



HAL
open science

Agrandissement de cycle : synthèse de pipéridines et d'azépanes α -trifluorométhylés

Sarah Rioton

► **To cite this version:**

Sarah Rioton. Agrandissement de cycle : synthèse de pipéridines et d'azépanes α -trifluorométhylés. Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2017. Français. NNT : 2017PA066173 . tel-02121930

HAL Id: tel-02121930

<https://theses.hal.science/tel-02121930>

Submitted on 7 May 2019

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.

Université Pierre et Marie Curie

Ecole doctorale : Chimie Moléculaire ED 406

Laboratoire de Chimie Organique de l'ESPCI Paris

Agrandissement de cycle : synthèse de pipéridines et d'azépanes α -trifluorométhylés

Par Sarah Rioton

Thèse de doctorat de Chimie Organique

Dirigée par Pr. Janine Cossy

Présentée et soutenue publiquement le 5 Mai 2017

Devant un jury composé de :

Pr. Janine Cossy	Directrice de thèse
Pr. François Couty	Rapporteur
Pr. Thierry Brigaud	Rapporteur
Pr. Fabrice Chemla	Examineur
Dr. Domingo Gomez Pardo	Membre invité

Remerciements

Je commencerai en remerciant le Pr. François Couty, le Pr. Thierry Brigaud et le Pr. Fabrice Chemla d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse, et d'avoir consacré une partie de leur temps à l'évaluation de ce manuscrit.

Je remercie aussi la société GlaxoSmithKline, et plus particulièrement Zeina Antoun et Roselyne Bidault pour avoir financé cette thèse ainsi que pour la liberté d'action qu'elles m'ont laissée dans mes travaux.

Je souhaiterai ensuite exprimer mes plus sincères remerciements au Pr. Janine Cossy qui m'a accueillie dans son laboratoire pendant ces trois années, et a accepté de diriger ces travaux. Je vous remercie de votre confiance au quotidien, de vos conseils, et de vos encouragements réguliers.

De même, je souhaiterai remercier le Dr. Domingo Gomez Pardo pour m'avoir accueillie dans son équipe et m'avoir conseillée au cours de ces trois ans. Merci pour ton optimisme indéfectible et pour toujours avoir été disponible en cas de problème. Merci pour ton soutien lors de la rédaction.

J'étendrai également ces remerciements aux autres membres du laboratoire :

A Stellios, Amandine, Erica et Audrey qui m'ont temporairement accueillie dans leur bureau au début de ma thèse, le temps qu'une place se libère dans le bureau de mon groupe. A Audrey particulièrement qui m'a aidé à me mettre le pied à l'étrier.

Merci à Morgan, pour ton humour plus que noir mais tellement drôle..., merci pour les soirées du vendredi au foyer.

A Marllon do Brasil, « ma chériiiiie !!!! », c'était vraiment super que tu sois là, bon courage pour la suite, comme tu dis « todo bene ».

Merci à Simon, Le Chercheur, pour m'avoir supportée un certain temps dans ton labo, et pour toujours avoir pris le temps de répondre à mes questions. Tu es vraiment très bon pédagogue. Je te souhaite une super carrière au CEA.

Merci à Nico, toujours très sympa.

A Amandine pour ses nombreux conseils dans des domaines divers et variés, aux TP qu'on a réalisés ensemble, et son équipe très sympathique, avec Baptiste et ses barbecues annuels, merci pour ton dynamisme, Laurine avec qui il est toujours agréable de discuter, Morgan et Thibault, toujours de bons conseils, Etienne pour ta bonne humeur, c'est toujours un plaisir de rigoler avec toi, et enfin,

Thomas pour t'occuper de la RMN, appareil vital à tout bon chimiste organicien, et plus généralement de tout appareil en état de fonctionnement dans le labo.

A Véronique pour sa gentillesse et son calme. Merci Julien pour ton calme à toute épreuve. Merci à Tatiana et Pierrick pour leur bonne humeur et leurs conseils.

A Andrei pour ses connaissances en chimie, et pour toujours avoir fait réparer la machine à glace. Enfin, je remercie particulièrement Christophe pour tous tes conseils, ton écoute attentive quel que soit l'heure de la journée, toutes les discussions scientifiques et autres durant ces trois ans, et surtout pour être toujours prêt à partager tes nombreuses connaissances. Merci également pour ton humour, toujours libérateur.

Merci au groupe des Meyer ; Boiss, Ernouf et Florence. Merci Ernouf pour ton humeur constante et tes conseils quand tu finissais de rédiger et que moi je commençais... . Merci, Florence, Comtesse de Yo, pour ta présence très agréable, et toujours à l'écoute. Bienvenue aux nouveaux, Alexandre et Aziz, la relève est assurée, et une pensée pour Khalil, que j'ai croisé les vendredi soir au foyer, je te souhaite de trouver une thèse et un super sujet.

Une pensée particulière pour mon équipe : la DGP Team. Merci tout d'abord à Gaël, pour m'avoir accueillie dans le labo, pour avoir toujours eu la patience de répondre à mes questions en chimie, pour les vendredis soir autour d'une bière, pour ton humour acide mais tellement drôle. Merci, et merci pour les clopes !

Et bien sûr, merci Thomas, le meilleur ! Pour avoir partagé mon quotidien à la paillasse pendant ces trois ans et pour tes blagues douteuses. Ça a été un réel plaisir de faire cette thèse en même temps que toi, et dans le même labo.

Merci à Alexandra, pour ta bonne humeur quotidienne, et ton petit accent. Ca a été très sympa de bosser avec toi, et ton arrivée a rééquilibré la mixité dans le labo, ce qui n'était pas un mal :-D. Bon courage pour la rédaction !

Merci à Zeina pour ton côté décalé et tes boudruches personnalisées ! Bon courage pour la fin.

Merci à Johan (membre expatrié de l'équipe DGP), pour tes conseils en chimie, ta bonne humeur et ton humour désopilant et absurde. Tu es un super chimiste, je te souhaite de trouver le job que tu veux, tu es vraiment méritant.

A Guillaume, dernier arrivé dans l'équipe. On ne s'est pas beaucoup vu, bien que tu reprennes mon sujet. Ta réussite ne fait aucun doute, bon courage tout de même, c'était très sympa de te rencontrer.

Enfin, une petite pensée pour le « petit » Grégory, et ton goût prononcé pour l'alcool et les animaux. Tu n'es pas resté longtemps mais on a bien rigolé.

Un grand merci à Isabelle, Hélène et Arthur pour le support administratif et informatique que vous accomplissez, et sans lequel il serait difficile d'avancer.

Je n'oublierai pas de remercier tous les autres stagiaires, thésards et post-docs que j'ai pu côtoyer durant ces trois ans de thèse : Kevin, Johan, Cyril, Jean-Philippe, Romain, Jérémy, Baba, Laurent, Pierre-Antoine, Mélanie, Paolo, Damien, Elodie, Alexandre, Tao, Parth, et pardon pour ceux que j'aurais oubliés.

Merci à tous mes amis parisiens, Kevin, Domitille, Elise, Laurent, Julien pour nos sorties qui m'ont fait beaucoup de bien pendant cette thèse. Merci Kevin, t'es un très bon pote et merci Domi pour nos soirées filles.

Une pensée pour mes ex-collègues lyonnais, Hugues, Anna, Anne-Laure, Gab, Virginie, Caro, Finfin, Yann et Maïlys. On ne s'est pas beaucoup vu ces trois dernières années, mais à chaque fois ça a été un énorme plaisir, pendant les 10 ans de la caco, et autres.

Enfin merci à mon amie d'enfance, Camille, à qui je souhaite le meilleur, avec l'arrivée d'un heureux évènement très prochainement.

Merci à Christoph, mon compagnon, de m'avoir soutenue.

Je terminerai enfin par remercier toute ma famille, et en particulier ma mère et mon beau-père pour leur soutien pendant ces trois ans. Pour s'être occupés de ma santé et m'avoir soignée. Merci du fond du cœur. A mon frère David, toujours de bons conseils et dont je me suis rapprochée pendant ces 3 ans. Sans oublier Hugo, Arthur et Ivan, pour m'avoir encouragée et soutenue dans les moments difficiles. Je n'en serai pas arrivée là sans vous.

Sommaire

Liste des Abréviations	13
Avant-propos	17
Introduction générale	19
Préambule	23

CHAPITRE 1. Agrandissement de cycle : synthèse de 2-(trifluorométhyl)pipéridines 33

1. Etude bibliographique : synthèse de 2-(trifluorométhyl) pipéridines et dérivés 35

1.1. A partir de substrats linéaires trifluorométhylés..... 36

1.1.1. Par métathèse cyclisante..... 36

1.1.1.1. A partir de diènes 36

1.1.1.2. A partir d'énynes 40

1.1.2. Par cycloaddition 44

1.1.2.1. Cycloaddition [2+2+1] : réaction de Pauson-Khand 44

1.1.2.2. Cycloaddition [2+2] d'allénynes 46

1.1.2.3. Cycloaddition [4+2] : réaction d'aza-Diels-Alder 46

1.1.3. Par cyclisation 50

1.1.3.1. Aza-Michael intramoléculaire 50

1.1.3.2. Addition nucléophile intramoléculaire sur un iminium 52

1.1.3.3. Cyclisation par activation électrophile et attaque d'un groupement CF_3^- sur un iminium intermédiaire 55

1.1.3.4. Condensation intramoléculaire d' aminoacides, d' aminoesters et d' aminocétones..... 60

1.1.3.5. Addition nucléophile intramoléculaire sur un aldéhyde..... 63

1.1.3.6. Substitution nucléophile intramoléculaire 64

1.2. A partir de composés cycliques..... 65

1.2.1. A partir de δ -lactames 65

1.2.1.1. Formation de l'énamine trifluorométhylée 65

1.2.1.2. Par addition nucléophile sur une imine cyclique intermédiaire 65

1.2.1.2.1.	Addition d'un nucléophile sur l'imine cyclique trifluorométhylée	66
1.2.1.2.2.	Trifluorométhylation d'imines cycliques.....	71
1.2.2.	A partir de pyridinones et de pyridines α -trifluorométhylées.....	72
1.2.2.1.	A partir de pyridinones trifluorométhylées	72
1.2.2.2.	A partir de 2-(trifluorométhyl)pyridines	73
2.	Objectif	74
3.	Synthèse de pipéridines substituées en C3 par agrandissement de cycle via un aziridinium bicyclique intermédiaire	76
3.1.	Synthèse de 3-halogénopipéridines	78
3.1.1.	Conditions thermodynamiques	78
3.1.2.	Conditions cinétiques	80
3.2.	Synthèse de 3-hydroxypipéridines.....	81
3.2.1.	Conditions thermodynamiques	81
3.2.2.	Conditions cinétiques	82
3.3.	Synthèse de 3-amino et 3-azidopipéridines	84
3.3.1.	Conditions thermodynamiques	84
3.3.2.	Conditions cinétiques	85
3.4.	Synthèse de 3-thiopipéridines	89
3.5.	Synthèse de 3-cyano et 3-(aryl)pipéridines	90
4.	Ouverture régiosélective de 2-(trifluorométhyl)aziridines	93
4.1.	Ouverture de 2-(trifluorométhyl)aziridines via un aziridinium intermédiaire.....	93
4.1.1.	Formation d'un aziridinium en milieu acide protique.....	93
4.1.2.	Formation d'un aziridinium quaternaire	95
4.2.	Ouverture de 2-(trifluorométhyl)aziridines activées par un groupement N-électro-attracteur.....	98
5.	Résultats	102
5.1.	Synthèse de 2-(trifluorométhyl)pipéridines énantio-enrichies substituées en C3.....	102
5.1.1.	Synthèse des substrats de départ	102
5.1.2.	Mise au point des conditions d'agrandissement de cycle.....	104
5.1.3.	Généralisation de la méthode	109
5.1.3.1.	Nucléophiles azotés.....	109

5.1.3.2.	<i>Nucléophiles oxygénés</i>	110
5.1.3.3.	<i>Nucléophile soufré</i>	112
5.1.3.4.	<i>Nucléophiles carbonés</i>	112
5.1.4.	Etablissement de la configuration relative des substituants en C2 et C3 présents sur les pipéridines	115
5.1.5.	Débenzylation des pipéridines	116
5.2.	Synthèse de 2,2-(méthyltrifluorométhyl)pipéridines substituées en C3	117
5.2.1.	Synthèse des substrats de départ	117
5.2.2.	Configuration relative des substituants en C2 et C3' des prolinols 1.23 et 1.24.....	118
5.2.3.	Agrandissement de cycle des prolinols 1.23 et 1.24	120
6.	Conclusion	123
CHAPITRE 1.	Partie Expérimentale	125
	General experimental methods	127
1.	Experimental procedures and spectroscopic data for the preparation of starting materials 1.4 and 1.5	129
2.	Experimental procedures and spectroscopic data for products 1.6, 1.7, 1.8 and 1.9	134
3.	Experimental procedures and spectroscopic data for products 1.14a–e and 1.15a–e.	137
4.	Experimental procedures and spectroscopic data for products 1.14f–l, 1.15f–l	146
5.	Experimental procedures and spectroscopic data for products 1.14m, 1.14o, 1.15m and 1.15o	158
6.	Experimental procedures and spectroscopic data for the synthesis 2,2-(methyltrifluorométhyl)piperidines 1.35 and 1.36	163
CHAPITRE 2.	Agrandissement de cycle : synthèse de 2-(trifluorométhyl)azépanes	173
1.	Etude bibliographique : synthèse de 2-(trifluorométhyl)azépanes et dérivés	175

1.1. A partir de substrats linéaires trifluorométhylés.....	176
1.1.1. Par métathèse cyclisante.....	176
1.1.2. Par cycloaddition	178
1.1.3. Lactamisation.....	179
1.2. A partir de composés cycliques.....	180
1.2.1. Formation de l'énamine trifluorométhylée à partir d'un ϵ -caprolactame...	180
1.2.2. Par addition d'un nucléophile sur une imine cyclique obtenue à partir d'un ϵ -caprolactame.....	180
1.2.2.1. Addition d'un nucléophile sur l'imine cyclique trifluorométhylée	181
1.2.2.2. Par trifluorométhylation d'imines cycliques.....	183
2. Objectif	185
3. Synthèse d'azépanes par agrandissement de cycle de pyrrolidines via un azétidinium bicyclique intermédiaire	187
3.1. Ouverture non-régiosélective d'azétidiniums bicycliques	189
3.2. Ouverture régio- et stéréosélective d'azétidiniums bicycliques.....	192
4. Ouverture régiosélective de 2-(trifluorométhyl)azétidiniums	194
5. Résultats	198
5.1. Synthèse de 2-(trifluorométhyl)azépanes gem-diméthylés substitués en C4.....	198
5.1.1. Synthèse du substrat de départ	199
5.1.2. Détermination de la configuration relative des pyrrolidines 2.1 et 2.2.....	202
5.1.3. Mise au point des conditions d'agrandissement de cycle.....	204
5.1.4. Application des conditions d'agrandissement de cycle aux pyrrolidines gem-diméthylées 2.1 et 2.2	206
5.2. Synthèse de 2-(trifluorométhyl)azépanes énantio-enrichis substitués en C4.....	209
5.2.1. Synthèse des substrats de départ	209
5.2.1.1. Homologation de la proline.....	209
5.2.1.2. Synthèse des pyrrolidines trifluorométhylées 2.III.....	211
5.2.1.2.1. Par C-acylation/décarboxylation à partir du cétène intermédiaire 2.24 (Voie a).....	211
5.2.1.2.2. Par trifluorométhylation de l'aldéhyde 2.25 (Voie b)	214
5.2.1.2.3. Trifluorométhylation de l'ester 2.35 (Voie c).....	215
5.2.1.2.4. Trifluorométhylation de l'amide de Weinreb 2.26 (Voie d).....	216

5.2.2.	Détermination de la configuration relative des pyrrolidines 2.33 et 2.34.....	219
5.2.3.	Agrandissement de cycle des pyrrolidines trifluorométhylées 2.33 et 2.34..	221
5.3.	Synthèse de 2-(méthyl)-2-(trifluorométhyl)azépanes substitués en C4.....	225
5.3.1.	Synthèse du substrat de départ	225
5.3.2.	Applications des conditions d'agrandissement de cycle au mélange de pyrrolidines 2.48 et 2.49	226
6.	Conclusion.....	227
 CHAPITRE 2. Partie Expérimentale		229
General experimental methods.....		231
1.	Experimental procedures and spectroscopic data for the preparation of starting materials and gem-dimethylated 2-(trifluorométhyl)azepanes....	233
1.1	Experimental procedures and spectroscopic data for the preparation of starting materials 2.1 and 2.2.....	233
1.2	Experimental procedures and spectroscopic data for products 2.17 and 2.19.....	242
2.	Experimental procedures and spectroscopic data for the preparation of starting materials and enantio-enriched 2-(trifluorométhyl)azepanes.....	248
2.1	Experimental procedures and spectroscopic data for the preparation of starting materials 2.33 and 2.34.....	248
2.2	Experimental procedures and spectroscopic data for products 2.44a–c and 2.46a–c.....	258
2.3	Experimental procedures and spectroscopic data for products 2.44d–f and 2.46d–f.....	264
2.4	Experimental procedures and spectroscopic data for products 2.44h–i and 2.46h–i	270
3.	Experimental procedures and spectroscopic data for the preparation of starting materials for the synthesis of 2,2-(methyltrifluorométhyl)azepanes.....	274
 Conclusion générale		277
Références bibliographiques		281

Liste des Abréviations

Å	: angström
Ac	: acétyle
acac	: acétylacétonate
<i>al.</i>	: <i>alius</i>
Alk	: alkyle
anh.	: anhydre
APNB	: acide <i>para</i> -nitrobenzoïque
aq.	: aqueux
Ar	: aryle
atm.	: atmosphère
Bn	: benzyle
Boc	: <i>tert</i> -butyloxy-carbonyle
Bu (<i>n</i> -Bu)	: butyle
Bz	: benzoyle
<i>c</i>	: concentration
cat.	: catalytique/catalyseur
Cbz	: carboxybenzyle
cf.	: <i>Confer</i>
cod	: cycloocta-1,5-diène
conc.	: concentré
Cp*	: pentaméthylcyclopentadiényle
Cy	: cyclohexyle
Δ	: chauffage
D	: <i>dexter</i>
DAST	: trifluorure de (diéthylamino)soufre
DBU	: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	: 1,2-dichloroéthane
de	: excès diastéréoisomérique
DEAD	: <i>diethyl azodicarbonate</i>
Deoxo-Fluor	: trifluorure de [<i>bis</i> -(2-méthoxyéthyl)amino]soufre
df	: diastéréosélectivité faciale
DFT	: <i>Density Functional Theory</i>
DIBAL-H	: hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA	: <i>N,N</i> -diisopropyléthylamine (base de Hünig)
DMAP	: 4-(<i>N,N</i> -diméthylamino)pyridine
DME	: diméthoxyéthane
DMF	: <i>N,N</i> -diméthylformamide
DMP	: <i>Dess Martin periodinane</i>
DMSO	: diméthylsulfoxyde
dr	: rapport diastéréoisomérique
EA	: groupement électro-attracteur
EDCI·HCl	: chlorhydrate de <i>N</i> -(3-diméthylaminopropyl)- <i>N'</i> -éthylcarbodiimide
ee	: excès énantiomérique
e.g.	: <i>exempli gratia</i>
éq.	: équation
équiv	: équivalent

Et	: éthyle
EtOAc	: acétate d'éthyle
GC/MS	: chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
<i>gem</i>	: géminé
GN	: groupement nucléofuge
GnRH	: <i>Gonadotrophin Releasing Hormone</i>
GP	: groupement protecteur
h	: heure
Hex	: <i>n</i> -hexane
h ν	: énergie lumineuse
HPLC	: <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HRMS	: spectrométrie de masse à haute résolution
<i>i</i> -Bu	: isobutyle
IC ₅₀	: <i>half maximal inhibitory concentration</i>
Im	: imidazole
IPP	: inhibiteur de la pompe à protons
<i>i</i> -Pr	: isopropyle
IR	: infrarouge
<i>J</i>	: constante de couplage de spin
JAK	: Janus kinase
jrs	: jours
kcal	: kilocalorie
L	: <i>laevus</i>
Lit.	: dans la bibliographie
<i>m</i>	: <i>meta</i>
M ⁺	: cation métallique
M	: molaire
Me	: méthyle
min	: minute
Mp	: point de fusion (<i>melting point</i>)
Ms	: mésyle (méthanesulfonyle)
mTORC1	: <i>mammalian target of rapamycin complex 1</i>
MW	: <i>microwaves</i>
NBO	: <i>Natural Bond Orbital</i>
NMO	: <i>N</i> -méthylmorpholine- <i>N</i> -oxyde
NOE	: <i>Nuclear Overhauser Effect</i>
NOESY	: <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
Ns	: nosyle (<i>para</i> -nitrobenzènesulfonyle)
Nu	: nucléophile
OTf	: triflate (trifluorométhanesulfonate)
<i>p</i>	: <i>para</i>
PE	: éther de pétrole
Ph	: phényle
PMB	: <i>para</i> -méthoxybenzyle
PMP	: <i>para</i> -méthoxyphényle
ppm	: partie par million
quant.	: quantitatif
Pr (<i>n</i> -Pr)	: propyle
Py	: pyridine
R	: groupement non défini
(<i>R</i>)	: <i>Rectus</i>

Rdt	: rendement
RMN	: résonance magnétique nucléaire
(S)	: <i>Sinister</i>
SFC	: <i>Supercritical Fluid Chromatography</i>
S _N 2	: substitution nucléophile bimoléculaire
S _N Ar	: substitution nucléophile aromatique
S _N i	: substitution nucléophile intramoléculaire
τ _c	: taux de conversion
T	: température
t	: temps
t.a.	: température ambiante
TBAF	: fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS (TBS)	: <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS	: <i>tert</i> -butyldiphénylesilyle
<i>t</i> -Bu	: <i>tert</i> -butyle
TFA	: acide trifluoroacétique
TFAA	: anhydride trifluoroacétique
THF	: tétrahydrofurane
TIPS	: triisopropylsilyle
TM	: tamis moléculaire
TMS	: triméthylsilyle
Tol	: tolyle
Tr	: trityle
Ts	: tosyle
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine
vs	: <i>versus</i>
XtalFluor-E	: tétrafluoroborate de (diéthylamino)difluorosulfonium

Avant-propos

Les composés présentés dans ce manuscrit seront numérotés selon l'ordre d'apparition dans le texte :

- Les numéros des molécules décrites dans le chapitre 1 ou 2 seront précédés du chiffre **1** ou **2**.
- Les numéros des molécules se rapportant à des résultats exposés dans la bibliographie seront précédés de la lettre B (**1.B** pour le chapitre 1 et **2.B** pour le chapitre 2).
- Les composés synthétisés lors de nos travaux seront numérotés à partir de **1** dans chaque chapitre.
- Les catalyseurs au ruthénium seront désignés par une lettre.

Les schémas, figures et tableaux seront numérotés par ordre d'apparition à partir de l'introduction générale.

Introduction générale

Le développement de molécules bioactives fluorées a connu en 60 ans un essor important. La formation d'une liaison C-F à la place d'une liaison C-H est très utilisée en chimie médicinale pour moduler les propriétés physico-chimiques d'une molécule sans en modifier significativement sa taille. Actuellement les médicaments fluorés représentent près de 20% à 30% des médicaments sur le marché. Ils sont présents dans tous les domaines thérapeutiques, et sont les plus prescrits/rentables sur le marché américain.¹

Les groupements fluoroalkyles sont notamment utilisés pour fluorer une molécule. Le groupement trifluorométhyle CF₃ a été utilisé très tôt par l'industrie pharmaceutique, dès le début du développement de la synthèse des composés fluorés, et reste actuellement le groupement trifluoroalkyle le plus utilisé dans la mise au point de composés bioactifs fluorés.²

Par ailleurs, les systèmes cycliques représentent les motifs fondamentaux de la plupart des médicaments présents sur le marché. En 2014, Taylor *et al.* se sont intéressés à la récurrence de systèmes cycliques rencontrés dans les molécules bioactives des médicaments approuvés par la FDA. Cette étude a montré que le motif pipéridine est le 3^{ème} cycle le plus fréquemment rencontré, mais également le cycle saturé le plus présent dans les molécules pharmaceutiques. L'azépane moins fréquemment utilisé, reste tout de même un motif appartenant au top 100 des cycles les plus présents dans les molécules bioactives (Figure 1).³

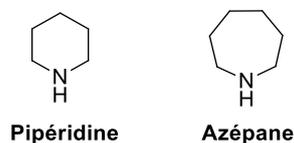


Figure 1

Malgré la récurrence du motif pipéridine dans les molécules bioactives, ainsi que de son analogue azépane, les synthèses de ces composés trifluorométhylés en α sont peu représentées dans la bibliographie. Nous avons donc envisagé de mettre au point une méthode de synthèse de pipéridines et d'azépanes énantio-enrichis et trifluorométhylés en α .

Un préambule expose de manière plus détaillée les diverses propriétés du groupement trifluorométhyle, et les raisons de son utilisation dans la synthèse de composés bioactifs. Puis, dans le chapitre 1 nous décrirons la synthèse de 2-(trifluorométhyl)pipéridines par agrandissement de cycle

¹ Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J.-L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422–518.

² Huchet, Q. A.; Schweizer, W. B.; Kuhn, B.; Carreira, E. M.; Meller, K. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16920–16928.

³ Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5959.

de prolinols trifluorométhylés *via* la formation d'un aziridinium intermédiaire (Schéma 1, éq. 1), et le chapitre 2 décrira la synthèse de 2-(trifluorométhyl)azépanes, également par agrandissement de cycle de pyrrolidine, *via* la formation d'un azétidinium intermédiaire (Schéma 1, éq. 2).

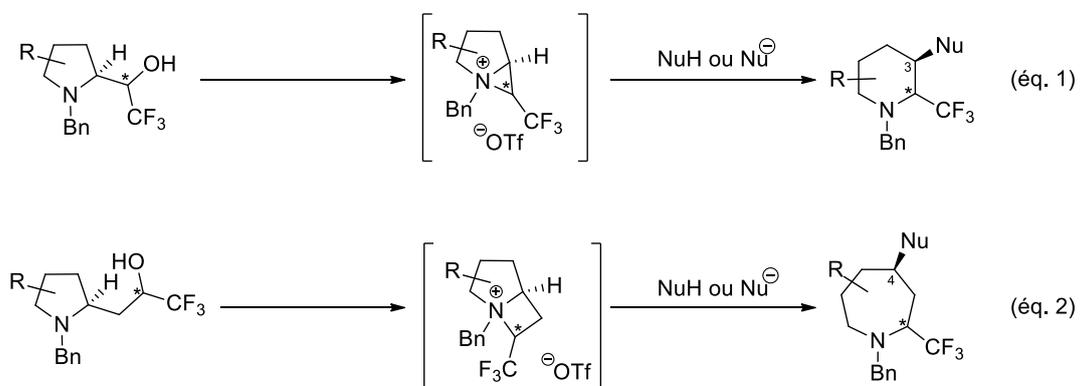


Schéma 1

Préambule

Le secteur de l'industrie pharmaceutique crée et développe de nouvelles molécules bioactives afin d'améliorer notre qualité de vie. Depuis quelques temps, il a été montré que l'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor sur des molécules bioactives, permet de moduler leurs propriétés physico-chimiques, et d'améliorer leur activité biologique dans certains cas.

Le fluor est un halogène de petite taille, qui possède un rayon de Van der Waals de 1,47 Å proche de celui de l'oxygène (Tableau 1). C'est l'atome le plus électronégatif de la classification périodique des éléments, ce qui lui permet de former une liaison très polarisée avec le carbone. La liaison C-F est donc courte (1,40 Å) et forte (105 kcal/mol).⁴

X	H	F	O	N	C	Cl	Br
Rayon de Van der Waals (Å)	1,20	1,47	1,52	1,55	1,70	1,75	1,85
Electronégativité de Pauling	2,1	4,0	3,5	3,0	2,5	3,2	2,8
Longueur de la liaison C-X (Å)	1,09	1,40	1,43	1,47	1,54	1,77	1,97
Force de la liaison C-X (kcal/mol)	98	105	84	70	83	77	66

Tableau 1

La nature ionique de la liaison C-F permet à celle-ci d'avoir un moment dipolaire important, qui peut influencer sur la conformation des molécules.⁴ En effet, la liaison C-F peut interagir avec son environnement selon des interactions dipôle-dipôle ou encore charge-dipôle (Figure 2).

A titre d'exemple, Müller *et al.* ont étudié l'orientation spatiale de molécules fluorées dans leur protéine cible, et ont montré que le dipôle de la liaison C-F interagissait avec le carbonyle de l'amide I de la protéine cible, selon une trajectoire de type Burgi-Dunitz (Figure 2).⁵

D'autres interactions intramoléculaires ont été observées, et influent directement sur la conformation de la molécule. Ainsi, dans le cas des α -fluorocarbonyles **II**, la liaison C-F se place préférentiellement de manière antiparallèle à la liaison C=O selon une interaction dipôle-dipôle.⁶ Il est à noter que plus le moment dipolaire du carbonyle est fort, plus la conformation antiparallèle entre les liaisons C-F et C=O est favorisée.

⁴ Hunter, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010** / doi: 10.3762/bjoc.6.38.

⁵ (a) Olsen, J. A.; Banner, D. W.; Seiler, P.; Wagner, B.; Tschopp, T.; Obst-Sander, U.; Kansy, M.; Müller, K.; Diederich, F. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 666–657. (b) Olsen, J. A.; Banner, D. W.; Seiler, P.; Fisher, H.; Tschopp, T.; Obst-Sander, U.; Kansy, M.; Müller, K.; Diederich, F. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1339–1352. (c) Müller, K.; Faeh, C. Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881–1886.

⁶ O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308–319.

Un autre type d'interaction intramoléculaire a également été observé entre la liaison C-F et une charge formelle.⁷ Dans le cas du 3-fluoropipéridinium **III**, l'interaction charge-dipôle favorise la conformation pour laquelle le fluor est en position axiale (Figure 2).

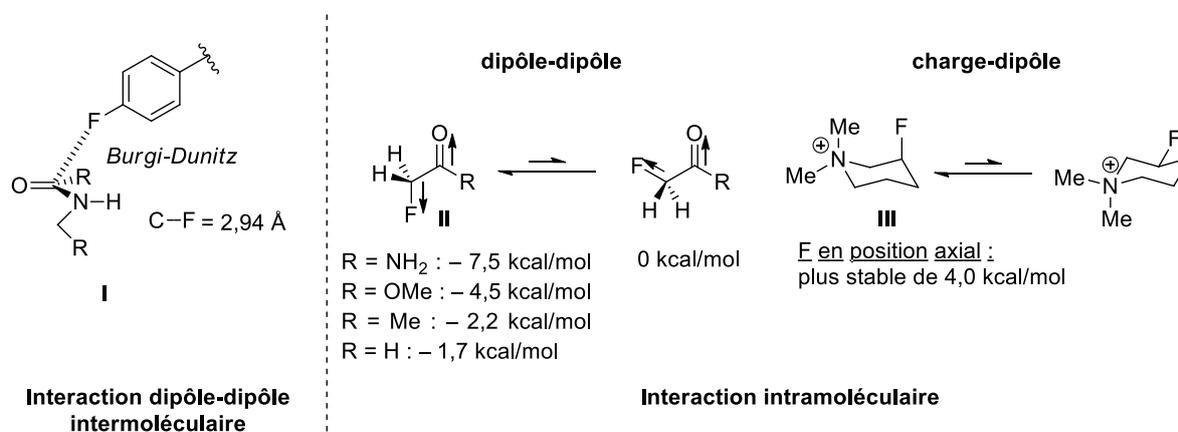


Figure 2

La forte polarisation de la liaison C-F provoque également une diminution de l'énergie de l'orbitale non-liante σ^* , orientée dans le plan de la liaison C-F. Cette orbitale peut alors accepter les électrons de groupements donateurs proches, tels que des paires d'électrons libres.^{4,6} Cette hyperconjugaison est parfois observée sous forme d'effet anomère dans le cas d'hétérocycles fluorés. Cet effet a été mis en évidence sur le 2-fluoropyrane **IV**, pour lequel une donation de la paire d'électrons libre de l'oxygène vers l'orbitale σ^* de la liaison C-F, favorise la conformation dans laquelle le fluor est en position axiale (Figure 3).^{4,6}

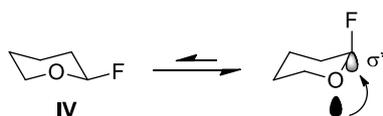


Figure 3

L'introduction d'un atome de fluor sur une molécule permet donc de moduler la conformation et les propriétés de celle-ci, sans en modifier significativement la taille. D'autres groupements fluorés plus volumineux, tel que le groupement trifluorométhyle (CF₃), ont également été utilisés pour améliorer l'efficacité de composés bioactifs.

⁷ Morgenthaler, M.; Schweizer, E.; Hoffmann-Röder, A.; Benini, F.; Martin, R. E.; Jaeschke, G.; Wagner, B.; Fisher, H.; Bendels, S.; Zimmerli, D.; Schneider, J.; Diederich, F.; Kansy, M.; Müller, K. *ChemMedChem* **2007**, *2*, 1100–1115.

En 1928, Lehmann est le premier à décrire des composés trifluorométhylés ayant une activité biologique, tels que l'acide *mé*ta-trifluorométhylbenzoïque ou le *mé*ta-amino-trifluorométhylbenzène qui agissent sur le système nerveux des grenouilles, respectivement en tant que stimulant ou narcotique (Figure 4).⁸ Ce n'est qu'à partir des années 1940, que l'utilisation du groupement trifluorométhyle en chimie médicinale a réellement commencé à être étudiée.⁹



Figure 4

Le groupement trifluorométhyle CF₃, constitué de trois liaisons C-F, est donc un groupement très polaire, bien que la faible polarisabilité des liaisons C-F en fasse également un groupement lipophile (Figure 5). Ce groupement dont la taille fait l'objet de nombreux débats, aurait un volume légèrement plus important que celui d'un groupement isopropyle,¹⁰ et permet lorsqu'il est introduit sur une molécule, de générer en plus des effets électroniques liés à la présence des fluors, un encombrement stérique important.



Figure 5

La grande polarité du groupement trifluorométhyle peut être à l'origine d'hyperconjugaison, en partie responsable de la polarisation des motifs (hétéro)aromatiques qu'il substitue, ou d'hétéroatomes possédant des paires d'électrons non-liantes (comme l'oxygène ou l'azote).¹¹

En 2014, une étude théorique a montré une hyperconjugaison entre le doublet non-liant de l'azote et l'orbitale antiliante de la liaison C-CF₃ de 2-(trifluorométhyl)pipéridines (Figure 6).¹² Bien que la pipéridine **V_b** présente la plus faible énergie, et donc la conformation la plus favorable, l'analyse NBO (Natural Bond Orbital) a montré que la délocalisation de la paire d'électron de l'azote vers l'orbitale non-liante de la liaison C-CF₃ ($n_N \rightarrow \sigma_{C-CF_3}^*$), est plus importante pour la pipéridine **V_d** où le groupement trifluorométhyle est en position anti-parallèle avec le doublet non-liant de l'azote.

⁸ Lehmann, F. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* **1928**, *130*, 250–255.

⁹ Yale, H. R. *J. Med. Pharm. Chem.* **1959**, *1*, 121–133.

¹⁰ Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359–4369.

¹¹ (Hétéro)aromatiques substitués par CF₃ : Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5432–5446.

¹² Erxleben, N. D.; Kedziora, G. S.; Urban, J. J. *Theor. Chem. Acc.* **2014**, *133*, Article: 1491, 1–13.

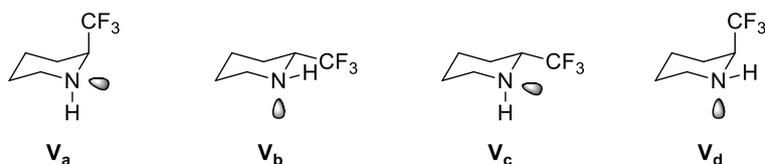


Figure 6

L'introduction d'un groupement trifluorométhyle sur une molécule permet également de modifier le pKa et la lipophilie de celle-ci. L'influence du fluor sur le pKa dépend de sa position par rapport aux groupements acides ou basiques de la molécule. Par exemple, le pKa de l'analogue trifluoré de l'acide acétique est diminué de 4,53 unités par rapport à celui de l'acide acétique. De même, le trifluorométhyle a une puissante influence sur le pKa du triazole (diminution de 3,9 unités), ou encore d'ammonium en α (diminution du pKa de 5,4 unités) (Figure 7).^{7,10}

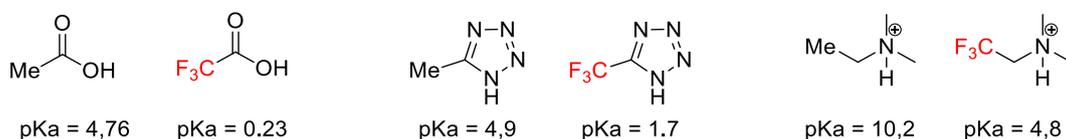


Figure 7

En chimie médicinale, la modulation du pKa est importante car elle permet de modifier un certain nombre de propriétés de la molécule, telles que la perméabilité membranaire¹³ ou encore l'affinité de l'interaction entre une protéine et son ligand.

Par ailleurs, l'introduction d'un trifluorométhyle sur une molécule permet généralement d'augmenter sa lipophilie qui représente également un paramètre important en chimie médicinale.¹⁴ En effet, l'efficacité des médicaments administrés par voie orale dépend en partie de la perméabilité cellulaire vis-à-vis de ce médicament. En d'autres termes, la molécule bioactive doit être suffisamment lipophile pour passer à travers la membrane cellulaire, sans pour autant y rester piégée.

La grande stabilité du groupement trifluorométhyle ainsi que les diverses influences électroniques et stériques qu'il génère, font de lui un bioisostère potentiel de divers motifs moléculaires. En tant que tel, il peut être utilisé pour améliorer la stabilité métabolique d'une molécule, ou encore l'affinité de celle-ci pour sa cible.

¹³ Avdeef, A. *Curr. Top. Med. Chem.* **2001**, *1*, 277–351.

¹⁴ Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315–8359.

A titre d'exemple, la liaison C-CF₃ a été utilisée comme bioisostère de la liaison C=O d'un amide¹⁰ sur un inhibiteur de la cathepsine K (Figure 8).¹⁵ La cathepsine K (CTSK) est une protéase à cystéine lysosomiale impliquée dans la dégradation du collagène de type I. La mise au point d'un inhibiteur de cette enzyme permettrait notamment d'accéder à un candidat potentiel pour le traitement de l'ostéoporose. C'est ainsi que l'introduction du groupement trifluorométhyle a permis d'obtenir un inhibiteur **VII**, ayant une meilleure affinité et sélectivité avec la cathepsine K que l'inhibiteur **VI**.

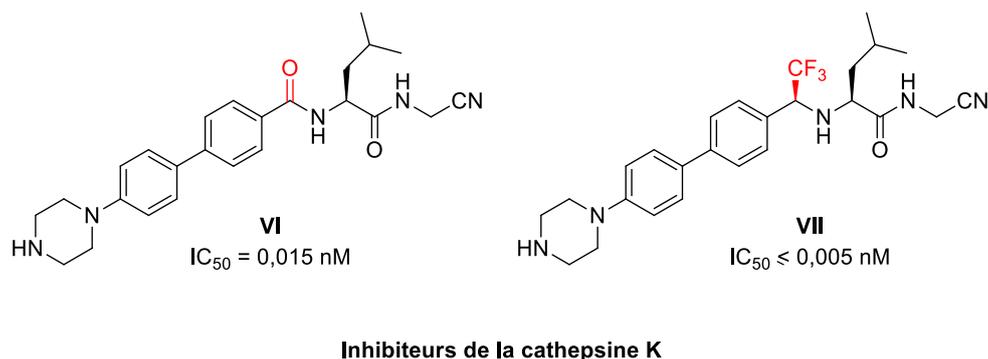


Figure 8

Le groupement trifluorométhyle a donc son importance en chimie médicinale, certains médicaments trifluorométhylés font d'ailleurs partie des médicaments les plus vendus sur le marché. En 2012, on comptait notamment l'éfavirenz (anti-VIH), la sitagliptine (anti-diabétique), le Célécoxib® (anti-inflammatoire non-stéroïdien), le dexlansoprazole (inhibiteur de la pompe à protons (IPP), utilisé comme traitement des reflux gastro-œsophagien), ainsi que le cinacalcet (utilisé pour traiter l'insuffisance rénale chronique) (Figure 9).¹⁶

¹⁵ Black, W. C.; Bayly, C. I.; Davis, D. E.; Desmarais, S.; Falguyret, J.-P.; Léger, S.; Li, C. S.; Massé, F.; McKay, D. J.; Palmer, J. T.; Percival, M. D.; Robichaud, J.; Tsou, N.; Zamboni, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4741–4744.

¹⁶ Zhu, W.; Wang, J.; Wang, S.; Gu, Z.; Acena, J. L.; Izawa, K.; Liu, H.; Soloshonok, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 37–54.

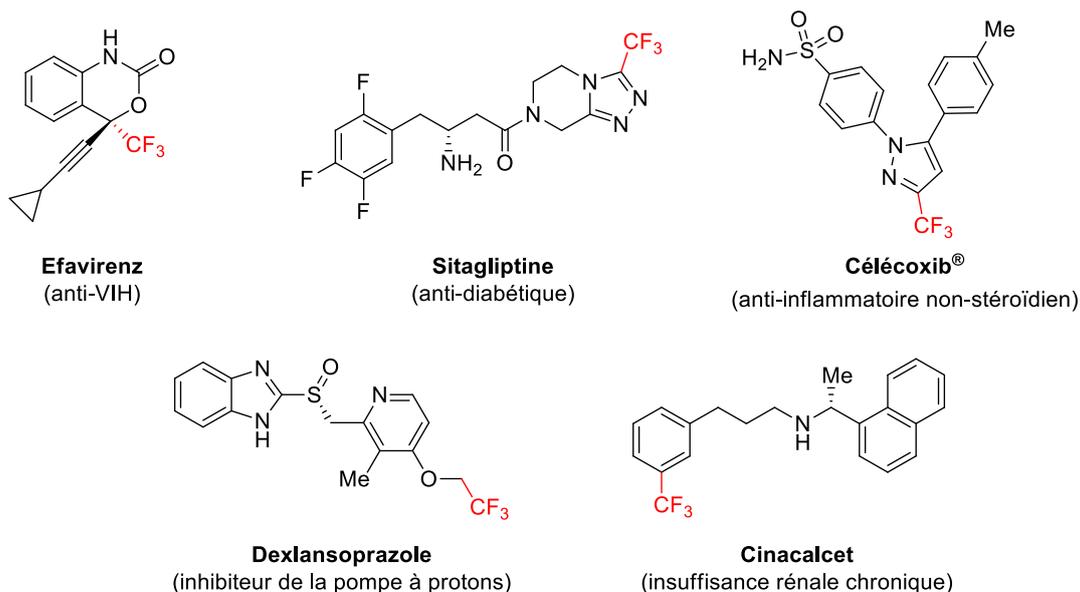


Figure 9

De manière générale, les composés bioactifs trifluorométhylés restent principalement des composés possédant un noyau aromatique substitué par un groupement trifluorométhyle. Cela est principalement dû au fait que la trifluorométhylation de noyaux aromatiques a été plus étudiée.

Signalons qu'il existe également quelques exemples de composés bioactifs où le groupement trifluorométhyle (CF₃) substitue des pipéridines en α de l'azote. Par exemple, la pipéridine **VIII** est un antagoniste de l'hormone ganadotrophine GnRH sécrétée par l'hypothalamus, qui joue un rôle dans la régulation de la production d'hormones stéroïdiennes par les gonades (Figure 10).¹⁷ La modulation de la production d'hormones stéroïdiennes permettrait de soigner un certain nombre de maladies hormonales comme le cancer de la prostate. Il a par ailleurs été montré, que la présence du groupement trifluorométhyle en α de l'azote sur la molécule **IX** permettait d'augmenter de manière significative la biodisponibilité orale chez le chien (de 4,4% à 14,6%).

¹⁷ Jiang, J.; DeVita, R. J.; Goulet, M. T.; Wyratt, M. J.; Lo, J.-L.; Ren, N.; Yudkovitz, J. B.; Cui, J.; Ynag, Y. T.; Cheng, K.; Rohrer, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1795–1798.

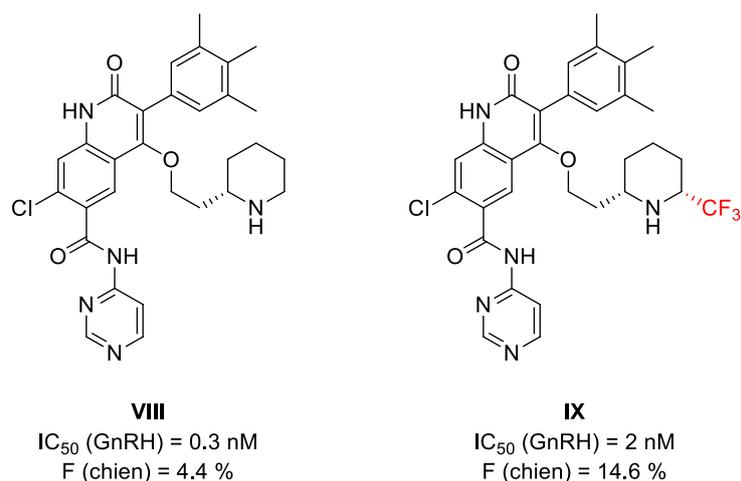


Figure 10

D'autres exemples de pipéridines α -trifluorométhylées présentant une activité biologique ont été décrits. La pipéridine **X** a notamment montré une activité inhibitrice du complexe mTORC1 jouant un rôle dans la prolifération cellulaire (Figure 11).¹⁸ Les pipéridines **XI** et **XII** ont également montré une activité inhibitrice sur les Janus kinases 1 et 2 qui sont impliquées dans la signalisation cellulaire, et notamment dans la survie et la prolifération des cellules (JAK 2). Ces pipéridines **XI** et **XII** pourraient permettre le traitement de maladies telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'asthme ou le cancer.¹⁹

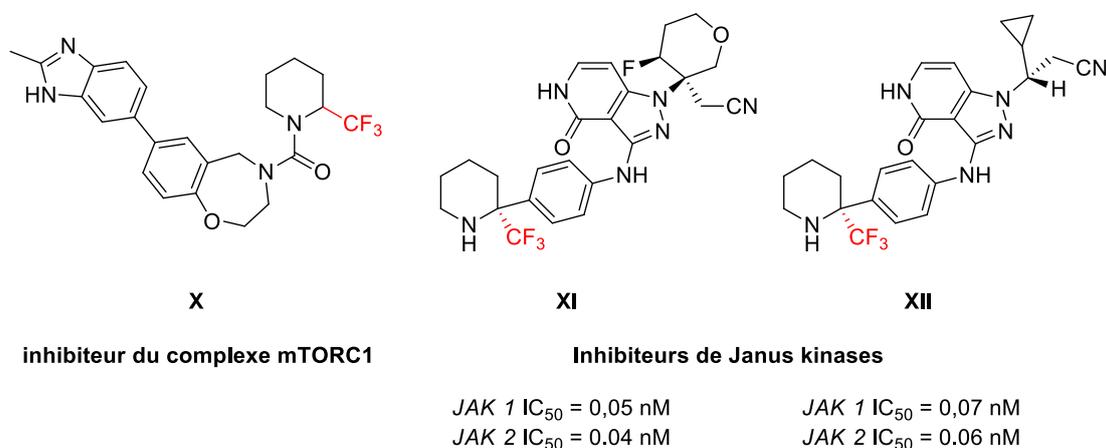


Figure 11

¹⁸ Aay, N.; Blazey, C. M.; Bowles, O. J.; Bussenius, J.; Curtis, J. K.; Defina, S. C.; Dubenko, L.; Harris, J. R.; Jackson-Ugueto, E. E.; Kim, A. I.; Manalo, J.-C. L.; Pack, M.; Peto, C. J.; Rice, K. D.; Tsang, T. H.; Wang, L. **2010** (WO 2010138490) [Chem. Abstr. **2010**, 154, 30368].

¹⁹ (a) Childers, M. L.; Fuller, P.; Guerin, D.; Katz, J. D.; Pu, Q.; Scott, M. E.; Thompson, C. F.; Martinez, M.; Falcone, D.; Torres, L.; Deng, Y.; Kuruklasuriya, R.; Zeng, H.; Bai, Y.; Kong, N.; Liu, Y.; Zheng, Z. **2014** (WO 2014146491). (b) Dinsmore, C.; Fuller, P.; Guerin, D.; Katz, J. D.; Thompson, C. F.; Falcone, D.; Deng, W.; Torres, L.; Zeng, H.; Bai, Y.; Fu, J.; Kong, N.; Liu, Y.; Zheng, Z. **2014** (WO 2014146493).

Au vu des bénéfices que peut apporter l'utilisation du fluor en chimie médicinale, la mise au point de méthodes de synthèse simples permettant la trifluorométhylation d'hétérocycles est importante.

CHAPITRE 1

**Agrandissement de cycle :
synthèse de 2-(trifluorométhyl)pipéridines**

1. Etude bibliographique : synthèse de 2-(trifluorométhyl) pipéridines et dérivés

La première synthèse de la 2-(trifluorométhyl)pipéridine a été réalisée par Raasch en 1962,²⁰ à partir du carboxylate de sodium de l'acide pipécolique en le traitant par du tétrafluorure de soufre, ce dernier étant connu comme un agent de trifluoruration d'acides carboxyliques (Schéma 2).

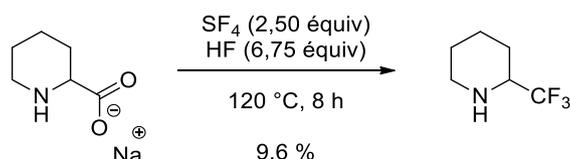


Schéma 2

Une première revue^{21a} publiée en 2000, sur la synthèse de cycles saturés trifluorométhylés a montré, qu'avant cette date, seules deux publications faisaient état de la synthèse de dérivés de 2-(trifluorométhyl)pipéridines.^{21b,c}

La première partie de cette étude bibliographique sera consacrée à la formation de dérivés de 2-(trifluorométhyl)pipéridines par cyclisation de composés linéaires. La seconde partie décrira la synthèse de dérivés de 2-(trifluorométhyl)pipéridines à partir de substrats cycliques.

²⁰ Raasch, M. S. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1406–1409.

²¹ (a) Revue : Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635–3671. (b) Okano, T.; Sakaida, T.; Eguchi, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8826–8830. (c) Jiang, J.; DeVita, R. J.; Doss, G. A.; Goulet, M. T.; Wyratt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 593–594.

1.1. A partir de substrats linéaires trifluorométhylés

1.1.1. Par métathèse cyclisante

Dans cette partie, la synthèse de 2-(trifluorométhyl) tétrahydropyridines obtenues par métathèse cyclisante de diènes ou d'énynes est décrite (Schéma 3).

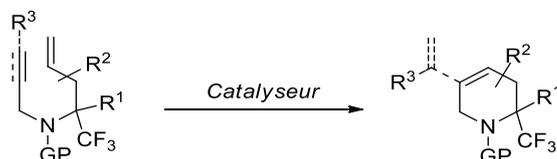


Schéma 3

Dans le cadre de la formation de dérivés de 2-(trifluorométhyl) pipéridines, les métathèses ont été réalisées à l'aide du catalyseur de Grubbs de première génération **G-I**, du catalyseur de Grubbs de seconde génération **G-II**, du catalyseur d'Hoveyda-Grubbs **HG-II**, ou encore du catalyseur de ruthénium cationique **A** (Figure 12).

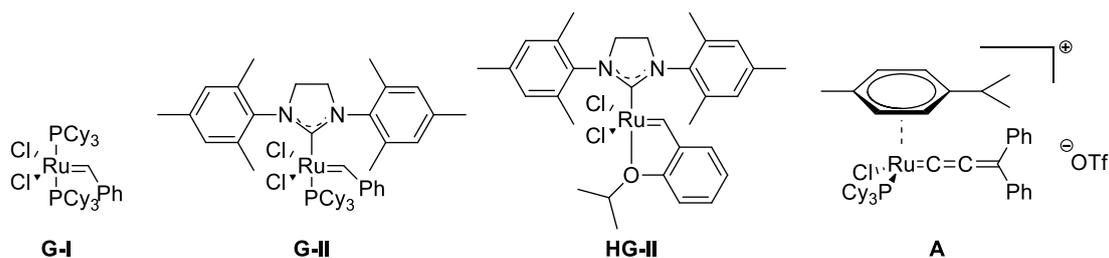


Figure 12

1.1.1.1. A partir de diènes

Les équipes de Billard et Langlois,²² et de Bonnet-Delpon,²³ ont réalisé la synthèse de dérivés de 2-(trifluorométhyl) pipéridines par métathèse cyclisante d'amines diéniques.

Billard et Langlois²² ont réalisé la synthèse de 2-(trifluorométhyl) pipéridines à partir de l'amine diénique **1.B4** (Schéma 4). La synthèse débute par la formation de l'imine d'hémiaminal **1.B1** obtenue par condensation de l'hémiacétal méthylique du trifluoroacétaldéhyde (fluoral) et de l'imine de la benzophénone.²⁴ L'éther d'hémiaminal **1.B1** subit ensuite une allylation suivie d'une séquence de déprotection/reprotection permettant d'accéder à l'amine *N*-carboxybenzylée **1.B3**. Le carbamate

²² Gille, S.; Ferry, A.; Billard, T.; Langlois, B. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8932–8935.

²³ Magueur, G.; Legros, J.; Meyer, F.; Ourévitich, M.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1258–1265.

²⁴ Billard, T.; Langlois, B. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 997–1000.

1.B3 a ensuite été traité par NaH et du bromure d'allyle, pour conduire à l'amine diénique trifluorométhylée protégée **1.B4** avec un rendement de 80% (Schéma 4).

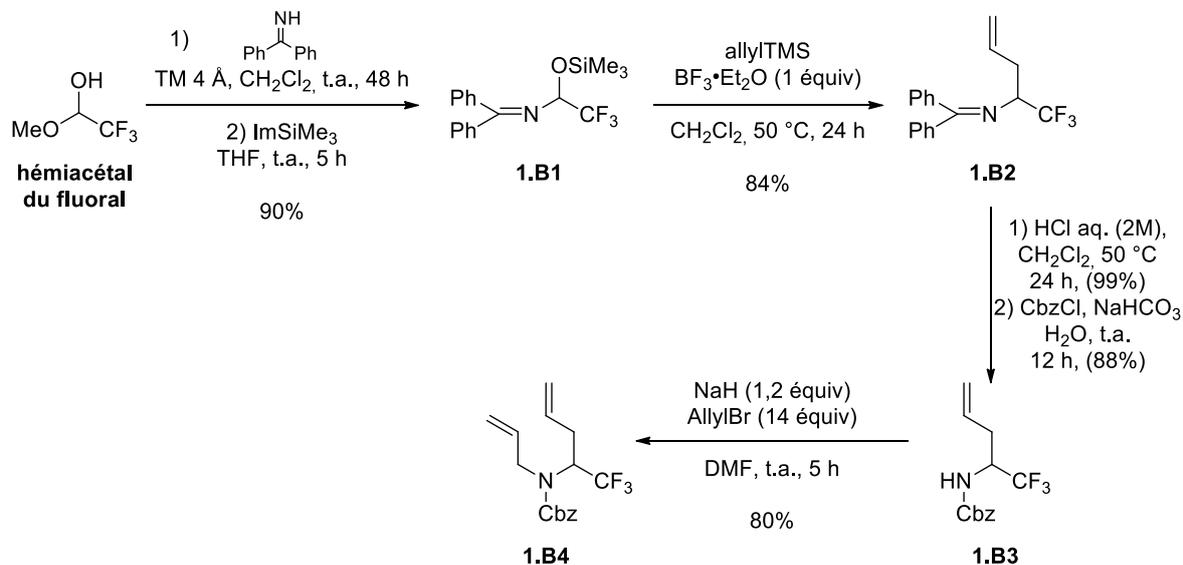


Schéma 4

La métathèse cyclisante a ensuite été réalisée en présence d'une quantité catalytique de catalyseur de Grubbs **G-I**, permettant d'isoler **1.B5** avec un rendement de 91% (Schéma 5).²² Après hydrogénation de l'alcène et hydrogénélyse du carbamate de benzyle, puis acidification, le chlorhydrate d'ammonium **1.B6** a été isolé de manière quantitative.

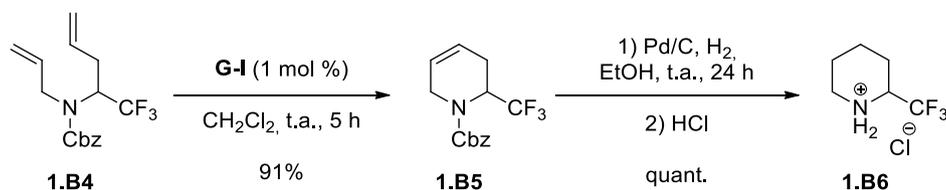


Schéma 5

Bonnet-Delpon *et al.*²³ ont repris la synthèse des 2-(trifluorométhyl)tétrahydropyridines proposée par Billard en simplifiant la synthèse des substrats diéniques. La synthèse mise au point par Bonnet-Delpon *et al.* permet de former l'amine **1.B8** de manière monotopie à partir de l'imine trifluorométhylée **1.B7**, grâce à une allylation de Barbier suivie du piégeage de l'amidure intermédiaire par un bromure d'allyle (Schéma 6). Les auteurs ont ainsi accédé à une diversité de 2-(trifluorométhyl)tétrahydropyridines **1.B9**.

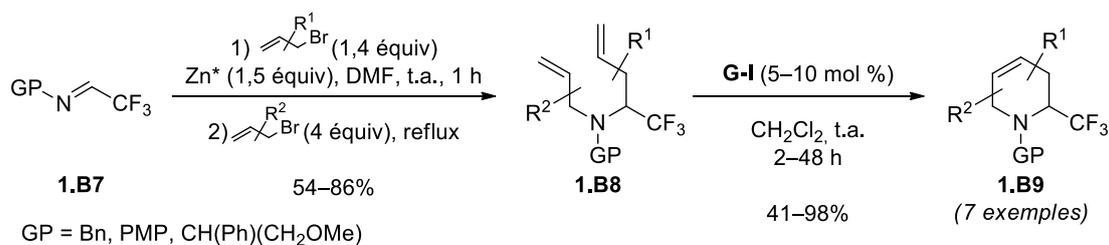


Schéma 6

Les équipes de Dixneuf et d'Osipov ont également réalisé la synthèse de dérivés de pipéridines α -trifluorométhylées par métathèse cyclisante. Les tétrahydropyridines possédant un centre quaternaire en α de l'azote, substitué par un groupement trifluorométhyle et un ester^{25a,c,d} ou un phosphonate,^{25b,c,d} ont été obtenues par cyclisation des amines diéniques correspondantes.

Les premières synthèses des amines diéniques **1.B12** ont été réalisées à partir des imines trifluorométhylées **1.B10** en deux étapes, par addition d'un réactif de Grignard allylique sur l'imine trifluorométhylée **1.B10**, suivie d'une *N*-allylation de l'amine **1.B11** par le bromure d'allyle en présence de NaH (Schéma 7).^{25a,b,c} Les amines diéniques **1.B12** ont ensuite été traitées par le catalyseur de Grubbs **G-I** dans le cas des amines **1.B12a** dont le groupement R est un ester, et avec le catalyseur **A**, mis au point par Dixneuf,²⁶ dans le cas des amines **1.B12b** dont le groupement R est un phosphonate. Les tétrahydropyridines substituées par un ester **1.B13a** ont été obtenues avec des rendements supérieurs à 90%, tandis que les tétrahydropyridines **1.B13b** substituées par des phosphonates de méthyle ou d'éthyle ont été obtenues avec des rendements de 65% et 69%, respectivement.

²⁵ (a) Osipov, S. N.; Bruneau, C.; Picquet, M.; Kolomiets, A. F.; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun.* **1998**, 2053–2054. (b) Osipov, S. N.; Artyushin, O. I.; Kolomiets, A. F.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Synlett* **2000**, 1031–1033. (c) Osipov, S. N.; Artyushin, O. I.; Kolomiets, A. F.; Bruneau, C.; Picquet, M.; Dixneuf, P. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3891–3897. (d) Vorobyeva, D. V.; Mailyan, A. K.; Peregudov, A. S.; Karimova, N. M.; Vasilyeva, T. P.; Bushmarinov, I. S.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; Osipov, S. N. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3524–3532.

²⁶ (a) Fürstner, A.; Picquet, M.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun.* **1998**, 1315–1316. (b) Picquet, M.; Touchard, D.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *New J. Chem.* **1999**, *23*, 141–143.

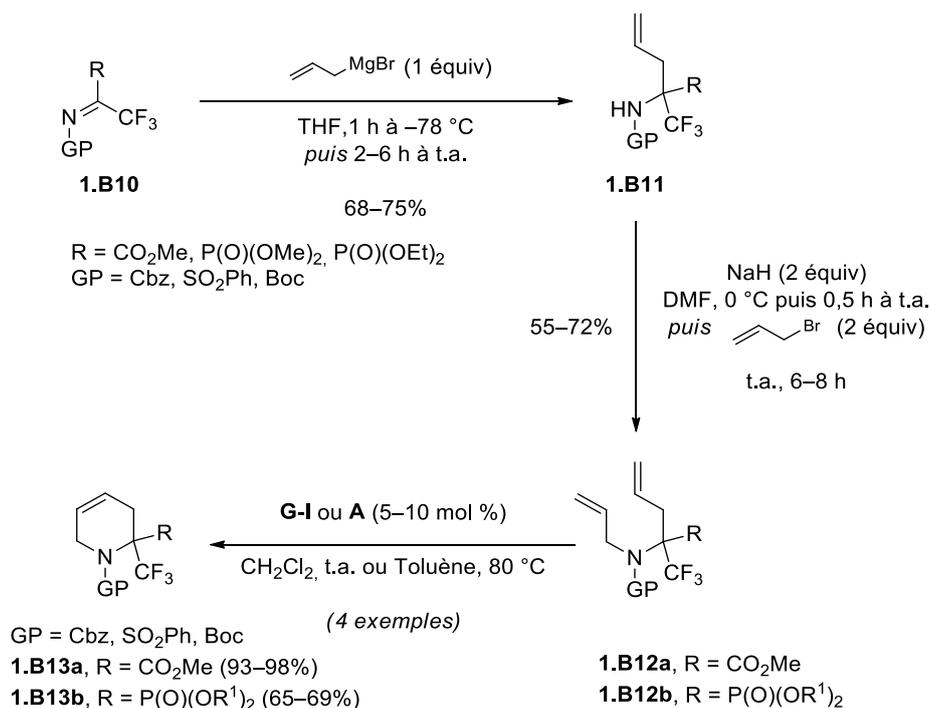


Schéma 7

En 2011^{25d}, Osipov et Dixneuf ont mis au point une synthèse d'amines diéniques de type **1.B12** à partir de composés diazo trifluorométhylés **1.B14**. Les amines diéniques **1.B12** ont été synthétisées en une seule étape par addition du diazoester **1.B14a** ou du diazophosphonate **1.B14b** sur la *N,N*-diallyl-*N*-méthylamine en utilisant une catalyse au cuivre [Cu(F₃-acac)₂] (Schéma 8). L'ylure intermédiaire formé **1.B15**, subit alors un réarrangement sigmatropique [2,3] de type Sommelet-Hauser pour conduire aux diènes **1.B12c** ou **1.B12d**.

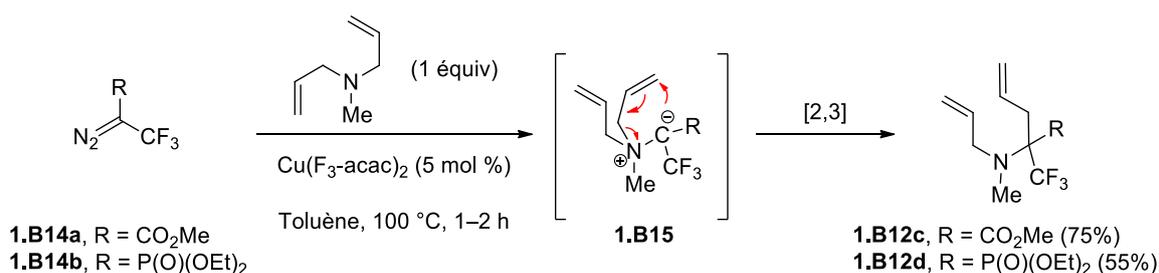


Schéma 8

La métathèse cyclisante de ces diènes *N*-méthylés a été réalisée avec le catalyseur de Grubbs de seconde génération **G-II** (Schéma 9). Ce catalyseur a permis d'obtenir les 2-(trifluorométhyl) tétrahydropyridines *N*-méthylées **1.B13c** et **1.B13d** à partir de **1.B12c** et **1.B12d** respectivement, avec des rendements de 91% et 83%.

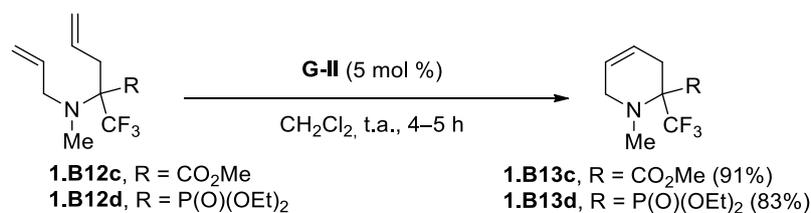


Schéma 9

Une réaction d'ouverture de cycle/fermeture de cycle par métathèse a également permis d'accéder aux 2-(trifluorométhyl)tétrahydropyridines **1.B16** à partir des amines diéniques **1.B15** en utilisant le catalyseur **G-I** (Schéma 10).²⁷

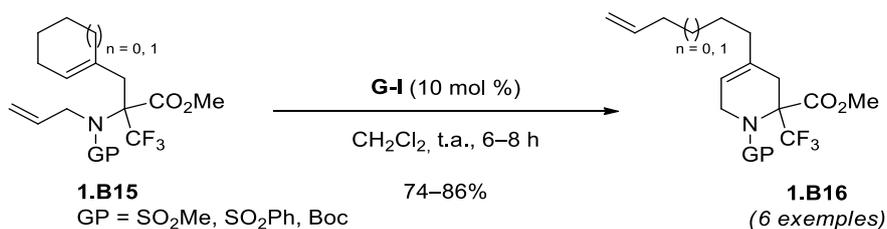


Schéma 10

1.1.1.2. A partir d'énynes

Les équipes de Billard²² et de Bonnet-Delpon²³ ont été les premières à proposer la synthèse de 2-(trifluorométhyl)tétrahydropyridines par métathèse d'énynes. Ces énynes ont été formés à partir des mêmes produits de départ que ceux utilisés pour synthétiser les diènes **1.B4** et **1.B8**, mais en remplaçant le bromure d'allyle par un bromure de propargyle (Schéma 11).

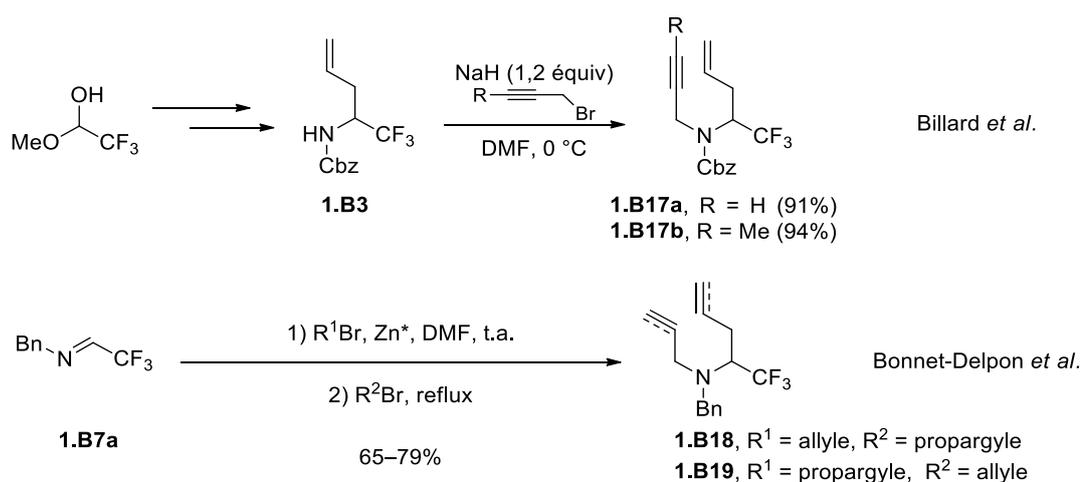


Schéma 11

²⁷ Osipov, S. N.; Kobelikova, N. M.; Shchetnikov, G. T.; Kolomiets, A. F.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Synlett* **2001**, 621–622.

La métathèse cyclisante d'énynes **1.B17** réalisée par Billard *et al.*²² s'est avérée moins efficace que la métathèse de diènes lorsqu'un alcyne vrai est impliqué dans la réaction de cyclisation. En effet, l'utilisation du catalyseur de Grubbs de seconde génération **G-II** ainsi qu'un chauffage du milieu réactionnel à 50 °C ont été nécessaires pour accéder au produit de cyclisation **1.B20** avec un rendement de 44% (Schéma 12). En revanche, lorsqu'un alcyne substitué est utilisé (R = Me), la réaction est plus efficace puisqu'un rendement de 75% en 2-(trifluorométhyl) tétrahydropyridine **1.B20b** a été obtenu.

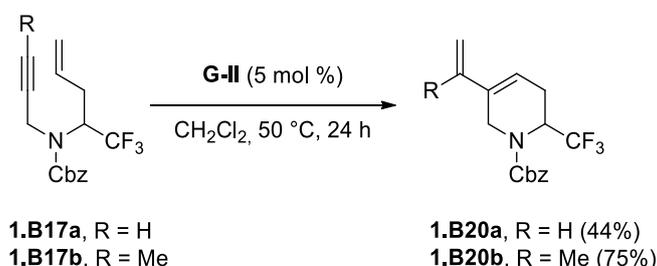


Schéma 12

Bonnet-Delpon *et al.*²³ ont utilisé le catalyseur de Grubbs de première génération **G-I** pour réaliser la réaction de métathèse cyclisante d'énynes (Schéma 13). L'ényne *N*-benzylé **1.B18** a permis d'accéder à la tétrahydropyridine *N*-benzylée **1.B21**, avec un meilleur rendement que celui obtenu par Billard *et al.* pour la tétrahydropyridine *N*-carboxybenzylée **1.B20a** (95% *versus* 44%). Signalons que les auteurs ont tenté de réaliser la métathèse cyclisante de l'ényne **1.B19** isomère de **1.B18**, mais celui-ci est resté inerte même avec 10 mol % de catalyseur **G-I**.

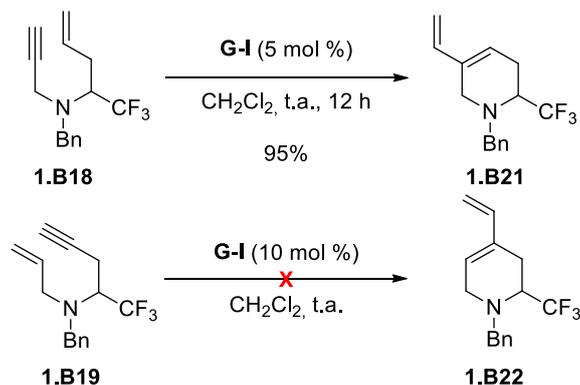


Schéma 13

L'étude de la métathèse cyclisante des énynes trifluorométhylés, permettant la synthèse de tétrahydropyridines trifluorométhylées, a ensuite été reprise par Dixneuf et Osipov.²⁸ Les énynes **1.B23** ont été synthétisés à partir du composé diazo **1.B14**, et de la *N,N*-allylpropargyl-*N*-méthylamine par réarrangement sigmatropique (cf. mécanisme Schéma 8), permettant de former majoritairement les

²⁸ Mailyan, A. K.; Krylov, I. M.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; Osipov, S. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5353–5363.

éynes **1.B23** (Schéma 14). Ces éynes ont été par la suite fonctionnalisés par couplage de Sonogashira pour donner les éynes **1.B24** et **1.B25** substitués par des groupements aryles et acyles.

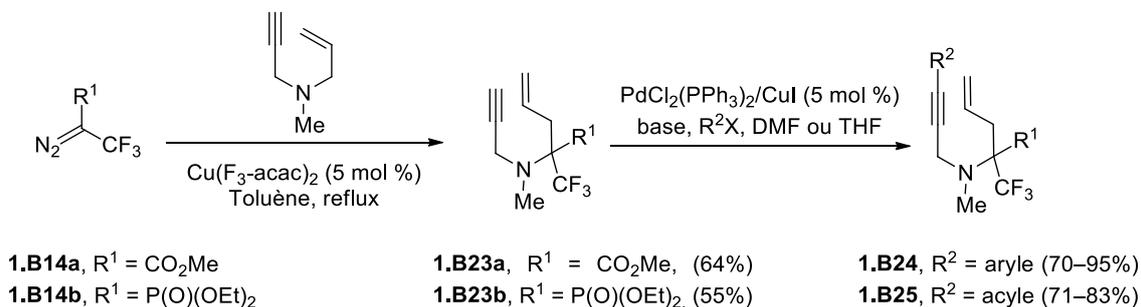


Schéma 14

Les auteurs ont réalisé la métathèse cyclisante des éynes **1.B24**, dont la triple liaison est substituée par un groupement aryle, en utilisant le catalyseur de Grubbs **G-II** (Schéma 15). Signalons que les éynes **1.B24** possédant des groupements aryles substitués en *para*, permettent d'obtenir de bons rendements en dérivés pipéridiniques trifluorométhylés **1.B26** (60% à 74%). En revanche, les substrats dont l'alcyne présente un groupement aryle substitué en *ortho* sont restés inertes dans les conditions de métathèse cyclisante, aussi bien avec le catalyseur de Grubbs **G-II** (5 mol %) qu'avec le catalyseur d'Hoveyda-Grubbs **HG-II**. Des charges catalytiques plus importantes en **HG-II** ont également été testées, sans succès. Il semble que le substituant en *ortho* de l'aryle rende le catalyseur inactif vis-à-vis de l'alcyne. D'autres éynes substitués par un groupement acyle tels que **1.B25**, ont également été traités par **HG-II**. Ces éynes ont été transformés en 2-(trifluorométhyl)-tétrahydropyridines **1.B27** avec des rendements compris entre 48% et 75% (Schéma 15).

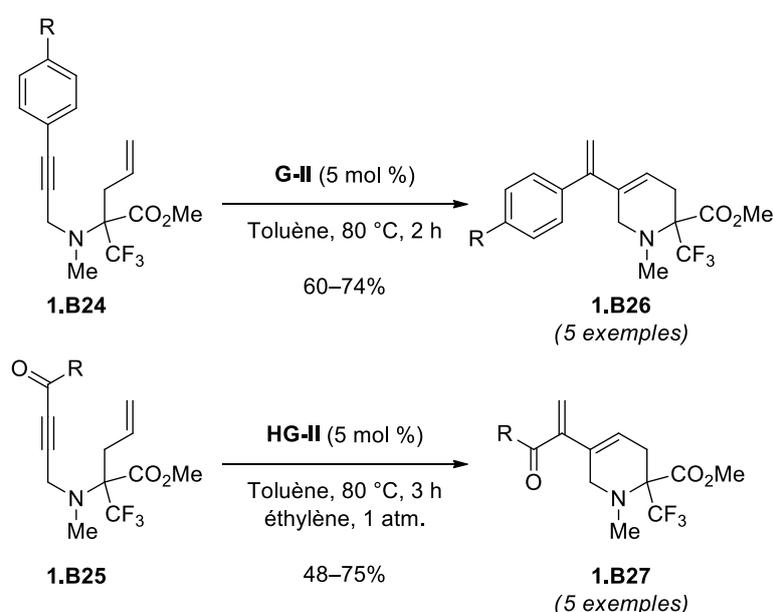


Schéma 15

De manière générale, la métathèse cyclisante appliquée aux énynes terminaux ne fonctionne pas bien et génère souvent des produits secondaires. Osipov et Dixneuf²⁹ ont montré que lorsqu'ils utilisaient le catalyseur Cp*(Cl)RuCHR, généré *in situ* à partir du complexe Cp*(Cl)Ru(cod) et d'un composé diazo (N₂CHR), le produit **1.B28** est formé à la place du produit de métathèse attendu **1.B29** (Schéma 16). Cette réaction permet également de former des dérivés de 2-(trifluorométhyl)pipéridines fonctionnalisés.

Signalons qu'une étude théorique (DFT) a été réalisée, et a montré qu'avec le catalyseur Cp*(Cl)Ru(cod), l'intermédiaire métallacyclobutane **1.B30** subit préférentiellement une élimination réductrice à l'origine de la formation du cyclopropane **1.B28**, au lieu du produit de métathèse cyclisante **1.B29**.³⁰

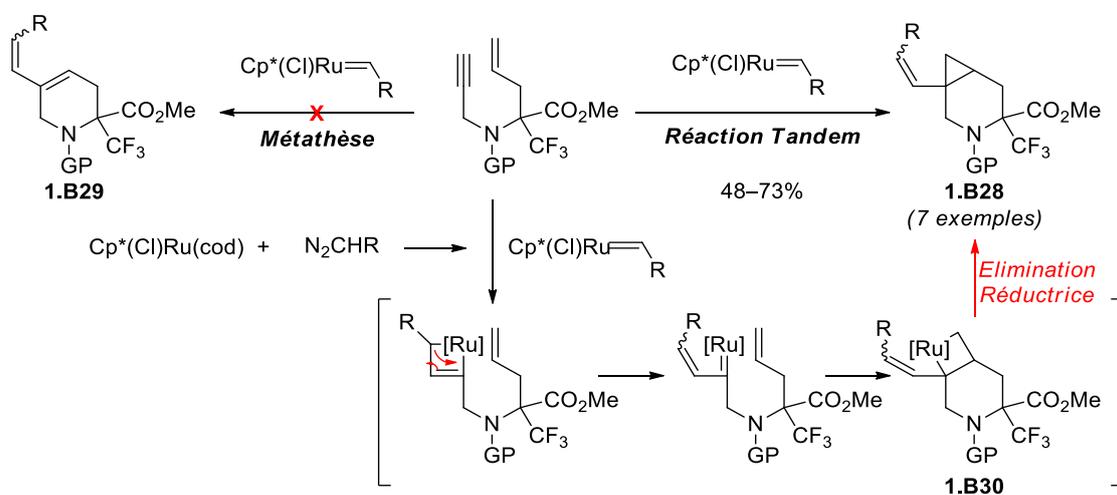


Schéma 16

²⁹ (a) Eckert, M.; Monnier, F.; Shchetnikov, G. T.; Titanyuk, I. D.; Osipov, S. N.; Toupet, L.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3741–3743. (b) Eckert, M.; Moulin, S.; Monnier, F.; Titanyuk, I. D.; Osipov, S. N.; Roisnel, T.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9456–9462.

³⁰ Monnier, F.; Vovard-Le Bray, C.; Castillo, D.; Aubert, V.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H.; Toupet, L.; Ienco, A.; Mealli, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6037–6049.

1.1.2. Par cycloaddition

Les énynes synthétisés par les équipes de Billard, de Dixneuf et d'Osipov, et impliqués dans les réactions de métathèse cyclisante, ont également été utilisés comme substrats dans des réactions de Pauson-Khand (paragraphe 1.1.2.1). Par ailleurs, les auteurs ont mis au point la synthèse d'allénynes trifluorométhylés, qu'ils ont également soumis à des réactions de Pauson-Khand (paragraphe 1.1.2.1) et des réactions de cycloaddition [2+2] (paragraphe 1.1.2.2). Ces deux types de cycloaddition permettent d'accéder à des bicycles non-aromatiques présentant un motif pipéridinique α -trifluorométhylé. D'autre part, la synthèse de dérivés de 2-(trifluorométhyl)pipéridines monocycliques par réaction d'aza-Diels-Alder a également été décrite (paragraphe 1.1.2.3).

