118.0 (C-6), 111.7 (C-9),

106.3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 37.1$ Hz, C-3), 58.2 (C-11). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -57.1 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 409.1522 found 409.1518.

2-(1-(Benzofuran-2-yl)-2,2,2-trifluoroethylidene)-1,1-dibenzylhydrazine (15w). yellow oil (17%

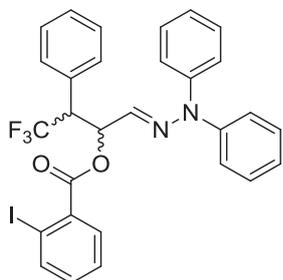


yield); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (dt, 1H, $J = 7.7, 1.5$ Hz, H_{Ar}), 7.36 -7.25 (m, 8H, H_{Ar}), 7.25 -7.17 (m, 1H, H_{Ar}), 7.17-7.11 (m, 4H, H_{Ar}), 6.63 (s, 1H, H-3), 4.46 (s, 4H, H-11). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 154.7 (C-10), 144.4, 136.1, 128.7 (C-14), 127.8 (C-13), 127.7 (C-15), 127.7, 125.5, 123.3, 122.3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 273.4$ Hz, C-4), 121.6,

116.0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35.5$ Hz, C-1), 111.5, 110.0 (C-3), 58.9 (C-11). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -66.3 (s). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 409.1522 found 409.1523.

XVII. Preparation of oxytrifluoromethylated hydrazone 16x

The title compound was prepared according to the general procedure for the preparation of β -trifluoromethylated conjugated hydrazones. Chromatographical purification on silica gel afforded a pure sample of inseparable mixture of diastereoisomers for characterization.



(E)-1-(2,2-Dibenzylhydrazono)-4,4,4-trifluoro-3-phenylbutan-2-yl 2-iodobenzoate (16x). (66% yield $^{19}\text{F NMR}$). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.46-7.26 (m, 21H), 7.21-7.02 (m, 10H), 6.92-6.85 (m, 4H), 6.49-6.23 (m, 4H), 4.03 (m, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -66.0 (dd, $J = 9.1$

Hz), -66.0 (dd, $J = 9.4$ Hz). **HRMS** (ESI): Calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{IN}_2\text{NaO}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 637.0570 found 637.0567.

Experimental section for the difluoroalkylation of aldehyde-derived hydrazones (Chapter 6)

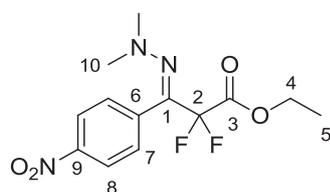
Preparation of hydrazones 19

Preparation of difluoropropanoate hydrazones.

General Procedure A (Pd catalysis). In a glass tube, the selected hydrazone (0.5 mmol), dry potassium acetate (98.2 mg, 1.0 mmol) and ethyl 2-bromo-2,2-difluoroacetate (128 μ L, 1.0 mmol) were successively added to a suspension of Pd₂dba₃ (11.5 mg, 2.5 mol%) and ^tBuXantPhos (12.5 mg, 5 mol%) in dioxane (1.5 mL). The reactor was flushed with argon and sealed. The reaction mixture was then stirred at 80°C for the appropriate time. Then the reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, appropriate mixture of pentane/ethyl acetate) to afford the corresponding difluoropropanoate hydrazone.

General Procedure B (Cu catalysis). In a glass tube, the selected hydrazone (0.5 mmol), dry potassium carbonate (138.2 mg, 1.0 mmol) and ethyl 2-bromo-2,2-difluoroacetate (128 μ L, 1.0 mmol) were successively added to a suspension of CuCl (5 mg, 10 mol%) and phenanthroline (9 mg, 10 mol%) in CH₃CN (3 mL). The reactor was flushed with argon and sealed. The reaction mixture was then stirred at 80°C for the appropriate time. Then the reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, appropriate mixture of pentane/ethyl acetate) to afford the corresponding difluoropropanoate hydrazone.

Ethyl (E)-3-(2,2-dimethylhydrazono)-2,2-difluoro-3-(4-nitrophenyl)propanoate (19a): yellow solid;

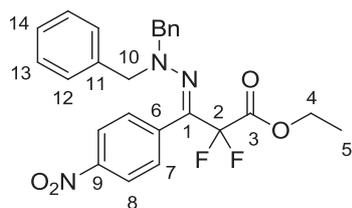


76% yield according to the general procedure A, 74% yield according to the general procedure B. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, J = 8.8 Hz,

2H, H-8), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-7), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-4), 2.76 (s, 6H, H-10), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-5). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ

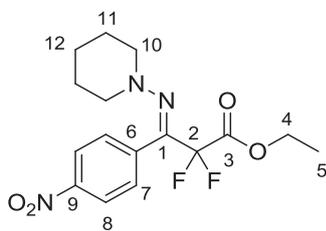
163.8 (t, ² J_{C-F} = 31.7 Hz, C-3), 148.0 (C-9), 138.9 (C-6), 131.0 (C-8), 129.5 (t, ² J_{C-F} = 32.6 Hz, C-1), 123.2 (C-7), 115.1 (t, ¹ J_{C-F} = 247.6 Hz, C-2), 62.8 (C-4), 47.1 (C-10), 14.2 (C-5). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -100.0 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for C₁₃H₁₆F₂N₃O₄ [M+H⁺, 100 %]: 316.1103, found 316.1100. **Mp:** 100-101 °C.

Ethyl (E)-3-(2,2-dibenzylhydrazono)-2,2-difluoro-3-(4-nitrophenyl)propanoate (19b): yellow oil; 45%



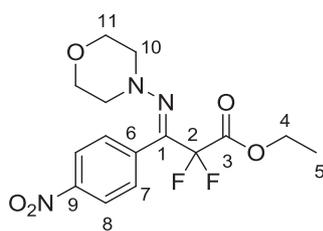
yield according to the general procedure A, 60% yield according to the general procedure B. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00-7.93 (m, 2H, H-8), 7.36-7.21 (m, 8H, H_{Ar}), 7.05-6.93 (m, 4H, H_{Ar}), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4), 4.29 (s, 4H, H-10), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 163.8 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 31.8$ Hz, C-3), 147.9 (C-9), 137.9 (C-6), 136.0, 131.0, 130.0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 33.3$ Hz, C-1), 128.8, 127.8, 127.3, 122.6, 114.9 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 248.2$ Hz, C-2), 62.9 (C-4), 60.0 (C-10), 14.2 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -100.1 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 468.1729, found 468.1719.

Ethyl (E)-2,2-difluoro-3-(4-nitrophenyl)-3-(piperidin-1-ylimino)propanoate (19d): yellow oil; 89%

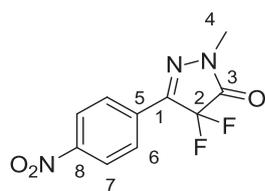


yield according to the general procedure A, 71% yield according to the general procedure B. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-8), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-7), 4.37 (q, $J = 7.1$, 2H, H-4), 2.93 (m, 4H, H-10), 1.45 (m, 6H, H-11 and H-12), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 163.6 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 31.6$ Hz, C-3), 148.1 (C-9), 138.9, 133.0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 32.3$ Hz, C-1), 130.1, 123.7, 114.8 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 248.8$ Hz, C-2), 62.8 (C-4), 55.2, 24.8, 23.7, 14.2 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -100.7 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 356.1416, found 356.1411.

Ethyl (E)-2,2-difluoro-3-(morpholinoimino)-3-(4-nitrophenyl)propanoate (19e): yellow oil; 67% yield

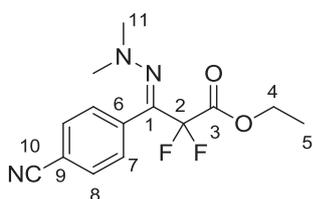


according to the general procedure A, 35% yield according to the general procedure B. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3CN) δ 8.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-8), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-9), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4), 3.63 – 3.47 (m, 4H), 3.11 – 2.90 (m, 4H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3CN) δ 163.9 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 31.5$ Hz, C-3), 149.5 (C-9), 138.9 (C-6), 136.2 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 32.0$ Hz, C-1), 131.3, 124.7, 115.4 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 248.0$ Hz, C-2), 66.4, 63.9, 55.1 (C-10), 14.3 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -101.9 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 358.1209, found 358.1211



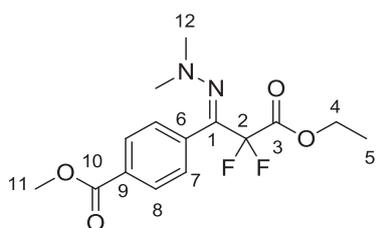
4,4-Difluoro-1-methyl-3-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-5(4H)-one (19f): yellow oil; 35% yield according to the general procedure A, 24% yield according to the general procedure B. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, H-7), 8.02 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, H-6), 3.48 (s, 3H, H-4). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 161.0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 29.1$ Hz, C-3), 149.4 (C-8), 147.1 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 21.4$ Hz, C-1), 132.1 (C-5), 127.2 (C-7), 124.5 (C-6), 109.4 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 258.7$ Hz, C-2), 32.5 (C-4). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -119.9 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 256.0528, found 256.0535.

Ethyl (E)-3-(4-cyanophenyl)-3-(2,2-dimethylhydrazono)-2,2-difluoropropanoate (19g): colorless oil;



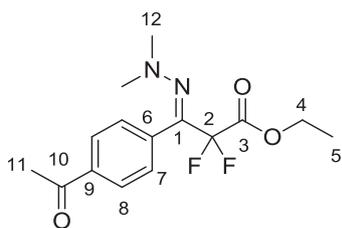
85% yield according to the general procedure A, 92% yield according to the general procedure B. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-8), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-7), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4), 2.72 (s, 6H, H-11), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 163.8 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 31.7$ Hz, C-3), 136.9, 131.7, 130.7, 129.9 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 32.8$ Hz, C-1), 118.4 (C-9), 115.1 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 247.4$ Hz, C-2), 112.9 (C-10), 62.7 (C-4), 46.9 (C-11), 14.2 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -100.1 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 296.1205, found 296.1209.

Methyl (E)-4-(1-(2,2-dimethylhydrazono)-3-ethoxy-2,2-difluoro-3-oxopropyl)benzoate (19h):



colorless oil; 70% yield according to the general procedure A, 76% yield according to the general procedure B. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-8), 7.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-7), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4), 3.89 (s, 3H, H-11), 2.67 (s, 6H, H-12), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 166.5 (C-10), 164.0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 31.9$ Hz, C-3), 136.7, 131.6 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 32.3$ Hz, C-3), 130.6, 130.0, 129.1, 115.1 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 247.4$ Hz, C-2), 62.6 (C-4), 52.3 (C-11), 46.7 (C-12), 14.1 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -100.5 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 329.1307, found 329.1299.

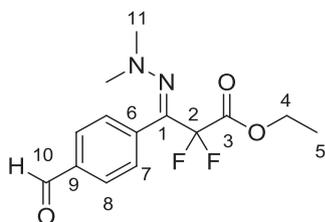
Ethyl (E)-3-(4-acetylphenyl)-3-(2,2-dimethylhydrazono)-2,2-difluoropropanoate (19i): yellow oil;



88% yield according to the general procedure A, 84% yield according to the general procedure B. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-8), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-7), 4.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4), 2.68 (s, 6H H-12), 2.58 (s, 3H, H-11), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 197.5 (C-10), 164.0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 31.8$ Hz, C-3), 137.2, 136.9, 131.4 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 32.3$ Hz, C-1), 130.2, 127.8, 115.1 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 247.4$ Hz, C-2), 62.6 (C-4), 46.7 (C-12), 26.7 (C-11), 14.1 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -100.4 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{NaO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}^+$, 100 %]: 335.1178, found 335.1166.

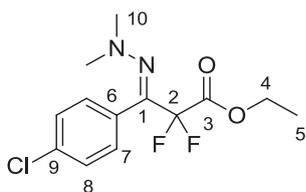
Ethyl (E)-3-(2,2-dimethylhydrazono)-2,2-difluoro-3-(4-formylphenyl)propanoate (19j): yellow oil;



70% yield according to the general procedure A. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.02 (s, 1H, H-10), 7.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-8), 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-7), 4.37 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4), 2.71 (s, 6H, H-11), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 191.7 (C-10), 163.9 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 31.8$ Hz, C-3), 138.3, 136.4, 131.1 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 32.4$ Hz, C-1), 130.7, 129.2, 115.1 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 247.5$ Hz, C-2), 62.7 (C-4), 46.9 (C-11), 14.2 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -100.3 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 299.1202, found 299.1197.

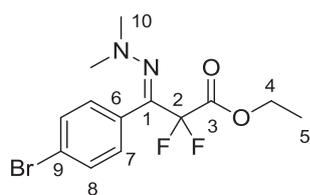
Ethyl (E)-3-(4-chlorophenyl)-3-(2,2-dimethylhydrazono)-2,2-difluoropropanoate (19k): colorless oil;



72% yield according to the general procedure A, 89% yield according to the general procedure B. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (s, 4H, H-Ar), 4.37 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-4), 2.69 (s, 6H, H-10), 1.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-5).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 164.1 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 31.9$ Hz, C-3), 135.2, 132.1 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 32.3$ Hz, C-1), 131.3, 130.4, 128.4, 115.1 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 247.3$ Hz, C-2), 62.6 (C-4), 46.6 (C-10), 14.2 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -100.9 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 305.0863, found 305.0855.

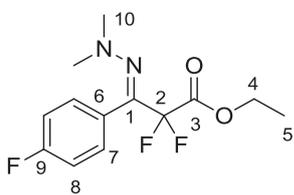
Ethyl (E)-3-(4-bromophenyl)-3-(2,2-dimethylhydrazono)-2,2-difluoropropanoate (19l): colorless oil;



77% yield according to the general procedure A, 79% yield according to the general procedure B. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-8), 7.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-7), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4), 2.62 (s, 6H, H-10), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 164.1

(t, $^2J_{\text{C-F}} = 31.8$ Hz, C-3), 132.0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32.3$ Hz, C-1), 131.5, 131.3, 130.8, 123.4, 115.1 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 247.2$ Hz, C-2), 62.6 (C-4), 46.6 (C-10), 14.1 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -100.8 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 349.0358, found 349.0356.

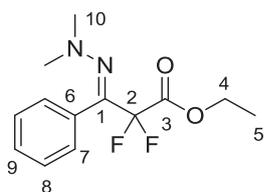
Ethyl (E)-3-(2,2-dimethylhydrazono)-2,2-difluoro-3-(4-fluorophenyl)propanoate (19m): colorless oil;



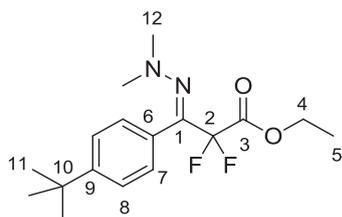
89% yield according to the general procedure A, 76% yield according to the general procedure B. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (dd, $J = 8.8$, 5.5 Hz, 2H, H-8), 7.12-7.01 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-7), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4), 2.67 (s, 6H, H-10), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 164.2 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 31.9$ Hz, C-3), 163.05 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 249.4$ Hz, C-9), 132.7 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 32.3$ Hz, C-1), 131.8 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.2$ Hz), 127.8 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 115.3 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.5$ Hz), 115.2 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 247.2$ Hz, C-2), 62.6 (C-4), 46.5 (C-10), 14.2 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -101.1 (s), -112.4 (dd, $J = 8.6$, 5.5 Hz).

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 289.1158, found 289.1164.

Ethyl (E)-3-(2,2-dimethylhydrazono)-2,2-difluoro-3-phenylpropanoate (19n): colorless oil; 66% yield according to the general procedure A. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (m, 5H, H-Ar), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4), 2.67 (s, 6H, H-10), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 164.4 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 31.9$ Hz, C-3), 133.9 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 32.1$ Hz, C-1), 131.9, 129.9, 129.1, 128.1, 115.3 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 247.3$ Hz, C-2), 62.5 (C-4), 46.6 (C-10), 14.2 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -101.1 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}^+$, 100 %]: 293.1072, found 293.1075.

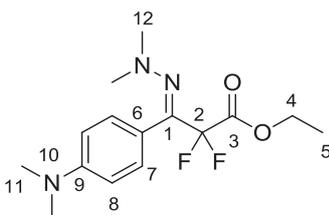


Ethyl (E)-3-(4-(tert-butyl)phenyl)-3-(2,2-dimethylhydrazono)-2,2-difluoropropanoate (19o):



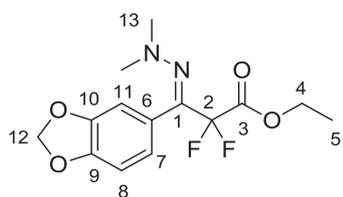
colorless oil; 65% yield according to the general procedure A. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4), 2.66 (t, $J = 1.2$ Hz, 6H, H-12), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5), 1.32 (s, 9H, H-11). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 164.4 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 32.0$ Hz, C-3), 152.3, 134.8 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 32.0$ Hz, C-1), 129.5, 128.7, 125.0, 115.3 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 247.3$ Hz, C-2), 62.5 (C-4), 46.6 (C-12), 34.8 (C-10), 31.5 (C-11), 14.2 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -101.2 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 327.1879, found 327.1876.

Ethyl (E)-3-(4-(dimethylamino)phenyl)-3-(2,2-dimethylhydrazono)-2,2-difluoropropanoate (19p):



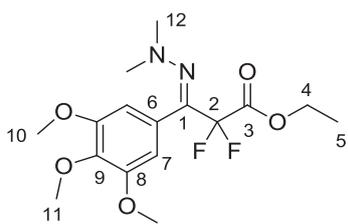
The unreacted starting material proved difficult to remove from the desired product due to similar polarity. A pure sample was nevertheless obtained for analysis: colorless oil, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-7), 6.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-8), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4), 2.98 (s, 6H), 2.67 (s, 6H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 164.6 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 31.9$ Hz, C-3), 150.7 (C-9), 130.5, 127.4 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 36.0$ Hz, C-1), 118.5, 115.5 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 247.6$ Hz, C-2), 111.4, 62.4 (C-4), 46.5, 40.3, 14.2 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -101.4 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 314.1675, found 314.1680.

Ethyl (E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(2,2-dimethylhydrazono)-2,2-difluoropropanoate (19q): An



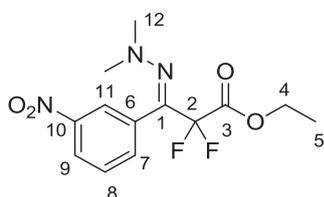
inseparable mixture of the product and unreacted starting material (<10%) was obtained: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.92 – 6.74 (m, 3H, H_{Ar}), 5.98 (s, 2H, H-12), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4), 2.70 (s, 6H, H-13), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 164.3 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 32.0$ Hz, C-3), 148.3, 147.5, 133.8 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 32.1$ Hz, C-1), 124.9, 124.0, 115.2 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 247.2$ Hz, C-2), 110.1, 108.1, 101.4, 62.5 (C-4), 46.4 (C-13), 14.18 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -101.2 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 315.1151, found 315.1152.

Ethyl (E)-3-(2,2-dimethylhydrazono)-2,2-difluoro-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propanoate (19r):



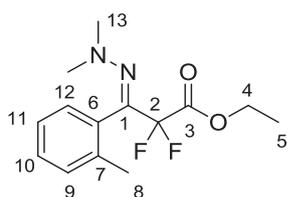
colorless oil; 53% yield according to the general procedure A, 80% yield according to the general procedure B. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.60 (s, 2H, H-7), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4), 3.85 (s, 3H, H-11), 3.83 (s, 6H, H-10), 2.71 (s, 6H, H-12), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 164.3 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 31.9$ Hz, C-3), 152.9, 138.6, 133.0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 32.3$ Hz, C-1), 126.9, 114.1 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 247.0$ Hz, C-2), 107.3, 62.6, 61.0, 56.3, 46.3 (C-12), 14.2 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -101.0 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 361.1570, found 361.1563.

Ethyl (E)-3-(2,2-dimethylhydrazono)-2,2-difluoro-3-(3-nitrophenyl)propanoate (19s): yellow oil;



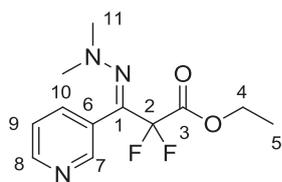
65% yield according to the general procedure A, 89% yield according to the general procedure B. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33-8.14 (m, 2H, H-Ar), 7.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-Ar), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-Ar), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4), 2.74 (s, 6H, H-12), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 163.8 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 31.7$ Hz, C-3), 147.8 (C-10), 135.9, 133.7, 129.2 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 32.4$ Hz, C-1), 129.1, 124.9, 123.9, 115.1 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 247.4$ Hz, C-2), 62.8 (C-4), 46.9 (C-12), 14.2 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -100.2 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 316.1103, found 316.1098.

Ethyl (E)-3-(2,2-dimethylhydrazono)-2,2-difluoro-3-(o-tolyl)propanoate (19u): colorless oil; 25%



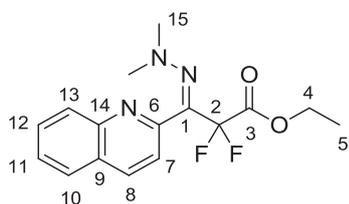
yield according to the general procedure A, 49% yield according to the general procedure B. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.04 (m, 4H, H-Ar), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4), 2.58 (t, $J = 1.2$ Hz, 6H, H-13), 2.17 (s, 3H, H-8), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 164.5 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 32.1$ Hz, C-3), 138.9, 133.10 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 35.3, 30.0$ Hz, C-1), 131.7, 130.1, 129.5, 129.3, 125.2, 115.3 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 247.0$ Hz, C-2), 62.4 (C-4), 45.9 (C-13), 19.8 (C-8), 14.2 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -100.4 (d, $^{\text{gem}}J_{\text{F-F}} = 265.6$ Hz), -103.3 (d, $^{\text{gem}}J_{\text{F-F}} = 265.6$ Hz). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 285.1409, found 285.1401.

Ethyl (E)-3-(2,2-dimethylhydrazono)-2,2-difluoro-3-(pyridin-3-yl)propanoate (19v): orange oil; 52%



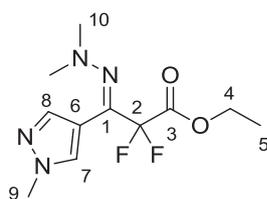
yield according to the general procedure A. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64-8.56 (m, 2H, H_{Ar}), 7.71 (dt, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.31 (ddd, $J = 7.8, 4.9, 0.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4), 2.72 (s, 6H, H-11), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 164.0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 31.8$ Hz, C-3), 150.5, 150.1, 137.6, 129.0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 32.6$ Hz, C-1), 128.3, 123.0, 115.1 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 247.1$ Hz, C-2), 62.7 (C-4), 46.8 (C-11), 14.2 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -100.7 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 272.1205, found 272.1207.

Ethyl (E)-3-(2,2-dimethylhydrazono)-2,2-difluoro-3-(quinolin-2-yl)propanoate (19w): yellow oil; 53%



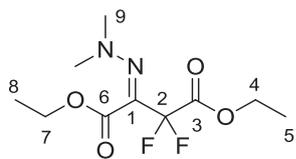
yield according to the general procedure A. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20-8.09 (m, 2H, H_{Ar}), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.76-7.68 (m, 1H, H_{Ar}), 7.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.59-7.49 (m, 1H, H_{Ar}), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4), 2.80 (s, 6H, H-15), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 164.1 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 32.1$ Hz, C-3), 152.0, 147.3, 135.8, 130.0, 129.8, 129.3 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 32.3$ Hz, C-1), 127.7, 127.4, 127.3, 122.7, 115.8 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 248.5$ Hz, C-2), 62.5 (C-4), 47.1 (C-15), 14.2 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -99.2 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 322.1362, found 322.1360.

Ethyl (E)-3-(2,2-dimethylhydrazono)-2,2-difluoro-3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)propanoate (19x): A



mixture of toluene/ethyl acetate was used as eluent; orange oil; 50% yield according to the general procedure A, 78% yield according to the general procedure B. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H, H_{Ar}), 7.77 (s, 1H, H_{Ar}), 4.33 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 7.1$ Hz, 2H, H-4), 3.89 (s, 3H, H-9), 2.63 (s, 6H, H-10), 1.33 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 7.1$ Hz, 3H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 163.5 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 31.4$ Hz, C-3), 140.5, 138.1 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 31.3$ Hz, C-1), 131.5, 114.9 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 249.8$ Hz, C-2), 110.5, 62.6 (C-4), 46.2, 39.1, 14.0 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -103.5 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 275.1314, found 275.1311.