1.1.2.1. Cycloaddition [2+2+1] : réaction de Pauson-Khand

La réaction de Pauson-Khand est une cycloaddition [2+2+1] réalisée entre un alcyne, un alcène et du monoxyde de carbone en présence d'une quantité stœchiométrique d'un complexe au cobalt [Co], ce qui permet de synthétiser des cyclopentanones α,β -insaturées (Schéma 17).³¹

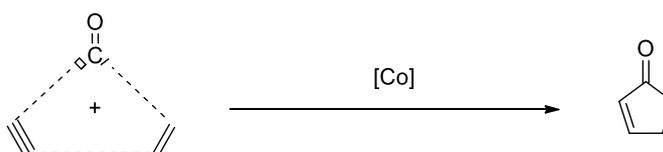


Schéma 17

En 2005, les équipes de Bonnet-Delpon²³ et de Billard³² ont décrit les premiers exemples de réactions de Pauson-Khand appliquées aux énynes trifluorométhylés **1.B17a**, **1.B17b**, **1.B18** et **1.B19** (Schéma 18). Cette réaction a permis d'accéder à des bicycles comprenant un motif 2-(trifluorométhyl)pipéridine avec des rendements compris entre 54% et 80%, et une bonne diastéréosélectivité. Les exemples décrits par Billard *et al.* ont montré que la réaction pouvait s'appliquer à l'ényne *N*-carboxybenzylés **1.B17a** ou **1.B17b** possédant un alcyne terminal ou substitué,³² tandis que les exemples décrits par Bonnet-Delpon *et al.* concernent les énynes *N*-benzylés isomères **1.B18** et **1.B19** qui conduisent aux bicycles **1.B31c** et **1.B32**, respectivement.²³

³¹ (a) Frühauf, H.-W. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523–596. (b) Geis, O.; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 911–914. (c) Brummond, K. M.; Kent, J. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263–3283.

³² Ferry, A.; Billard, T.; Langlois, B. R. *Synlett* **2005**, 1027–1029.

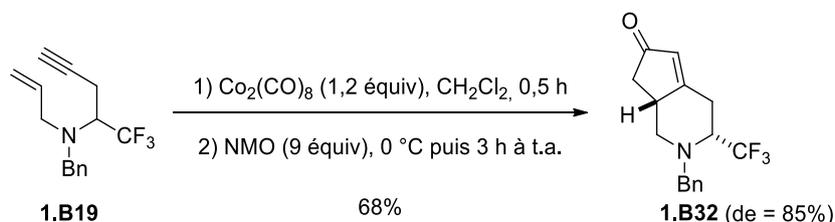
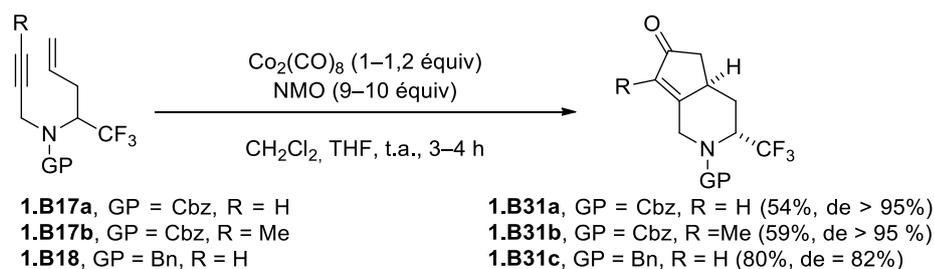


Schéma 18

En 2011, Osipov et Dixneuf^{25d} ont appliqué la réaction de Pauson-Khand aux ényne **1.B23a** et **1.B23b** possédant un carbone quaternaire en α de l'azote (Schéma 19). Ces auteurs ont pu synthétiser les composés bicycliques **1.B33** ayant un motif 2-(trifluorométhyl)pipéridine disubstitué en α de l'azote, avec des rendements de 68% et 81%.

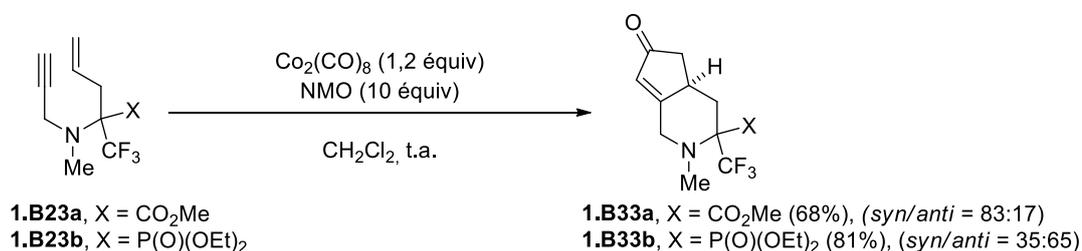


Schéma 19

Les auteurs ont également réalisé la cycloaddition d'allénynes tels que **1.B34**, qui ont été formés à partir du composé diazo **1.B14** et de la *N,N*-dipropargyl-*N*-méthylamine par réarrangement sigmatropique catalysé au cuivre (Schéma 20). Les bicycles **1.B35** ont été obtenus avec des rendements de 52% et 48%. Signalons que les rendements en produits bicycliques formés sont meilleurs avec les ényne qu'avec les allénynes.

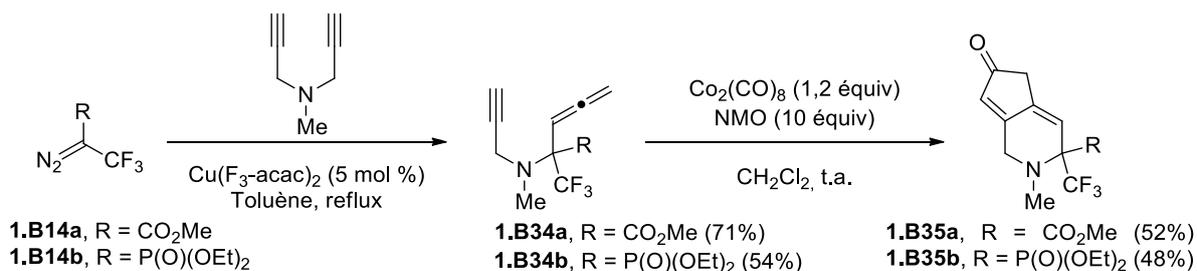


Schéma 20

1.1.2.2. Cycloaddition [2+2] d'allénynes

Les allénynes impliqués dans la réaction de Pauson-Khand ont fait l'objet d'une cycloaddition thermique [2+2] étudiée par Dixneuf et Osipov (Schéma 21).³³ L'allényne **1.B34a** substitué par l'ester, a tout d'abord été transformé en allénynes **1.B36** par couplage de Sonogashira, et les composés **1.B36** substitués par divers groupements aryles, ont ensuite été impliqués dans une réaction de cycloaddition au reflux du toluène. Les dérivés de 2-(trifluorométhyl)pipéridines bicycliques **1.B37**, comprenant un motif cyclobutène, ont été isolés avec d'excellents rendements et une excellente régiosélectivité, puisque la cycloaddition ne s'effectue qu'entre l'alcyne et la double liaison distale de l'allène. De plus, les diverses substitutions du groupement aryle en *ortho*, *méta* ou *para*, ne semblent pas influencer l'efficacité de la réaction.

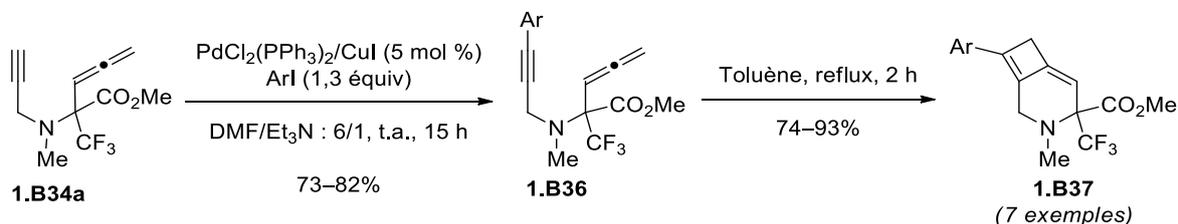


Schéma 21

1.1.2.3. Cycloaddition [4+2] : réaction d'aza-Diels-Alder

La première réaction d'aza-Diels-Alder permettant d'accéder à des dérivés de 2-(trifluorométhyl)pipéridines insaturées a été réalisée en 2002 par Osipov *et al.*³⁴ Les auteurs ont utilisé des sulfonylimines **1.B38** et des phosphorylimines **1.B39** trifluorométhylées comme diénophiles. Ces composés ont été impliqués dans des réactions d'aza Diels-Alder avec divers diènes **1.B40** (e.g. 2,3-diméthyl-buta-1,3-diène, 2-méthyl-buta-1,3-diène, penta-1,3-diène et 2-triméthylsiloxy-buta-1,3-diène) (Tableau 2).

³³ Mailyan, A. K.; Krylov, I. M.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; Osipov, S. N. *Synlett* **2011**, 2321–2324.

³⁴ Kobel'kova, N. M.; Osipov, S. N.; Kolomiets, A. F. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2002**, *51*, 1298–1302.

La grande réactivité des imines, substituées par trois groupements électroattracteurs, a permis de réaliser des réactions de Diels-Alder à très basses températures afin d'éviter une polymérisation. Les résultats obtenus ont montré une plus faible réactivité de la phosphorylimine **1.B39** comparée à la réactivité des sulfonylimines **1.B38**. Les réactions réalisées avec la phosphorylimine ont donc nécessité un temps de réaction plus long et une température de réaction plus élevée que celle utilisée dans le cas des sulfonylimines (Tableau 2, entrées 3, 6 et 8). Dans tous les cas, seul le régioisomère **1.B41** a été formé.

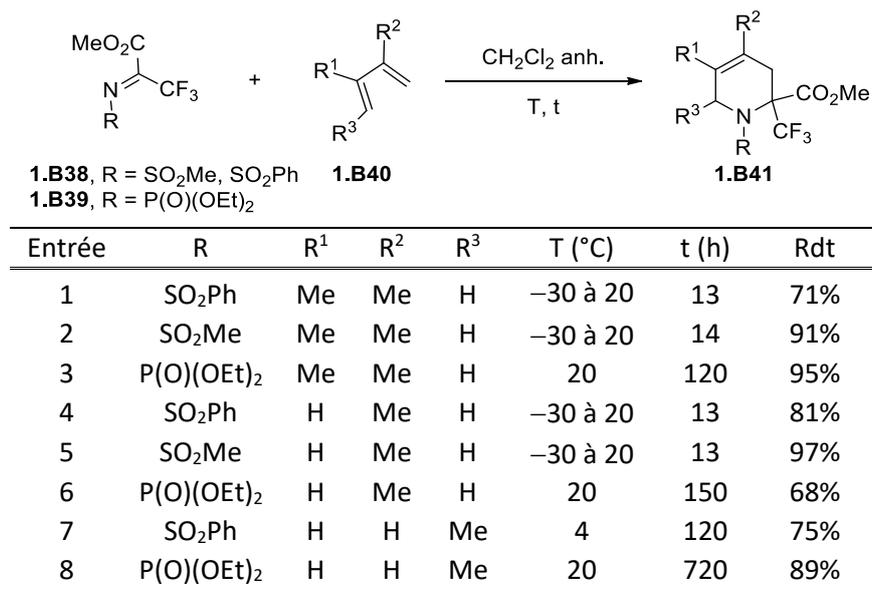


Tableau 2

Des réactions d'aza Diels-Alder ont également été réalisées avec l'éther d'énol silylé diénique, et ont permis d'obtenir après hydrolyse acide, les 2-(trifluorométhyl)pipéridin-4-ones **1.B42a** et **1.B42b** avec des rendements respectifs de 73% et 61% (Schéma 22). De même que précédemment, la formation d'un seul régioisomère de type **1.B42** a été observée.

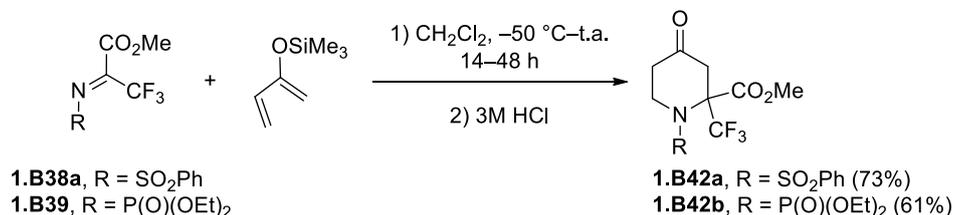


Schéma 22

Signalons que les auteurs ont également réalisé la synthèse d'azanorbornènes α -trifluorométhylés **1.B43** de manière quantitative en faveur du produit *endo*, en utilisant le cyclopentadiène comme diène (Schéma 23).³⁵

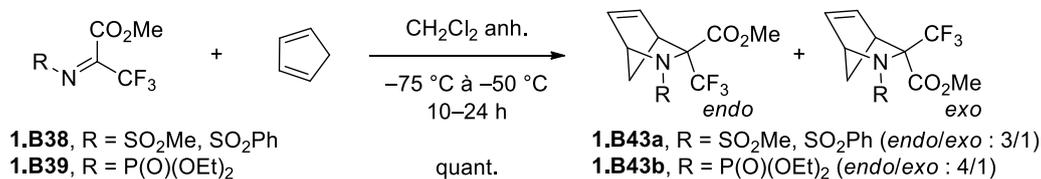


Schéma 23

En 2011 Liu *et al.* ont mis au point une réaction d'aza-Diels-Alder à demande électronique inverse permettant la formation de 2-(trifluorométhyl)tétrahydropyridines (Schéma 24).³⁶ Il s'agit d'une réaction à trois composants faisant intervenir une trifluorométhylcétone α,β -insaturée **1.B44**, un polyfluoroalcanesulfonamide **1.B45** et l'*iso*-butyléther vinylique. Après réaction de la cétone avec le sulfonamide, une sulfinylimine α,β -insaturée est générée *in situ*. Cette dernière réagit alors avec l'éther vinylique selon une cycloaddition [4+2] en demande inverse, où l'orbitale HOMO du diénophile (éther vinylique) réagit avec l'orbitale LUMO du diène (sulfinylimine). Les (sulfinyl)énamines trifluorométhylées **1.B46** ont été obtenues avec des rendements compris entre 32% et 67%, une excellente sélectivité en faveur du composé *endo*, ainsi qu'avec une bonne diastéréosélectivité faciale (df). Lorsque la réaction a été réalisée avec une sulfinylimine énantio pure, le cycloadduit a été obtenu avec un excellent excès énantiomérique (>99%).

³⁵ D'autres exemples de synthèses de dérivés d'azanorbornènes α -trifluorométhylés ont été réalisés en utilisant des oxazoles trifluorométhylés comme diènes ou la *N*-(benzyl)aldimine trifluorométhylée comme diénophile : (a) Vasil'ev, N. V.; Koshelev, V. M.; Romanov, D. V.; Lyssenko, K. A.; Antipin, M. Y.; Zatonskii, G. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2005**, *54*, 1680–1685. (b) Berger, G.; Fusaro, L.; Luhmer, M.; Van der Lee, A.; Crousse, B.; Meyer, F. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6339–6342.

³⁶ Li, P.; Liu, L.-J.; Liu, J.-T. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 74–77.

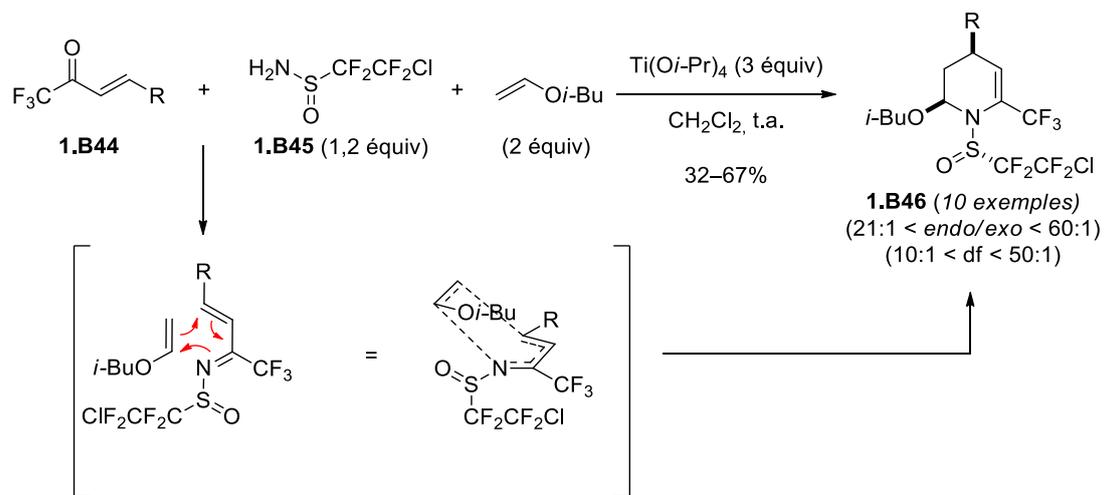


Schéma 24

1.1.3. Par cyclisation

1.1.3.1. Aza-Michael intramoléculaire

Très récemment, Wang *et al.* ont synthétisé des composés tricycliques possédant un motif 2-(trifluorométhyl)pipéridine **1.B50** (Schéma 25).³⁷ La cyclisation permettant la formation du cycle pipéridinique a été réalisée par addition d'aza-Michael intramoléculaire.

Les composés ont été obtenus à partir d'un hémiaminal sulfonyle **1.B47**, d'une énone et d'une amine optiquement active utilisée en quantité catalytique ($R^*-\text{NH}_2$), en présence d'acide *para*-nitrobenzoïque (APNB). Après formation de l'aminal chiral **1.B48** par addition de l'amine chirale sur l'hémiaminal, l'énone réagit avec l'aminal **1.B48** pour former l'iminium. L'iminium α,β -insaturé joue alors le rôle de groupement partant, permettant la formation de l'iminium sulfonyle, et libérant dans le milieu l'imine α,β -insaturée. Cette imine α,β -insaturée est en équilibre avec l'énamine correspondante, qui réagit alors comme nucléophile sur l'iminium sulfonyle selon une réaction de Mannich. L'iminium résultant de cette réaction permet ainsi après hydrolyse, de former l'énone chirale **1.B49**. L'amine chirale qui a permis l'induction asymétrique au cours de la réaction de Mannich, est alors régénérée. Une réaction d'aza-Michael intramoléculaire prend alors place pour former **1.B50**.

La 2-(trifluorométhyl)pipéridine **1.B51** ($R^1 = \text{Ph}$) a été synthétisée par réduction de **1.B50** à l'aide de NaBH_4 , suivie de la coupure du groupe sulfonyle en présence de sodium et de naphthalène. La 2-(trifluorométhyl)pipéridine **1.B51** a été obtenue avec un rendement modeste de 36%, mais avec une assez bonne conservation de l'excès énantiomérique.

³⁷ Zhang, S.; Cha, L.; Li, Lijun.; Hu, Y.; Li, Y.; Zha, Z.; Wang, Z. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3177–3187.

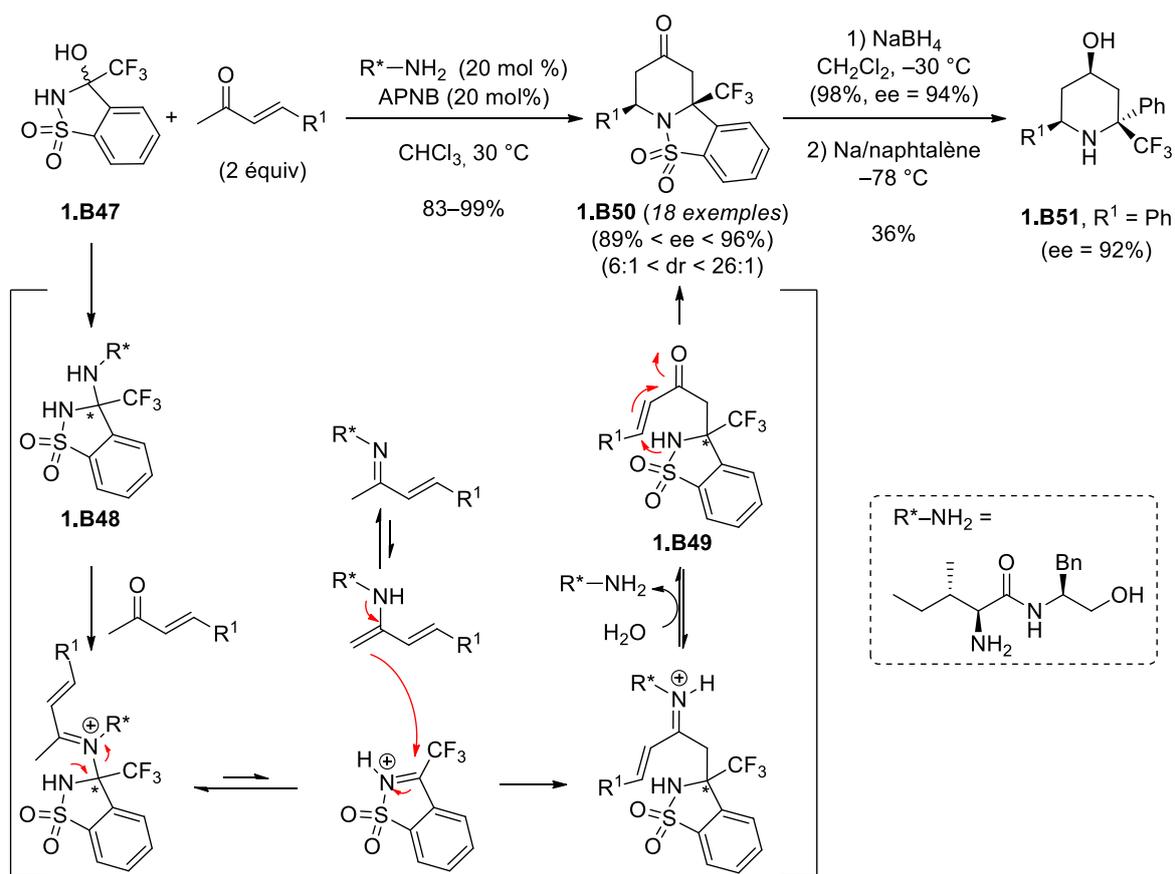


Schéma 25

Fustero *et al.* ont proposé une synthèse de l'analogue trifluorométhylé du (–)-pinidinol dont l'étape de cyclisation a également été réalisée par réaction d'aza-Michael intramoléculaire diastéréosélective à partir du sulfonamide **1.B54** (Schéma 26).³⁸ Le sulfonamide **1.B54** a été synthétisé à partir de l'hémiacétal d'éthyle du trifluoroacétaldéhyde (fluoral) et de (*R*)-*tert*-butylsulfonamide qui permettent de former l'intermédiaire **1.B52** en présence de Ti(OEt)₄. Après traitement de **1.B52** par un réactif de Grignard, le sulfonamide **1.B53** a été isolé avec un rendement de 67% et une excellente diastéréosélectivité.

Ce dernier a ensuite été impliqué dans une réaction de métathèse croisée, et le cétosulfonamide **1.B54** a été obtenu quantitativement. L'addition d'aza-Michael intramoléculaire effectuée en milieu basique, a permis de synthétiser la 2-(trifluorométhyl)pipéridine sulfonyle **1.B55**. Les auteurs ont ainsi pu, à partir de cette pipéridine **1.B55**, obtenir l'analogue trifluorométhylé du (–)-pinidinol sous forme d'un sel d'hydrochlorure, en 3 étapes.

³⁸ Fustero, S.; Monteagudo, S.; Sanchez-Rosello, M.; Flores, S.; Barrio, P.; Del Pozo, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9835–9845.

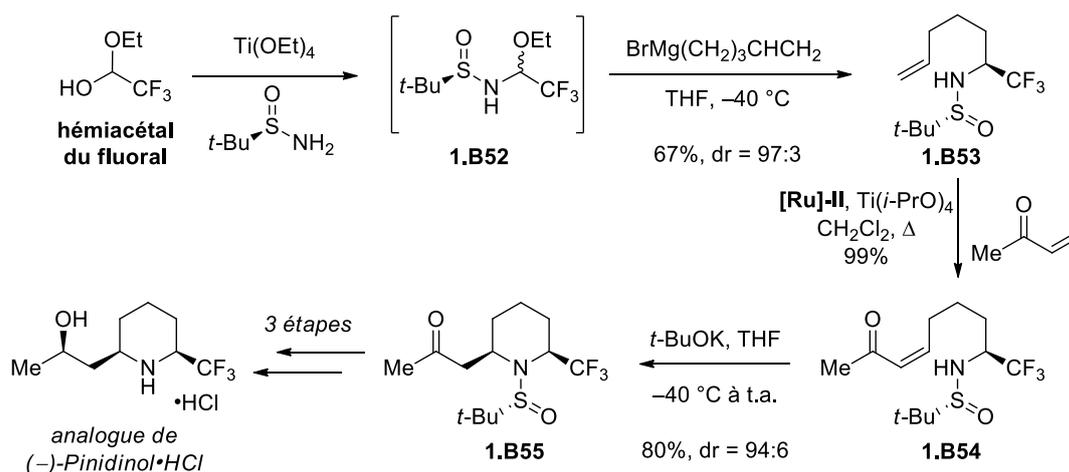


Schéma 26

1.1.3.2. Addition nucléophile intramoléculaire sur un iminium

- Réaction de Mannich intramoléculaire

En 2005 Troin *et al.* ont développé une synthèse diastéréosélective de 2-(trifluorométhyl)pipéridines en utilisant une réaction de Mannich intramoléculaire (Schéma 27).³⁹ L'amine trifluorométhylée **1.B56** a été mise en réaction avec des aldéhydes diversement substitués pour former les imines **1.B57**. En conditions acides, une réaction de Mannich prend place permettant d'accéder aux 2-(trifluorométhyl)pipéridines **1.B59** substituées en C4 et C6.

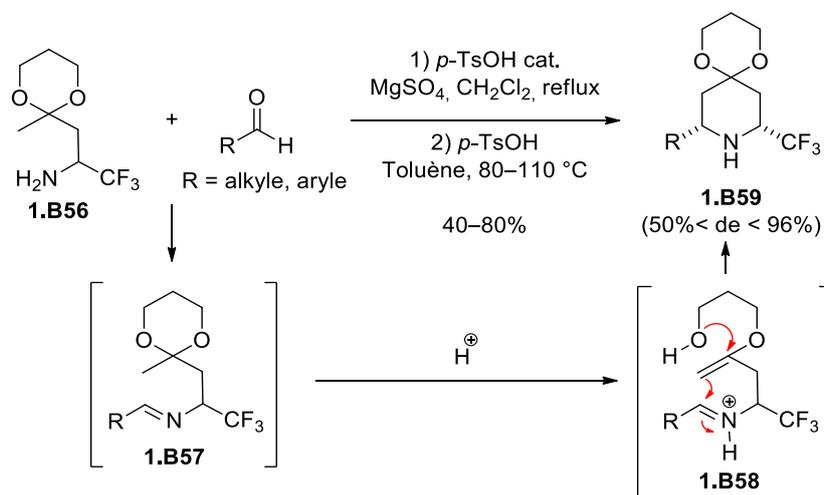


Schéma 27

³⁹ (a) Bariau, A.; Roblin, J.-P., Troin, Y.; Canet, J.-L. *Synlett* **2005**, 1731–1733. (b) Bariau, A.; Jatoui, W. B.; Calinaud, P.; Troin, Y. Canet, J.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3421–3433.

Afin d'expliquer la diastéréosélectivité obtenue au cours de la réaction de Mannich, les auteurs ont considéré les états de transition de l'iminium intermédiaire **1.B58** (Schéma 28).⁴⁰ Il est apparu que l'état de transition **1.B58a** est moins favorable que **1.B58b** à cause des positions *pseudo*-axiales des substituants, et donc des tensions importantes générées par les gênes stériques. L'état de transition **1.B58b** semble plus favorable, et conduit donc préférentiellement aux pipéridines 2,6-disubstituées *cis*-**1.B59**.

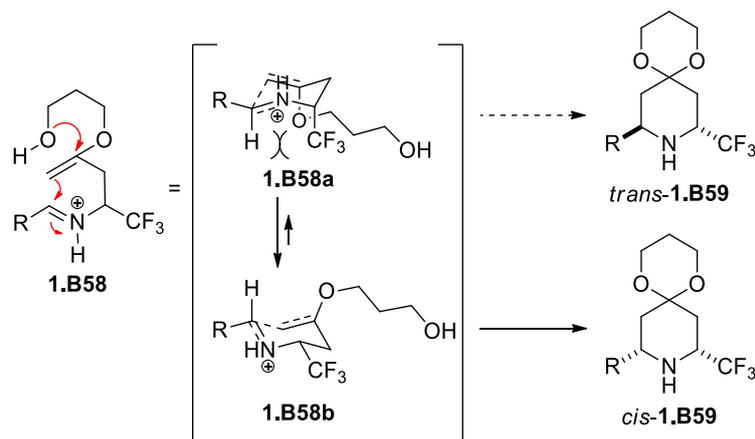


Schéma 28

En 2008, les mêmes auteurs ont mis au point une synthèse de l'amine trifluorométhylée énantiomériquement enrichie **1.B56**, et ce composé a permis d'accéder aux composés **1.B59** avec de bons excès énantiomériques (Schéma 29). La post-fonctionnalisation de ces composés a permis d'isoler des 2-(trifluorométhyl)pipéridines chirales diversement substituées, et notamment des dérivés trifluorométhylés chiraux de l'acide pipécolique.⁴¹

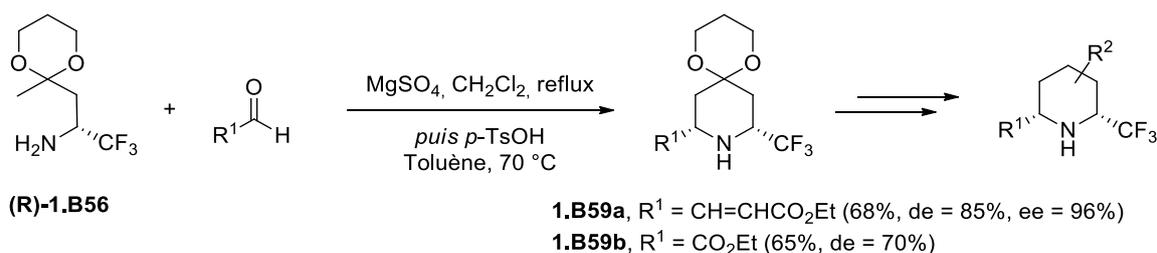


Schéma 29

⁴⁰ Ciblat, S.; Besse, P.; Canet, J.-L.; Troin, Y.; Veschambre, H.; Gelas, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2225–2235.

⁴¹ (a) Jatoi, W. B.; Bariau, A. Esparcieux, C.; Figueredo, G.; Troin, Y.; Canet, J.-L. *Synlett* **2008**, 1305–1308. (b) Jatoi, W. B.; Desiront, A.; Job, A.; Troin, Y.; Canet, J.-L. *J. Fluor. Chem.* **2013**, *145*, 8–17.

- Réaction de silyl-aza-Prins

Dobbs *et al.* ont développé une méthode d'accès à la 2-(trifluorométhyl)pipéridine **1.B65** grâce à une réaction de silyl-aza-Prins (Schéma 30).⁴² Le traitement de l'aldéhyde **1.B61** par l'amine trifluorométhylée **1.B60** en présence de trichlorure d'indium (InCl_3) permet d'engendrer l'iminium **1.B62**. Le vinyl silane attaque alors l'iminium intramoléculairement, ce qui entraîne la formation de **1.B63**. L'élimination du triméthylsilane conduit alors à la tétrahydropyridine **1.B64** avec un rendement de 65% en faveur du composé 2,6-disubstitués *trans*. La pipéridine insaturée **1.B64** a ensuite été impliquée dans une dihydroxylation en présence de OsO_4 et, après traitement avec l'anhydride acétique, la 2-(trifluorométhyl)pipéridine **1.B65** a pu être isolée.

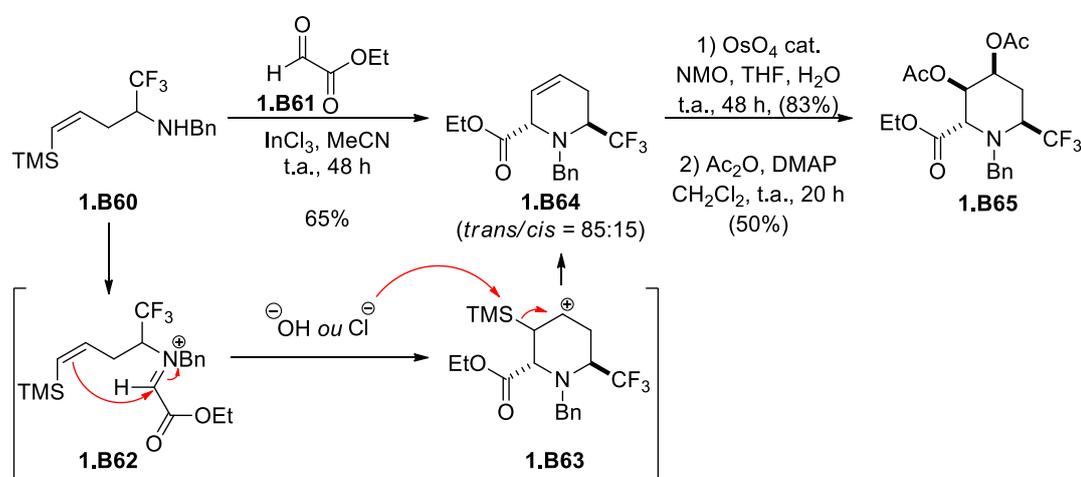


Schéma 30

⁴² Dobbs, A. P.; Parker, R. J.; Skidmore, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 827–831.

1.1.3.3. Cyclisation par activation électrophile et attaque d'un groupement CF_3^- sur un iminium intermédiaire

- Iodocyclisation et migration du groupement trifluorométhyle

Fustero *et al.* ont rapporté la formation de pipéridines trifluorométhylées **1.B66** à partir du bicyclic **1.B67**,⁴³ lui-même obtenu par iodocyclisation du composé **1.B68** (Schéma 31).⁴⁴ Cette étude a également permis d'élucider le mécanisme à l'origine de la formation du bicyclic **1.B67** à partir de l'imine cyclique **1.B68**.

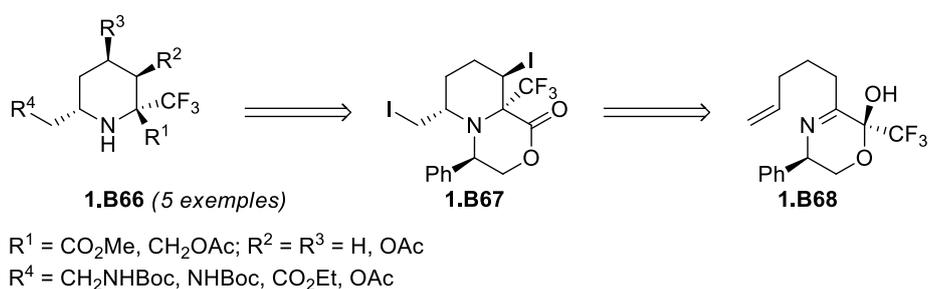


Schéma 31

➤ Synthèse du bicyclic 1.B67

Pour accéder au composé **1.B67**, les auteurs ont réalisé une iodocyclisation de l'imine **1.B68** ce qui leur a permis d'isoler l'énamine **1.B69** (Schéma 32). La diastéréosélectivité de la réaction est induite par la gêne stérique occasionnée par la présence du groupement phényle. Après traitement en milieu basique, en présence de I_2 et chauffage par micro-ondes, le groupement trifluorométhyle de la pipéridine **1.B70** migre sur l'iminium intermédiaire **1.B71** pour conduire au bicyclic **1.B67** trifluorométhylé en α de l'azote. Cette réaction a également été réalisée de manière monotopée, et a permis d'accéder à **1.B67** à partir de **1.B68** avec un rendement de 80% et une excellente diastéréosélectivité.

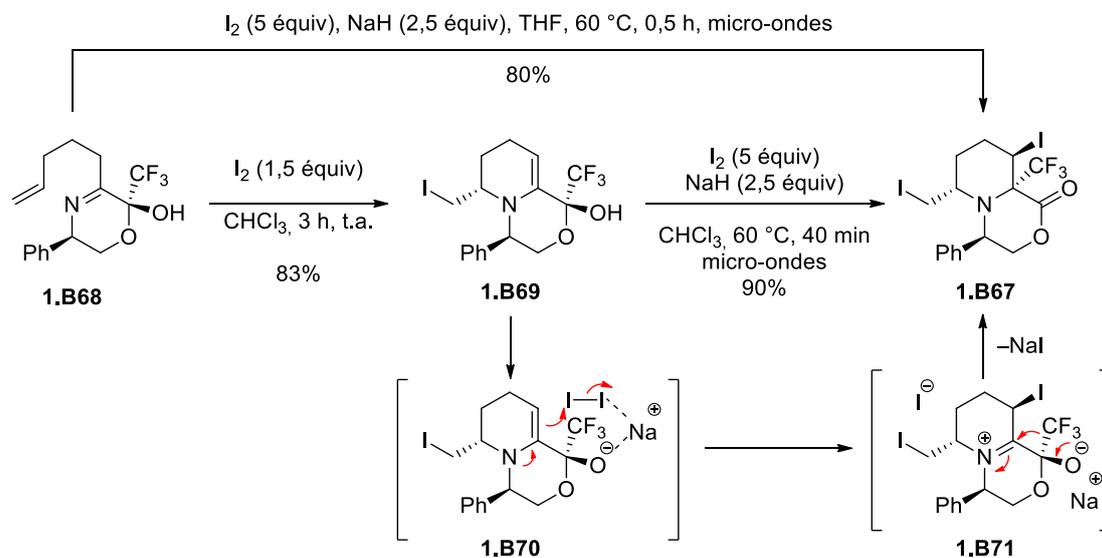
Le mécanisme de cette réaction a fait l'objet d'une étude théorique (DFT).⁴⁴ L'étude théorique semble confirmer que l'énamine **1.B69**, formée par iodocyclisation à température ambiante, subit une seconde iodation permettant de former l'iodo-iminium intermédiaire **1.B71** de manière diastéréosélective. Cette diastéréosélectivité serait induite par la coordination de l'iode sur le cation sodium de l'alcoolate **1.B70**, entraînant une iodation stéréosélective sur la même face que ce dernier. L'iminium formé entraînerait la migration du groupement trifluorométhyle⁴⁵ en même temps que la

⁴³ Fustero, S.; Albert, L.; Aceña, J. L.; Sanz-Cervera, J. F.; Asensio, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 605–608.

⁴⁴ Fustero, S.; Albert, L.; Mateu, N.; Chiva, G.; Miro, J.; Gonzalez, J.; Aceña, J. L. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3753–3764.

⁴⁵ Pour des exemples de migration du groupement trifluorométhyle : (a) Hein, F.; Burger, K.; Firl, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 792–793. (b) Chambers, R. D.; Cherbukov, Y. A.; Tanabe, T.; Vaughan, J. F. *S. J. Fluorine. Chem.* **1995**, *74*, 227–

génération de la lactone. Signalons que la migration du groupement CF₃ est diastéréosélective, puisque le groupement trifluorométhyle se place en *anti* de l'iode.



➤ Post-fonctionnalisation du bicyclic 1.B67

Le bicyclic **1.B67** a ensuite fait l'objet de post-fonctionnalisations permettant d'accéder à des 2-(trifluorométhyl)pipéridines diversement substituées **1.B66**.⁴⁴ Le traitement du bicyclic **1.B67** par du cyanure de sodium a permis l'élimination de l'iode secondaire et la substitution de l'iode primaire par l'ion cyanure (Schéma 33). Le bicyclic **1.B72** a ensuite été hydrogéné, et l'amine résultant de la réduction du groupement cyano a été transformée en carbamate, permettant l'obtention du bicyclic saturé **1.B73** (Voie A, Schéma 33). Le bicyclic **1.B73** a ensuite été réduit par LiBH₄ puis une hydrogénolyse a conduit à la 2-(trifluorométhyl)pipéridine **1.B74**. Après oxydation du composé **1.B74**, la 2-(trifluorométhyl)pipéridine **1.B66a** substituée par un ester en α de l'azote, a été formée avec un rendement de 74%.

Une seconde voie de synthèse (Voie B) a permis de former la 2-(trifluorométhyl)pipéridine **1.B66b**. Après ouverture du bicyclic **1.B72** (LiBH₄), hydrolyse et estérification (HCl, EtOH), puis hydrogénation et hydrogénolyse, deux étapes d'oxydation ont été réalisées suivies d'une étape d'estérification finale, permettant d'obtenir la pipéridine **1.B66b** avec un rendement global de 56% (Voie B, Schéma 33).

228. (c) Larraufie, M.-H.; Courillon, C.; Ollivier, C.; Lacôte, E.; Malacria, M.; Fensterbank, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4381–4387.

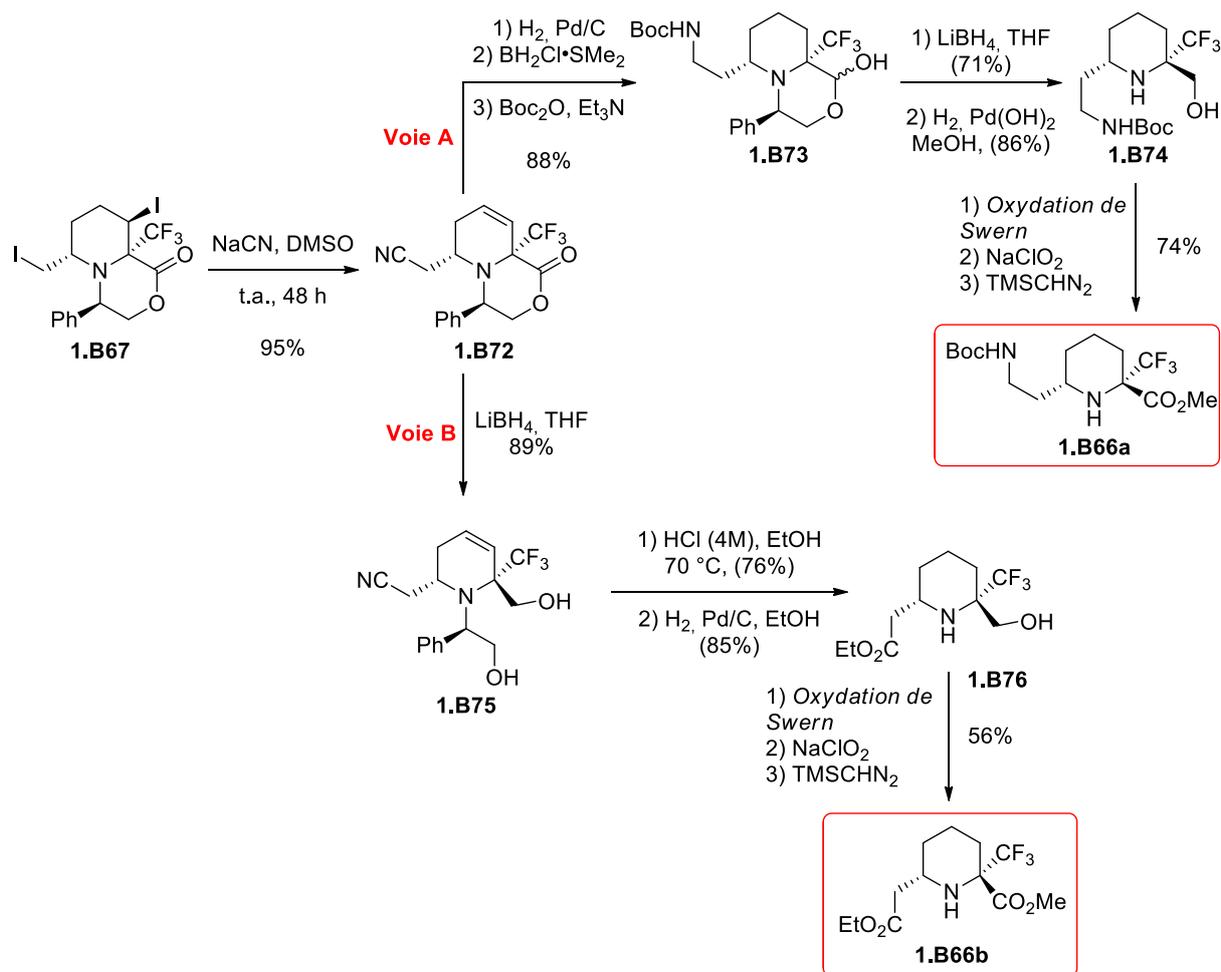
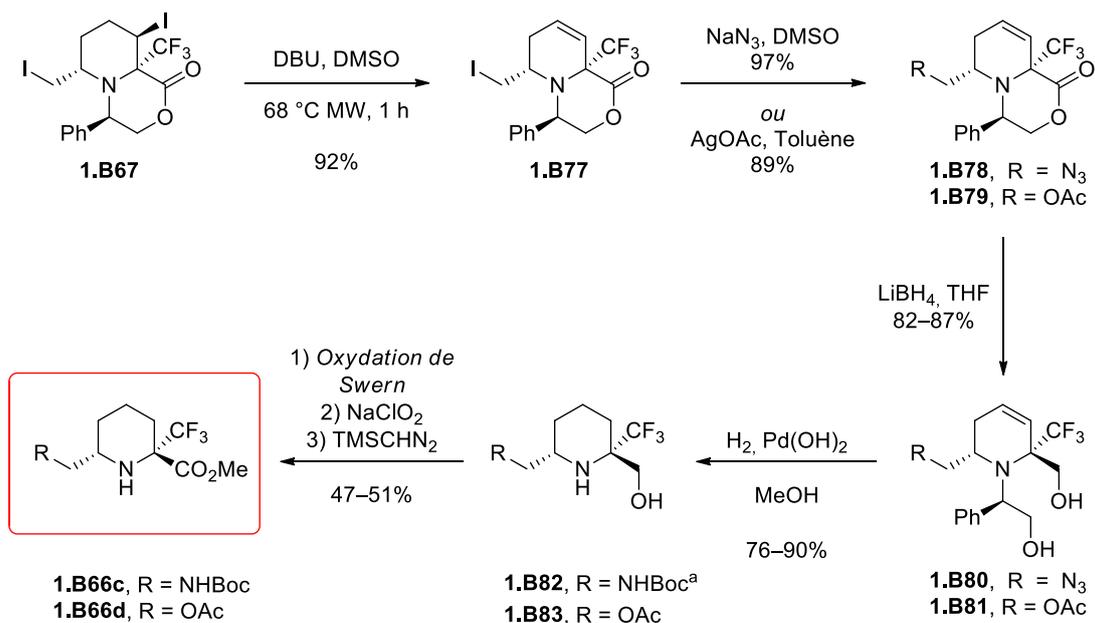


Schéma 33

D'autres conditions réactionnelles appliquées au bicyclic 1.B67 ont permis d'éliminer l'iode secondaire en conservant l'iode primaire grâce à l'utilisation du DBU (Schéma 34). Après substitution de l'iode primaire soit par un azoture ou un acétate, les bicyclics 1.B78 et 1.B79 ont été isolés. Ces bicyclics ont ensuite été ouverts par réduction avec LiBH_4 , puis déprotégés par hydrogénéolyse ($\text{Pd}(\text{OH})_2$, H_2), et les 2-(trifluorométhyl)pipéridines 1.B82 et 1.B83 ont été isolées. Deux étapes d'oxydation ont par la suite permis de transformer les pipéridines 1.B82 et 1.B83 en des dérivés de pipécolate de méthyle 1.B66c et 1.B66d respectivement, avec des rendements de l'ordre de 50%.



^a Réaction réalisée en présence de Boc₂O

Schéma 34

Le bicycle insaturé **1.B79**, possédant un groupement acétate, a permis d'accéder à la 2-(trifluorométhyl)pipéridine polyhydroxylée protégée **1.B66e** (Schéma 35). Le bicycle **1.B79** a été déprotégé pour former *in fine* la pipéridine insaturée **1.B85**, et un traitement par OsO₄ a permis de dihydroxyler la double liaison de **1.B85** qui, après acétylation, a été transformée en polyacétate **1.B66e** avec un rendement de 71%.

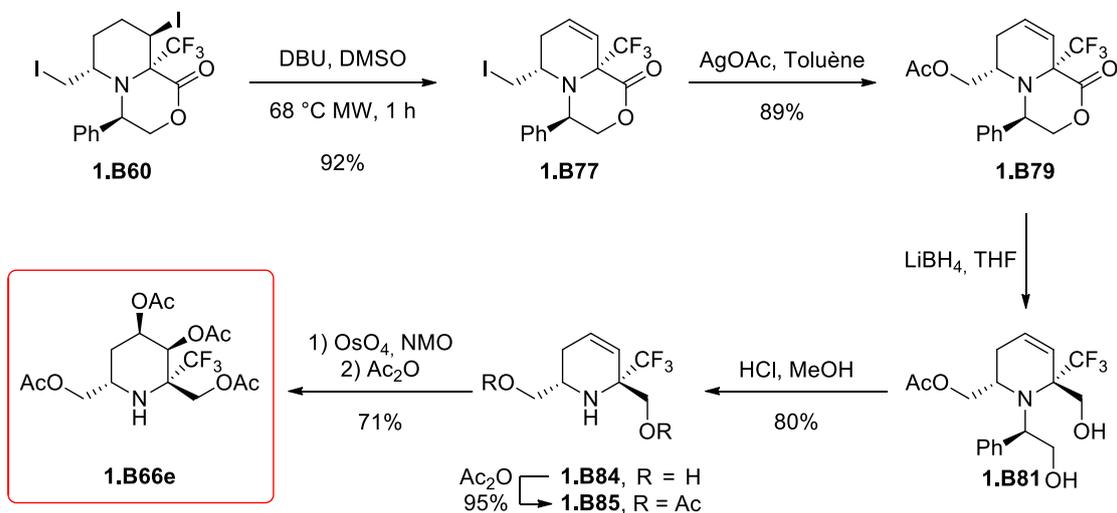
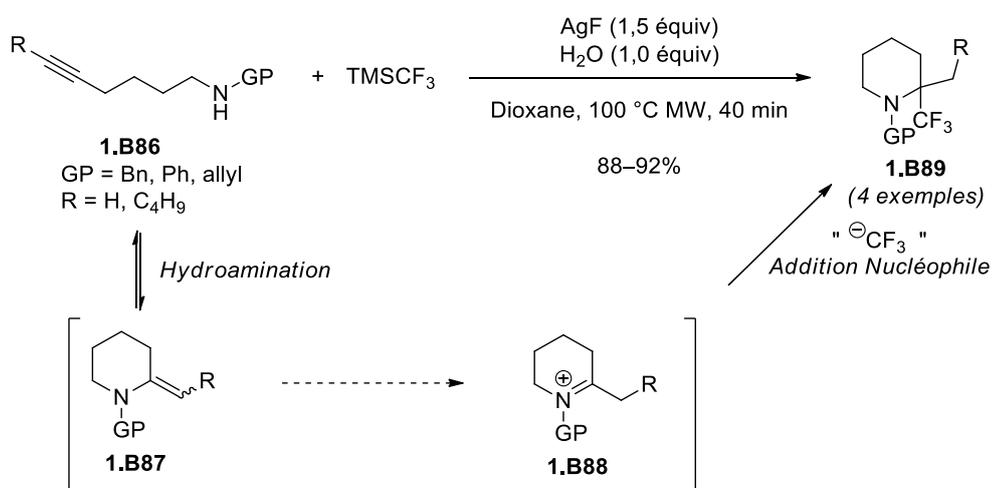


Schéma 35

- **Hydroamination**

En 2011, Hammond et Xu ont décrit la synthèse régiosélective de 2-(trifluorométhyl)pipéridines **1.B89** possédant un centre quaternaire en α de l'azote grâce à une réaction monotope faisant intervenir une hydroamination d'un alcyne catalysée par AgF, suivie de l'addition du réactif de Ruppert-Prakash (TMSCF₃) (Schéma 36).⁴⁶ Les auteurs ont montré que le processus d'hydroamination est réversible, et l'intermédiaire iminium **1.B88** formé à partir de l'énamine **1.B87** serait alors attaqué par l'anion trifluorométhyle. L'efficacité de la réaction est due à la présence des ions « CF₃⁻ », qui permettent de piéger l'iminium **1.B88** intermédiaire.



Sch\u00e9ma 36

⁴⁶ Han, J.; Xu, B.; Hammond, G. B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3450–3453.

1.1.3.4. Condensation intramoléculaire d' aminoacides, d' aminoesters et d' aminocétone

- Lactamisation

La déshydratation des hémiaminals trifluorométhylés cycliques **1.B91** en milieu acide a permis de former les dihydropyridinones **1.B92** à partir de **1.B90** lorsque ceux-ci sont traités par du carbonate d'ammonium (Schéma 37).⁴⁷ La première étape de cette synthèse serait la formation d'un hémiaminal intermédiaire, suivie d'une lactamisation pour conduire à **1.B91**.

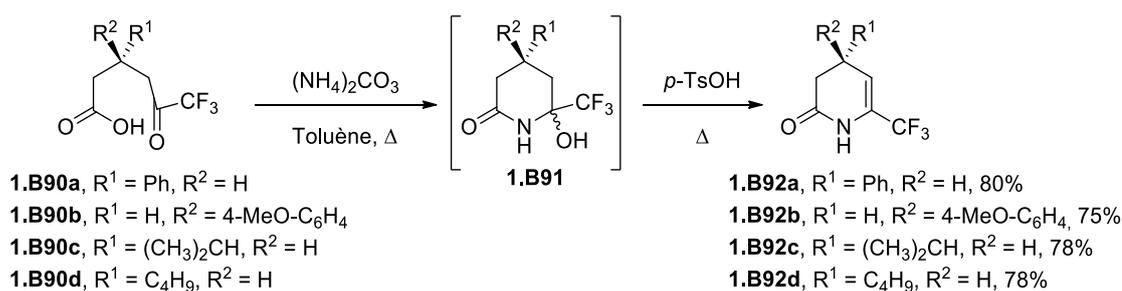


Schéma 37

Bonnet-Delpon *et al.* ont réalisé la synthèse du 2-(trifluorométhyl)lactame **1.B95** par lactamisation du composé **1.B94** (Schéma 38).⁴⁸ La lactone α,β -insaturée **1.B93** a été synthétisée par traitement de l'aldimine *N*-benzylée trifluorométhylée par le 2-(triméthylsilyloxy)furane en présence d'un acide de Lewis. La lactone **1.B93** a été isolée quantitativement et avec une excellente diastéréosélectivité. Après hydrogénation de **1.B93**, la butyrolactone **1.B94** a été soumise à des conditions acides, et a été transformée en hydroxylactame **1.B95**. La 3-hydroxy-2-(trifluorométhyl)pipéridine **1.B96** a été obtenue avec un rendement de 90% après réduction du lactame **1.B95** par LiAlH₄.

⁴⁷ Okano, T.; Fumoto, M.; Kusakawa, T.; Fujita, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1571–1573.

⁴⁸ Spanedda, M. V.; Ourévitch, M.; Crousse, B.; Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5023–5025.

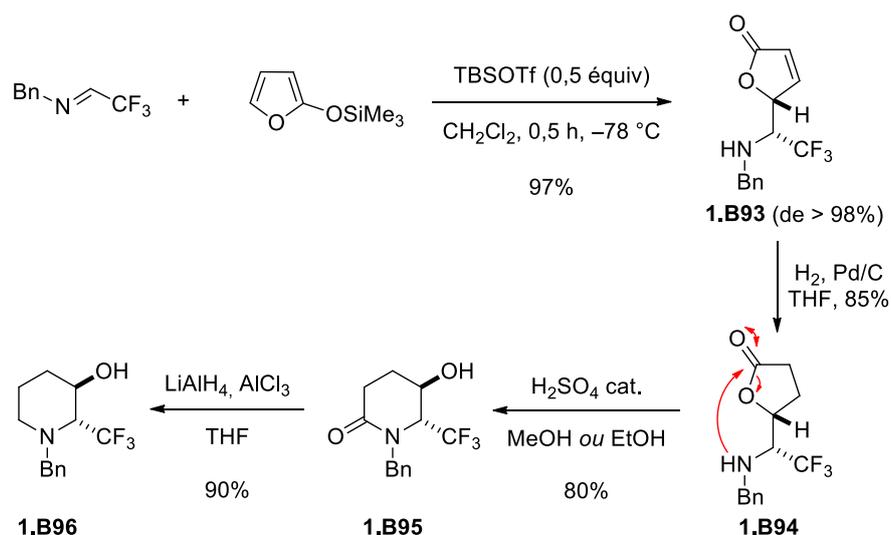


Schéma 38

La synthèse du 2-(trifluorométhyl)lactame **1.B100** a été réalisée à partir du cétoester **1.B97** (Schéma 39).⁴⁹ L'imine **1.B98**, formée à partir du cétoester trifluorométhylé **1.B97** et de l'aniline, a été réduite par NaBH_4 pour conduire à l'amine **1.B99**. Cette amine a ensuite été déprotonée par NaH , et le lactame trifluorométhylé **1.B100** a été isolé un rendement de 91%.

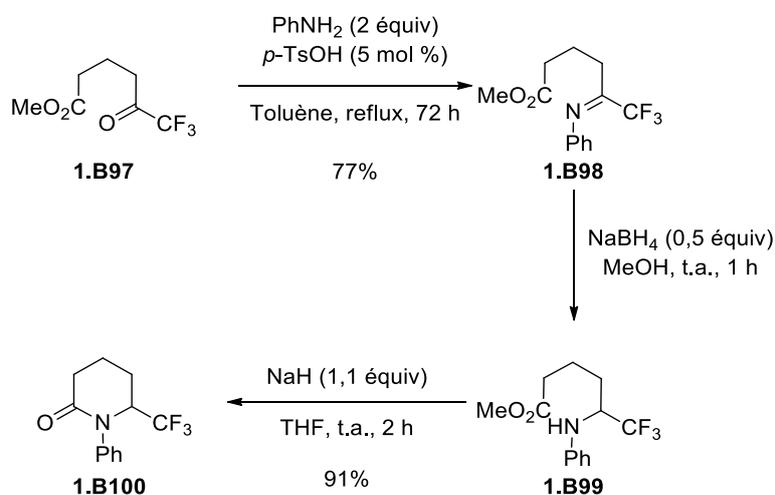


Schéma 39

Un autre exemple de lactamisation a été réalisé par Bel\u00e9n Cid et Garc\u00eda Ruano⁵⁰ et a permis de former le lactame **1.B105** substitu\u00e9 par un groupement NO_2 (Sch\u00e9ma 40). L'amine **1.B101** a \u00e9t\u00e9 synth\u00e9tis\u00e9e \u00e0 partir de l'h\u00e9miac\u00e9tal d'\u00e9thyle du trifluoroac\u00e9talald\u00e9hyde (fluoral) et du (*S*)-tolylsulfonamide. Une r\u00e9action de Henry en pr\u00e9sence de nitrom\u00e9thane et de NaOH a conduit \u00e0 un

⁴⁹ Wan, W.; Hou, J.; Jiang, H.; Yuan, Z.; Ma, G.; Zhao, G.; Hao, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1778–1786.

⁵⁰ Garc\u00eda Ruano, J. L.; De Haro, T.; Singh, R.; Bel\u00e9n Cid, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1150–1153.

mélange de nitrosulfonamides diastéréoisomères dont l'isomère **1.B102a** a été isolé avec un rendement de 28%. L'ester **1.B104** a ensuite été formé par addition 1,4 de l'anion du sulfonamide **1.B102a** sur l'ester éthylique α,β -insaturé. La lactamisation de l'ester **1.B104** a permis d'accéder au lactame **1.B105** avec un rendement non-optimisé de 37% sur les trois étapes à partir de **1.B102a**.

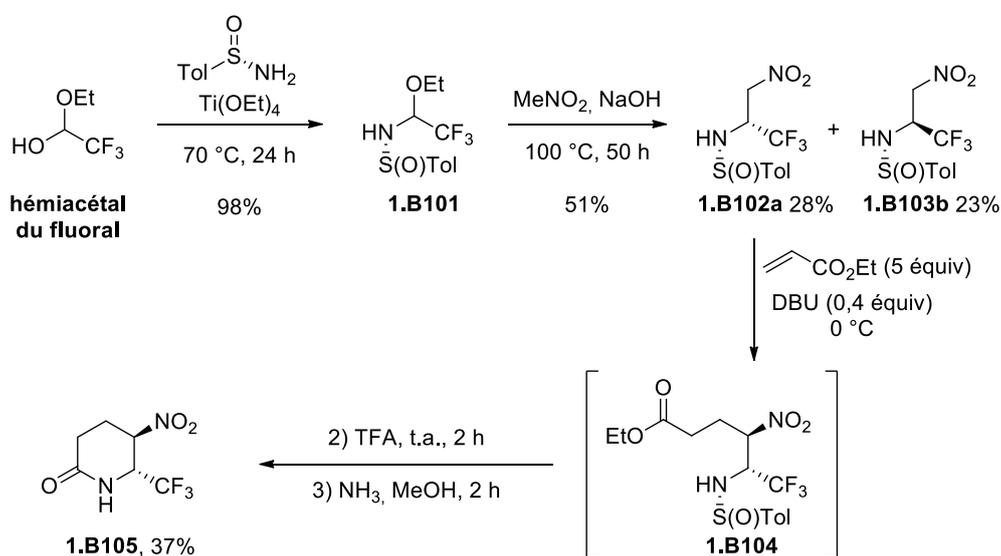


Schéma 40

• Réactions multicomposants

Song *et al.* ont synthétisé des 2-(trifluorométhyl)pipéridines hautement substituées en utilisant une réaction multicomposants à partir d'un mélange d'aldéhyde aromatique, de malonate^{51a,b} ou d'isoxasole,^{51c} de (trifluorométhyl)- β -cétoester et d'acétate d'ammonium. L'utilisation des isoxasoles **1.B106** permet d'obtenir des spiropipéridines α -trifluorométhylées hautement substituées **1.B109** (Schéma 41).^{51c}

La forme énol du β -cétoester trifluorométhylé réagit avec l'oxazole α,β -insaturé selon une addition de type Michael pour former l'intermédiaire **1.B107**. Cet intermédiaire réagit avec l'imine, obtenue par condensation de l'aldéhyde aromatique avec l'acétate d'ammonium, pour former **1.B108** (Schéma 41). Une réaction intramoléculaire de l'amine sur la trifluorométhylcétone permet l'obtention de l'hémiaminal spiranique α -trifluorométhylé **1.B109**.

⁵¹ (a) Wang, P.; Song, L.; Yi, H.; Zhang, M.; Zhu, S.; Deng, H.; Shao, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3975–3977. (b) Dai, B.; Duan, Y.; Liu, X.; Song, L.; Zhang, M.; Cao, W.; Zhu, S.; Deng, H.; Shao, M. *J. Fluor. Chem.* **2012**, *133*, 127–133. (c) Shi, W.; Wang, Y.; Zhu, Y. Zhang, M. Song, L.; Deng, H. *Synthesis* **2016**, *48*, 3527–3536.

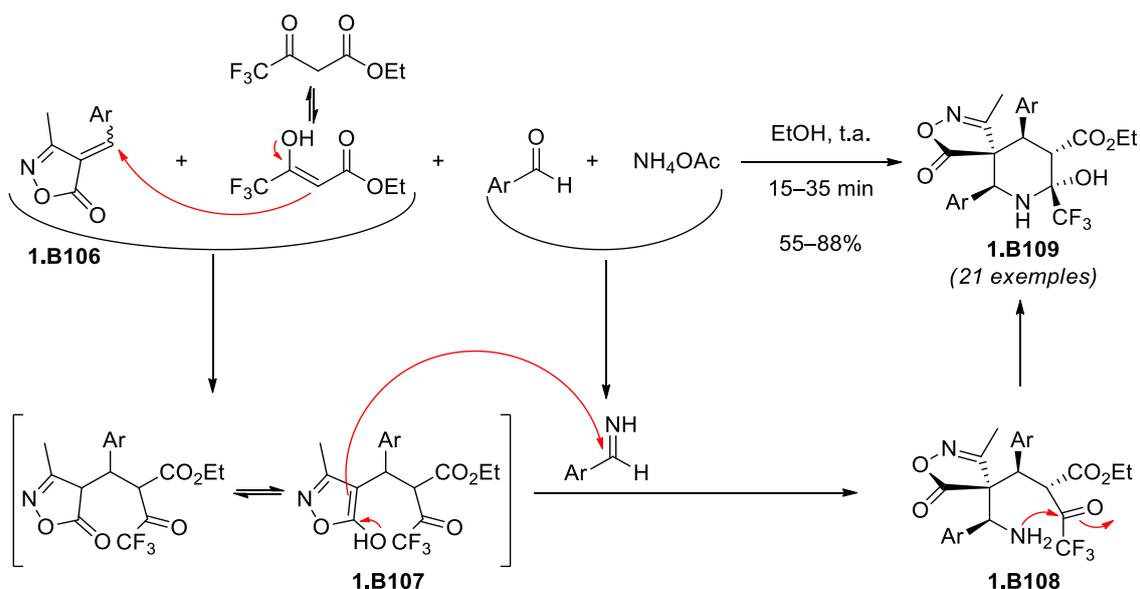


Schéma 41

1.1.3.5. Addition nucléophile intramoléculaire sur un aldéhyde

Aggarwal *et al.* ont mis au point une réaction d'annélation entre l'aldéhyde **1.B110** et le diphenylsulfonium vinylique trifluorométhylé, permettant la formation de la 2-(trifluorométhyl)pipéridine **1.B113** avec un rendement de 72% et une excellente diastéréosélectivité (Schéma 42).⁵² Dans un premier temps, l'amine attaque le sulfonium vinylique pour former l'ylure **1.B111** à l'origine de la cyclisation. Dans un second temps, le sulfonium joue le rôle de groupement partant, ce qui permet de former l'époxyde après attaque de l'oxygène sur le carbone portant le sulfonium.

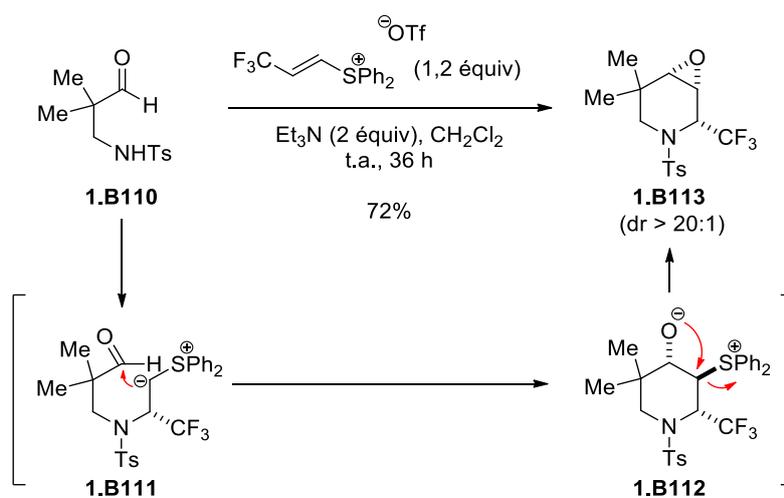


Schéma 42

⁵² Fritz, S. P.; West, T. H.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6370–6373.

1.1.3.6. Substitution nucléophile intramoléculaire

De Kimpe *et al.* ont utilisé la régiosélectivité de l'ouverture des 2-(trifluorométhyl)aziridines pour synthétiser des pipéridines trifluorométhylées en α **1.B116** (Schéma 43).⁵³ L'étude de la régiosélectivité de l'ouverture des 2-(trifluorométhyl)aziridines sera détaillée dans la partie 4 de ce chapitre.

Lorsque l'aziridine activée **1.B114** est traitée par divers nucléophiles, une attaque de ces derniers sur le carbone non-substitué de l'aziridine entraîne la formation de l'anion de la tosylamine intermédiaire **1.B115**. Une substitution nucléophile intramoléculaire prend alors place, permettant une cyclisation de l'intermédiaire **1.B115** et la formation des pipéridines **1.B116** avec un centre quaternaire en α de l'azote.

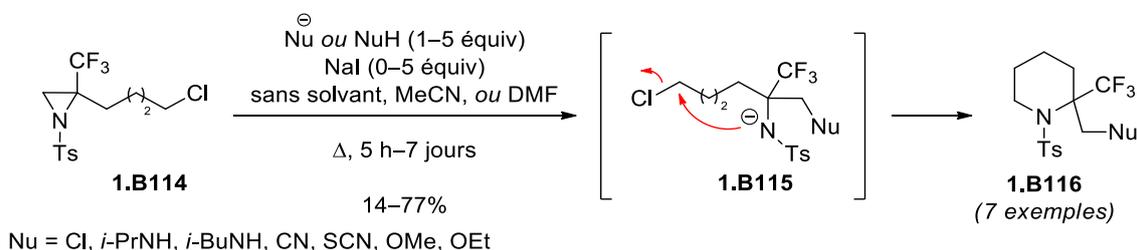


Schéma 43

⁵³ Dolfen, J.; Kenis, S.; Van Hecke, K.; De Kimpe, N.; D'hooghe, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10650–10653.

1.2. A partir de composés cycliques

1.2.1. A partir de δ -lactames

1.2.1.1. Formation de l'énamine trifluorométhylée

La première synthèse d'un dérivé de 2-(trifluorométhyl)pipéridine obtenu à partir d'un δ -lactame a été décrite par Bürger *et al.* en 1995 (Schéma 44).⁵⁴ En présence de trichlorure de bore, d'un excès de bromotrifluorométhane et de tri(diéthylamine)phosphine, le *N*-(méthyl)lactame **1.B117** a été transformé en énamine trifluorométhylée **1.B120** avec un rendement de 30%. Après formation du complexe de bore **1.B118**, une attaque nucléophile de l'anion trifluorométhyle conduit au complexe de bore trifluorométhylé **1.B119** qui subit alors une étape d'élimination pour conduire à l'énamine **1.B120**.

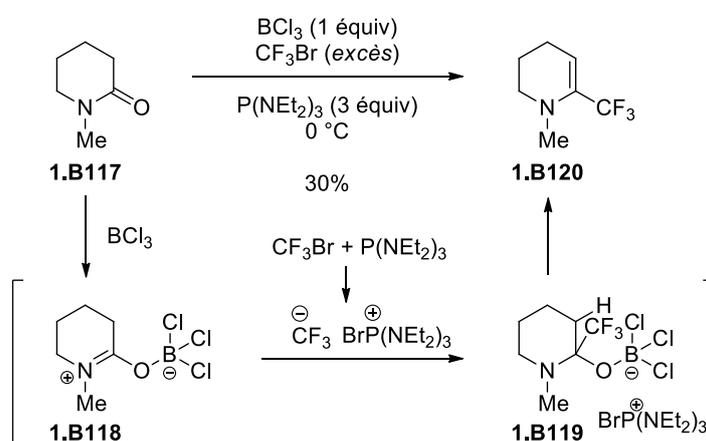


Schéma 44

1.2.1.2. Par addition nucléophile sur une imine cyclique intermédiaire

Deux stratégies ont été mises au point par les équipes de Nenajdenko et Röschenthaler à partir d'imines cycliques pour accéder à des 2-(trifluorométhyl)pipéridines possédant un centre quaternaire en α de l'azote. La première stratégie consiste à réaliser l'addition d'un nucléophile sur l'imine trifluorométhylée **1.B121**, tandis que la seconde stratégie consiste à réaliser une attaque nucléophile de l'imine **1.B122** par un anion « CF_3^- » (Schéma 45). Chacune de ces imines a été synthétisée à partir d'un δ -lactame.

⁵⁴ Bürger, H.; Dittmar, T.; Pawelke, G. *J. Fluorin. Chem.* **1995**, *70*, 89–93.

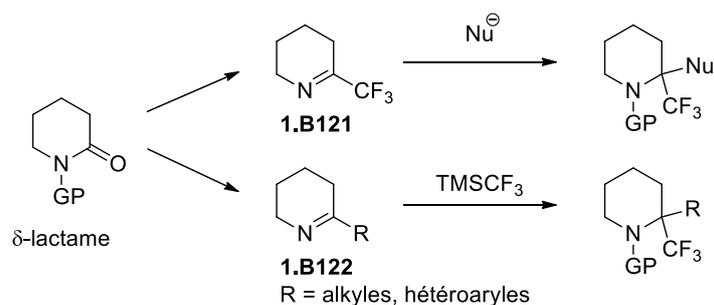


Schéma 45

1.2.1.2.1. Addition d'un nucléophile sur l'imine cyclique trifluorométhylée

L'imine **1.B121** a été synthétisée à partir de la *N*-(diéthoxyméthyl)pipéridin-2-one par condensation de Claisen avec le trifluoroacétate d'éthyle en milieu basique (NaH, THF), ce qui permet d'accéder au cétolactame **1.B123** sous forme hydratée (Schéma 46).⁵⁵ Dans des conditions fortement acides (HCl 6M, reflux), le lactame **1.B123** s'ouvre et conduit à l'intermédiaire **1.B124**, qui après décarboxylation et cyclisation permet d'accéder à l'hémi-aminal **1.B126**. La distillation de l'hémi-aminal **1.B126** permet la déshydratation de celui-ci, et forme l'imine trifluorométhylée **1.B121** avec un rendement de 86%.

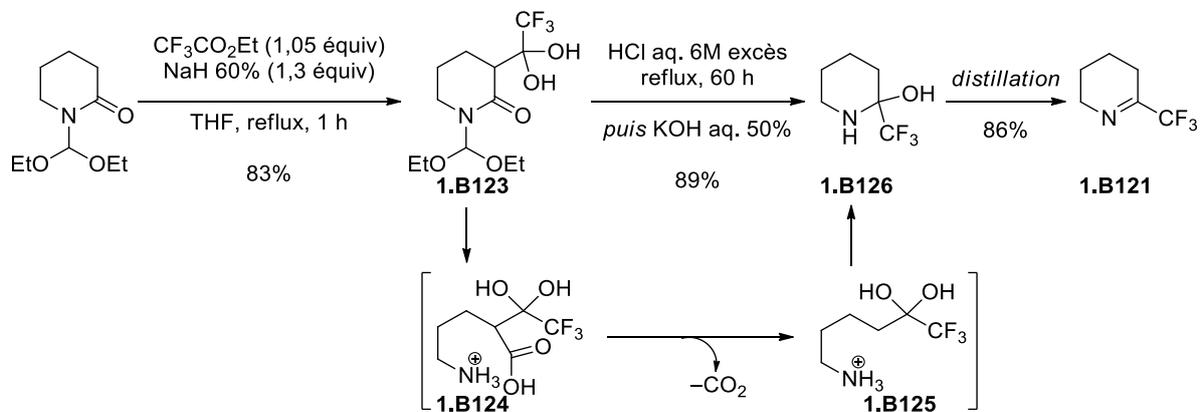


Schéma 46

Une fois le composé **1.B121** formé, celui-ci a été soumis à diverses attaques nucléophiles.

⁵⁵ Shevchenko, N. E.; Balenkova, E. S.; Röschenhaler, G.-V.; Nenajdenko, V. G. *Synthesis* **2010**, 120–126.

- **Addition d'hydrures**

La réduction de l'imine **1.B121** par $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ dans le méthanol permet d'accéder à la 2-(trifluorométhyl)pipéridine **1.B127** (Schéma 47).^{55,56} Signalons que l'utilisation de zinc en milieu acide, ou encore de palladium sur charbon en présence de H_2 , n'a pas permis d'obtenir la pipéridine **1.B127**.⁵⁵

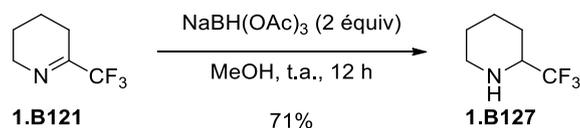


Schéma 47

- **Addition de diéthylphosphite**

Lorsque l'imine **1.B121** a été activée par $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, et que du diéthylphosphite a été ajouté au milieu réactionnel, le 2-(trifluorométhyl)pipéridine **1.B128** substituée par un phosphonate a été obtenue avec un excellent rendement de 92% (Schéma 48).⁵⁷

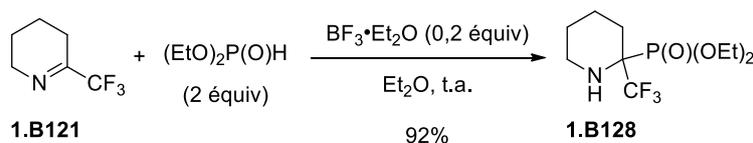


Schéma 48

- **Addition d'isonitriles**

L'imine **1.B121** a été engagée dans des réactions de Ugi.⁵⁸ Cette réaction multicomposants fait intervenir communément une imine [habituellement formée *in situ* à partir d'un dérivé carbonyle (cétone ou aldéhyde) et d'une amine], un acide carboxylique et un isonitrile (Schéma 49).^{58a} L'équilibre qui s'établit *in situ* entre l'imine et l'iminium est réalisé en présence d'acide carboxylique, et permet à l'isonitrile de jouer son rôle de nucléophile en attaquant l'iminium, mais également un rôle d'électrophile en étant attaqué par le carboxylate. L'intermédiaire formé **1.B129** subit ensuite un réarrangement de Mumm conduisant au *bis*-amide **1.B130** hautement fonctionnalisé.

⁵⁶ Autre exemple de réduction de l'imine trifluorométhylée par NaBH_3CN : Gheorghe, A.; Quiclet-Sire, B.; Vila, X.; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 7187–7212.

⁵⁷ Odinets, I. L.; Artyushin, O. I.; Lyssenko, K. A.; Shevchenko, N. E.; Nenajdenko, V. G.; Röschenhaler, G.-V. *J. Fluorine Chem.* **2009**, 130, 662–666.

⁵⁸ (a) Gulevich, A. V.; Shevchenko, N. E.; Balenkova, E. S.; Röschenhaler, G.-V.; Nenajdenko, V. G. *Synlett* **2009**, 403–406. (b) Shmatova, O. I.; Nenajdenko, V. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6397–6403.

- **Addition de pyrroles et d'indoles**

L'imine trifluorométhylée **1.B121** hautement électrophile peut également être attaquée par des pyrroles^{59a,b} et des indoles^{59c} selon une réaction de Friedel-Craft (Schéma 51 et Schéma 52).

Lorsque **1.B121** a été traitée par le pyrrole non-protégé en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, la pipéridine **1.B133** résultant de la substitution en C2 du pyrrole a été obtenue avec un rendement de 67% (Schéma 51). Quand un pyrrole *N*-protégé a été utilisé, le pyrrole est alkylé en C3 et les pipéridines **1.B134**, **1.B135** et **1.B136** ont été isolées avec des rendements respectifs de 83%, 62% et 75%. Signalons que les centres stéréogènes de la pipéridine **1.B136** sont trop éloignés pour que le pyrrole optiquement actif puissent induire une diastéréosélectivité.

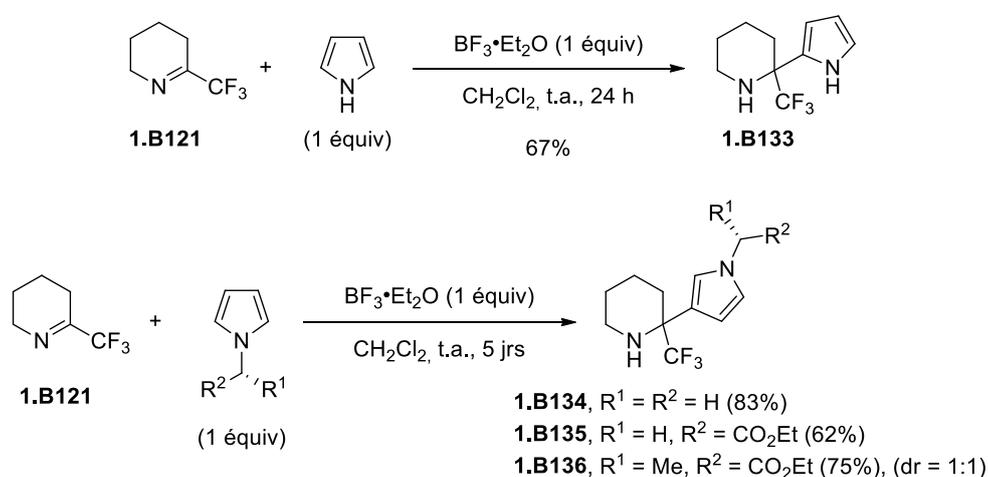


Schéma 51

Généralement, la substitution électrophile des pyrroles se fait sélectivement en α de l'azote (C2 ou C5), car elle permet la formation de l'intermédiaire de Wheland le plus stable.⁶⁰ A partir des énergies libres estimées de formation des régioisomères issus de la réaction en C2 et C3 du pyrrole, les auteurs ont confirmé que l'encombrement stérique généré par le groupement sur l'azote du pyrrole ainsi que par le groupement trifluorométhyle de l'imine, est à l'origine de l'excellente régiosélectivité observée en faveur de la substitution en C3 du pyrrole.