Diethyl (E)-3-(2,2-dimethylhydrazono)-2,2-difluorosuccinate (19y): colorless oil; 70% yield



according to the general procedure A, 89% yield according to the general

procedure B. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.27 (m, 4H, H-4 and H-7), 3.10

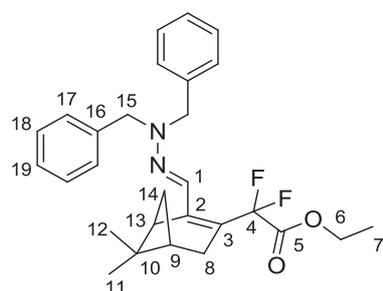
(t, $J = 1.8$ Hz, 6H, H-9), 1.30 (m, 6H, H-5 and H-8). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz,

CDCl_3) δ 163.7 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 32.3$ Hz, C-3), 160.7 (C-6), 118.4 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 32.7$ Hz,

C-1), 114.5 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 248.1$ Hz, C-2), 62.6, 61.4, 47.2 (C-9), 14.1, 14.1. $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -

100.4 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$, 100 %]: 289.0970, found 289.0967.

Ethyl 2-((1R,5R)-2-((E)-(2,2-dibenzylhydrazono)methyl)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-3-yl)-



2,2-difluoroacetate (24): colorless oil; 42% yield according to the

general procedure B. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (s, 1H), 7.25

– 7.10 (m, 10H), 4.36 (d, $J = 16.4$ Hz, 2H), 4.32 (d, $J = 16.4$ Hz, 2H),

4.03 (q, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.30 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.45 (d, $J = 18.6$ Hz,

1H), 2.38 – 2.26 (m, 2H), 2.17 – 2.01 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.07 (t, J

= 4.5 Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 0.66 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101

MHz, CDCl_3) δ 164.0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 36.8$ Hz, C-5), 148.5 (dd, $^4J_{\text{C-F}} = 6.2, 4.2$ Hz), 137.4, 129.6 (d, $J = 2.5$ Hz),

128.5, 128.0, 127.3, 120.5 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 26.1, 23.4$ Hz, C-3), 114.6 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 252.9, 249.7$ Hz, C-4), 62.6,

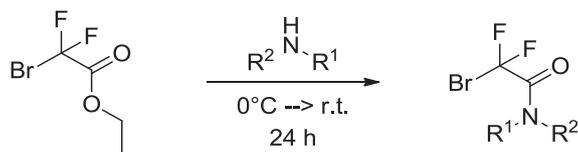
57.8, 40.5, 39.92, 37.5, 31.2 (t, $^4J_{\text{C-F}} = 4.9$ Hz), 30.2, 26.2, 20.5, 14.1. $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -98.9

(d, $^{\text{gem}}J_{\text{F-F}} = 252.9$ Hz), -102.0 (d, $^{\text{gem}}J_{\text{F-F}} = 252.9$ Hz). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]:

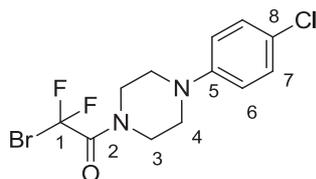
467.2505 found 467.2496.

XVIII. Preparation of difluoroacetamides 20

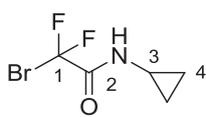
The bromodifluoroacetamides **20a-d** were prepared following a literature procedure²¹².



Preparation of difluoroacetamide 20e-f. General procedure. In a vial charged with ethyl bromodifluoroacetate (640 μL , 5 mmol) and a stirring bar, was added dropwise the corresponding amine (6 mmol) at 0°C. The resulting mixture was stirred for 24h at room temperature and then diluted with diethyl ether (10 mL). The resulting solution was washed with aqueous HCl (2 M, 2 \times 10 mL), saturated aqueous NaHCO_3 (2 \times 10 mL), and brine (10 mL). The ethereal fraction was dried over MgSO_4 and filtered. All the volatile materials were evaporated under vacuum, affording the corresponding acetamide. These materials were used for the synthesis of hydrazones **3u-v** without further purification.



2-Bromo-1-(4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl)-2,2-difluoroethanone (20e): white solid (78% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.22 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 157.8 (t, $^2J_{\text{C-F}}$ = 26.7 Hz, C-2), 149.2, 129.2, 125.9, 118.0, 110.6 (t, $^1J_{\text{C-F}}$ = 314.3 Hz, C-1), 49.2 (C-4), 46.4 (t, $^4J_{\text{C-F}}$ = 3.5 Hz, C-3). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -55.3 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrClF}_2\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 354.9862 found 354.9828.



2-Bromo-N-cyclopropyl-2,2-difluoroacetamide (20f): white solid (85% yield); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.52 (bs, 1H, NH), 2.80 (dt, J = 10.4, 3.4 Hz, 1H, H-3), 0.87 (d, J = 4.7 Hz, 2H, H-4), 0.66 (s, 2H, H-4). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 161.6 (t, $^2J_{\text{C-F}}$ = 27.4 Hz, C-2), 111.6 (t, $^1J_{\text{C-F}}$ = 316.4 Hz, C-1), 23.2 (C-3), 6.1 (C-4). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -61.5 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_5\text{H}_7\text{BrClF}_2\text{NO}$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 215.9679 found 215.9673.

²¹² S. Ge, S. I. Arlow, M. G. Mormino, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14401.

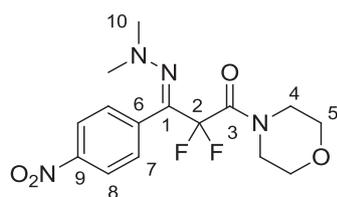
XIX. Preparation of hydrazones 21

Preparation of difluoroacetamide hydrazones 21.

General procedure A (Pd-catalysis). In a glass tube, hydrazone **1a** (96.6 mg, 0.5 mmol), dry potassium phosphate (98.2 mg, 1.0 mmol) and selected difluoroacetamide (1.0 mmol) were successively added to a suspension of Pd₂dba₃ (11.5 mg, 2.5 mol%) and ^tBuXantphos (12.5 mg, 5 mol%) in DMF (1.5 mL). The reactor was flushed with argon, sealed, and heated at 120°C for 2h. The reaction mixture was then diluted with diethyl ether (5 mL) and washed thrice with a 5% aqueous solution of LiCl. The organic phase was concentrated in vacuo, and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, appropriate mixture of pentane/ethyl acetate) to afford the corresponding difluoroalkylated hydrazone.

General procedure B (Cu-catalysis). In a glass tube, hydrazone **1a** (99.1 mg, 0.5 mmol), potassium carbonate (138.2 mg, 1 mmol) and selected difluoroacetamide (1 mmol) were successively added to a suspension of CuCl (5 mg, 10 mol%) and phenanthroline (9 mg, 10 mol%) in CH₃CN (3 mL). Then the reactor was flushed with argon and sealed. The reaction mixture was stirred at 80°C for 5h. Then the reaction mixture was concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, appropriate mixture of pentane/ethyl acetate) to afford the corresponding difluoroalkylated hydrazone.

(*E*)-3-(2,2-Dimethylhydrazono)-2,2-difluoro-1-morpholino-3-(4-nitrophenyl)propan-1-one (**21a**):

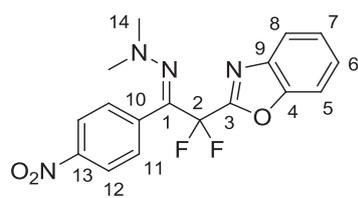


yellow oil; 50% yield according to the general procedure A, 65% yield according to the general procedure B. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-8), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-7), 3.72 (m, 6H), 3.59 – 3.47 (m, 2H), 2.78 (s, 6H, H-10). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ

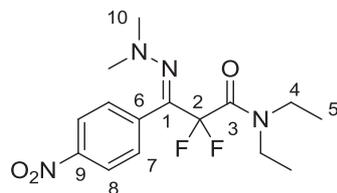
162.5 (t, ²*J*_{C-F} = 28.0 Hz, C-3), 148.0, 138.9, 130.8, 130.0 (t, ²*J*_{C-F} = 32.2 Hz, C-1), 123.3, 116.1 (t, ¹*J*_{C-F} = 245.5 Hz, C-2), 66.8, 66.4, 47.4, 43.4. ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -93.6 (s). HRMS (ESI): Calcd for C₁₅H₁₈F₂N₄NaO₄ [M+Na⁺, 100 %]: 379.1188, found 379.1182.

(E)-2-(2-(2,2-Dimethylhydrazono)-1,1-difluoro-(4-nitrophenyl)ethyl)benzo[d]oxazole (21b): The



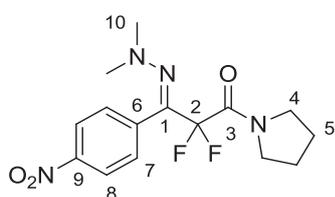
product exhibited poor stability which resulted in significant material loss during the purification steps; yellow oil; 33% yield according to the general procedure A, 31% yield according to the general procedure B. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-12), 7.90 – 7.80 (m, 1H), 7.67 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.51 – 7.36 (m, 2H), 2.64 (s, 6H, H-14). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 158.5 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 33.9$ Hz, C-3), 150.8, 148.0, 140.2, 139.3, 131.4, 129.5 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 33.9$ Hz, C-1), 126.4, 125.2, 123.2, 121.3, 116.1 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 240.8$ Hz, C-2), 111.3, 47.1 (C-14). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -92.9 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 361.1107, found 361.1094.

(E)-3-(2-(2,2-Dimethylhydrazono)-N,N-diethyl-2,2-difluoro-3-(4-nitrophenyl)propanamide (21c):



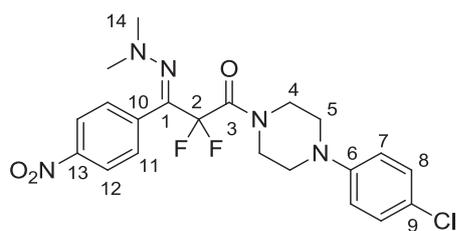
yellow oil; 49% yield according to the general procedure B. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-8), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-7), 3.42 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-4), 3.32 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-4), 2.72 (s, 6H, H-10), 1.21 – 1.12 (m, 6H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 162.7 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 27.6$ Hz, C-3), 147.8, 139.2, 130.7, 130.3 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 32.5$ Hz, C-1), 123.2, 116.0 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 245.2$ Hz, C-2), 47.1, 42.4, 40.8, 13.8, 11.8. $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -94.15 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{NaO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}^+$, 100 %]: 365.1396, found 365.1383.

(E)-3-(2-(2,2-Dimethylhydrazono)-2,2-difluoro-3-(4-nitrophenyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one (21d):



yellow oil; 42% yield according to the general procedure B. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-8), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-7), 3.75 – 3.39 (m, 4H, H-4), 2.72 (s, 6H, H-10), 2.11 – 1.47 (m, 4H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 162.2 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 28.5$ Hz, C-3), 147.9, 139.4, 130.9, 130.2 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 32.7$ Hz, C-1), 123.2, 116.1 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 246.3$ Hz, C-2), 47.4 (t, $^4J_{\text{C-F}} = 4.0$ Hz), 47.3, 47.2, 26.5, 23.7. $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -96.7 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{NaO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}^+$, 100 %]: 363.1239 found 363.1242.

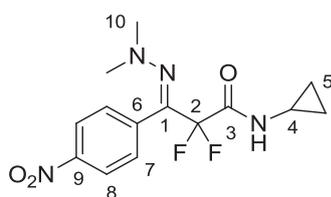
(E)-1-(4-(4-Chlorophenyl)piperazin-1-yl)-3-(2,2-dimethylhydrazono)-2,2-difluoro-3-(4-



nitrophenyl)propan-1-one (21e): yellow oil; 41% yield according to the general procedure B. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H-12), 7.59 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J = 4.5$, 2H, H-4), 3.66 (d, $J = 5.1$, 2H, H-4), 3.18 (dt, $J = 4.5$,

5.1 Hz, 4H, H-5), 2.77 (s, 6H, H-14). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 162.3 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 27.7$ Hz, C-3), 149.5, 147.9, 138.9, 130.7, 129.8 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 32.7$ Hz, C-1), 129.2, 125.6, 123.3, 117.9, 116.2 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 245.5$ Hz, C-2), 49.3 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.0$ Hz), 47.3, 46.4, 42.9. $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -93.4 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$, 100 %]: 466.1452 found 466.1442.