⁵⁹ (a) Shmatova, O. I.; Shevchenko, N. E.; Balenkova, E. S.; Rösenthaller, G.-V.; Nenajdenko, V. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3049–3058. (b) Shmatova, O. I.; Shevchenko, N. E.; Balenkova, E. S.; Rösenthaller, G.-V.; Nenajdenko, V. G. *Mendeleev Commun.* **2013**, 23, 92–93. (c) Shevchenko, N. E.; Shmatova, O. I.; Balenkova, E. S.; Rösenthaller, G.-V.; Nenajdenko, V. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2237–2245.

⁶⁰ (a) Gilchrist, T. *Heterocyclic Chemistry*, 3rd ed; Addison Wesley Longman, **1997**, 193–231 (b) Jones, R.A., Bean, G. P. *The Chemistry of Pyrroles: Organic Chemistry: A Series of Monographs*, Vol. 34

Quand un indole a été utilisé, une réaction de Friedel-Craft prend place, et les produits **1.B137** ont été isolés avec des rendements compris entre 47% et 79% (Schéma 52).^{59c}

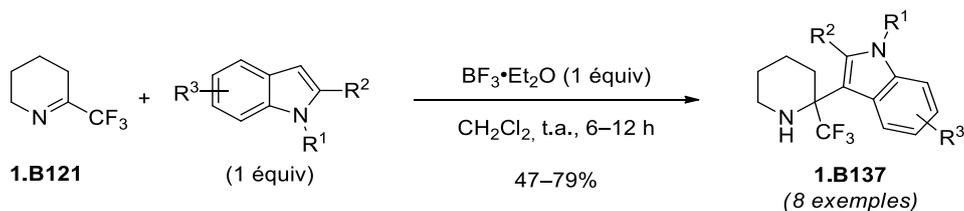


Schéma 52

Signalons que l'imine cyclique trifluorométhylée **1.B121** a également été utilisée dans des réactions de Pictet-Spengler (Schéma 53).⁶¹ Cette réaction, faisant intervenir une tryptamine, s'effectue par une double addition nucléophile de l'amine puis du noyau indolique de la tryptamine sur l'imine trifluorométhylée **1.B121** activée en milieu acide. Cette double addition entraîne la formation puis l'ouverture de l'aminal intermédiaire, et donc une cyclisation qui conduit aux composés tricycliques **1.B138** possédant le motif 2-(trifluorométhyl)pipéridine.

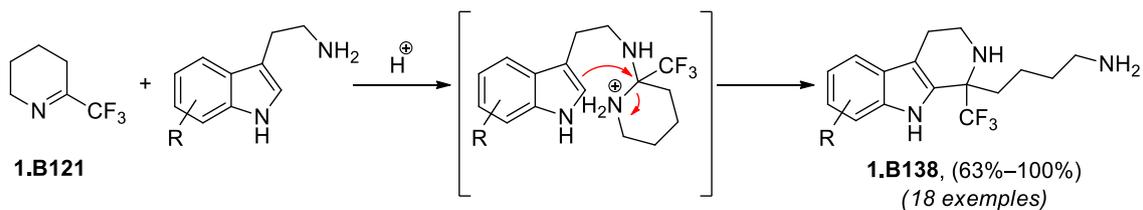


Schéma 53

⁶¹ (a) Muzalevskiy, V. M.; Nenajdenko, V. G.; Shastin, A. V.; Balenkova, E. S.; Haufe, G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7553–7561. (b) Anbarasan, P.; Pandey, V. K. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4154–4160. (c) Shmatova, O. I.; Khrustalev, V. N.; Nenajdenko, V. G. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4494–4497.

1.2.1.2.2. Trifluorométhylation d'imines cycliques

Les pipéridines possédant un centre quaternaire en α dont l'un des groupements est un groupement trifluorométhyle, peuvent également être obtenues par trifluorométhylation nucléophile d'imines diversement substituées **1.B122**.⁶² Ces imines peuvent être synthétisées par condensation de Claisen en présence de divers esters, ou par addition d'un organolithien suivie d'une étape de déprotection à partir de δ -lactames *N*-protégés (Schéma 54).⁶³

Ainsi, lorsque les imines **1.B122** ont été soumises à l'action du réactif de Ruppert-Prakash (TMSCF₃) en présence de KHF₂ et de TFA, les pipéridines **1.B139** ont été isolées avec des rendements compris entre 49% et 67% (Schéma 54).

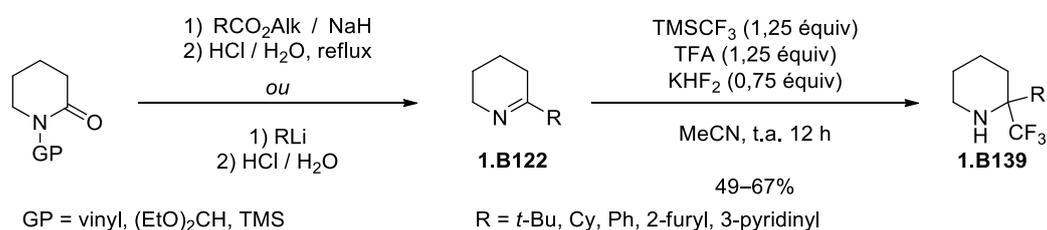


Schéma 54

⁶² Shevchenko, N. E.; Vlasov, K.; Nenajdenko, V. G.; Röschenthaler, G.-V. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 69–74.

⁶³ (a) Nenajdenko, V. G.; Zakurdaev, E. P.; Prusov, E. V.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11719–11724. (b) Sorgi, K. L.; Maryanoff, A. C.; McComsey, D. F.; Maryanoff, B. E. *Org. Synth.* **1998**, *75*, 215–222.

1.2.2. A partir de pyridinones et de pyridines α -trifluorométhylées

1.2.2.1. A partir de pyridinones trifluorométhylées

Haufe *et al.* ont décrit en 2011 la synthèse de dérivés de 2-(trifluorométhyl)pipéridines par hydrogénation de pyridinones.⁶⁴ Cette réaction permet d'accéder à des dérivés de pipéridin-2-ones,⁶⁵ et est notamment utilisée pour la synthèse d'alcaloïdes.⁶⁶ Les auteurs ont d'abord mis au point la synthèse des pyridinones trifluorométhylées en α à partir de l'énone **1.B140** et de l'aminoacide **1.B141** (Schéma 55).⁶⁷ La pyran-2-one **1.B142** a été engagée dans une réaction de lactamisation suivie d'une déshydratation permettant d'accéder à la pyridinone α -trifluorométhylée **1.B144**. Celle-ci a ensuite été fonctionnalisée en diverses pyridinones **1.B145**.

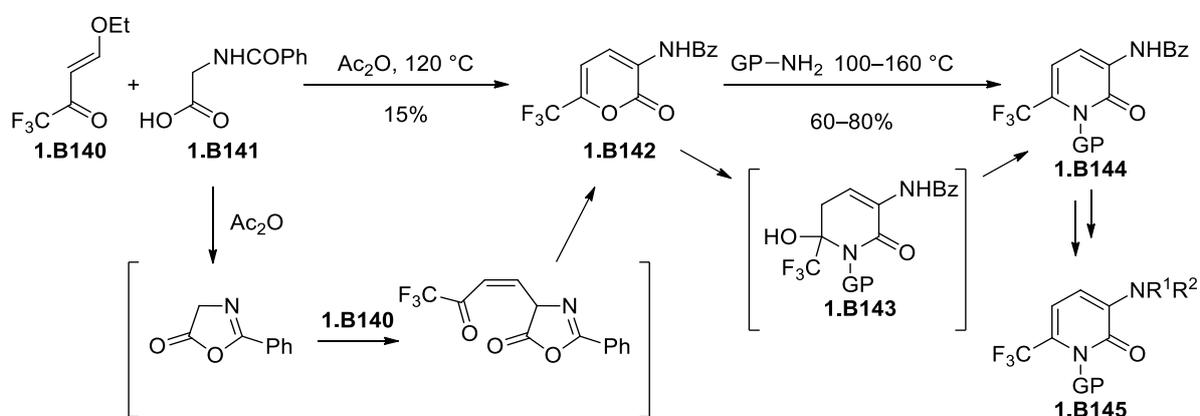


Schéma 55

Les 3-amino-6-trifluorométhylpipéridin-2-ones **1.B146** ont été obtenues par réduction des pyridinones α -trifluorométhylées **1.B145** en présence de palladium sur charbon sous atmosphère d'hydrogène (Schéma 56).⁶⁴ Les pipéridinones trifluorométhylées **1.B146** ont été formées avec des rendements compris entre 45% et 88% et une excellente diastérosélectivité en faveur des composés *cis*.

⁶⁴ Tolmachova, N. A.; Dolovanyuk, V. G.; Gerus, I. I.; Kondratov, I. S.; Polovinko, V. V.; Bergander, K.; Haufe, G. *Synthesis* **2011**, 1149–1156.

⁶⁵ Nishimura, S. *Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, **2001**, 511–513.

⁶⁶ A titre d'exemples : (a) Shi, G.-F.; Li, J.-Q.; Jiang, X.-P.; Cheng, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5005–5012. (b) Jiang, X.-P.; Cheng, Y.; Shi, G.-F.; Kang, Z.-M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2212–2215. (c) Padwa, A.; Heidelbaugh, T. M.; Kuethe, J. T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2368–2378.

⁶⁷ Gerus, I. I.; Tolmachova, N. A.; Vdovenko, S. I.; Fröhlich, R.; Haufe, G. *Synthesis* **2005**, 1269–1278.

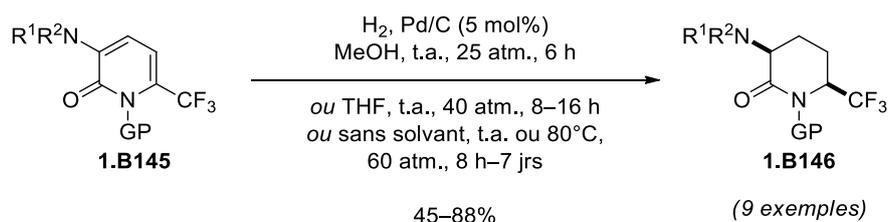


Schéma 56

1.2.2.2. A partir de 2-(trifluorométhyl)pyridines

La réduction de pyridines **1.B147** α -trifluorométhylées permet également d'accéder aux 2-(trifluorométhyl)piperidines **1.B148** (Schéma 57). Bien que commerciale, la 2-(trifluorométhyl)pyridine peut être synthétisée par trifluorométhylation des iodo- et bromopyridines analogues.⁶⁸ L'hydrogénation des pyridines trifluorométhylées **1.B147** a été réalisée en présence de platine, de palladium ou de rhodium, et est surtout décrite dans des brevets.⁶⁹

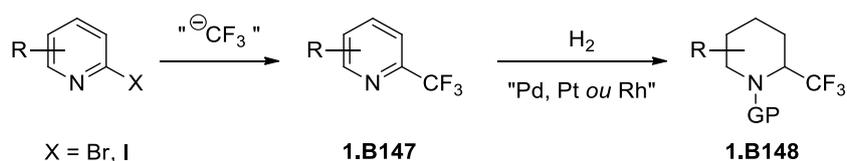


Schéma 57

⁶⁸ (a) Cottet, F.; Shlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 327–330. (b) Mormino, M. G.; Fier, P. S.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1744–1747. (c) Lishchynskiy, A.; Novikov M. A.; Martin, E.; Escudero-Adán, E. C.; Novák, P.; Grushin, V. V. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11126–11146. (d) Neigishi, K.; Aikawa, K.; Mikami, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4099–4104.

⁶⁹ Pour des brevets récents utilisant cette méthode : (a) Albrecht, B.K.; Gehling, V. C.; Harmange, J.-C.; Vaswani, R. G. **2016**, (WO 2016130396). (b) Aversa, R. J.; Burger, M. T.; Dillon, M. P.; Dineen, T. A., Jr.; Lou, Y.; Nishiguchi, G. A.; Ramurthy, S.; Rico, A. C.; Rauniyar, V.; Sendzik, M.; et al **2016**, (WO 2016038582). Réduction au PtO_2 : (c) Rice, K. **2012**, (WO 2012071509). (d) Rice, K.; Markby, D. **2012**, (WO 2012068106). (e) Aay, N.; Blazey, C. M.; Bowles, O. J.; Bussenius, J.; Curtis, J. K.; Defina, S. C.; Dubenko, L.; Harris, J. R.; Jackson-Ugueto, E. E.; Kim, A. I.; et al. **2010**, (WO 2010138490). (f) Aay, N.; Arcalas, A.; Bowles, O. J.; Bussenius, J.; Curtis, J. K.; Defina, S. C.; Dubenko, L.; Harris, J. R.; Jackson-Ugueto, E. E.; Manalo, J.-C. L. et al. **2010**, (WO 2010138487).

2. Objectif

L'ensemble des réactions décrites dans cette étude bibliographique concernant la synthèse de dérivés de 2-(trifluorométhyl)pipéridines a récemment fait l'objet d'une revue.⁷⁰ Cette étude a permis de constater que peu de méthodes permettent d'accéder à des 2-(trifluorométhyl)pipéridines optiquement actives, et qu'il n'existe pas de réelles méthodes pour synthétiser des 2-(trifluorométhyl)pipéridines substituées en C3. Nous avons donc envisagé de mettre au point une méthode de synthèse de 2-(trifluorométhyl)pipéridines énantio-enrichies diversement substituées en C3 par agrandissement de cycle de pyrrolidines.

L'agrandissement de pyrrolidines **1.BI** en pipéridines **1.BIII** *via* la formation d'un aziridinium intermédiaire **1.BII** est une réaction qui a été largement étudiée dans notre laboratoire, et qui permet de synthétiser des pipéridines substituées en C3. Cette réaction est stéréospécifique puisqu'elle résulte de deux mécanismes de type S_N2 (S_N1 pour former l'aziridinium, puis S_N2 lors de l'attaque nucléophile). Cependant cette réaction conduit la plupart du temps à la formation d'un mélange de pipéridine **1.BIII** et de pyrrolidine **1.BIV** régioisomères (Schéma 58).

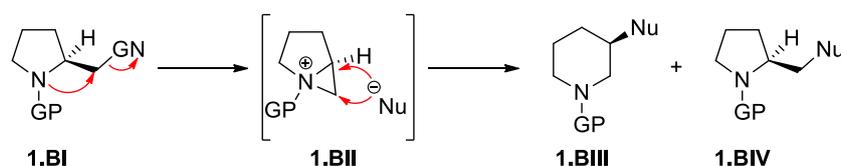


Schéma 58

Par ailleurs, d'autres études ont montré que l'ouverture de 2-(trifluorométhyl)aziridines **1.BV** par un nucléophile *via* un aziridinium intermédiaire **1.BVI** est régiosélective, et permet de former la 2-(trifluorométhyl)amine **1.BVII** (Schéma 59). Le groupement trifluorométhyle induit la régiosélectivité de la réaction d'ouverture, et permet l'attaque nucléophile exclusivement en C3 de l'aziridinium.

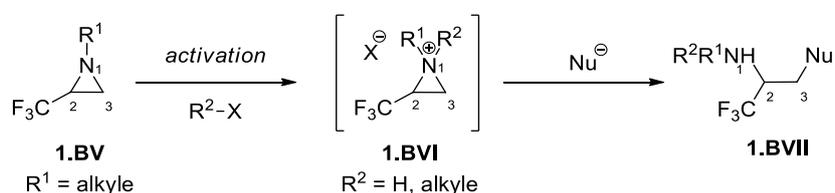


Schéma 59

⁷⁰ Rioto, S.; Gomez-Pardo, D.; Cossy, J. *Molecules* **2017**, *22*, 483; doi:10.3390/molecules22030483.

Nous avons donc supposé que des 2-(trifluorométhyl)pipéridines énantio-enrichies de type **1.I**, diversement substituées en C3, pourraient être obtenues par agrandissement de cycle de prolinols trifluorométhylés de type **1.III** *via* la formation d'un aziridinium intermédiaire **1.II**. La régiosélectivité d'ouverture de cet aziridinium bicyclique serait induite par la présence du groupement trifluorométhyle, et nous permettrait de former exclusivement la 2-(trifluorométhyl)pipéridine (Schéma 60).

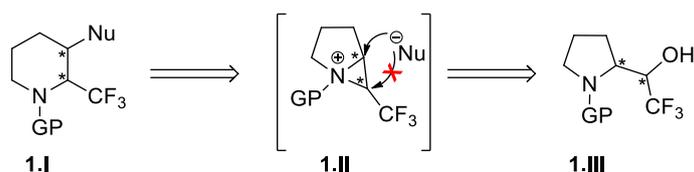


Schéma 60

Avant d'exposer nos résultats, une étude bibliographique concernant la synthèse de pipéridines substituées en C3 par agrandissement de cycle de pyrrolidines est présentée en partie 3 de ce chapitre, puis l'ouverture régiosélective de 2-(trifluorométhyl)aziridines par des nucléophiles est décrite dans la partie 4 de ce chapitre. Les résultats obtenus font l'objet de la partie 5.

3. Synthèse de pipéridines substituées en C3 par agrandissement de cycle *via* un aziridinium bicyclique intermédiaire

L'agrandissement de cycle de pyrrolidines en pipéridines *via* un aziridinium bicyclique intermédiaire, est une réaction qui a largement été étudiée dans notre laboratoire.^{71a,b,d} Dans un premier temps, la pyrrolidine **1.BI** possédant un groupe nucléofuge (GN) subit une substitution nucléophile intramoléculaire (S_Ni) par assistance anchimérique de l'azote, permettant de former un aziridinium bicyclique intermédiaire **1.BII** (Schéma 61). Cet aziridinium peut alors être attaqué par un nucléophile soit en position C2, soit en position C2', pour conduire à la pipéridine **1.BIII** substituée en C3 ou à la pyrrolidine **1.BIV**.

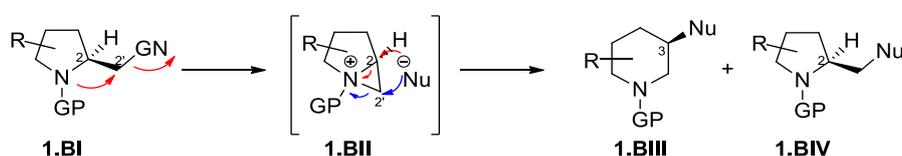


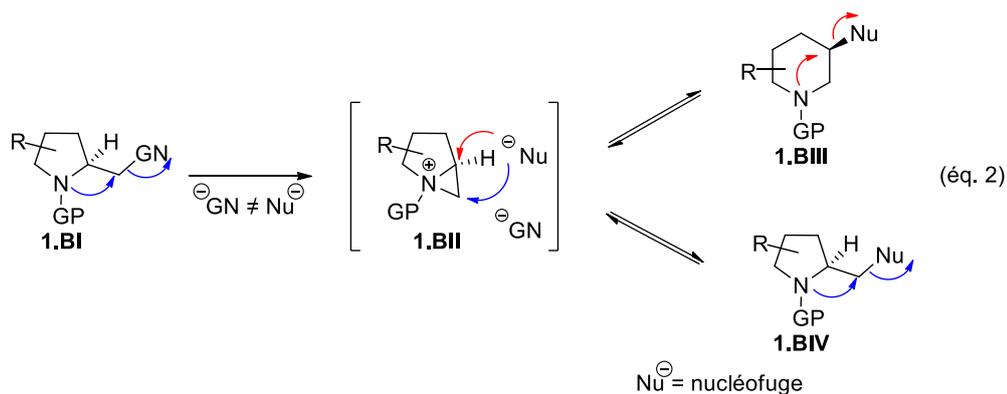
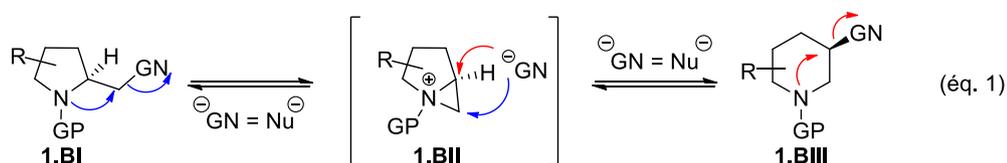
Schéma 61

La réaction d'agrandissement de cycle de pyrrolidine peut être réalisée sous contrôle thermodynamique ou sous contrôle cinétique (Schéma 62). Sous contrôle thermodynamique, le nucléophile permettant l'ouverture de l'aziridinium intermédiaire devient par la suite suffisamment nucléofuge pour permettre à la réaction d'être réversible. Le nucléophile/nucléofuge peut être le groupement partant ayant permis la formation de l'aziridinium, ou un nucléophile ajouté au milieu réactionnel (Schéma 62, éq. 1 et 2). Les nucléophiles/nucléofuges sont souvent des ions halogénures (chlorure, bromure, iodure), ou un ion trifluoroacétate. L'équilibre thermodynamique favorise la plupart du temps la formation de la pipéridine **1.BIII** plus stable que la pyrrolidine **1.BIV**. Cependant la diversité des substituants en C3 de la pipéridine est limitée à des nucléophiles/nucléofuges permettant l'équilibre thermodynamique, c'est-à-dire aux ions iodure, chlorure, bromure et trifluoroacétate.

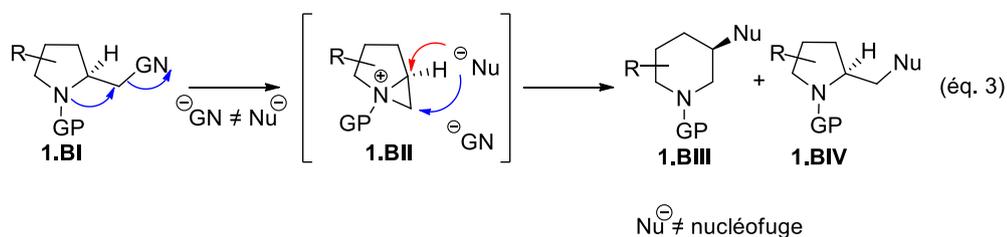
A l'inverse dans des conditions cinétiques, le nucléophile est ajouté au milieu réactionnel et n'est pas par la suite bon nucléofuge (Schéma 62, éq. 3). La réaction est donc irréversible. Contrairement au cas précédent, une grande diversité de nucléophiles comme des ions fluorures, des amines, des alcools, des thiols ou des composés carbonés nucléophiles peuvent être utilisés. Signalons

⁷¹ Revues : (a) Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Chemstract*, **2002**, *15*, 579–605. (b) Cossy, J.; Gomez Pardo, D.; Dumas, C.; Mirguet, O.; Dechamps, I.; Métro, T.-X.; Burger, B.; Roudeau, R.; Appenzeller, J.; Cochi, A. *Chirality*, **2009**, *21*, 850–856. (c) Tynoshenko, D. D. *ARKIVOC* **2011**, *1*, 329–345. (d) Gomez Pardo, D., Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4516–4525. (e) Dolfen, J.; Yadav, N. N.; De Kimpe, N.; D'hooghe, M.; Ha, H.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3485–3511.

néanmoins que dans les conditions cinétiques, la réaction est beaucoup moins régiosélective que dans les conditions thermodynamiques et en général, un mélange de pyrrolidine **1.BIV** substituée en C2' et de pipéridine **1.BIII** substituée en C3 est obtenu. Le rapport entre les deux régioisomères varie selon la substitution du substrat de départ **1.BI** et la nature du nucléophile, et reflète *in fine*, la différence d'énergie entre les deux états de transition qui conduisent à ces deux régioisomères.



CONDITIONS THERMODYNAMIQUES



CONDITIONS CINÉTIQUES

Schéma 62

Pour clarifier notre propos, nous distinguerons dans cette partie, les réactions réalisées sous contrôle thermodynamique, et celles réalisées sous contrôle cinétique.

3.1. Synthèse de 3-halogénopipéridines

3.1.1. Conditions thermodynamiques

Le premier exemple de réaction d'agrandissement de cycle de pyrrolidine en pipéridine a été réalisé sous contrôle thermodynamique à partir du sel d'hydrochlorure de la *N*-éthyl-2-(chlorométhyl)pyrrolidine à la fin des années 40 (Schéma 63).⁷² Des études ont montré que l'agrandissement de cycle s'effectuait *via* un aziridinium intermédiaire **1.B149**, où l'ion chlorure jouait alternativement le rôle de groupement partant et de nucléophile, permettant ainsi la formation exclusive de la 3-chloropipéridine **1.B150**.

D'autres exemples d'agrandissement de cycle de *N*-alkyl-2-(chlorométhyl)pyrrolidines diversement substituées ont été réalisés, et ont permis d'accéder à des 3-chloropipéridines diversement substituées.⁷³

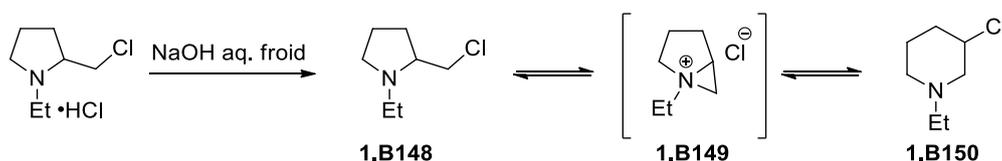


Schéma 63

La synthèse de 3-chloro et 3-bromopipéridines a également été effectuée à partir de prolinols optiquement actifs **1.B151** par activation du groupement hydroxyle en présence d'halogénure de thionyle, entraînant la formation de l'intermédiaire **1.B152** (Schéma 64, éq. 1).^{71d,74} Après assistance anchimérique de l'atome d'azote, l'aziridinium intermédiaire **1.B153** se forme en libérant un ion halogénure dans le milieu réactionnel. Cet ion attaque l'aziridinium pour former la pipéridine halogénée **1.B154**.

Le traitement d'un prolinol **1.B155** par le chlorure de mésyle entraîne la formation d'un mésylate **1.B156** qui, par substitution nucléophile intramolécule, permet de former l'aziridinium **1.B157** (Schéma 64, éq. 2).⁷⁵ L'ion chlorure libéré lors de la formation de **1.B156** étant plus nucléophile

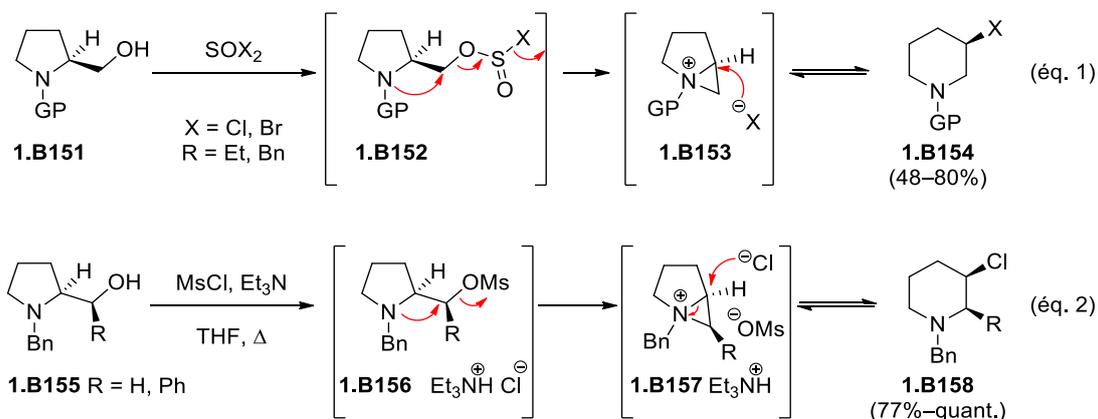
⁷² a) Fuson, R. C.; Zirkle, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2760–2762.

⁷³ a) Surzur, J.-M.; Stella, L.; Tordo, P. *Bull. Chem. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 115–127. b) Exemple de bromopipéridines : Horning, D. E.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 1321–1330. c) Stella, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 337–350. d) Hemmerling, M.; Sjöholm, A.; Somfai, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4091–4094. e) Göttlich, R. *Synthesis* **2000**, 1561–1564. f) Göttlich, R.; Noack, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7771–7774. g) Sjöholm, A.; Hemmerling, M.; Pradeille, N.; Somfai, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 891–899. h) Heuger, G.; Kalsow, S.; Göttlich, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1848–1854. i) Helaja, J.; Göttlich, R. *Chem. Commun.* **2002**, 720–721.

⁷⁴ Nagle, A. S.; Salvatore, R. N.; Chong, B.-D.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3011–3014.

⁷⁵ a) Calvez, O.; Chiaroni, A.; Langlois, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9447–9450. (b) Cossy, J.; Dumas, C.; Gomez Pardo, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1693–1699.

que le mésylate libéré lors de la formation de l'aziridinium, attaque l'aziridinium **1.B157**, ce qui permet d'accéder aux 3-chloropipéridines substituées **1.B158** avec une excellente régio- et diastéréosélectivité.



Les agrandissements de cycle permettant la synthèse des 3-chloropipéridines ont été très étudiés, et ont été utilisés pour réaliser la synthèse de composés naturels et/ou présentant une activité biologique intéressante,⁷⁶ comme par exemple la (-)-paroxétine (antidépresseur) (Figure 13).^{76d}

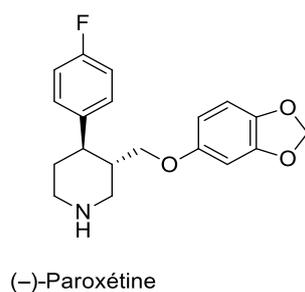


Figure 13

Les ions chlorure, bromure et iodure pouvant être alternativement nucléophiles et nucléofuges, les réactions d'agrandissement de cycle faisant intervenir ces anions comme nucléophiles sont donc sous contrôle thermodynamique. Signalons toutefois que l'utilisation d'ion iodure pour réaliser l'agrandissement de cycle est peu représentée dans la bibliographie.⁷⁷ En revanche, dans le cas des ions fluorures qui ne sont pas bons nucléofuges, l'agrandissement de cycle de pyrrolidines en 3-fluoropipéridines est irréversible et donc sous contrôle cinétique.

⁷⁶ a) Carlier, P.; Simon, J. A. L.; Monteil, A. J.-C. **1988** (FR 2608602); [*Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 57525]. b) Reddy, K. A.; Lohray, B. B.; Bhushan, V.; Bajji, A. C.; Reddy, K. V.; Reddy, P. R.; Krishna, T. H.; Rao, I. N.; Japoo, H. K.; Rao, N. V. S. M.; Chakrabarti, R.; Dileepkumar, T.; Rajagopalan, R. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1927–1940. c) Reddy, K. A.; Lohray, B. B.; Bhushan, V.; Reddy, A. S.; Mamidi, N. V. S. R.; Reddy, P. P.; Saibaba, V.; Reddy, N. J.; Suryaprakash, A.; Misra, P.; Vikramadithyan, R. K.; Rajagopalan, R. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3265–3278. d) Cossy, J.; Mirguet, O.; Gomez Pardo, D.; Desmurs, J.-R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5705–5707.

⁷⁷ Williams, D. R.; Osterhout, M. H.; McGill, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1331–1334.

3.1.2. Conditions cinétiques

Le trifluorure de (diéthylamino)soufre (DAST) ainsi que le trifluorure de [*bis*-(2-méthoxyéthyl)amino]soufre (Deoxo-Fluor) sont de bons activateurs d'alcools, et ces réactifs ont été utilisés pour réaliser l'agrandissement de cycle de prolinols en 3-fluoropipéridines (Figure 14).⁷⁸



Figure 14

En particulier, le traitement de prolinols **1.B159** par le DAST permet d'accéder à l'intermédiaire **1.B160** possédant un bon groupe partant (Schéma 65).^{78b,d} Après assistance anchimérique de l'atome d'azote, l'aziridinium **1.B161** est formé et les ions fluorures libérés dans le milieu réactionnel attaquent alors l'aziridinium soit en position C2' pour former **1.B162** et/ou en position C2 pour former la 3-fluoropipéridine **1.B163**.

Généralement, la présence de substituants encombrants sur l'atome d'azote du prolinol, en position C4, ou encore la présence d'un centre quaternaire en C2 augmente la régiosélectivité de l'attaque nucléophile du fluorure en C2, entraînant la formation de 3-fluoropipéridines de type **1.B163** avec une régiosélectivité totale dans certains cas (e.g. les prolinols présentant un centre quaternaire en C2).

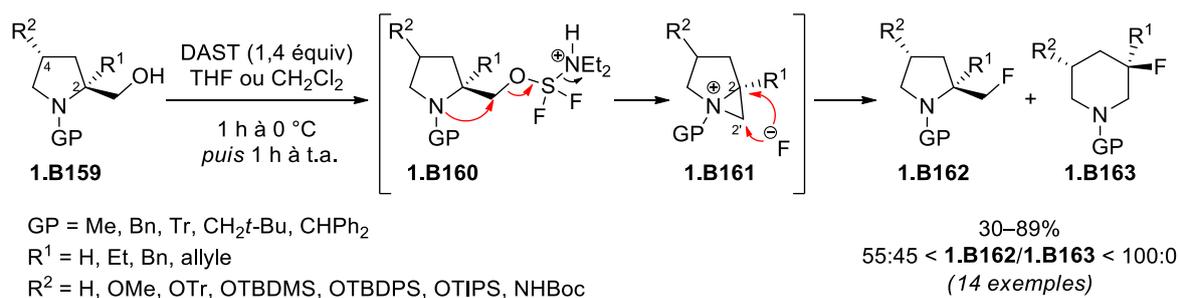


Schéma 65

⁷⁸ a) Déchamps, I.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Synlett* **2007**, 263–267. b) Déchamps, I.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4224–4234. c) Anxionnat, B.; Robert, B.; George, P.; Ricci, G.; Perrin, M.-A.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6087–6099. d) Orliac, A.; Routier, J.; Burgat Charvillon, F.; Sauer, W. H. B.; Bombrun, A.; Kulkarni, S. S.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 3813–3824.

3.2. Synthèse de 3-hydroxypipéridines

3.2.1. Conditions thermodynamiques

L'une des méthodes principales qui permet la synthèse de 3-hydroxypipéridines par agrandissement de cycle de prolinols, consiste à utiliser l'anhydride trifluoroacétique en présence de triéthylamine. L'ion trifluoroacétate pouvant jouer tour à tour le rôle de nucléophile et de nucléofuge, permet ainsi à la réaction de se dérouler sous contrôle thermodynamique. Cette réaction est généralement hautement régiosélective, et permet d'obtenir majoritairement la pipéridine **1.B167**, quelle que soit la substitution du prolinol **1.B164** (Schéma 66). Le groupement trifluoroacétate présent sur la pipéridine est ensuite saponifié par l'hydroxyde de sodium, et les 3-hydroxypipéridines **1.B168** sont alors isolées.^{71b, 75b, 79}

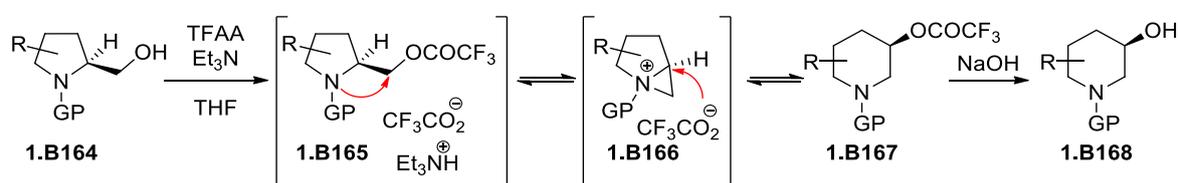


Schéma 66

Cette méthode d'agrandissement de cycle a été utilisée pour réaliser la synthèse de produits naturels et/ou de produits ayant une activité biologique intéressante,⁷⁹ comme la (-)-pseudoconhydrine (alcaloïde toxique extrait de la ciguë),^{80a} la zamifenacin (inhibe la motilité intestinale),^{80b} la molécule Ro 67-8867 (anesthésique),^{80c} la (+)-isofagomine (augmente l'activité des enzymes glucocérébrosidases dont la déficience est à l'origine de la maladie de Gaucher),^{80d} la molécule (-)-L-733,061 (antidépresseur, anxiolytique)^{80e} ou encore la (-)-Swainsonine^{80f,g} (limite la prolifération des tumeurs) (Figure 15).

⁷⁹ (a) Cossy, J.; Dumas, C.; Michel, P.; Gomez Pardo, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 549–552. b) Langlois, N.; Calvez, O. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 4471–4477. c) Davis, P. W.; Osgood, S. A.; Hébert, N.; Sprankle, K. G.; Swayze, E. E. *Biotechnol. Bioeng.* **1999**, *61*, 143–154. d) Cossy, J.; Mirguet, O.; Gomez Pardo, D. *Synlett* **2001**, 1575–1577. e) Brandi, A.; Cicchi, S.; Paschetta, V.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9357–9359. f) Roudeau, R.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2388–2394. g) Mena, M.; Bonjoch, J.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5930–5935. h) Métro, T.-X.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6556–6561.

⁸⁰ a) Cossy, J.; Dumas, C.; Gomez Pardo, D. *Synlett* **1997**, 905–906. b) Cossy, J.; Dumas, C.; Gomez Pardo, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1343–1344. c) Déchamps, I.; Gomez Pardo, D.; Karoyan, P.; Cossy, J. *Synlett* **2005**, 1170–1172. d) Rives, A.; Génisson, Y.; Faugeroux, V.; Saffon, N.; N. Baltas, N.; *Synthesis* **2009**, 3251–3258. e) Cochi, A.; Burger, B.; Navarro, C.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J.; Zhao, Y.; Cohen, T. *Synlett* **2009**, 2157–2161. f) Déchamps, I.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *ARKIVOC* **2007**, *5*, 38–45. g) Déchamps, I.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9082–9091.

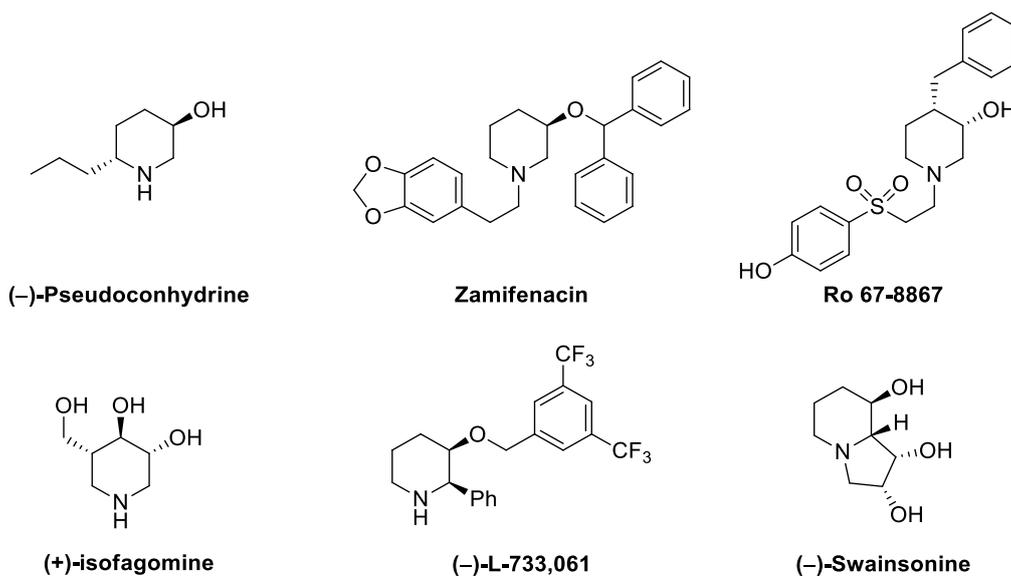


Figure 15

3.2.2. Conditions cinétiques

Lorsque des *N*-alkyl-2-(chlorométhyl)pyrrolidines de type **1.B169** sont traitées par des alcoolates ou des ions acétates, l'aziridinium intermédiaire **1.B170** est attaqué par les alcoolates ou l'acétate, qui sont plus nucléophiles que l'ion chlorure libéré dans le milieu réactionnel.

Les alcoolates n'étant pas bons nucléofuges, la réaction est sous contrôle cinétique et à l'exception du phénolate de sodium qui permet la formation exclusive de la pipéridine **1.B171**, un mélange de pipéridines **1.B171** et de pyrrolidines **1.B172** est généralement obtenu (Schéma 67, éq. 1). D'autre part, la réaction avec l'acétate de sodium ou de potassium ne permet pas de former exclusivement la pipéridine **1.B173** (Schéma 67, éq. 2).⁸¹

⁸¹ a) Biel, J. H.; Friedman, H. L.; Leiser, H. A.; Sprengeler, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1485–1488. b) Blicke, F. F.; Lu, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 29–31. c) Paul, R.; Tchelitcheff, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1958**, 736–741. d) Biel, J. H.; Abood, L. G.; Hoya, W. K.; Leiser, H. A.; Nuffer, P. A.; Kluchesky, E. F. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4096–4103. e) Hammer, C. F.; Heller, S. R.; Graig, J. H. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 239–253.

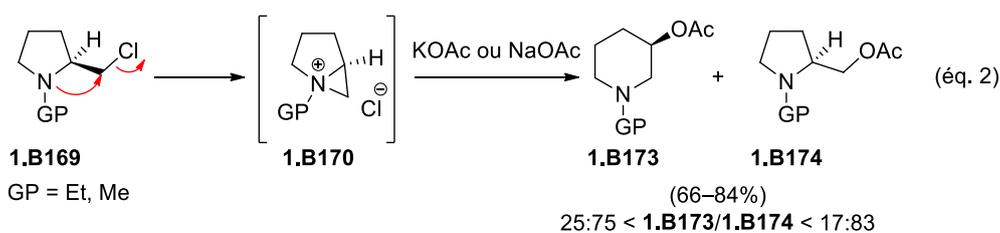
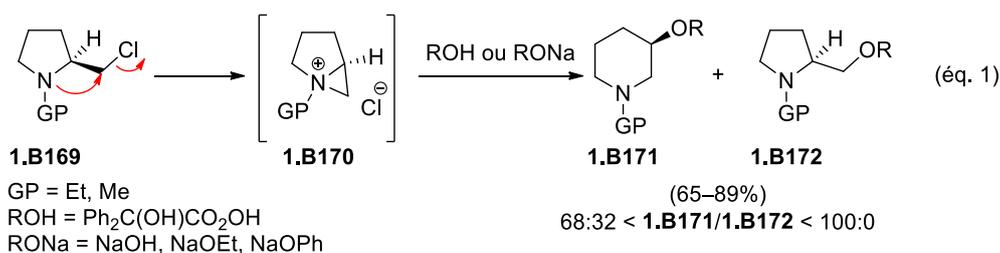


Schéma 67

Signalons que lorsque des prolinols ont été traités par le chlorure de mésyle, l'attaque de l'aziridinium intermédiaire par des nucléophiles oxygénés s'est révélée peu sélective,⁸² sauf par exemple dans le cas du prolinol **1.B175** qui possède un groupement hydroxyle secondaire en C2', et qui a permis d'accéder exclusivement à la pipéridine **1.B176** (Schéma 68).⁸³

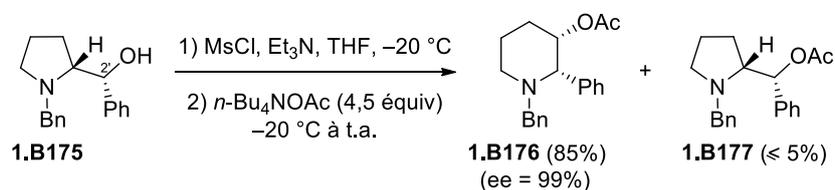


Schéma 68

⁸² Kim, D.-K.; Kim, G.; Kim, Y.-W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 803–808.

⁸³ Lee, J.; Hoang, T.; Lewis, S.; Weissman, S. A.; Askin, D.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6223–6225.

3.3. Synthèse de 3-amino et 3-azidopipéridines

3.3.1. Conditions thermodynamiques

La synthèse de 3-aminopipéridines par agrandissement de cycle de pyrrolidines sous contrôle thermodynamique a été envisagée selon deux stratégies.⁸⁴ La première stratégie consiste à synthétiser des 3-chloro-5-aminopipéridines **1.B179**, obtenues par agrandissement de cycle de 4-aminoprolinols **1.B159a**, puis à réaliser une réduction permettant le clivage du chlore en C3 (Schéma 69). L'agrandissement de cycle du prolinol **1.B159a** a été réalisé dans des conditions thermodynamiques par méthylation (MsCl, Et₃N), puis l'aminopipéridine **1.B180** a été obtenue par réduction de la 5-amino-3-chloropipéridine **1.B179** avec LiAlH₄. Cependant le clivage de la liaison carbone-chlore implique la reformation de l'aziridinium **1.B178**, et l'attaque de l'hydrure sur cet intermédiaire n'est pas régiosélective, ce qui entraîne l'obtention d'un mélange de 3-aminopipéridine **1.B180** et de pyrrolidine **1.B181**.

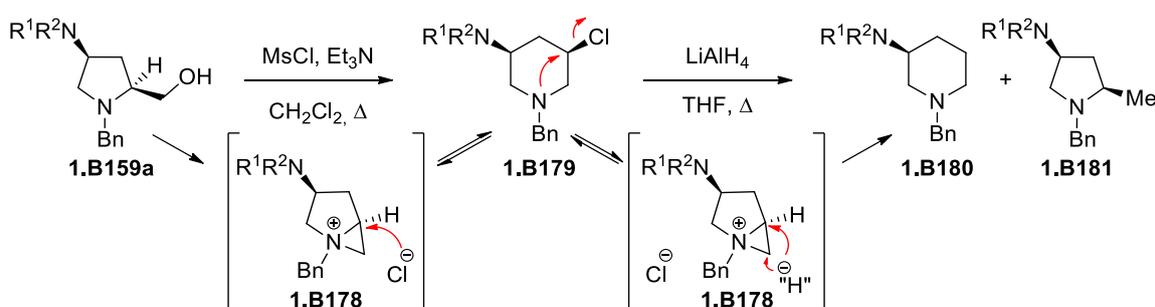


Schéma 69

La seconde stratégie consiste à obtenir les 3-aminopipéridines directement à partir de prolinols de type **1.B159b** par traitement avec de l'anhydride méthanesulfonique (Ms₂O) suivi de l'addition de Ts₂NH en milieu basique (DIPEA) (Schéma 70).⁸⁴ La première étape se déroule à température ambiante en condition cinétique, et entraîne la formation d'un mélange de pipéridine et pyrrolidine en faveur de la pyrrolidine **1.B182b₁**. Toutefois, le groupement Ts₂N⁻ pouvant également être nucléofuge, le mélange de régioisomères **1.B182b₁** et **1.B183b₁** a été chauffé, permettant de créer un équilibre thermodynamique, et d'obtenir globalement de meilleurs rapports **1.B182b₁/1.B183b₁** en faveur de **1.B183b₁**. Cependant, quelle que soit la substitution du prolinol de départ, la régiosélectivité en faveur de la pipéridine **1.B183b₁** reste faible. Des études d'ouverture ont alors été réalisées en conditions cinétiques, mettant en jeu des prolinols diversement substitués, afin de réduire la quantité de pyrrolidine formée.

⁸⁴ Cochi, A.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2023–2040.

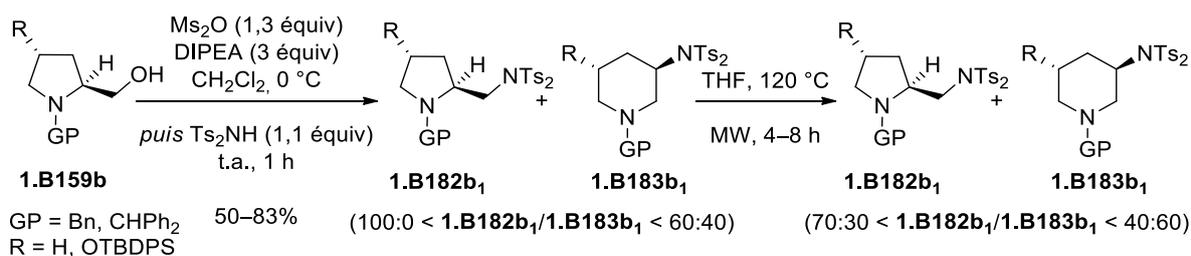


Schéma 70

3.3.2. Conditions cinétiques

La synthèse de 3-aminopipéridines **1.B183** a été réalisée par activation des prolinols **1.B159** par le XtalFluor-E qui, de manière équivalente au DAST, a été utilisé pour activer le prolinol et synthétiser des 3-azidopipéridines **1.B183**. Ce réactif permet d'accéder à un intermédiaire **1.B160a** possédant un bon groupement partant, et un aziridinium **1.B184** est alors formé par assistance anchimérique de l'atome d'azote (Schéma 71). Le contre-anion, le tétrafluoroborate n'étant pas nucléophile, l'aziridinium **1.B184** peut réagir avec un ion azoture, et la pipéridine **1.B183** et/ou la pyrrolidine **1.B182** sont alors formées.⁸⁵

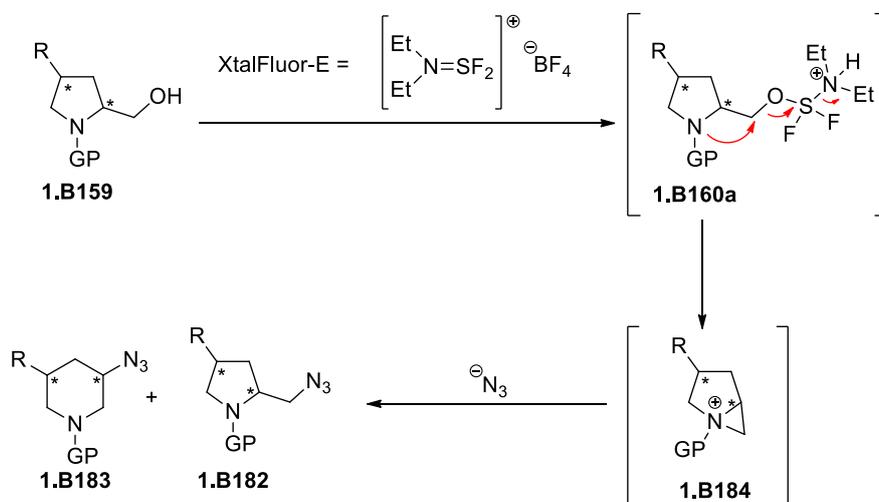


Schéma 71

Des conditions opératoires utilisant le XtalFluor-E et l'azoture de tétrabutylammonium ont été testées sur des prolinols diversement substitués afin d'obtenir majoritairement la pipéridine substituée par un azoture en C3. Divers groupements protecteurs de l'azote ainsi que divers substituants en position C4 du prolinol ont été examinés.^{84,85}

⁸⁵ (a) Cochi, A.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4442–4445. (b) Lam, Y.-H.; Houk, K. N.; Cossy, J.; Gomez Pardo, D.; Cochi, A. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 2265–2277.

Les prolinols **1.B159a** et **1.B159c** possédant divers groupements aminés en C4 ont été étudiés dans les conditions opératoires décrites précédemment (*n*-Bu₄NN₃, XtaFluor-E) (Schéma 72). Dans le cas du prolinol **1.B159a**, les meilleurs rapports pyrrolidines **1.B182a**/3-azidopipéridines **1.B183a** ont été obtenus lorsque le 4-aminoprolinol **1.B159a** possède un groupement *N*-trityle sur l'azote en position C4. Le prolinol diastéréoisomère **1.B159c** a également montré une augmentation du rapport **1.B182c**/**1.B183c** en faveur de la pipéridine lorsque le groupement protecteur en N1 est encombrant (e.g. groupement trityle **1.B182c**/**1.B183c** = 20:80). Il a également été remarqué qu'à substitution égale, le prolinol *cis* conduit à un meilleur rapport pipéridine/pyrrolidine que le prolinol *trans*.

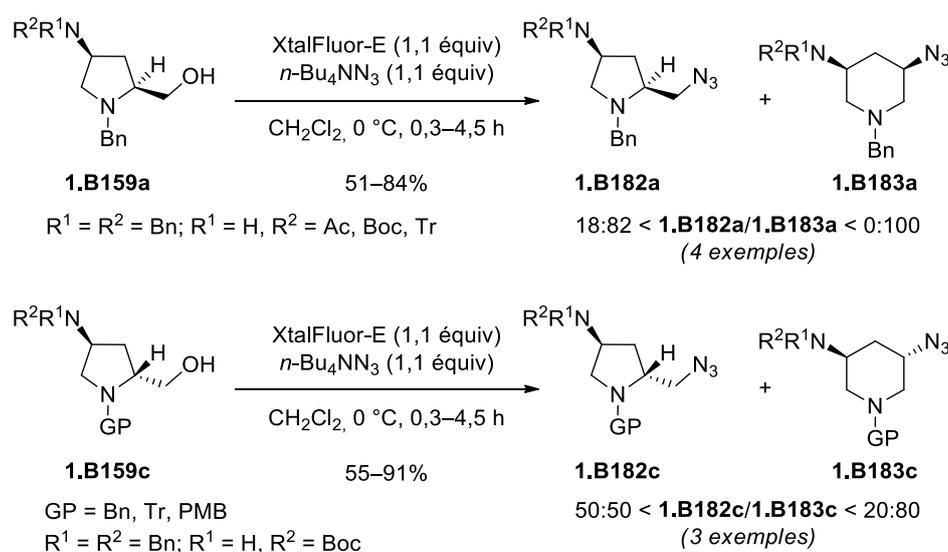


Schéma 72

La réactivité des prolinols **1.B159b** et **1.B159d** substitués en C4 par divers éthers a également été étudiée (Schéma 73). De manière générale, plus les groupements *N*-alkyles et les substituants en C4 des prolinols **1.B159** sont encombrants, plus l'agrandissement de cycle est en faveur des pipéridines **1.B183b₂**. Signalons que seul le prolinol **1.B159b** possédant un groupement protecteur *N*-trityle et un groupement (*tert*-butyldiphénylsilyl)éther en C4 a permis d'obtenir exclusivement la pipéridine **1.B183b₂**. La réaction, réalisée sur le prolinol **1.B159d** diastéréoisomère de **1.B159b** (GP = Bn et R = OTBDPS), n'a pas montré une très bonne régiosélectivité, l'encombrement stérique généré par le substituant en C4 n'a pas conduit à une amélioration du rapport **1.B182d**/**1.B183d** (40:60) en faveur de la pipéridine **1.B183d**.

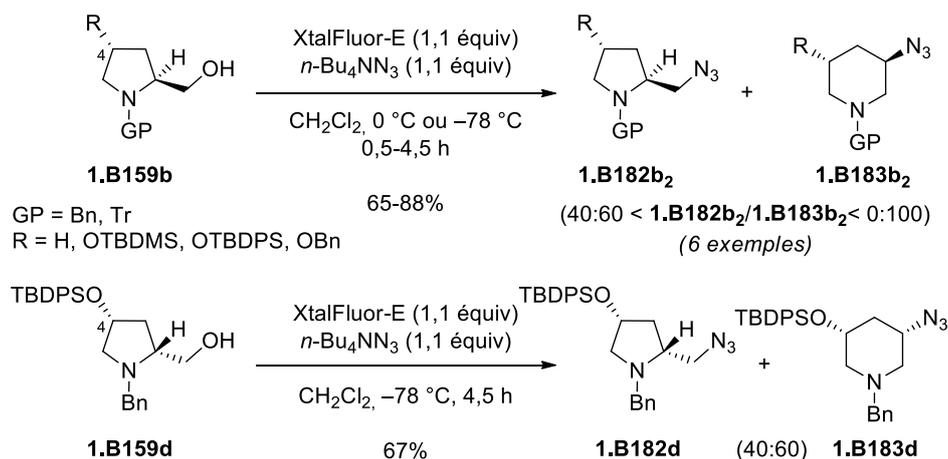


Schéma 73

La régiosélectivité de la réaction d'agrandissement de cycle a également été examinée lorsque le prolinol est substitué en C4 par un ou deux atomes de fluor (Schéma 74). Le *cis*-4-fluoroprolinol **1.B159e** ne permet pas d'accéder sélectivement à la pipéridine **1.B183e** (Schéma 74, \u00e9q. 1), tandis que le *trans*-4-fluoroprolinol **1.B159f** permet d'accéder à la *trans*-3-azido-5-fluoropipéridine **1.B183f** (Schéma 74, \u00e9q. 2) avec un rapport pipéridine/pyrrolidine de 93:7. Signalons que la présence de deux atomes de fluor en position C4 du prolinol **1.B159g** ne permet pas d'avoir un meilleur rapport pyrrolidine/pipéridine qu'avec le prolinol **1.B159f** (Schéma 74, \u00e9q. 3). Une analyse th\u00e9orique a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e par Houk en collaboration avec notre laboratoire, et a montr\u00e9 que la tr\u00e8s bonne r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9 en faveur de la pip\u00e9ridine **1.B183f** lors de l'agrandissement de cycle du prolinol **1.B159f**, est li\u00e9e \u00e0 un effet gauche favorable observ\u00e9 sur l'aziridinium interm\u00e9diaire.^{85b}

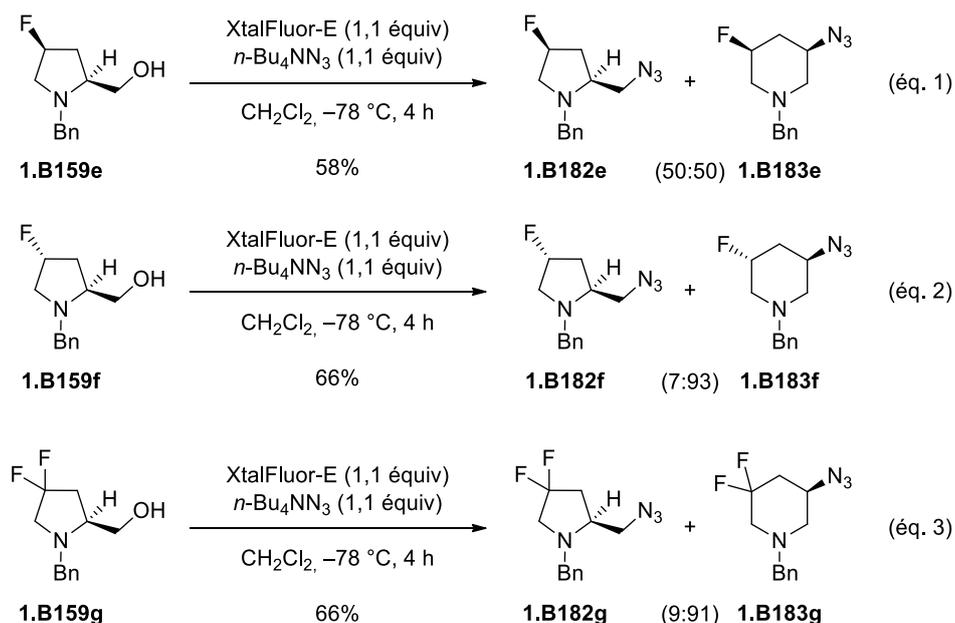


Schéma 74

D'autres exemples ont été réalisés avec les prolinols **1.B185** possédant un substituant oxygéné en C3 (Schéma 75, éq. 1) ou azoté en C3 (Schéma 75, éq. 2), mais ils n'ont pas permis de former majoritairement les pipéridines **1.B187**. De manière générale, l'encombrement stérique généré par le substituant en C3 présent sur le prolinol ne permet pas d'obtenir de bons rendements et, dans certains cas, seule la pyrrolidine **1.B186** est formée (Schéma 75, éq. 1 et éq. 2).^{85a}

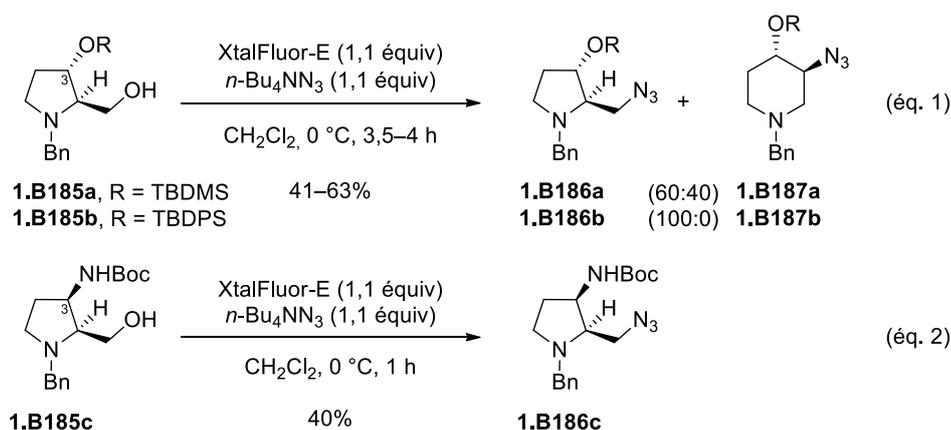


Schéma 75

Un test a également été réalisé sur le prolinol **1.B188** possédant un groupement éthyle en C2. Cependant, une faible régiosélectivité en faveur de la pipéridine **1.B190** a été observée (**1.B189/1.B190** = 41:59), contrairement aux résultats obtenus pour la formation des 3-fluoropipéridines (cf. 3.1.2.) (Schéma 76).

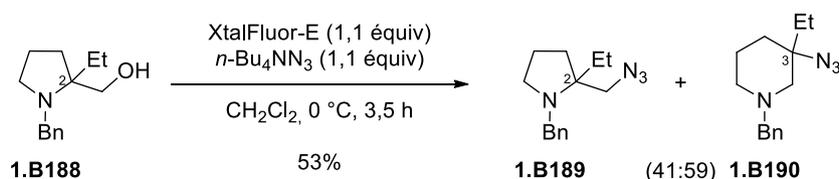


Schéma 76

Mis à part quelques exemples réalisés sur des prolinols possédant des groupements *N*-alkyles et/ou des substituants en C4 encombrants, les conditions thermodynamiques et les conditions cinétiques ne permettent pas d'obtenir la formation exclusive de pipéridines possédant un substituant azotés en C3 par agrandissement de cycle de prolinols. Toutefois, certaines 3-azidopipéridines obtenues grâce à ces agrandissements de cycles, ont permis d'obtenir des pipéridines substituées par un azoture en C3 qui, après une réduction de Staudinger (PPh₃, H₂O), ont été transformées en 3-aminopipéridines **1.B191** (Schéma 77).^{84,85a}

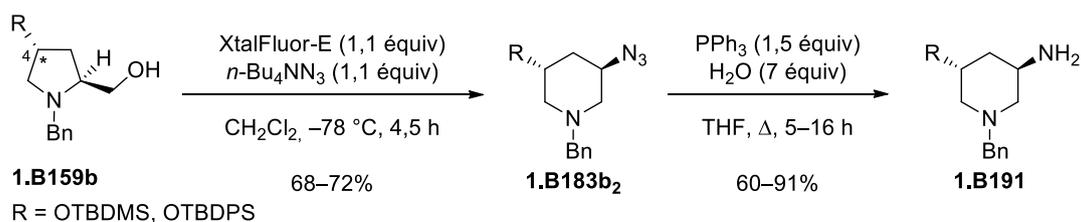


Schéma 77

3.4. Synthèse de 3-thiopipéridines

Il n'existe que quelques exemples isolés de synthèse de 3-thiopipéridines par agrandissement de cycle de pyrrolidines en utilisant des dérivés soufrés comme nucléophiles. Nous pouvons remarquer toutefois qu'un tel agrandissement de cycle a été réalisé avec le thiocyanate d'ammonium notamment pour réaliser la synthèse d'alcaloïdes marins tricycliques, tels que la (-)-fasicularine. Le thiocyanate pouvant jouer également le rôle de nucléofuge, la pipéridine tricyclique a pu être obtenue à partir de **1.B193** dans l'acétonitrile après 72 h sous contrôle thermodynamique (Schéma 78).⁸⁶

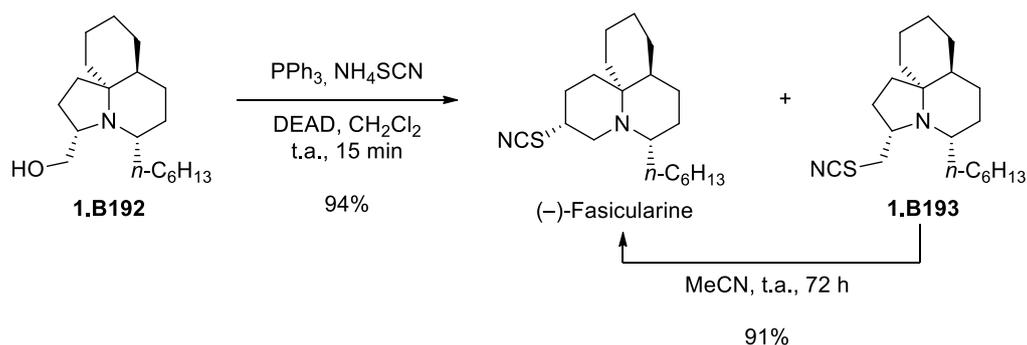


Schéma 78

La synthèse de dérivés pipéridiniques soufrés en C3 a été réalisée sous contrôle cinétique avec le méthylthiolate de sodium en présence d'ion AgClO_4 . La réaction permet d'accéder à la thioquinolizidine **1.B195** à partir de l'iodo-indolizidine **1.B194**. Signalons que la réaction d'attaque nucléophile de l'aziridinium intermédiaire n'est pas régiosélective puisqu'un mélange de composés **1.B195** et **1.B196** a été obtenu dans un rapport 66:34 en faveur de **1.B195** (Schéma 79).⁸⁷

⁸⁶ a) Abe, H.; Hoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1473–1480. b) Mei, S.-L.; Zhao, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1660–1668. c) In, J.; Lee, S.; Kwon, Y.; Kim, S. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 17433–17442. d) Kaga, A.; Tnay, Y. L.; Chiba, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3506–3508. e) autre exemple avec le thiocyanate : Wang, Z. J.; Spiccia, N. D.; Gartshore, C. J.; Illesinghe, J.; Jackson, W. R.; Robinson, A. J. *Synthesis*, **2013**, *45*, 3118–3124.

⁸⁷ Verhelst, S. H. L.; Martinez, B. P.; Timmer, M. S. M.; Lodder, G.; Van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; Van Boom, J. H. J. *Org. Chem.* **2003**, *68*, 9598–9603.

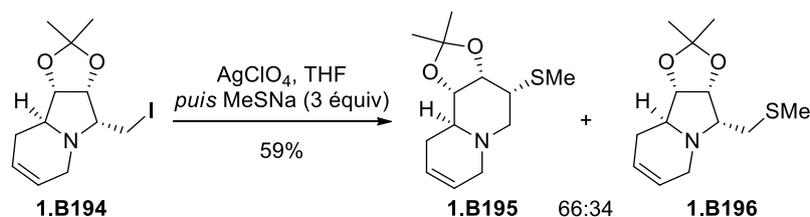


Schéma 79

3.5. Synthèse de 3-cyano et 3-(aryl)pipéridines

La synthèse de pipéridines substituées en C3 par un groupement carboné (e.g. cyano, aryle, alkyle), obtenues par agrandissement de cycle d'un prolinol ou d'une 2-(chlorométhyl)pyrrolidine par attaque d'un nucléophile carboné, a également été effectuée. Cependant, dans le cas de l'ion cyanure, les exemples décrits dans la bibliographie n'ont pas permis de former majoritairement les 3-cyanopipéridines, les 2-(cyanométhyl)pyrrolidines étant le plus souvent les composés majoritaires (Schéma 80).⁸⁸

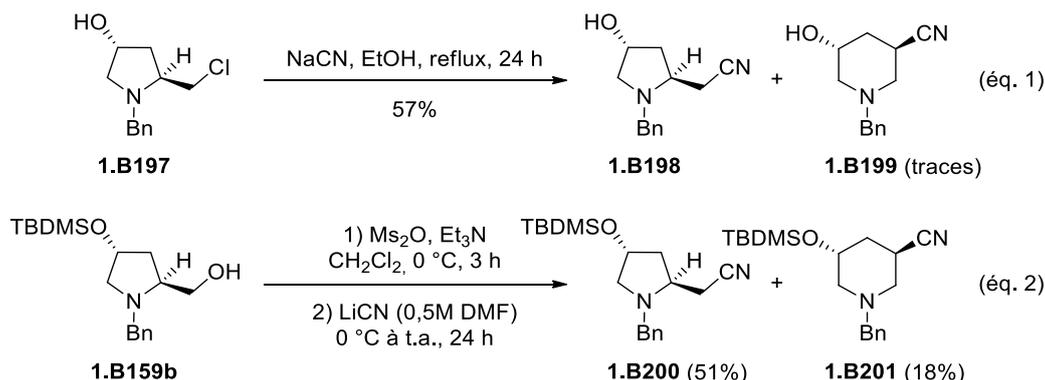


Schéma 80

Un autre exemple faisant intervenir un nucléophile carboné, comme un magnésien cupro-catalysé, a permis d'accéder à un analogue d'un récepteur de la dopamine, la 3-(3-hydroxyphényl)-N-propylpipéridine (3-PPP). Cependant cette réaction n'a pas permis de former majoritairement la pipéridine **1.B203** (Schéma 81).⁸⁹

⁸⁸ Heindl, C.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3153–3172.

⁸⁹ Thorberg, S.-O.; Gawell, L.; Cs\u00e9regy, I.; Nilsson, J. L. G. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 129–139.

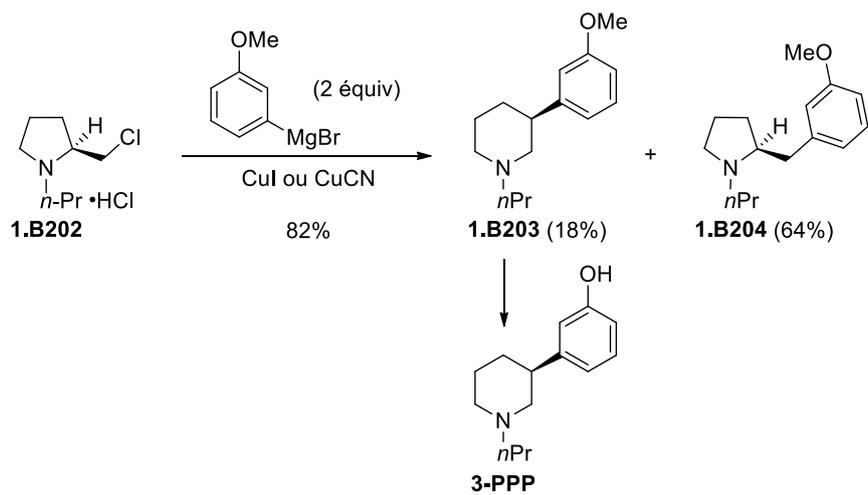


Schéma 81

Les différents exemples d'agrandissements de pyrrolidines décrits dans la littérature ont montré qu'il était possible de synthétiser diverses pipéridines substituées en C3 de manière stéréosélective, que ce soit sous contrôle thermodynamique ou sous contrôle cinétique. Cependant, la régiosélectivité de l'attaque de l'aziridinium intermédiaire reste un point faible de cette méthode puisqu'elle ne permet pas de former exclusivement les pipéridines, sauf lorsque la réaction est réalisée sous contrôle thermodynamique avec certains nucléophiles.

Pour pallier ce problème, Charette *et al.* ont rapporté en 2011 la synthèse de tétrahydropyridines **1.B207** par agrandissement de cycle de pyrrolidines insaturées **1.B205**. Le prolinol est traité par de l'anhydride triflique (Tf₂O) en présence d'éponge à proton et d'un nucléophile, et la réaction se déroule en conditions cinétiques (Schéma 82).⁹⁰

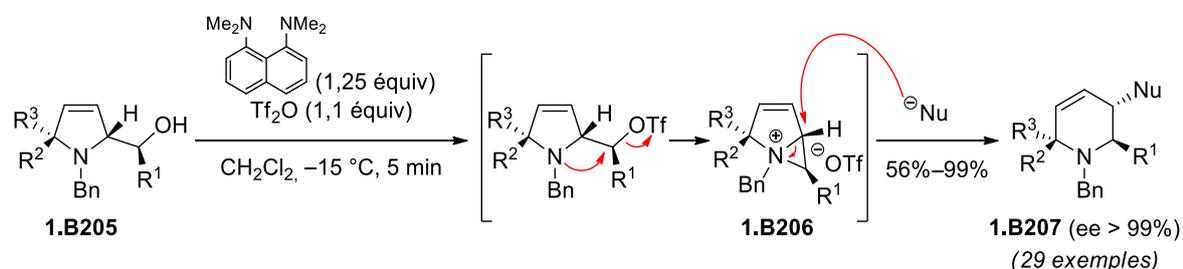


Schéma 82

Les auteurs ont pris avantage de la présence de la double liaison pour induire une régiosélectivité de l'attaque nucléophile sur la position allylique de l'aziridinium intermédiaire **1.B206**. Les pipéridines insaturées **1.B207** diversement substituées en C3, ont ainsi été synthétisées avec une excellente régio- et diastéréosélectivité.

La présence d'un groupement trifluorométhyle sur l'aziridinium intermédiaire pourrait être également un autre moyen d'induire une excellente régiosélectivité de l'attaque de nucléophiles en conditions cinétiques, et permettrait ainsi d'accéder directement aux pipéridines saturées.

L'ouverture régiosélective de 2-(trifluorométhyl)aziridines *via* la formation d'un aziridinium intermédiaire a été décrite dans la littérature, et fait l'objet de la partie 4 de ce chapitre.

⁹⁰ Jarvis, S. B. D.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3830–3833.

4. Ouverture régiosélective de 2-(trifluorométhyl)aziridines

L'ouverture de 2-(trifluorométhyl)aziridines nécessite une activation de l'aziridine sous la forme d'un aziridinium intermédiaire (Schéma 83, éq. 1), ou par la présence d'un groupement électro-attracteur (EA) sur l'azote (Schéma 83, éq. 2). L'attaque nucléophile est généralement régiosélective et s'effectue sur le carbone C3.⁹¹

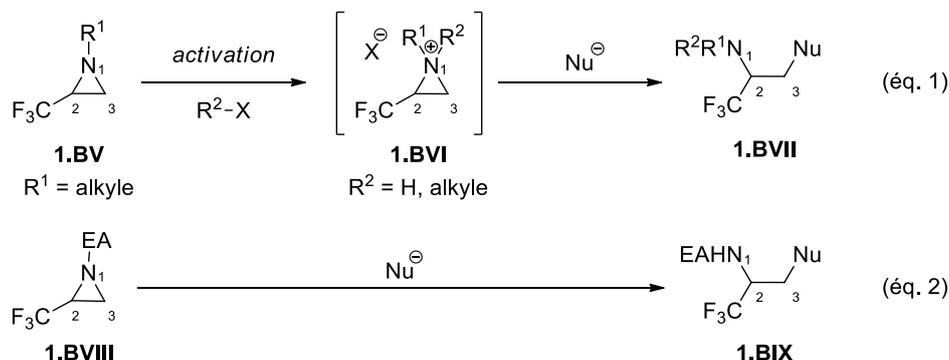


Schéma 83

4.1. Ouverture de 2-(trifluorométhyl)aziridines *via* un aziridinium intermédiaire

4.1.1. Formation d'un aziridinium en milieu acide protique

Les équipes de Karimova⁹² et de Katagiri⁹³ ont étudié l'ouverture de 2-(trifluorométhyl)aziridines par protonation de l'aziridine de départ en milieu acide protique.

Karimova *et al.* ont traité l'aziridine **1.B208** par divers acides tels que l'acide thioacétique, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, ou encore l'acide *p*-toluènesulfonique. Les trifluorométhylamines correspondantes **1.B210** ont été obtenues avec de bons rendements *via* la formation d'un aziridinium intermédiaire **1.B209**. L'attaque du contre-ion provenant de l'acide est régiosélective, et se fait uniquement sur le carbone C3 de l'aziridinium (Schéma 84).⁹² Signalons que le traitement des 2-(trifluorométhyl)aziridines par un acide fort est nécessaire selon les auteurs, car les aziridines **1.B208** sont moins basiques que leurs analogues non trifluorométhylés (pKa inférieur de 2 unités en moyenne).

⁹¹ Dolfen, J.; De Kimpe, N.; D'hooghe, M. *Synlett* **2016**, 27, 1486–1510.

⁹² Karimova, N. M.; Teplenicheva, Y. L.; Kolomiets, A. F.; Fokin, A. V. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, 46, 1136–1139.

⁹³ Katagiri, T.; Takahashi, M.; Fujiwara, Y.; Ihara, H.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7323–7329.

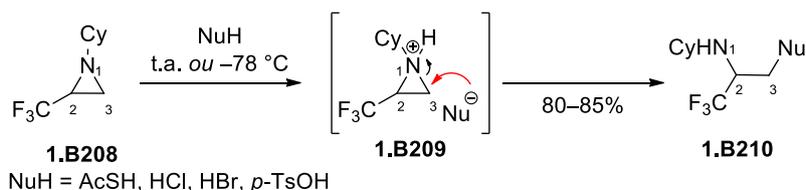


Schéma 84

Katagiri *et al.* ont également étudié l'ouverture de la *N*-benzyl-2-(trifluorométhyle)aziridine optiquement active **1.B211**.⁹³ Lorsque **1.B211** a été traité par l'acide trifluorométhanesulfonique ou l'acide sulfurique utilisés en quantité catalytique en présence de divers nucléophiles, les amines **1.B213** ont été isolées avec conservation de la chiralité et avec des rendements allant de 85% à 97%, grâce à une excellente régiosélectivité de l'attaque nucléophile sur le carbone C3 de l'aziridinium **1.B212** (Schéma 85).

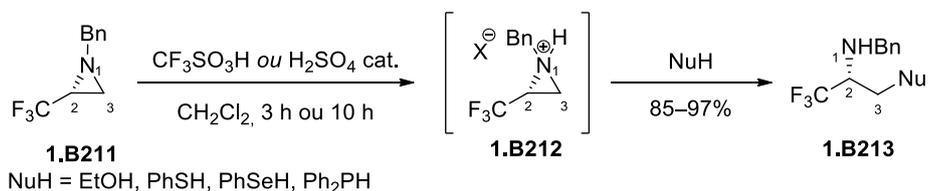


Schéma 85

L'ouverture régiosélective de 2-(trifluorométhyle)aziridines énantiomériquement pures⁹⁴ a permis d'accéder aux dérivés de β-(amino)acides trifluorométhylés optiquement actifs **1.B215** et **1.B216** (Schéma 86).^{94b} Les auteurs ont montré que dans ce cas, la régiosélectivité de l'ouverture de l'aziridinium est contrôlée par le groupement trifluorométhyle et que le nucléophile attaque préférentiellement le carbone C3.

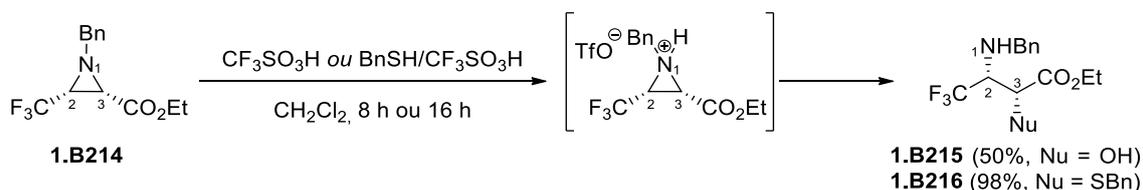


Schéma 86

⁹⁴ a) Davoli, P.; Forni, A.; Franciosi, C.; Moretti, I.; Prati, F. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, *10*, 2361–2371. b) Crousse, B.; Narizuka, S.; Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J.-P. *Synlett* **2001**, *5*, 679–681. c) Grellepois, F.; Nonnenmacher, J.; Lachaud, F.; Portella, C. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1160–1168. d) Schweitzer-Chaput, B.; Keita, M.; Milcent, T.; Onger, S.; Crousse, B. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7028–7034.

Plus récemment, De Kimpe *et al.* ont décrit l'ouverture des 2-(trifluorométhyl)aziridines *cis*-**1.B217** et *trans*-**1.B219** substituées en C3, en milieu acide protique (Schéma 87).⁹⁵ Dans chacun des cas, l'ouverture de l'aziridine *via* un aziridinium est régiosélective et l'attaque du nucléophile se fait sur le carbone C3. De plus, cette ouverture est stéréocontrôlée, impliquant un mécanisme de type S_N2 lors de l'attaque nucléophile.