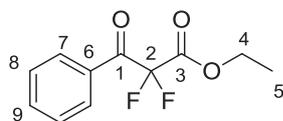
(E)-N-Cyclopropyl-3-(2,2-dimethylhydrazono)-2,2-difluoro-3-(4-nitrophenyl)propanamide (21f):



yellow oil; 58% yield according to the general procedure B. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-8), 7.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-7), 6.49 (s, 1H, NH), 2.82 – 2.73 (m, 1H, H-4), 2.71 (s, 6H, H-10), 0.86 – 0.78 (m, 2H, H-5), 0.70 – 0.53 (m, 2H, H-5). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 165.0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 28.7$ Hz, C-3), 147.8, 139.5, 131.0, 129.7 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 31.5$ Hz, C-1), 123.0, 115.1 (t, $^1J_{\text{C-F}} = 249.6$ Hz, C-2), 47.0 (C-10), 22.6 (C-4), 6.6 (C-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -100.29 (s). **HRMS (ESI):** Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{NaO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}^+$, 100 %]: 349.1083 found 349.1081.

XX. Preparation of compounds 27 & 28

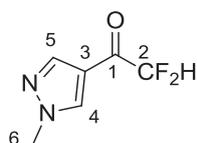
Ethyl 2,2-difluoro-3-oxophenylpropanoate (27): In a glass tube equipped with a magnetic stir bar,



hydrazone **19n** (50 mg, 0.185 mmol) was added to a solution of acetic acid (0.53 mL), 37% HCl (23 μ L), and water (13 μ L). The reactor was flushed with argon, sealed, and heated in a microwave oven at 60°C for 15

minutes. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with water (5 mL), and then extracted twice with diethyl ether (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed successively with aq. NaHCO₃ (2 x 5 mL) and brine (2 x 5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, appropriate mixture of pentane/ethyl acetate) to afford the corresponding α,α -difluoro- β -ketoester as a colorless oil (31.6 mg, 75% yield). Spectral data matched literature reports²¹³: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H_{-Ar}), 7.68 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H_{-Ar}), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H_{-Ar}), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-4), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-5). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -108.58 (s).

2,2-Difluoro-1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)ethanone (28): In a glass tube equipped with a magnetic



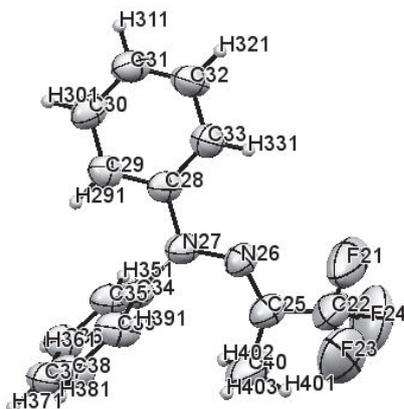
stir bar, **19x** (137.1 mg, 0.5 mmol) was added to a solution of acetic acid (1.4 mL), 37% HCl (62.1 μ L), and water (36 μ L). The reactor was then flushed with argon, sealed, and heated in a microwave oven at 60°C for 15 minutes and then at 200°C for 1h. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with water

(5 mL), and then extracted twice with diethyl ether (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed successively with aq. NaHCO₃ (2 x 5 mL) and brine (2 x 5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified on a short pad of silica gel (appropriate mixture of pentane/ethyl acetate) to afford the α,α -difluoroketone as a colorless oil (49.1 mg, 62% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 2H, H-4 and H-5), 5.98 (t, J = 53.9 Hz, 1H, CF₂H), 3.96 (s, 3H, H-6). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 182.50 (t, ² J_{C-F} = 26.8 Hz, C-1), 141.75 (t, J = 2.2 Hz, C-3), 134.53 (t, J = 3.7 Hz), 117.62 (t, J = 2.4 Hz), 111.22 (t, ¹ J_{C-F} = 253.1 Hz, C-2), 39.59 (C-6). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -124.5 (d, J = 53.9 Hz). HRMS (ESI): Calcd for C₆H₇F₂N₂O [M+H⁺, 100 %]: 161.0521 found 161.0517.

²¹³ J.-C. Xiao, J. Shreeve, *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 475-478.

Crystal data

Compound 4e



Crystal data

$C_{15}H_{13}F_3N_2$

$M_r = 278.27$

Triclinic, *P*1

Hall symbol: -*P* 1

$a = 9.9753$ (9) Å

$b = 11.1983$ (9) Å

$c = 14.5915$ (11) Å

$\alpha = 77.797$ (7)°

$\beta = 71.509$ (7)°

$\gamma = 64.110$ (8)°

$V = 1385.6$ (2) Å³

$Z = 4$

$F(000) = 576$

$D_x = 1.334$ Mg m⁻³

Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71069$ Å

Cell parameters
from 5161 reflections

$\theta = 3$ – 26°

$\mu = 0.11$ mm⁻¹

$T = 293$ K

Needle, colorless

$0.81 \times 0.08 \times 0.07$ mm

Data collection

Oxford Diffraction Gemini
diffractometer

Graphite monochromator

$\omega/2\theta$ scans

Absorption correction: analytical

Analytical Absorption (De
Meulenaer & Tompa, 1965)

$T_{\min} = 0.97$, $T_{\max} = 0.99$

23775 measured reflections

6815 independent reflections

3716 reflections with $I > 2.0\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.059$

$\theta_{\max} = 29.4^\circ$, $\theta_{\min} = 3.0^\circ$

$h = -13 \rightarrow 13$

$k = -15 \rightarrow 15$

$l = -19 \rightarrow 20$

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
F1	0.2073 (2)	0.35904 (19)	0.88110 (17)	0.1251
C2	0.2591 (4)	0.4416 (3)	0.8188 (2)	0.0730
F3	0.1566 (2)	0.5075 (2)	0.76817 (17)	0.1285
F4	0.2483 (3)	0.5310 (2)	0.86966 (18)	0.1321
C5	0.4179 (3)	0.3777 (2)	0.75615 (18)	0.0584
N6	0.4859 (2)	0.25561 (19)	0.78198 (14)	0.0514
N7	0.6326 (2)	0.17892 (19)	0.73453 (13)	0.0543
C8	0.6930 (2)	0.1964 (2)	0.63140 (16)	0.0492
C9	0.8346 (3)	0.2048 (3)	0.59655 (18)	0.0596
C10	0.8957 (3)	0.2179 (3)	0.49822 (19)	0.0689
C11	0.8169 (3)	0.2237 (3)	0.43466 (19)	0.0680
C12	0.6756 (3)	0.2158 (3)	0.46959 (19)	0.0651
C13	0.6133 (3)	0.2019 (3)	0.56813 (19)	0.0595
C14	0.6928 (2)	0.0499 (2)	0.78363 (16)	0.0488
C15	0.7825 (3)	-0.0618 (2)	0.73307 (17)	0.0555
C16	0.8361 (3)	-0.1855 (3)	0.7835 (2)	0.0649
C17	0.8031 (3)	-0.1991 (3)	0.8822 (2)	0.0709
C18	0.7153 (3)	-0.0875 (3)	0.93234 (19)	0.0723
C19	0.6603 (3)	0.0369 (3)	0.88440 (18)	0.0615
C20	0.4690 (4)	0.4704 (3)	0.6777 (3)	0.1006
F21	-0.2784 (3)	0.4796 (3)	0.78938 (18)	0.1999
C22	-0.2357 (4)	0.4058 (4)	0.8626 (2)	0.0929
F23	-0.3456 (3)	0.3672 (3)	0.9122 (2)	0.1614
F24	-0.2415 (4)	0.4835 (3)	0.9198 (2)	0.1827
C25	-0.0818 (3)	0.2918 (3)	0.84066 (18)	0.0649
N26	-0.0128 (2)	0.2935 (2)	0.75051 (15)	0.0586
N27	0.1286 (2)	0.2007 (2)	0.71198 (14)	0.0605
C28	0.1880 (3)	0.2303 (2)	0.61127 (17)	0.0525
C29	0.2806 (3)	0.1295 (2)	0.55059 (18)	0.0568
C30	0.3358 (3)	0.1599 (3)	0.45295 (19)	0.0641
C31	0.3000 (3)	0.2887 (3)	0.4153 (2)	0.0721
C32	0.2090 (3)	0.3892 (3)	0.4750 (2)	0.0744
C33	0.1531 (3)	0.3611 (3)	0.57308 (19)	0.0656
C34	0.1950 (3)	0.0675 (2)	0.75489 (16)	0.0528
C35	0.3322 (3)	0.0268 (3)	0.77800 (18)	0.0582
C36	0.3999 (3)	-0.1018 (3)	0.8172 (2)	0.0685
C37	0.3299 (3)	-0.1885 (3)	0.83330 (19)	0.0680
C38	0.1922 (4)	-0.1471 (3)	0.8099 (2)	0.0734
C39	0.1246 (3)	-0.0190 (3)	0.7709 (2)	0.0718
C40	-0.0376 (4)	0.2038 (4)	0.9272 (2)	0.1075
H91	0.8886	0.2025	0.6398	0.0723*
H101	0.9934	0.2231	0.4746	0.0832*
H111	0.8593	0.2327	0.3672	0.0823*
H121	0.6209	0.2223	0.4249	0.0784*
H131	0.5162	0.1971	0.5925	0.0718*
H151	0.8050	-0.0543	0.6643	0.0664*
H161	0.8955	-0.2621	0.7486	0.0776*
H171	0.8387	-0.2837	0.9152	0.0851*
H181	0.6907	-0.0951	1.0014	0.0869*

H191	0.6007	0.1140	0.9189	0.0739*
H202	0.5770	0.4444	0.6683	0.1507*
H201	0.4136	0.5605	0.6966	0.1508*
H203	0.4517	0.4634	0.6181	0.1512*
H291	0.3057	0.0399	0.5757	0.0678*
H301	0.3987	0.0905	0.4114	0.0766*
H311	0.3384	0.3080	0.3484	0.0869*
H321	0.1827	0.4784	0.4510	0.0898*
H331	0.0921	0.4314	0.6133	0.0788*
H351	0.3784	0.0877	0.7692	0.0708*
H361	0.4944	-0.1284	0.8334	0.0830*
H371	0.3760	-0.2783	0.8597	0.0823*
H381	0.1429	-0.2049	0.8215	0.0879*
H391	0.0310	0.0102	0.7539	0.0856*
H402	0.0710	0.1762	0.9182	0.1608*
H401	-0.0943	0.2532	0.9837	0.1608*
H403	-0.0621	0.1284	0.9341	0.1612*

Atomic displacement parameters (\AA^2)

U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}	
F1	0.0827 (13)	0.0787 (12)	0.1394 (18)	-0.0129 (10)	0.0303 (12)	0.0061 (12)
C2	0.0735 (18)	0.0513 (15)	0.0740 (19)	-0.0119 (14)	-0.0116 (15)	-0.0051 (15)
F3	0.0767 (13)	0.1299 (18)	0.1252 (17)	0.0093 (12)	-0.0326 (12)	-0.0062 (14)
F4	0.139 (2)	0.1147 (17)	0.1295 (18)	-0.0382 (14)	0.0009 (15)	-0.0655 (15)
C5	0.0602 (15)	0.0496 (14)	0.0629 (15)	-0.0213 (12)	-0.0161 (12)	-0.0005 (12)
N6	0.0482 (11)	0.0496 (12)	0.0528 (11)	-0.0170 (9)	-0.0129 (9)	-0.0027 (9)
N7	0.0464 (11)	0.0563 (12)	0.0495 (11)	-0.0170 (9)	-0.0087 (9)	0.0041 (9)
C8	0.0427 (12)	0.0535 (13)	0.0494 (13)	-0.0202 (10)	-0.0138 (10)	0.0050 (10)
C9	0.0465 (13)	0.0802 (17)	0.0567 (15)	-0.0304 (13)	-0.0177 (11)	0.0033 (12)
C10	0.0469 (14)	0.098 (2)	0.0615 (16)	-0.0359 (14)	-0.0090 (12)	0.0032 (14)
C11	0.0620 (16)	0.0868 (19)	0.0513 (15)	-0.0328 (14)	-0.0112 (12)	0.0041 (13)
C12	0.0611 (16)	0.0815 (18)	0.0611 (16)	-0.0322 (14)	-0.0276 (13)	0.0040 (13)
C13	0.0450 (13)	0.0735 (16)	0.0632 (16)	-0.0302 (12)	-0.0168 (11)	0.0071 (12)
C14	0.0382 (11)	0.0556 (14)	0.0519 (13)	-0.0202 (10)	-0.0134 (10)	0.0030 (11)
C15	0.0462 (13)	0.0609 (15)	0.0539 (14)	-0.0194 (11)	-0.0116 (11)	-0.0004 (12)
C16	0.0468 (14)	0.0579 (15)	0.0793 (19)	-0.0139 (12)	-0.0147 (13)	-0.0023 (13)
C17	0.0550 (15)	0.0670 (17)	0.078 (2)	-0.0209 (14)	-0.0222 (14)	0.0201 (15)
C18	0.0654 (17)	0.083 (2)	0.0551 (16)	-0.0228 (15)	-0.0193 (13)	0.0118 (14)
C19	0.0549 (14)	0.0698 (16)	0.0517 (15)	-0.0191 (12)	-0.0144 (11)	-0.0003 (12)
C20	0.097 (2)	0.0579 (18)	0.112 (3)	-0.0281 (17)	0.005 (2)	0.0084 (17)
F21	0.158 (2)	0.169 (3)	0.0955 (17)	0.069 (2)	-0.0084 (16)	0.0046 (16)
C22	0.092 (3)	0.099 (3)	0.0617 (19)	-0.021 (2)	-0.0045 (17)	-0.0175 (19)
F23	0.0733 (14)	0.163 (2)	0.192 (3)	-0.0295 (15)	0.0172 (16)	-0.021 (2)
F24	0.187 (3)	0.158 (3)	0.188 (3)	-0.032 (2)	-0.023 (2)	-0.104 (2)
C25	0.0628 (16)	0.0820 (19)	0.0510 (16)	-0.0297 (14)	-0.0121 (12)	-0.0095 (13)
N26	0.0578 (12)	0.0656 (13)	0.0524 (13)	-0.0235 (10)	-0.0131 (10)	-0.0092 (10)
N27	0.0525 (12)	0.0697 (13)	0.0507 (12)	-0.0209 (10)	-0.0133 (9)	0.0047 (10)
C28	0.0428 (12)	0.0645 (15)	0.0525 (14)	-0.0251 (11)	-0.0155 (10)	0.0041 (12)
C29	0.0529 (14)	0.0600 (15)	0.0585 (15)	-0.0235 (12)	-0.0184 (12)	0.0014 (12)
C30	0.0485 (14)	0.0842 (19)	0.0576 (16)	-0.0251 (13)	-0.0126 (11)	-0.0067 (14)
C31	0.0553 (15)	0.090 (2)	0.0580 (16)	-0.0268 (15)	-0.0115 (13)	0.0099 (15)
C32	0.0643 (17)	0.0697 (18)	0.0747 (19)	-0.0259 (15)	-0.0165 (15)	0.0190 (15)

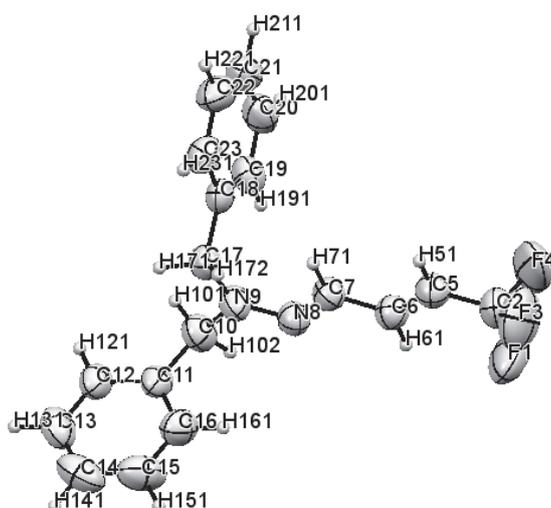
C33	0.0597 (15)	0.0631 (16)	0.0645 (17)	-0.0207 (13)	-0.0120 (13)	-0.0007 (13)
C34	0.0495 (13)	0.0645 (15)	0.0468 (13)	-0.0269 (12)	-0.0157 (10)	0.0049 (11)
C35	0.0518 (14)	0.0724 (17)	0.0583 (15)	-0.0338 (13)	-0.0172 (11)	0.0035 (12)
C36	0.0515 (14)	0.0844 (19)	0.0678 (17)	-0.0267 (14)	-0.0235 (13)	0.0088 (14)
C37	0.0697 (17)	0.0680 (17)	0.0582 (16)	-0.0259 (14)	-0.0170 (13)	0.0082 (13)
C38	0.084 (2)	0.0808 (19)	0.0726 (18)	-0.0525 (17)	-0.0286 (15)	0.0152 (15)
C39	0.0659 (17)	0.090 (2)	0.0753 (18)	-0.0443 (16)	-0.0340 (14)	0.0170 (15)
C40	0.091 (2)	0.145 (3)	0.0499 (18)	-0.024 (2)	-0.0110 (16)	0.0007 (19)

Geometric parameters (Å, °)

F1—C2	1.308 (3)	F21—C22	1.270 (4)
C2—F3	1.314 (4)	C22—F23	1.301 (4)
C2—F4	1.316 (4)	C22—F24	1.300 (4)
C2—C5	1.492 (4)	C22—C25	1.496 (4)
C5—N6	1.267 (3)	C25—N26	1.277 (3)
C5—C20	1.496 (4)	C25—C40	1.486 (4)
N6—N7	1.367 (3)	N26—N27	1.360 (3)
N7—C8	1.439 (3)	N27—C28	1.426 (3)
N7—C14	1.428 (3)	N27—C34	1.436 (3)
C8—C9	1.379 (3)	C28—C29	1.380 (3)
C8—C13	1.374 (3)	C28—C33	1.381 (3)
C9—C10	1.373 (4)	C29—C30	1.382 (4)
C9—H91	0.941	C29—H291	0.942
C10—C11	1.370 (4)	C30—C31	1.360 (4)
C10—H101	0.948	C30—H301	0.948
C11—C12	1.374 (4)	C31—C32	1.368 (4)
C11—H111	0.943	C31—H311	0.944
C12—C13	1.379 (4)	C32—C33	1.384 (4)
C12—H121	0.948	C32—H321	0.933
C13—H131	0.941	C33—H331	0.941
C14—C15	1.380 (3)	C34—C35	1.371 (3)
C14—C19	1.392 (3)	C34—C39	1.371 (4)
C15—C16	1.385 (3)	C35—C36	1.380 (4)
C15—H151	0.950	C35—H351	0.945
C16—C17	1.362 (4)	C36—C37	1.370 (4)
C16—H161	0.946	C36—H361	0.948
C17—C18	1.375 (4)	C37—C38	1.376 (4)
C17—H171	0.937	C37—H371	0.956
C18—C19	1.376 (4)	C38—C39	1.375 (4)
C18—H181	0.953	C38—H381	0.931
C19—H191	0.948	C39—H391	0.942
C20—H202	0.955	C40—H402	0.959
C20—H201	0.966	C40—H401	0.964
C20—H203	0.963	C40—H403	0.955
F1—C2—F3	105.8 (3)	F21—C22—F23	106.9 (4)
F1—C2—F4	106.3 (3)	F21—C22—F24	106.8 (4)
F3—C2—F4	104.6 (3)	F23—C22—F24	102.3 (3)
F1—C2—C5	114.8 (2)	F21—C22—C25	115.6 (3)
F3—C2—C5	112.4 (3)	F23—C22—C25	112.5 (3)
F4—C2—C5	112.2 (3)	F24—C22—C25	111.9 (3)

C2—C5—N6		113.4 (2)	C22—C25—N26		112.3 (3)
C2—C5—C20		114.4 (2)	C22—C25—C40		114.5 (3)
N6—C5—C20		132.2 (3)	N26—C25—C40		133.2 (3)
C5—N6—N7		122.7 (2)	C25—N26—N27		123.8 (2)
N6—N7—C8	(18)	122.91	N26—N27—C28	(19)	113.50
N6—N7—C14	(17)	112.82	N26—N27—C34	(19)	124.80
C8—N7—C14	(19)	118.76	C28—N27—C34		119.1 (2)
N7—C8—C9		118.9 (2)	N27—C28—C29		120.8 (2)
N7—C8—C13		120.9 (2)	N27—C28—C33		120.2 (2)
C9—C8—C13		120.2 (2)	C29—C28—C33		119.0 (2)
C8—C9—C10		119.6 (2)	C28—C29—C30		120.1 (2)
C8—C9—H91		120.3	C28—C29—H291		119.9
C10—C9—H91		120.2	C30—C29—H291		120.0
C9—C10—C11		120.6 (2)	C29—C30—C31		120.8 (3)
C9—C10—H101		119.3	C29—C30—H301		119.9
C11—C10—H101		120.1	C31—C30—H301		119.3
C10—C11—C12		119.7 (2)	C30—C31—C32		119.5 (2)
C10—C11—H111		120.3	C30—C31—H311		119.9
C12—C11—H111		120.0	C32—C31—H311		120.6
C11—C12—C13		120.3 (2)	C31—C32—C33		120.7 (3)
C11—C12—H121		118.9	C31—C32—H321		121.2
C13—C12—H121		120.8	C33—C32—H321		118.1
C12—C13—C8		119.7 (2)	C32—C33—C28		119.9 (3)
C12—C13—H131		120.7	C32—C33—H331		119.6
C8—C13—H131		119.7	C28—C33—H331		120.5
N7—C14—C15		121.3 (2)	N27—C34—C35		118.8 (2)
N7—C14—C19		119.2 (2)	N27—C34—C39		120.9 (2)
C15—C14—C19		119.5 (2)	C35—C34—C39		120.2 (2)
C14—C15—C16		119.5 (2)	C34—C35—C36		119.8 (2)
C14—C15—H151		120.3	C34—C35—H351		120.0
C16—C15—H151		120.2	C36—C35—H351		120.2
C15—C16—C17		121.3 (3)	C35—C36—C37		120.1 (2)
C15—C16—H161		119.2	C35—C36—H361		119.0
C17—C16—H161		119.5	C37—C36—H361		120.9
C16—C17—C18		119.1 (2)	C36—C37—C38		119.8 (3)
C16—C17—H171		120.2	C36—C37—H371		121.1
C18—C17—H171		120.7	C38—C37—H371		119.1
C17—C18—C19		121.0 (3)	C37—C38—C39		120.1 (3)
C17—C18—H181		120.3	C37—C38—H381		120.5
C19—C18—H181		118.7	C39—C38—H381		119.4
C14—C19—C18		119.6 (2)	C38—C39—C34		119.9 (2)
C14—C19—H191		119.4	C38—C39—H391		120.9
C18—C19—H191		121.0	C34—C39—H391		119.2
C5—C20—H202		108.5	C25—C40—H402		108.5
C5—C20—H201		109.6	C25—C40—H401		108.8
H202—C20—H201		109.7	H402—C40—H401		110.1
C5—C20—H203		109.5	C25—C40—H403		109.0
H202—C20—H203		108.5	H402—C40—H403		110.5
H201—C20—H203		111.0	H401—C40—H403		109.9

XXI. Compound 14q



Crystal data

$C_{18}H_{17}F_3N_2$

$M_r = 318.34$

Triclinic, $P1$

Hall symbol: $-P 1$

$a = 9.1115 (8) \text{ \AA}$

$b = 9.8310 (9) \text{ \AA}$

$c = 11.3990 (12) \text{ \AA}$

$\alpha = 82.792 (8)^\circ$

$\beta = 67.088 (9)^\circ$

$\gamma = 63.638 (9)^\circ$

$V = 841.31 (14) \text{ \AA}^3$

$Z = 2$

$F(000) = 332$

$D_x = 1.257 \text{ Mg m}^{-3}$

Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$

Cell parameters
from 6271 reflections

$\theta = 4\text{--}29^\circ$

$\mu = 0.10 \text{ mm}^{-1}$

$T = 293 \text{ K}$

Block, colorless

$0.87 \times 0.41 \times 0.20 \text{ mm}$

Data collection

Oxford Diffraction Gemini
diffractometer

Graphite monochromator

$\omega/2\theta$ scans

Absorption correction: analytical

Analytical Absorption (De
Meulenaer & Tompa, 1965)