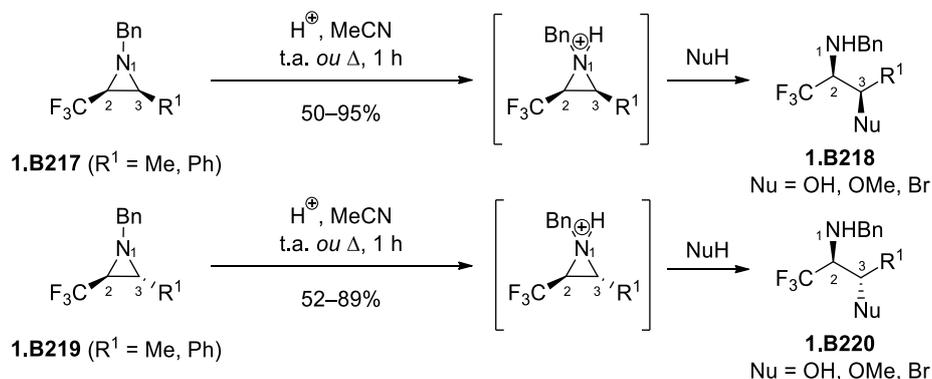


Schéma 87

L'activation de l'aziridine en milieu acide ne s'avère pourtant pas toujours efficace. Signalons que des essais effectués avec des acides de Lewis n'ont pas fonctionné, probablement à cause de la présence du groupement trifluorométhyle qui diminue la capacité de coordination du doublet non-liant de l'azote.

4.1.2. Formation d'un aziridinium quaternaire

La formation d'un aziridinium intermédiaire par alkylation de l'atome d'azote de l'aziridine par un groupement alkyle reste une bonne méthode d'activation des aziridines.

Katagiri *et al.*⁹³ ont rapporté l'ouverture régiosélective de l'aziridine trifluorométhylée **1.B221** par des nucléophiles, suite à la *N*-méthylation de l'atome d'azote par le réactif de Meerwein (Me₃O·BF₄) (Schéma 88). L'aziridinium **1.B222** formé *in situ*, dont le contre-ion BF₄⁻ n'est pas nucléophile, a été traité par divers nucléophiles tels que la *N,N*-(benzylméthyl)amine, l'anion du malonate d'éthyle, l'eau ou la triphénylphosphine. L'attaque de ces nucléophiles est très régiosélective, et les trifluorométhylamines **1.B223** ont été isolées avec des rendements compris entre 82% et 96%.

⁹⁵ Moens, M.; De Kimpe, N.; D'hooghe, M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5558–5568.

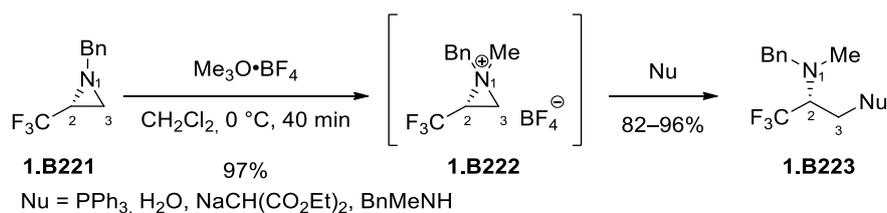


Schéma 88

De Kimpe *et al.* ont également étudié l'ouverture de 2-(trifluorométhyl)aziridines *via* un aziridinium intermédiaire formé par addition d'iodure de méthyle ou de benzyle dans des conditions assez drastiques.⁹⁶ Cela a permis d'obtenir des β-(iodo)amines **1.B226** avec de bons rendements compris entre 72% et 88%. L'attaque nucléophile de l'ion iodure sur l'aziridinium est régiosélective et s'effectue en C3 (Schéma 89). Les auteurs ont également remarqué que la réaction ne se fait que sous contrôle cinétique car la présence du groupement trifluorométhyle empêche tout équilibre de s'établir entre le produit iodé **1.B226** et l'aziridinium **1.B225**. Signalons que la réaction réalisée avec le bromure de benzyle ne fonctionne pas aussi bien qu'avec l'iodure de benzyle ou de méthyle.

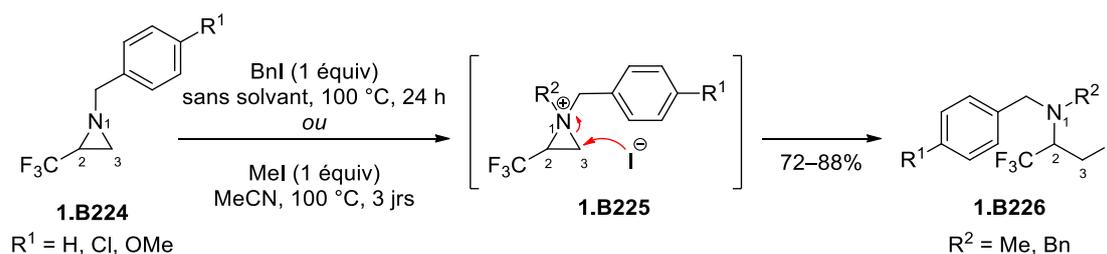


Schéma 89

Plus récemment, les mêmes auteurs ont étudié l'ouverture des 2-(trifluorométhyl)aziridines *cis*-**1.B227** et *trans*-**1.B230** substituées en C3 *via* la formation d'un aziridinium intermédiaire.⁹⁵ Le traitement de l'aziridine par des halogénures d'alkyle (BnBr, BnI, MeI) n'a pas fonctionné. En revanche, la formation d'un aziridinium par *N*-méthylation en utilisant le réactif de Meerwein, puis l'ajout de benzylamine ou de thiophénol, a permis de former de manière stéréospécifique les amines **1.B228a**, **1.B228b**, **1.B231a** et **1.B231b** grâce à une attaque régiosélective du nucléophile sur l'aziridinium (Schéma 90). Cependant, les faibles rendements obtenus ainsi que la formation des produits déméthylés **1.B229b** et **1.B232b** dans le cas de l'utilisation du thiophénol, montrent que les aziridines *cis*-**1.B227** et *trans*-**1.B230** sont peu réactives.

⁹⁶ Kenis, S.; D'hooghe, M.; Verniest, G.; Nguyen, V. D.; Thi, T. A.; Van Nguyen, T.; De Kimpe, N. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7217–7223.

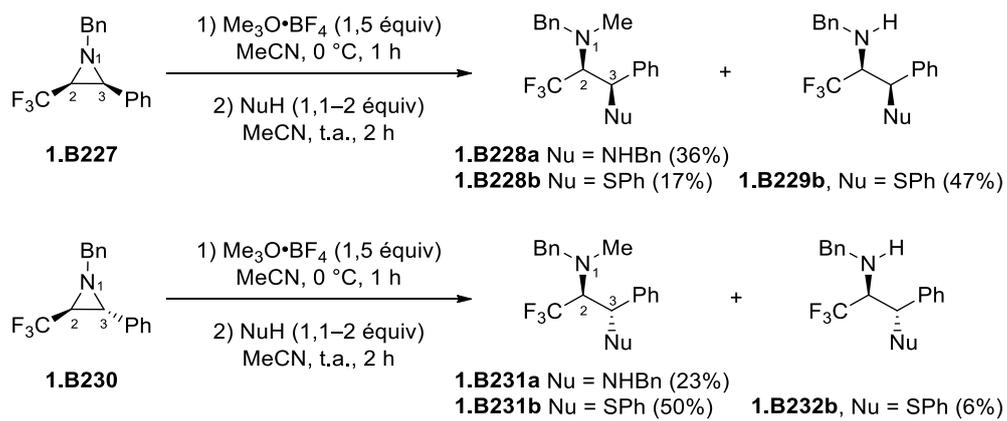
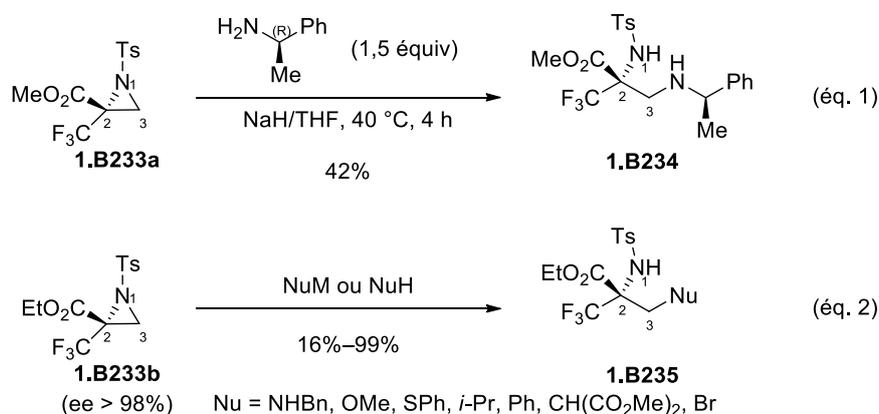


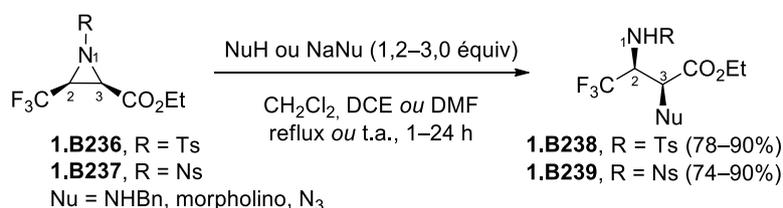
Schéma 90

4.2. Ouverture de 2-(trifluorométhyl)aziridines activées par un groupement *N*-électro-attracteur

En 2003, Katagiri *et al.* ont été les premiers à décrire l'ouverture régiosélective de la *N*-tosyl-2-(trifluorométhyl)aziridine **1.B233a** énantio pure par l'amidure de la (*R*)-phényléthylamine (Schéma 91, éq. 1).⁹⁷ L' α -trifluorométhyl- α,β -diamino-ester **1.B234** a ainsi été synthétisé avec rétention de configuration du centre quaternaire et avec un rendement de 42%. En 2011, Katagiri *et al.* ont généralisé cette réaction en utilisant divers nucléophiles.⁹⁸ Dans chaque cas, l'amine **1.B235** a été formée avec une excellente régiosélectivité (Schéma 91, éq. 2).



En 2006, l'équipe de Bonnet-Delpon a décrit l'ouverture régiosélective des *N*-tosyl- et *N*-nosyl-2-(trifluorométhyl)aziridines **1.B236** et **1.B237**, substituées par un ester d'éthyle en C3 (Schéma 92).⁹⁹ De bons rendements en trifluorométhylamines **1.B238** et **1.B239** ont été obtenus dans chaque cas, et un seul diastéréoisomère a été formé. Les auteurs expliquent la régiosélectivité de la réaction par l'encombrement stérique généré par le groupement trifluorométhyle ainsi que par la répulsion électrostatique entre le groupement trifluorométhyle et le nucléophile riche en électrons.

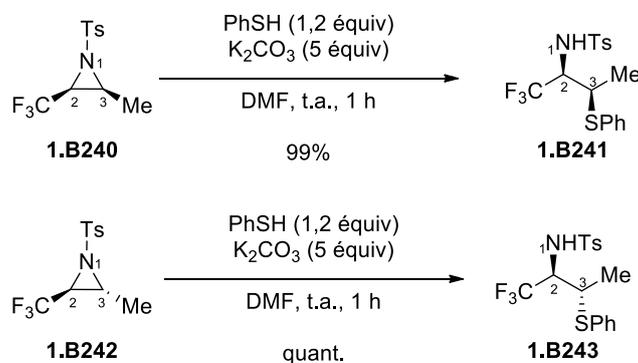


⁹⁷ Yamauchi, Y.; Kawate, T.; Katagiri, T.; Uneyama, K. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9839–9847.

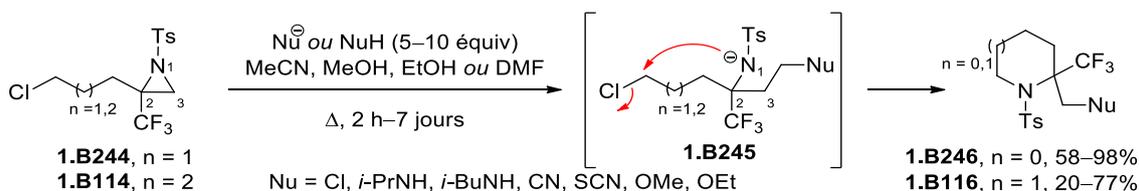
⁹⁸ Katagiri, T.; Katayama, Y.; Taeda, M.; Ohshima, T.; Iguchi, N.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9305–9311.

⁹⁹ Rinaudo, G.; Narizuka, S.; Askari, N.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2065–2068.

De Kimpe *et al.* ont également étudié l'ouverture de *N*-tosyl-2-(trifluorométhyl)aziridines. L'ouverture des aziridines *N*-tosylées *cis*-**1.B240** et *trans*-**1.B242** méthylées en C3 par le thiophénolate a été effectuée, et les diastéréoisomères **1.B241** et **1.B243** ont été isolés de manière quantitative, mais n'ont pas pu être détosylés par la suite (Schéma 93).⁹⁵



Les mêmes auteurs ont utilisé l'ouverture régiosélective de 2-(trifluorométhyl)aziridines pour synthétiser des pyrrolidines et des pipéridines trifluorométhylées en α (voir Schéma 43, paragraphe 1.1.3.6).⁵³ Lorsque les aziridines activées **1.B244** et **1.B114**, possédant une chaîne (chloro)alkyle, ont été traitées par un nucléophile, une attaque en C3 prend place entraînant la formation d'un amidure intermédiaire qui, par attaque nucléophile intramoléculaire, entraîne la formation d'un cycle amine (**1.B246**, **1.B116**) possédant un centre quaternaire en C2 (Schéma 94).



Signalons que d'autres hétérocycles azotés trifluorométhylés en α tels que des azétidines,¹⁰⁰ des pyrrolidin-2-ones,⁹⁸ ou des *cis*-oxazolidines¹⁰¹ ont été obtenus par ouverture régiosélective de 2-(trifluorométhyl)aziridines *N*-tosylées.

¹⁰⁰ Kenis, S.; D'hooghe, M.; Verniest, G.; Reybroeck, M.; Dang Thi, T. A.; Pham The, C.; Thi Pham, T.; Törnroos, K. W.; Van Nguyen, T.; De Kimpe, N. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5966–5971.

¹⁰¹ Maeda, R.; Ishibashi, R.; Kamaishi, R.; Hirota, K.; Furuno, H.; Hanamoto, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6240–6243.

En résumé, l'ouverture de 2-(trifluorométhyl)aziridines activées par un groupement électro-attracteur sur l'azote ou *via* un aziridinium intermédiaire, s'effectue avec une excellente régiosélectivité. Cette attaque nucléophile s'effectue en C3 selon un mécanisme de type S_N2 , et donc de manière stéréospécifique. L'encombrement stérique et la répulsion électronique générés par le groupement trifluorométhyle permettent une excellente régiosélectivité de l'attaque nucléophile même sur des aziridines polysubstituées.

Cependant quelques rares exemples de 2-(trifluorométhyl)aziridines conduisent à la formation des deux régioisomères telles que les *N*-(tosyl)aziridines **1.B247** et **1.B250** possédant un centre quaternaire substitué par un groupement trifluorométhyle et par un groupement phényle ou un groupement éthyle respectivement (Schéma 95).^{94c} La présence du groupement phényle semble influencer la régiosélectivité de l'attaque nucléophile. L'exemple le plus flagrant de changement de régiosélectivité a été observé avec l'aziridine **1.B247** en présence d'acide perchlorique. Cette aziridine a été transformée exclusivement en amino-alcool **1.B248**, résultant d'une attaque nucléophile sur la position benzylique et donc sur le carbone portant le groupement trifluorométhyle. De plus, la diminution de l'excès énantiomérique au cours de la réaction indique que la substitution ne se fait pas exclusivement selon un mécanisme de type S_N2 , mais qu'un intermédiaire carbocationique est probablement responsable de la diminution de l'excès énantiomérique observée. Signalons en revanche que sur la *N*-(tosyl)aziridine **1.B250**, l'ouverture majoritaire a bien lieu en C3.

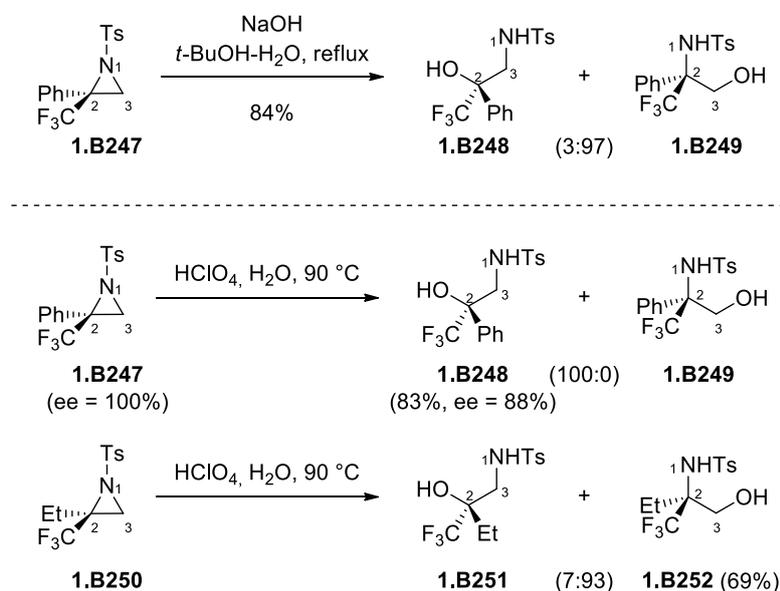


Schéma 95

De manière générale, les réactions d'agrandissement de cycle faisant intervenir l'ouverture d'une 2-(trifluorométhyl)aziridine bicyclique ont été peu rapportées dans la littérature. Un premier exemple décrit par Kawase *et al.* en 1998, montre la synthèse d'une benzotetrahydroazépine **1.B254** par agrandissement du cycle à 6 chaînons, suite à la réduction par l'hydrogène de la 2-(trifluorométhyl)aziridine bicyclique **1.B253** (Schéma 96).¹⁰² Le composé **1.B254** a été obtenu avec un rendement de 65% et le substrat qui n'a pas complètement réagi, a été récupéré avec 35% de rendement.

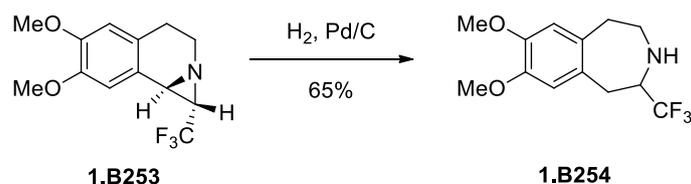


Schéma 96

Un second exemple a été décrit en 2014 par Crousse *et al.*, et permet la synthèse β -lactames trifluorométhylés **1.B256** par agrandissement de cycle de 2-(trifluorométhyl)aziridines **1.B255** en présence de triphénylphosphine et de dibrome, *via* l'aziridinium **1.B257** (Schéma 97).¹⁰³

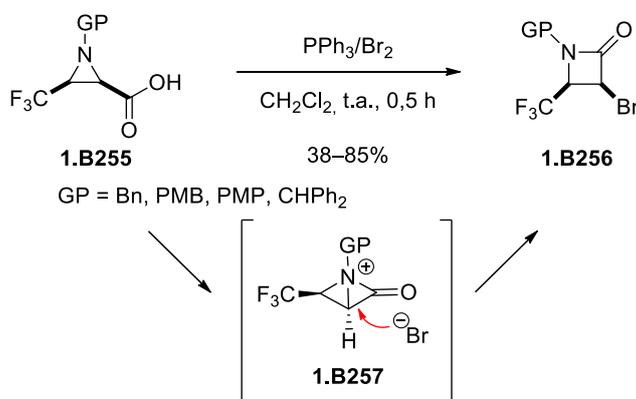


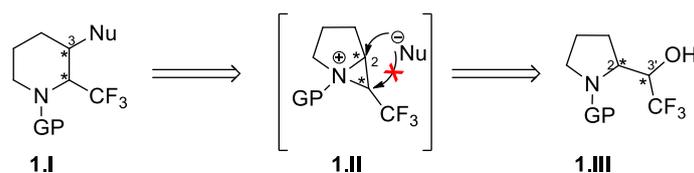
Schéma 97

¹⁰² Kawase, M.; Niwa, M.; Nozaki, M.; Motohashi, N. *Heterocycles* **1998**, *48*, 555–560.

¹⁰³ Crousse, B.; Ongeri, S.; Seville, L.; Decamps, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6345–6348.

5. Résultats

Notre objectif était de montrer que la synthèse de 2-(trifluorométhyl)pipéridines énantio-enrichies de type **1.I**, diversement substituées en C3, pouvait être réalisée par agrandissement de cycle stéréospécifique de prolinols trifluorométhylés de type **1.III**. Cet agrandissement de cycle s'effectuerait *via* la formation d'un aziridinium intermédiaire **1.II** avec une régiosélectivité induite par la présence du groupement trifluorométhyle en C3' sur le prolinol **1.III**.



5.1. Synthèse de 2-(trifluorométhyl)pipéridines énantio-enrichies substituées en C3

5.1.1. Synthèse des substrats de départ

Afin de synthétiser les prolinols trifluorométhylés diastéréoisomères de type **1.III**, une étape de trifluorométhylation de l'aldéhyde intermédiaire **1.IV** a été envisagée, cet aldéhyde pouvant être obtenu à partir de la L-proline (Schéma 98). L'utilisation de la L-proline comme substrat de départ, permettrait d'introduire en début de synthèse un premier centre chiral. La conservation de ce centre chiral au cours de la synthèse permettrait, après trifluorométhylation de l'aldéhyde **1.IV**, la formation des deux prolinols diastéréoisomères énantio-enrichis de type **1.III**.

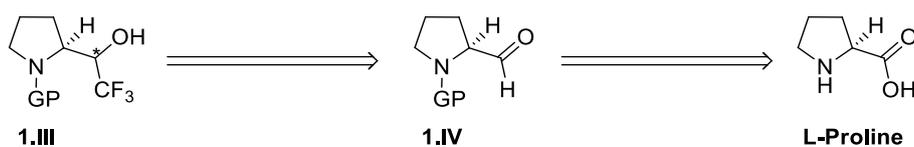


Schéma 98

La synthèse des prolinols trifluorométhylés **1.4** et **1.5** a été réalisée en sept étapes à partir de la L-proline (Schéma 99). Chemla *et al.* ont décrit la synthèse de l'aldéhyde **1.3** à partir de la L-proline, en utilisant un groupement *N*-trityle comme groupement protecteur.¹⁰⁴ Il a été montré que la présence d'un tel groupement sur l'azote de la pyrrolidine empêche l'épimérisation du centre stéréogène en α de l'aldéhyde grâce à l'encombrement stérique généré par le groupement *N*-trityle.

¹⁰⁴ Bejjani, J.; Chemla, F.; Audouin, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9747–9752.

L'ester méthylique *N*-tritylé **1.1** a donc été synthétisé à partir de la L-proline. L'ester a été formé à l'aide du chlorure de thionyle dans le méthanol et, dans un second temps, une étape de *N*-tritylation en présence de chlorure de trityle (Et₃N, CHCl₃, t.a., 18 h) a été réalisée. Signalons que la réduction de l'ester en aldéhyde par le DIBAL-H n'a pas pu être effectuée à cause de l'importante gêne stérique entre le groupement *N*-trityle et les groupements di-*iso*-butyles du DIBAL-H. L'ester a donc été réduit quantitativement en alcool **1.2** par LiAlH₄ (THF, t.a., 3 h) avant d'être oxydé en aldéhyde **1.3** en utilisant une réaction de Swern.

Trois étapes supplémentaires ont été nécessaire pour accéder aux prolinols trifluorométhylés **1.4** et **1.5** désirés à partir de l'aldéhyde **1.3**. Une première étape de trifluorométhylation à l'aide de (trifluorométhyl)triméthylsilane a entraîné la formation d'un mélange de diastéréoisomères qui a ensuite été soumis à une séquence de déprotection/reprotection pour accéder aux prolinols *N*-benzylés désirés **1.4** et **1.5**. Le groupement *N*-trityle a été coupé en milieu acide et les diastéréoisomères ont été traités par le bromure de benzyle. Ce changement de groupement protecteur est nécessaire car l'encombrement stérique généré par le groupement *N*-trityle n'est pas favorable à la formation de l'aziridinium bicyclique intermédiaire envisagé.

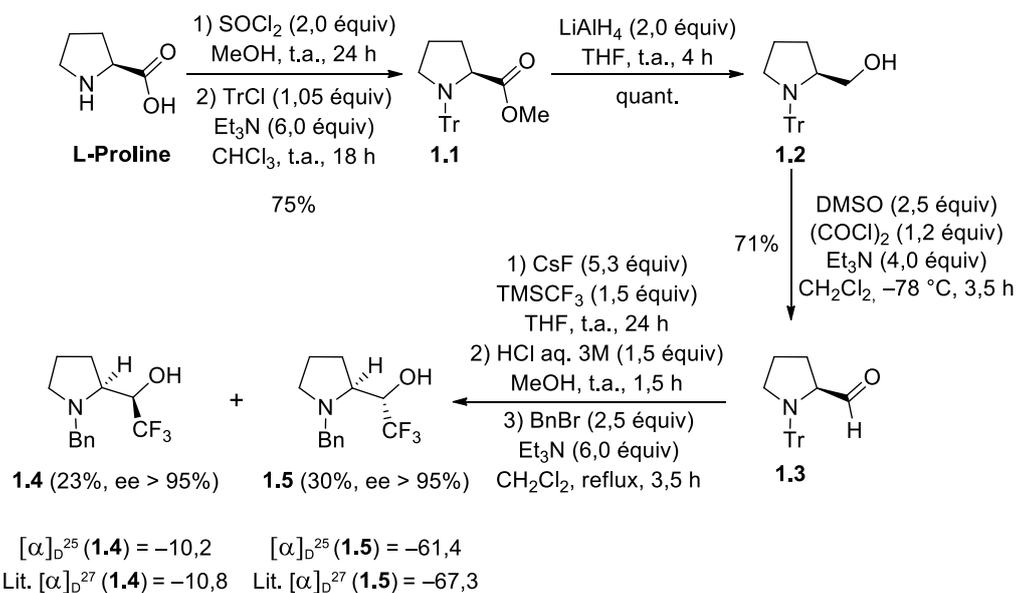


Schéma 99

La synthèse des prolinols **1.4** et **1.5** a également été réalisée à partir de la DL-proline afin de pouvoir déterminer les excès énantiomériques des prolinols trifluorométhylés **1.4** et **1.5** par chromatographies sur colonnes chirales (HPLC et SFC).¹⁰⁵ Les excellents excès énantiomériques obtenus ainsi que les pouvoirs rotatoires mesurés pour chaque prolinol sont en accord avec la

¹⁰⁵ Voir partie expérimentale.

bibliographie,¹⁰⁶ et montrent la bonne conservation du centre stéréogène introduit par la L-proline au cours des différentes étapes de la synthèse.

5.1.2. Mise au point des conditions d'agrandissement de cycle¹⁰⁷

L'agrandissement de cycle des prolinols trifluorométhylés **1.4** et **1.5** en 3-fluoropipéridines et en 3-iodopipéridines a été étudié. La méthode mise au point dans notre laboratoire en 2007,⁷⁸ a permis d'obtenir les 2-(trifluorométhyl)pipéridines **1.6** et **1.7** fluorées en C3 à partir des prolinols **1.4** et **1.5** lorsque ceux-ci ont été traités par le DAST (Schéma 100). Les pipéridines ont été obtenues avec des rendements de 89% et de 81% respectivement, ainsi qu'avec une excellente régiosélectivité en faveur de la pipéridine, et une excellente diastéréosélectivité.

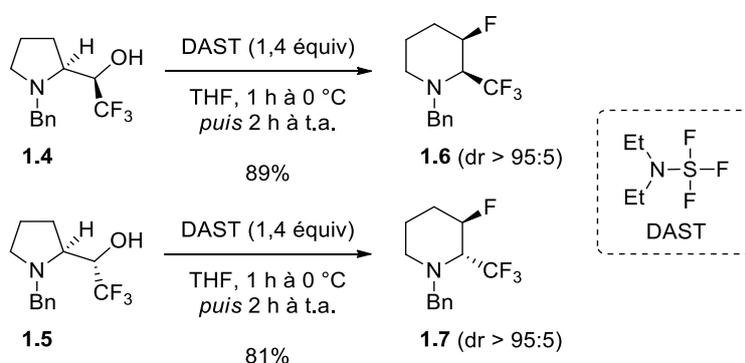


Schéma 100

Dans le cas de la synthèse des 2-trifluorométhyl-3-iodopipéridines **1.8** et **1.9**, les prolinols **1.4** et **1.5** ont été traités par de l'iode, en présence de triphénylphosphine et d'imidazole (Schéma 101).¹⁰⁸ Après activation de l'iode par la triphénylphosphine, l'intermédiaire iodophosphonium réagit avec l'hydroxyle du prolinol pour former l'oxophosphonium. L'attaque nucléophile du doublet libre de l'azote cyclique sur le carbone portant le groupement oxophosphonium permet de former l'aziridinium bicyclique intermédiaire en libérant l'oxyde de triphénylphosphine. L'iodure présent dans le milieu réactionnel attaque alors l'aziridinium pour conduire aux pipéridines **1.8** et **1.9** de manière stéréospécifique et avec une excellente régiosélectivité (l'autre régioisomère d'ouverture n'étant pas détecté).

¹⁰⁶ Xiu-Hua, X.; Qiu, X. L.; Qing, F. L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7353–7361.

¹⁰⁷ Mise au point de la méthode réalisée en complément de tests préliminaires effectués par Aurélie Orliac au cours de sa thèse : « Synthèse et propriétés physico-chimiques des fluoro-pipéridines XtalFluor-E et synthèse d'amides » Thèse UPMC, Paris, Nov. 2013

¹⁰⁸ Mino, T.; Saito, A.; Tanaka, Y.; Hasegawa, S.; Sata, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1937–1940.

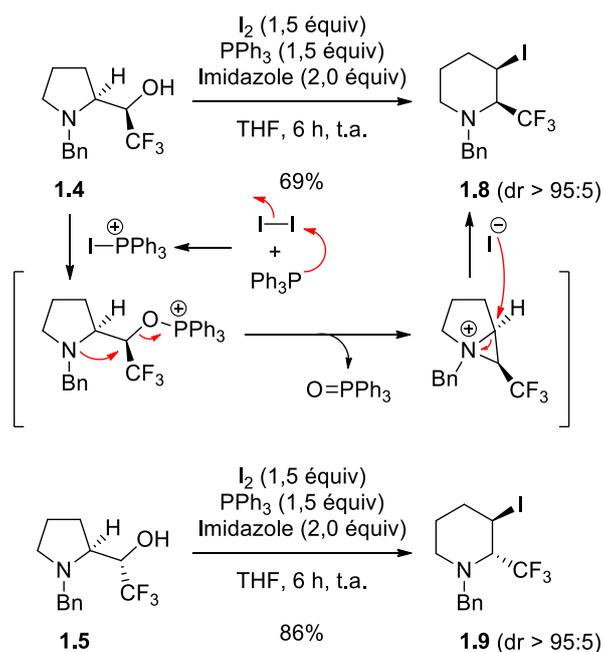


Schéma 101

Les résultats obtenus à partir des prolinols diastéréoisomères **1.4** et **1.5** tendent à confirmer l'influence du groupement trifluorométhyle sur la régiosélectivité de la réaction d'agrandissement de cycle en présence soit de DAST, soit de PPh_3 et de I_2 , puisque les pyrrolidines **1.10**, **1.11**, **1.12** et **1.13** n'ont pas été détectées dans le milieu réactionnel (Figure 16).

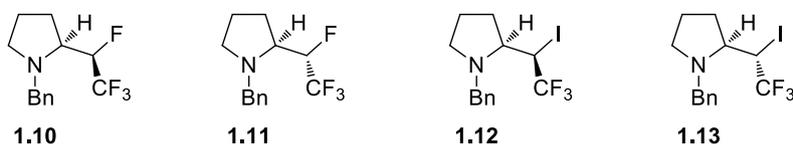


Figure 16

Ces quatre exemples montrent que les aziridiniums diastéréoisomères de type **1.II** et **1.II'** intermédiairement formés, ont été attaqués régiosélectivement sur le carbone C2 par les ions fluorures et iodures permettant la formation exclusive et stéréospécifique des pipéridines **1.6**, **1.7**, **1.8** et **1.9** (Schéma 102). La présence du groupement trifluorométhyle permet donc d'induire une excellente régiosélectivité de ces agrandissements de cycle lorsque la réaction est sous contrôle cinétique.

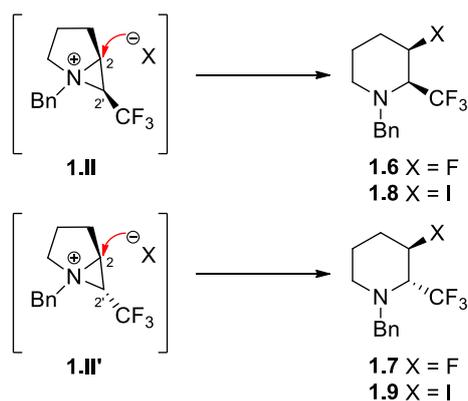


Schéma 102

Afin d'accéder à une diversité de 2-(trifluorométhyl)pipéridines substituées en C3, les prolinols **1.4** et **1.5** ont été soumis aux conditions utilisées par Charrette *et al.*⁹⁰ à savoir l'utilisation d'une éponge à proton, d'anhydride triflique, en présence de divers nucléophiles (cf. partie 3, Schéma 82).

A la différence des réactions réalisées avec le DAST et l'iode (Schéma 100 et Schéma 101), le contre-ion triflate libéré au cours de la réaction d'activation de l'hydroxyle est très peu nucléophile et permet donc d'utiliser divers nucléophiles externes. Nous avons donc envisagé la synthèse des pipéridines **1.14** et **1.15** diversement substituées en C3 à partir des prolinols **1.4** et **1.5** par attaque nucléophile des aziridiniums **1.16** et **1.17** respectivement (Schéma 103).

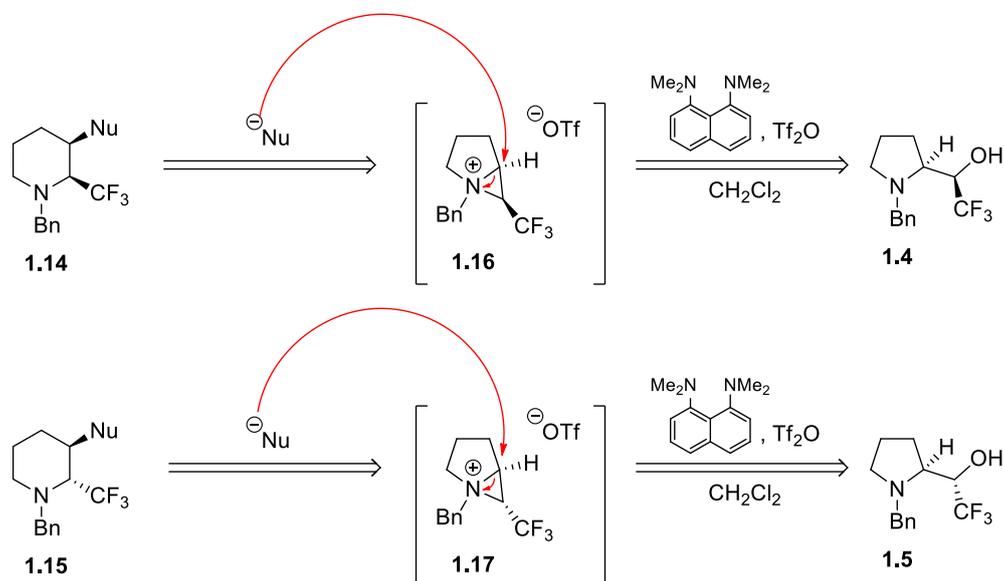
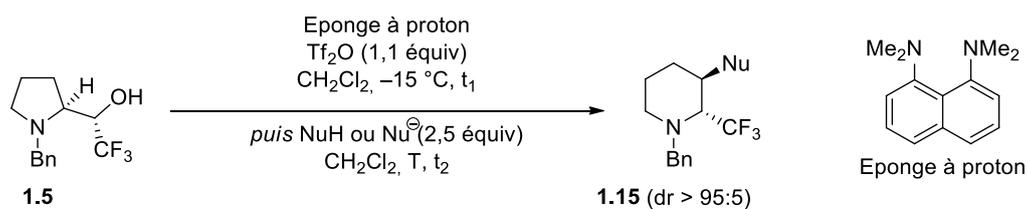


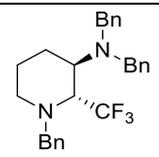
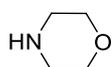
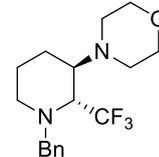
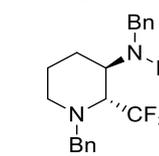
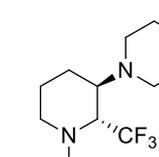
Schéma 103

Les conditions mises au point par l'équipe de Charrette, à savoir l'utilisation d'éponge à proton (Ep. P.) (1,25 équiv), de Tf₂O (1,1 équiv) dans le CH₂Cl₂ à -15 °C pendant 5 minutes, suivie de l'ajout d'un nucléophile (2,5 équiv) à -15 °C pendant 2 h, ont été testées sur le prolinol **1.5** avec la *N,N*-(dibenzyl)amine et la morpholine comme nucléophiles (Tableau 3, entrées 1 et 2). Ces conditions n'ont pas permis d'obtenir une conversion complète du prolinol **1.5**. Le taux de conversion de ce dernier avec ces deux nucléophiles étant de 74% et 71%, respectivement. Cependant les rendements corrigés sont de l'ordre de 80% et 91%, et indiquent donc que la réaction fonctionne très bien. De plus, seule la formation de la 2-(trifluorométhyl)pipéridine substituée en C3 a été observée, le groupement trifluorométhyle semble donc induire une excellente régiosélectivité de l'attaque de ces nucléophiles sur l'aziridinium intermédiaire.

D'autres conditions ont donc été testées sur le prolinol **1.5** pour augmenter le taux de conversion, en utilisant toujours la morpholine et la *N,N*-(dibenzyl)amine comme nucléophile (Tableau 3, entrées 3 et 4). Avec la *N,N*-(dibenzyl)amine, le temps réactionnel de la première étape a été augmenté de 5 minutes à 30 minutes en utilisant 2 équivalents d'éponge à proton (Tableau 3, entrée 3). La seconde étape a quant à elle été réalisée à température ambiante au lieu d'être réalisée à -15 °C. Dans ces conditions, une conversion complète du prolinol **1.5** a été observée et la pipéridine **1.15a** a été isolée avec un rendement de 67% similaire à celui obtenu précédemment, mais avec une conversion totale du prolinol.

En parallèle, un test a été réalisé avec la morpholine en utilisant 2 équivalents d'éponge à proton au lieu de 1,25 équivalents, et en augmentant le temps réactionnel à 1 h au lieu de 30 min pour la première étape. La seconde étape a ensuite été réalisée à température ambiante en augmentant le temps de réaction à 5 h au lieu de 2 h (Tableau 3, entrée 4). La pipéridine **1.15b** a été obtenue avec 84% de rendement, et avec une conversion complète du prolinol **1.5**. Dans tous les cas une excellente régiosélectivité ainsi qu'une bonne diastéréosélectivité ont été observées.



Entrée	Ep. P. (équiv)	t ₁ (min)	NuH	T (°C)	t ₂ (h)	τ _c	1.15 , Rendement
1	1,25	5	Bn ₂ NH	-15	2	74%	 1.15a [67% (91%) ^a]
2	1,25	5		-15	2	71%	 1.15b [57% (80%) ^a]
3	2,0	30	Bn ₂ NH	t.a.	2	100%	 1.15a [67%]
4	2,0	60		t.a.	5	100%	 1.15b [84%]

^a Rendements corrigés entre parenthèses

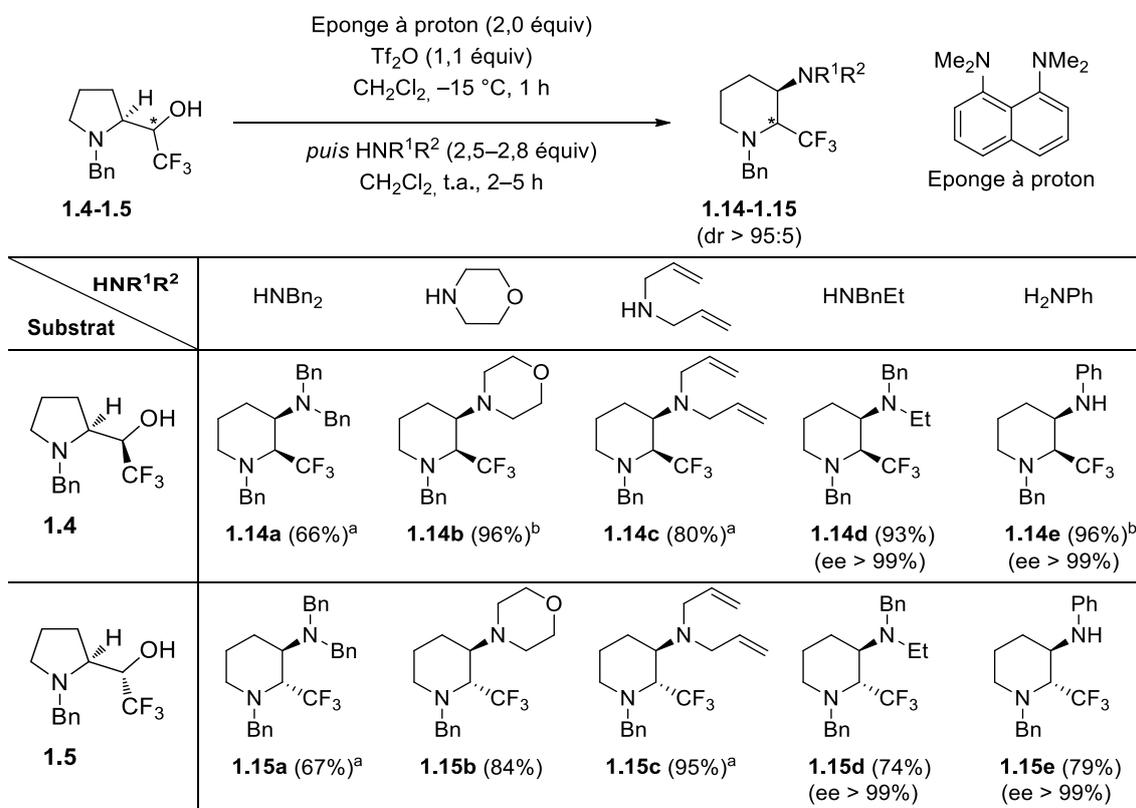
Tableau 3

Les dernières conditions utilisées avec la morpholine (Tableau 3, entrée 4) ont été ensuite mises en œuvre pour généraliser la méthode et réaliser ainsi l'agrandissement de cycle des prolinols **1.4** et **1.5** en présence de divers nucléophiles azotés, oxygénés, soufrés et carbonés, et accéder *in fine* à diverses 2-(trifluorométhyl)pipéridines substituées en C3.

5.1.3. Généralisation de la méthode

5.1.3.1. Nucléophiles azotés

Suite à ces résultats préliminaires, d'autres nucléophiles aminés ont été testés, et ont permis la formation des 2-(trifluorométhyl)pipéridines substituées par un groupement aminé en C3 de manière stéréospécifique avec une excellente régiosélectivité (Tableau 4). Quatre amines secondaires à savoir, la *N,N*-(dibenzyl)amine, la *N,N*-(diallyl)amine, la morpholine et la *N,N*-(éthylbenzyl)amine ont été testés et ont permis la formation des 2-trifluorométhyl-3-aminopipéridines **1.14a–d** et **1.15a–d** correspondantes avec des rendements compris entre 66% et 96%. Dans le cas du prolinol **1.4**, les *cis*-pipéridines ont été obtenues et dans le cas du prolinol **1.5** les *trans*-pipéridines ont été isolées.



^a Première étape en 0,5 h. ^b Première étape en 1,5 h.

Tableau 4

Signalons que dans le cas de l'aniline, les pipéridines **1.14e** et **1.15e** ont été obtenues avec de bons rendements (96% et 79%), et la formation des *bis*-pipéridines **1.18** ou **1.19** issues respectivement de la réaction d'un aziridinium intermédiaire avec les amines secondaires **1.14e** ou **1.15e** n'a pas été observée (Schéma 104).

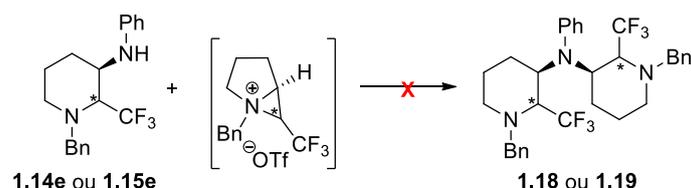


Schéma 104

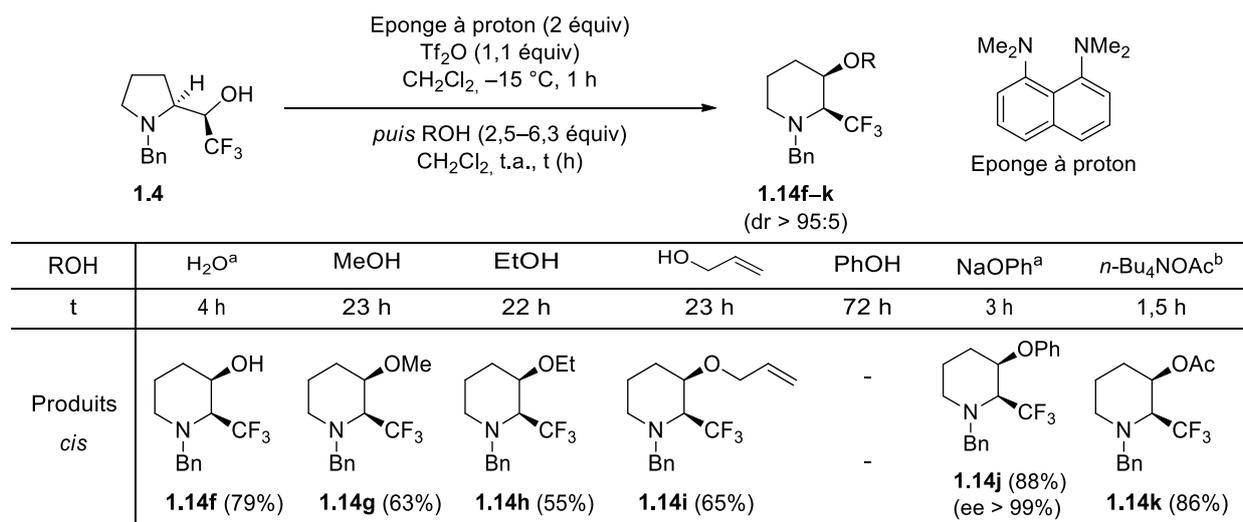
Dans tous les cas, une conversion complète du prolinol de départ ainsi qu'une excellente régiosélectivité ont été observées. Les excès énantiomériques mesurés pour les pipéridines **1.14d–e** et **1.15d–e** par chromatographie en phase supercritique sur colonne chirale, se sont révélés être excellents (ee > 99%), et confirment la stéréospécificité du mécanisme d'agrandissement de cycle.

5.1.3.2. Nucléophiles oxygénés

L'agrandissement de cycle du prolinol trifluorométhylé **1.4** avec des nucléophiles oxygénés a été étudié (Tableau 5). Le premier nucléophile oxygéné à avoir été testé est l'eau. Etant moins nucléophile que les amines testées précédemment, 5,6 équivalents d'eau ont été engagés dans la réaction, et la *cis*-pipéridine **1.14f** a été isolée avec une excellente régiosélectivité ainsi qu'avec un bon rendement de 79%.

Trois alcools ont par la suite été testés à savoir, le méthanol, l'éthanol et l'alcool allylique. Les premiers tests ont été réalisés avec 2,5 équiv de chaque alcool mais la conversion du prolinol **1.4** après 1 h à 2 h n'est pas complète. Lorsque 3 à 4 équiv d'alcool ont été ajoutés au milieu réactionnel, une conversion complète du prolinol **1.4** a été observée, et les pipéridines **1.14g**, **1.14h** et **1.14i** ont été isolées avec une excellente régiosélectivité ainsi qu'avec des rendements corrects après 22 h à 23 h de réaction.

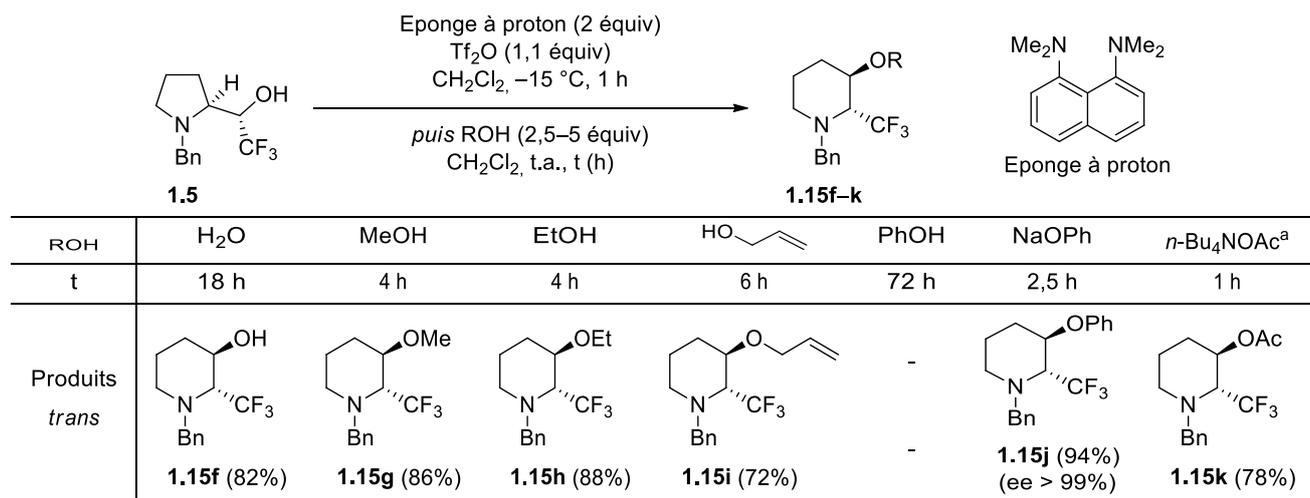
Signalons qu'un test réalisé avec 6 équivalents de phénol n'a pas permis de former la pipéridine **1.14j**, même après 72 h de réaction. Le phénol étant trop peu nucléophile, la réaction a alors été réalisée avec 2,5 équivalents de phénolate de sodium, et la pipéridine **1.14j** a été isolée avec un rendement de 88%. L'utilisation d'acétate de tétrabutylammonium a également permis de former la pipéridine **1.14k** avec un bon rendement de 86%. Dans tous les cas, les pipéridines 2,3-disubstituées *cis* ont été isolées avec une très bonne diastéréosélectivité (dr > 95:5).



^a La première étape a été réalisée pendant 1,5 h. ^b Réaction réalisée selon les conditions de Charrette qui ont permis une conversion totale du prolinol **1.4** dans ce cas.

Tableau 5

Dans le cas du prolinol diastéréoisomère **1.5**, 5 équiv d'eau et des alcools précédemment utilisés, ont permis d'obtenir les pipéridines **1.15f-i** avec des rendements compris entre 82% et 88% (Tableau 6). Les pipéridines **1.15j** et **1.15k** ont également pu être obtenues en utilisant le phénolate de sodium (2,5 équiv) et l'acétate de tétrabutylammonium (2,5 équiv), respectivement. Comme pour le prolinol **1.4**, le test réalisé avec le phénol n'a pas permis de former la pipéridine **1.15j**. En revanche, avec le phénolate de sodium, la pipéridine a été isolée avec un rendement de 94% et un excès énantiomérique supérieur à 99%.



^a Réaction réalisée selon les conditions de Charrette qui ont permis une conversion totale du prolinol **1.5** dans ce cas.

Tableau 6

5.1.3.3. Nucléophile soufré

Un exemple d'agrandissement de cycle a été effectué sur chacun des prolinols diastéréoisomères **1.4** et **1.5** avec l'éthanethiol (Schéma 105). Les pipéridines **1.14I** et **1.15I** ont été isolées avec des rendements corrects de 73% et 50%, ainsi qu'une excellente régiosélectivité.

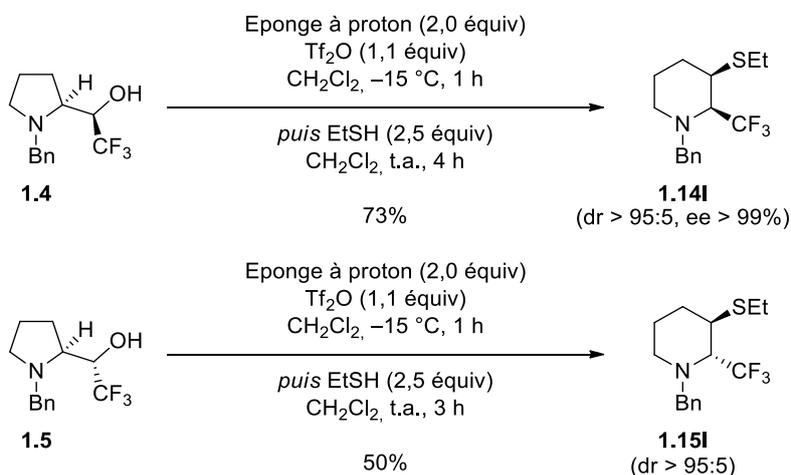


Schéma 105

5.1.3.4. Nucléophiles carbonés

La synthèse de 2-(trifluorométhyl)pipéridines substituées par un groupement alkyle en C3 a été envisagée. Un premier test avec un carbone nucléophile a été réalisé avec le cyanure de tétrabutylammonium sur les prolinols **1.4** et **1.5**, et a permis de les transformer en pipéridines *cis*-**1.14m** et *trans*-**1.15m** avec de bons rendements (de l'ordre de 80%), et d'excellents excès énantiomériques (supérieurs à 99%) (Schéma 106).

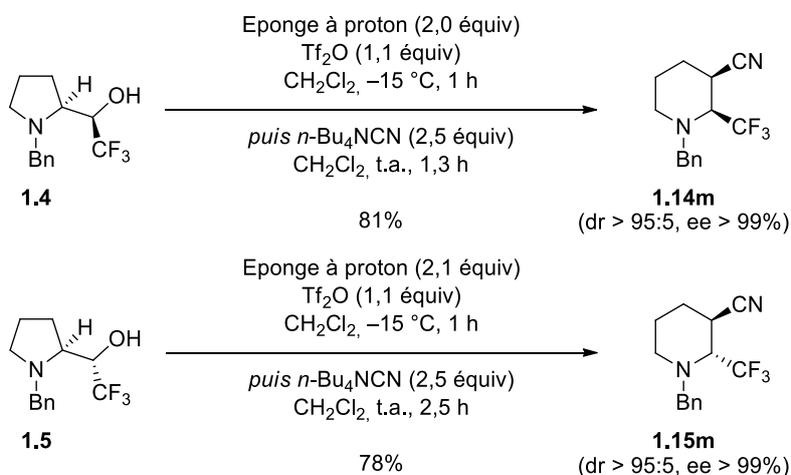


Schéma 106

L'utilisation d'organocuprates pour accéder à des 3-alkylpipéridines à partir du prolinol **1.5** a été envisagé. Nous avons tout d'abord testé deux organocupromagnésiens préparés à partir du bromure de méthylmagnésium ou du chlorure de méthylmagnésium et du cyanure de cuivre (Schéma 107). Dans le cas de l'organocupromagnésien issu du bromure de méthyle, l'analyse GC/MS du brut réactionnel a montré la formation d'un mélange de pipéridine bromée et chlorée en C3, et la pipéridine **1.15n** méthylée en C3 n'a pas été observée. Il semble que l'halogénure de l'organocupromagnésien réagisse avec l'aziridinium intermédiaire. De plus, la présence de la pipéridine chlorée semble indiquer que le dichlorométhane utilisé comme co-solvant de la réaction n'est pas complètement inerte dans ces conditions réactionnelles.

Avec l'organocupromagnésien chloré, l'analyse GC/MS du brut réactionnel montre la présence de la pipéridine chlorée comme produit majoritaire de la réaction, mais une faible quantité de pipéridine méthylée **1.15n** a également été détectée. Comme dans le cas de l'exemple précédent, l'halogénure présent dans l'organocupromagnésien est nucléophile et réagit avec l'aziridinium. Cependant, la présence du produit attendu **1.15n** semble indiquer que la réaction d'agrandissement de cycle par attaque de l'aziridinium par l'organométallique est possible. Suite à ces observations, nous avons donc envisagé d'utiliser un organométallique non-halogéné.

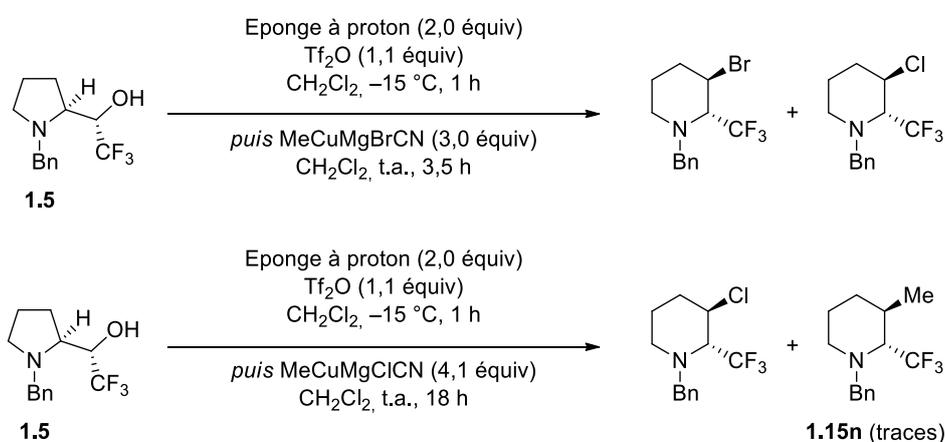
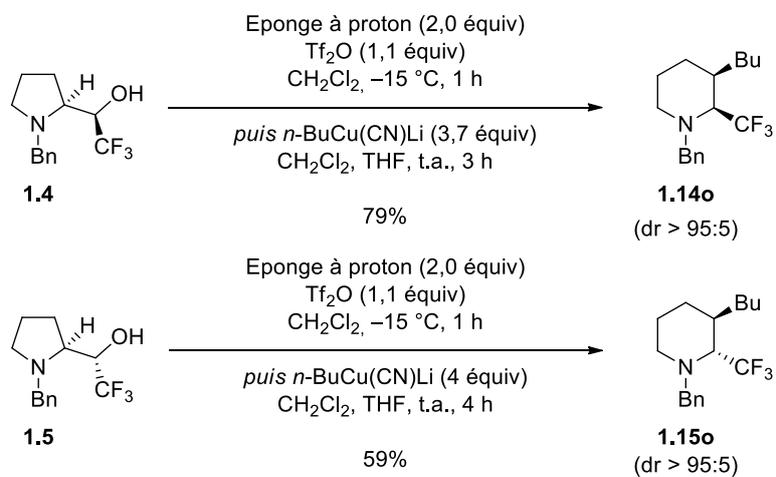


Schéma 107

Les organocuprates de Gilman (RCuCNLi) nous ont semblé être une bonne alternative. Le *n*-butylcyanocuprate a été synthétisé à partir du *n*-butyllithium et du CuCN dans le THF,¹⁰⁹ et ce réactif a été ajouté au milieu réactionnel contenant l'aziridinium préalablement formé à l'aide de Tf₂O en présence de l'éponge à proton (Schéma 108). Nous avons obtenu les 2-(trifluorométhyl)pipéridines **1.14o** et **1.15o** substituées à partir des prolinols **1.4** et **1.5** respectivement, avec une excellente

¹⁰⁹ Marino, J. P.; Jaén, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3165–3172.

régiosélectivité. Signalons que dans ce cas, le dichlorométhane semble inerte car la pipéridine chlorée n'a pas été détectée dans le brut réactionnel.



Sch\u00e9ma 108

5.1.4. Etablissement de la configuration relative des substituants en C2 et C3 présents sur les pipéridines

La configuration relative des substituants en C2 et C3 des pipéridines synthétisées, a été déterminée par analyse des spectres de la RMN du proton en mesurant les constantes de couplages entre les protons H2 et H3 et les constantes de couplage entre les protons H3 et H4 (Figure 17).

Dans le cas des pipéridines **1.14**, la valeur de la constante de couplage entre les protons H2 et H3 est comprise entre 3 Hz et 5 Hz, et la valeur de la constante de couplage entre les protons H3 et H4 est comprise entre 7 et 12 Hz. Ces valeurs permettent d'affirmer que les protons H3 et H4 sont axiaux, impliquant une position axiale-équatoriale entre les protons H2 et H3, et que le groupement CF₃ en C2 et le substituant en C3 sont donc en *cis* l'un par rapport à l'autre.

Dans le cas des pipéridines **1.15**, la valeur de la constante de couplage entre les protons H2 et H3 est comprise entre 1 Hz et 3 Hz. En revanche, aucune constante de couplage comprise entre 7 Hz et 12 Hz n'a été observée entre les protons H3 et H4. Ces valeurs suggèrent donc que les protons H2 et H3 sont en position équatoriale et que le groupement trifluorométhyle en C2 et le substituant en C3 des pipéridines **1.15** sont en position axiale, bien que cette conformation ne soit *a priori* pas favorable. Cependant, un effet anomère entre le doublet non-liant de l'atome d'azote et le groupement trifluorométhyle peut être à l'origine de cette conformation.^{12,48} Le doublet non-liant de l'atome d'azote et le groupement trifluorométhyle se positionne de manière anti-parallèle imposant ainsi des positions axiales aux groupements CF₃ en C2 et au substituant en C3 pour les pipéridines **1.15**. Les groupements CF₃ et le substituant en C3 sont donc en *trans* l'un par rapport à l'autre.

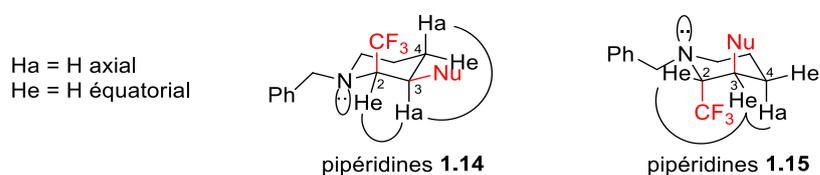


Figure 17

5.1.5. Débenzylation des pipéridines

Afin de pouvoir inclure des 2-(trifluorométhyl)pipéridines dans des peptides et/ou d'obtenir des analogues de produits biologiquement actifs, il est important de pouvoir déprotéger ces pipéridines. Des essais de débenzylation ont donc été réalisés sur les pipéridines **1.15g** et **1.15o** par hydrogénolyse en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon (Schéma 109). Dans les deux cas, les molécules débenzylées **1.20** et **1.21** n'ont pu être isolées car elles se sont avérées volatiles.

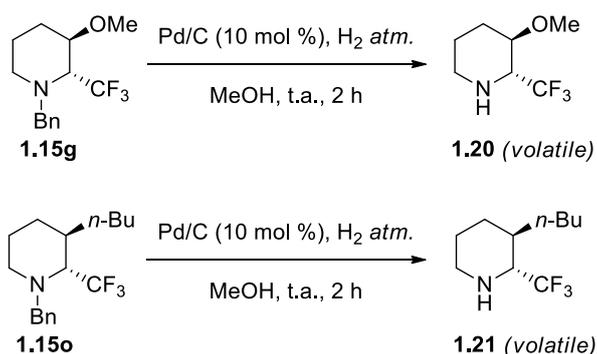


Schéma 109

Pour pallier le problème de volatilité, la formation d'un sel de trifluoroacétate d'ammonium **1.22** a été envisagée afin de pouvoir isoler la pipéridine débenzylée (Schéma 110). La pipéridine **1.15g** a été soumise aux conditions précédentes d'hydrogénolyse, puis de l'acide trifluoroacétique (TFA) a été ajouté au filtrat obtenu après l'hydrogénolyse. Après 1 h à température ambiante, la solution a été concentrée sous pression réduite permettant d'éliminer l'excès d'acide trifluoroacétique, et le sel d'ammonium **1.22** a été obtenu de manière quasi-quantitative.

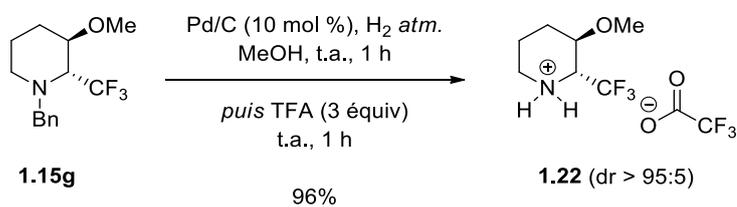


Schéma 110

5.2. Synthèse de 2,2-(méthyltrifluorométhyl)pipéridines substituées en C3

Afin d'accéder à des pipéridines de type **1.V**, possédant un centre quaternaire en C2, l'agrandissement de cycle de prolinols **1.VI** a été envisagé (Schéma 111).

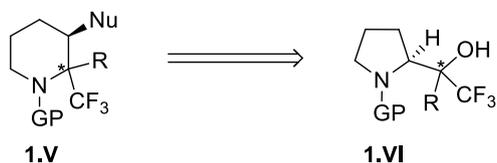


Schéma 111

5.2.1. Synthèse des substrats de départ

La synthèse des 3',3'-(méthyltrifluorométhyl)prolinols diastéréoisomères **1.23** et **1.24** a été envisagée à partir de l'amide de Weinreb **1.25** par addition d'un réactif de Grignard suivie de la trifluorométhylation de la cétone intermédiaire (Schéma 112). L'amide de Weinreb **1.25** a été obtenu à partir de la L-proline.

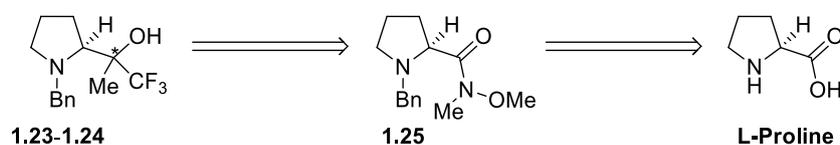


Schéma 112

La synthèse débute par la *N*-benzylation de la L-proline en présence de potasse et de chlorure de benzyle (Schéma 113). La proline *N*-benzylée **1.26**, obtenue avec un rendement de 73%, a ensuite été traitée par le sel d'hydrochlorure de la *N,N*-méthoxyméthylamine en présence d'un agent de couplage, et l'amide **1.25** a été isolé avec un rendement de 81%. Après addition du bromure de méthylmagnésium, la cétone **1.27** a été isolée avec un rendement de 90%. Cette cétone a ensuite été traitée par le réactif de Ruppert-Prakash en présence de fluorure de césium et, après désilylation par le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF), les prolinols diastéréoisomères **1.23** et **1.24** ont été obtenus avec un rendement global de 84% et avec un rapport diastéréoisomériques de 61:39 déterminé par analyse RMN du brut réactionnel. Les deux prolinols diastéréoisomères **1.23** et **1.24** ont été séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice, et isolés avec des rendements respectifs de 46% et 38%.

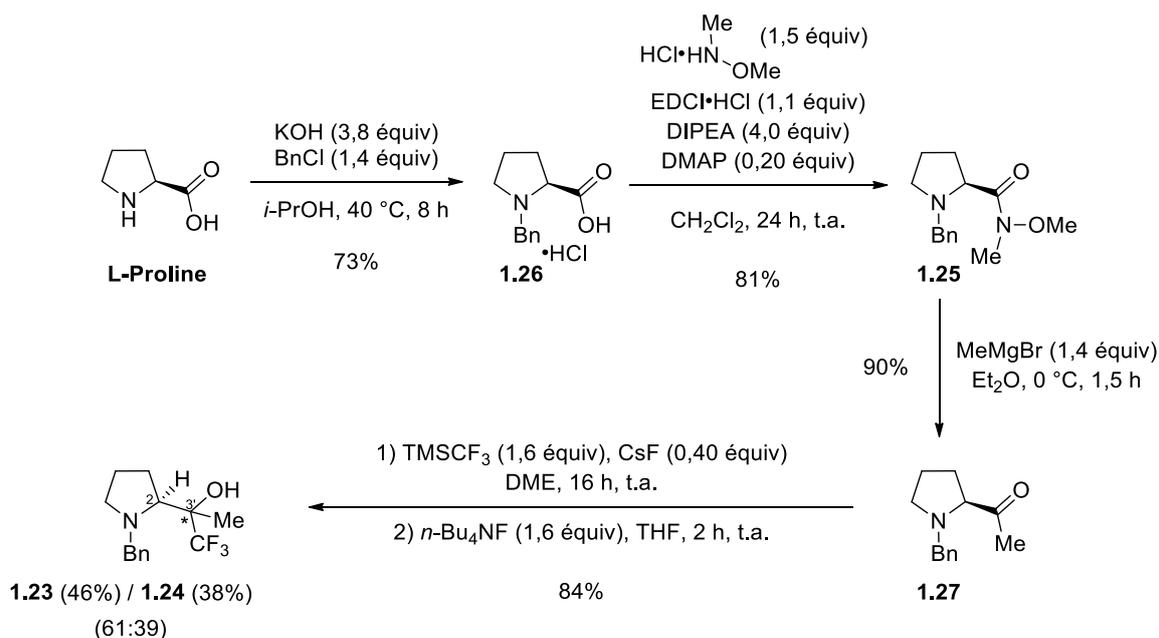


Schéma 113

5.2.2. Configuration relative des substituants en C2 et C3' des prolinols 1.23 et 1.24

Afin de déterminer la stéréochimie relative des substituants en C2 et en C3' des prolinols **1.23** et **1.24** par analyse des effets Overhauser nucléaire entre le proton en C2 et le méthyle porté par C3', la transformation des prolinols **1.23** et **1.24** en carbamates bicycliques **1.28** et **1.29** a été envisagée (Schéma 114).

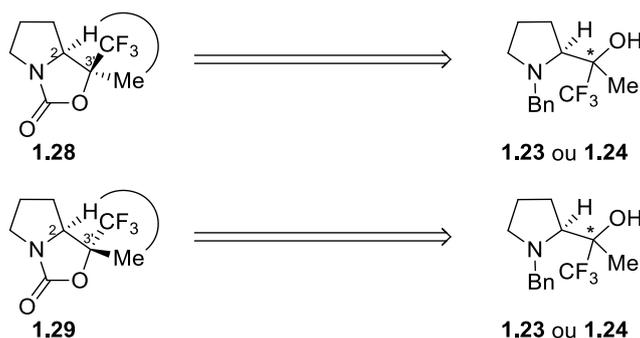


Schéma 114

Les deux prolinols diastéréoisomères *N*-benzylés **1.23** et **1.24** ont été soumis à une réaction d'hydrogénolyse en présence de palladium sur charbon, et les prolinols ont été reprotégés à l'aide de dicarbonate de di-*tert*-butyle (Boc_2O) pour conduire aux prolinols **1.30** et **1.31** protégés sous forme de carbamate de *tert*-butyle avec des rendements respectifs de 90% et 86% (Schéma 115). Afin de synthétiser les bicycles **1.28** et **1.29** par attaque nucléophile intramoléculaire de l'alcoolate sur le

carbamate, les prolinols **1.30** et **1.31** ont été traité par NaH.¹¹⁰ Malheureusement, les produits de cyclisation **1.28** et **1.29** n'ont pas été obtenus, seuls des produits de dégradation ont été formés.

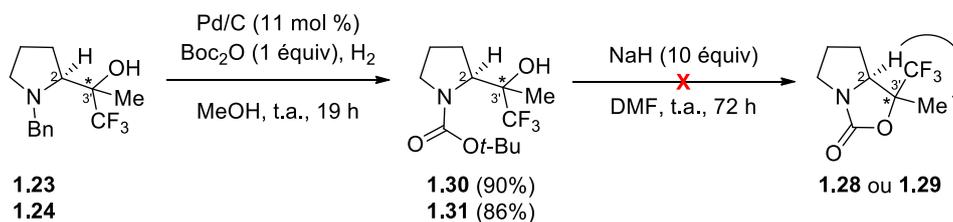


Schéma 115

Suite à ce résultat, une méthode de cyclisation de prolinols *N*-carboxybenzylés induite par le DAST, a été tentée (Schéma 116).¹¹¹ L'hypothèse était que le DAST devait permettre d'activer l'hydroxyle de **1.32** et **1.33** pour former l'intermédiaire **1.34**. Les ions fluorures libérés dans le milieu réactionnel attaqueraient la position benzylïque du carbamate, et le carboxylate formé *in situ* attaquerait le carbone C3' selon un mécanisme S_N2, entraînant une inversion de configuration du carbone C3'.

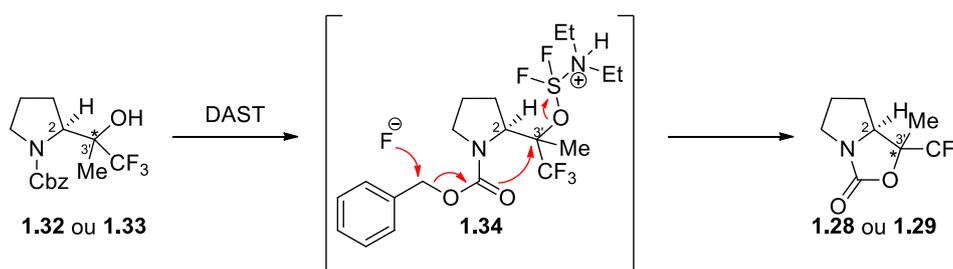


Schéma 116

Les prolinols *N*-benzylés diastéréoisomères **1.23** et **1.24** ont donc été soumis à une séquence de déprotection/reprotection (Pd(OH)₂, H₂ puis CbzCl, K₂CO₃) permettant d'accéder aux prolinols diastéréoisomères *N*-carboxybenzylés **1.32** et **1.33** (Schéma 117). Le traitement des diastéréoisomères *N*-carboxybenzylés par le DAST a été réalisé mais les substrats diastéréoisomères sont restés inertes. A ce stade, nous n'avons donc pas réussi à déterminer la configuration relative des substituants en C2 et C3' des prolinols **1.23** et **1.24**.

¹¹⁰ Chouan, Y.; Nemoto, H.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1207–1214.

¹¹¹ Li, Y.-X.; Shimada, Y.; Isao, A.; Kato, A.; Jia, Y.-M.; Fleet, G. W. J.; Xiao, M.; Yu, C.-Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5151–5158.

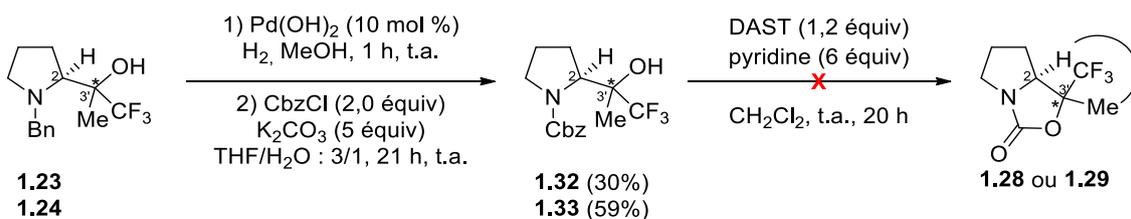


Schéma 117

Ayant les prolinols **1.23** et **1.24** en main, nous les avons soumis aux conditions d'agrandissement de cycle.

5.2.3. Agrandissement de cycle des prolinols **1.23** et **1.24**

Les conditions d'agrandissement de cycle décrites dans le paragraphe 5.1.2. (éponge à proton, Tf₂O, CH₂Cl₂ puis addition d'un nucléophile) ont été appliquées aux prolinols **1.23** et **1.24** en utilisant la *N,N*-(benzyléthyl)amine comme nucléophile (Tableau 7). La formation de l'aziridinium étant moins favorable que dans le cas des prolinols **1.4** et **1.5**, un premier test a été réalisé sur les prolinols **1.23** et **1.24**, au reflux du dichlorométhane pendant 5 h afin de former l'aziridinium intermédiaire, puis l'amine a été ajoutée au milieu réactionnel qui a été agité 15 h à t.a. (Tableau 7, entrées 1 et Tableau 8, entrée 1). Pour chaque prolinol, un seul diastéréoisomère est formé et les pipéridines **1.35a** ou **1.36a** ont été isolées avec des rendements respectifs de 42% et de 63%. Dans les deux cas, la conversion du prolinol de départ n'est pas complète, et 30% de prolinol **1.23** et 19% de prolinol **1.24** ont été récupérés.

Afin d'obtenir une conversion complète du prolinol **1.23**, d'autres conditions ont été testées. Après ajout du nucléophile, la réaction a été portée au reflux de dichlorométhane (40 °C) (Tableau 7, entrées 2, 3 et 4). Une première réaction a été réalisée sur le prolinol **1.23** au reflux du dichlorométhane pendant 1,5 h après ajout de l'amine. Dans ces conditions, la pipéridine **1.35a** a été isolée avec rendement de 64% (Tableau 7, entrée 2) et 7% de produit de départ ont été récupérés. En augmentant le temps réactionnel à 3 h après ajout de la benzyléthylamine, une conversion complète du prolinol **1.23** a été observée, et la pipéridine **1.35a** a été isolée avec 70% de rendement (Tableau 7, entrée 3). Un autre test a été réalisé sur le prolinol **1.23** en diminuant le temps de formation de l'aziridinium à 3 h (*versus* 5 h), et en augmentant le temps réactionnel après l'ajout du nucléophile à 4 h au lieu de 3 h (Tableau 7, entrée 4). Ce test a également permis d'obtenir une conversion complète du prolinol **1.23**, et la pipéridine **1.35a** a été isolée avec un rendement de 76%.

Afin d'obtenir une conversion complète en prolinol **1.24**, la réaction a été réalisée au reflux du dichlorométhane pendant 5 h pour la première étape puis 3 h après ajout du nucléophile (Tableau 8, entrée 2). Une conversion partielle de 85% a été observée, et la pipéridine **1.36a** a été isolée avec 69%

de rendement. Un autre test a été réalisé sur le prolinol **1.24** en diminuant le temps de formation de l'aziridinium à 3 h (*versus* 5 h), et en augmentant le temps réactionnel après ajout du nucléophile à 4 h au lieu de 3 h (Tableau 8, entrée 3). Ce test a permis d'obtenir une conversion de 88% du prolinol **1.24** et la pipéridine **1.36a** a été isolée avec un rendement de 86%. Il est à noter qu'aucune des conditions testées n'a permis d'obtenir une conversion complète du prolinol **1.24** contrairement à **1.23**.

Entrée	T ₁ (°C)	t ₁ (h)	T ₂ (°C)	t ₂ (h)	τ _c (%)	Rendement
1	40	5	t.a.	19	70	42%
2	40	5	40	1,5	>93	64%
3	40	5	40	3	100	70%
4	40	3	40	4	100	76%

Tableau 7

Entrée	T ₁ (°C)	t ₁ (h)	T ₂ (°C)	t ₂ (h)	τ _c (%)	Rendement
1	40	5	t.a.	19	81	63%
2	40	5	40	3	>85	69%
3	40	3	40	4	>88	86%

Tableau 8

La réaction d'agrandissement de cycle de **1.23** et **1.24** a également été réalisée en présence du cyanure de tétrabutylammonium (Schéma 118). Lorsque **1.23** et **1.24** ont été traités par le cyanure de tétrabutylammonium, les 3-cyanopipéridines **1.35b** et **1.36b** ont été isolées avec des rendements de 59% et de 55% respectivement. Si la conversion de **1.23** est complète, en revanche celle du prolinol **1.24** n'est que de 81% dans les conditions testées.

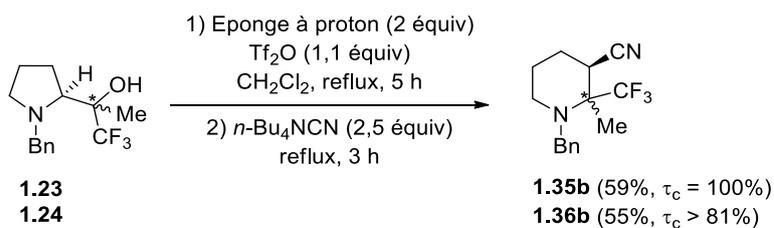


Schéma 118

Nous avons constaté que quelles que soient les conditions réactionnelles utilisées, faisant intervenir deux nucléophiles plus ou moins encombrés, une conversion complète du prolinol **1.23** peut être atteinte alors que la conversion du prolinol **1.24** reste toujours comprise entre 80% et 90%.