$T_{\min} = 0.92$, $T_{\max} = 0.98$

14537 measured reflections

4050 independent reflections

2948 reflections with $I > 2.0\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.018$

$\theta_{\max} = 29.2^\circ$, $\theta_{\min} = 2.9^\circ$

$h = -12 \rightarrow 11$

$k = -13 \rightarrow 13$

$l = -15 \rightarrow 15$

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$	
F1	0.5763 (3)	0.47121 (18)	0.22866 (18)	0.1324
C2	0.6015 (3)	0.5782 (3)	0.1537 (2)	0.0795
F3	0.7730 (2)	0.5158 (2)	0.0864 (2)	0.1419
F4	0.5279 (4)	0.5908 (2)	0.0730 (2)	0.1686
C5	0.5402 (2)	0.7221 (2)	0.22052 (18)	0.0651
C6	0.4296 (2)	0.75811 (19)	0.34011 (17)	0.0608
C7	0.3621 (2)	0.90178 (19)	0.40615 (16)	0.0581
N8	0.2518 (2)	0.92275 (16)	0.52327 (13)	0.0604
N9	0.1846 (2)	1.05369 (18)	0.58896 (13)	0.0698
C10	0.0611 (3)	1.0670 (2)	0.71928 (18)	0.0709
C11	0.1386 (2)	1.05342 (18)	0.81789 (15)	0.0568
C12	0.0537 (3)	1.1615 (2)	0.91697 (16)	0.0666
C13	0.1219 (4)	1.1443 (3)	1.00983 (18)	0.0840
C14	0.2749 (4)	1.0212 (4)	1.0031 (2)	0.0947
C15	0.3627 (3)	0.9138 (3)	0.9036 (3)	0.0951
C16	0.2946 (3)	0.9301 (2)	0.81167 (19)	0.0747
C17	0.2369 (3)	1.1750 (2)	0.54002 (17)	0.0645
C18	0.1614 (2)	1.26719 (17)	0.44370 (15)	0.0543
C19	0.0249 (3)	1.2586 (2)	0.42545 (18)	0.0676
C20	-0.0420 (3)	1.3472 (3)	0.3378 (2)	0.0824
C21	0.0268 (4)	1.4431 (2)	0.2678 (2)	0.0871
C22	0.1635 (4)	1.4511 (2)	0.2844 (2)	0.0867
C23	0.2304 (3)	1.3640 (2)	0.37301 (19)	0.0682
H51	0.5850	0.7957	0.1732	0.0790*
H61	0.3915	0.6789	0.3884	0.0717*
H71	0.4025	0.9813	0.3616	0.0686*
H101	-0.0479	1.1680	0.7340	0.0839*
H102	0.0221	0.9815	0.7280	0.0835*
H121	-0.0577	1.2507	0.9219	0.0805*
H131	0.0580	1.2240	1.0800	0.1002*
H141	0.3237	1.0071	1.0691	0.1129*
H151	0.4749	0.8224	0.8976	0.1113*
H161	0.3565	0.8516	0.7408	0.0880*
H171	0.2013	1.2456	0.6130	0.0766*
H172	0.3742	1.1270	0.4978	0.0764*
H191	-0.0244	1.1868	0.4754	0.0799*
H201	-0.1408	1.3403	0.3272	0.0982*
H211	-0.0198	1.5054	0.2046	0.1049*
H221	0.2172	1.5189	0.2339	0.1042*
H231	0.3264	1.3712	0.3873	0.0813*

Atomic displacement parameters (\AA^2)

U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}	
F1	0.1828 (17)	0.0767 (8)	0.1261 (13)	-0.0647 (10)	-0.0331 (12)	-0.0057 (9)
C2	0.0869 (14)	0.0763 (12)	0.0710 (12)	-0.0309 (11)	-0.0271 (11)	-0.0070 (10)
F3	0.1056 (12)	0.1237 (13)	0.1445 (16)	-0.0290 (10)	-0.0005 (11)	-0.0582 (12)
F4	0.242 (3)	0.1247 (14)	0.179 (2)	-0.0428 (15)	-0.152 (2)	-0.0239 (13)
C5	0.0678 (10)	0.0637 (9)	0.0630 (10)	-0.0290 (8)	-0.0228 (8)	0.0025 (7)
C6	0.0633 (9)	0.0593 (9)	0.0652 (10)	-0.0299 (8)	-0.0256 (8)	0.0049 (7)

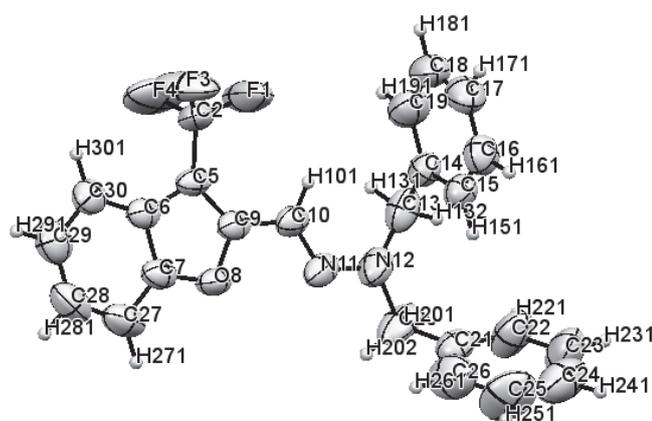
C7	0.0623 (9)	0.0604 (9)	0.0581 (9)	-0.0321 (7)	-0.0227 (7)	0.0045 (7)
N8	0.0698 (8)	0.0619 (8)	0.0567 (8)	-0.0338 (7)	-0.0245 (7)	0.0035 (6)
N9	0.0976 (11)	0.0681 (9)	0.0495 (8)	-0.0453 (8)	-0.0221 (7)	0.0036 (6)
C10	0.0695 (11)	0.0785 (11)	0.0576 (10)	-0.0292 (9)	-0.0184 (8)	-0.0020 (8)
C11	0.0606 (9)	0.0554 (8)	0.0462 (8)	-0.0258 (7)	-0.0112 (7)	0.0033 (6)
C12	0.0752 (11)	0.0601 (9)	0.0521 (9)	-0.0283 (8)	-0.0121 (8)	0.0003 (7)
C13	0.1098 (17)	0.0995 (15)	0.0507 (10)	-0.0606 (15)	-0.0190 (10)	0.0007 (9)
C14	0.1050 (18)	0.138 (2)	0.0691 (13)	-0.0735 (18)	-0.0440 (13)	0.0354 (14)
C15	0.0788 (13)	0.1013 (17)	0.0891 (16)	-0.0279 (12)	-0.0354 (12)	0.0279 (13)
C16	0.0696 (11)	0.0670 (11)	0.0665 (11)	-0.0185 (9)	-0.0174 (9)	0.0019 (8)
C17	0.0806 (11)	0.0620 (9)	0.0625 (10)	-0.0352 (9)	-0.0327 (9)	0.0023 (7)
C18	0.0555 (8)	0.0505 (7)	0.0510 (8)	-0.0195 (6)	-0.0153 (7)	-0.0070 (6)
C19	0.0716 (11)	0.0762 (11)	0.0625 (10)	-0.0367 (9)	-0.0256 (8)	-0.0010 (8)
C20	0.0864 (13)	0.0884 (14)	0.0810 (13)	-0.0303 (11)	-0.0451 (11)	-0.0066 (11)
C21	0.1121 (18)	0.0699 (12)	0.0756 (13)	-0.0246 (12)	-0.0488 (13)	0.0037 (10)
C22	0.1029 (16)	0.0644 (11)	0.0823 (13)	-0.0345 (11)	-0.0297 (12)	0.0150 (10)
C23	0.0654 (10)	0.0592 (9)	0.0770 (11)	-0.0284 (8)	-0.0214 (9)	0.0018 (8)

Geometric parameters (Å, °)

F1—C2	1.313 (3)	C13—H131	0.992
C2—F3	1.319 (3)	C14—C15	1.373 (4)
C2—F4	1.299 (3)	C14—H141	0.981
C2—C5	1.460 (3)	C15—C16	1.372 (3)
C5—C6	1.317 (3)	C15—H151	1.001
C5—H51	0.987	C16—H161	0.991
C6—C7	1.440 (2)	C17—C18	1.511 (2)
C6—H61	1.007	C17—H171	1.007
C7—N8	1.294 (2)	C17—H172	1.041
C7—H71	1.008	C18—C19	1.377 (3)
N8—N9	1.333 (2)	C18—C23	1.376 (3)
N9—C10	1.451 (2)	C19—C20	1.383 (3)
N9—C17	1.445 (2)	C19—H191	1.002
C10—C11	1.509 (3)	C20—C21	1.366 (3)
C10—H101	1.018	C20—H201	0.986
C10—H102	1.029	C21—C22	1.366 (4)
C11—C12	1.376 (2)	C21—H211	0.986
C11—C16	1.381 (3)	C22—C23	1.387 (3)
C12—C13	1.382 (3)	C22—H221	0.995
C12—H121	0.990	C23—H231	0.983
C13—C14	1.362 (4)		
F1—C2—F3	103.8 (2)	C13—C14—C15	120.2 (2)
F1—C2—F4	105.9 (2)	C13—C14—H141	120.9
F3—C2—F4	105.2 (2)	C15—C14—H141	118.9
F1—C2—C5	114.50 (18)	C14—C15—C16	119.7 (2)
F3—C2—C5	113.1 (2)	C14—C15—H151	121.1
F4—C2—C5	113.4 (2)	C16—C15—H151	119.1
C2—C5—C6	123.51 (19)	C11—C16—C15	120.8 (2)
C2—C5—H51	117.9	C11—C16—H161	119.3
C6—C5—H51	118.6	C15—C16—H161	119.8
C5—C6—C7	124.36 (17)	N9—C17—C18	114.68 (15)
C5—C6—H61	117.4	N9—C17—H171	109.5
C7—C6—H61	118.3	C18—C17—H171	108.7

C6—C7—N8	117.79 (16)	N9—C17—H172	108.0
C6—C7—H71	120.0	C18—C17—H172	108.8
N8—C7—H71	122.2	H171—C17—H172	106.9
C7—N8—N9	120.41 (15)	C17—C18—C19	122.13 (16)
N8—N9—C10	116.42 (15)	C17—C18—C23	118.82 (16)
N8—N9—C17	123.63 (15)	C19—C18—C23	119.04 (17)
C10—N9—C17	119.83 (15)	C18—C19—C20	120.10 (19)
N9—C10—C11	113.54 (17)	C18—C19—H191	119.5
N9—C10—H101	109.1	C20—C19—H191	120.4
C11—C10—H101	110.1	C19—C20—C21	120.7 (2)
N9—C10—H102	106.8	C19—C20—H201	118.7
C11—C10—H102	109.5	C21—C20—H201	120.6
H101—C10—H102	107.6	C20—C21—C22	119.6 (2)
C10—C11—C12	120.78 (17)	C20—C21—H211	120.8
C10—C11—C16	120.39 (17)	C22—C21—H211	119.7
C12—C11—C16	118.81 (18)	C21—C22—C23	120.3 (2)
C11—C12—C13	120.2 (2)	C21—C22—H221	121.3
C11—C12—H121	119.4	C23—C22—H221	118.5
C13—C12—H121	120.4	C22—C23—C18	120.3 (2)
C12—C13—C14	120.2 (2)	C22—C23—H231	120.8
C12—C13—H131	118.5	C18—C23—H231	118.9
C14—C13—H131	121.3		

XXII. Compound 14w



Crystal data

$C_{24}H_{19}F_3N_2O$

$M_r = 408.42$

Orthorhombic, $Pna2_1$

$a = 8.7161$ (4) Å

$b = 44.918$ (2) Å

$c = 5.2061$ (3) Å

$V = 2038.22$ (19) Å³

$Z = 4$

$D_x = 1.331$ Mg m⁻³

Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71069$ Å

Cell parameters
from 2553 reflections

$\theta = 3$ – 27°

$\mu = 0.10$ mm⁻¹

$T = 293$ K

Needle, colorless

$0.87 \times 0.23 \times 0.14$ mm

$$F(000) = 848$$

Data collection

Oxford Diffraction Gemini diffractometer	3113 reflections with $I > 2.0\sigma(I)$
Graphite monochromator	$R_{\text{int}} = 0.021$
$\omega/2\theta$ scans	$\theta_{\text{max}} = 29.1^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 3.0^\circ$
Absorption correction: analytical	
Analytical Absorption (De Meulenaer & Tompa, 1965)	$h = -11 \rightarrow 8$
$T_{\text{min}} = 0.95$, $T_{\text{max}} = 0.99$	$k = -61 \rightarrow 45$
8826 measured reflections	$l = -7 \rightarrow 5$
4342 independent reflections	