Les conditions d'agrandissement de cycle qui ont permis d'obtenir les pipéridines iodées **1.8** et **1.9** rapportées dans le paragraphe 5.1.2. (I₂, PPh₃, et imidazole, Schéma 101) ont été appliquées aux prolinols **1.23** et **1.24** (Schéma 119). La réaction qui se déroule en présence de triphénylphosphine, d'imidazole et d'iode n'a pas permis d'obtenir les iodopipéridines trifluorométhylées **1.37** et **1.38**, même après 25 h à température ambiante et 5 h au reflux du THF. Il semble que ces conditions réactionnelles ne permettent pas la formation de l'aziridinium intermédiaire.

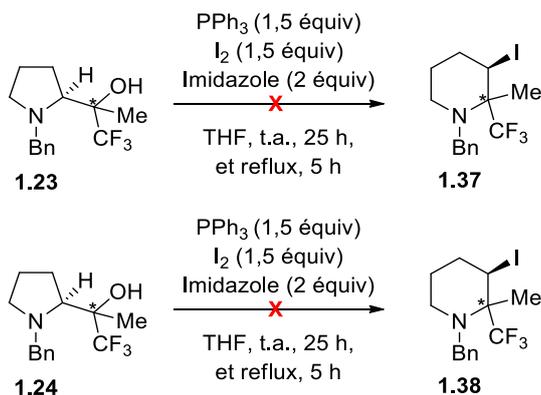


Schéma 119

6. Conclusion

La synthèse de 2-(trifluorométhyl)pipéridines substituées en C3 a été réalisée par agrandissement de cycle de prolinols trifluorométhylés. L'étude a été effectuée sur les prolinols trifluorométhylés **1.4** et **1.5** diastéréoisomères et énantio-enrichis *via* un aziridinium intermédiaire formé à l'aide d'anhydride triflique en présence d'une éponge à proton (Schéma 120).

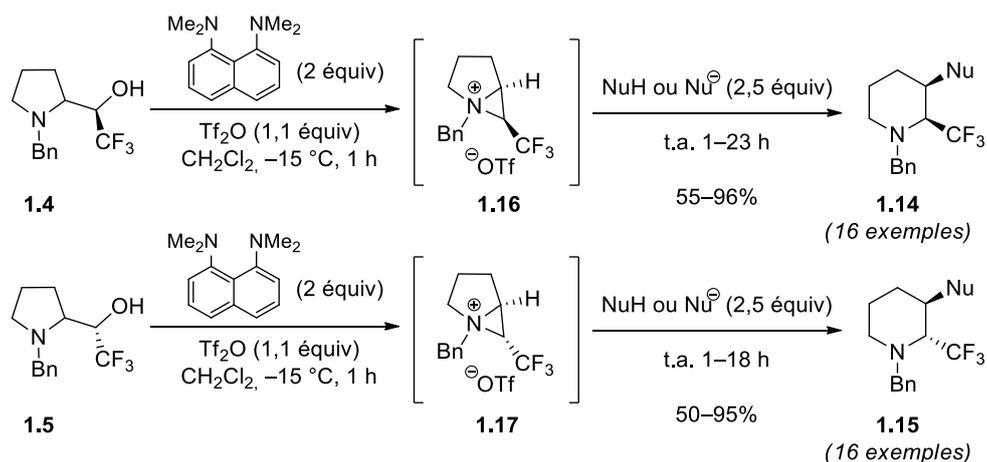


Schéma 120

La généralisation de cet agrandissement de cycle à des 3',3'-(méthyltrifluorométhyl)prolinols a également permis d'obtenir les pipéridines substituées en C3 de manière stéréospécifique avec une excellente régiosélectivité (Schéma 121). Si une conversion complète du prolinol **1.23** a pu être obtenue, celle du prolinol **1.24** n'est pas totale malgré les différentes conditions réactionnelles utilisées.

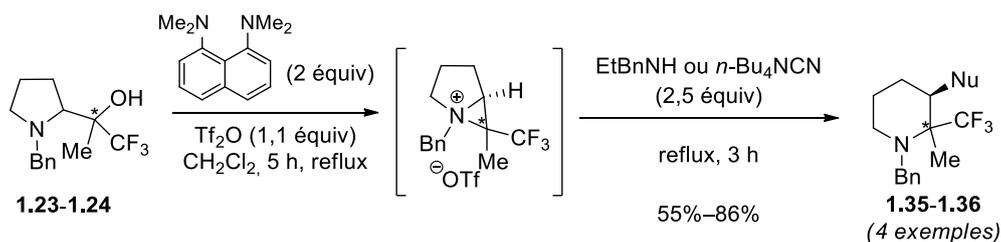


Schéma 121

Notre hypothèse selon laquelle la régiosélectivité de l'attaque d'un nucléophile sur un aziridinium bicyclique substitué par un groupement trifluorométhyle, a ainsi été confirmée. Cette méthode de synthèse de 2-(trifluorométhyl)pipéridines substituées en C3 et énantio-enrichies pourrait être également envisagée à partir de la D-proline, ce qui permettrait d'accéder aux pipéridines énantiomères, et donc à l'obtention sélective des quatre diastéréoisomères possibles des

2-(trifluorométhyl)pipéridines substituées en C3. Ces résultats ont fait l'objet d'une publication en 2015.¹¹²

Signalons qu'Alexandra Feraldi-Xypolia, qui effectue actuellement sa thèse dans notre laboratoire, a montré que la régiosélectivité d'ouverture de l'aziridinium substitué par un groupement trifluorométhyle en C2 pouvait conduire à la contraction de cycle de 3-(trifluorométhyl)pipéridines en 2-(trifluorométhyl)pyrrolidines (Schéma 122).¹¹³

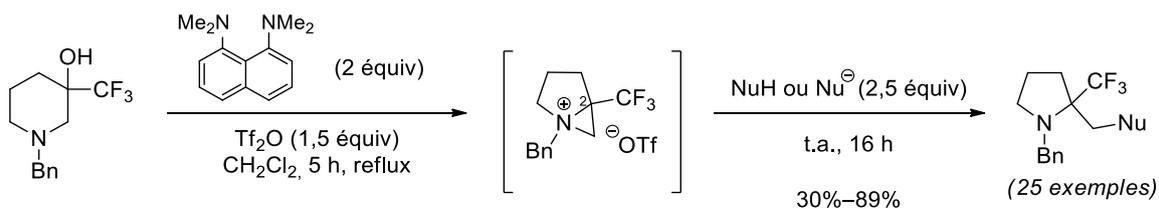


Schéma 122

L'ensemble de ces résultats sur les agrandissements et contractions de cycles indique que la position du groupement trifluorométhyle sur l'aziridinium bicyclique intermédiaire, induit la régiosélectivité de l'attaque nucléophile, et confirme clairement notre hypothèse de départ.

¹¹² Rioton, S.; Orliac, A.; Antoun, Z.; Bidault, R.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2916–2919.

¹¹³ Feraldi-Xypolia, A.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12876–12880.

CHAPITRE 1

Partie Expérimentale

General experimental methods

All reactions were run under an argon atmosphere. Without any specification, all commercially available products were used directly without any purification. CH_2Cl_2 was distilled over calcium hydride, THF and Et_2O were distilled over sodium/benzophenone before the use.

TLC was performed on Merck 60F₂₅₄ silica gel plates and visualized with UV lamp (254 nm), or by using solution of phosphomolybdic acid in ethanol followed by heating. Purifications by column chromatography were performed with Merck Geduran Si 60 silica gel (40-63 μm).

^1H NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE 400 at 400 MHz and data are reported as follows: chemical shift in ppm, with TMS as internal standard (Me_4Si , δ 0.00 ppm;) or residual pic of solvent (D_2O : 4.79 ppm), multiplicity (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet or overlap of non-equivalent resonances, integration, br = broad, app = apparent). Coupling constants J were measured in Hertz.

^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE 400 at 100 MHz and data are reported as follows: chemical shift in ppm, with the solvent as internal standard (CDCl_3 , δ 77.16 ppm;). The number of protons present on each carbon, deduced from the DEPT 135 spectrum, is designed by the following abbreviations: C = quaternary carbons, CH = tertiary carbons, CH_2 = secondary carbons, CH_3 = primary carbons. Coupling constants J were measured in Hertz.

Infrared (IR) were recorded with a Bruker TENSORTM 27 (IRFT), wave-numbers are indicated in cm^{-1} . The samples were prepared as neat films or as fine powders.

Mass spectra with electronic impact (MS-EI) were recorded from a Shimadzu GCMS-QP 2010S. High resolution mass spectra (HRMS) were performed by the Centre Regional de Microanalyse (Université Pierre et Marie Curie Paris VI).

Melting point were measured from amorphous powders using a Koffler bench or a Buchi Melting point M-560.

Optical rotations were measured with a Perkin Elmer 343 polarimeter in a 10-cm cell. The concentrations indicated are in g/100 mL.

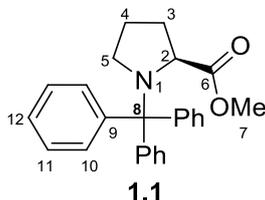
Enantiomeric excess were determined by supercritical fluid chromatography (SFC) and chiral high performance liquid chromatography (HPLC), in collaboration with the company Diverchim, using

CHIRALPAK (AD-H, AS-H or AD-3R) and CHIRALCELL (OD-H or OJ-H) as columns. MeOH, *i*PrOH and *i*PrNH₂ were used as polar eluent in SFC.

1. Experimental procedures and spectroscopic data for the preparation of starting materials 1.4 and 1.5

(S)-Methyl-*N*-tritylpyrrolidine-2-carboxylate, **1.1**¹⁰⁴

Formula: C₂₅H₂₅NO₂



Mw: 371.5 g.mol⁻¹

To a stirred suspension of L-proline (10.0 g, 86.9 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (100 mL) at 0 °C was added dropwise SOCl₂ [20.7 g (12.6 mL), 173 mmol, 2.0 equiv]. The reaction mixture was stirred at rt for 24 h. The solvent was removed under reduced pressure and the reaction residue was taken up in CH₂Cl₂ (3 times). To a suspension of the ester previously synthesized in CHCl₃ (100 mL) at 0 °C were added Et₃N [52.7 g (72.4 mL), 521 mmol, 6.0 equiv] and a solution of triphenylmethyl chloride (24.2 g, 86.9 mmol, 1.0 equiv) in CHCl₃ (40 mL). The reaction mixture was stirred for 16 h at rt. Trityl chloride (1.21 g, 4.35 mmol, 0.05 equiv) was added and the reaction mixture was stirred and after 2 h at rt a mixture of a saturated aqueous solution of NH₄Cl and NH₃ (28% in water) (2:1) was added to the crude mixture. After separation of the phases, the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). The organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was recrystallized in Et₂O and the desired compound **1.1** was obtained as a white solid (21.2 g, 66%). The mother solution was concentrated and purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 98:2) and the desired compound **1.1** was also obtained (3.00 g, 9%). The product **1.1** was obtained as a solid (24.2 g, 65.1 mmol, 75%).

Mp: 121 °C

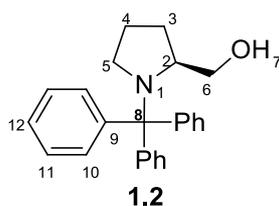
[α]_D²⁰ –38 (c 1.2, CHCl₃)

IR (neat): 2970, 2875, 1734, 1594, 1488, 1446, 1281, 1163, 902 cm⁻¹

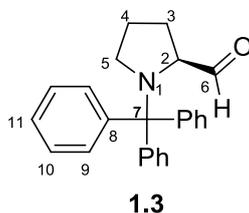
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.60–7.54 (m, 6H, H₁₀ or H₁₁), 7.28–7.21 (m, 6H, H₁₀ or H₁₁), 7.18–7.12 (m, 3H, H₁₂), 3.90 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H, H₂), 3.68 (s, 3H, H₇), 3.41 (ddd, *J* = 11.1, 7.9, 5.4 Hz, 1H, H₅), 2.84 (m, 1H, H₅), 1.65–1.45 (m, 2H, H₃ and H₄), 1.02 (ddd, *J* = 11.9, 8.5, and 8.4 Hz, 1H, H₃), 0.91 (m, 1H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 177.3 (C, C₆), 144.8 (C, 3C, C₉), 129.4 (CH, 6C, C₁₀ or C₁₁), 127.8 (CH, 6C, C₁₀ or C₁₁), 126.3 (CH, 3C, C₁₂), 77.5 (C, C₈), 62.9 (CH, C₂), 51.7 (CH₃, C₇), 50.1 (CH₂, C₅), 31.3 (CH₂, C₃), 24.4 (CH₂, C₄).

MS m/z (relative intensity): 371 (M⁺, 0.2), 294 (4), 244 (21), 243 (100), 228 (5), 215 (3), 165 (37), 115 (3), 104 (2), 91 (4), 68 (2)

(S)-(N-Tritylpyrrolidin-2-yl)methanol, 1.2¹⁰⁴**Formula:** C₂₄H₂₅NO**Mw:** 343.5 g·mol⁻¹

To a stirred suspension of LiAlH₄ (4.30 g, 113 mmol, 2.0 equiv) in THF (300 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of (S)-methyl-1-tritylpyrrolidine-2-carboxylate **1.1** (21.1 g, 56.7 mmol, 1.0 equiv) in THF (100 mL) and the reaction mixture was stirred at rt. After 4 h, the reaction medium was cooled to 0 °C and a saturated aqueous solution of sodium potassium tartrate tetrahydrate was added dropwise. After addition of Et₂O, the organic phase was separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O. The organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduce pressure to produce the desired compound **1.2** (19.4 g, 56.5 mmol, quant.) as a solid.

Mp: 139 °C**[α]_D²⁰** +42 (c 1.0, CHCl₃)**IR (neat):** 3420, 3049, 2951, 2880, 1594, 1488, 1447, 1034, 900 cm⁻¹**¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):** δ 7.60–7.53 (m, 6H, H₁₀ or H₁₁), 7.28–7.20 (m, 6H, H₁₀ or H₁₁), 7.20–7.12 (m, 3H, H₁₂), 3.63–3.51 (m, 2H, H₆), 3.47 (m, 1H, H₂), 3.18 (ddd, *J* = 12.4, 7.9 and 7.9 Hz, 1H, H₅), 2.98 (ddd, *J* = 12.5, 6.4, 3.2 Hz, 1H, H₅), 2.25 (s, H₇), 1.45–1.32 (m, 2H, H₃ and/or H₄), 0.96 (m, 1H, H₃ or H₄), 0.57 (m, 1H, H₃ or H₄).**¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ 145.2 (C, 3C, C₉), 129.7 (CH, 6C, C₁₀ or C₁₁), 127.7 (CH, 6C, C₁₀ or C₁₁), 126.3 (CH, 3C, C₁₂), 77.8 (C, C₈), 65.9 (CH₂, C₆), 61.2 (CH, C₂), 51.1 (CH₂, C₅), 29.3 (CH₂, C₃), 24.3 (CH₂, C₄)**(S)-N-Tritylpyrrolidine-2-carbaldehyde, 1.3**¹⁰⁴**Formula:** C₂₄H₂₃NO**Mw:** 341.4 g·mol⁻¹

To stirred solution of (COCl)₂ [8.29 g (5.61 mL), 65.3 mmol, 1.2 equiv] in CH₂Cl₂ (50 mL) at –78 °C was added dropwise a solution of DMSO [10.6 g (9.66 mL), 136 mmol, 2.5 equiv] in CH₂Cl₂ (25 mL). After 10 min of stirring, a solution of (S)-(1-tritylpyrrolidin-2-yl)methanol **1.2** (18.7 g, 54.4 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (38 mL) was added. After 2 h of stirring, Et₃N [22.0 g (30.3 mL), 217 mmol, 4.0 equiv] was added and the mixture was stirred at –78 °C. After 1.5 h, a mixture of a saturated aqueous solution of NH₄Cl and a aqueous solution of NH₃ (28% in water) (2:1) was added and the organic layer was extracted with

CH₂Cl₂ (2 times), dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 95:5) and the desired compound **1.3** was obtained (13.2 g, 38.7 mmol, 71%) as a solid.

Mp: 149 °C

[α]_D²⁰ –11 (c 1.1, CHCl₃)

IR (neat): 2975, 2880, 1731, 1595, 1488, 1446, 902 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.78 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H₆), 7.51–7.46 (m, 6H, H₉ or H₁₀), 7.23–7.16 (m, 6H, H₉ or H₁₀), 7.15–7.07 (m, 3H, H₁₁), 3.68 (ddd, *J* = 9.1, 3.2 and 3.2 Hz, 1H, H₂), 3.21 (ddd, *J* = 11.7, 7.5 and 6.7 Hz, 1H, H₅), 2.84 (ddd, *J* = 11.7, 7.7 and 5.8 Hz, 1H, H₅), 1.53 (m, 1H, H₃), 1.35 (m, 1H, H₄), 1.05 (dddd, *J* = 12.7, 9.0, 9.0 and 7.6 Hz, 1H, H₃), 0.72 (m, 1H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 204.6 (C, C₆), 144.5 (C, 3C, C₈), 129.6 (CH, 6C, C₉ ou C₁₀), 127.9 (CH, 6C, C₉ ou C₁₀), 126.5 (CH, 3C, C₁₁), 77.0 (C, C₇), 68.6 (CH, C₂), 50.7 (CH₂, C₅), 28.2 (CH₂, C₃), 24.4 (CH₂, C₄).

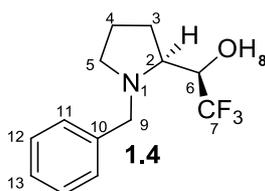
MS m/z (relative intensity): 312 (M⁺ - CHO, 1.4), 243 (100), 228 (1), 215 (4), 165 (46), 115 (4), 91 (4)

(S)-N-Benzyl-2-[(R)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine 1.4 and (S)-N-benzyl-2-[(S)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine, 1.5¹⁰⁶

To a stirred solution of (*S*)-*N*-tritylpyrrolidine-2-carbaldehyde **1.3** (13.1 g, 38.4 mmol, 1.0 equiv) in THF (140 mL) at –78 °C were successively added CsF (30.7 g, 202 mmol, 5.3 equiv) and TMSCF₃ [8.19 g (8.62 mL), 57.6 mmol, 1.5 equiv]. The resulting mixture was stirred at rt and after 24 h EtOH was added (300 mL). The mixture was stirred at rt and after 1 h, water (220 mL) was added. The organic layer was extracted with EtOAc, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. To a solution of the crude mixture in MeOH (180 mL), was added an aqueous solution of HCl 3N (18.6 mL, 55.7 mmol, 1.5 equiv) at rt and the solution was stirred for 1.5 h. The crude mixture was then concentrated under reduced pressure and the resulting crude product was engaged in the next step. The crude product was diluted with CH₂Cl₂ (175 mL), and the solution was cooled to 0 °C and Et₃N (23.3 g, 230 mmol, 6.0 equiv) and BnBr (16.4 g, 96.0 mmol, 2.5 equiv) were added. The mixture was refluxed for 3.5 h and quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The organic layer was extracted with CH₂Cl₂, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel twice with PE/EtOAc = 98:2, 90:10 and then with PE/Et₂O = 80:20. Product **1.4** (2.30 g, 8.87 mmol, 23%) was isolated, as well as its diastereoisomer **1.5** (3.00 g, 11.6 mmol, 30%).

Compound 1.4:

Formula: C₁₃H₁₆F₃NO



Mw: 259.3 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ –10 (c 1.2, CHCl₃)

IR (neat): 3031, 2968, 2820, 1454, 1278, 1160, 1134, 1072 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.35–7.22 (m, 5H, H_{Ar}), 5.17 (s br, H₈), 4.01 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H₉), 3.63–3.51 (m, 2H, H₆ and H₉), 3.26 (m, 1H, H₂), 2.90 (m, 1H, H₅), 2.49 (m, 1H, H₅), 2.13 (m, 1H, H₃), 1.82–1.61 (m, 3H, H₃ and H₄).

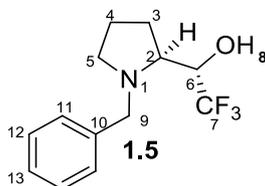
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.7 (C, C₁₀), 128.9 (CH, 2C, C₁₁ or C₁₂), 128.6 (CH, 2C, C₁₁ or C₁₂), 127.5 (CH, C₁₃), 125.4 (C, q, *J* = 282.5 Hz, C₇), 72.2 (CH, q, *J* = 29.6 Hz, C₆), 61.4 (CH, q, *J* = 1.8 Hz, C₂), 60.6 (CH₂, C₉), 54.4 (CH₂, C₅), 32.8 (CH₂, C₃), 24.8 (CH₂, C₄).

MS m/z (relative intensity): 258 (M⁺ - H, 0.1), 190 (2), 161 (6), 160 (46), 130 (1), 104 (2), 91 (100), 70 (9), 65 (11), 51 (2)

ee > 99% (HPLC : AD-H, Pressure = 69 bar, Hex/EtOH = 95:5, Flow rate = 1 mL/min, UV = 210 nm, t_R = 3.58 min and t_R = 4.72 min)

Compound 1.5:

Formula: C₁₃H₁₆F₃NO



Mw: 259.3 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ –61 (c 1.0, CHCl₃)

IR (neat): 2970, 2816, 1454, 1272, 1163, 1121, 754, 700, 683 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.36–7.22 (m, 5H, H_{Ar}), 4.08 (qd, *J* = 7.7, 2.6 Hz, 1H, H₆), 3.93 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H₉), 3.70 (s br, H₈), 3.42 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H₉), 2.99 (ddd, *J* = 9.8, 6.8, 3.4 Hz, 1H, H₅), 2.90 (ddd, *J* = 8.9, 7.1 and 2.5 Hz, 1H, H₂), 2.32 (ddd, *J* = 9.3, 9.3 and 7.4 Hz, 1H, H₅), 2.07 (m, 1H, H₃), 1.88–1.59 (m, 3H, H₃ and H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.2 (C, C₁₀), 128.9 (CH, 2C, C₁₁ or C₁₂), 128.6 (CH, 2C, C₁₁ or C₁₂), 127.5 (CH, C₁₃), 125.0 (C, q, *J* = 281.1 Hz, C₇), 68.3 (CH, q, *J* = 29.6 Hz, C₆), 62.8 (CH, br q, *J* = 1.4 Hz, C₂), 58.3 (CH₂, C₉), 53.8 (CH₂, C₅), 24.1 (CH₂, q, *J* = 1.7 Hz, C₃), 23.4 (CH₂, C₄).

MS m/z (relative intensity): 190 (M⁺ - CF₃, 0.2), 182 (0.5), 160 (49), 92 (8), 91 (100), 80 (2), 70 (3), 65 (11), 51 (2)

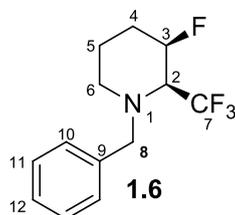
ee > 99% (SFC : OD-H, Pressure = 167 bar, CO₂/(*i*PrOH + 0.1% *i*PrNH₂) = 97:3, Flow rate = 2.5 mL/min, UV = 210 nm, t_R = 2.41 min and t_R = 2.87 min)

2. Experimental procedures and spectroscopic data for products

1.6, 1.7, 1.8 and 1.9

(2*S*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-fluoro-2-(trifluoromethyl)piperidine, 1.6

Formula: C₁₃H₁₅F₄N



Mw: 261.3 g.mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*R*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.4** (50.0 mg, 0,190 mmol, 1.0 equiv) in THF (2 mL) at 0 °C was added DAST (35 μL, 0,270 mmol, 1.4 equiv). The resulting mixture was stirred for 1 h at 0 °C and for 2 h at rt. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of Na₂CO₃ (5.0 mL), extracted with EtOAc (2 x 10 mL) and the combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (silica gel, PE/Et₂O = 98:2) to afford the desired compound **1.6** (45 mg, 0.171 mmol, 89%) as colorless oil.

[α]_D²⁰ -5 (c 1.1, CHCl₃)

IR(neat): 2952, 2861, 1495, 1454, 1372, 1353, 1265, 1248, 1143, 1076, 974 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.30–7.12 (m, 5H, H_{Ar}), 4.82 (dm, *J* = 46.8 Hz, 1H, H₃), 3.92 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, H₈), 3.69 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H₈), 3.38 (dq, *J* = 13.0, 8.6 and 4.5 Hz, 1H, H₂), 2.72 (t_{app}, *J* = 10.7 Hz, 1H, H₆), 2.30 (m, 1H, H₆), 1.97 (m, 1H, H₄ or H₅), 1.87–1.63 (m, 2H, H₄ and/or H₅), 1.46 (m, 1H, H₅)

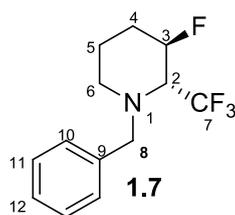
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.7 (C, C₉), 128.55 (CH, 2C, C₁₀ or C₁₁), 128.52 (CH, 2C, C₁₀ or C₁₁), 127.4 (CH, C₁₂), 126.7 (C, q, *J* = 291.2 Hz, C₇), 87.3 (CH, dq, *J* = 182.6 and 1.5 Hz, C₃), 62.6 (CH, qd, *J* = 24.5, 20.1 Hz, C₂), 59.0 (CH₂, C₈), 46.4 (CH₂, C₆), 27.1 (CH₂, d, *J* = 19.5 Hz, C₄), 21.5 (CH₂, d, *J* = 7.1 Hz, C₅)

MS m/z (relative intensity): 261 (M⁺, 5), 193 (4), 192 (26), 170 (4), 92 (11), 91 (100), 65 (11).

HRMS: calcd for C₁₃H₁₆F₄N (M+H⁺): 262.1213; Found: 262.1214

(2*R*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-fluoro-2-(trifluoromethyl)piperidine, 1.7

Formula: C₁₃H₁₅F₄N



Mw: 261.3 g.mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*S*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.5** (50.0 mg, 0,190 mmol, 1.0 equiv) in THF (2.0 mL) at 0 °C was added DAST (35 μ L, 0,270 mmol, 1.4 equiv). The resulting mixture was stirred for 1 h at 0 °C and for 2 h at rt. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of Na₂CO₃ (5.0 mL), extracted with EtOAc (2 x 10 mL) and the combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE: 100%) to afford the desired compound (41 mg, 0.155 mmol, 81%) as colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ -7 (c 1.8, CHCl₃)

IR(neat): 2956, 2847, 1454, 1365, 1309, 1252, 1205, 1180, 1121, 1077 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.33–7.15 (m, 5H, H_{Ar}), 4.85 (ddd, *J* = 45.7, 5.2 and 2.6 Hz, 1H, H₃), 3.93 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, H₈), 3.87 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, H₈), 3.51 (dq, *J* = 18.8 and 9.3 Hz, 1H, H₂), 2.86 (t_{app}, 1H, H₆), 2.62 (d_{app}, 1H, H₆), 2.02 (t_{app}, 1H, H₄), 1.96–1.61 (m, 2H, H₄ and H₅), 1.33 (m, 1H, H₅).

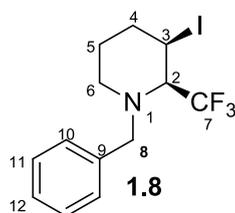
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.1 (C, C₉), 128.54 (CH, 2C, C₁₀ ou C₁₁), 128.50 (CH, 2C, C₁₀ ou C₁₁), 127.4 (CH, C₁₂), 126.1 (C, qd, *J* = 290.9, 18.4 Hz, C₇), 85.4 (CH, dq, *J* = 173.2, 1.8 Hz, C₃), 62.4 (CH, quint_{app}, *J* = 25.3 Hz, C₂), 59.6 (CH₂, C₈), 45.1 (CH₂, C₆), 26.3 (CH₂, d, *J* = 21.5 Hz, C₄), 17.4 (CH₂, C₅).

MS m/z (relative intensity): 261 (M⁺, 5), 192 (23), 170 (7), 92 (13), 91 (100), 65 (12).

HRMS: calcd for C₁₃H₁₆F₃N (M+H⁺): 262.1213; Found: 262.1216

(2*R*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-iodo-2-(trifluoromethyl)piperidine, **1.8**

Formula: C₁₃H₁₅F₃IN



Mw: 369.2 g.mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*R*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.4** (100 mg, 0,390 mmol, 1.0 equiv) in THF (2.0 mL) at rt were added PPh₃ (152 mg, 0.580 mmol, 1.5 equiv), imidazole (52.0 mg, 0.770 mmol, 2.0 equiv) and then I₂ (147 mg, 0.580 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 6 h, then dissolved in CHCl₃, washed with water and brine. The combined extracts were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (silica gel, PE/Et₂O + 0.5 % Et₃N = 95:5) to afford the desired compound **1.8** (99 mg, 0.268 mmol, 69%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ -1 (c 1.3, CHCl₃)

IR(neat): 2928, 2846, 1454, 1264, 1247, 1157, 1135, 1110 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.30–7.15 (m, 5H, H_{Ar}), 4.47 (m, 1H, H₃), 3.94 (dd, *J* = 13.9 and 1.3 Hz, 1H, H₈), 3.61 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H₈), 3.08 (qd, *J* = 8.5 and 3.9 Hz, 1H, H₂), 2.80 (m, 1H, H₆), 2.42–2.20 (m, 2H, H₄ and H₆), 2.03 (m, 1H, H₄), 1.69–1.59 (m, 2H, H₅)

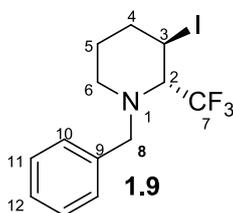
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.9 (C, C₉), 128.6 (CH, 2C, C₁₀ or C₁₁), 128.4 (CH, 2C, C₁₀ or C₁₁), 127.4 (CH, C₁₂), 126.3 (C, q, *J* = 290.8 Hz, C₇), 65.7 (CH, q, *J* = 25.1 Hz, C₂), 59.3 (CH₂, q, *J* = 2.3 Hz, C₈), 47.3 (CH₂, C₆), 34.3 (CH₂, C₄), 25.9 (CH₂, C₅), 21.5 (CH₂, C₃).

MS m/z (relative intensity): 369 (M⁺, 1), 300 (2), 242 (20), 160 (3), 92 (9), 91 (100), 65 (11).

HRMS: calcd for C₁₃H₁₆F₃IN (M+H⁺): 370.0274; Found: 370.0273

(2*S*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-iodo-2-(trifluoromethyl)piperidine, **1.9**

Formula: C₁₃H₁₅F₃IN



Mw: 369.2 g·mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*S*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.5** (90.0 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv) in THF (2.0 mL) at rt were added successively PPh₃ (137 mg, 0.52 mmol, 1.5 equiv), imidazole (47.0 mg, 0.69 mmol, 2.0 equiv) and then I₂ (132 mg, 0.52 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 6 h, then dissolved in CHCl₃, washed with water and brine. The combined extracts were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/Et₂O = 95:5) to afford the desired compound **1.9** (110 mg, 0.30 mmol, 86%) as a colorless oil.

[α]_D²⁰ –58 (c 2.4, CHCl₃)

IR(neat): 2930, 2854, 1445, 1373, 1238, 1167, 1134, 1114, 699 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.52–7.45 (m, 2H, H₁₀ or H₁₁), 7.38–7.30 (m, 2H, H₁₀ or H₁₁), 7.27 (m, 1H, H₁₂), 4.86 (m, 1H, H₃), 3.96 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, H₈), 3.89 (dd_{app}, *J* = 14.2, 1.8 Hz, 1H, H₈), 3.48 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₂), 2.81 (m, 1H, H₆), 2.63 (m, 1H, H₆), 2.08 (m, 1H, H₅), 1.97 (m, 1H, H₄), 1.81 (m, 1H, H₄), 1.50 (m, 1H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.1 (C, C₉), 128.6 (CH, 2C, C₁₀ or C₁₁), 128.4 (CH, 2C, C₁₀ or C₁₁), 127.4 (CH, C₁₂), 125.6 (C, q, *J* = 297.8 Hz, C₇), 66.7 (CH, q, *J* = 24.3 Hz, C₂), 59.8 (CH₂, C₈), 44.8 (CH₂, C₆), 30.4 (CH₂, C₄), 24.2 (CH, C₃), 21.3 (CH₂, C₅).

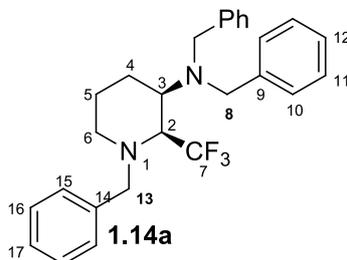
MS m/z (relative intensity): 369 (M⁺, 3), 301 (4), 300 (27), 174 (6), 173 (47), 172 (7) 96 (6), 92 (10), 91 (100), 89 (5), 65 (18), 55 (5).

HRMS: calcd for C₁₃H₁₆F₃IN (M+H⁺): 370.0274; Found: 370.0274

3. Experimental procedures and spectroscopic data for products 1.14a–e and 1.15a–e.

(2*S*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-(*N,N*-dibenzyl)amino-2-(trifluoromethyl)piperidine, 1.14a

Formula: C₂₇H₂₉F₃N₂



Mw: 438.5 g·mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*R*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.4** (142 mg, 0.548 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (234 mg, 1.10 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (5.8 mL) at –15 °C under Ar atmosphere was added Tf₂O [169 mg (100 μL), 0.602 mmol, 1.1 equiv]. After 40 min of stirring, dibenzylamine [274 mg (0.269 mL), 1.39 mmol, 2.5 equiv] was added to the reaction mixture and the reaction was stirred at –15 °C. After 2 h, the reaction mixture was diluted with water (20 mL), extracted with CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) and the combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 98:2) to afford the desired compound **1.14a** as a white solid (158.3 mg, 0.361 mmol, 66%).

Mp: 84 °C

[α]_D²⁰ –26 (c 1.1, CHCl₃)

IR(neat): 2942, 2837, 1453, 1236, 1131, 1100, 1055, 968 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.35–7.19 (m, 13H, H_{Ar}), 7.12–7.06 (m, 2H, H₁₂), 3.78 (d_{app}, *J* = 14.0 Hz, 3H, H₈ and/or H₁₃), 3.72 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, H₈ or H₁₃), 3.65 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H, H₈ and/or H₁₃), 3.35–3.21 (m, 2H, H₂ and H₃), 2.79 (m, 1H, H₆), 2.50 (d_{app}, *J* = 12.3 Hz, 1H, H₆), 2.01–1.82 (m, 2H, H₄), 1.71–1.54 (m, 2H, H₅).

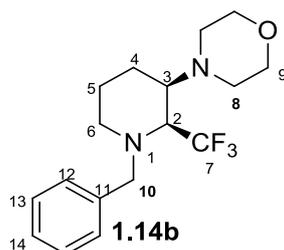
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 140.4 (C, 2C, C₉), 139.5 (C, C₁₄), 128.9 (C, q, *J* = 293.6 Hz, C₇), 128.7 (CH, 4C, C_{Ar}), 128.4 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.3 (CH, 6C, C_{Ar}), 127.1 (CH, C₁₇), 126.9 (CH, 2C, C₁₂), 60.7 (CH, q, *J* = 22.9 Hz, C₂), 60.0 (CH₂, C₁₃), 58.3 (CH, C₃), 55.1 (CH₂, 2C, C₈), 45.9 (CH₂, C₆), 25.0 (CH₂, C₅), 23.3 (CH₂, C₄).

MS m/z (relative intensity): 347 (M⁺-Bn⁺, 8), 237 (12), 236 (60), 181 (3), 132 (4), 105 (3), 91 (100), 65 (6)

HRMS: calcd for C₂₇H₃₀F₃N₂ (M+H⁺): 439.2356; Found: 439.2359

(2*S*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-morpholino-2-(trifluoromethyl)piperidine, 1.14b

Formula: C₁₇H₂₃F₃N₂O



Mw: 328.4 g.mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*R*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.4** (96.9 mg, 0.374 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (180 mg, 0.841 mmol, 2.3 equiv) in CH₂Cl₂ (12 mL) at -15 °C was added Tf₂O [137 mg (81 μL), 0.486 mmol, 1.3 equiv]. After 1.5 h of stirring, morpholine [89.5 mg (90 μL), 1.03 mmol, 2.8 equiv] was added and the reaction mixture was stirred at -15 °C to rt for 4 h. The reaction mixture was diluted with water (15 mL), extracted with CH₂Cl₂ (twice) and the combined organic phases were then dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 90:10) to afford the desired compound **1.14b** (117.9 mg, 0.359 mmol, 96%) as a solid.

Mp: 56 °C

[α]_D²⁰ -8.1 (*c* 1.0, CHCl₃)

IR(neat): 2965, 2814, 1454, 1309, 1279, 1242, 1222, 1120, 1063, 1009, 974, 887 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.35–7.22 (m, 5H, H_{Ar}), 3.93 (t_{app}, *J* = 14.7 Hz, 2H, H₁₀), 3.73–3.63 (m, 4H, H₉), 3.57 (qd, *J* = 9.3, 5.0 Hz, 1H, H₂), 2.77–2.65 (m, 2H, H₃ and/or H₆), 2.61–2.45 (m, 5H, H₃ or H₆ and H₈), 1.88 (m, 1H, H₄ or H₅), 1.77–1.53 (m, 3H, H₄ and H₅).

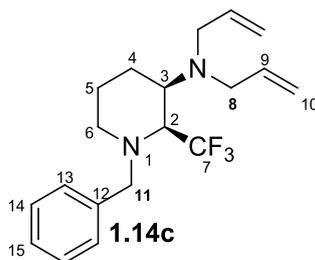
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.8 (C, C₁₁), 128.6 (C, q, *J* = 296.2 Hz, C₇), 128.5 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.1 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 127.2 (CH, C₁₄), 67.4 (CH₂, 2C, C₉), 63.3 (CH, C₃), 60.7 (CH, q, *J* = 21.6 Hz, C₂), 60.5 (CH₂, q, *J* = 2.2 Hz, C₁₀), 51.1 (CH₂, 2C, C₈), 44.7 (CH₂, C₆), 24.4 (CH₂, C₅), 22.9 (CH₂, C₄).

MS m/z (relative intensity): 328 (M⁺, 1.2), 152 (7), 140 (6), 126 (100), 91 (33), 55 (10)

HRMS: calcd for C₁₇H₂₄F₃N₂O (M+H⁺): 329.1835; Found: 329.1834

(2*S*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-(*N,N*-diallyl)amino-2-(trifluoromethyl)piperidine, 1.14c

Formula: C₁₉H₂₅F₃N₂



Mw: 338.4 g.mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*R*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.4** (125 mg, 0.483 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (207 mg, 0.967 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL) at –15 °C was added Tf₂O [150 mg (88 μL), 0.532 mmol, 1.1 equiv]. After 30 min of stirring, diallylamine [117 mg (149 μL), 1.21 mmol, 2.5 equiv] was added and the reaction mixture was stirred at –15 °C to rt. After 2 h, the reaction mixture was diluted with water (20 mL), extracted with CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) and the combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 99:1) to afford the desired compound **1.14c** (130.5 mg, 0.386 mmol, 80%) as a colorless oil.

[α]_D²⁰ –20 (c 1.0, CHCl₃)

IR(neat): 2929, 2835, 1642, 1453, 1371, 1353, 1237, 1136, 1113, 1059 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.34–7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 5.79 (ddt, *J* = 16.5, 10.1, 6.3 Hz, 2H, H₉), 5.18–5.01 (m, 4H, H₁₀), 3.88 (t_{app}, *J* = 14.3 Hz, 2H, H₁₁), 3.39 (qd, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H, H₂), 3.29–3.12 (m, 5H, H₃ and H₈), 2.75 (m, 1H, H₆), 2.51 (m, 1H, H₆), 1.93–1.73 (m, 2H, H₄), 1.73–1.53 (m, 2H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.8 (C, C₁₂), 136.9 (CH, 2C, C₉), 128.9 (C, q, *J* = 295.2 Hz, C₇), 128.4 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.3 (CH, 2C, C_{Ar}), 127.2 (CH, C₁₅), 116.8 (CH₂, 2C, C₁₀), 61.3 (CH, q, *J* = 21.7 Hz, C₂), 60.2 (CH₂, q, *J* = 2.0 Hz, C₁₁), 59.0 (CH, C₃), 53.2 (CH₂, 2C, C₈), 45.3 (CH₂, C₆), 25.0 (CH₂, C₅), 23.6 (CH₂, C₄).

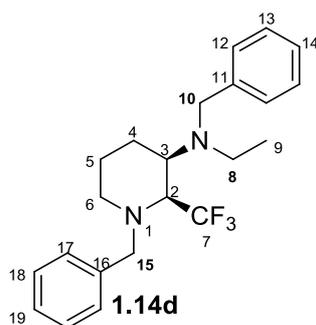
MS *m/z* (relative intensity): 338 (M⁺, 0.8), 297 (2), 241 (6), 136 (100), 91 (42), 81 (5)

HRMS: calcd for C₁₉H₂₆F₃N₂ (M+H⁺): 339.2043; Found 339.2045

(2*S*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-(*N*-benzyl-*N*-ethyl)amino-2-(trifluoromethyl)piperidine, **1.14d**

Formula: C₂₂H₂₇F₃N₂

Mw: 376.5 g.mol⁻¹



To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*R*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.4** (142 mg, 0.548 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (235 mg, 1.1 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ at –15 °C was added Tf₂O [170 mg (100 μL), 0.602 mmol, 1.1 equiv]. After 1 h stirring, *N*-ethyl-*N*-benzylamine [185 mg (206 μL), 1.37 mmol, 2.5 equiv] was added and the reaction mixture was stirred at –15 °C to rt. After 2.5 h, the reaction mixture was diluted with water (20 mL), extracted with CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) and the combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The

crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 98:2) to afford the desired compound **1.14d** (192.6 mg, 0.512 mmol, 93%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –24 (c 1.0, CHCl₃)

IR(neat): 2965, 2832, 1494, 1453, 1372, 1239, 1112, 1060, 987 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.39–7.17 (m, 10H, H_{Ar}), 3.89 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, H₁₀ or H₁₅), 3.84 (dd_{app}, *J* = 14.5, 1.3 Hz, 1H, H₁₀ or H₁₅), 3.77 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, H₁₀ or H₁₅), 3.70 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, H₁₀ or H₁₅), 3.39 (qd, *J* = 9.7, 4.8 Hz, 1H, H₂), 3.24 (m, 1H, H₃), 2.75 (m, 1H, H₆), 2.62 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₈), 2.51 (m, 1H, H₆), 1.97–1.77 (m, 2H, H₄), 1.73–1.55 (m, 2H, H₅), 0.96 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₉).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 141.3 (C, C₁₁ ou C₁₆), 139.8 (C, C₁₁ ou C₁₆), 128.9 (C, q, *J* = 295.1 Hz, C₇), 128.4 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.34 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.26 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.2 (CH, 2C, C_{Ar}), 127.1 (CH, C₁₄ ou C₁₉), 126.7 (CH, C₁₄ ou C₁₉), 61.4 (CH, q, *J* = 22.2 Hz, C₂), 60.2 (CH₂, q, *J* = 2.0 Hz, C₁₀ or C₁₅), 59.6 (CH, C₃), 54.2 (CH₂, C₁₀ or C₁₅), 45.3 (CH₂, C₆), 44.3 (CH₂, C₈), 25.2 (CH₂, C₅), 23.7 (CH₂, C₄), 12.6 (CH₃, C₉).

MS *m/z* (relative intensity): 376 (M⁺, 1.3), 285 (3), 242 (1), 175 (11), 174 (85), 160 (3), 92 (8), 91 (100), 65 (7), 56 (6)

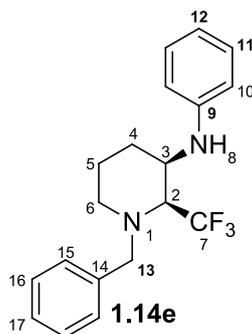
HRMS: calcd for C₂₂H₂₈F₃N₂ (M+H⁺): 377.2199; Found: 377.2206

ee > 99% (SFC : OD-H, Pressure = 168 bar, CO₂/(*i*PrOH + 0.1% *i*PrNH₂) = 99:1, Flow rate = 2.5 mL/min, UV = 210 nm, t_R = 4.54 min and t_R = 5.24 min)

(2*S*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-(*N*-phenyl)amino-2-(trifluoromethyl)piperidine, **1.14e**

Formula: C₁₉H₂₁F₃N₂

Mw: 334.4 g.mol⁻¹



To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*R*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.4** (73.1 mg, 0.282 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (120 mg, 0.561 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (5.8 mL) at –15 °C was added Tf₂O [88.3 mg (52 μL), 0.313 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at –15 °C. After 1.5 h, aniline [66.4 mg (65 μL), 0.713 mmol, 2.5 equiv] was added and the reaction mixture was stirred for 2.5 h at rt. The reaction mixture was diluted with water, extracted with CH₂Cl₂ (twice) and the combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 90:10) to afford the desired compound **1.14e** (90.2 mg, 0.270 mmol, 96%) as a solid.

Mp: 46 °C

[α]_D²⁰ –47 (c 0.4, CHCl₃)

IR(neat): 3383, 2941, 2815, 1604, 1503, 1433, 1373, 1351, 1255, 1164, 1109, 1094, 1059, 1030, 984 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.39–7.23 (m, 5H, H₁₅, H₁₆ and H₁₇), 7.15 (dd, J = 7.6 and 7.6 Hz, 2H, H₁₀), 6.68 (td, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H, H₁₂), 6.58 (d_{app}, J = 8.5 Hz, 2H, H₁₁), 4.03 (d, J = 13.7 Hz, 1H, H₁₃), 3.98 (s br, 1H, H₃), 3.65 (d, J = 13.8 Hz, 1H, H₁₃), 3.48 (qd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H, H₂), 2.83 (m, 1H, H₆), 2.37 (m, 1H, H₆), 1.88 (m, 1H, H₄), 1.80–1.38 (m, 3H, H₄ and H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 146.4 (C, C₉), 139.2 (C₁₄), 129.5 (CH, 2C, C₁₁), 128.55 (CH, 2C, C₁₅ or C₁₆), 128.49 (CH, 2C, C₁₅ or C₁₆), 127.43 (C, q, J = 291.9 Hz, C₇), 127.38 (CH, C₁₇), 117.6 (CH, C₁₂), 113.1 (CH, 2C, C₁₀), 62.6 (CH, q, J = 23.3 Hz, C₂), 59.6 (CH₂, q, J = 1.9 Hz, C₁₃), 50.1 (CH, C₃), 47.6 (CH₂, C₆), 27.0 (CH₂, C₄), 23.1 (CH₂, C₅).

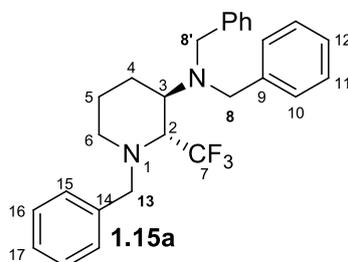
MS m/z (relative intensity): 334 (M⁺, 6), 241 (2), 202 (17), 173 (5), 146 (13), 132 (26), 119 (76), 91 (100), 77 (19), 65 (11)

HRMS: calcd for C₁₉H₂₂F₃N₂ (M+H⁺): 335.1730; Found: 335.1729

ee > 99% (SFC : AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 97:3, Flow rate = 5 mL/min, UV = 220 nm, t_R = 1.7 min and t_R = 1.9 min)

(2*R*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-(*N,N*-dibenzyl)amino-2-(trifluoromethyl)piperidine, **1.15a**

Formula: C₂₇H₂₉F₃N₂



Mw: 438.5 g.mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*S*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.5** (91.6 mg, 0.353 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (154 mg, 0.721 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (7.4 mL) at –15 °C was added Tf₂O [112 mg (67 μ L), 0.399 mmol, 1.1 equiv]. After 30 min of stirring, *N,N*-dibenzylamine [173 mg (0.17 mL), 0.88 mmol, 2.5 equiv] was added and the reaction mixture was stirred at –15 °C to rt. After 2 h, the reaction mixture was diluted with water (20 mL), extracted with CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) and the combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 95:5) to afford the desired compound **1.15a** (103.9 mg, 0.237 mmol, 67%) as a solid.

Mp: 54 °C

[α]_D²⁰ +20 (c 1.0, CHCl₃)

IR(neat): 3032, 2960, 2841, 2805, 1494, 1451, 1371, 1244, 1161, 1128, 1099, 1075, 908 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.37–7.16 (m, 15H, H_{Ar}), 3.99 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, H₁₃), 3.79 (dd, *J* = 13.6, 1.7 Hz, 1H, H₁₃), 3.73 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H, H₈ and H_{8'}), 3.62 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H, H₈ and H_{8'}), 3.46 (qd, *J* = 9.6, 2.3 Hz, 1H, H₂), 3.02 (ddd, *J* = 8.4, 6.2, 2.3 Hz, 1H, H₃), 2.76–2.63 (m, 2H, H₆), 1.91–1.63 (m, 3H, H₄ and H₅), 1.45 (m, 1H, H₅).

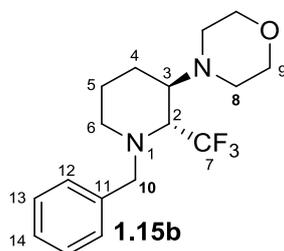
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 140.0 (C, 2C, C₉), 138.9 (C, C₁₄), 129.0 (CH, 2C, C₁₅ ou C₁₆), 128.6 (CH, 4C, C₁₀ ou C₁₁), 128.5 (CH, 2C, C₁₅ ou C₁₆), 128.3 (CH, 4C, C₁₀ ou C₁₁), 128.1 (C, q, *J* = 294.3 Hz, C₇), 127.3 (CH, C₁₇), 127.0 (CH, 2C, C₁₂), 61.5 (CH, q, *J* = 24.1 Hz, C₂), 59.4 (CH₂, C₁₃), 54.5 (CH₂, 2C, C₈), 53.5 (CH, C₃), 44.9 (CH₂, C₆), 21.0 (CH₂, C₄), 19.9 (CH₂, C₅).

MS m/z (relative intensity): 347 (M⁺–Bn[•], 9), 237 (11), 236 (62), 181 (3), 132 (4), 105 (2), 91 (100), 65 (6)

HRMS: calcd for C₂₇H₃₀F₃N₂ (M+H⁺): 439.2356; Found: 439.2352

(2*R*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-morpholino-2-(trifluoromethyl)piperidine, **1.15b**

Formula: C₁₇H₂₃F₃N₂O



Mw: 328.4 g·mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*S*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.5** (167 mg, 0.647 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (277 mg, 1.29 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL) at –15 °C was added Tf₂O [200 mg (118 μ L), 0.711 mmol, 1.1 equiv]. After 1 h of stirring, morpholine [152 mg (154 μ L), 1.75 mmol, 2.7 equiv] was added and the reaction mixture was stirred at –15 °C to rt. After 5 h, the reaction mixture was diluted with water (20 mL), extracted with CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) and the combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 90:10) to afford the desired compound **1.15b** (177.4 mg, 0.540 mmol, 84%) as a yellow transparent oil.

[α]_D²⁰ +11 (c 1.0, CHCl₃)

IR(neat): 2956, 2853, 1453, 1375, 1247, 1146, 1116, 1068, 985, 864 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.35–7.22 (m, 5H, H_{Ar}), 3.98 (d, J = 14.0 Hz, 1H, H₁₀), 3.89 (dq, J = 14.0, 1.5 Hz, 1H, H₁₀), 3.76–3.66 (m, 4H, H₉), 3.39 (qd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H, H₂), 2.81 (m, 1H, H₆), 2.72–2.62 (m, 2H, H₃ and H₆), 2.61–2.49 (m, 4H, H₈), 1.91–1.65 (m, 3H, H₄ and H₅), 1.46 (m, 1H, H₅).

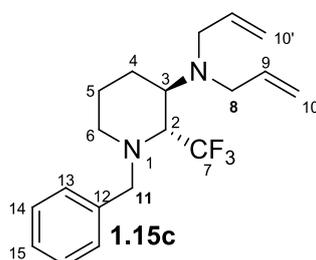
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.3 (C, C₁₁), 128.6 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.4 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 127.9 (C, q, J = 293.6 Hz, C₇), 127.3 (CH, C₁₄), 67.5 (CH₂, 2C, C₉), 60.2 (CH, q, J = 23.8 Hz, C₂), 59.3 (CH₂, C₁₀), 58.6 (CH, C₃), 50.4 (CH₂, 2C, C₈), 45.4 (CH₂, C₆), 21.1 (CH₂, C₄), 19.6 (CH₂, C₅).

MS m/z (relative intensity): 328 (M⁺, 2.5), 237 (3), 152 (10), 140 (8), 126 (100), 91 (37), 55 (8)

HRMS: calcd for C₁₇H₂₄F₃N₂O (M+H⁺): 329.1835; Found: 329.1836

(2*R*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-(*N,N*-diallyl)amino-2-(trifluoromethyl)piperidine, **1.15c**

Formula: C₁₉H₂₅F₃N₂



Mw: 338.4 g·mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*S*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.5** (148 mg, 0.572 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (245 mg, 1.14 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL) at –15 °C was added Tf₂O [177 mg (104 μ L), 0.63 mmol, 1.1 equiv]. After 30 min of stirring, diallylamine [139 mg (176 μ L), 1.43 mmol, 2.5 equiv] was added and the reaction mixture was stirred at rt for 3 h. The reaction mixture was diluted with water (20 mL), extracted with CH₂Cl₂ (2 x 15 mL) and the combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 98:2) to afford the desired compound **1.15c** (184.8 mg, 0.546 mmol, 95%).

[α]_D²⁰ +5 (c 0.3, CHCl₃)

IR(neat): 3079, 2939, 2822, 1642, 1454, 1374, 1248, 1145, 1103, 994, 917 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.38–7.19 (m, 5H, H_{Ar}), 5.85–5.69 (m, 2H, H₉), 5.16 (ddd, J = 17.2, 3.2, 1.6 Hz, 2H, H₁₀ and H_{10'}), 5.08 (dd, J = 10.2, 1.6 Hz, 2H, H₁₀ and H_{10'}), 3.96 (d, J = 13.7 Hz, 1H, H₁₁), 3.80 (dd_{app}, J = 13.7, 1.6 Hz, 1H, H₁₁), 3.32 (qd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H, H₂), 3.25–3.05 (m, 5H, H₃ and H₈), 2.76–2.60 (m, 2H, H₆), 1.82–1.56 (m, 3H, H₄ and H₅), 1.48 (m, 1H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.2 (C, C₁₂), 137.0 (CH, 2C, C₉), 128.9 (CH, 2C, C₁₃ or C₁₄), 128.4 (CH, 2C, C₁₃ or C₁₄), 128.1 (C, q, J = 293.5 Hz, C₇), 127.2 (CH, C₁₅), 116.7 (CH₂, 2C, C₁₀), 62.6 (CH, q, J = 23.7 Hz, C₂), 58.9 (CH₂, C₁₁), 54.0 (CH, C₃), 53.3 (CH₂, 2C, C₈), 45.1 (CH₂, C₆), 20.6 (CH₂, C₄ ou C₅), 19.7 (CH₂, C₄ ou C₅).

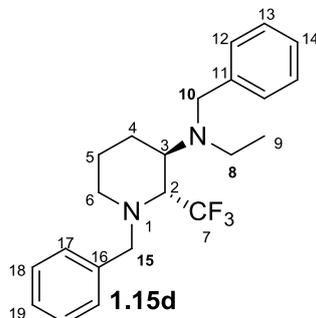
MS m/z (relative intensity): 297 ($M^{+\bullet}$ - $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2^{\bullet}$, 1.2), 241 (3), 136 (100), 91 (63), 68 (14)

HRMS: calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2$ ($M+\text{H}^+$): 339.2043; Found: 339.2041

(2*R*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-(*N*-ethyl-*N*-benzyl)amino-2-(trifluoromethyl)piperidine, 1.15d

Formula: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2$

Mw: 376.5 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$



To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*S*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.5** (149 mg, 0.577 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (247 mg, 1.15 mmol, 2.0 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL) at $-15\text{ }^\circ\text{C}$ was added Tf_2O [178 mg (105 μL), 0.634 mmol, 1.1 equiv]. After 1 h of stirring, *N*-ethyl-*N*-benzylamine [202 mg (225 μL), 1.5 mmol, 2.6 equiv] was added and the reaction mixture was stirred at $-15\text{ }^\circ\text{C}$ to rt. After 2.5 h, the reaction mixture was diluted with water (20 mL), extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) and the combined extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 98:2) to afford the desired compound **1.15d** (160.9 mg, 0.427 mmol, 74%) as a solid.

Mp: 31 $^\circ\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +11$ (c 1.2, CHCl_3)

IR(neat): 2966, 2839, 1497, 1447, 1249, 1140, 1120, 1070, 977 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.40–7.18 (m, 10H, H_{Ar}), 3.97 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, H_{10} or H_{15}), 3.80 (dq, $J = 13.7, 1.7$ Hz, 1H, H_{10} or H_{15}), 3.72 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, H_{10} or H_{15}), 3.66 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, H_{10} or H_{15}), 3.37 (qd, $J = 9.5, 2.9$ Hz, 1H, H_2), 3.09 (m, 1H, H_3), 2.76–2.62 (m, 2H, H_6), 2.62–2.45 (m, 2H, H_8), 1.83–1.65 (m, 3H, H_4 and H_5), 1.47 (m, 1H, H_5), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_9).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 141.0 (C, C_{11} or C_{16}), 139.2 (C, C_{11} or C_{16}), 128.9 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.4 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.3 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.2 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.2 (C, q, $J = 293.8$ Hz, C_7), 127.2 (CH, C_{14} or C_{19}), 126.7 (CH, C_{14} or C_{19}), 62.4 (CH, q, $J = 23.8$ Hz, C_2), 59.2 (CH_2 , C_{10} or C_{15}), 54.6 (CH, C_3), 54.4 (CH_2 , C_{10} or C_{15}), 44.9 (CH_2 , C_6), 44.5 (CH_2 , C_8), 21.0 (CH_2 , C_4), 19.8 (CH_2 , C_5), 13.8 (CH_3 , C_9).

MS m/z (relative intensity): 376 ($M^{+\bullet}$, 1.1), 285 (2), 175 (11), 174 (83), 160 (2), 92 (8), 91 (100), 65 (6), 56 (6)

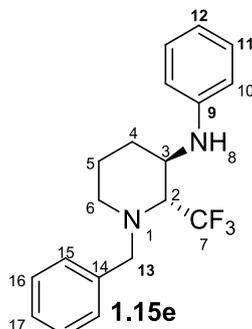
HRMS: calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2$ ($M+\text{H}^+$): 377.2199; Found: 377.2200

ee > 99% (HPLC : AD-3R, Pressure = 207 bar, MeCN/(H₂O + 5mM NH₄COOH, pH = 8 with AcOH) = 55 : 45, Flow rate = 1 mL/min, UV = 210 nm, t_R = 20.7 min and t_R = 23.5 min)

(2*S*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-(*N*-phenyl)amino-2-(trifluoromethyl)piperidine, 1.15e

Formula: C₁₉H₂₁F₃N₂

Mw: 334.4 g.mol⁻¹



To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*S*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.5** (56.5 mg, 0.218 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (95.7 mg, 0.447 mmol, 2.1 equiv) in CH₂Cl₂ (4,6 mL) at -15 °C was added Tf₂O [68.2 mg (40 μL), 0.242 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at -15 °C. After 1 h, aniline [51.1 mg (50 μL), 0.549 mmol, 2.5 equiv] was added and the reaction mixture was stirred for 2.5 h at rt. The reaction mixture was diluted with water, extracted with CH₂Cl₂ (twice) and the combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 90:10) to afford the desired compound **1.15e** (57.3 mg, 0.171 mmol, 79%) as a solid.

Mp: 82 °C

[α]_D²⁰ +35 (c 0.3, CHCl₃)

IR(neat): 3407, 3059, 2947, 2846, 1603, 1506, 1496, 1451, 1375, 1307, 1249, 1207, 1156, 1111, 1071, 992, 918 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.36–7.14 (m, 7H, H_{Ar}), 6.73 (tt, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H, H₁₂), 6.65 (m, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁₀), 4.48 (br s, H₈), 3.94 (m, 1H, H₃), 3.89 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H₁₃), 3.80 (dq, *J* = 13.9 and 1.8 Hz, 1H, H₁₃), 3.39 (q_{app}, *J* = 9.4 Hz, 1H, H₂), 2.85 (m, 1H, H₆), 2.64 (m, 1H, H₆), 1.93–1.63 (m, 3H, H₄ and H₅), 1.49 (m, 1H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 146.3 (C, C₉), 139.0 (C, C₁₄), 129.7 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.6 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.5 (CH, 2C, C_{Ar}), 127.6 (C, q, *J* = 295.2 Hz, C₇), 127.4 (CH, C₁₇), 118.2 (CH, C₁₂), 114.1 (CH, 2C, C₁₀), 62.2 (CH, q, *J* = 24.0 Hz, C₂), 59.8 (CH₂, C₁₃), 46.2 (CH, C₃), 44.9 (CH₂, C₆), 23.3 (CH₂, C₄), 19.6 (CH₂, C₅).

MS m/z (relative intensity): 334 (M⁺, 6), 241 (2), 202 (18), 173 (4), 146 (13), 132 (25), 119 (79), 91 (100), 77 (18), 65 (12)

HRMS: calcd for C₁₉H₂₂F₃N₂ (M+H⁺): 335.1730; Found: 335.1729

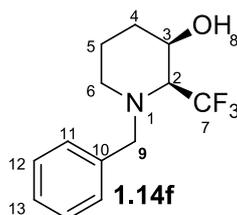
ee > 99% (SFC : OJ-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 97:3, Flow rate = 3 mL/min, UV = 220 nm, t_R = 7.7 min and t_R = 9.1 min)

4. Experimental procedures and spectroscopic data for products

1.14f–l, 1.15f–l

(2*S*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-hydroxy-2-(trifluoromethyl)piperidine, **1.14f**

Formula: C₁₃H₁₆F₃NO



Mw: 259.3 g·mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*R*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.4** (103 mg, 0.398 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (177 mg, 0.825 mmol, 2.1 equiv) in CH₂Cl₂ (12 mL) at -15 °C was added Tf₂O [0.153 g (90 μL), 0.542 mmol, 1.4 equiv]. After 1.5 h of stirring, H₂O [40.2 mg (40 μL), 2.23 mmol, 5.6 equiv] was added and the reaction mixture was stirred at -15 °C to rt. After 4 h, the reaction mixture was diluted with water (15 mL), extracted with CH₂Cl₂ (twice) and the combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 90:10) to afford the desired compound **1.14f** (81.5 mg, 0.314 mmol, 79%) as a solid.

Mp: 39 °C

[α]_D²⁰ -32 (c 0.6, CHCl₃)

IR(neat): 3276, 2958, 2931, 2854, 1495, 1453, 1439, 1372, 1351, 1239, 1189, 1136, 1120, 1061, 977 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.44–7.15 (m, 5H, H_{Ar}), 4.17 (m, 1H, H₃), 4.08 (d_{app}, *J* = 13.4 Hz, 1H, H₉), 3.44 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H₉), 3.12 (qd, *J* = 8.2, 2.9 Hz, 1H, H₂), 2.82 (m, 1H, H₆), 2.50 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H₈), 2.14 (ddd, *J* = 12.2, 8.8, 3.6 Hz, 1H, H₆), 1.88 (m, 1H, H₄), 1.76–1.57 (m, 2H, H₄ and H₅), 1.49 (m, 1H, H₅).

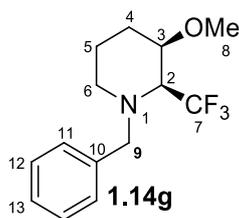
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.7 (C, C₁₀), 128.7 (CH, 2C, C₁₁ or C₁₂), 128.5 (CH, 2C, C₁₁ or C₁₂), 127.4 (CH, C₁₃), 126.3 (C, q, *J* = 287.6 Hz, C₇), 66.4 (CH, q, *J* = 23.7 Hz, C₂), 66.4 (CH, d, *J* = 2.6 Hz, C₃), 58.7 (CH₂, q, *J* = 2.2 Hz, C₉), 49.7 (CH₂, C₆), 30.3 (CH₂, C₄), 20.9 (CH₂, C₅).

MS m/z (relative intensity): 259 (M⁺, 3), 190 (29), 91 (100), 71 (12), 65 (13)

HRMS: calcd for C₁₃H₁₇F₃NO (M+H⁺): 260.1257; Found: 260.1260

(2*S*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-methoxy-2-(trifluoromethyl)piperidine, 1.14g

Formula: C₁₄H₁₈F₃NO



Mw: 273.3 g·mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*R*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.4** (102 mg, 0.396 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (170 mg, 0.796 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (11 mL) at –15 °C was added Tf₂O [136 mg (80 μL), 0.483 mmol, 1.2 equiv]. The reaction mixture was stirred at –15 °C and after 1 h, MeOH [31,7 mg (40 μL), 0,99 mmol, 2.5 equiv] was added. The reaction was stirred for 2.3 h at rt and GC/MS analysis showed that the reaction was not completed, thus 50 μL of MeOH (3.1 equiv) was added. The reaction mixture was stirred 19 h more, and traces of the starting material was still detected by GC/MS. After 1 h under reflux, a complete conversion of the starting material was observed. The reaction mixture was diluted with water (15 mL), extracted with CH₂Cl₂ (twice) and the combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 90:10) to afford the desired compound **1.14g** (68.4 mg, 0.250 mmol, 63%) as an oil.

[α]_D²⁰ +11 (c 0.4, CHCl₃)

IR(neat): 2931, 2831, 1454, 1374, 1243, 1200, 1179, 1137, 1114, 1069, 1007, 949 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.36–7.20 (m, 5H, H_A), 3.97 (dq, *J* = 14.2 and 1.7 Hz, 1H, H₉), 3.85 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, H₉), 3.64 (m, 1H, H₃), 3.56 (qd, *J* = 9.1 and 5.1 Hz, 1H, H₂), 3.40 (s, 3H, H₈), 2.72 (m, 1H, H₆), 2.42 (m, 1H, H₆), 1.90–1.74 (m, 2H, H₄), 1.69 (m, 1H, H₅), 1.56 (m, 1H, H₅).

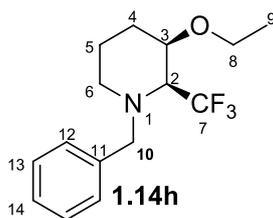
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.4 (C, C₁₀), 128.5 (CH, 2C, C₁₁ or C₁₂), 128.3 (CH, 2C, C₁₁ or C₁₂), 127.9 (C, q, *J* = 294.1 Hz, C₇), 127.3 (CH, C₁₃), 77.4 (CH, C₃), 61.3 (CH, q, *J* = 23.0 Hz, C₂), 60.0 (CH₂, q, *J* = 2.1 Hz, C₉), 57.1 (CH₃, C₈), 45.5 (CH₂, C₆), 26.1 (CH₂, q, *J* = 1.4 Hz, C₄), 23.2 (CH₂, C₅).

MS m/z (relative intensity): 273 (M⁺, 5), 204 (41), 182 (4), 152 (3), 150 (2), 91 (100), 65 (11), 55 (11)

HRMS: calcd for C₁₄H₁₉F₃NO (M+H⁺): 274.1413; Found: 274.1415

(2*S*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-ethoxy-2-(trifluoromethyl)piperidine, 1.14h

Formula: C₁₅H₂₀F₃NO



Mw: 287.3 g·mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*R*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.4** (109 mg, 0.423 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (188 mg, 0.879 mmol, 2.1 equiv) in CH₂Cl₂ (11 mL) at -15 °C was added Tf₂O [136 mg (80 μL), 0.482 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at -15 °C, and after 1 h, EtOH [49.1 mg (62 μL), 1.07 mmol, 2.5 equiv] was added and the reaction was stirred at rt. After 2.3 h, the conversion of the starting material was not complete, thus EtOH [55.3 mg (70 μL), 1.2 mmol, 2.8 equiv] was added and the reaction was stirred at rt. After 19 h, the reaction mixture was diluted with water (15 mL), extracted with CH₂Cl₂ (twice) and the combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 90:10) to afford the desired compound **1.14h** (67.2 mg, 0.234 mmol, 55%) as an oil.

[α]_D²⁰ +20 (c 0.4, CHCl₃)

IR(neat): 2930, 2859, 1454, 1373, 1242, 1193, 1141, 1106, 1067, 975 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.38–7.19 (m, 5H, H_{Ar}), 3.95 (dd_{app}, *J* = 14.4, 1.5 Hz, 1H, H₁₀), 3.89 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, H₁₀), 3.72 (m, 1H, H₃), 3.65–3.53 (m, 2H, H₂ and H₈), 3.49 (dq, *J* = 8.9, 7.0 Hz, 1H, H₈), 2.72 (m, 1H, H₆), 2.46 (m, 1H, H₆), 1.90–1.75 (m, 2H, H₄), 1.69 (m, 1H, H₅), 1.57 (m, 1H, H₅), 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₉).

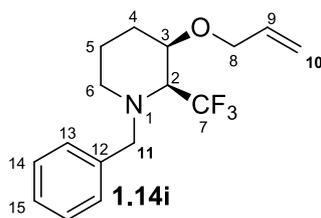
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.5 (C, C₁₁), 128.5 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.2 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.0 (C, q, *J* = 294.8 Hz, C₇), 127.2 (CH, C₁₄), 75.7 (CH, C₃), 64.7 (CH₂, C₈), 61.1 (CH, q, *J* = 22.7 Hz, C₂), 60.0 (CH₂, q, *J* = 2.0 Hz, C₁₀), 45.2 (CH₂, C₆), 26.8 (CH₂, C₄), 23.5 (CH₂, C₅), 15.4 (CH₃, C₉).

MS m/z (relative intensity): 287 (M⁺, 0.8), 243 (7), 218 (24), 160 (3), 152 (5), 120 (5), 91 (100), 71 (8), 65 (9)

HRMS: calcd for C₁₅H₂₁F₃NO (M+H⁺): 288.1570; Found: 288.1572

(2*S*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-allyloxy-2-(trifluoromethyl)piperidine, 1.14i

Formula: C₁₆H₂₀F₃NO



Mw: 299.3 g.mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*R*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.4** (103 mg, 0.4 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (180 mg, 0.844 mmol, 2.1 equiv) at $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added Tf₂O [136 mg, (80 μL), 0.482 mmol, 1.2 equiv]. The reaction mixture was stirred at $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, and after 1 h, 2-propen-1-ol [59.7 mg (70 μL), 1.03 mmol, 2.6 equiv] was added to the reaction mixture. The reaction was stirred $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ to rt and after 2.5 h, the GC/MS analysis showed that the reaction was not completed. 2-propen-1-ol [86 mg (100 μL), 1.48 mmol, 3.7 equiv] was added and the reaction mixture was stirred at rt. After 19 h, traces of starting material was still detected by GC/MS, the reaction mixture was refluxed for 45 min and the complete conversion of starting material was observed by GC/MS. The reaction mixture was diluted with water (15 mL), extracted with CH₂Cl₂ (twice) and the combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 90:10) to afford the desired compound **1.14i** (78 mg, 0.261 mmol, 65%) as an oil.

[α]_D²⁰ +9 (c 0.7, CHCl₃)

IR(neat): 2930, 2858, 1454, 1372, 1349, 1242, 1178, 1140, 1116, 996, 924 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.35–7.22 (m, 5H, H_{Ar}), 5.90 (m, 1H, H₉), 5.27 (ddd, $J = 17.2, 1.6$ and 1.6 Hz, 1H, H₁₀), 5.17 (ddd, $J = 10.4, 2.9, 1.4$ Hz, 1H, H₁₀), 4.11–3.86 (m, 4H, H₈ and H₁₁), 3.77 (m, 1H, H₃), 3.55 (qd, $J = 9.2$ and 5.2 Hz, 1H, H₂), 2.73 (m, 1H, H₆), 2.47 (m, 1H, H₆), 1.91–1.76 (m, 2H, H₄), 1.69 (m, 1H, H₅), 1.57 (m, 1H, H₅).

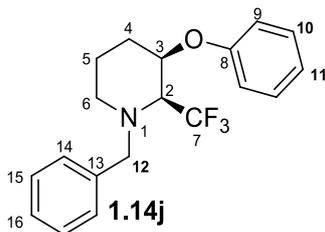
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.5 (C, C₁₂), 134.8 (CH, C₉), 128.5 (CH, 2C, C₁₃ and C₁₄), 128.3 (CH, 2C, C₁₃ and C₁₄), 128.0 (C, q, $J = 294.7$ Hz, C₇), 127.3 (CH, C₁₅), 117.2 (CH₂, C₁₀), 75.0 (CH, C₃), 70.1 (CH₂, C₈), 61.1 (CH, q, $J = 22.9$ Hz, C₂), 59.9 (CH₂, q, $J = 2.0$ Hz, C₁₁), 45.3 (CH₂, C₆), 26.5 (CH₂, C₄), 23.4 (CH₂, C₅).

MS m/z (relative intensity): 299 (M⁺, 0.3), 243 (7), 230 (8), 202 (3), 160 (4), 120 (10), 91 (100), 65 (8)

HRMS: calcd for C₁₆H₂₁F₃NO (M+H⁺): 300.1570; Found: 300.1571

(2*S*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-phenoxy-2-(trifluoromethyl)piperidine, 1.14j

Formula: C₁₉H₂₀F₃NO



Mw: 335.4 g·mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*R*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.4** (65.5 mg, 0.253 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (108 mg, 0.505 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (5.2 mL) at -15 °C was added Tf₂O [79.8 mg (47 μL), 0.283 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred for at -15 °C, and after 1.5 h, NaOPh·3H₂O [110 mg (103 μL), 0.649 mmol, 2.6 equiv] was added. The reaction mixture was stirred at rt, and after 3 h, the reaction mixture was diluted with water, extracted with CH₂Cl₂ (twice) and the combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 90:10) to afford the desired compound **1.14j** (74.9 mg, 0.223 mmol 88%) as an oil.

[α]_D²⁰ -16 (c 0.4, CHCl₃)

IR(neat): 2928, 2855, 1599, 1587, 1493, 1454, 1232, 1140, 1116, 1075, 975 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.38–7.22 (m, 7H, H_{Ar}), 7.00–6.87 (m, 3H, H_{Ar}), 4.67 (m, 1H, H₃), 3.99 (dq, *J* = 14.2, 1.6 Hz, 1H, H₁₂), 3.91 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, H₁₂), 3.66 (qd, *J* = 9.0, 4.9 Hz, 1H, H₂), 2.83 (m, 1H, H₆), 2.54 (d_{app}, *J* = 12.1 Hz, 1H, H₆), 2.13–1.93 (m, 2H, H₄), 1.80 (m, 1H, H₅), 1.67 (m, 1H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 157.3 (C, C₈), 139.2 (C, C₁₃), 129.7 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.5 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.3 (CH, 2C, C_{Ar}), 127.7 (C, q, *J* = 294.3 Hz, C₇), 127.4 (CH, C₁₆), 121.5 (CH, C₁₁), 115.9 (CH, 2C, C₉), 73.4 (CH, C₃), 61.0 (CH, q, *J* = 23.6 Hz, C₂), 59.7 (CH₂, q, *J* = 2.0 Hz, C₁₂), 45.4 (CH₂, C₆), 26.1 (CH₂, C₄), 23.2 (CH₂, C₅).

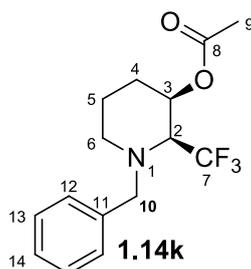
MS m/z (relative intensity): 335 (M⁺, 2.9), 266 (9), 242 (27), 173 (13), 91 (100), 77 (5), 65 (9)

HRMS: calcd for C₁₉H₂₁F₃NO (M+H⁺): 336.1570; Found: 336.1569

ee > 99% (SFC : OD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 95:5, Flow rate = 5 mL/min, UV = 220 nm, t_R = 2.0 min and t_R = 2.2 min)

(2*S*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-acetoxy-2-(trifluoromethyl)piperidine, 1.14k

Formula: C₁₅H₁₈F₃NO₂



Mw: 301.3 g·mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*R*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.4** (50 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (52 mg, 0.24 mmol, 1.25 equiv) in CH₂Cl₂ (4 mL) at -15 °C was added Tf₂O (36 μL, 0.21 mmol, 1.1 equiv). After 5 min of stirring, *n*-Bu₄NOAc (148 mg, 0.48 mmol, 2.5 equiv) was added to the reaction mixture, and the reaction was stirred at -15 °C. After 1.5 h, the reaction mixture was warmed up to rt, diluted with water (10 mL), extracted with CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) and the combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 95:5) to afford the desired compound **1.14k** (50 mg, 0.166 mmol, 86%) as a colorless oil.

[α]_D²⁰ + 10.7 (*c* 2.47, CHCl₃)

IR(neat): 2941, 2844, 1743, 1454, 1232, 1138, 1120, 1074, 1048, 1038, 978 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.34–7.11 (m, 5H, H_{Ar}), 5.04 (m, 1H, H₃), 3.87 (dd_{app}, *J* = 14.3 and 1.6 Hz, 1H, H₁₀), 3.80 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, H₁₀), 3.64 (qd, *J* = 9.3, 5.5 Hz, 1H, H₂), 2.65 (m, 1H, H₆), 2.41 (d_{app}, *J* = 12.3 Hz, 1H, H₆), 1.98 (s, 3H, H₉), 1.93–1.69 (m, 2H, H₄), 1.67–1.48 (m, 2H, H₅).

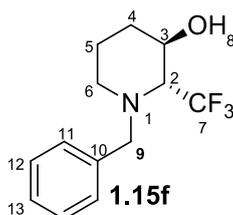
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 170.6 (C, C₈), 139.1 (C, C₁₁), 128.5 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.2 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 127.6 (C, q, *J* = 294.3 Hz, C₇), 127.3 (CH, C₁₄), 69.2 (CH, C₃), 60.7 (CH, q, *J* = 23.7 Hz, C₂), 59.7 (CH₂, q, *J* = 2.0 Hz, C₁₀), 44.5 (CH₂, C₆), 25.6 (CH₂, C₄), 23.1 (CH₂, C₅), 21.1 (CH₃, C₉).

MS m/z (relative intensity): 301 (M⁺, 2), 232 (22), 92 (9), 91 (100), 65 (9)

HRMS: calcd for C₁₅H₁₉F₃NO₂ (M+H⁺): 302.1362; Found: 302.1363

(2*R*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-hydroxy-2-(trifluoromethyl)piperidine, 1.15f⁴⁸

Formula: C₁₃H₁₆F₃NO



Mw: 259.3 g·mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*S*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.5** (114 mg, 0.443 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (189 mg, 0.886 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL) at -15 °C was added

Tf₂O [137 mg (81 μL), 0.487 mmol, 1.1 equiv]. After 1 h stirring, H₂O [39.9 mg (40 μL), 2.22 mmol, 5 equiv] was added and the reaction mixture was stirred at rt overnight (18 h). The reaction mixture was diluted with water, extracted with CH₂Cl₂ (twice), and the combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 90:10) to afford the desired compound **1.15f** (94.7 mg, 0.365 mmol, 82%) as a solid.

Mp: 35 °C

[α]_D²⁰ +18.5 (c 0.93, CHCl₃)

IR(neat): 3265, 2950, 2878, 1290, 1150, 1111, 1051, 995 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.37–7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 4.09 (d_{app}, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₃), 3.92 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, H₉), 3.83 (dd_{app}, *J* = 13.7, 1.7 Hz, 1H, H₉), 3.37 (qd, *J* = 9.5, 2.6 Hz, 1H, H₂), 2.93–2.79 (m, 2H, H₆ and H₈), 2.62 (d_{app}, *J* = 12.4 Hz, 1H, H₆), 1.90–1.72 (m, 3H, H₄ and H₅), 1.50 (m, 1H, H₅).

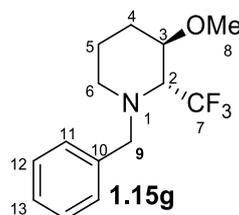
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.6 (C, C₁₀), 128.7 (CH, 2C, C₁₁ or C₁₂), 128.6 (CH, 2C, C₁₁ or C₁₂), 127.6 (CH, C₁₃), 126.9 (C, q, *J* = 294.1 Hz, C₇), 64.6 (CH, q, *J* = 24.2 Hz, C₂), 63.8 (CH, q, *J* = 1.9 Hz, C₃), 59.7 (CH₂, C₉), 45.1 (CH₂, C₆), 26.6 (CH₂, C₄), 18.9 (CH₂, C₅).

MS m/z (relative intensity): 259 (M⁺, 4), 190 (27), 168 (5), 91 (100), 71 (10), 65 (12)

HRMS: calcd for C₁₃H₁₇F₃NO (M+H⁺): 260.1257; Found: 260.1259

(2*R*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-methoxy-2-(trifluoromethyl)piperidine, **1.15g**

Formula: C₁₄H₁₈F₃NO



Mw: 273.3 g·mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*S*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.5** (77.6 mg, 0.299 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (128 mg, 0.599 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (9 mL) at –15 °C was added Tf₂O [95.4 mg (56 μL), 0.338 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at –15 °C and after 1 h, MeOH [47.5 mg (60 μL), 1.48 mmol, 5 equiv] was added. The reaction was stirred at –15 °C to rt and after 3 h, the reaction mixture was diluted with water (15 mL), extracted with CH₂Cl₂ (twice) and the combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 90:10) to afford the desired compound **1.15g** (70.7 mg, 0.259 mmol, 86%) as an oil.

[α]_D²⁰ +22 (c 0.2, CHCl₃)

IR(neat): 2932, 2826, 1454, 1374, 1270, 1251, 1170, 1117, 1088, 992 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40–7.35 (m, 2H, H₁₁ or H₁₂), 7.34–7.28 (m, 2H, H₁₁ or H₁₂), 7.24 (m, 1H, H₁₃), 3.99 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, H₉), 3.94 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, H₉), 3.56 (dd, *J* = 5.0 and 2.9 Hz, 1H, H₃), 3.40 (q_{app}, *J* = 9.7 Hz, 1H, H₂), 3.33 (s, 3H, H₈), 2.91 (m, 1H, H₆), 2.66 (m, 1H, H₆), 2.01–1.83 (m, 2H, H₄ and H₅), 1.71 (m, 1H, H₄), 1.32 (m, 1H, H₅).

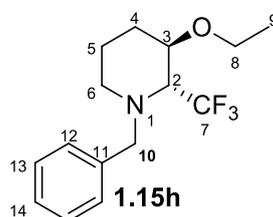
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.6 (C, C₁₀), 128.6 (CH, 2C, C₁₁ or C₁₂), 128.4 (CH, 2C, C₁₁ or C₁₂), 127.2 (CH, C₁₃), 126.9 (C, q, *J* = 291.2 Hz, C₇), 73.2 (CH, q, *J* = 1.4 Hz, C₃), 60.7 (CH, q, *J* = 24.8 Hz, C₂), 59.8 (CH₂, C₉), 56.6 (CH₃, C₈), 45.8 (CH₂, C₆), 25.0 (CH₂, C₄), 17.6 (CH₂, C₅).

MS m/z (relative intensity): 273 (M⁺, 5), 243 (1), 204 (37), 182 (3), 91 (100), 65 (11), 55 (9)

HRMS: calcd for C₁₄H₁₉F₃NO (M+H⁺): 274.1413; Found: 274.1417

(2*R*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-ethoxy-2-(trifluoromethyl)piperidine, **1.15h**

Formula: C₁₅H₂₀F₃NO



Mw: 287.3 g·mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*S*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.5** (54.1 mg, 0.209 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (92.6 mg, 0.432 mmol, 2.1 equiv) in CH₂Cl₂ (13 mL) at –15 °C was added Tf₂O [64.8 mg (38 μL), 0.23 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at –15 °C and after 1 h, EtOH [44.2 mg (56 μL), 0.96 mmol, 4.6 equiv] was added. The reaction was stirred at rt and after 4 h, the reaction mixture was diluted with water (15 mL), extracted with CH₂Cl₂ (twice) and the combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 90:10) to afford the desired compound **1.15h** (53 mg, 0.184 mmol, 88%) as an oil.

[α]_D²⁰ +19 (c 0.7, CHCl₃)

IR(neat): 2933, 2864, 1453, 1374, 1357, 1269, 1249, 1205, 1173, 1117, 1087, 994 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.38 (d_{app}, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₁₂), 7.31 (t_{app}, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₁₃), 7.24 (m, 1H, H₁₄), 3.98 (s, 2H, H₁₀), 3.66 (dd_{app}, *J* = 5.2 and 3.0 Hz, 1H, H₃), 3.52–3.31 (m, 3H, H₂ and H₈), 2.95 (t_{app}, *J* = 12.4 Hz, 1H, H₆), 2.67 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H₆), 2.04–1.86 (m, 2H, H₄ and H₅), 1.75 (m, 1H, H₄), 1.32 (m, 1H, H₅), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₉).

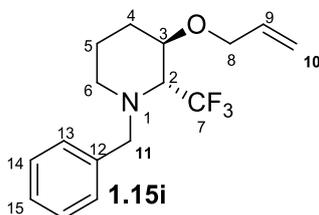
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.7 (C, C₁₁), 128.6 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.4 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 127.2 (CH, C₁₄), 126.9 (C, q, *J* = 290.7 Hz, C₇), 71.1 (CH, br q, *J* = 1.1 Hz, C₃), 64.2 (CH₂, C₈), 61.0 (CH, q, *J* = 24.9 Hz, C₂), 59.8 (CH₂, C₁₀), 46.1 (CH₂, C₆), 25.7 (CH₂, C₄), 17.6 (CH₂, C₅), 15.6 (CH₃, C₉).

MS m/z (relative intensity): 287 (M⁺, 2), 243 (7), 218 (31), 196 (1), 91 (100), 83 (1), 71 (8), 65 (11)

HRMS: calcd for C₁₅H₂₁F₃NO (M+H⁺): 288.1570; Found: 288.1572

(2*R*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-(allyloxy)-2-(trifluoromethyl)piperidine, 1.15i

Formula: C₁₆H₂₀F₃NO



Mw: 299.3 g.mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*S*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.5** (107 mg, 0.413 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (181 mg, 0.848 mmol, 2.1 equiv) in CH₂Cl₂ (9 mL) at -15 °C was added Tf₂O [129 mg (76 μL), 0.459 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at -15 °C, and after 1 h 2-propen-1-ol [118 mg (140 μL), 2.05 mmol, 5 equiv] was added. The reaction mixture was stirred at rt. After 6 h, the reaction mixture was diluted with water, extracted with CH₂Cl₂ (twice) and the combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 90:10) to afford the desired compound **1.15i** (89.4 mg, 0.299 mmol, 72%) as an oil.

[α]_D²⁰ +23 (c 0.2, CHCl₃)

IR(neat): 2934, 2857, 1453, 1374, 1358, 1307, 1249, 1205, 1173, 1117, 1080, 991, 921 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₁₃), 7.31 (t_{app}, *J* = 2.5 Hz, 2H, H₁₄), 7.24 (m, 1H, H₁₅), 5.93 (m, 1H, H₉), 5.32 (ddd, *J* = 17.2, 3.0 and 1.3 Hz, 1H, H₁₀), 5.20 (dd_{app}, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H, H₁₀), 4.02–3.93 (m, 4H, H₈ and H₁₁), 3.73 (d_{app}, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₃), 3.38 (q, *J* = 9.7 Hz, 1H, H₂), 2.95 (t_{app}, *J* = 12.4 Hz, 1H, H₆), 2.68 (d_{app}, *J* = 11.9 Hz, 1H, H₆), 2.05–1.88 (m, 2H, H₄ and H₅), 1.74 (m, 1H, H₄), 1.33 (m, 1H, H₅).

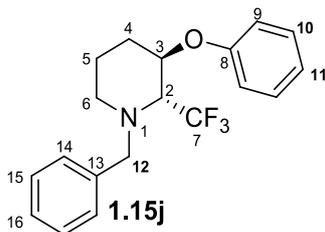
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.6 (C, C₁₂), 134.9 (CH, C₉), 128.6 (CH, 2C, C₁₃ or C₁₄), 128.4 (CH, 2C, C₁₃ or C₁₄), 127.2 (CH, C₁₅), 126.9 (C, q, *J* = 291.1 Hz, C₇), 116.8 (CH₂, C₁₀), 70.7 (CH, C₃), 69.8 (CH₂, C₈), 61.1 (CH, q, *J* = 24.9 Hz, C₂), 59.8 (CH₂, C₁₁), 46.0 (CH₂, C₆), 25.6 (CH₂, C₄), 17.6 (CH₂, C₅).

MS m/z (relative intensity): 299 (M⁺, 0.5), 243 (8), 230 (10), 160 (5), 120 (12), 91 (100), 65 (9)

HRMS: calcd for C₁₆H₂₁F₃NO (M+H⁺): 300.1570; Found: 300.1571

(2*R*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-phenoxy-2-(trifluoromethyl)piperidine, 1.15j

Formula: C₁₉H₂₀F₃NO



Mw: 335.4 g·mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*S*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.5** (62 mg, 0.239 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (103 mg, 0.483 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (5 mL) at -15 °C was added Tf₂O [76.5 mg (45 μL), 0.271 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at -15 °C. After 1 h, NaOPh·3H₂O (103 mg, 0.607 mmol, 2.5 equiv) was added and the reaction mixture was stirred at rt. After 2.5 h, the reaction mixture was diluted with water, extracted with CH₂Cl₂ (twice) and the combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 90:10) to afford the desired compound **1.15j** (75.1 mg, 0.224 mmol, 94%) as an oil.

[α]_D²⁰ +28 (c 0.5, CHCl₃)

IR(neat): 3030, 2946, 2857, 1598, 1494, 1453, 1377, 1232, 1173, 1116, 1080, 992, 975 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.36–7.16 (m, 7H, H_{Ar}), 7.01–6.91 (m, 3H, H_{Ar}), 4.70 (q_{app}, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₃), 3.99 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, H₁₂), 3.94 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, H₁₂), 3.56 (q, *J* = 9.6 Hz, 1H, H₂), 2.98 (t_{app}, *J* = 12.4 Hz, 1H, H₆), 2.73 (d_{app}, *J* = 14.0 Hz, 1H, H₆), 2.19–2.02 (m, 2H, H₄ and H₅), 1.90 (m, 1H, H₄), 1.37 (m, 1H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 156.9 (C, C₈), 139.4 (C, C₁₃), 129.9 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.5 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.3 (CH, 2C, C_{Ar}), 127.2 (CH, C₁₆), 126.8 (C, q, *J* = 291.1 Hz, C₇), 121.5 (CH, C₁₁), 115.9 (CH, 2C, C₉), 68.8 (CH, C₃), 60.8 (CH, q, *J* = 25.2 Hz, C₂), 59.9 (CH₂, C₁₂), 45.4 (CH₂, C₆), 25.4 (CH₂, C₄), 17.5 (CH₂, C₅).

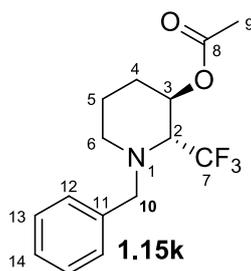
MS m/z (relative intensity): 335 (M⁺, 6), 266 (18), 242 (12), 173 (24), 91 (100), 82 (3), 77 (6), 65 (11)

HRMS: calcd for C₁₉H₂₁F₃NO (M+H⁺): 336.1570; Found: 336.1570

ee > 99% (SFC : OJ-H, Pressure = 100 bar, CO₂/MeOH = 97 : 3, Flow rate = 1 mL/min, UV = 220 nm, t_R = 12.0 min and t_R = 14.2 min)

(2*R*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-acetoxy-2-(trifluoromethyl)piperidine, 1.15k

Formula: C₁₅H₁₈F₃NO₂



Mw: 301.3 g.mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*S*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.5** (50 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (52 mg, 0.24 mmol, 1.25 equiv) in CH₂Cl₂ (4 mL) at -15 °C was added Tf₂O (36 μL, 0.21 mmol, 1.1 equiv). After 5 min of stirring, *n*-Bu₄NOAc (145 mg, 0.48 mmol, 2.5 equiv) was added and the reaction mixture was stirred at -15 °C. After 1 h, the reaction mixture was warmed up to rt, diluted with water (10 mL), extracted with CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) and the combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 95:5) to afford the desired compound **1.15k** (45 mg, 0.149 mmol, 78%) as a colorless oil.

[α]_D²⁰ + 26 (c 1.5, CHCl₃)

IR(neat): 2939, 2846, 1742, 1365, 1235, 1177, 1120, 1075, 1021, 996 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.29–7.14 (m, 5H, H_{Ar}), 5.10 (m, 1H, H₃), 3.90 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, H₁₀), 3.82 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, H₁₀), 3.33 (dq, *J* = 9.5 and 1.8 Hz, 1H, H₂), 2.87 (m, 1H, H₆), 2.60 (m, 1H, H₆), 2.05 (s, 3H, H₉), 1.90–1.71 (m, 3H, H₄ and H₅), 1.35 (m, 1H, H₅)

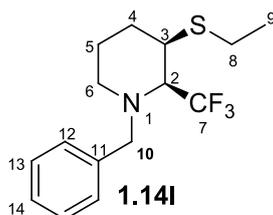
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 170.2 (C, C₈), 139.2 (C, C₁₁), 128.4 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.3 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 127.3 (CH, C₁₄), 126.6 (C, q, *J* = 292.6 Hz, C₇), 66.3 (CH, br q, *J* = 1.7 Hz, C₃), 61.5 (CH, q, *J* = 25.2 Hz, C₂), 59.4 (CH₂, C₁₀), 45.3 (CH₂, C₆), 25.2 (CH₂, C₄), 21.3 (CH₃, C₉), 18.5 (CH₂, C₅).

MS m/z (relative intensity): 241 (M⁺ - AcOH, 11), 232 (4), 92 (9), 91 (100), 65 (7)

HRMS: calcd for C₁₅H₁₉F₃NO₂ (M+H⁺): 302.1362; Found: 302.1363

(2*R*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-(ethylsulfenyl)-2-(trifluoromethyl)piperidine, 1.14l

Formula: C₁₅H₂₀F₃NS



Mw: 303.4 g.mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*R*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.4** (72.7 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (120 mg, 0.561 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (5.8 mL) at -15 °C was added

Tf₂O [88.6 mg (52 μL), 0.314 mmol, 1.1 equiv]. After 1 h stirring at –15 °C, EtSH [44.1 mg (53 μL), 0.709 mmol, 2.5 equiv] was added and the reaction mixture was stirred at rt. After 4 h, the reaction mixture was diluted with water (10 mL), extracted with CH₂Cl₂ (twice) and the combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 90:10) to afford the desired compound **1.14I** (62.2 mg, 0.205 mmol, 73%) as an oil.

[α]_D²⁰ –5.5 (c 0.2, CHCl₃)

IR(neat): 2928, 2854, 1495, 1453, 1372, 1266, 1251, 1224, 1200, 1134, 1114, 977 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.34–7.22 (m, 5H, H_{Ar}), 3.94 (dq, *J* = 14.1, 1.7 Hz, 1H, H₁₀), 3.84 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, H₁₀), 3.44 (qd, *J* = 9.2, 4.6 Hz, 1H, H₂), 3.18 (m, 1H, H₃), 2.81 (m, 1H, H₆), 2.57 (m, 2H, H₈), 2.51 (m, 1H, H₆), 1.96–1.79 (m, 2H, H₄), 1.77–1.58 (m, 2H, H₅), 1.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₉).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.4 (C, C₁₁), 128.5 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.3 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 127.8 (C, q, *J* = 294.0 Hz, C₇), 127.3 (CH, C₁₄), 63.5 (CH, q, *J* = 23.3 Hz, C₂), 59.9 (CH₂, q, *J* = 2.0 Hz, C₁₀), 45.9 (CH₂, C₆), 42.7 (CH, C₃), 27.9 (CH₂, C₄), 25.9 (CH₂, C₈), 24.8 (CH₂, C₅), 14.7 (CH₃, C₉).

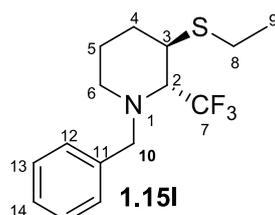
MS m/z (relative intensity): 303 (M⁺, 0.8), 243 (20), 234 (30), 202 (3), 173 (11), 152 (2), 120 (4), 91 (100), 65 (11), 55 (8)

HRMS: calcd for C₁₅H₂₁F₃NS (M+H⁺): 304.1341; Found: 304.1343

ee > 99% (SFC : OJ-H, Pressure = 80 bar, CO₂/*i*PrOH = 98:2, Flow rate = 2 mL/min, UV = 220 nm, t_R = 6.4 min and t_R = 7.4 min)

(2*S*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-(ethylsulfenyl)-2-(trifluoromethyl)piperidine, **1.15I**

Formula: C₁₅H₂₀F₃NS



Mw: 303.4 g.mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*S*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.5** (99.1 mg, 0.382 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (163 mg, 0.761 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (7.8 mL) at –15 °C was added Tf₂O [120 mg (71 μL), 0.428 mmol, 1.1 equiv]. After 1 h stirring, EtSH [59.8 mg (72 μL), 0.963 mmol, 2.5 equiv] was added and the reaction mixture was stirred at rt. After 3 h, the reaction mixture was diluted with water (10 mL), extracted with CH₂Cl₂ (twice) and the combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 90:10) to afford the desired compound **1.15I** (58 mg, 0.191 mmol, 50%) as an oil.

$[\alpha]_D^{20} +39.1$ (*c* 0.53, CHCl₃)

IR(neat): 2931, 2840, 1453, 1374, 1312, 1245, 1163, 1111, 1066, 982 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.41 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₁₂), 7.36–7.29 (m, 2H, H₁₃), 7.28–7.21 (m, 1H, H₁₄), 3.97 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, H₁₀), 3.87 (dd_{app}, *J* = 14.2, 1.3 Hz, 1H, H₁₀), 3.46 (q, *J* = 9.5 Hz, 1H, H₂), 3.22 (m, 1H, H₃), 2.82 (m, 1H, H₆), 2.62 (m, 1H, H₆), 2.56 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₈), 2.09–1.94 (m, 2H, H₄ and H₅), 1.81 (m, 1H, H₄), 1.41 (m, 1H, H₅), 1.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₉).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.5 (C, C₁₁), 128.44 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.39 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 127.6 (C, q, *J* = 296.2 Hz, C₇), 127.2 (CH, C₁₄), 63.7 (CH, q, *J* = 24.1 Hz, C₂), 60.0 (CH₂, br q, *J* = 0.9 Hz, C₁₀), 45.2 (CH₂, C₆), 40.5 (CH, C₃), 26.8 (CH₂, C₈), 25.7 (CH₂, C₄), 20.0 (CH₂, C₅), 14.9 (CH₃, C₉).

MS m/z (relative intensity): 303 (M⁺, 4), 243 (18), 234 (38), 173 (17), 120 (5), 91 (100), 65 (11), 55 (6)

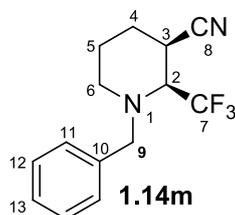
HRMS: calcd for C₁₅H₂₁F₃NS (M+H⁺): 304.1341; Found: 304.1343

5. Experimental procedures and spectroscopic data for products

1.14m, 1.14o, 1.15m and 1.15o

(2*S*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-cyano-2-(trifluoromethyl)piperidine, 1.14m

Formula: C₁₄H₁₅F₃N₂



Mw: 268.3 g.mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*R*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.4** (36.7 mg, 0.142 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (61 mg, 0.285 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (3 mL) at –15 °C was added Tf₂O [44.3 mg (26 μ L), 0.157 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at –15 °C, and after 1 h, a solution of *n*-Bu₄NCN 0.641N in CH₂Cl₂ (0.561 mL, 0.36 mmol, 2.5 equiv) was added to the reaction mixture. After stirring 1.3 h at rt, the reaction mixture was diluted with NaHCO₃ aqueous solution, extracted with CH₂Cl₂ (twice) and the combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 90:10) to afford the desired compound **1.14m** (30.8 mg, 0.115 mmol, 81%) as an oil.

$[\alpha]_D^{20} +23$ (*c* 0.3, CHCl₃)

IR(neat): 2932, 2856, 2245, 1495, 1454, 1376, 1263, 1239, 1141, 1120, 1030, 1009 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.38–7.23 (m, 5H, H_{Ar}), 4.01 (d_{app}, *J* = 13.7 Hz, 1H, H₉), 3.72 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, H₉), 3.40 (qd, *J* = 8.2, 4.1 Hz, 1H, H₂), 3.17 (dt_{app}, *J* = 9.5 and 4.5 Hz, 1H, H₃), 2.89 (m, 1H, H₆), 2.42 (m, 1H, H₆), 2.10 (m, 1H, H₄), 1.91 (m, 1H, H₄), 1.77 (m, 1H, H₅), 1.63 (m, 1H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.1 (C, C₁₀), 128.7 (CH, 2C, C₁₁ or C₁₂), 128.5 (CH, 2C, C₁₁ or C₁₂), 127.6 (CH, C₁₃), 126.1 (C, q, *J* = 290.7 Hz, C₇), 118.6 (C, C₈), 61.3 (CH, q, *J* = 25.8 Hz, C₂), 58.9 (CH₂, q, *J* = 2.0 Hz, C₉), 47.2 (CH₂, C₆), 28.4 (CH, q, *J* = 1.5 Hz, C₃), 25.4 (CH₂, C₄), 22.7 (CH₂, C₅).

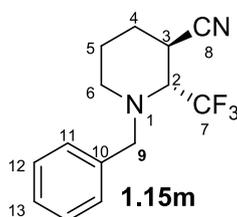
MS m/z (relative intensity): 268 (M⁺, 3), 199 (14), 177 (4), 151 (4), 91 (100), 77 (2), 65 (12), 51 (2)

HRMS: calcd for C₁₄H₁₆F₃N₂ (M+H⁺): 269.1260; Found: 269.1264

ee > 99% (SFC : AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/*i*PrOH = 95:5, Flow rate = 5 mL/min, UV = 220 nm, t_R = 1.3 min and t_R = 2.4 min)

(2*R*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-cyano-2-(trifluoromethyl)piperidine, **1.15m**

Formula: C₁₄H₁₅F₃N₂



Mw: 268.3 g·mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*S*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.5** (36.6 mg, 0.141 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (63.5 mg, 0.296 mmol, 2.1 equiv) in CH₂Cl₂ (3 mL) at –15 °C was added Tf₂O [44.2 mg, (26 μL), 0.157 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at –15 °C, and after 1 h, a solution of *n*-Bu₄NCN 0.409N in CH₂Cl₂ (0.869 mL, 0.356 mmol, 2.5 equiv) was added to the reaction mixture. After 2.5 h at rt, the reaction mixture was diluted with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, extracted with CH₂Cl₂ (twice) and the combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 90:10) to afford the desired compound **1.15m** (29.6 mg, 0.110 mmol, 78%) as an oil.

[α]_D²⁰ –2 (c 0.2, CHCl₃)

IR(neat): 2948, 2848, 2245, 1454, 1376, 1247, 1207, 1167, 1116, 1070, 984 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.43–7.38 (m, 2H, H₁₁), 7.38–7.32 (m, 2H, H₁₂), 7.27 (m, 1H, H₁₃), 4.01 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, H₉), 3.90 (dd_{app}, *J* = 14.0, 1.4 Hz, 1H, H₉), 3.61 (qd, *J* = 8.9, 1.6 Hz, 1H, H₂), 3.21 (br s_{app}, 1H, H₃), 2.86 (m, 1H, H₆), 2.73 (m, 1H, H₆), 2.06–1.85 (m, 3H, H₄ and H₅), 1.66 (m, 1H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.1 (C, C₁₀), 128.7 (CH, 2C, C₁₁ or C₁₂), 128.5 (CH, 2C, C₁₁ or C₁₂), 127.7 (CH, C₁₃), 126.7 (C, q, *J* = 295.1 Hz, C₇), 120.3 (C, C₈), 59.6 (CH₂, d_{app}, *J* = 1.0 Hz, C₉), 59.4 (CH, q, *J* = 25.8 Hz, C₂), 44.9 (CH₂, C₆), 27.3 (CH, q, *J* = 1.8 Hz, C₃), 22.5 (CH₂, C₄), 21.0 (CH₂, C₅).

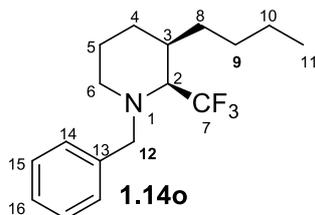
MS m/z (relative intensity): 268 (M⁺, 3), 199 (16), 177 (6), 151 (2), 91 (100), 77 (2), 65 (13), 51 (3)

HRMS: calcd for C₁₄H₁₆F₃N₂ (M+H⁺): 269.1260; Found: 269.1263

ee > 99% (SFC : AD-H, Pressure = 100 bar, CO₂/iPrOH = 97:3, Flow rate = 3 mL/min, UV = 220 nm, t_R = 2.2 min and t_R = 3.2 min)

(2*S*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-butyl-2-(trifluoromethyl)piperidine, 1.14o

Formula: C₁₇H₂₄F₃N



Mw: 299.4 g·mol⁻¹

A suspension of CuCN (104 mg, 1.17 mmol, 4.7 equiv) in Et₂O (5.8 mL) was cooled to -40 °C, and *n*-BuLi 2.5N in hexane (0.370 mL, 0.925 mmol, 3.7 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at -40 °C for 15 min and at 0 °C for 45 min. The mixture became opaque and dark.

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*R*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.4** (64.3 mg, 0.248 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (106 mg, 0.496 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (5 mL) at -15 °C was added Tf₂O [78.4 mg (46 μL), 0.278 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at -15 °C and after 1 h, the solution of the aziridinium was added dropwise to the organocuprate solution at -15 °C (2 mL of CH₂Cl₂ was added to wash the flask). The dark mixture was stirred at rt for 3 h. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (4.2 mL), and stirred for 15 min. The mixture was then filtered on Celite and the CH₂Cl₂ phase was washed with brine. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (Hex/EtOAc = 99:1) to afford the desired compound **1.14o** (58.6 mg, 0.196 mmol, 79%) as an oil.

[α]_D²⁰ +2 (c 0.2, CHCl₃)

IR(neat): 2931, 2860, 1454, 1374, 1243, 1227, 1104, 981, 958 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.35–7.28 (m, 4H, H₁₄ and H₁₅), 7.25 (m, 1H, H₁₆), 3.90 (s_{app}, 2H, H₁₂), 3.25 (qd, *J* = 9.8, 4.7 Hz, 1H, H₂), 2.75 (m, 1H, H₆), 2.53 (d_{app}, *J* = 12.5 Hz, 1H, H₆), 1.97 (m, 1H, H₃), 1.70–1.17 (m, 10H, H₄, H₅, H₈, H₉ and H₁₀), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₁₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 140.1 (C, C₁₃), 128.9 (C, d_{app}, *J* = 295.5 Hz, C₇), 128.4 (CH, 2C, C₁₄ or C₁₅), 128.2 (CH, 2C, C₁₄ or C₁₅), 127.1 (CH, C₁₆), 62.7 (CH, q, *J* = 22.6 Hz, C₂), 60.2 (CH₂, q, *J* = 2.0 Hz, C₁₂), 45.6 (CH₂, C₆), 38.4 (CH, C₃), 32.1 (CH₂, C₄ or C₅ or C₈ or C₉ or C₁₀), 29.9 (CH₂, C₄ or C₅ or C₈ or C₉ or C₁₀), 25.9

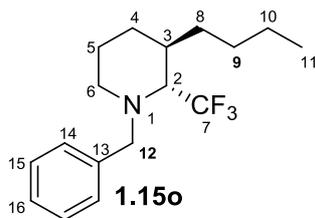
(CH₂, C₄ or C₅ or C₈ or C₉ or C₁₀), 24.7 (CH₂, C₄ or C₅ or C₈ or C₉ or C₁₀), 23.0 (CH₂, C₄ or C₅ or C₈ or C₉ or C₁₀), 14.2 (CH₃, C₁₁).

MS m/z (relative intensity): 299 (M⁺, 3), 230 (59), 208 (2), 173 (1), 126 (2), 91 (100), 77 (2), 65 (9), 55 (6)

HRMS: calcd for C₁₇H₂₅F₃N (M+H⁺): 300.1934; Found: 300.1931

(2*R*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-butyl-2-(trifluoromethyl)piperidine, 1.15o

Formula: C₁₇H₂₄F₃N



Mw: 299.4 g.mol⁻¹

To a suspension of CuCN (88.4 mg, 0.988 mmol, 5.1 equiv) in Et₂O (4.4 mL) cooled at -40 °C, was added *n*-BuLi 2.5N in hexane (0.310 mL, 0.774 mmol, 4.0 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 40 min and became opaque and dark.

To a stirred solution of (*S*)-*N*-benzyl-2-[(*S*)-2,2,2-trifluoroethoxy]-pyrrolidine **1.5** (50.3 mg, 0.194 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (83.6 mg, 0.39 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (4 mL) at -15 °C was added Tf₂O [61.3 mg (36 μL), 0.217 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred for 1 h at -15 °C and then the solution of the aziridinium was added dropwise to the organocuprate solution at -15 °C (2 mL of CH₂Cl₂ was added to wash the flask). The dark mixture was stirred at rt and after 4 h, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (4 mL), and stirred until the suspension become blue. The mixture was filtered on Celite and the CH₂Cl₂ phase was washed with brine. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (PE/EtOAc = 90:10) to afford the desired compound **1.15o** (34.4 mg, 0.115 mmol, 59%) as an oil.

[α]_D²⁰ +32 (c 0.2, CHCl₃)

IR(neat): 2932, 2859, 1454, 1376, 1244, 1165, 1126, 1099, 988 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.34–7.28 (m, 4H, H₁₄ and H₁₅), 7.25 (m, 1H, H₁₆), 3.92 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, H₁₂), 3.80 (dq, *J* = 14.1, 1.9 Hz, 1H, H₁₂), 3.06 (q, *J* = 9.9 Hz, 1H, H₂), 2.80 (m, 1H, H₆), 2.57 (m, 1H, H₆), 1.91 (m, 1H, H₃), 1.84–1.63 (m, 3H, H₄, H₅ and H₈), 1.60–1.13 (m, 7H, H₄, H₅, H₈, H₉ and H₁₀), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₁₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 140.0 (C, C₁₃), 128.8 (C, q, *J* = 296.2 Hz, C₇), 128.42 (CH, 2C, C₁₄ or C₁₅), 128.38 (CH, 2C, C₁₄ or C₁₅), 127.1 (CH, C₁₆), 61.8 (CH, q, *J* = 23.3 Hz, C₂), 59.9 (CH₂, C₁₂), 45.7 (CH₂, C₆),

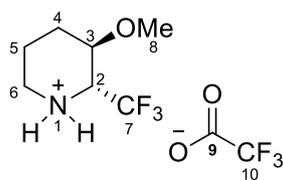
32.5 (CH, C₃), 32.1 (CH₂, C₄ or C₅ or C₈), 30.1 (CH₂, C₉ or C₁₀), 24.1 (CH₂, C₄ or C₅ or C₈), 22.8 (CH₂, C₉ or C₁₀), 20.2 (CH₂, C₄ or C₅ or C₈), 14.2 (CH₃, C₁₁).

MS m/z (relative intensity): 299 (M⁺, 2), 230 (70), 208 (2), 173 (1), 91 (100), 77 (2), 65 (10), 55 (6)

HRMS: calcd for C₁₇H₂₅F₃N (M+H⁺): 300.1934, found 300.1932

(2*R*,3*R*)-3-methoxy-2-(trifluoromethyl)piperidinium trifluoroacetate **1.22**

Formula: C₉H₁₃F₆NO₃



Mw: 297.19 g.mol⁻¹

1.22

Pd/C (10% wt, 71.4 mg, 0.067 mmol, 0.10 equiv.) was added to a solution of (2*R*,3*R*)-*N*-Benzyl-3-methoxy-2-(trifluoromethyl)piperidine **1.15g** (175 mg, 0.639 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (8.5 mL). The reaction vessel was evacuated and purged with Argon (three times), followed by evacuation and backfilling with H₂ (balloon). The resulting solution was stirred vigorously at rt for 1 h. The reaction mixture was filtered on celite.

To the MeOH solution was added TFA [215 mg (0.140 mL), 1.89 mmol, 3.0 equiv] and the reaction mixture was stirred for 1 h at rt. Then the reaction mixture was evaporated and taken up in toluene (azeotrope with MeOH) and the product **1.22** (182 mg, 0.612 mmol, 96%) was obtained as a beige solid.

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz): δ 10.22–8.44 (s br, 2H, H₁), 4.10 (m, 1H, H₃), 3.54 (dd_{app}, *J* = 11.8, 8.2 Hz, 1H, H₂), 3.35 (s, 3H, H₈), 3.26 (d_{app}, *J* = 12.0 Hz, 1H, H₆), 2.92 (t_{app}, *J* = 12.4 Hz, 1H, H₆), 2.31 (m, 1H, H₄ ou H₅), 1.90 (m, 1H, H₄ ou H₅), 1.61 (m, 1H, H₄ ou H₅), 1.42 (m, 1H, H₄ ou H₅).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz):¹¹⁴ δ 73.02 (CH, C₃), 57.62 (CH, q, *J* = 26.5 Hz, C₂), 56.08 (CH₃, C₈), 43.85 (CH₂, C₆), 26.69 (CH₂, C₄ or C₅), 20.10 (CH₂, C₄ or C₅).

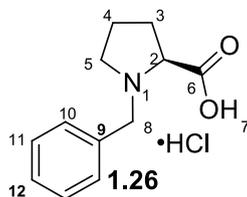
MS m/z (relative intensity): 183 (M⁺ – (H + CO₂CF₃), 3), 168 (2), 154 (7), 153 (28), 132 (6), 112 (100), 98 (8), 92 (21), 72 (42), 58 (31), 55(16)

¹¹⁴ The NMR ¹³C analysis didn't detect the trifluorated carbon C₇.

6. Experimental procedures and spectroscopic data for the synthesis 2,2-(methyltrifluoromethyl)piperidines 1.35 and 1.36

(2S)-N-(Benzyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid hydrochloride 1.26¹¹⁵

Formula: C₁₂H₁₆NO₂Cl



Mw: 241,71 g.mol⁻¹

A suspension of proline (2.00 g, 17.3 mmol, 1.0 equiv.) and KOH (3.69 g, 65.8 mmol, 3.8 equiv) in *i*-PrOH (16 mL) was heated at 40 °C until mostly dissolved. BnCl [3.07 g (2.80 mL), 24.3 mmol, 1.4 equiv] was added dropwise. The pale-yellow suspension was stirred at 40 °C for 8 h, cooled to rt and neutralized with HCl 12N until pH = 4. CH₂Cl₂ (40 mL) was added, the suspension stored for 51 h at 4 °C and the resulting solid was removed by filtration. The filtrate was concentrated under reduced pressure and suspended in acetone. The suspension was filtered and the solid was dried to give **1.26** (3.05 g, 12.6 mmol, 73%) as an off-white solid.

[α]_D²⁰ –11 (c 0.12, EtOH)

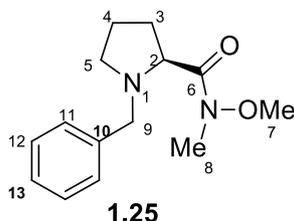
¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ 7.70–7.33 (m, 5H, H_{Ar}), 4.43 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H₈), 4.37 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H₈), 4.14 (dd, *J* = 9.5, 7.3 Hz, 1H, H₂), 3.62 (ddd, *J* = 11.4, 7.3, 4.2 Hz, 1H, H₅), 3.31 (m, 1H, H₅), 2.52 (m, 1H, H₃), 2.22–2.02 (m, 2H, H₃ and H₄), 1.96 (m, 1H, H₄).

¹³C NMR (D₂O, 100 MHz): δ 172.46 (C, C₆), 130.56 (CH, 2C, C₁₀ ou C₁₁), 130.01 (CH, C₁₂), 129.75 (C, C₉), 129.18 (CH, 2C, C₁₀ ou C₁₁), 67.18 (CH, C₂), 58.42 (CH₂, C₈), 54.70 (CH₂, C₅), 28.46 (CH₂, C₃), 22.47 (CH₂, C₄).

MS m/z (relative intensity): 205 (M⁺ – HCl, 0.6), 160 (56), 91 (100), 70 (8), 65 (12), 51 (2)

(2S)-N-Benzyl-N-methoxy-N-(methyl)pyrrolidine-2-carboxamide 1.25¹¹⁶

Formula: C₁₄H₂₀N₂O₂



Mw: 248,32 g.mol⁻¹

¹¹⁵ (a) Belokon, Y. N.; Tararov, V. I.; Maleev, V. I.; Savel'eva, T. F.; Ryzhov, M. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4249–4252.

(b) Kaur, H.; Harris, P. W. R.; Little, P. J.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 492–495.

¹¹⁶ Yang, M.-H.; Matikonda, S. S.; Altman, R. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3894–3897.

(2*S*)-*N*-(benzyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid hydrochloride **1.26** (2.97 g, 12.3 mmol, 1.0 equiv) was suspended in CH₂Cl₂ (60 mL), and DIPEA [6.41 g (8.20 mL), 49.6 mmol, 4.0 equiv], *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (1.80 g, 18.5 mmol, 1.5 equiv), EDCI·HCl (2.59 g, 13.5 mmol, 1.1 equiv.) and then DMAP (0.301 g, 2.46 mmol, 0.20 equiv) were added into the reaction mixture sequentially at 0 °C. The resulting reaction solution was stirred overnight (24 h) at rt. Then H₂O was added to quench the reaction. The organic layer was collected, and the aqueous layer was extracted further with CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, concentrated, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel using gradient MeOH (2% to 5%) in CH₂Cl₂ for elution to offer the product **1.25** as a liquid (2.46 g, 9.91 mmol, 81%).

$[\alpha]_D^{20} -33$ (c 0.21, CHCl₃)

IR(neat): 2964, 1660, 1494, 1454, 1385, 1352, 1309, 1174, 998, 742, 700 cm⁻¹

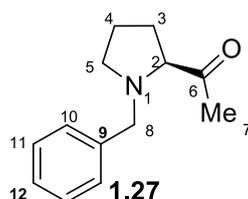
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.45–7.13 (m, 5H, H_{Ar}), 3.93 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H₉), 3.63–3.50 (m, 2H, H₂ and H₉), 3.56 (s, 3H, H₇), 3.16 (s, 3H, H₈), 3.10 (m, 1H, H₅), 2.44 (q_{app}, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₅), 2.14 (m, 1H, H₃), 1.98–1.73 (m, 3H, H₃ and H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 174.97 (C, C₆), 138.64 (C, C₁₀), 129.45 (CH, 2C, C₁₁ or C₁₂), 128.20 (CH, 2C, C₁₁ or C₁₂), 127.07 (CH, C₁₃), 62.13 (CH₃, C₇), 61.29 (CH, C₂), 58.06 (CH₂, C₉), 53.01 (CH₂, C₅), 32.53 (CH₃, C₈), 29.15 (CH₂, C₃), 23.04 (CH₂, C₄).

MS m/z (relative intensity): 248 (M⁺, 0.3), 217 (1), 160 (66), 91 (100), 70 (1), 65 (9), 55 (1)

1-[(2*S*)-*N*-(Benzyl)pyrrolidin-2-yl]ethan-1-one **1.27**¹¹⁷

Formula: C₁₃H₁₇NO



Mw: 203.28 g·mol⁻¹

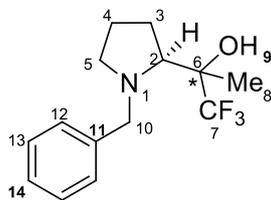
(2*S*)-*N*-benzyl-*N*-methoxy-*N*-methylpyrrolidine-2-carboxamide **1.25** (1.31 g, 5.26 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in dried Et₂O (50 mL), and cooled to 0 °C. A solution of MeMgBr 3N in Et₂O (2.40 mL, 7.2 mmol, 1.4 equiv) was added dropwise into the solution at 0 °C. The solution was stirred at 0 °C for 1.5 h and quenched with NH₄Cl aq. sat. The organic layers were collected and the aqueous layer was extracted further with EtOAc (twice). The combined organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, concentrated, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel using gradient MeOH in CH₂Cl₂ (100% then MeOH 2%) for elution, and offered the product **1.27** as a yellow-orange liquid (0.960 g, 4.72 mmol, 90%).

¹¹⁷ Goldstein, S. W.; Overman, L. E.; Rabinowitz, M. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1179–1190.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.46–7.15 (m, 5H, H_{Ar}), 3.81 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H₈), 3.44 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H₈), 3.15–3.02 (m, 2H, H₂ and H₅), 2.29 (m, 1H, H₅), 2.14 (s, 3H, H₇), 2.08 (m, 1H, H₃ or H₄), 1.92–1.73 (m, 3H, H₃ and H₄).

2-((*S*)-*N*-Benzylpyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **1.23-1.24**

Formula: C₁₄H₁₈F₃NO



Mw: 273,29 g·mol⁻¹

1.23-1.24

1-[(*2S*)-*N*-Benzylpyrrolidin-2-yl]ethan-1-one **1.27** (0.852 g, 4.19 mmol, 1.0 equiv) was diluted in DME (11 mL), then CsF (0.255 g, 1.68 mmol, 0.40 equiv) and TMSCF₃ [0.954 g (1.0 mL), 6.71 mmol, 1.6 equiv] at 0 °C were added. After 16 h at rt, the reaction mixture was quenched with H₂O and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. (Ratio of silylated products intermediates **1.23/1.24** = 61:39).

The crude mixture was diluted in THF (11 mL) at 0 °C, a solution of TBAF 1N in THF (6.5 mL, 6.50 mmol, 1.55 equiv) was added and the reaction mixture was stirred at rt for 2 h. The reaction mixture was then quenched with brine and extracted by CH₂Cl₂. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel with PE/EtOAc = 95:5. The two diastereoisomers were separated, **1.23** (0.532 g, 1.95 mmol, 46%) and **1.24** (0.435, 1.59 mmol, 38%).

Product **1.23**:

[α]_D²⁰ +1.5 (*c* 0.46, CHCl₃)

IR(neat): 2967, 2875, 2814, 1454, 1377, 1291, 1277, 1144, 1092, 1029, 738, 698 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.41–7.19 (m, 5H, H_{Ar}), 4.78 (s br, 1H, H₉), 4.06 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, H₁₀), 3.59 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, H₁₀), 3.27 (dd, *J* = 8.1, 5.8 Hz, 1H, H₂), 2.81 (dt_{app}, *J* = 10.7, 6.3 Hz, 1H, H₅), 2.58 (dt_{app}, *J* = 10.7, 6.3 Hz, 1H, H₅), 2.02–1.83 (m, 2H, H₃), 1.78–1.62 (m, 2H, H₄), 1.32 (q, *J* = 1.1 Hz, 3H, H₈).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.67 (C, C₁₁), 128.60 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.55 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 127.29 (CH, C₁₄), 126.91 (C, q, *J* = 286.6 Hz, C₇), 73.20 (C, q, *J* = 26.0 Hz, C₆), 66.40 (CH, C₂), 61.50 (CH₂, C₁₀), 54.71 (CH₂, C₅), 28.75 (CH₂, C₃), 24.89 (CH₂, C₄), 18.04 (CH₃, C₈).

MS m/z (relative intensity): 272 (M⁺ – H, 0.1), 204 (1), 160 (58), 130 (1), 104 (2), 91 (100), 70 (6), 65 (11), 55 (1)

HRMS: calcd for C₁₄H₁₉F₃NO (M+H⁺): 274.1413, found 274.1411

Product 1.24:

$[\alpha]_D^{20} +3$ (c 0.19, CHCl₃)

IR(neat): 3447, 3029, 2960, 2802, 1495, 1453, 1376, 1144, 1029, 732, 698 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.41–7.17 (m, 5H, H_{Ar}), 4.03 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, H₁₀), 3.65 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, H₁₀), 3.34 (s br, 1H, H₉), 3.09 (dd, $J = 8.7, 4.9$ Hz, 1H, H₂), 2.90 (dt_{app}, $J = 10.5, 6.1$ Hz, 1H, H₅), 2.48 (dt_{app}, $J = 10.4, 6.8$ Hz, 1H, H₅), 2.07 (m, 1H, H₃), 1.95 (m, 1H, H₃), 1.81–1.69 (m, 2H, H₄), 1.44 (s, 3H, H₈).

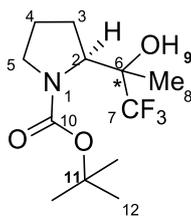
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.76 (C, C₁₁), 128.59 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.30 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 127.26 (CH, C₁₄), 126.59 (C, q, $J = 285.9$ Hz, C₇), 75.03 (C, q, $J = 26.1$ Hz, C₆), 69.20 (CH, C₂), 63.19 (CH₂, C₁₀), 54.75 (CH₂, C₅), 27.58 (CH₂, q, $J = 2.3$ Hz, C₃), 25.25 (CH₂, C₄), 21.28 (CH₃, q, $J = 1.8$ Hz, C₈).

MS m/z (relative intensity): 272 (M⁺ – H, 0.1), 204 (0.5), 160 (61), 130 (1), 104 (2), 91 (100), 70 (3), 65 (11), 51 (1)

HRMS: calcd for C₁₄H₁₉F₃NO (M+H⁺): 274.1413, found 274.1411

(2S)-N-Boc-2-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxypropan-2-yl)pyrrolidine 1.30-1.31

Formula: C₁₂H₂₀F₃NO₃



Mw: 283.29 g·mol⁻¹

1.30-1.31

Product 1.30:

2-((S)-N-Benzylpyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **1.23** (35.9 mg, 0.131 mmol, 1.0 equiv) was stirred in dried MeOH (1.00 mL). Pd/C (10% wt, 16.4 mg, 0.015 mmol, 0.12 equiv) and Boc₂O [28.6 mg (28 μ L) 0.131 mmol, 1.0 equiv] were added, and the reaction mixture was purged by H₂ (balloon, three times). After 19 h at rt, the mixture was filtered through celite, and the solid was washed with EtOAc and MeOH. The combined organic layers were concentrated under reduced pressure, and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel with CH₂Cl₂ = 100% to give the product **1.30** (33.6 mg, 118.6 μ mol, 90% yield).

$[\alpha]_D^{20} +7$ (c 0.11, CHCl₃)

IR(neat): 2980, 1654, 1395, 1368, 1291, 1138, 1092, 849, 779 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.59 (s, 1H, H₉), 4.27 (dd, $J = 8.3, 5.0$ Hz, 1H, H₂), 3.67 (m, 1H, H₅), 3.22 (dt_{app}, $J = 11.2, 7.1$ Hz, 1H, H₅), 2.08 (m, 1H, H₃), 1.98–1.84 (m, 2H, H₃ and H₄), 1.78 (m, 1H, H₄), 1.48 (s, 9H, H₁₂), 1.24 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):¹¹⁸ δ 159.11 (C, C₁₀), 81.86 (C, C₁₁) 61.32 (CH, C₂), 48.23 (CH₂, C₅), 28.45 (CH₃, 3C, C₁₂), 27.93 (CH₂, C₃), 24.71 (CH₂, C₄), 16.30 (CH₃, C₈).

MS m/z (relative intensity): 210 (M⁺ – Ot-Bu, 9), 170 (13), 166 (3), 114 (74), 70 (100), 57 (87)

HRMS: calcd for C₁₂H₂₀F₃NO₃Na (M+Na): 306.1287, found 306.1289

Product 1.31:

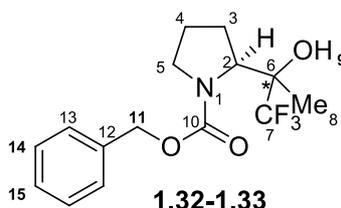
2-((*S*)-*N*-Benzylpyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **1.24** (48.5 mg, 0.177 mmol, 1.0 equiv) was stirred in dried MeOH (1.2 mL). Pd/C (10% wt, 21.7 mg, 0.020 mmol, 0.11 equiv) and Boc₂O [36.7 mg (36 μL), 0.168 mmol, 0.95 equiv] were added, and the reaction mixture was purged with H₂ (balloon, three times). After 19 h at rt, the mixture was filtered through celite, and the solid was washed with EtOAc and MeOH. The combined organic layers were concentrated under reduced pressure, and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel with CH₂Cl₂ = 100%, to give the product **1.31** (43.2 mg, 0.1525 mmol, 86%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.38 (s, 1H, H₉), 4.04 (m, 1H, H₂), 3.67 (ddd, *J* = 10.9, 8.1, 3.2 Hz, 1H, H₅), 3.20 (ddd, *J* = 10.8, 9.4, 6.5 Hz, 1H, H₅), 2.16 (m, 1H, H₃), 2.00 (m, 1H, H₃), 1.88 (m, 1H, H₄), 1.69 (m, 1H, H₄), 1.48 (s, 9H, H₁₂), 1.33 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):¹¹⁹ δ 158.22 (C, C₁₀), 81.54 (C, C₁₁), 75.71 (C, q, *J* = 26.2 Hz, C₆), 65.01 (CH, C₂), 47.99 (CH₂, C₅), 28.63 (CH₂, C₃), 28.44 (CH₃, 3C, C₁₂), 23.96 (CH₂, C₄), 21.13 (CH₃, C₈).

(2*S*)-*N*-Benzylcarboxylate-2-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxypropan-2-yl)pyrrolidine 1.32-1.33

Formula: C₁₅H₁₈F₃NO₃



Mw: 317.30 g.mol⁻¹

Product 1.32:

To a stirred solution of 2-[(*S*)-*N*-benzylpyrrolidin-2-yl]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **1.23** (55.5 mg, 0.203 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (1.0 mL) was added Pd(OH)₂/C (20% wt, 14.9 mg, 0.021 mmol, 0.10 equiv) and the reaction flask was purged with argon and then hydrogen (balloon, 3 times). The reaction mixture was stirred at rt for 1 h. The catalyst was removed by filtration on celite, and the solvent was evaporated.

¹¹⁸ The NMR ¹³C analysis doesn't show the signals for quaternary carbons C₆ et C₇.

¹¹⁹ The NMR ¹³C analysis doesn't show the signal of the trifluorated carbon C₇.

The amino alcohol intermediate and K₂CO₃ (140 mg, 1.01 mmol, 5.0 equiv) were dissolved in THF/H₂O = 3:1, and treated with CbzCl [72.0 mg (60 μL), 0.422 mmol, 2.1 equiv] at 0 °C. The reaction mixture was stirred at rt for 21 h. The reaction mixture was concentrated, and the residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with water and brine. The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification was done by flash chromatography on silica gel with PE/EtOAc = 8:2 to afford the product **1.32** (19.6 mg, 0.062 mmol, 30%).

IR(neat): 2960, 1662, 1413, 1356, 1340, 1289, 1196, 1136, 1094, 967 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.43–7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 6.30 (s, 1H, H₉), 5.21–5.14 (m, 2H, H₁₁), 4.32 (dd, *J* = 8.3, 5.2 Hz, 1H, H₂), 3.78 (m, 1H, H₅), 3.30 (dt_{app}, *J* = 11.2, 7.2 Hz, 1H, H₅), 2.12 (m, 1H, H₃), 2.00–1.87 (m, 2H, H₃ and H₄), 1.79 (m, 1H, H₄), 1.25 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):¹²⁰ δ 159.42 (C, C₁₀), 135.98 (C, C₁₂), 128.76 (CH, 2C, C₁₃ or C₁₄), 128.52 (CH, C₁₅), 128.24 (CH, 2C, C₁₃ or C₁₄), 126.14 (C, d, *J* = 286.4 Hz, C₇), 68.40 (CH₂, C₁₁), 62.02 (CH, C₂), 48.11 (CH₂, C₅), 27.91 (CH₂, C₃), 24.72 (CH₂, C₄), 16.24 (CH₃, C₈).

Product 1.33:

To a stirred solution of 2-((*S*)-*N*-benzylpyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **1.24** (54.8 mg, 0.201 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (1.0 mL) was added Pd(OH)₂ (20% wt, 14.1 mg, 0.020 mmol, 0.10 equiv) and the reaction flask was purged with Argon and then hydrogen (balloon, 3 times). The reaction mixture was stirred at rt for 1 h. The catalyst was removed by filtration on celite, and the solvent was evaporated.

The amino alcohol intermediate and K₂CO₃ (137 mg, 0.991 mmol, 4.9 equiv) were dissolved in THF/H₂O = 3:1 and treated with CbzCl [68.4 mg (57 μL), 0.401 mmol, 2.0 equiv] at 0 °C and the reaction mixture was stirred at rt for 21 h. The reaction mixture was concentrated, and the residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with water and brine. The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification was done by flash chromatography on silica gel with PE/EtOAc = 8:2 to afford the product **1.33** (37.6 mg, 0.1185 mmol, 59%).

IR(neat): 2891, 1665, 1418, 1357, 1275, 1146, 1084, 972 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.43–7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 7.01 (s, 1H, H₉), 5.20 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H₁₁), 5.15 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, H₁₁), 4.11 (m, 1H, H₂), 3.78 (ddd, *J* = 11.1, 7.9, 3.5 Hz, 1H, H₅), 3.29 (ddd, *J* = 10.9, 9.2, 6.6 Hz, 1H, H₅), 2.18 (m, 1H, H₃), 2.04 (m, 1H, H₃), 1.91 (m, 1H, H₄), 1.69 (m, 1H, H₄), 1.35 (s, 3H, H₈).

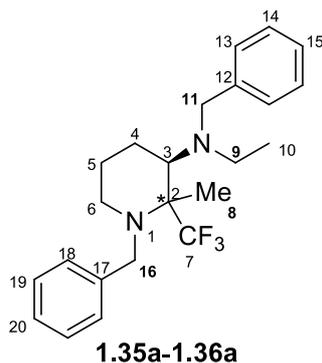
¹²⁰ The NMR ¹³C analysis doesn't show the signal of carbon C₆, however the signal for trifluorated carbon C₇ is detected, it seems that the signal for carbon C₆ is hidden under the signal of chloroform.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 158.57 (C, C₁₀), 136.18 (C, C₁₂), 128.70 (CH, 2C, C₁₃ or C₁₄), 128.38 (CH, C₁₅), 128.03 (CH, 2C, C₁₃ or C₁₄), 126.52 (C, d, *J* = 287.8 Hz, C₇), 75.73 (C, q, *J* = 26.1 Hz, C₆), 68.12 (CH₂, C₁₁), 65.46 (CH, C₂), 47.86 (CH₂, C₅), 28.46 (CH₂, C₃), 24.02 (CH₂, C₄), 21.13 (CH₃, C₈).

MS m/z (relative intensity): 204 (M⁺ – CF₃C(CH₃)OH, 16), 160 (18), 114 (3), 102 (1), 91 (100), 70 (2), 65 (7), 51 (1)

(3*R*)-*N*-Benzyl-3-*N,N*-(benzylethyl)amino-2-methyl-2-(trifluoromethyl)piperidine 1.35a-1.36a

Formula: C₂₃H₂₉F₃N₂



Mw: 390,48 g.mol⁻¹

Product 1.35a:

To a stirred solution of 2-((*S*)-*N*-benzylpyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **1.23** (53.2 mg, 0.195 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (83.4 mg, 0.389 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (4.4 mL) at reflux under Ar atmosphere was added Tf₂O [61.2 mg (36 μL), 0.217 mmol, 1.1 equiv]. After 5 h of stirring under reflux, EtBnNH [65.8 mg (73 μL), 0.487 mmol, 2.5 equiv] was added and the reaction mixture was stirred under reflux for 3 h. The reaction mixture was diluted with H₂O, extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 90:10) to afford the desired compound **1.35a** (53.2 mg, 136 μmol, 70%).

[α]_D²⁰ – 15 (c 0.19, CHCl₃)

IR(neat): 2929, 2841, 1452, 1361, 1261, 1234, 1206, 1143, 1129, 1067, 1027, 964, 732, 696 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.46–7.15 (m, 10H, H_{Ar}), 4.31 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, H₁₁ or H₁₆), 3.91 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H₁₁ or H₁₆), 3.45 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H, H₁₁ or H₁₆), 2.83 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H₃), 2.71 (m, 1H, H₆), 2.64–2.37 (m, 3H, H₆ and H₉), 2.02–1.78 (m, 2H, H₄), 1.69 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, H₅), 1.54 (s, 3H, H₈), 1.53 (m, 1H, H₅), 1.04 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):¹²¹ 141.80 (C, q, *J* = 1.7 Hz, C₁₂ or C₁₇), 140.79 (C, C₁₂ or C₁₇), 130.36 (C, d_{app}, *J* = 299.0 Hz, C₇), 129.08–128.47 (CH, 2C, br, C_{Ar}), 128.36 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.20 (CH, 2C, C_{Ar}), 127.56 (CH,

¹²¹ The NMR ¹³C analysis doesn't show the signal of C₉ and C₁₁ or C₁₆.

2C, C_{Ar}), 126.74 (CH, 2C, C_{Ar}), 66.50 (CH, C₃), 63.93 (C, q, $J = 20.3$ Hz, C₂), 54.70 (CH₂, C₁₁ or C₁₆), 45.62 (CH₂, C₆), 25.94 (CH₂, C₅), 21.79 (CH₂, C₄), 20.48 (CH₃, C₈), 12.99 (CH₃, C₁₀).

MS m/z (relative intensity): 390 (M⁺, 1), 299 (11), 256 (1), 216 (1), 188 (15), 174 (100), 160 (4), 91 (90), 70 (2), 65 (5), 56 (5)

HRMS: calcd for C₂₃H₃₀F₃N₂ (M+H⁺): 391.2356, found 391.2355

Product 1.36a:

To a stirred solution of 2-[(S)-N-benzylpyrrolidin-2-yl]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **1.24** (52.2 mg, 0.191 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (81.9 mg, 0.382 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (4.4 mL) at reflux under Ar atmosphere was added Tf₂O [59.5 mg (35 μL), 0.211 mmol, 1.1 equiv]. After 5 h of stirring under reflux, EtBnNH [64.8 mg (72 μL), 0.479 mmol, 2.5 equiv] was added and the reaction mixture was stirred under reflux for 3 h. The reaction mixture was diluted with H₂O, extracted with CH₂Cl₂ (twice) and the combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by flash chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 90:10) to afford the desired compound **1.36a** (51.3 mg, 0.1314 mmol, 69%). Starting material was isolated with a yield inferior to 15%.

[α]_D²⁰ –36 (c 0.45, CHCl₃)

IR(neat): 2964, 2836, 1451, 1366, 1239, 1146, 1118, 1072, 1061, 724, 696 cm⁻¹

¹H NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz):¹²² δ 7.46–7.08 (m, 10H, H_{Ar}), 4.25 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, H₁₁ or H₁₆), 4.17 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, H₁₁ or H₁₆), 3.64 (d, $J = 14.3$, 1H, H₁₁ or H₁₆), 3.47 (dm, $J = 14.8$ Hz, 1H, H₁₁ or H₁₆), 3.10 – 2.93 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.87–1.62 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.50 (s, 3H, H₈), 1.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (DMSO *d*₆, 100 MHz):¹²² δ 140.05 (C, C₁₂ or C₁₇), 139.80 (C, C₁₂ or C₁₇), 127.41 (CH, 2C, C_{Ar}), 127.39 (CH, 2C, C_{Ar}), 127.32 (CH, 2C, C_{Ar}), 126.97 (CH, 2C, C_{Ar}), 125.85 (CH, C₁₅ or C₂₀), 125.77 (CH, C₁₅ or C₂₀), 64.28 (C, q, $J = 19.3$ Hz, C₂), 54.81, 54.62, 53.60, 44.97, 44.46, 21.22, 19.24, 17.17, 12.47.

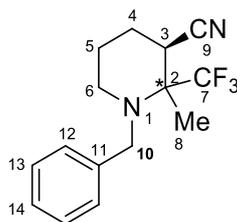
MS m/z (relative intensity): 390 (M⁺, 1.5), 299 (13), 256 (1), 216 (1), 188 (15), 174 (100), 160 (4), 134 (3), 98 (4), 91 (95), 70 (2), 65 (5), 56 (5)

HRMS: calcd for C₂₃H₃₀F₃N₂ (M+H⁺): 391.2356, found 391.2355

¹²² The NMR ¹H et ¹³C analyses were realized at 395 K in DMSO *d*₆, which allow to see all signals (except for the trifluorated carbon C₇), which was not possible in CDCl₃ at rt. The 2D NMR (COSY and HMQC were not realised at high temperature, and signals which are described are not completely attributed).

(3R)-N-Benzyl-2-methyl-2-(trifluoromethyl)-3-(cyano)-piperidine 1.35b-1.36b

Formula: C₁₅H₁₇F₃N₂



Mw: 282,30 g.mol⁻¹

1.35b-1.36b

Product 1.35b:

To a stirred solution of 2-[(S)-N-benzylpyrrolidin-2-yl]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **1.23** (49.4 mg, 0.181 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (77.5 mg, 0.362 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (4.00 mL) at reflux under Ar atmosphere was added Tf₂O [56.1 mg (33 μL), 0.199 mmol, 1.1 equiv]. After 5 h of stirring under reflux, a solution of *n*-Bu₄NCN 0.37N in CH₂Cl₂ (1.22 mL, 0.450 mmol, 2.5 equiv) was added and the reaction mixture was stirred under reflux for 3 h. The reaction mixture was diluted with aqueous NaHCO₃, extracted with CH₂Cl₂ (twice) and the combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 9:1) to afford the desired compound **1.35b** (29.9 mg, 0.106 mmol, 59%) as a solid.

Mp: 86 °C

[α]_D²⁰ +9 (c 0.07, CHCl₃)

IR(neat): 2820, 1495, 1453, 1310, 1254, 1177, 1133, 1095, 1056, 927, 756, 731, 700, 693, 636 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40–7.16 (m, 5H, H_{Ar}), 4.12 (d, *J* = 14.6, 1H, H₁₀), 3.56 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H₁₀), 2.91 (m, 1H, H₃), 2.73 (m, 1H, H₆), 2.55 (m, 1H, H₆), 2.20–1.92 (m, 2H, H₄), 1.72 (m, 1H, H₅), 1.62 (s, 3H, H₈), 1.50 (m, 1H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.75 (C, C₁₁), 128.59 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.05 (C, q, *J* = 297.1 Hz, C₇), 127.71 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 127.26 (CH, C₁₄), 119.02 (C, C₉), 61.59 (C, q, *J* = 23.1 Hz, C₂), 54.30 (CH₂, C₁₀), 45.30 (CH₂, C₆), 37.11 (CH, C₃), 25.25 (CH₂, C₄), 24.02 (CH₂, C₅), 20.37 (CH₃, C₈).

MS m/z (relative intensity): 282 (M⁺, 2), 213 (20), 191 (2), 165 (7), 104 (1), 91 (100), 77 (1), 65 (9), 51 (1)

HRMS: calcd for C₁₅H₁₇F₃N₂Na (M+Na⁺): 305.1236, found 305.1238

Product 1.36b:

To a stirred solution of 2-[(S)-N-benzylpyrrolidin-2-yl]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **1.24** (50.5 mg, 0.185 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (79.2 mg, 0.370 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (4.0 mL) at reflux under Ar atmosphere was added Tf₂O [57.8 mg (34 μL), 0.205 mmol, 1.1 equiv]. After 5 h of stirring under

reflux, a solution of *n*-Bu₄NCN 0.37N in CH₂Cl₂ (1.25 mL, 0.461 mmol, 2.5 equiv) was added and the reaction mixture was stirred under reflux for 3 h. The reaction mixture was diluted with aqueous NaHCO₃, extracted with CH₂Cl₂ (twice) and the combined extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 9:1) to afford the desired compound **1.36b** (28.9 mg, 0.102 mmol, 55%) with a conversion of substrat superior to 81%.

[α]_D²⁰ –13 (c 0.16, CHCl₃)

IR(neat): 2930, 2833, 1454, 1368, 1255, 1137, 1079, 1065, 933, 882, 759, 720, 696 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.35 (m, 4H, H₁₂ and H₁₃), 7.26 (m, 1H, H₁₄), 4.30 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, H₁₀), 3.44 (dq, *J* = 15.1, 1.6 Hz, 1H, H₁₀), 3.20 (m, 1H, H₃), 2.81–2.61 (m, 2H, H₆), 2.09 (m, 1H, H₄), 2.02–1.84 (m, 2H, H₄ and H₅), 1.67 (s, 3H, H₈), 1.61 (m, 1H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.93 (C, C₁₁), 128.67 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.46 (C, d, *J* = 299.1 Hz, C₇), 127.62 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 127.23 (CH, C₁₄), 119.46 (C, C₉), 59.94 (C, q, *J* = 22.4 Hz, C₂), 53.61 (CH₂, C₁₀), 45.39 (CH₂, C₆), 35.65 (CH, C₃), 24.31 (CH₂, q, *J* = 1.7 Hz, C₄), 22.43 (CH₃, q, *J* = 1.7 Hz, C₈), 21.52 (CH₂, C₅).

MS m/z (relative intensity): 282 (M⁺, 3), 213 (24), 191 (2), 165 (6), 104 (1), 91 (100), 77 (1), 65 (9), 51 (2)

HRMS: calcd for C₁₅H₁₈F₃N₂ (M+H⁺): 283.1417, found 283.1414

CHAPITRE 2

**Agrandissement de cycle :
synthèse de 2-(trifluorométhyl)azépanes**

1. Etude bibliographique : synthèse de 2-(trifluorométhyl)azépanes et dérivés

La synthèse de 2-(trifluorométhyl)azépanes et de leurs dérivés n'a fait l'objet que de peu d'études. Il s'agit généralement de composés obtenus par des méthodes mises au point pour réaliser la synthèse de pyrrolidines et de pipéridines trifluorométhylées en α .

Cette partie bibliographique concernant la synthèse de 2-(trifluorométhyl)azépanes et de leurs dérivés est issue des publications citées dans la partie bibliographique du chapitre 1 relative à la synthèse des 2-(trifluorométhyl)pipéridines et de leurs dérivés. Nous ne reviendrons donc pas en détails sur les mécanismes des réactions.

Comme les 2-(trifluorométhyl)pipéridines, les 2-(trifluorométhyl)azépanes ont été obtenus soit par cyclisation de composés linéaires trifluorométhylés par métathèse cyclisante, par cycloaddition ou par lactamisation, soit par fonctionnalisation d'imines cycliques trifluorométhylées ou par trifluorométhylation d'imines cycliques substituées (Schéma 123).

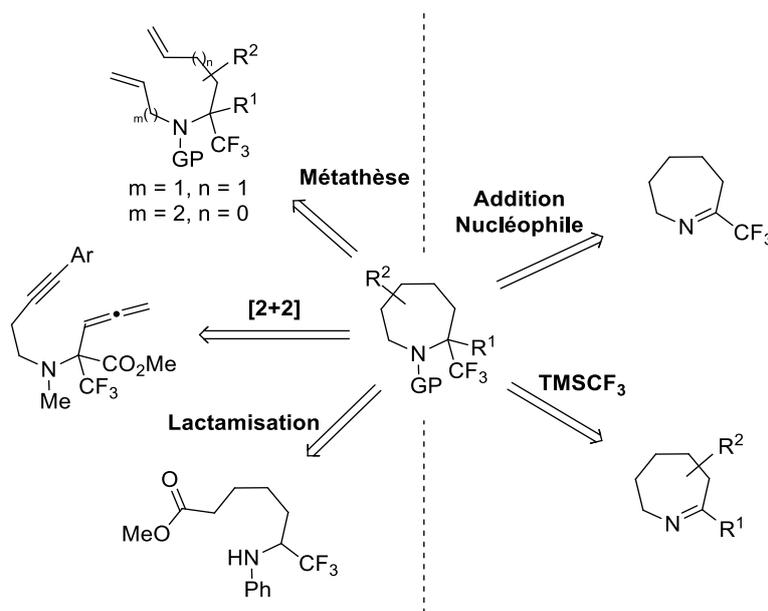


Schéma 123

1.1. A partir de substrats linéaires trifluorométhylés

1.1.1. Par métathèse cyclisante

Comme pour accéder aux tétrahydropyridines trifluorométhylées par métathèse cyclisante, les catalyseurs utilisés pour synthétiser les azépanes α -trifluorométhylés insaturés sont les catalyseurs de Grubbs de première génération **G-I** et le catalyseur de Grubbs de seconde génération **G-II** ainsi que le catalyseur cationique **A** mis au point par l'équipe de Dixneuf²⁶ (Figure 18).

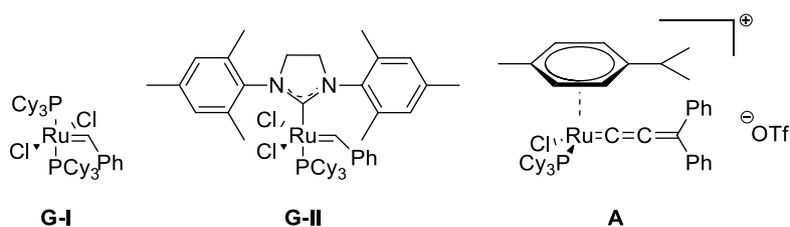


Figure 18

Un premier exemple de synthèse de 2-(trifluorométhyl)azépanes insaturés par métathèse cyclisante a été réalisé à partir de l'acrylamide **2.B1** à l'aide du catalyseur de Grubbs **G-II** (Schéma 124).¹²³ La réaction de métathèse a permis d'obtenir le 2-(trifluorométhyl)caprolactame α,β -insaturé **2.B2** avec un rendement de 65%. Il s'agit du seul exemple de synthèse d'un dérivé de 2-(trifluorométhyl)azépane par métathèse cyclisante n'ayant pas de centre quaternaire en α de l'azote.

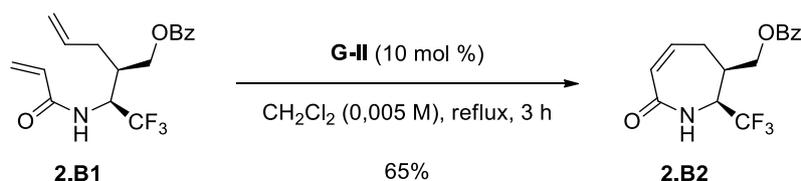


Schéma 124

L'équipe de Dixneuf et d'Osipov^{25b,c} ont décrit la synthèse de dérivés d'azépanes α -trifluorométhylés par métathèse cyclisante appliquée aux diènes **2.B3**, **2.B5** et **2.B7** (Schéma 125). Les 2-(trifluorométhyl)azépanes mono-insaturés **2.B4** et **2.B6**, possédant un carbone quaternaire substitué par un groupement trifluorométhyle et un phosphate ou un ester, ont ainsi été obtenus à partir des dérivés diéniques correspondants **2.B3** et **2.B5** respectivement, avec des rendements compris entre 61% et 95%. Le catalyseur **A** a été utilisé pour réaliser la métathèse de **2.B3** substitué

¹²³ Fustero, S.; Mojarrad, F.; Carrión, M.D.P.; Sanz-Cervera, J.F.; Aceña, J.L. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5208–5214.

par un phosphate, et le catalyseur **G-I** a été utilisé dans le cas de **2.B5** substitué par un ester. Les auteurs ont également réussi à obtenir le dérivé isomère **2.B8** à partir du diène **2.B7**, avec un rendement quasi-quantitatif.

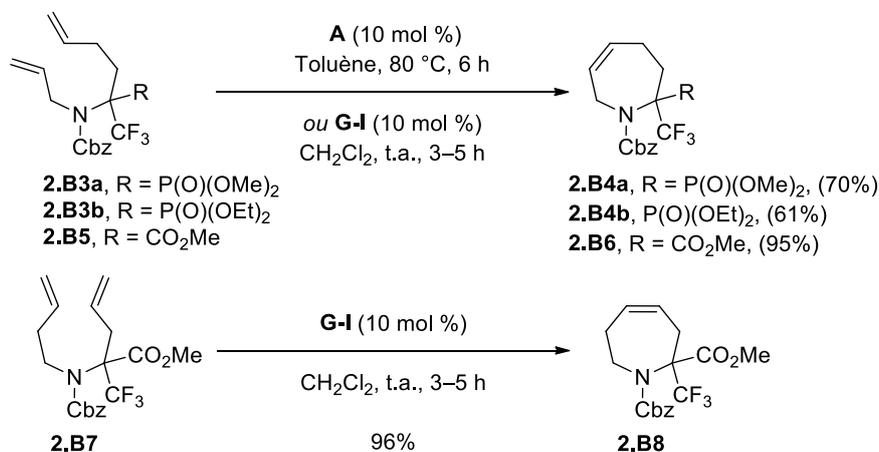


Schéma 125

De manière plus ponctuelle, l'azépane insaturé **2.B14** a été obtenue dans le cadre de la formation du dérivé de 2-(trifluorométhyl)pipéridine **2.B13** par métathèse cyclisante de l'ényne **2.B9**, en présence du catalyseur de Grubbs de seconde génération **G-II** (cf. Chapitre 1, paragraphe 1.1.1.2).²⁸ L'azépane **2.B14** s'est avéré être le produit secondaire de la réaction, formé selon un processus *endo* (Schéma 126).

La formation du produit *endo*-**2.B14** a été attribuée à la formation du ruthénacyclobutène **2.B10b** isomère de **2.B10a**. Les auteurs n'ont observé la formation de l'azépane que lorsque l'ényne est substitué par un *para*-nitrophényle. Ils en ont déduit que l'effet électro-attracteur du groupement nitro était à l'origine de la formation des deux isomères **2.B13** et **2.B14**, provenant de deux ruthénacyclobutènes **2.B10a** et **2.B10b**.

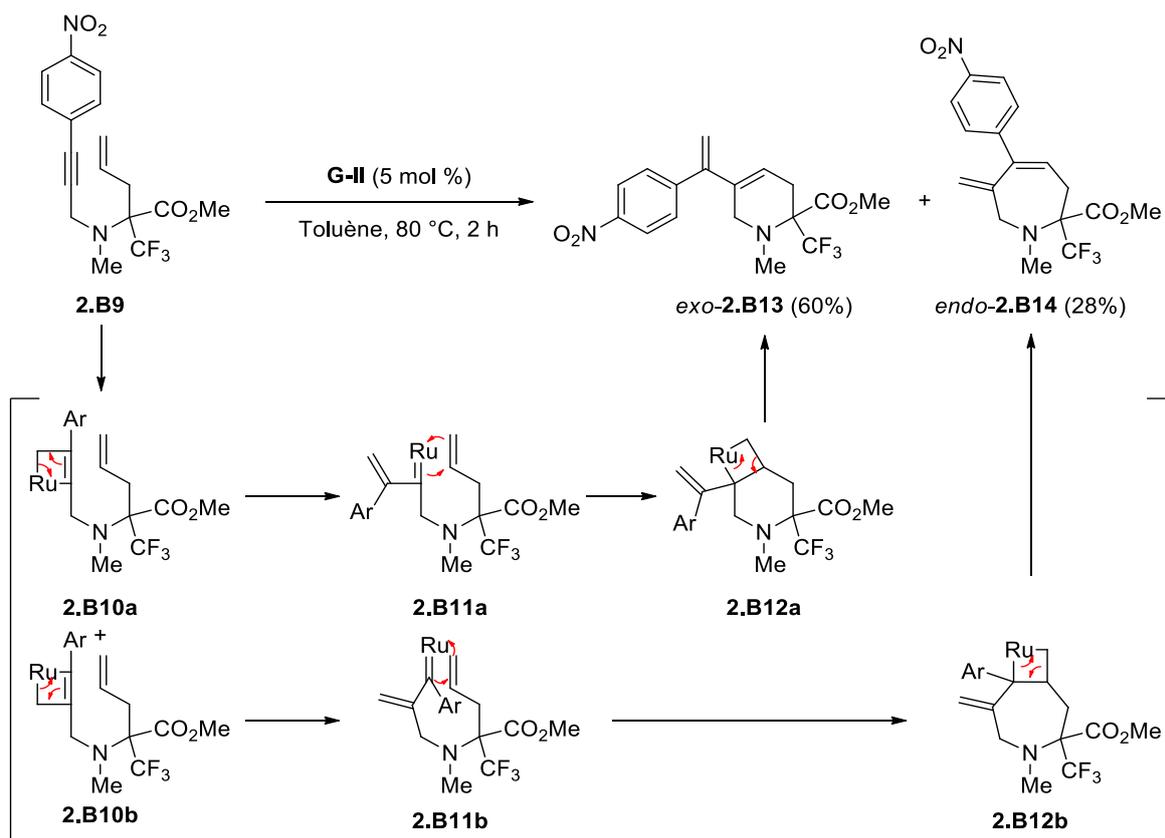


Schéma 126

1.1.2. Par cycloaddition

La cycloaddition [2+2] d'allénynes a été utilisée pour accéder à des dérivés d'azépanes. Osipov et Dixneuf ont réalisé la synthèse des bicycles **2.B16** par cycloaddition [2+2] de 1,7-allénynes substitués **2.B15** (xylène, 185 °C) (Schéma 127). Les bicycles cyclobutène-(tétrahydro)azépanes **2.B16** trifluorométhylés en α de l'azote, ont été obtenus avec d'excellents rendements compris entre 87% et 91%.³³

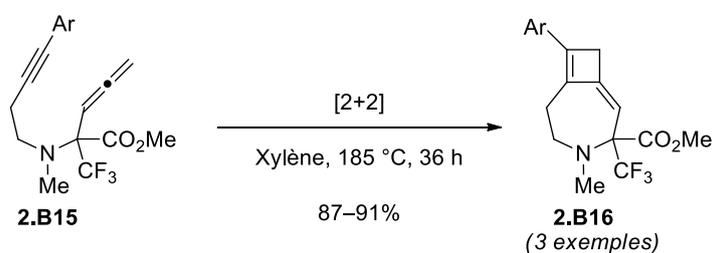


Schéma 127

1.1.3. Lactamisation

La synthèse du 2-(trifluorométhyl)caprolactame **2.B20** a été réalisée par lactamisation de l'ainoester **2.B19** (Schéma 128).⁴⁹ Ce dernier a été synthétisé à partir du cétoester trifluorométhylé **2.B17** par amination réductrice (aniline, *p*-TsOH; NaBH₄, MeOH). Après déprotonation de l'ainoester **2.B19** par NaH, une cyclisation prend place pour conduire au lactame **2.B20** avec un rendement de 87%.

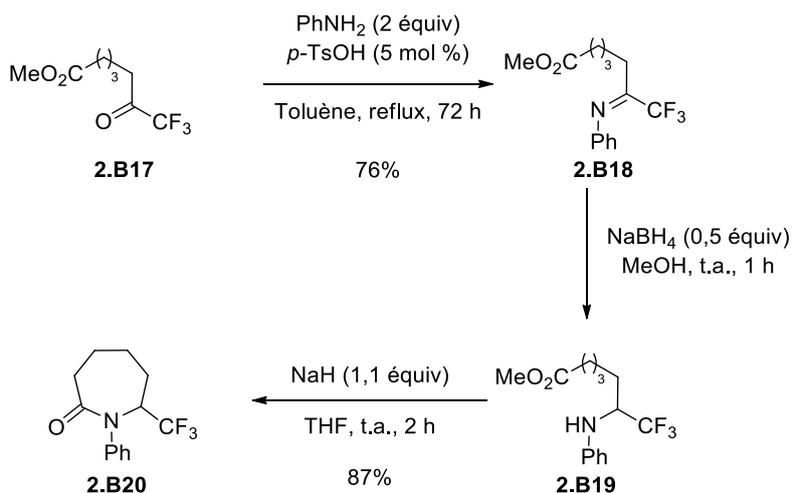


Schéma 128

1.2. A partir de composés cycliques

1.2.1. Formation de l'énamine trifluorométhylée à partir d'un ϵ -caprolactame

L'énamine cyclique trifluorométhylée **2.B22** a été obtenue à partir du *N*-(méthyl)caprolactame **2.B21**, lorsque ce dernier a été traité par le trichlorure de bore, de la tri(diéthylamine)phosphine et d'un excès de (bromo)trifluorométhane (Schéma 129) (cf. Chapitre 1, paragraphe 1.2.1.1).⁵⁴ Cette énamine devrait pouvoir être réduite facilement en azépane.

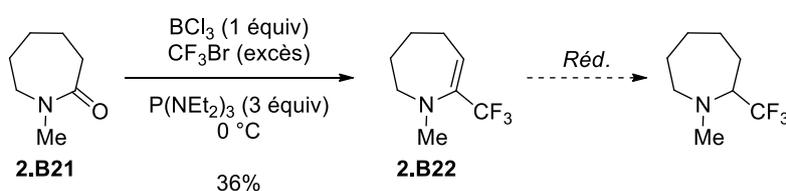


Schéma 129

1.2.2. Par addition d'un nucléophile sur une imine cyclique obtenue à partir d'un ϵ -caprolactame

Les deux stratégies mises au point par les équipes de Nenajdenko et Röschenhaler pour synthétiser des pipéridines α -trifluorométhylées par addition d'un nucléophile sur une imine cyclique, ont également été utilisées pour synthétiser des 2-(trifluorométhyl)azépanes. La première stratégie consiste à ajouter un nucléophile sur l'imine trifluorométhylée **2.B23**, tandis que la seconde stratégie consiste à réaliser une attaque nucléophile d'un anion « CF_3^- » sur l'imine **2.B24** (Schéma 130). Chaque imine a été synthétisée à partir d'un ϵ -caprolactame *N*-protégé.