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$	
F1	-0.0814 (3)	0.56541 (7)	0.6998 (7)	0.1414
C2	0.0163 (4)	0.55034 (8)	0.8324 (9)	0.0738
F3	-0.0462 (3)	0.54936 (8)	1.0607 (6)	0.1379
F4	0.0077 (3)	0.52290 (6)	0.7605 (9)	0.1591
C5	0.1723 (3)	0.56217 (6)	0.8389 (7)	0.0520
C6	0.2931 (3)	0.55164 (6)	1.0056 (6)	0.0548
C7	0.4195 (3)	0.56842 (7)	0.9366 (7)	0.0599
O8	0.3849 (2)	0.58810 (4)	0.7433 (5)	0.0605
C9	0.2333 (3)	0.58386 (6)	0.6848 (6)	0.0556
C10	0.1670 (3)	0.60267 (7)	0.4900 (6)	0.0572
N11	0.2530 (3)	0.62149 (5)	0.3720 (6)	0.0650
N12	0.1929 (4)	0.63970 (6)	0.1983 (6)	0.0788
C13	0.0343 (5)	0.63785 (7)	0.1183 (7)	0.0722
C14	-0.0811 (3)	0.64827 (7)	0.3125 (6)	0.0593
C15	-0.0641 (4)	0.67498 (7)	0.4374 (7)	0.0626
C16	-0.1691 (4)	0.68514 (8)	0.6149 (8)	0.0784
C17	-0.2937 (5)	0.66808 (10)	0.6765 (9)	0.0925
C18	-0.3156 (5)	0.64135 (11)	0.5555 (11)	0.1012
C19	-0.2086 (5)	0.63125 (9)	0.3755 (10)	0.0919
C20	0.3043 (5)	0.65557 (8)	0.0364 (8)	0.0944
C21	0.2999 (4)	0.68836 (8)	0.0774 (7)	0.0657
C22	0.2187 (6)	0.70680 (9)	-0.0739 (9)	0.1033
C23	0.2086 (7)	0.73738 (11)	-0.0352 (12)	0.1213
C24	0.2802 (8)	0.74935 (12)	0.1520 (14)	0.1210
C25	0.3660 (8)	0.73333 (15)	0.3074 (14)	0.1409
C26	0.3773 (6)	0.70176 (13)	0.2776 (11)	0.1176
C27	0.5617 (4)	0.56553 (9)	1.0523 (9)	0.0813
C28	0.5706 (4)	0.54474 (10)	1.2466 (10)	0.0905
C29	0.4461 (5)	0.52798 (8)	1.3253 (8)	0.0837
C30	0.3062 (4)	0.53077 (7)	1.2033 (8)	0.0669
H101	0.0604	0.6009	0.4523	0.0717*
H132	0.0215	0.6490	-0.0409	0.0915*
H131	0.0116	0.6164	0.0752	0.0912*

H151	0.0227	0.6874	0.3923	0.0798*
H161	-0.1547	0.7053	0.6978	0.0997*
H171	-0.3632	0.6756	0.8100	0.1164*
H181	-0.4025	0.6301	0.5983	0.1328*
H191	-0.2202	0.6123	0.2986	0.1135*
H201	0.2903	0.6499	-0.1507	0.1212*
H202	0.4058	0.6477	0.0803	0.1227*
H221	0.1656	0.6991	-0.2183	0.1319*
H231	0.1448	0.7495	-0.1413	0.1444*
H241	0.2691	0.7712	0.1819	0.1490*
H251	0.4255	0.7425	0.4403	0.1548*
H261	0.4363	0.6912	0.3961	0.1447*
H271	0.6470	0.5777	0.9997	0.1015*
H281	0.6691	0.5422	1.3337	0.1100*
H291	0.4576	0.5138	1.4685	0.1028*
H301	0.2184	0.5181	1.2532	0.0855*

Geometric parameters (Å, °)

F1—C2	1.289 (4)	C17—C18	1.369 (6)
C2—F3	1.308 (5)	C17—H171	0.983
C2—F4	1.290 (4)	C18—C19	1.398 (7)
C2—C5	1.460 (4)	C18—H181	0.936
C5—C6	1.444 (4)	C19—H191	0.946
C5—C9	1.370 (4)	C20—C21	1.489 (5)
C6—C7	1.382 (4)	C20—H201	1.014
C6—C30	1.397 (5)	C20—H202	0.979
C7—O8	1.373 (4)	C21—C22	1.345 (6)
C7—C27	1.384 (5)	C21—C26	1.380 (6)
O8—C9	1.369 (4)	C22—C23	1.391 (6)
C9—C10	1.441 (4)	C22—H221	0.948
C10—N11	1.286 (4)	C23—C24	1.276 (8)
C10—H101	0.953	C23—H231	0.954
N11—N12	1.327 (4)	C24—C25	1.316 (8)
N12—C13	1.446 (5)	C24—H241	0.998
N12—C20	1.470 (4)	C25—C26	1.430 (8)
C13—C14	1.501 (5)	C25—H251	0.957
C13—H132	0.974	C26—H261	0.933
C13—H131	1.010	C27—C28	1.379 (6)
C14—C15	1.373 (5)	C27—H271	0.964
C14—C19	1.388 (5)	C28—C29	1.383 (6)
C15—C16	1.378 (5)	C28—H281	0.977
C15—H151	0.968	C29—C30	1.381 (5)
C16—C17	1.367 (5)	C29—H291	0.986
C16—H161	1.012	C30—H301	0.989
F1—C2—F3	103.2 (3)	C18—C17—H171	122.8
F1—C2—F4	108.0 (4)	C17—C18—C19	120.0 (4)
F3—C2—F4	102.0 (4)	C17—C18—H181	118.3
F1—C2—C5	115.9 (3)	C19—C18—H181	121.7
F3—C2—C5	112.3 (4)	C18—C19—C14	120.9 (4)
F4—C2—C5	114.1 (3)	C18—C19—H191	120.3
C2—C5—C6	125.0 (3)	C14—C19—H191	118.8
C2—C5—C9	127.4 (3)	N12—C20—C21	112.3 (3)

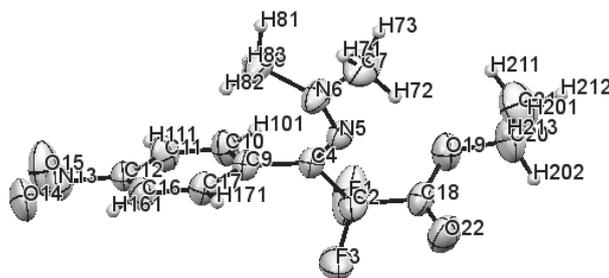
C6—C5—C9	107.6 (3)	N12—C20—H201	110.5
C5—C6—C7	104.3 (3)	C21—C20—H201	112.5
C5—C6—C30	136.2 (3)	N12—C20—H202	106.7
C7—C6—C30	119.5 (3)	C21—C20—H202	110.4
C6—C7—O8	111.5 (3)	H201—C20—H202	104.0
C6—C7—C27	123.3 (4)	C20—C21—C22	122.6 (4)
O8—C7—C27	125.2 (3)	C20—C21—C26	121.8 (4)
C7—O8—C9	106.6 (2)	C22—C21—C26	115.5 (4)
C5—C9—O8	110.1 (3)	C21—C22—C23	123.8 (4)
C5—C9—C10	132.3 (3)	C21—C22—H221	119.8
O8—C9—C10	117.5 (3)	C23—C22—H221	116.4
C9—C10—N11	119.2 (3)	C22—C23—C24	119.7 (5)
C9—C10—H101	119.1	C22—C23—H231	121.1
N11—C10—H101	121.7	C24—C23—H231	119.2
C10—N11—N12	120.0 (3)	C23—C24—C25	121.2 (5)
N11—N12—C13	122.5 (3)	C23—C24—H241	119.1
N11—N12—C20	115.4 (3)	C25—C24—H241	119.8
C13—N12—C20	119.6 (3)	C24—C25—C26	121.0 (5)
N12—C13—C14	115.4 (3)	C24—C25—H251	121.2
N12—C13—H132	109.0	C26—C25—H251	117.8
C14—C13—H132	109.6	C25—C26—C21	118.8 (5)
N12—C13—H131	107.8	C25—C26—H261	118.1
C14—C13—H131	108.4	C21—C26—H261	123.1
H132—C13—H131	106.2	C7—C27—C28	115.7 (3)
C13—C14—C15	121.3 (3)	C7—C27—H271	120.9
C13—C14—C19	121.6 (3)	C28—C27—H271	123.4
C15—C14—C19	117.1 (3)	C27—C28—C29	122.8 (4)
C14—C15—C16	122.4 (3)	C27—C28—H281	117.9
C14—C15—H151	118.1	C29—C28—H281	119.3
C16—C15—H151	119.4	C28—C29—C30	120.5 (4)
C15—C16—C17	119.9 (4)	C28—C29—H291	119.7
C15—C16—H161	120.1	C30—C29—H291	119.8
C17—C16—H161	120.0	C6—C30—C29	118.1 (3)
C16—C17—C18	119.6 (4)	C6—C30—H301	121.2
C16—C17—H171	117.5	C29—C30—H301	120.7

Atomic displacement parameters (\AA^2)

U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}	
F1	0.0655 (14)	0.175 (3)	0.183 (3)	-0.0468 (15)	-0.0330 (17)	0.090 (2)
C2	0.0488 (18)	0.0591 (18)	0.114 (3)	-0.0142 (15)	0.005 (2)	0.013 (2)
F3	0.0658 (13)	0.231 (3)	0.117 (2)	-0.0506 (18)	0.0254 (15)	0.018 (2)
F4	0.1043 (17)	0.1001 (17)	0.273 (4)	-0.0529 (14)	0.028 (2)	-0.065 (2)
C5	0.0433 (14)	0.0485 (14)	0.064 (2)	-0.0065 (12)	0.0133 (15)	-0.0134 (15)
C6	0.0493 (17)	0.0477 (15)	0.067 (2)	0.0000 (14)	0.0135 (15)	-0.0154 (16)
C7	0.0462 (17)	0.0533 (17)	0.080 (2)	0.0000 (14)	0.0107 (16)	-0.0156 (18)
O8	0.0451 (11)	0.0540 (11)	0.0825 (17)	-0.0104 (9)	0.0125 (11)	-0.0062 (12)
C9	0.0496 (16)	0.0455 (14)	0.072 (2)	-0.0013 (13)	0.0178 (16)	-0.0124 (16)
C10	0.0590 (18)	0.0448 (15)	0.068 (2)	-0.0052 (14)	0.0110 (18)	-0.0083 (16)
N11	0.0735 (16)	0.0471 (13)	0.074 (2)	-0.0028 (14)	0.0291 (16)	-0.0062 (14)
N12	0.091 (2)	0.0661 (17)	0.079 (2)	0.0040 (15)	0.0251 (18)	0.0169 (17)
C13	0.109 (3)	0.0608 (19)	0.047 (2)	0.0028 (19)	0.006 (2)	0.0023 (16)