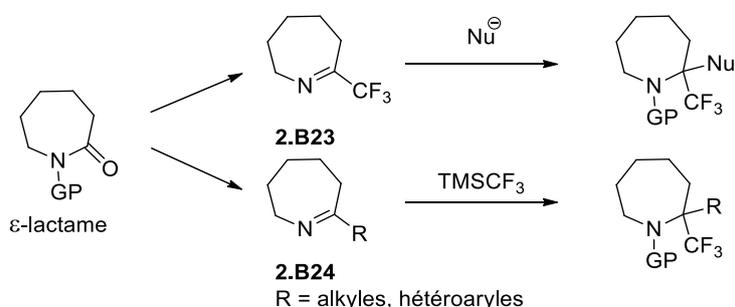


Schéma 130

1.2.2.1. Addition d'un nucléophile sur l'imine cyclique trifluorométhylée

Nenajdenko et Röschenthaler ont synthétisé l'imine **2.B23** avec un rendement de 19% à partir du *N*-(vinyl)caprolactame **2.B25** en utilisant le trifluoroacétate d'éthyle comme source de trifluorométhyle. Cette transformation est réalisée en deux étapes. Une étape de condensation en milieu basique suivie d'une étape de décarboxylation en milieu acide (Schéma 131).⁵⁵ Malgré le faible rendement obtenu en imine **2.B23**, celle-ci a été traitée par divers nucléophiles.

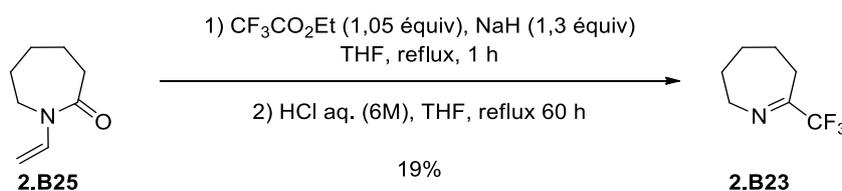


Schéma 131

- Addition d'un hydrure

La réduction de l'imine **2.B23** en 2-(trifluorométhyl)azépane **2.B26** a été réalisée par le triacétate de borohydrure de sodium, et le 2-(trifluorométhyl)azépane **2.B26** a été formé avec un rendement de 82% (Schéma 132).⁵⁵

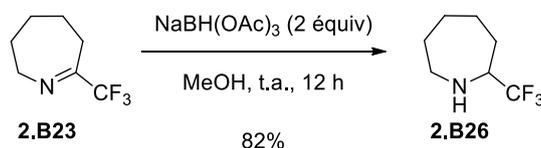


Schéma 132

- Addition d'un isonitrile

L'imine **2.B23** a été impliquée dans des réactions de Ugi.⁵⁸ Des tests ont été réalisés avec l'isonitrile de *tert*-butyle, l'isonitrile de 4-(méthoxy)benzyle, et des dérivés d'acide isocynoacétique. Les 2-(trifluorométhyl)azépanes **2.B27** ont été isolés avec des rendements compris entre 54% et 70% (Schéma 133).^{58a}

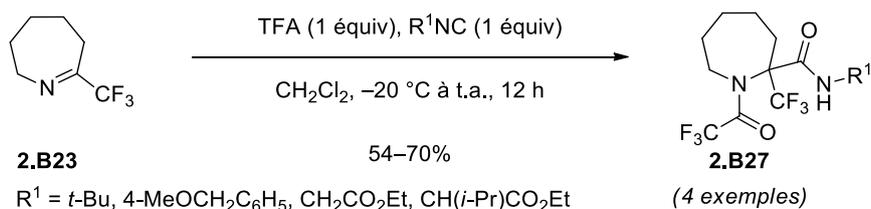


Schéma 133

L'imine **2.B23** a également été impliquée dans une réaction d'aza-Ugi qui a permis, après hydrogénolyse du groupement benzyle, d'obtenir le 2-(trifluorométhyl)azépane **2.B29** substitué par un tétrazole déprotégé (Schéma 134).^{58b}

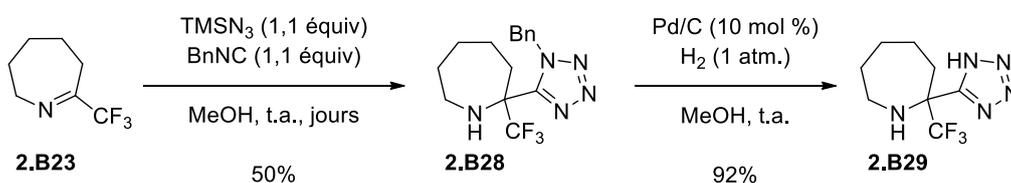


Schéma 134

- **Addition d'un pyrrole et d'un indole**

Des alkylations de Friedel-Craft de pyrroles et d'indoles ont été réalisées sur l'imine **2.B23** en présence d'éthérate de trifluorure de bore. Röschenthaler et Nenajdenko ont constaté que, comme pour les 2-(trifluorométhyl)pipéridines, l'alkylation du pyrrole en C2 par l'azépane a été réalisée (cf. Chapitre 1, paragraphe 1.2.1.2.1) (Schéma 135).⁵⁹

Un premier test a été réalisé sur le pyrrole non-protégé, et a montré la formation des régioisomères **2.B30** et **2.B31** correspondant aux pyrroles substitués en C2 et C3, avec un rapport **2.B30/2.B31** de 42:58 (Schéma 135, éq. 1).^{59a} D'autres exemples d'alkylation de pyrroles *N*-substitués ont été réalisés et, dans chacun des cas, l'encombrement stérique généré par le *N*-substituant du pyrrole et le groupement trifluorométhyle a conduit exclusivement à l'alkylation en C3 du pyrrole permettant d'obtenir des rendements compris entre 60% et 87% (Schéma 135, éq. 2).^{59a,b} Dans le cas des indoles impliqués dans la réaction de Friedel-Craft, de bons rendements ont été obtenus en azépanes **2.B33** (59% à 79%) (Schéma 135, éq. 3).^{59c}

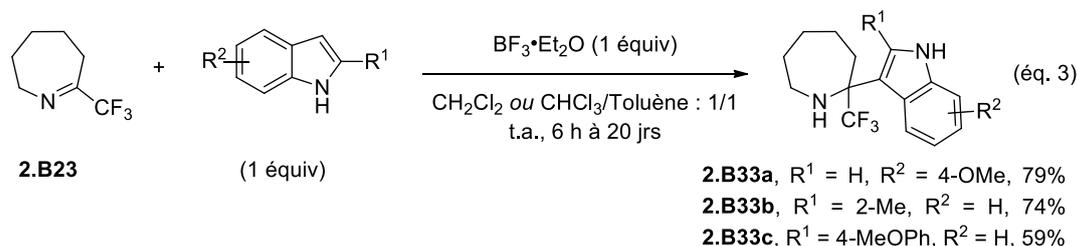
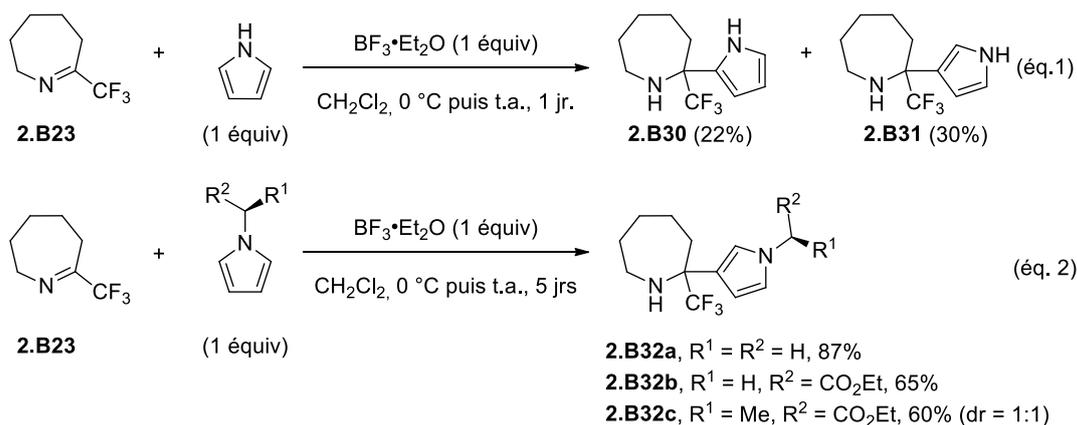


Schéma 135

1.2.2.2. Par trifluorométhylation d'imines cycliques

Röschenthaler et Nenajdenko ont également synthétisé des 2-(trifluorométhyl)azépanes substitués en α , par trifluorométhylation des imines cycliques **2.B24** en utilisant le réactif de Ruppert-Prakash (TMSCF₃) (Schéma 136).⁶² Les imines **2.B24** ont été synthétisées par condensation de Claisen entre un ester et un ϵ -caprolactame *N*-protégé suivie d'un traitement en milieu acide, ou par addition d'un organolithien sur un ϵ -caprolactame suivie d'un traitement en milieu acide.⁶³ Les azépanes **2.B34** ont été isolés avec des rendements compris entre 44% et 71%.

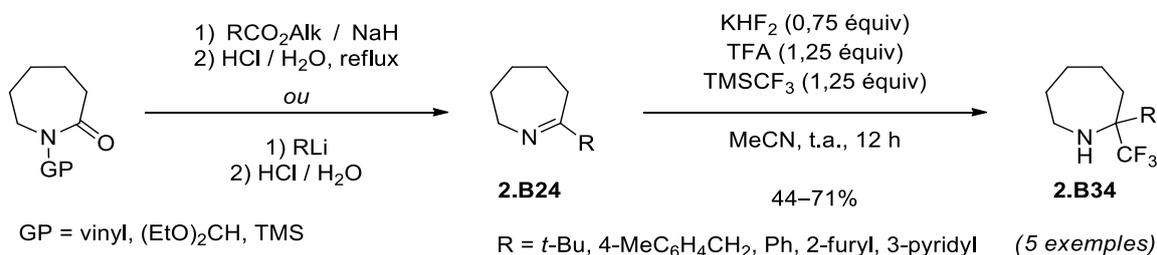


Schéma 136

Plus spécifiquement, Yu *et al.* ont synthétisé l'azépane polyhydroxylé α -trifluorométhylé **2.B37** par trifluorométhylation de la nitroène cyclique **2.B35**, réalisée avec le réactif de Ruppert-Prakasch et en présence de TBAF (Schéma 137).¹²⁴ Après hydrogénolyse de l'azépane protégé **2.B36**, l'azépane substitué α -trifluorométhylé **2.B37** a été obtenu avec un rendement de 94% de manière diastéréosélective.

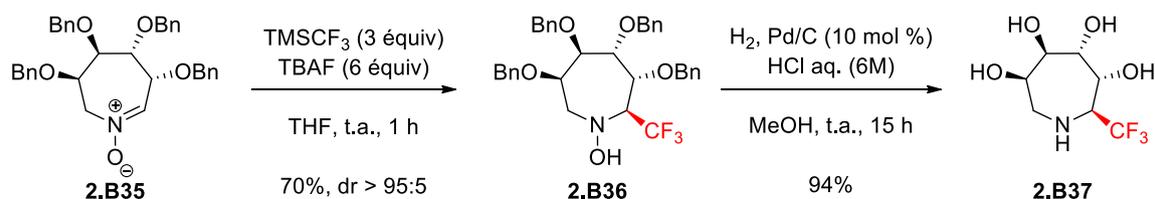


Schéma 137

¹²⁴ Zaho, W.-B.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Adachi, I.; Jia, Y.-M.; Hu, X.-G.; Fleet, G. W. J.; Wilson, F. X.; Horne, G.; Yoshihara, A.; Izumori, K.; Yu, C.-Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3208–3221.

2. Objectif

L'étude bibliographique de la synthèse de 2-(trifluorométhyl)azépanes montre que les azépanes trifluorométhylés n'ont pas véritablement fait l'objet de méthodes de synthèse. Les méthodes de synthèse de 2-(trifluorométhyl)azépanes qui ont été néanmoins décrites, permettent principalement l'obtention de 2-(trifluorométhyl)azépanes fonctionnalisés en C2 (présence d'un carbone quaternaire). Aucune méthode de synthèse de 2-(trifluorométhyl)azépanes substitués en C4 ou de 2-(trifluorométhyl)azépanes énantio-enrichis n'a été décrite.

Nous avons donc envisagé de mettre au point une méthode de synthèse de 2-(trifluorométhyl)azépanes énantio-enrichis diversement substitués en C4 par agrandissement de cycle de pyrrolidines dérivant de la proline, *via* un azétidinium bicyclique intermédiaire. L'agrandissement de pyrrolidines **2.BI** en azépanes **2.BIII** *via* la formation d'un azétidinium intermédiaire **2.BII** est une réaction qui a été très peu étudiée (Schéma 138). Cependant, les quelques exemples décrits dans la bibliographie ont montré qu'il s'agissait d'une réaction stéréospécifique, bien que l'azépane **2.BIII** ne soit pas toujours le régioisomère majoritairement formé.

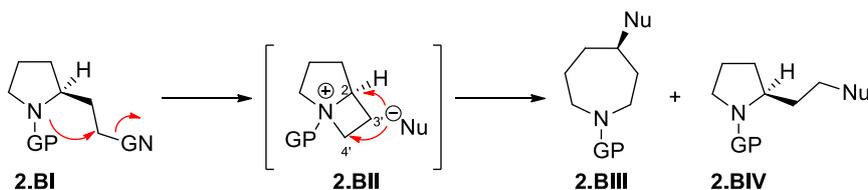


Schéma 138

Quelques études ont également montré l'influence du groupement trifluorométhyle sur la régiosélectivité de l'ouverture de 2-(trifluorométhyl)azétidinium **2.BVI** par divers nucléophiles (Schéma 139). L'attaque de l'azétidinium par un nucléophile est très régiosélective, et a toujours été observée en position C4, c'est-à-dire sur le carbone non-substitué par le trifluorométhyle, pour conduire à la trifluorométhylamine **2.BVII**.

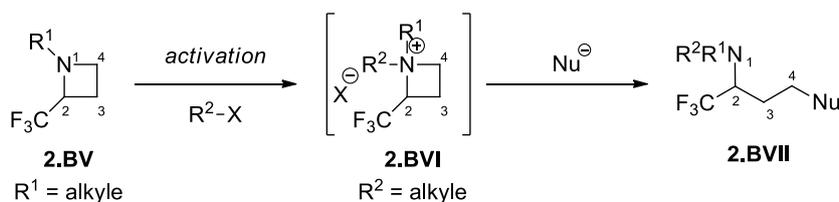


Schéma 139

Nous avons donc supposé que des 2-(trifluorométhyl)azépanes énantio-enrichis de type **2.I**, diversement substitués en C4, devraient pouvoir être obtenus par agrandissement de cycle de pyrrolidines trifluorométhylées de type **2.III** *via* la formation d'un azétidinium intermédiaire **2.II**, avec une régiosélectivité pouvant être induite par le groupement trifluorométhyle (Schéma 140).

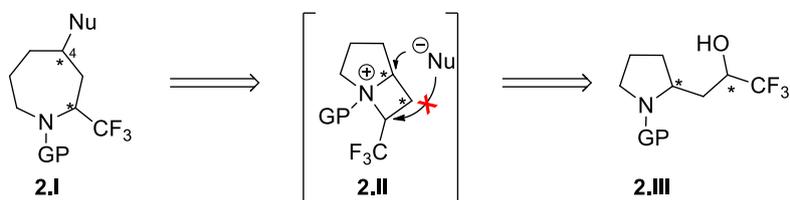


Schéma 140

L'étude bibliographique concernant la synthèse d'azépanes substitués en C4 par agrandissement de cycle de pyrrolidines fera l'objet de la partie 3 de ce chapitre, et l'ouverture régiosélective de 2-(trifluorométhyl)azétidines par des nucléophiles sera décrite dans la partie 4. La partie 5 sera consacrée aux résultats obtenus.

3. Synthèse d'azépanes par agrandissement de cycle de pyrrolidines *via* un azétidinium bicyclique intermédiaire

La formation d'azépanes par agrandissement de cycle de pyrrolidines *via* la formation d'un azétidinium bicyclique intermédiaire est peu représentée dans la littérature. Ces azétidiniums bicycliques ont tout de même été utilisés pour réaliser la synthèse de molécules spécifiques présentant une activité biologique intéressante. Nous pouvons citer par exemple la clémastine¹²⁵ (effets anticholinergiques et sédatifs), l'azélastine¹²⁶ (prévention de l'asthme et antiallergique) et un antagoniste du récepteur GnRH (Figure 19).¹²⁷

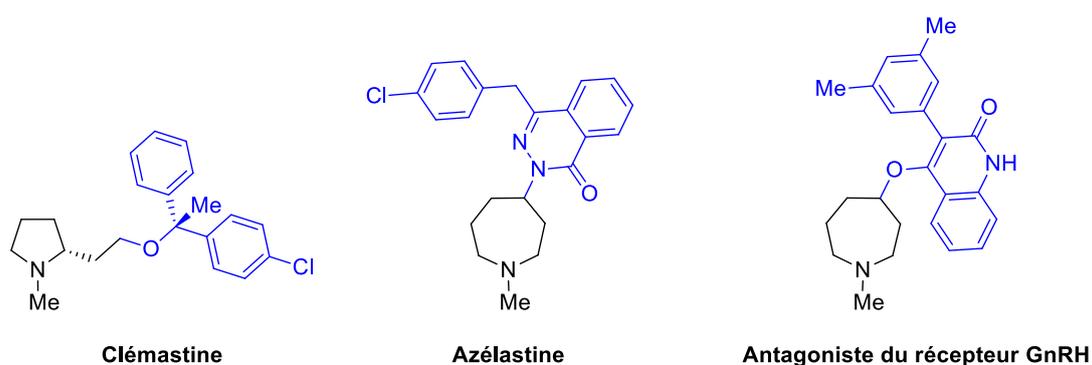


Figure 19

La synthèse de ces composés a été réalisée par attaque non-régiosélective d'un nucléophile sur l'azétidinium intermédiaire **2.B39** formé à partir de la *N*-(méthyl)pyrrolidine **2.B38** et, dans chacun des cas, la formation d'un mélange de pyrrolidine et d'azépane a été obtenu (Schéma 141). Au cours de la synthèse de la clémastatine, l'azépane est formé et correspond à un produit secondaire non-désiré, alors que dans le cas de l'azélastine et de l'antagoniste du récepteur GnRH, il s'agit du produit désiré.

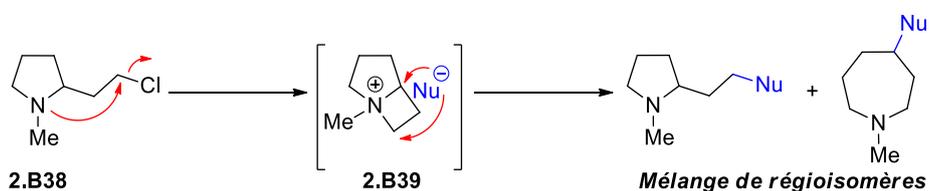


Schéma 141

¹²⁵ a) Ebnöther, A.; Weber, H. P. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2462–2468. b) Fournier, A. M.; Brown, R. A.; Farnaby, W.; Miyatake-Ondozabal, H.; Clayden, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2222–2225.

¹²⁶ Scheffler, G.; Engel, J.; Kutscher, B.; Sheldrick, W. S.; Bell, P. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1988**, *321*, 205–208.

¹²⁷ DeVita, R. J.; Hollings, D. D.; Goulet, M. T.; Wyratt, M. J.; Fisher, M. H.; Lo, J.-L.; Yang, Y. T.; Cheng, K.; Smith, R. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2615–2620.

Peu de synthèses du motif azabicyclo[3.2.0]heptane ont été développées, ce qui explique certainement le peu d'études de réactivité réalisées sur ces composés bicycliques (Figure 20). De manière générale, les méthodes proposées pour synthétiser l'azabicyclo[3.2.0]heptane présentent certains inconvénients tels que de faibles rendements, une impossibilité de généralisation de la méthode ou encore une absence de contrôle stéréochimique.¹²⁸



azabicyclo[3.2.0]heptane

Figure 20

La réactivité de l'azétidinium bicyclique, permettant la synthèse d'azépane, n'a fait l'objet que de quatre études. Jucker *et al.*¹²⁹ et Kurihara *et al.*¹³⁰ ont étudié la réaction d'agrandissement de cycle par ouverture non-régiosélective d'azétidiniums intermédiaires (cf. paragraphe 3.1), et plus récemment, l'équipe de Couty a mis au point l'ouverture régiosélective d'azétidiniums bicycliques (cf. paragraphe 3.2).^{131,132}

¹²⁸ a) Mariano, P. S.; Leone-Bay, A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4581–4584. b) Mariano, P. S.; Stavinoha, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3136–3148. (c) Alcaide, B.; Polanco, C.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6786–6796. (d) Ashweek, N. J.; Coldham, I.; Snowden, D. J.; Vennall, G. P. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 195–207. (e) Barret, A. G. M.; Dozzo, P.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7303–7313. (f) Denmark, S. E.; Montgomery, J. I.; Kramps, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11620–11630.

¹²⁹ Ebnöther, A.; Jucker, E. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 745–756.

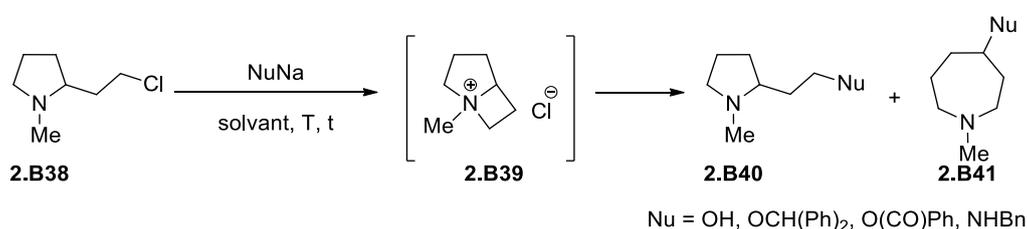
¹³⁰ Sakanoue, S.; Harusawa, S.; Yamazaki, N.; Yoneda, R.; Kurihara, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2981–2985.

¹³¹ Sivaprakasam, M.; Couty, F.; David, O.; Marrot, J.; Sridhar, R.; Srinivas, B.; Rao, K. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5734–5739.

¹³² Drouillat, B.; Dorogan, I. V.; Kletskii, M.; Burov, O. N.; Couty, F. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6677–6685.

3.1. Ouverture non-régiosélective d'azétidiniums bicycliques

Junker *et al.*¹²⁹ ont été les premiers à étudier la réaction d'agrandissement de cycle de pyrrolidines en azépanes *via* un azétidinium intermédiaire. L'agrandissement de cycle a été réalisé à partir de la 2-(2-chloroéthyl)-*N*-(méthyl)pyrrolidine **2.B38** qui, chauffée en présence de soude, d'un alcoolate, d'un carboxylate ou d'un amidure, a conduit à un mélange de pyrrolidines **2.B40** et d'azépanes **2.B41** régioisomères avec des rendements allant de 45% à 85% (Tableau 9). Signalons que des rapports de l'ordre de 1:1 en pyrrolidines/azépanes ont été obtenus, sauf lorsque la réaction est réalisée dans le benzène avec l'alcoolate secondaire. Dans ce cas, la pyrrolidine est formée de manière majoritaire (78:22) (Tableau 9, entrée 2).

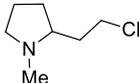
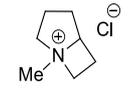


Entrée	NaNu (équiv)	Solvant	T (°C)	t (h)	Rendement	2.B40/2.B41
1	NaOH (2 équiv)	H ₂ O	100 °C	5 h	45%	56:44
2	NaOCH(Ph) ₂ (0.9 équiv)	Benzène	80 °C	16 h	73%	78:22
3	PhCO ₂ Na (0.8 équiv)	<i>i</i> PrOH	83 °C	5 h	85%	47:53
4	NaNHBn (2 équiv)	H ₂ O	70 °C	22 h	68%	57:43

Tableau 9

Afin de montrer que le mélange de régioisomères est bien exclusivement issu de l'attaque d'un nucléophile sur l'azétidinium bicyclique **2.B39** formé *in situ*, les auteurs ont isolé l'azétidinium, et l'ont soumis aux mêmes conditions réactionnelles que celles utilisées pour la transformation de la 2-(2-chloroéthyl)-*N*-(méthyl)pyrrolidine **2.B38**. Les rendements et les rapports obtenus pour le mélange de régioisomères formés sont sensiblement identiques à ceux obtenus lorsque l'azétidinium est généré *in situ*, bien que les rendements obtenus avec le diphenylméthanolate de sodium ne soient pas similaires, probablement à cause des différents solvants utilisés (CHCl₃ vs Benzène) (Tableau 10).

Les auteurs ont ainsi montré que les produits obtenus étaient bien issus de la formation de l'azétidinium **2.B39** intermédiaire.

Substrats	Nucléophiles							
	NaOH		NaOCH(Ph) ₂		NaOC(O)Ph		NaNHBn	
	Rdt	2.B40/2.B41	Rdt	2.B40/2.B41	Rdt	2.B40/2.B41	Rdt	2.B40/2.B41
 2.B38	45 %	56:44	73 %	78:22	85 %	47:53	68 %	57:43
 2.B39	48 %	55:45	30 % ^a	71:29	76 %	45:55	71 %	54:46

^a Réaction réalisée dans un solvant différent (CHCl₃)

Tableau 10

L'équipe de Kurihara¹³⁰ a observé la formation d'un mélange de pyrrolidine et d'azépane à partir d'une pyrrolidine **2.B42** dont le groupement partant était un thiocarbonate. Au reflux de l'acétonitrile, l'azétidinium **2.B43** est formé par assistance anchimérique de l'atome d'azote libérant de l'oxysulfure de carbone et un nucléophile. Ce nucléophile réagit sur l'azétidinium **2.B43** pour former la pyrrolidine **2.B44** et l'azépane **2.B45** (Schéma 142).

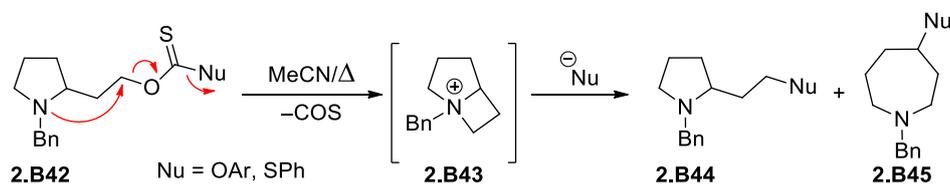


Schéma 142

Dans le cas des nucléophiles oxygénés (phénolate et 2-pyridinolates), les rapports obtenus entre la pyrrolidine **2.B44** et l'azépane **2.B45** indiquent la formation majoritaire du cycle à 7 chaînons (Tableau 11, entrées 1 et 2). A l'inverse, la formation de la pyrrolidine est favorisée dans le cas d'un nucléophile soufré (thiophénolate) (Tableau 11, entrée 3).

Entrée	Nu ⁻	Rendement	2.B44/2.B45
1		71%	25:75
2		89%	40:60
3		56%	66:33

Tableau 11

Très récemment Couty *et al.*¹³² ont également étudié la réaction d'agrandissement de cycle faisant intervenir un azétidinium bicyclique intermédiaire (Schéma 143). Ce dernier est formé à partir de l'azétidine hydroxylée **2.B46** par traitement avec le chlorure de thionyle. L'azétidinium bicyclique **2.B47**, mis en présence de nucléophiles anioniques oxygénés, carbonés ou azotés (acétate de sodium, cyanure de potassium ou azoture de sodium), a conduit à des mélanges de pyrrolidines **2.B48** et d'azépanes **2.B49**, isolés avec des rendements moyens compris entre 37% et 58%, et des rapports **2.B48/2.B49** variant de 13:87 à 73:27 selon le nucléophile utilisé. L'acétate et l'azoture de sodium conduisent majoritairement aux azépanes **2.B49**, tandis que le cyanure de potassium produit majoritairement la pyrrolidine **2.B48**.

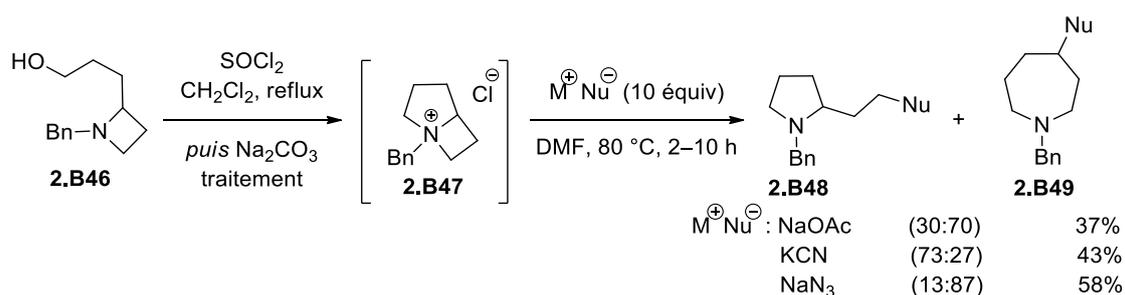


Schéma 143

3.2. Ouverture régio- et stéréosélective d'azétidiniums bicycliques

Le premier exemple d'ouverture régiosélective d'azétidinium bicyclique permettant la formation exclusive d'azépane a été réalisé en 2007 par Couty *et al.*¹³¹ Les auteurs ont étudié la réactivité d'un azétidinium bicyclique énantiopure **2.B51** provenant de la *N*-méthylation de l'azabicyclo[3.2.0]heptane énanti-enrichi par le triflate de méthyle (Schéma 144).

Lorsque cet azétidinium a été mis en réaction avec des ions azoture, cyanure et acétate, la formation régiosélective des azépanes **2.B52**, **2.B53** et **2.B54** a été observée pour chaque nucléophile. La régiosélectivité observée peut s'expliquer par la gêne stérique induite par le groupement (méthyl)oxybenzyle présent en C4' de l'azétidinium, ainsi que par l'effet électronique de l'ester méthylique qui augmente l'électrophilie du carbone C2. Signalons que la réaction s'effectue avec un excellent transfert de chiralité.

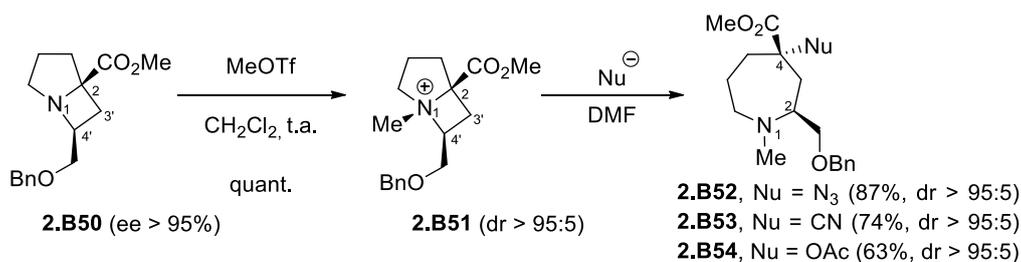


Schéma 144

Dans leur étude réalisée en 2016,¹³² Couty *et al.* ont également montré que la réaction d'agrandissement de cycle était stéréospécifique dans le cas de l'azétidine **2.B55** (Schéma 145). Un mélange des seuls diastéréoisomères **2.B57** et **2.B58** a été obtenu, confirmant ainsi que l'ouverture du bicyclic intermédiaire se fait selon une substitution nucléophile de type S_N2. De plus, une excellente régiosélectivité (98:2) de l'attaque du nucléophile a été observée en faveur des azépanes **2.B58a** et **2.B58c** dans le cas de l'utilisation de l'ion acétate et de l'ion azoture comme nucléophiles.

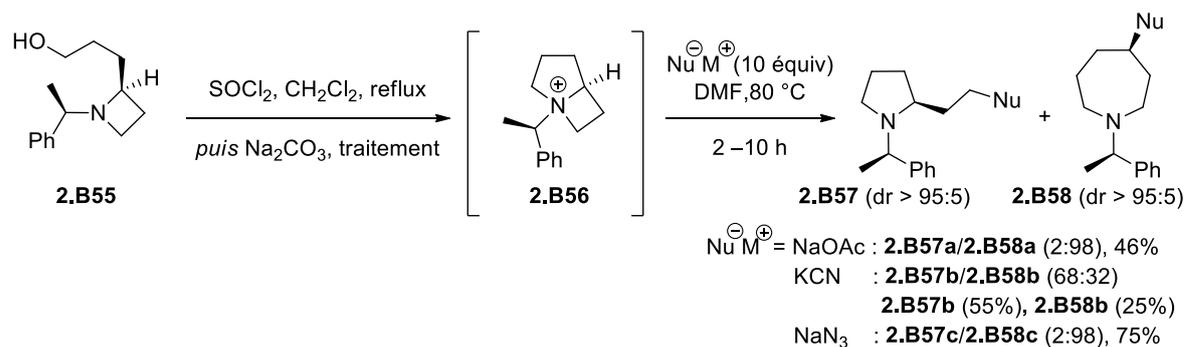


Schéma 145

En réalisant cet agrandissement de cycle sur des substrats énanti-enrichis et trisubstitués **2.B59**, l'équipe de Couty a montré qu'il était possible d'obtenir des azépanes trisubstitués **2.B61** de manière stéréospécifique, avec une excellente régiosélectivité et avec des rendements compris entre 13% et 60% (Schéma 146). Pour chaque nucléophile utilisé, l'attaque nucléophile se produit en position C2 de l'azétidinium.

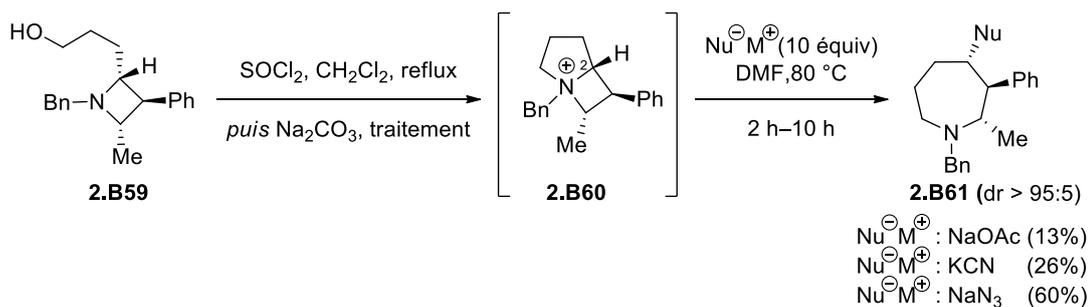


Schéma 146

4. Ouverture régiosélective de 2-(trifluorométhyl)azétidiniums

La chimie des azétidines trifluorométhylées en C2 reste un domaine de recherche peu exploré. Ce n'est que très récemment, en 2012, qu'une première étude a été réalisée par l'équipe de De Kimpe en collaboration avec l'équipe de Nguyen.¹³³ Ces auteurs ont étudié la réactivité d'ouverture de 2-(trifluorométhyl)azétidines activées sous la forme d'azétidiniums, en présence de divers nucléophiles.

Les auteurs ont étudié l'ouverture des 2-(trifluorométhyl)azétidines par des halogénures en utilisant trois modes d'activation différents. Les 2-(trifluorométhyl)azétidiniums intermédiaires ont été formés soit par *N*-protonation, *N*-alkylation ou *N*-acylation de 2-(trifluorométhyl)azétidines *N*-alkylées, et ont permis d'activer les azétidines tout en libérant des ions halogénures dans le milieu réactionnel (Schéma 147, Schéma 148 et Schéma 149).

L'utilisation d'acide chlorhydrique et d'acide bromhydrique a ainsi permis d'activer les azétidines **2.B62** en formant l'azétidinium intermédiaire **2.B63**, et l'halogénure (Cl^- ou Br^-) libéré dans le milieu réactionnel attaque l'azétidinium régiosélectivement pour former les γ -(halogéno)amines **2.B64** (Schéma 147).

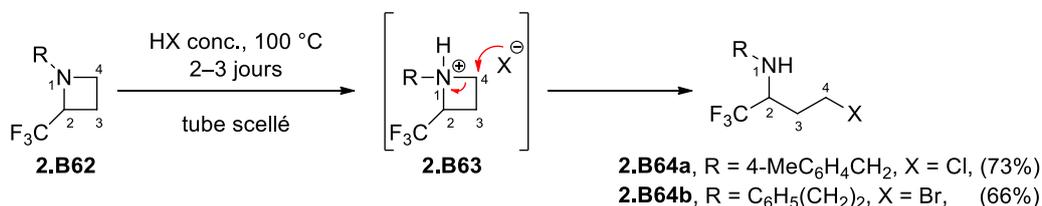
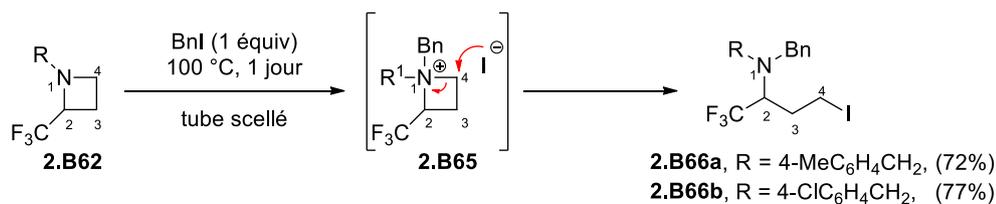


Schéma 147

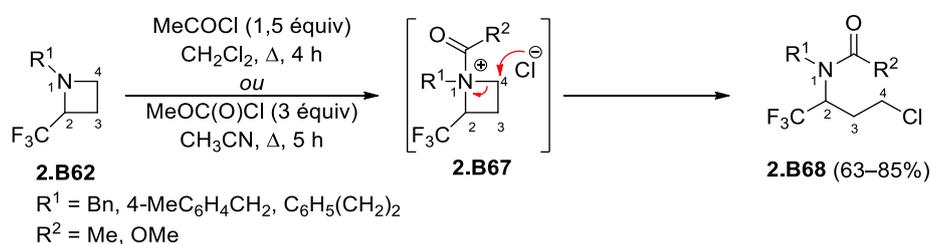
En utilisant l'iodure de benzyle, l'azétidinium intermédiaire **2.B65**, formé par *N*-alkylation, est attaqué régiosélectivement par l'iodure libéré dans le milieu réactionnel pour conduire aux amines linéaires α -trifluorométhylées γ -iodées **2.B66**, qui ont été isolées avec des rendements compris entre 72% et 77% (Schéma 148).

¹³³ Kenis, S.; D'hooghe, M.; Verniest, G.; Thi, T. A. D.; The, C. P.; Nguyen, T. V., De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5982–5992.



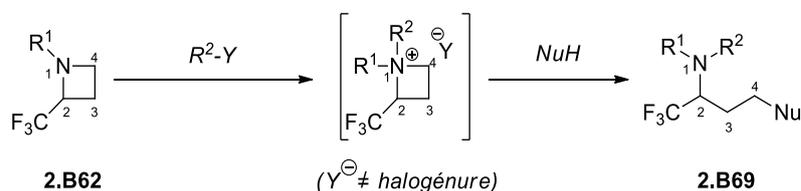
Sch\u00e9ma 148

Une autre m\u00e9thode d'activation consiste \u00e0 former le *N*-acyl az\u00e9tidinium en utilisant un chlorure d'acyle. Apr\u00e8s acylation de l'az\u00e9tidine **2.B62**, l'ion chlorure lib\u00e9r\u00e9 dans le milieu attaque l'az\u00e9tidinium **2.B67**, et l'amide ou le carbamate *N*-alkyl\u00e9 α -trifluorom\u00e9thyl\u00e9 et γ -chlor\u00e9 **2.B68** sont alors obtenus avec de bons rendements (63–85%) (Sch\u00e9ma 149).



Sch\u00e9ma 149

Afin d'acc\u00e9der \u00e0 une diversit\u00e9 d'amines 2-trifluorom\u00e9thyl\u00e9es **2.B69**, substitu\u00e9es par divers groupements en C4, les auteurs ont mis au point des conditions r\u00e9actionnelles permettant d'activer la 2-(trifluorom\u00e9thyl)az\u00e9tidine **2.B62** en utilisant un agent d'activation lib\u00e9rant un contre-anion qui ne soit pas suffisamment nucl\u00e9ophile pour ouvrir l'az\u00e9tidinium interm\u00e9diaire (Sch\u00e9ma 150). Les nucl\u00e9ophiles ajout\u00e9s au milieu r\u00e9actionnel peuvent alors ouvrir r\u00e9gios\u00e9lectivement les 2-(trifluorom\u00e9thyl)az\u00e9tidiniums interm\u00e9diaires pour former des amines tertiaires *N*-alkyl\u00e9es α -trifluorom\u00e9thyl\u00e9es et diversement substitu\u00e9es en C4 **2.B69**.



Sch\u00e9ma 150

C'est ainsi que l'utilisation du r\u00e9actif de Meerwein (Me₃O·BF₄) a permis de former le sel d'ammonium de t\u00e9trafluoroborate **2.B70** de l'az\u00e9tidine **2.B62**. Des nucl\u00e9ophiles azot\u00e9s, oxyg\u00e9n\u00e9s, sulfur\u00e9s et carbon\u00e9s ont ensuite \u00e9t\u00e9 ajout\u00e9s au milieu r\u00e9actionnel, et ont permis l'ouverture

régiosélective du cycle et la formation exclusive des amines linéaires α -trifluorométhylées et γ -substituées **2.B71** avec des rendements compris entre 52% et 88% (Tableau 12).

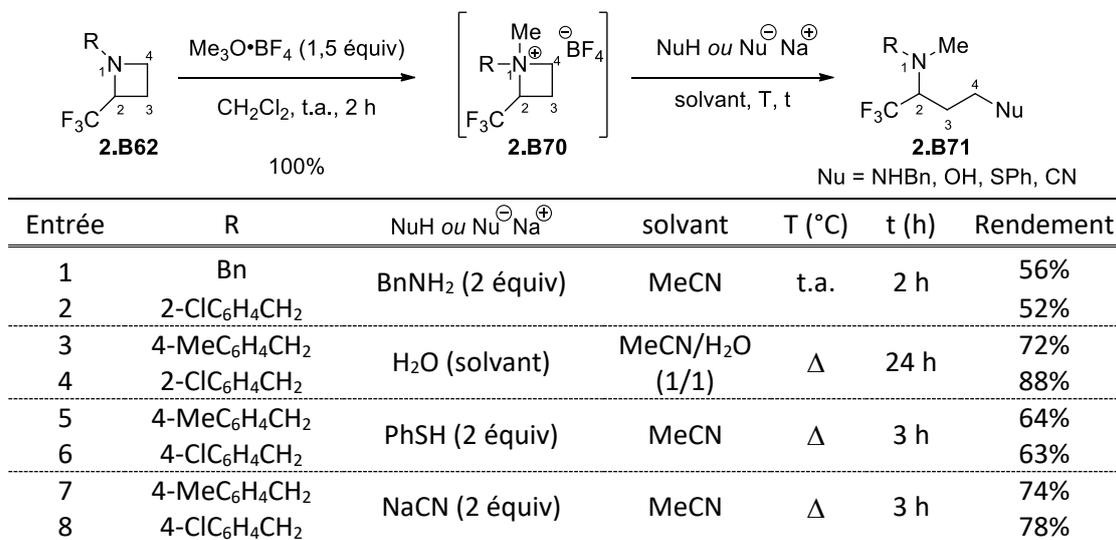


Tableau 12

Récemment, la même équipe a publié des exemples de réaction d'ouverture régiosélective de 2-(trifluorométhyl)azetidiniums **2.B73** substitués en C3.¹³⁴ L'utilisation de l'acétate de sodium et de la *tert*-butylamine ont permis d'isoler les amines linéaires α -trifluorométhylées correspondantes **2.B74** avec des rendements compris entre 71% et 90% (Tableau 13).

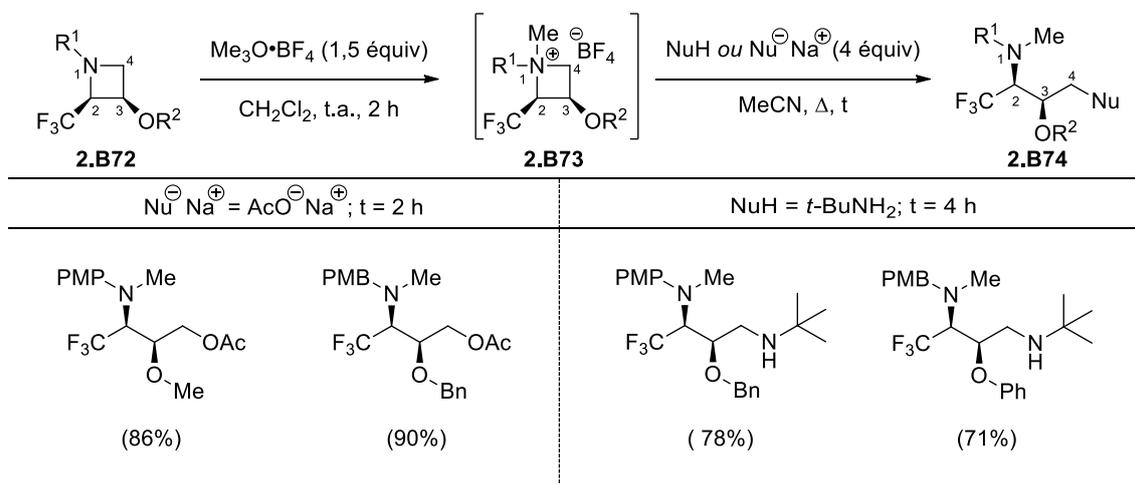


Tableau 13

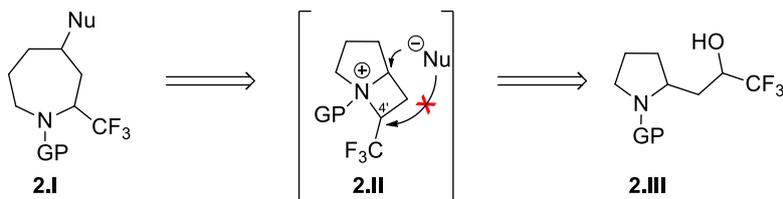
¹³⁴ Thi, H. D.; Decuyper, L.; Mollet, K.; Kenis, S.; De Kimpe, N.; Nguyen, T. V.; D'hooghe, M. *Synlett* **2016**, 27, 1100–1105.

Les exemples d'ouverture de 2-(trifluorométhyl)azétidiniums présentés ci-dessus, montrent une excellente régiosélectivité de l'attaque du nucléophile sur le carbone le moins encombré de l'azétidinium (carbone C4). Cependant, aucun exemple d'ouverture d'un 2-(trifluorométhyl)azétidinium substitué en C3 et C4 n'a été décrit.

5. Résultats

Dans le cadre de l'agrandissement de cycle de pyrrolidines faisant intervenir la formation d'un azétidinium bicyclique trifluorométhylé, nous avons supposé que l'encombrement stérique du groupement trifluorométhyle, ainsi que son caractère hautement électronégatif, favoriserait l'attaque du nucléophile sur le carbone ne portant pas le groupement trifluorométhyle, et permettrait ainsi la formation préférentielle des 2-(trifluorométhyl)azépanes.

Notre objectif était de montrer que la synthèse de 2-(trifluorométhyl)azépanes de type **2.I** diversement substituées en C4 pouvait être réalisée par agrandissement de cycle de pyrrolidines hydroxylées et trifluorométhylées de type **2.III** *via* la formation d'un azétidinium intermédiaire **2.II**, avec une régiosélectivité d'ouverture induite par la présence du groupement trifluorométhyle en C4' sur l'azétidinium bicyclique.



5.1. Synthèse de 2-(trifluorométhyl)azépanes *gem*-diméthylés substitués en C4

Afin de vérifier la faisabilité de l'agrandissement de cycle de pyrrolidines en azépanes, nous avons souhaité étudier la réactivité de la pyrrolidine **2.IV**, et la synthèse de cette dernière a donc été entreprise (Schéma 151).

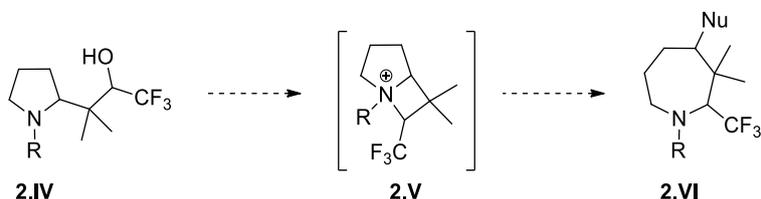


Schéma 151

5.1.1. Synthèse du substrat de départ

L'aldéhyde *gem*-diméthylé **2.3**, dont la synthèse a été décrite par Hernández et Boto,¹³⁵ a été envisagé comme l'intermédiaire pouvant nous permettre d'accéder aux substrats diastéréoisomères trifluorométhylés **2.1** et **2.2** (Schéma 152). La synthèse racémique des diastéréoisomères **2.1** et **2.2** pourrait être réalisée par trifluorométhylation de l'aldéhyde **2.3**, qui serait synthétisé à partir de la D,L-proline.

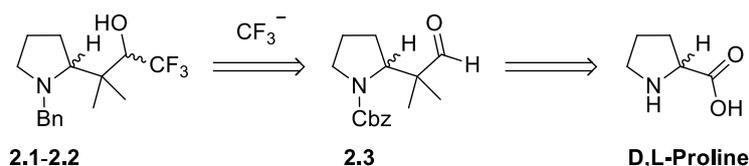


Schéma 152

La synthèse des pyrrolidines *gem*-diméthylées **2.1** et **2.2** débute par la *N*-carboxybenzylation de la D,L-proline réalisée à l'aide du chlorure de carboxybenzyle en milieu basique aqueux (NaOH) (Schéma 153). La proline *N*-carboxybenzylée **2.4**, obtenue avec un rendement de 63%, a été soumise à une réaction d'iodo-décarboxylation en utilisant le diacétate d'iodobenzène en présence d'iode et de lumière ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$, I_2 , $h\nu$). Après addition de 2-méthyl-1-(triméthylsilyloxy)-propène, l'aldéhyde **2.3** a été isolé avec un rendement de 83%.¹³⁵

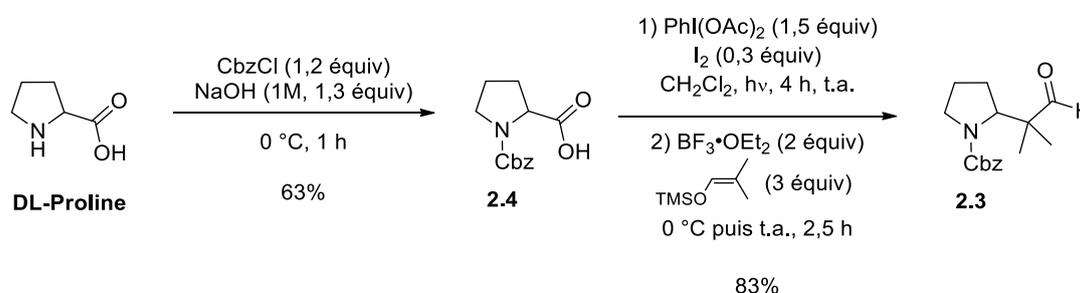


Schéma 153

La séquence d'iodo-décarboxylation/alkylation correspond à une réaction tandem de fragmentation/oxydation radicalaire (Schéma 154).¹³⁶ Sous l'action de la lumière, l'iode se décompose en radicaux qui réagissent avec l'intermédiaire formé par traitement de **2.4** avec le diacétate d'iodobenzène. L'espèce **2.5** alors formée, se décompose selon une réaction de Hunsdiecker en radical **2.6** qui permet, après décarboxylation, de former le radical alkyle **2.7**. Ce radical alkyle **2.7** est oxydé

¹³⁵ Saavedra, C. J.; Boto, A.; Hernández, R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4448–4461.

¹³⁶ (a) Concepción, J. I.; Francisco C. G.; Freire, R.; Hernández, R.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 402–404. (b) Boto, A.; Hernández, R.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5945–5948. (c) Boto, A.; Hernández, R.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4930–4932. (d) Alicia Boto, A.; Hernández, R.; De León, Y.; Murguía, J. R.; Rodríguez-Afonso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 673–682. (e) Saavedra, C. J.; Boto, A.; Hernández, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4655–4665.

puis piégé par le diacétate d'iodobenzène en excès dans le milieu, pour former un *N,O*-acétal **2.8**. Ce dernier mis en présence de l'acide de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, conduit à l'iminium **2.9** qui réagit ensuite avec l'éther d'énol silylé nucléophile, et permet de former l'aldéhyde **2.3**.

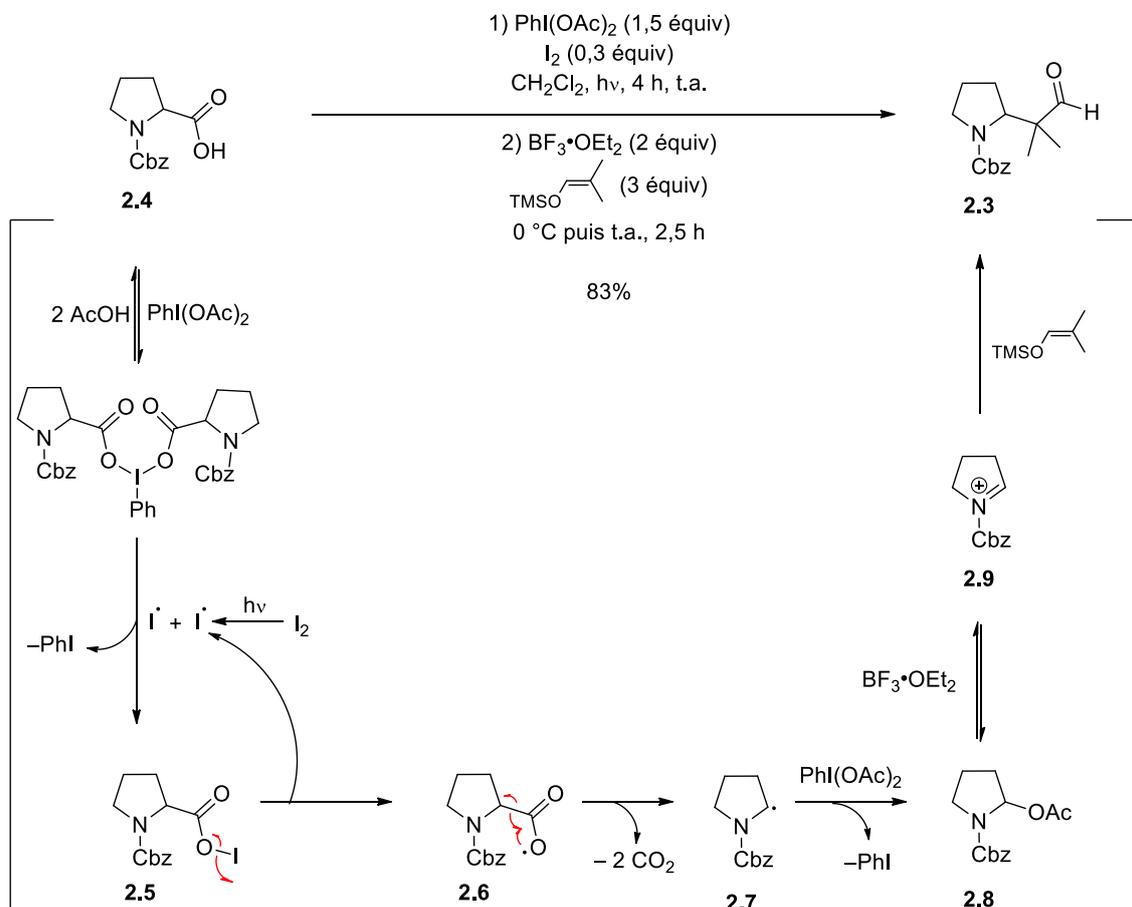


Schéma 154

La trifluorométhylation de l'aldéhyde **2.3** par le réactif de Ruppert-Prakash en présence de fluorure de césium, a permis d'isoler l'alcool trifluorométhylé **2.10** avec un rendement de 49%, et de former un mélange de bicycles **2.11** et **2.12** diastéréoisomères dans un rapport de 6:94 en faveur de **2.12**. Seul le bicyclic **2.12** a été isolé avec un rendement de 40% (Schéma 155). La configuration relative des substituants a été déterminée par analyse NOESY en RMN ^1H (cf. paragraphe 5.1.2).

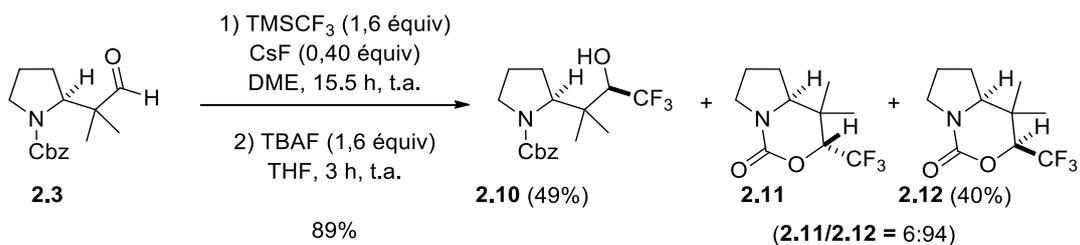


Schéma 155

Afin de former l'azétidinium bicyclique, précurseur du produit d'agrandissement de cycle, l'azote de la pyrrolidine doit être nucléophile pour permettre à la cyclisation de prendre place. La pyrrolidine **2.10** a donc été déprotégée par hydrogénolyse (H_2 , Pd/C, MeOH), puis protégée par un groupement benzyle (BnBr, Et_3N , CH_2Cl_2 , Δ). La pyrrolidine trifluorométhylée *N*-benzylée **2.1** a été isolée avec un rendement de 64% (Schéma 156).

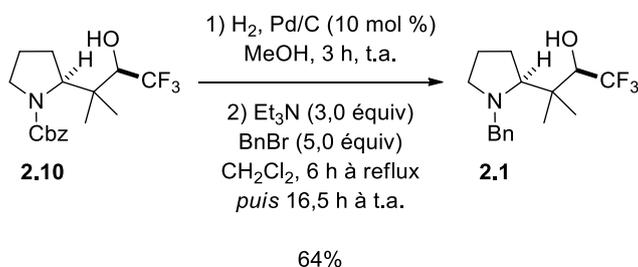


Schéma 156

Pour obtenir le diastéréoisomère de **2.1**, à savoir **2.2**, le bicyclic **2.12** a été traité par NaOH aqueux, et la pyrrolidine trifluorométhylée **2.13** a été isolée avec un rendement de 87% (Schéma 157). Cette pyrrolidine a ensuite été *N*-carboxybenzylée (K_2CO_3 , CbzCl) et la molécule protégée **2.14** a été obtenue avec un rendement de 91%. Après une séquence de déprotection/protection (H_2 , Pd/C; BnBr, Et_3N), la pyrrolidine **2.14** a été transformée en pyrrolidine *N*-benzylée **2.2** avec un rendement de 37%. Signalons que la pyrrolidine **2.13** n'a pas été *N*-benzylée directement car la pyrrolidine *N*-carboxybenzylée **2.14** a été utilisée pour former le bicyclic **2.11** qui a servi à déterminer la configuration relative des diastéréoisomères **2.1** et **2.2** par analyse des spectres NOESY.

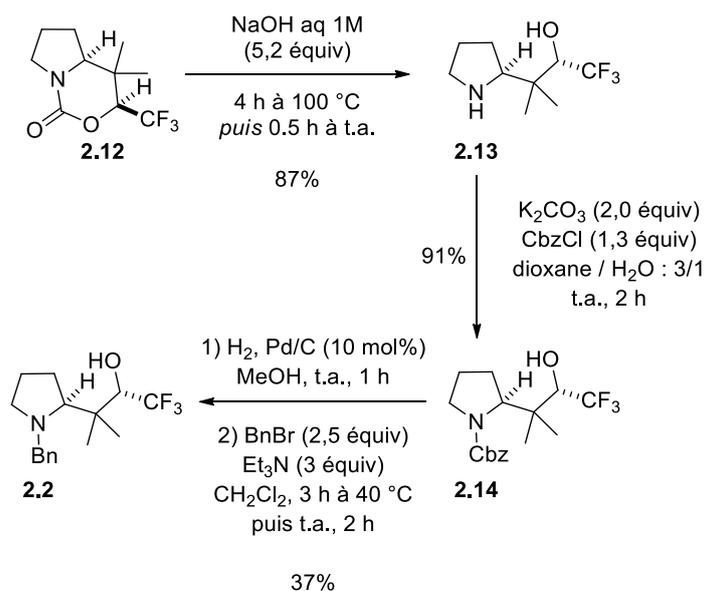


Schéma 157

5.1.2. Détermination de la configuration relative des pyrrolidines 2.1 et 2.2

Lors de l'étape de trifluorométhylation de l'aldéhyde **2.3**, un mélange de bicycles diastéréoisomères **2.11** et **2.12** a été formé, et seul le bicyclic **2.12** a pu être isolé (Schéma 155). Nous avons supposé que les bicycles **2.11** et **2.12** ont été formés respectivement à partir des pyrrolidines **2.10** et **2.14** avec rétention de configuration, ce qui a été confirmé lors du traitement du bicyclic **2.12** par NaOH puis CbzCl, puisque la pyrrolidine **2.14** diastéréoisomère de **2.10** a été obtenue (Schéma 158).

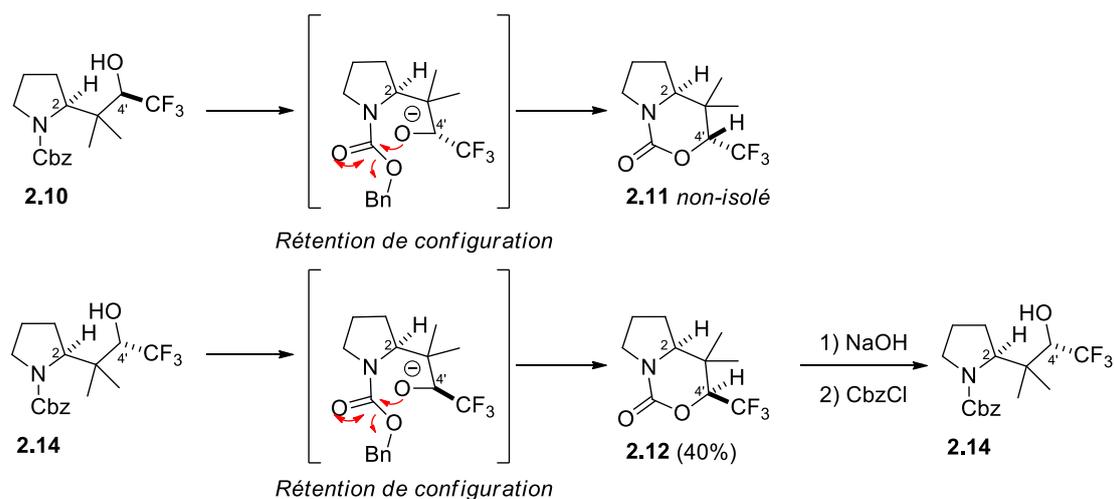


Schéma 158

Afin de confirmer la configuration relative des centres en C2 et C4' des bicycles **2.11** et **2.12**, nous avons également voulu réaliser l'analyse NOESY du bicyclic **2.11** qui, formé de façon très minoritaire dans ces conditions, n'a pas pu être isolé et étudié. Une cyclisation des pyrrolidines *N*-carboxybenzylées **2.10** et **2.14** a donc été entreprise.

La cyclisation de **2.10** et **2.14** a été réalisée à l'aide de DAST.¹¹¹ Le DAST permet d'activer le groupement hydroxyle en groupement partant, et le centre carboné portant ce groupement peut alors être attaqué par l'oxygène du carbonyle du groupement carbamate pour conduire au produit bicyclic (Schéma 159). Cette attaque nucléophile intramoléculaire entraîne donc dans ce cas, une inversion de configuration du carbone C4' portant le groupement trifluorométhyle, et les bicycles **2.12** et **2.11** ont été formés respectivement à partir des pyrrolidines **2.10** et **2.14**.

Signalons qu'après 17 h à 20 h de réaction à température ambiante, l'analyse GC/MS du brut réactionnel a montré la présence du produit attendu, mais une conversion incomplète du substrat de départ a été constatée (Schéma 159). L'analyse des spectres NOESY a montré un effet Overhauser nucléaire entre les protons en C2 et C4' pour le bicyclic 2.12, obtenu à partir de 2.10, et l'analyse réalisée sur le bicyclic 2.11 synthétisé à partir de 2.14, n'a pas montré d'effet Overhauser nucléaire entre les protons en C2 et C4'. Cette dernière analyse a ainsi confirmé que dans le cas du bicyclic 2.12, les protons en C2 et C4' sont en *cis*, contrairement au bicyclic 2.11 où ces protons sont en *trans*.

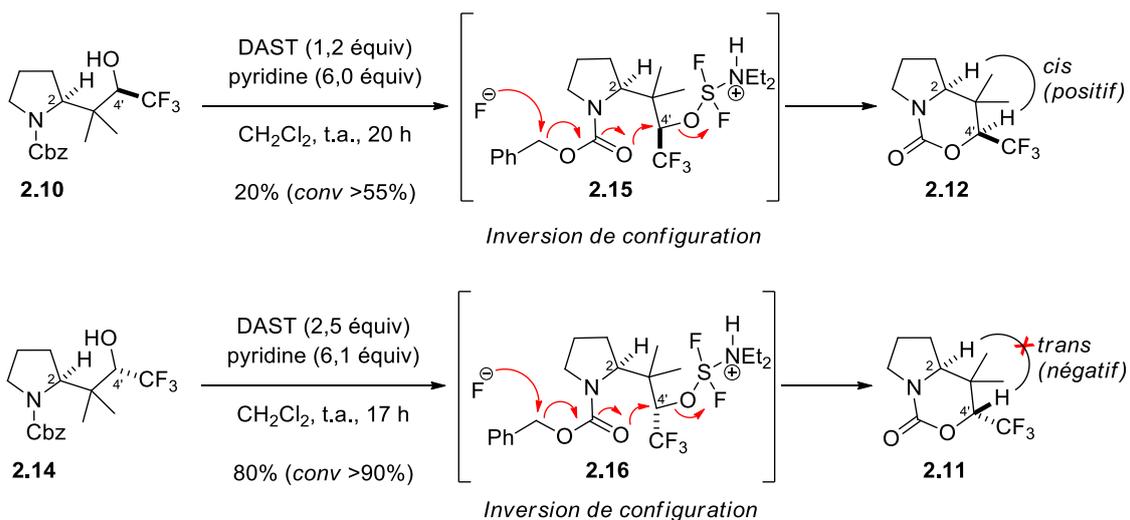


Schéma 159

La configuration relative des pyrrolidines 2.10 et 2.14, et par conséquent celle de leurs analogues *N*-benzylés 2.1 et 2.2, a ainsi pu être déterminée (Figure 21).

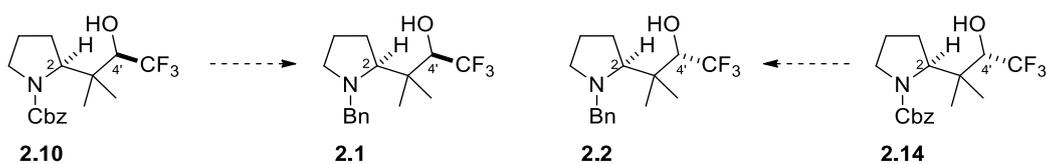


Figure 21

5.1.3. Mise au point des conditions d'agrandissement de cycle

Nous avons envisagé la synthèse des 2-(trifluorométhyl)azépanes **2.17** et **2.19** diversement substituées en C4 à partir des pyrrolidines **2.1** et **2.2** par attaque des azétidiniums intermédiaires **2.18** et **2.20** par des nucléophiles. Les azétidiniums intermédiaires **2.18** et **2.20** devraient pouvoir être formés à l'aide de l'anhydride triflique en présence d'une éponge à proton (Schéma 160).

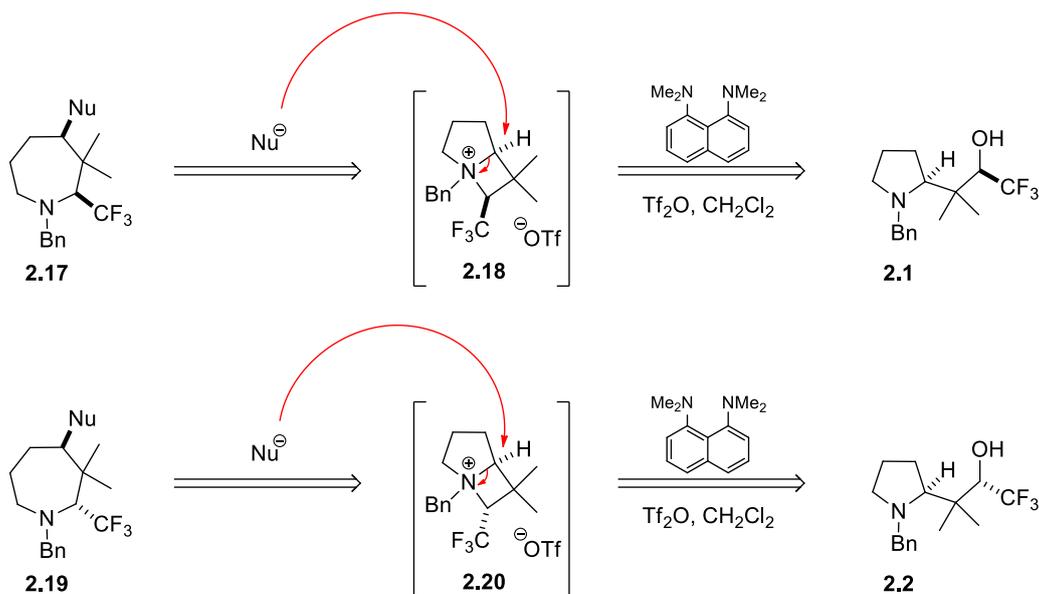


Schéma 160

L'optimisation des conditions réactionnelles a été réalisée sur la pyrrolidine **2.2** avec le phénolate de sodium trihydraté (NaOPh·3H₂O), utilisé comme nucléophile (Tableau 14).

Un premier test a été réalisé à température ambiante dans le dichlorométhane (Tableau 14, entrée 1). La première étape consiste à former l'azétidinium intermédiaire à l'aide de Tf₂O en présence de l'éponge à proton. Après 1 h, le phénolate de sodium (2,5 équiv) a été ajouté au milieu réactionnel. Ce dernier a de nouveau été agité pendant 1 h à température ambiante, puis l'analyse RMN du brut réactionnel a été réalisé et a montré la présence du 2-(trifluorométhyl)azépane **2.19a** désiré, qui a été isolé avec un rendement de 56%. L'analyse du spectre RMN du proton a révélé la présence d'un seul diastéréoisomère, et aucune trace du substrat de départ ou du régioisomère **2.21** n'ont été détectées.

Lorsque la première étape a été réalisée au reflux du dichlorométhane pendant 1 h, suivie de l'addition du phénolate de sodium (2,5 équiv) dans le milieu réactionnel, l'azépane **2.19a** a été isolé avec un rendement de 64% (Tableau 14, entrée 2). Le rendement est légèrement amélioré par rapport au rendement obtenu précédemment.

Suite à ce dernier résultat, l'influence du temps sur le cours de la réaction a été étudiée. La première étape a été réalisée au reflux du dichlorométhane pendant 2 h et 5 h et, après ajout du phénolate, le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 3 h et 15 h respectivement (Tableau 14, entrées 3 et 4). Dans ces conditions, l'azépane **2.19a** a été isolé avec des rendements de 80% et 88% respectivement.

Le 2-(trifluorométhyl)azépane semble se former de manière diastéréospécifique, et l'absence de la pyrrolidine **2.21**, indique que le groupement trifluorométhyle permet d'induire une excellente régiosélectivité d'attaque du nucléophile sur l'azétidinium. Les dernières conditions réactionnelles testées (Tableau 14, entrée 4) ont ensuite été appliquées à l'agrandissement de cycle des pyrrolidines diastéréoisomères **2.1** et **2.2** par divers nucléophiles.

Entrée	T ₁ (°C)	t ₁ (h)	T ₂ (°C)	t ₂ (h)	Produit (Rdt)
1	ta	1	ta	1	2.19a (56%)
2	40	1	ta	1	2.19a (64%)
3	40	2	ta	3	2.19a (80%)
4	40	5	ta	15	2.19a (88%)

Tableau 14

5.1.4. Application des conditions d'agrandissement de cycle aux pyrrolidines *gem*-diméthylées **2.1** et **2.2**

L'agrandissement de cycle de la pyrrolidine **2.1** a également été réalisé en utilisant du phénolate de sodium. L'azépane **2.17a** a été isolé avec un rendement de 91% sous la forme d'un seul diastéréoisomère.

L'agrandissement de cycle des pyrrolidines *gem*-diméthylées diastéréoisomères **2.1** et **2.2** a été réalisé en présence de nucléophiles azotés tel que la morpholine et l'azoture de tétrabutylammonium. Seule la réaction réalisée avec l'azoture de tétrabutylammonium a permis d'obtenir les azépanes **2.17b** et **2.19b** à partir de **2.1** et **2.2** respectivement, avec une excellente régiosélectivité et des rendements supérieurs à 90% (Tableau 15). Dans le cas de la morpholine, la gêne stérique avec le *gem*-diméthyle semble être trop importante pour permettre l'attaque nucléophile sur l'azétidinium bicyclique intermédiaire.

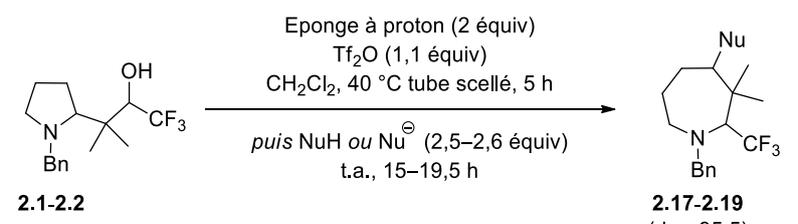
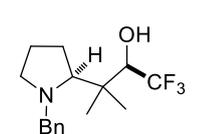
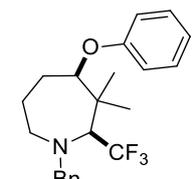
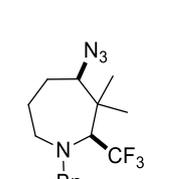
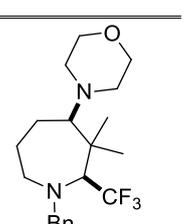
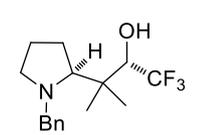
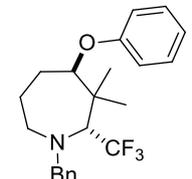
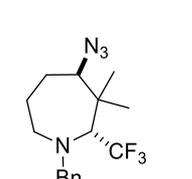
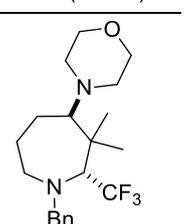
				
		NuH ou Nu [⊖]	NaOPh·3H ₂ O	<i>n</i> -Bu ₄ NN ₃
 2.1	 2.17a (91%)	 2.17b (91%)	 2.17c (traces)	
 2.2	 2.19a (88%)	 2.19b (92%)	 2.19c (traces)	

Tableau 15

L'agrandissement de cycle de la pyrrolidine **2.1** a également été réalisé en utilisant l'éthanthiol comme nucléophile, et n'a pas permis d'obtenir le 2-(trifluorométhyl)azépane **2.17d** (Schéma 161). Il semble que dans ce cas, le dérivé soufré ne soit pas suffisamment nucléophile pour pouvoir ouvrir l'azétidinium intermédiaire.

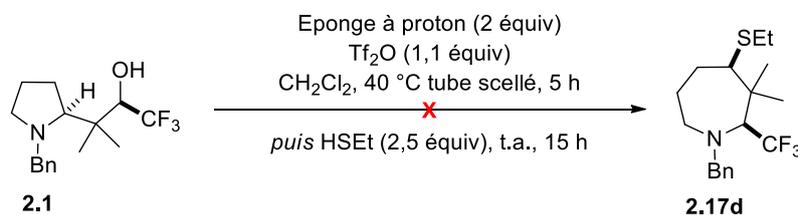


Schéma 161

L'agrandissement de cycle des pyrrolidines **2.1** et **2.2** a également été réalisé à l'aide d'halogénures. Le fluorure de tétrabutylammonium a permis d'obtenir les azépanes **2.17e** et **2.19e** avec des rendements respectifs de 22% et de 54% (Schéma 162).

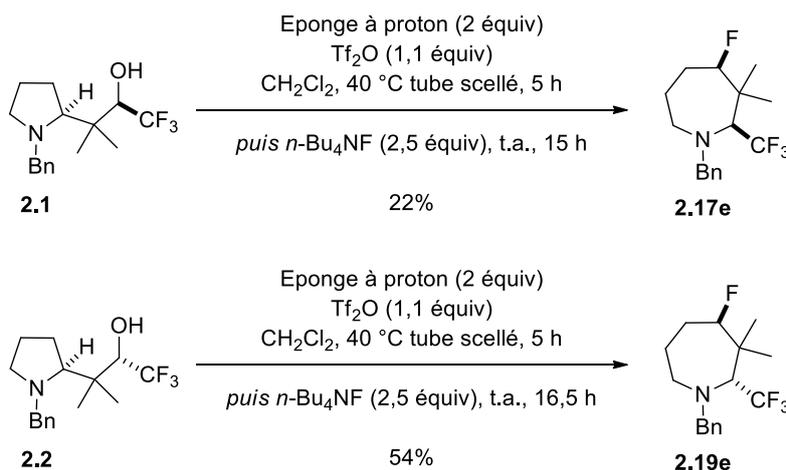


Schéma 162

Le chlorure, le bromure et l'iodure de tétrabutylammonium ont également été mis en réaction avec la pyrrolidines **2.1** activée par Tf₂O (Tableau 16). Quel que soit l'halogénure utilisé, les azépanes **2.17f**, **2.17g** et **2.17h** n'ont pas été formés. Ils semblent que ces halogénures ne soient pas suffisamment nucléophiles pour permettre l'ouverture de l'azétidinium intermédiaire.

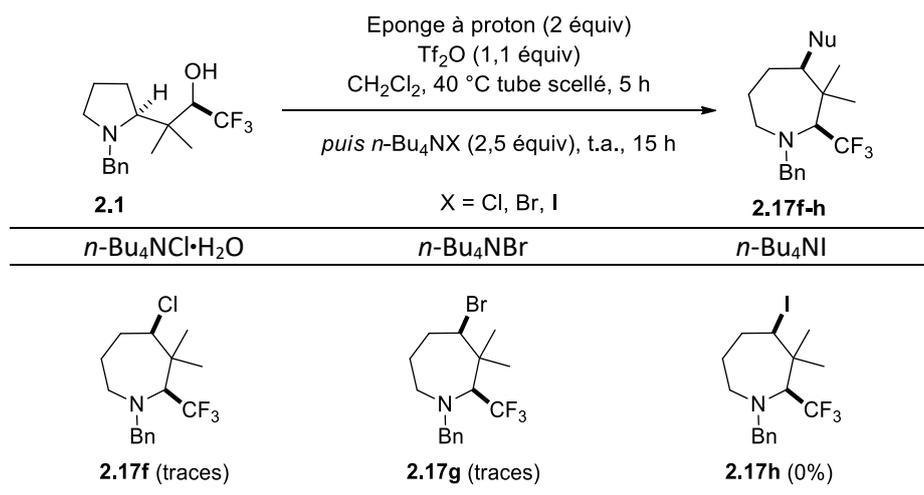


Tableau 16

5.2. Synthèse de 2-(trifluorométhyl)azépanes énantio-enrichis substitués en C4

Les résultats obtenus lors des agrandissements de cycle des pyrrolidines racémiques *gem*-diméthylées **2.1** et **2.2** ayant montré une excellente régiosélectivité de l'attaque de nucléophiles sur l'azétidinium intermédiaire, nous avons envisagé la synthèse des 2-(trifluorométhyl)azépanes énantio-enrichis substitués en C4, à partir de pyrrolidines hydroxylées optiquement actives (Schéma 163). Les azépanes **2.I** seraient formés par attaque nucléophile régiosélective de l'azétidinium intermédiaire **2.II**, lui-même obtenu à partir des pyrrolidines hydroxylées **2.III** activées par Tf₂O.