C14	0.0682 (19)	0.0561 (16)	0.054 (2)	-0.0034 (15)	-0.0025 (17)	0.0062 (17)
C15	0.0666 (19)	0.0609 (18)	0.060 (2)	-0.0040 (16)	0.0052 (17)	0.0069 (17)
C16	0.082 (2)	0.070 (2)	0.083 (3)	0.013 (2)	0.007 (2)	-0.001 (2)
C17	0.070 (2)	0.107 (3)	0.100 (3)	0.011 (2)	0.020 (2)	0.026 (3)
C18	0.064 (2)	0.105 (3)	0.135 (4)	-0.015 (2)	0.006 (3)	0.038 (3)
C19	0.088 (3)	0.079 (2)	0.108 (3)	-0.019 (2)	-0.009 (3)	0.003 (2)
C20	0.122 (3)	0.073 (2)	0.088 (3)	-0.013 (2)	0.061 (3)	0.004 (2)
C21	0.068 (2)	0.074 (2)	0.056 (2)	-0.0100 (18)	0.0195 (19)	0.0056 (18)
C22	0.139 (4)	0.075 (2)	0.096 (3)	-0.034 (3)	-0.041 (3)	0.011 (2)
C23	0.139 (5)	0.082 (3)	0.143 (5)	-0.021 (3)	-0.031 (4)	0.037 (3)
C24	0.141 (5)	0.090 (3)	0.132 (5)	-0.026 (3)	0.035 (4)	-0.006 (4)
C25	0.165 (5)	0.119 (4)	0.139 (5)	-0.056 (4)	-0.039 (5)	-0.029 (4)
C26	0.111 (3)	0.141 (4)	0.101 (4)	-0.023 (3)	-0.021 (3)	0.024 (4)
C27	0.0513 (19)	0.087 (3)	0.106 (3)	-0.0043 (18)	-0.001 (2)	-0.027 (3)
C28	0.064 (2)	0.100 (3)	0.107 (4)	0.021 (2)	-0.011 (2)	-0.018 (3)
C29	0.089 (3)	0.079 (2)	0.083 (3)	0.018 (2)	0.003 (3)	-0.008 (2)
C30	0.064 (2)	0.0620 (19)	0.074 (3)	0.0071 (15)	0.0141 (19)	-0.0036 (19)

XXIII. Compound 19a



Crystal data

$C_{13}H_{15}F_2N_3O_4$

$M_r = 315.28$

Monoclinic, $P2_1/n$

Hall symbol: $-P\ 2_1/n$

$a = 8.3611 (4) \text{ \AA}$

$b = 13.0835 (6) \text{ \AA}$

$c = 13.8052 (7) \text{ \AA}$

$\beta = 98.878 (4)^\circ$

$V = 1492.08 (12) \text{ \AA}^3$

$Z = 4$

$F(000) = 656$

$D_x = 1.403 \text{ Mg m}^{-3}$

Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$

Cell parameters
from 3635 reflections

$\theta = 4\text{--}28^\circ$

$\mu = 0.12 \text{ mm}^{-1}$

$T = 293 \text{ K}$

Plate, yellow

$0.69 \times 0.52 \times 0.22 \text{ mm}$

Data collection

Oxford Diffraction Gemini
diffractometer

Graphite monochromator

$\omega/2\theta$ scans

Absorption correction: analytical

2529 reflections with $I > 2.0\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.019$

$\theta_{\text{max}} = 29.4^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 3.0^\circ$

$h = -11 \rightarrow 11$

Analytical Absorption (De
Meulenaer & Tompa, 1965)

$T_{\min} = 0.93$, $T_{\max} = 0.96$

8144 measured reflections

3527 independent reflections

$k = -17 \rightarrow 16$

$l = -17 \rightarrow 11$

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
F1	0.63951 (18)	0.29873 (10)	0.63147 (16)	0.0971
C2	0.6493 (2)	0.20035 (16)	0.60148 (17)	0.0522
F3	0.67556 (18)	0.20861 (16)	0.50640 (12)	0.0944
C4	0.4961 (2)	0.14348 (14)	0.60614 (13)	0.0399
N5	0.52514 (17)	0.05743 (11)	0.65139 (12)	0.0411
N6	0.41739 (19)	-0.01244 (13)	0.66669 (14)	0.0538
C7	0.4850 (3)	-0.09463 (19)	0.7295 (2)	0.0718
C8	0.2451 (2)	0.0051 (2)	0.6580 (2)	0.0643
C9	0.3447 (2)	0.18770 (14)	0.55046 (13)	0.0398
C10	0.2867 (2)	0.28220 (16)	0.57585 (15)	0.0500
C11	0.1505 (3)	0.32472 (16)	0.52095 (15)	0.0521
C12	0.0734 (2)	0.27159 (16)	0.44108 (14)	0.0454
N13	-0.0712 (2)	0.31715 (16)	0.38265 (14)	0.0594
O14	-0.1424 (2)	0.26863 (16)	0.31421 (13)	0.0771
O15	-0.1137 (3)	0.40178 (17)	0.40507 (17)	0.0968
C16	0.1273 (2)	0.17893 (17)	0.41354 (15)	0.0502
C17	0.2643 (2)	0.13736 (15)	0.46852 (15)	0.0474
C18	0.8001 (2)	0.15119 (16)	0.66020 (16)	0.0482
O19	0.81139 (18)	0.17624 (12)	0.75360 (11)	0.0583
C20	0.9482 (3)	0.1372 (2)	0.8206 (2)	0.0728
C21	0.9192 (5)	0.0327 (2)	0.8518 (3)	0.0977
O22	0.89124 (19)	0.10006 (15)	0.62328 (13)	0.0731
H71	0.4204	-0.1550	0.7150	0.1023*
H73	0.4879	-0.0771	0.7984	0.1024*
H72	0.5962	-0.1089	0.7183	0.1019*
H81	0.2015	-0.0349	0.7062	0.0910*
H83	0.2239	0.0781	0.6703	0.0912*
H82	0.1913	-0.0125	0.5926	0.0914*
H101	0.3408	0.3174	0.6347	0.0565*
H111	0.1081	0.3914	0.5389	0.0586*
H161	0.0734	0.1440	0.3553	0.0579*
H171	0.3062	0.0719	0.4490	0.0535*
H201	0.9637	0.1815	0.8829	0.0886*
H202	1.0487	0.1384	0.7900	0.0884*
H212	1.0058	0.0155	0.9043	0.1401*
H211	0.8132	0.0317	0.8744	0.1401*
H213	0.9193	-0.0124	0.7937	0.1403*

Atomic displacement parameters (\AA^2)

U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}	
F1	0.0614 (8)	0.0372 (7)	0.1797 (19)	-0.0042 (6)	-0.0222 (10)	0.0063 (9)

C2	0.0454 (10)	0.0439 (11)	0.0642 (13)	-0.0054 (9)	-0.0010 (9)	0.0098 (9)
F3	0.0606 (8)	0.1437 (16)	0.0765 (10)	-0.0205 (9)	0.0034 (7)	0.0514 (10)
C4	0.0340 (8)	0.0386 (9)	0.0455 (10)	0.0016 (7)	0.0013 (7)	-0.0019 (8)
N5	0.0345 (7)	0.0376 (8)	0.0513 (9)	0.0018 (6)	0.0069 (6)	0.0014 (7)
N6	0.0396 (8)	0.0438 (9)	0.0785 (12)	-0.0014 (7)	0.0111 (8)	0.0122 (8)
C7	0.0669 (14)	0.0532 (14)	0.0969 (19)	0.0037 (11)	0.0176 (13)	0.0276 (13)
C8	0.0398 (10)	0.0663 (14)	0.0888 (17)	-0.0060 (10)	0.0161 (10)	0.0114 (12)
C9	0.0356 (8)	0.0381 (9)	0.0443 (10)	0.0017 (7)	0.0023 (7)	-0.0003 (7)
C10	0.0516 (10)	0.0471 (11)	0.0475 (11)	0.0094 (9)	-0.0046 (8)	-0.0095 (9)
C11	0.0540 (11)	0.0471 (11)	0.0531 (12)	0.0139 (9)	0.0010 (9)	-0.0039 (9)
C12	0.0372 (8)	0.0531 (12)	0.0443 (10)	0.0019 (8)	0.0007 (7)	0.0059 (8)
N13	0.0471 (9)	0.0675 (13)	0.0594 (11)	0.0065 (9)	-0.0051 (8)	0.0124 (9)
O14	0.0571 (9)	0.0985 (14)	0.0662 (10)	0.0035 (9)	-0.0199 (8)	0.0029 (10)
O15	0.0834 (13)	0.0785 (13)	0.1149 (16)	0.0349 (11)	-0.0277 (11)	-0.0009 (12)
C16	0.0426 (10)	0.0574 (12)	0.0478 (11)	-0.0031 (9)	-0.0018 (8)	-0.0092 (9)
C17	0.0431 (9)	0.0435 (10)	0.0542 (12)	0.0029 (8)	0.0029 (8)	-0.0100 (9)
C18	0.0349 (8)	0.0475 (11)	0.0607 (12)	-0.0057 (8)	0.0023 (8)	-0.0016 (9)
O19	0.0511 (8)	0.0593 (9)	0.0602 (9)	0.0023 (7)	-0.0046 (7)	-0.0063 (7)
C20	0.0647 (14)	0.0725 (16)	0.0726 (16)	0.0002 (13)	-0.0171 (12)	-0.0023 (13)
C21	0.107 (2)	0.078 (2)	0.100 (2)	0.0147 (18)	-0.0061 (19)	0.0173 (17)
O22	0.0483 (8)	0.0927 (13)	0.0790 (11)	0.0117 (9)	0.0121 (8)	-0.0103 (10)

Geometric parameters (Å, °)

F1—C2	1.358 (3)	C11—C12	1.377 (3)
C2—F3	1.368 (3)	C11—H111	0.988
C2—C4	1.492 (3)	C12—N13	1.472 (2)
C2—C18	1.531 (3)	C12—C16	1.367 (3)
C4—N5	1.292 (2)	N13—O14	1.215 (3)
C4—C9	1.493 (2)	N13—O15	1.217 (3)
N5—N6	1.323 (2)	C16—C17	1.384 (3)
N6—C7	1.441 (3)	C16—H161	0.973
N6—C8	1.446 (3)	C17—H171	0.978
C7—H71	0.960	C18—O19	1.320 (3)
C7—H73	0.975	C18—O22	1.187 (3)
C7—H72	0.983	O19—C20	1.449 (3)
C8—H81	0.961	C20—C21	1.465 (4)
C8—H83	0.991	C20—H201	1.029
C8—H82	0.972	C20—H202	0.997
C9—C10	1.393 (3)	C21—H212	0.969
C9—C17	1.389 (3)	C21—H211	0.984
C10—C11	1.383 (3)	C21—H213	0.996
C10—H101	0.982		
F1—C2—F3	104.11 (19)	C10—C11—C12	118.68 (19)
F1—C2—C4	111.51 (18)	C10—C11—H111	121.0
F3—C2—C4	110.30 (17)	C12—C11—H111	120.3
F1—C2—C18	108.68 (17)	C11—C12—N13	118.55 (19)
F3—C2—C18	107.48 (18)	C11—C12—C16	122.45 (18)
C4—C2—C18	114.21 (17)	N13—C12—C16	118.99 (18)

C2—C4—N5	110.89 (16)	C12—N13—O14	118.5 (2)
C2—C4—C9	116.77 (17)	C12—N13—O15	118.45 (19)
N5—C4—C9	131.91 (17)	O14—N13—O15	123.08 (19)
C4—N5—N6	126.66 (16)	C12—C16—C17	118.44 (18)
N5—N6—C7	113.46 (17)	C12—C16—H161	121.1
N5—N6—C8	124.86 (17)	C17—C16—H161	120.4
C7—N6—C8	117.50 (18)	C9—C17—C16	121.03 (18)
N6—C7—H71	109.4	C9—C17—H171	119.4
N6—C7—H73	111.1	C16—C17—H171	119.6
H71—C7—H73	108.9	C2—C18—O19	110.01 (18)
N6—C7—H72	109.9	C2—C18—O22	122.7 (2)
H71—C7—H72	109.1	O19—C18—O22	127.27 (19)
H73—C7—H72	108.4	C18—O19—C20	117.85 (18)
N6—C8—H81	109.6	O19—C20—C21	111.5 (2)
N6—C8—H83	109.9	O19—C20—H201	108.7
H81—C8—H83	108.0	C21—C20—H201	106.6
N6—C8—H82	110.6	O19—C20—H202	111.0
H81—C8—H82	110.1	C21—C20—H202	109.1
H83—C8—H82	108.5	H201—C20—H202	109.9
C4—C9—C10	121.00 (16)	C20—C21—H212	107.4
C4—C9—C17	120.04 (16)	C20—C21—H211	107.7
C10—C9—C17	118.85 (17)	H212—C21—H211	111.4
C9—C10—C11	120.54 (18)	C20—C21—H213	107.2
C9—C10—H101	119.4	H212—C21—H213	111.8
C11—C10—H101	120.0	H211—C21—H213	111.1