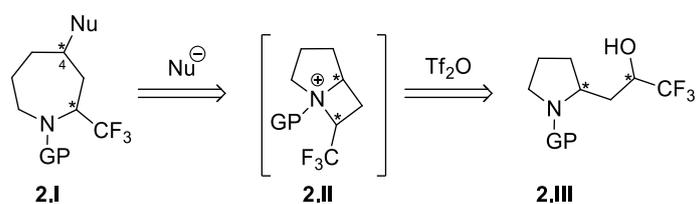


Schéma 163

5.2.1. Synthèse des substrats de départ

La synthèse des pyrrolidines optiquement actives **2.III** a été envisagée à partir de la L-proline (Schéma 164). Deux réactions clés ont été utilisées pour atteindre la cible **2.III** : une homologation de la L-proline, et une trifluorométhylation du produit d'homologation **2.VII**.

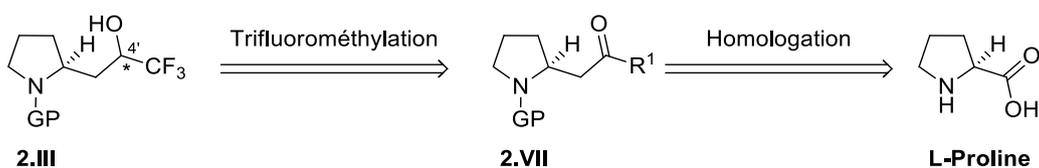


Schéma 164

5.2.1.1. Homologation de la proline

La synthèse du composé de type **2.III** a été réalisée à partir de la L-proline. Le composé **2.III** devrait pouvoir être synthétisé à partir de l'ester méthylique **2.22**, qui proviendrait d'un réarrangement de Wolff de la diazocétone **2.23** formée à partir de la L-proline (Schéma 165).¹³⁷

¹³⁷ Fournier, A. M.; Brown, R. A.; Farnaby, W.; Miyatake-Ondozabal, H.; Clayden, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2222–2225.

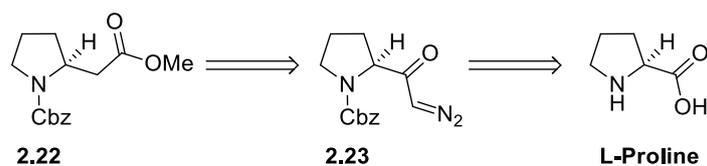


Schéma 165

Afin de synthétiser la diazocétone **2.23**, la L-proline a tout d'abord été protégée sous la forme d'un *N*-carbamate de benzyle, qui a été obtenu par traitement de la L-proline par le chlorure de carboxybenzyle en milieu basique aqueux (NaOH) (Schéma 166). La L-proline *N*-carboxybenzylée (**S**)-**2.4**, obtenue avec un rendement de 63%, a ensuite été transformée en diazocétone **2.23** en deux étapes pour permettre l'homologation de la molécule selon les conditions d'Arndt-Eistert.

Le chlorure d'acyle intermédiaire a tout d'abord été formé [(COCl)₂, CH₂Cl₂], et celui-ci a été traité par le (triméthylsilyl)diazométhane, ce qui a permis d'isoler la diazocétone **2.23** avec un rendement de 72%. Cette dernière a été soumise à un réarrangement de Wolff en utilisant le benzoate d'argent et la triéthylamine dans le méthanol, ce qui a entraîné la formation d'un cétène intermédiaire **2.24** qui a été piégé par le méthanol. L'ester **2.22** a été obtenu avec un rendement de 90%.

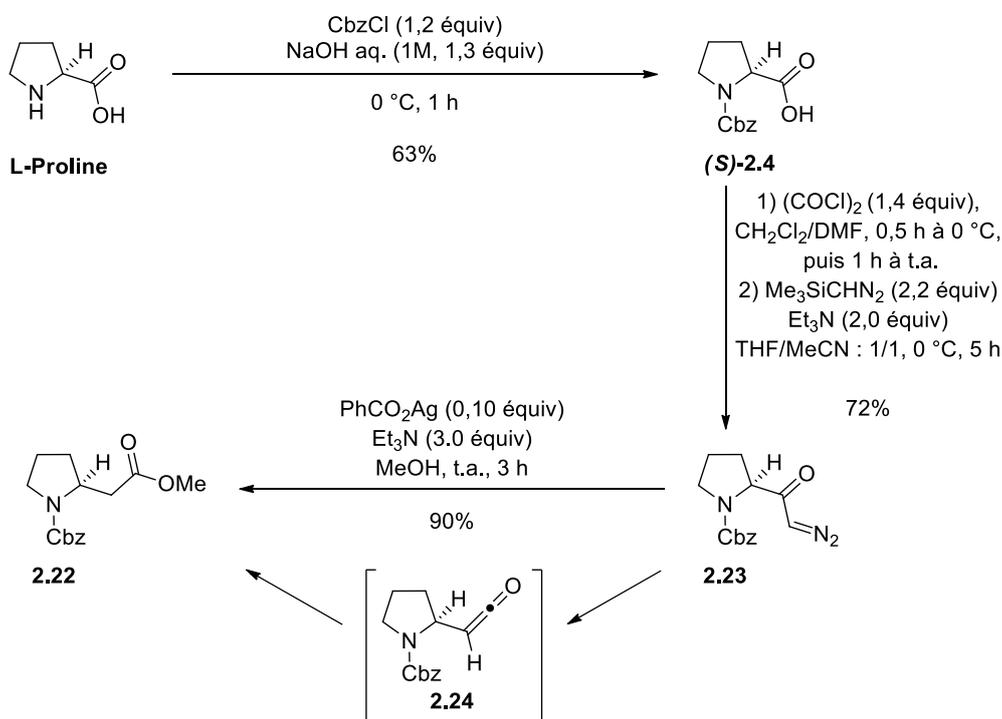
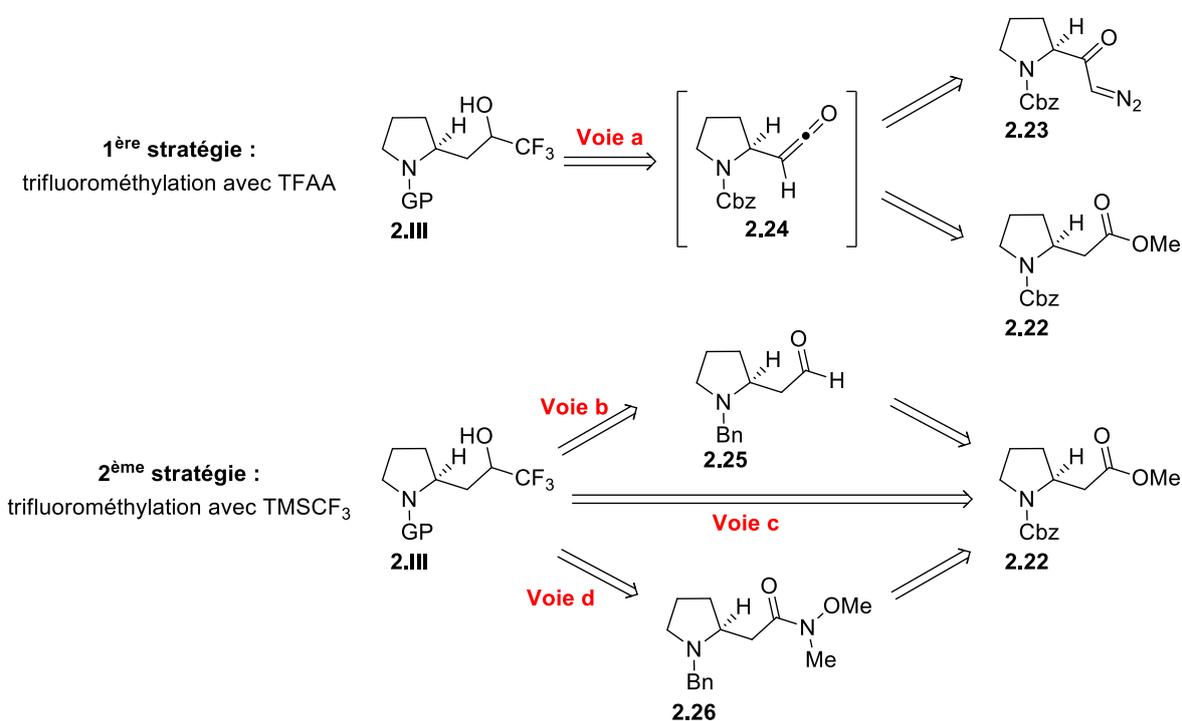


Schéma 166

5.2.1.2. Synthèse des pyrrolidines trifluorométhylées 2.III

Plusieurs méthodes d'accès aux pyrrolidines 2.III ont été envisagées à partir de la diazocétone 2.23, ainsi qu'à partir de l'ester 2.22 (Schéma 167). Une première stratégie de trifluorométhylation, devant permettre la synthèse du composé 2.III, a été envisagée par C-acylation d'un cétène intermédiaire 2.24 avec l'anhydride trifluoroacétique (TFAA), le cétène pouvant être obtenu soit à partir de la diazocétone 2.23, soit à partir de l'ester 2.22 (Schéma 167, Voie a). La deuxième stratégie de trifluorométhylation a été envisagée à partir de l'aldéhyde 2.25 (Schéma 167, Voie b), de l'ester (Schéma 167, Voie c) et de l'amide de Weinreb 2.26 (Schéma 167, Voie d), par addition du réactif de Ruppert-Prakash (TMSCF₃), l'aldéhyde 2.25 et l'amide 2.26 pouvant être formés à partir de l'ester 2.22.

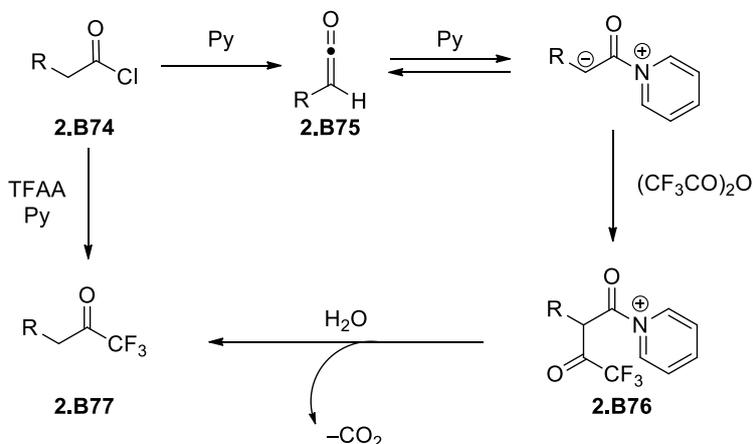


5.2.1.2.1. Par C-acylation/décarboxylation à partir du cétène intermédiaire 2.24 (Voie a)

Zard *et al.* ont décrit la synthèse de trifluorométhylcétones 2.B77 à partir des chlorure d'acyles 2.B74, par traitement avec de la pyridine suivi de l'addition d'anhydride trifluoroacétique (Schéma 168).¹³⁸ Un cétène intermédiaire 2.B75 est formé, et la C-acylation du cétène 2.B75 par l'anhydride

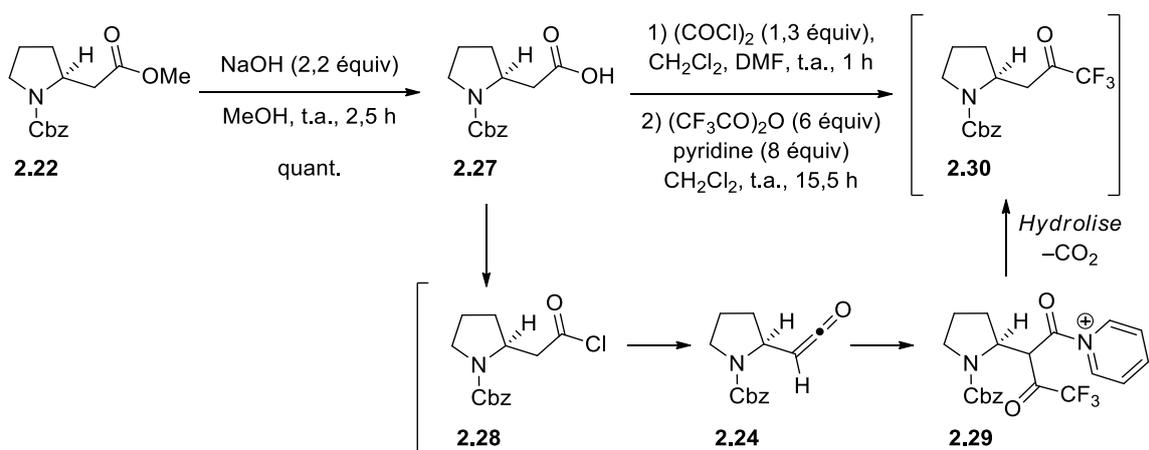
¹³⁸ Boivin, J.; El Kaim, L.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1285–1288

trifluoroacétique permet, après décarboxylation de l'intermédiaire **2.B76**, d'obtenir la trifluorométhylcétone **2.B77**.



La synthèse de la trifluorométhylcétone **2.30** à partir de l'ester **2.22** a donc été envisagée selon ce processus.

La synthèse du chlorure d'acyle **2.28** débute par la saponification de l'ester méthylique **2.22** par NaOH (MeOH, t.a., 2,5 h) et l'acide **2.27**, formé quantitativement, a ensuite été traité par le chlorure d'oxalyle (Schéma 169). Le chlorure d'acyle obtenu a directement été traité par la pyridine en présence d'anhydride trifluoroacétique. L'analyse GC/MS a montré la présence de deux produits, dont l'un a une masse correspondant à la trifluorométhylcétone attendue **2.30**, la structure du second produit n'a pas pu être établie.



La trifluorométhylcétone **2.30** s'hydratant facilement, du fait de la présence du groupement trifluorométhyle,¹³⁹ celle-ci n'a pas été isolée. Le mélange a directement été engagé dans une réaction de réduction avec LiBH₄ mais malheureusement, les pyrrolidines *N*-carboxybenzylées diastéréoisomères **2.31** et/ou **2.32** n'ont pas été isolées, et les produits formés au cours de cette réaction n'ont pas pu être identifiés (Schéma 170).

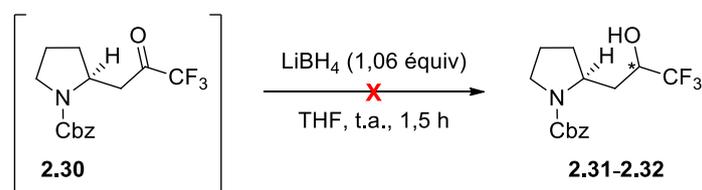


Schéma 170

Suite à ces résultats, la synthèse de **2.30** a été envisagée directement à partir de la diazocétone **2.23**. La *C*-acylation du cétène **2.24**, formé *in situ* à l'aide de AgOBz, suivie de l'addition du TFAA a permis de constater par GC/MS la présence de la trifluorométhylcétone **2.30**, ainsi que d'autres produits secondaires (Schéma 171). Cependant, aucun des produits détectés par GC/MS n'a pu être isolés ou identifiés par RMN.

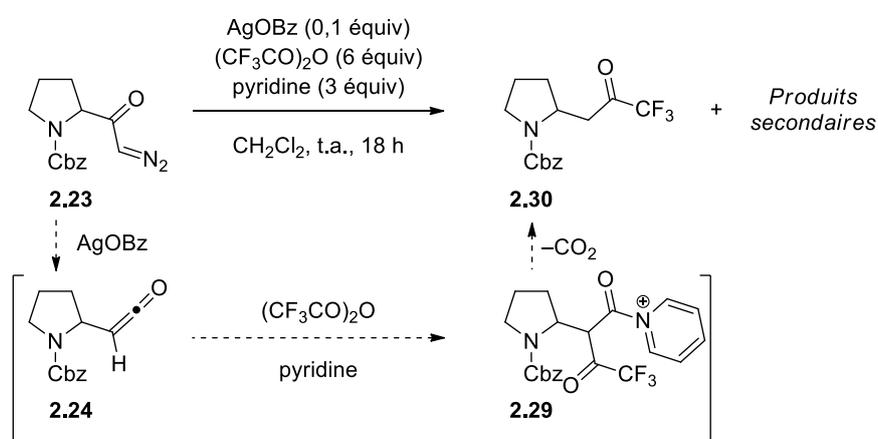


Schéma 171

¹³⁹ Kelly, C. B.; Mercadante, M. A.; Leadbeater, N. E. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11133–11148.

Signalons que le remplacement de AgOBz par $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ n'a également pas permis d'obtenir la trifluorométhylcétone **2.30** (Schéma 172).

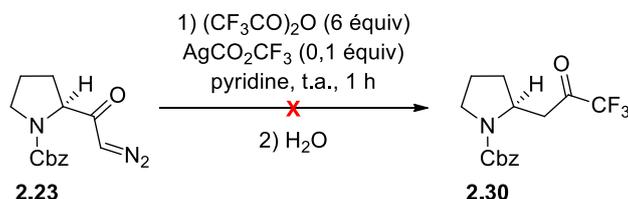


Schéma 172

5.2.1.2.2. Par trifluorométhylation de l'aldéhyde **2.25** (Voie b)

La méthode de synthèse des prolinols **1.4** et **1.5** exposée dans le Chapitre 1, permet d'obtenir ceux-ci par trifluorométhylation de l'aldéhyde intermédiaire **1.3** (cf. Chapitre 1, partie 5.1.1). La trifluorométhylation de l'aldéhyde **2.25** a donc été envisagée pour accéder aux pyrrolidines trifluorométhylées **2.33** et **2.34** (Schéma 173). L'aldéhyde **2.25** pourrait être synthétisé à partir de **2.22** grâce à une séquence de déprotection/protection, suivie d'une réduction de l'ester.

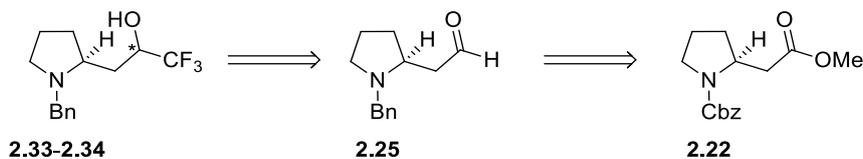


Schéma 173

L'ester *N*-carboxybenzylé **2.22** a été déprotégé par hydrogénolyse (H_2 , Pd/C), puis l'amine résultante a été *N*-benzylée (BnBr, Et_3N) (Schéma 174). L'ester *N*-benzylé **2.35** a été isolé avec un rendement de 86% et a été traité par le DIBAL-H. Malheureusement, l'aldéhyde **2.25** n'a pas été obtenu suite à cette réduction.

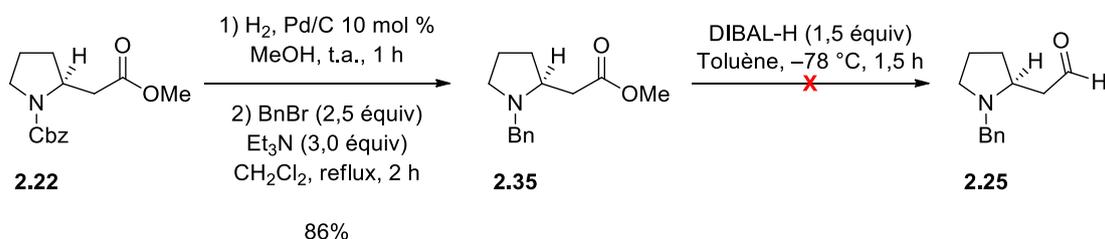


Schéma 174

Suite à ce résultat, l'ester **2.35** a été réduit quantitativement en alcool **2.36** par LiAlH_4 , et une oxydation de **2.36** par le périodinane de Dess-Martin (DMP) a été réalisée (Schéma 175). Cette séquence en deux étapes n'a également pas permis d'obtenir l'aldéhyde **2.25**.

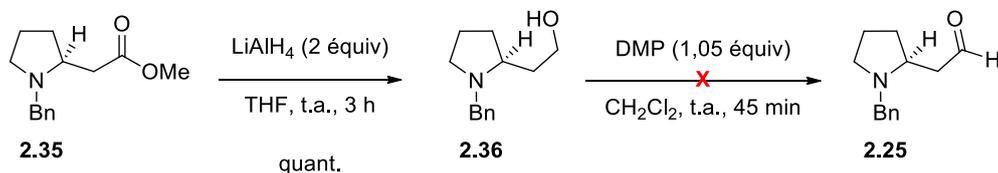


Schéma 175

5.2.1.2.3. Trifluorométhylation de l'ester **2.35** (Voie c)

Bien que peu décrite dans la bibliographie, la trifluorométhylation de l'ester **2.35** a été envisagée (Schéma 176). Ainsi la trifluorométhylation d'ester à l'aide du réactif de Ruppert-Prakash est rapportée dans la littérature comme étant plus difficile que celle des aldéhydes et des cétones, néanmoins de bons résultats ont été obtenus en utilisant une quantité catalytique de fluorure de césium.¹⁴⁰

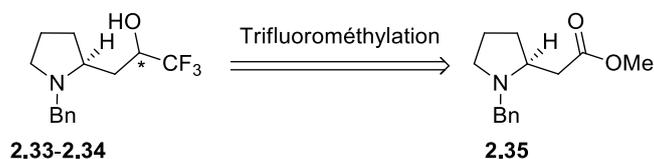


Schéma 176

L'ester **2.35** a donc été traité par le réactif de Ruppert-Prakash, à température ambiante puis à 55 °C (Schéma 177). L'analyse de la RMN ^1H du brut réactionnel ne permet pas de détecter la présence de la trifluorométhylcétone **2.37**, ni d'autres produits. L'ester *N*-benzylé **2.35** n'est pas réactif dans ces conditions.

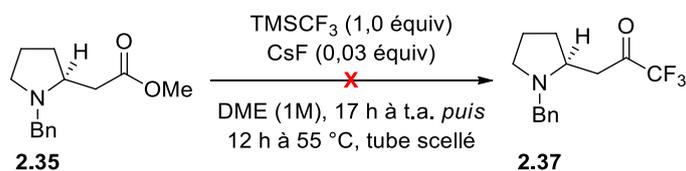


Schéma 177

¹⁴⁰ Singh, R. P.; Cao, G.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2873 – 2876

5.2.1.2.4. Trifluorométhylation de l'amide de Weinreb **2.26** (Voie d)

Suite à tous ces résultats décevants, la trifluorométhylation de l'amide de Weinreb a été envisagée. En 2012, Leadbeater *et al.* ont montré que la mono-trifluorométhylation d'amides de Weinreb par le réactif de Ruppert-Prakash était possible.¹⁴¹ Nous avons donc envisagé de synthétiser les pyrrolidines trifluorométhylées **2.33** et **2.34** par addition nucléophile du réactif de Ruppert-Prakash sur l'amide de Weinreb **2.26** qui serait obtenu à partir de l'ester *N*-benzylé **2.35** (Schéma 178).

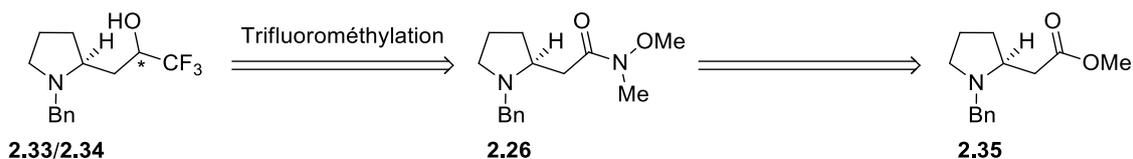


Schéma 178

L'amide de Weinreb **2.26** a été synthétisé à partir de l'ester *N*-benzylé **2.35**, par traitement avec la *N,O*-diméthylhydroxylamine sous la forme d'un sel d'hydrochlorure, en présence de AlMe₃ (Schéma 179). Dans ces conditions, l'amide **2.26** a été isolé avec un rendement de 76%.

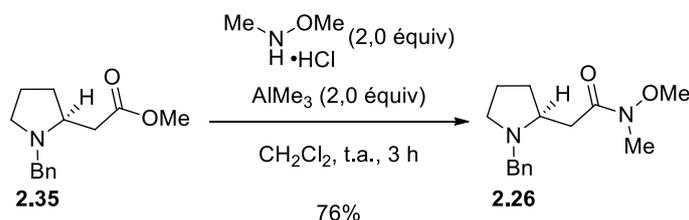


Schéma 179

L'amide de Weinreb **2.26** a ensuite été soumis aux conditions de trifluorométhylation (TMSCF₃, CsF), puis le mélange réactionnel a été réduit avec le borohydure de sodium¹⁴² afin de produire les alcools trifluorométhylés diastéréoisomères **2.33** et **2.34** (Schéma 180). Les diastéréoisomères **2.33** et **2.34** ont été isolés avec des rendements respectifs de 15% et 22%, Signalons que l'amide **2.26** n'ayant pas complètement réagi, a pu être récupéré avec un rendement de 25%.

¹⁴¹ Rudzinski, D. M.; Kelly, C. B.; Leadbeater, N. E. *Chem. Comm.* **2012**, 77, 9610 – 9612.

¹⁴² Sydnes, M. O.; Hayashi, Y.; Sharma, V. K.; Hamada, T.; Bacha, U.; Barrila, J.; Freire, E.; Yoshiaki, K. *Tetrahedron* **2006**, 62, 8601 – 8609

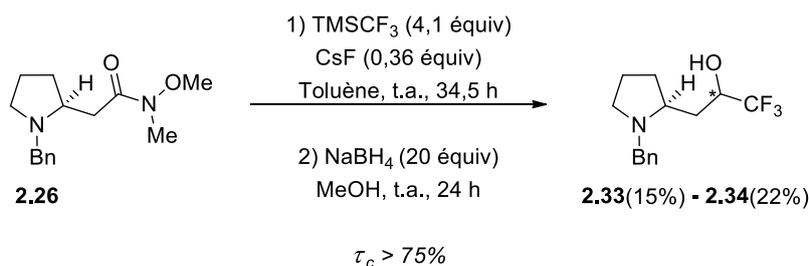
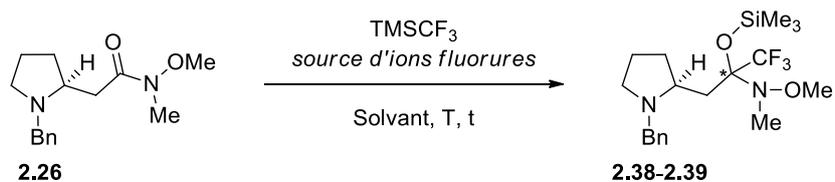


Schéma 180

Afin d'obtenir une conversion complète de l'amide de Weinreb **2.26**, une optimisation de l'étape de trifluorométhylation, permettant la formation des éthers silylés diastéréoisomères **2.38** et **2.39**, a été réalisée (Tableau 17). L'étape de trifluorométhylation a tout d'abord été réalisée avec une quantité catalytique de fluorure de césium (Tableau 17, entrées 1 et 2), dans le toluène (Tableau 17, entrée 1) et également dans le diméthoxyéthane (Tableau 17, entrée 2). L'analyse RMN du brut réactionnel a permis de déterminer la conversion de l'amide **2.26** pour chaque réaction, et a montré une conversion de 58% lorsque la réaction est effectuée dans le toluène, et une conversion plus faible de 26% lorsque la réaction est réalisée dans le diméthoxyéthane.

La réaction de trifluorométhylation a également été réalisée avec un excès de fluorure de césium (1,6–2 équiv) (Tableau 17, entrées 3 et 4). Une conversion de 82% de l'amide **2.26** a été obtenue après 14,5 h, à température ambiante, dans le toluène (Tableau 17, entrée 3). La trifluorométhylation en présence de deux équivalents de fluorure de césium a permis d'obtenir une conversion complète de l'amide de Weinreb **2.26** après 55 h de réaction, à température ambiante (Tableau 17, entrée 4). Signalons que l'utilisation de TBAF (2 équiv) dans le THF pendant 14,5 h ne permet qu'une conversion de 18% de l'amide **2.26** (Tableau 17, entrée 5).



Entrée	TMSCF ₃ (équiv)	« F ⁻ » (équiv)	T (°C)	t (h)	Solvant	τ _c (%)
1	2,0	CsF (0,65)	t.a.	14,5	Toluène (0,24 M)	58
2	2,0	CsF (0,60)	t.a.	14,5	DME (0,25 M)	26
3	2,0	CsF (1,6)	t.a.	14,5	Toluène (0,25 M)	82
4	2,0	CsF (2,0)	t.a.	55	Toluène (0,25 M)	100
5	2,0	TBAF (2,0)	t.a.	14,5	THF (0,5 M)	>18

Tableau 17

Lorsque l'amide **2.26** a été traité par TMSCF₃ (2,0 équiv) et CsF (2,0 équiv) dans le toluène et qu'ensuite la cétone intermédiairement formée a été réduite par ajout de NaBH₄ (MeOH, t.a., 23 h), les pyrrolidines trifluorométhylées **2.33** et **2.34** ont été isolées avec des rendements respectifs de 22% et 23% (Schéma 181).

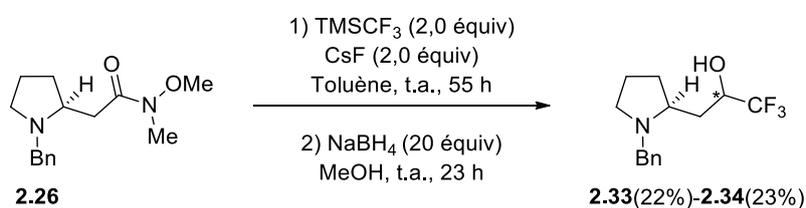


Schéma 181

5.2.2. Détermination de la configuration relative des pyrrolidines 2.33 et 2.34

Comme pour les pyrrolidines racémiques *gem*-diméthylées **2.1** et **2.2**, la détermination de la configuration relative des centres stéréogènes des pyrrolidines **2.33** et **2.34** a été envisagée par analyse NOESY des carbamates cycliques correspondants.

Après une séquence de déprotection/protection de l'azote ($\text{Pd}(\text{OH})_2$, H_2 ; CbzCl , K_2CO_3), la pyrrolidine **2.33** a été transformée en pyrrolidine *N*-carboxybenzylée **2.31** avec un rendement de 83% (Schéma 182). Cette dernière a été traitée par le DAST, et le bicyclic **2.40** a été isolé avec un rendement de 71% après 45 h de réaction. L'analyse du spectre NOESY du bicyclic **2.40** a montré l'existence d'une interaction entre les protons portés par les centres stéréogènes C2 et C4'. A priori, ces deux protons sont en *cis* l'un par rapport à l'autre.

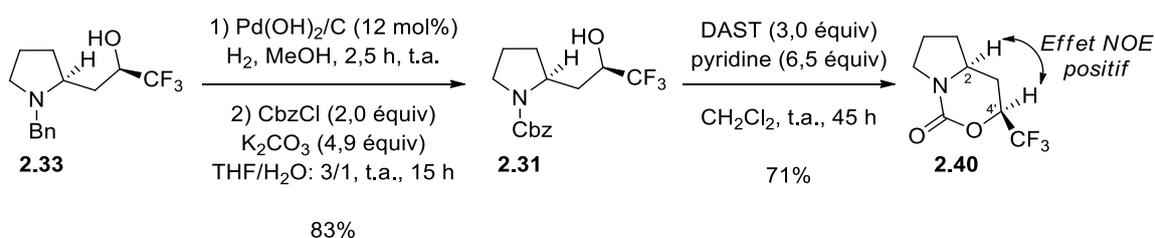


Schéma 182

La pyrrolidine diastéréoisomère **2.34** a été soumise à la même séquence réactionnelle de déprotection/protection de l'azote que la pyrrolidine **2.33** (Schéma 183). Cependant, les conditions d'hydrogénolyse utilisées n'ont pas permis de débénzyler **2.34** et la pyrrolidine *N*-carboxybenzylée **2.32** n'a donc pas pu être obtenue.

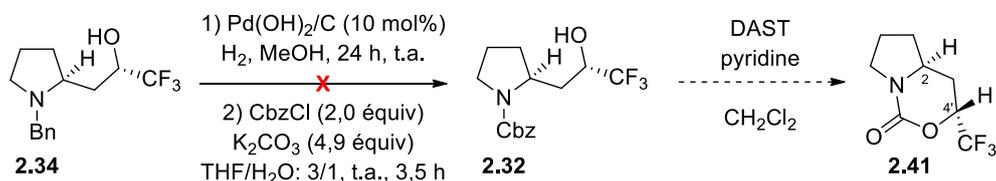


Schéma 183

Un autre test d'hydrogénolyse a été réalisé sur **2.34** en présence d'acide acétique et de Pd/C (20 mol %), mais ces conditions n'ont également pas permis d'obtenir la molécule débénzylée **2.42** (Schéma 184).

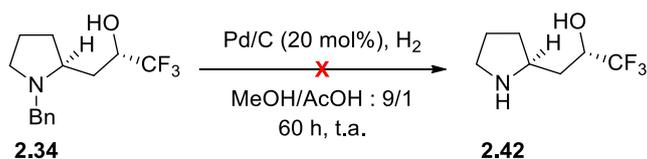


Schéma 184

Même si le bicyclic **2.41** n'a pas été obtenu, le fait que l'effet Overhauser nucléaire entre les protons en C2 et C4' du bicyclic *gem*-diméthylés *cis*-**2.12** soit positif tandis que celui du bicyclic *trans*-**2.11** soit négatif, tend à confirmer que l'effet Overhauser nucléaire observé pour **2.40** indique une configuration *cis* probable, entre les protons en C2 et C4' (Figure 22).

De plus, en comparant le spectre RMN ^1H des pyrrolidines **2.1**, **2.2** et **2.33**, **2.34** certaines similitudes ont pu être constatées (Figure 22). Dans un premier temps, un écart de 0,2 ppm a été constaté entre les déplacements chimiques du proton en C4' des diastéréoisomères **2.33** et **2.34** et un écart similaire de 0,3 ppm a également été constaté pour ce même proton pour les diastéréoisomères **2.1** et **2.2**, avec dans chaque cas un déblindage plus important du proton en C4' pour les pyrrolidines **2.1** et **2.33**. D'autre part, nous avons constaté un écart similaire entre les déplacements chimiques des deux protons benzyliques pour **2.1** et **2.33**, de l'ordre de 1 ppm, alors que cet écart, également similaire pour **2.2** et **2.34**, n'est que de 0,3 ppm. L'ensemble de ces résultats et données, nous a permis de déduire la configuration relative des pyrrolidines **2.33** et **2.34**.

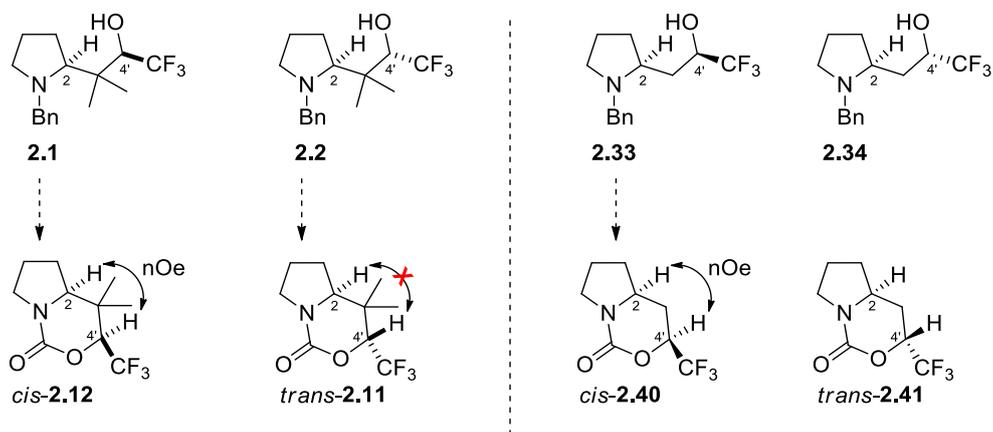


Figure 22

5.2.3. Agrandissement de cycle des pyrrolidines trifluorométhylées 2.33 et 2.34

Les agrandissements de cycle de **2.33** et **2.34** en présence de nucléophiles ont été effectués sur les pyrrolidines trifluorométhylées **2.33** et **2.34** diastéréoisomères selon les conditions mises au point pour les pyrrolidines racémiques *gem*-diméthylées **2.1** et **2.2**, à savoir un traitement par Tf₂O en présence d'éponge à proton suivi de l'addition d'un nucléophile (cf. paragraphe 5.1.3) (Schéma 185).

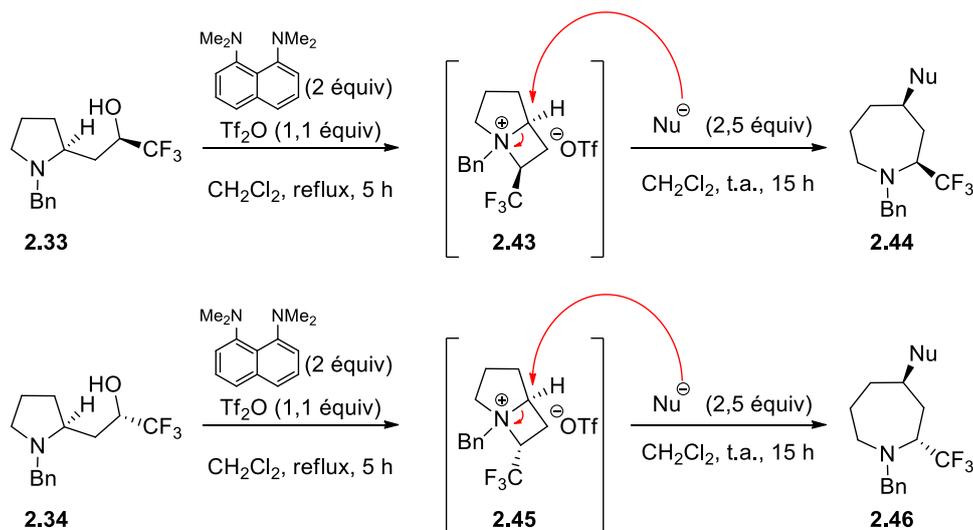
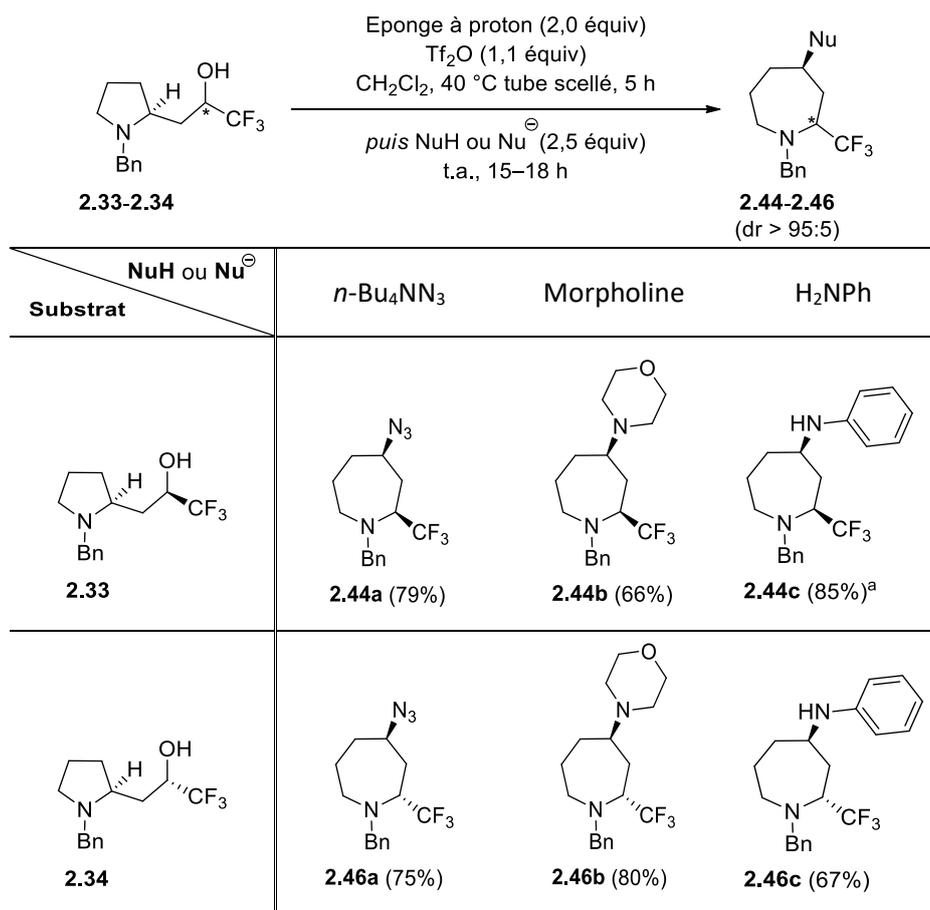


Schéma 185

Des nucléophiles azotés ont tout d'abord été utilisés (Tableau 18). L'utilisation de l'azoture de tétrabutylammonium a permis d'obtenir les azépanes **2.44a** et **2.46a** avec des rendements respectifs de 79% et 75% et une excellente régio- et diastéréosélectivité. Contrairement à l'agrandissement de cycle des pyrrolidines *gem*-diméthylées **2.1** et **2.2** en présence de morpholine, la réaction effectuée sur les substrats **2.33** et **2.34** a permis d'accéder aux azépanes **2.44b** et **2.46b** avec des rendements de 66% et 80%, confirmant que dans le cas des pyrrolidines **2.1** et **2.2**, la gêne stérique entre le groupement *gem*-diméthyle et la morpholine semble être responsable de leur inertie. Dans le cas où une amine primaire est utilisée, à savoir l'aniline, les pyrrolidines **2.33** et **2.34** ont été transformées en azépanes **2.44c** et **2.46c** avec des rendements respectifs de 85% et 67%. Signalons qu'aucun produit de double addition de l'aniline sur les azétidiniums intermédiaires n'a été observé.

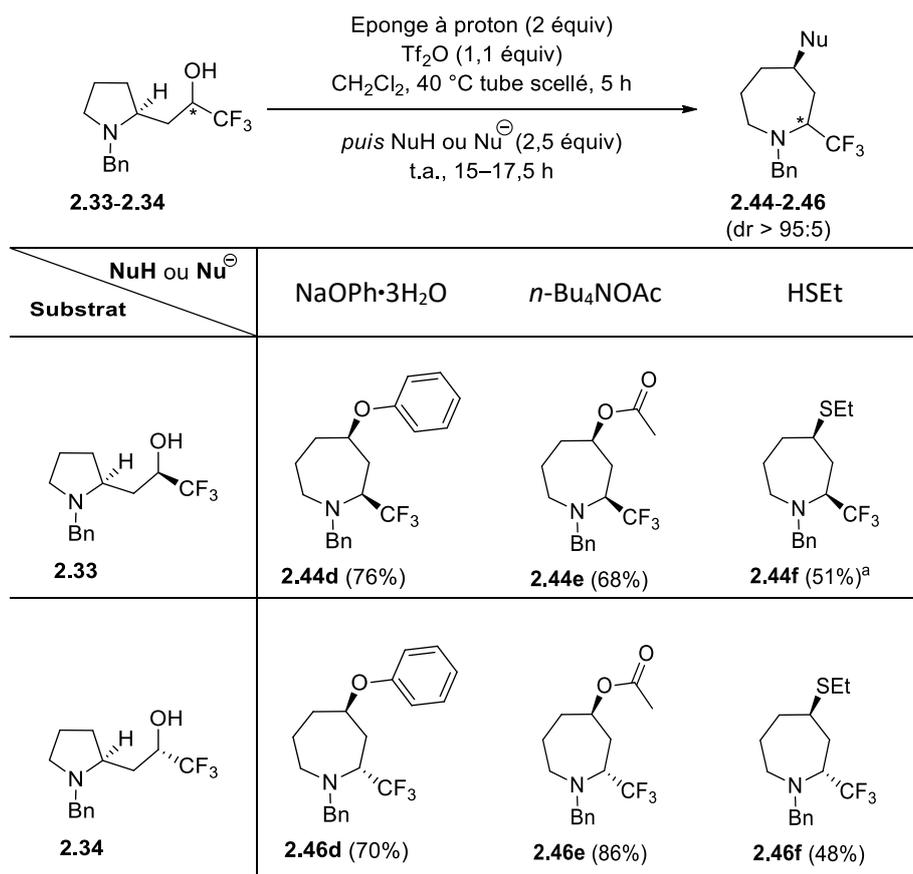


^a Pour l'exemple **2.44c** : 2,35 équiv d'éponge à proton ont été utilisés, ainsi que 2,6 équiv d'aniline.

Tableau 18

Des nucléophiles oxygénés ont également été impliqués dans la réaction d'agrandissement de cycle, et ils ont permis d'accéder aux azépanes substitués en C4 par un groupement éther avec une excellente régiosélectivité (Tableau 19). L'utilisation du phénolate de sodium ainsi que de l'acétate de tétrabutylammonium a permis d'obtenir les azépanes diastéréoisomères **2.44d** et **2.46d** ainsi que **2.44e** et **2.46e** respectivement, avec des rendements compris entre 68% et 86%.

L'utilisation d'éthanethiol a également conduit à la formation exclusive des azépanes trifluorométhylés **2.44f** et **2.46f** avec une excellente diastéréosélectivité. Cependant les rendements sont de l'ordre de 50%. Les rendements modérés obtenus avec l'éthanethiol peuvent s'expliquer par la plus faible nucléophilie de l'éthanethiol par rapport aux autres nucléophiles aminés et oxygénés utilisés. On remarque que dans ce cas, l'azépane **2.44f** a été formé alors que la réaction réalisée sur la pyrrolidine *gem*-diméthylée **2.1** avec l'éthanethiol n'avait pas fonctionné (cf. partie 5.1.4). Cette différence peut s'expliquer par la gêne stérique induite par les groupements méthyles de la pyrrolidine **2.1**, mais peut-être aussi par une plus grande stabilité de l'azétidinium intermédiaire *gem*-diméthylé qui serait donc moins réactif.

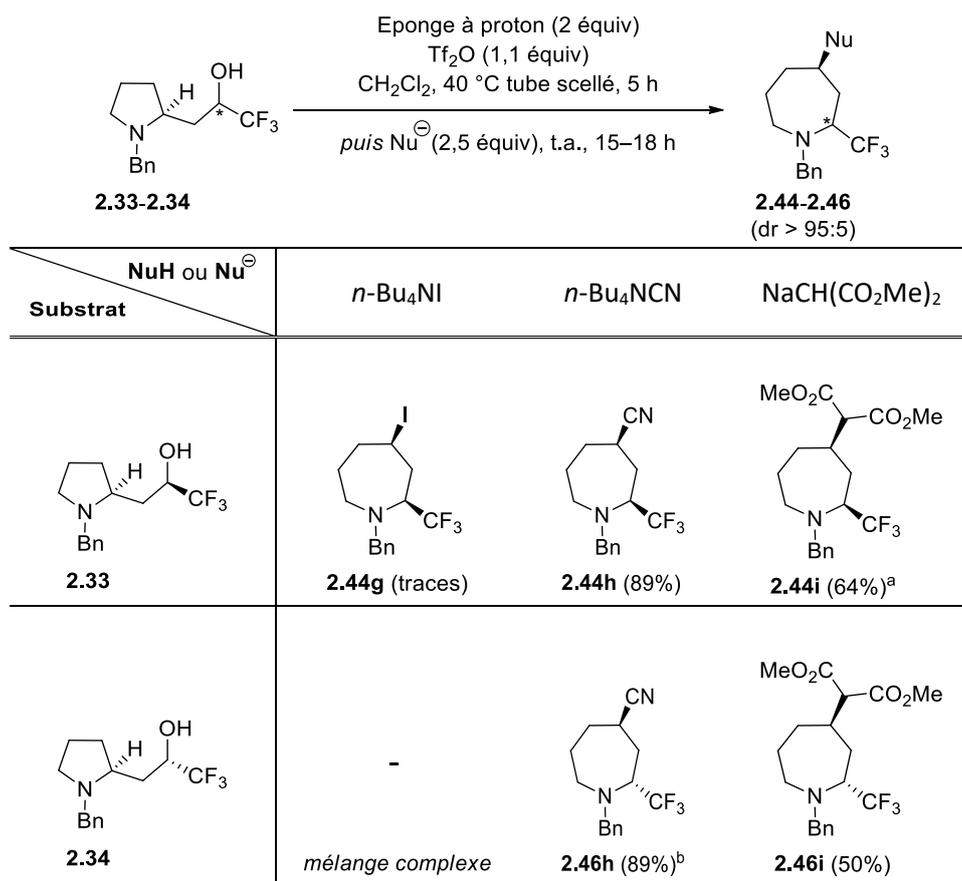


^a Pour l'exemple **2.44f** : 2,1 équiv d'éponge à proton ont été utilisés.

Tableau 19

L'introduction d'un halogénure en C4 de l'azépane a également été envisagée en utilisant de l'iodure de tétrabutylammonium (Tableau 20). Cependant, dans le cas de **2.33**, seules des traces d'azépane **2.44g** ont été détectées, et dans le cas de **2.34**, un mélange complexe de produits a été formé.

Des nucléophiles carbonés tels que le cyanure de tétrabutylammonium, ainsi que l'anion du malonate de méthyle, ont également permis l'accès à des azépanes substitués en C4 avec une excellente régiosélectivité (Tableau 20). L'ion cyanure a permis l'obtention des azépanes **2.44h** et **2.46h** avec de bons rendements (89%), tandis que l'anion du malonate, moins nucléophile, a permis d'obtenir les azépanes **2.44i** et **2.46i** avec des rendements respectifs de 64% et 50%.



^a Pour l'exemple **2.44i** : 2,1 équiv d'éponge à proton ont été utilisés.

^b Pour l'exemple **2.46h** : 2,6 équiv de *n*-Bu₄NCN ont été utilisés.

Tableau 20

Les divers nucléophiles impliqués dans l'agrandissement de cycle des pyrrolidines **2.33** et **2.34** ont permis d'obtenir les 2-(trifluorométhyl)azépanes **2.44** et **2.46** substitués en C4 avec une excellente régio- et diastéréosélectivité. De plus, la mesure des pouvoirs rotatoires a montré que les azépanes synthétisés sont optiquement actifs, confirmant la bonne conservation de la chiralité au cours de la synthèse des substrats de départ, ainsi que le mécanisme stéréospécifique de la réaction d'agrandissement de cycle. Néanmoins il reste encore à déterminer les excès énantiomériques des produits formés afin d'écartier une hypothétique racémisation partielle au cours des différentes étapes de cette transformation.

L'agrandissement de cycle de **2.33** et **2.34** permet donc d'accéder à des 2-(trifluorométhyl)azépanes énantio-enrichis diversement substitués en C4.

5.3. Synthèse de 2-(méthyl)-2-(trifluorométhyl)azépanes substitués en C4

Les azépanes de type **2.VIII** possédant un centre quaternaire en C2 et un substituant en C4 devraient pouvoir être synthétisés à partir des pyrrolidines **2.X** correspondantes *via* un azétidinium intermédiaire **2.IX** (Schéma 186). La synthèse des pyrrolidines **2.X** a donc été entreprise.

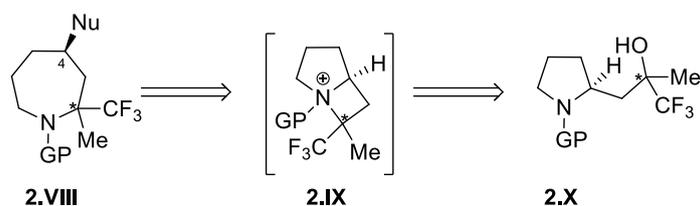


Schéma 186

5.3.1. Synthèse du substrat de départ

Lorsque l'amide de Weinreb **2.26** (synthétisé précédemment, cf paragraphe 5.2.1.2.4) a été traité par le bromure de méthylmagnésium, la cétone méthylique **2.47** a été isolée avec un rendement de 87% (Schéma 187). La trifluorométhylation de la cétone **2.47** a conduit à un mélange de pyrrolidines diastéréoisomères **2.48** et **2.49** avec un rendement de 79% et un rapport de 67:33. Plusieurs tentatives de séparation des diastéréoisomères **2.48** et **2.49** ont été effectuées mais aucune n'a fonctionné. Dans un premier test, ces pyrrolidines ne pouvant être séparées, le mélange des diastéréoisomères **2.48** et **2.49** a été engagé dans la réaction d'agrandissement de cycle mettant en jeu divers nucléophiles.

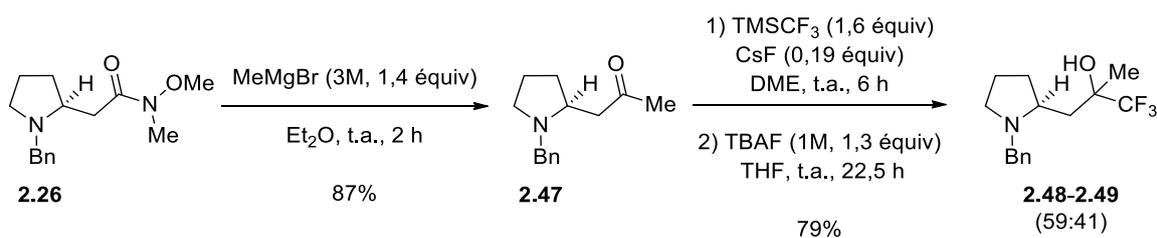


Schéma 187

5.3.2. Applications des conditions d'agrandissement de cycle au mélange de pyrrolidines 2.48 et 2.49

L'utilisation de nucléophiles azotés, oxygénés, carbonés et soufrés tels que la morpholine, l'acétate et le cyanure de tétrabutylammonium, ainsi que l'éthanethiol n'ont pas permis d'obtenir les azépanes **2.50** et **2.51** à partir du mélange de pyrrolidines **2.48** et **2.49** (Tableau 21).

Les analyses GC/MS et RMN ¹H indiquent la formation d'un unique produit qui n'a pas été isolé, mais qui semble être le produit d'élimination du triflate formé intermédiairement. L'azétidinium intermédiaire ne semble pas se former, la première étape réalisée à 40 °C, ainsi que la gêne stérique induite par le groupement méthyle et trifluorométhyle, semblent favoriser l'élimination du triflate et non pas l'azétidinium. Faute de temps, la mise au point de conditions réactionnelles devant permettre la transformation de **2.48-2.49** en **2.50-2.51** n'a pas été étudiée dans le cadre de ces travaux de thèse.

2.48-2.49		2.50-2.51
Entrée	Nucléophile	Rendement
1	morpholine	0%
2	<i>n</i> -Bu ₄ NOAc	0%
3	<i>n</i> -Bu ₄ NCN	0%
4	HSEt	0%

Tableau 21

6. Conclusion

L'agrandissement de cycle de pyrrolidines hydroxylées et trifluorométhylées en C4' a permis d'accéder à des 2-(trifluorométhyl)azépanes substitués en C4. Dans un premier temps, la synthèse racémique des pyrrolidines **2.1** et **2.2** trifluorométhylées en C4' et *gem*-diméthylées en C3' a été réalisée. Ces pyrrolidines ont été formées par trifluorométhylation de l'aldéhyde **2.3** synthétisé par iodo-décarboxylation/alkylation de la proline racémique (Schéma 188, éq. 1). Dans un second temps, les pyrrolidines énantio-enrichies **2.33** et **2.34** ont été synthétisées. Diverses stratégies devant permettre la synthèse des pyrrolidines trifluorométhylées en C4' à partir de produits carbonylés ont été testées. Seule la stratégie impliquant la trifluorométhylation de l'amide de Weinreb **2.26** s'est avérée efficace, et a permis la formation de **2.33** et **2.34** en 7 étapes à partir de la L-proline (Schéma 188, éq. 2).

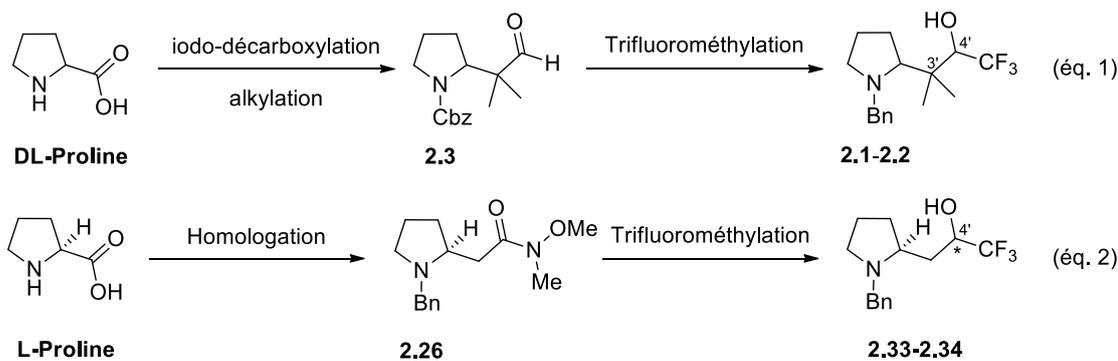


Schéma 188

L'agrandissement de cycle réalisé sur les pyrrolidines racémiques *gem*-diméthylées **2.1** et **2.2** a permis d'obtenir les azépanes **2.17** et **2.19** avec des nucléophiles suffisamment forts et peu encombrés, tels que l'azoture, le phénolate ou un ion fluorure (Schéma 189).

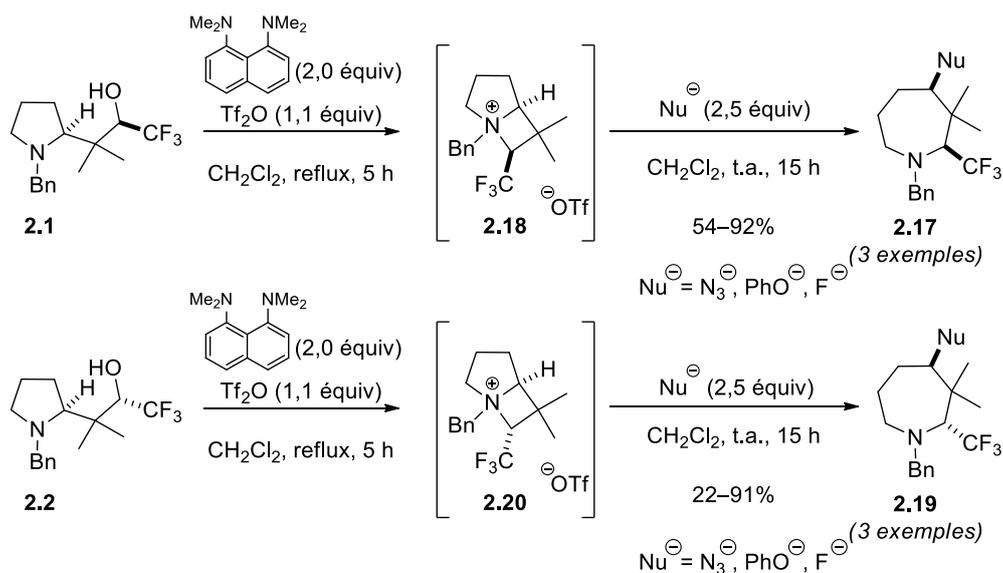


Schéma 189

L'agrandissement de cycle réalisé sur les pyrrolidines énantio-enrichies **2.33** et **2.34** a permis d'obtenir les azépanes **2.44** et **2.46** avec une plus grande variété de nucléophiles (Schéma 190). En particulier, la morpholine et l'éthanethiol ont notamment permis d'obtenir les azépanes alors que les azétidiniums *gem*-diméthylés **2.18** et **2.20** étaient inactifs avec ces nucléophiles.

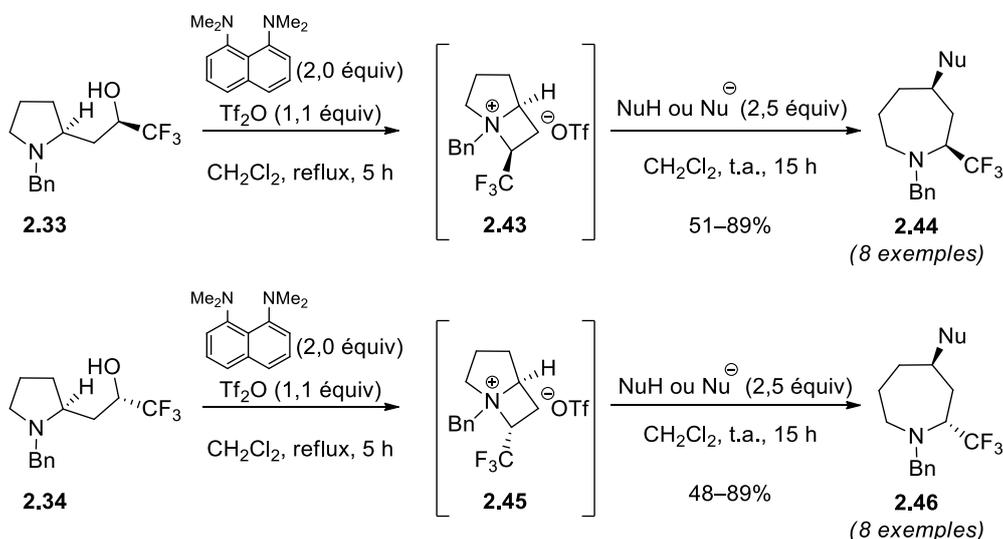


Schéma 190

L'agrandissement de cycle des pyrrolidines diastéréoisomères **2.1**, **2.2** et **2.33**, **2.34**, a permis la synthèse des 2-(trifluorométhyl)azépanes substitués en C4 de manière stéréospécifique avec une excellente régiosélectivité. Dans cette série, le groupement trifluorométhyle permet à nouveau d'induire une régiosélectivité de l'attaque nucléophile sur l'azétidinium bicyclique formé *in situ*, comme dans la série faisant intervenir l'aziridinium intermédiaire bicyclique.

CHAPITRE 2

Partie Expérimentale

General experimental methods

All reactions were run under argon atmosphere. Without any specification, all commercially available products were used directly without any purification. CH_2Cl_2 was distilled over calcium hydride, THF and Et_2O were distilled over sodium/benzophenone before the use.

TLC was performed on Merck 60F₂₅₄ silica gel plates and visualized with UV lamp (254 nm), or by using solution of phosphomolybdic acid in ethanol followed by heating. Purifications by column chromatography were performed with Merck Geduran Si 60 silica gel (40-63 μm).

^1H NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE 400 at 400 MHz and data are reported as follows: chemical shift in ppm, with TMS as internal standard (Me_4Si , δ 0.00 ppm;) multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet or overlap of non-equivalent resonances, integration, br = broad, app = apparent). Coupling constants J were measured in Hertz.

^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE 400 at 100 MHz and data are reported as follows: chemical shift in ppm, with the solvent as internal standard (CDCl_3 , δ 77.16 ppm;). The number of protons present on each carbon, deduced from the DEPT 135 spectrum, is designed by the following abbreviations: C = quaternary carbons, CH = tertiary carbons, CH_2 = secondary carbons, CH_3 = primary carbons. Coupling constants J were measured in Hertz.

Infrared (IR) were recorded with a Bruker TENSORTM 27 (IRFT), wave-numbers are indicated in cm^{-1} . The samples were prepared as neat films or as fine powders.

Mass spectra with electronic impact (MS-EI) were recorded from a Shimadzu GCMS-QP 2010S. High resolution mass spectra (HRMS) were performed by the Centre Regional de Microanalyse (Université Pierre et Marie Curie, Paris VI).

Melting point were measured from amorphous powders using a Koffler bench or a Buchi Melting point M-560

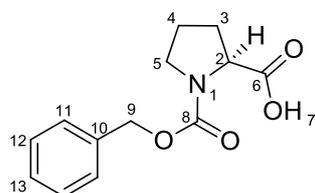
Optical rotations were measured with a Perkin Elmer 343 polarimeter in a 10-cm cell. The concentrations indicated, are in g/100 mL.

1. Experimental procedures and spectroscopic data for the preparation of starting materials and *gem*-dimethylated 2-(trifluorométhyl)azepanes.

1.1 Experimental procedures and spectroscopic data for the preparation of starting materials 2.1 and 2.2

(*S*)-*N*-(Benzyloxycarbonyl)-L-proline, (*S*)-2.4^{135,143}

Formula: C₁₃H₁₅NO₄



Mw: 249.26 g.mol⁻¹

(*S*)-2.4

To a solution of aqueous NaOH 1N (22.6 mL, 22.6 mmol, 1.3 equiv) at 0 °C, was added L-proline (2.00 g, 17.4 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was vigorously stirred at 0 °C and benzyl chloroformate [3.62 g (3.00 mL), 21.2 mmol, 1.22 equiv] was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h. Then the reaction mixture was washed with Et₂O (twice). The aqueous phase was acidified to pH = 1 at 0 °C by a dropwise addition of conc. HCl, and the resulting mixture was extracted once with EtOAc. Then the aqueous layer was saturated with Na₂SO₄ and extracted again with EtOAc (twice). The extracts were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄, and evaporated under reduced pressure to give (*S*)-2.4 as a colorless oil (2.74 g, 11.0 mmol, 63%).

[α]_D²⁰ –37 (c 0.18, MeOH)

IR (neat): 2957, 2884, 1671, 1418, 1356, 1174, 1121, 1089, 1029, 983, 918, 769, 737, 697, 609 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) mixture of two rotamers: δ 7.75 – 7.21 (m, 5H, H_{Ar}), 7.20–6.23 (s br, 1H, H₇), 5.42–5.09 (m, 2H, H₉), 4.49 (m, 1H, H₂), 3.81–3.29 (m, 2H, H₅), 2.48–2.06 (m, 2H, H₃), 2.05–1.80 (m, 2H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) mixture of two rotamers: δ 178.02 (rotamer 2, C, C₆), 175.67 (rotamer 1, C, C₆), 156.30 (rotamer 2, C, C₈), 154.52 (rotamer 1, C, C₈), 136.62 (rotamer 2, C, C₁₀), 136.34 (rotamer 1, C, C₁₀), 128.68 (rotamer 2, CH, C_{Ar}), 128.55 (rotamer 1, CH, C_{Ar}), 128.33 (rotamer 2, CH, C_{Ar}), 128.13

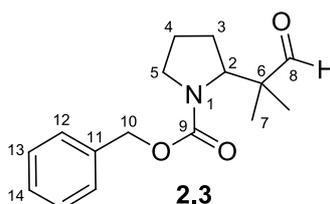
¹⁴³ (a) Grassmann, W.; Wunsch, E. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 462–465. (b) Corey, E. J.; Shibata, S.; Bakshi, R. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861–2863. (c) Sipos, E. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *198*, 167–173.

(rotamer 1, CH, C_{Ar}), 128.05 (rotamer 2, CH, C_{Ar}), 127.83 (rotamer 1, CH, C_{Ar}), 67.80 (rotamer 2, CH₂, C₉), 67.27 (rotamer 1, CH₂, C₉), 59.51 (rotamer 2, CH, C₂), 58.72 (rotamer 1, CH, C₂), 47.06 (rotamer 2, CH₂, C₅), 46.87 (rotamer 1, CH₂, C₅), 31.04 (rotamer 2, CH₂, C₃), 29.21 (rotamer 1, CH₂, C₃), 24.45 (rotamer 2, CH₂, C₄), 23.60 (rotamer 1, CH₂, C₄).

MS m/z (relative intensity): 204 (M⁺ – [•]CO₂H, 6), 160 (12), 114 (31), 91 (100), 70 (10), 65 (11), 51 (2)

2-{N-[(Benzyloxy)carbonyl]pyrrolidin-2-yl}-2-(methyl)-propanal, **2.3¹³⁵**

Formula: C₁₆H₂₁NO₃



Mw: 275.34 g.mol⁻¹

To a solution of *N*-(benzyloxycarbonyl)-L-proline **2.4** (0.750 g, 3.01 mmol, 1.0 equiv) in dried CH₂Cl₂ (120 mL) were added I₂ (0.229 g, 0.903 mmol, 0.30 equiv) and (diacetoxy)iodobenzene (DIB) (1.45 g, 4.51 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 4 h, under irradiation with visible light. Then the solution was cooled to 0 °C, and [((2-methyl)prop-1-enyl)oxy]trimethylsilane [1.30 g (1.66 mL), 9.03 mmol, 3.0 equiv] was injected, followed by dropwise addition of BF₃·Et₂O [0.851 g (0.760 mL), 6.00 mmol, 2.0 equiv]. The mixture was allowed to reach at rt and stirred for 2.5 h. Then an aqueous solution of (Na₂S₂O₃·5H₂O aq. 10% / NaHCO₃ sat. aq. = 1:1, 100 mL) was added to the reaction mixture, and extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic layers were washed once with (Na₂S₂O₃·5H₂O aq. 10% / NaHCO₃ sat. aq. = 1:1, 100 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 80:20) to give the aldehyde **2.3** (0.685 g, 2.49 mmol, 83%).

IR (neat): 3225, 2976, 2891, 1695, 1672, 1453, 1409, 1360, 1184, 1110, 1080, 772, 735, 697, 609 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.62 (rotamer 1, s, 0.75H, H₈), 9.35 (rotamer 2, s, 0.25H, H₈), 7.46–7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 5.25–5.01 (m, 1H + rotamer 1, 0.75H, H₁₀), 4.91 (rotamer 2, m, 0.25H, H₁₀), 4.16 (m, 1H, H₂), 3.81 (rotamer 1, m, 0.25H, H₅), 3.70 (rotamer 2, m, 0.75H, H₅), 3.23 (m, 1H, H₅), 2.03 (m, 1H, H₃ or H₄), 1.94–1.69 (m, 3H, H₃ and H₄), 1.02 (s, 3H, H₇), 0.99 (s, 3H, H₇).

MS m/z (relative intensity): 204 [M⁺ – [•]C(CH₃)₂(COH), 1], 160 (11), 112 (2), 91 (100), 70 (2), 65 (8), 55 (2)

(±)-2-{*N*-[(Benzyloxy)carbonyl]pyrrolidin-2-(*S*)-yl}-2,2-(dimethyl)-1-(*R*)-(trifluoromethyl)-ethanol, **2.10**; (±)-*trans*-4,4-dimethyl-3-(trifluoromethyl)hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazin-1-one, **2.11**¹⁴⁴; (±)-*cis*-4,4-dimethyl-3-(trifluoromethyl)hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazin-1-one, **2.12**¹⁴⁴

2-(*N*-[(Benzyloxy)carbonyl]pyrrolidin-2-yl)-2-(methyl)-propanal **2.3** (1.36 g, 4.93 mmol, 1.0 equiv) was diluted in DME (12 mL), then TMSF₃ [1.12 g (1.18 mL), 7.88 mmol, 1.6 equiv] and CsF (0.299 g, 1.97 mmol, 0.40 equiv) were added at 0 °C. After 15.5 h at rt, the reaction mixture was quenched with brine and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

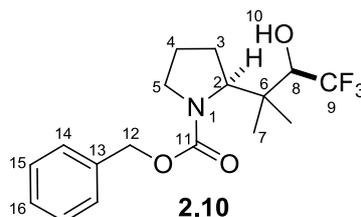
The crude mixture was diluted in THF (12 mL) at 0 °C, TBAF (7.83 mL 1N in THF, 7.83 mmol, 1.6 equiv) was added and the reaction mixture was stirred at rt for 3 h. The reaction mixture was quenched with brine, and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The product was purified by flash chromatography on silica gel with a gradient of PE/EtOAc. With PE/EtOAc = 60:40. **2.10** was isolated as fractions F1 (829 mg, 2.40 mmol, 49%), then PE/EtOAc = 50:50 followed by EtOAc = 100% allowed to get a mixture of bicycles **2.11** and **2.12** with a ratio of 6:94, and only **2.12** was isolated (470 mg, 1.98 mmol, 40%). Total yield of **2.10** and **2.12** was 89%.

Characterisation of **2.11** and **2.12** were done when they were synthesized by cyclisation with DAST.

Product **2.10**:

Formula: C₁₇H₂₂F₃NO₃



Mw: 345.36 g·mol⁻¹

IR (neat): 3338, 2984, 1665, 1452, 1410, 1347, 1328, 1264, 1145, 1104, 1075, 966, 903, 697 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.45–7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 5.94 (s, 1H, H₁₀), 5.18 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, H₁₂), 5.12 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, H₁₂), 4.21 (dd, *J* = 8.5, 3.5 Hz, 1H, H₂), 3.87 (m, 1H, H₅), 3.74 (m, 1H, H₈), 3.15 (ddd, *J* = 11.4, 7.5, 7.5 Hz, 1H, H₅), 2.07–1.84 (m, 3H, H₃ et H₄), 1.77 (m, 1H, H₄), 1.01 (s, 3H, H₇), 0.91 (q, *J* = 1.7 Hz, 3H, H₇).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 158.70 (C, C₁₁), 136.19 (C, C₁₃), 128.76 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.47 (CH, C₁₆), 128.16 (CH, 2C, C_{Ar}), 126.27 (C, q, *J* = 283.6 Hz, C₉), 73.29 (CH, q, *J* = 27.7 Hz, C₈), 68.13 (CH₂, C₁₂), 62.87

¹⁴⁴ *Cis* et *trans* configurations were defined between protons H₂ and H_{4'} of bicycles **2.11** and **2.12**.

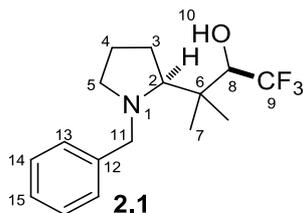
(CH, C₂), 48.31 (CH₂, C₅), 42.30 (C, C₆), 25.73 (CH₂, C₄), 25.02 (CH₂, C₃), 18.07 (CH₃, q, *J* = 2.0 Hz, C₇), 17.54 (CH₃, q, *J* = 3.6 Hz, C₇).

MS m/z (relative intensity): 246 [M⁺ – •CH(CF₃)OH, 0.1], 204 (22), 160 (29), 112 (2), 91 (100), 70 (3), 65 (8), 55 (1)

HRMS: calcd for C₁₇H₂₃F₃NO₃ (M+H⁺): 346.1625; Found: 346.1629

(±)-2-(*N*-(Benzyl)pyrrolidin-2-(*S*)-yl)-2,2-(dimethyl)-1-(*R*)-(trifluoromethyl)-ethanol, **2.1**

Formula: C₁₆H₂₂F₃NO



Mw: 301.35 g.mol⁻¹

To a stirred solution of (±)-2-(*N*-((benzyloxy)carbonyl)pyrrolidin-2-(*S*)-yl)-2,2-(dimethyl)-1-(*R*)-(trifluoromethyl)-ethanol **2.10** (1.13 g, 3.26 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (14.0 mL), Pd/C (10% wt, 0.349 g, 0.328 mmol, 0.10 equiv) was added and the reaction flask was then purged with H₂ (balloon, 3 times). The reaction mixture was stirred at rt for 3 h. The catalyst was removed by filtration on celite, and the solvent was evaporated.

To the oily residue was added dried CH₂Cl₂ (17.0 mL) followed by the addition of BnBr [1.40 g (0.980 mL), 8.20 mmol, 2.5 equiv] and Et₃N [0.990 g (1.36 mL), 9.78 mmol, 3.0 equiv]. The resulting solution was stirred under reflux for 1.5 h and rt for 16.5 h (TLC showed that the reaction was not complete). The reaction mixture was refluxed again for 3.5 h, then BnBr (1.40 g, 0.980 mL, 8.20 mmol, 2.5 equiv) was added and the mixture was put under reflux for 1 h more. Then, it was diluted with CH₂Cl₂ followed by the addition of a solution of NaHCO₃ aq. sat. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography with PE/EtOAc = 90:10. Another column was made on an impure fraction with PE/EtOAc = 95:5 and then 80:20. Product **2.1** (629 mg, 2.09 mmol) was obtained with an overall yield of 64%.

Mp: 90 °C

IR (neat): 2968, 2878, 1497, 1477, 1455, 1372, 1355, 1330, 1262, 1194, 1147, 1114, 1089, 1065, 1011, 969, 839, 815, 751, 715, 700, 652 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.09 (s, 1H, H₁₀), 7.41–7.22 (m, 5H, H_{Ar}), 4.24 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, H₁₁), 4.08 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₈), 3.38 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, H₁₁), 2.93–2.78 (m, 2H, H₂ et H₅), 2.42 (ddd, *J* = 10.7, 6.7,

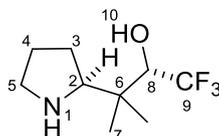
6.7 Hz, 1H, H₅), 2.04 (m, 1H, H₃), 1.85 (m, 1H, H₃), 1.80–1.70 (m, 2H, H₄), 1.39 (s, 3H, H₇), 0.99 (q, *J* = 1.7 Hz, 3H, H₇).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.50 (C, C₁₂), 128.81 (CH, 2C, C₁₃ or C₁₄), 128.52 (CH, 2C, C₁₃ or C₁₄), 127.59 (CH, C₁₅), 125.79 (C, q, *J* = 283.6 Hz, C₉), 76.93 (CH, C₂), 74.69 (CH, q, *J* = 28.7 Hz, C₈), 62.76 (CH₂, C₁₁), 54.15 (CH₂, C₅), 38.20 (C, C₆), 27.93 (CH₂, C₃), 24.19 (CH₂, C₄), 24.06 (CH₃, q, *J* = 2.4 Hz, C₇), 22.85 (CH₃, q, *J* = 2.0 Hz, C₇).

MS m/z (relative intensity): 202 [M⁺ – •CH(OH)(CF₃), 1], 160 (91), 146 (3), 120 (2), 104 (1), 91 (100), 70 (2), 65 (7), 55 (2)

HRMS: calcd for C₁₆H₂₃F₃NO (M+H⁺): 302.1726; Found: 302.1724

(±)-2-(*N*-H-Pyrrolidin-2-(*S*)-yl)-2,2-(dimethyl)-1-(*R*)-(trifluoromethyl)-ethanol, 2.13



Formula: C₉H₁₆F₃NO

Mw: 211.22 g.mol⁻¹

2.13

To a solution of NaOH 1N in H₂O (8.87 mL, 8.87 mmol, 5.2 equiv), (±)-*cis*-4,4-dimethyl-3-(trifluoromethyl)hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazin-1-one **2.12** (405 mg, 1.71 mmol, 1.0 equiv) was added. The solution was heated at reflux for 4 h. During that time, the solution became light yellow. Then the reaction mixture was allowed to cool at rt and stirred for 0.5 h. Then conc. HCl aq. was added dropwise, until pH = 10 was reached. The aqueous solution was extracted with CH₂Cl₂ (3 times). The combined organic extract was quickly washed with cold brine (once) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Concentration under reduced pressure, and drying under vacuum provided **2.13** as a beige solid (313 mg, 1.48 mmol, 87%).

Mp: 68 °C

IR (neat): 2880, 1269, 1131, 1091, 1057, 964, 915, 863, 826, 714, 622 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.13–4.23 (s br, 2H, H₁ et H₁₀), 3.87 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₈), 3.09 (t_{app}, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₂), 2.94 (m, 1H, H₅), 2.76 (m, 1H, H₅), 1.93–1.77 (m, 2H, H₃ et H₄), 1.69–1.50 (m, 2H, H₃ et H₄), 1.06–0.94 (m, 6H, H₇).

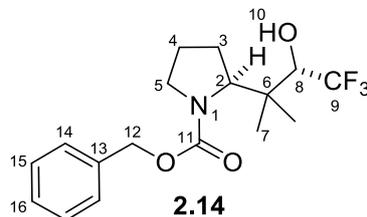
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 125.52 (C, q, *J* = 283.7 Hz, C₉), 79.21 (CH, q, *J* = 27.9 Hz, C₈), 69.14 (CH, C₂), 47.68 (CH₂, C₅), 38.64 (C, C₆), 26.68 (CH₂, C₃ ou C₄), 26.49 (CH₂, C₃ ou C₄), 23.08 (CH₃, q, *J* = 2.7 Hz, C₇), 13.97 (CH₃, q, *J* = 2.1 Hz, C₇).

MS m/z (relative intensity): 111 {M⁺ – [H⁺ + •CH(OH)CF₃], 15}, 110 (48), 96 (32), 83 (43), 70 (100), 67 (78), 51 (48)

HRMS: calcd for C₉H₁₇F₃NO (M+H⁺): 212.1257; Found: 212.1254

(±)-2-(N-((Benzyloxy)carbonyl)pyrrolidin-2-(S)-yl)-2,2-(dimethyl)-1-(S)-(trifluoromethyl)-ethanol, 2.14¹⁴⁵

Formula: C₁₇H₂₂F₃NO₃



Mw: 345.36 g.mol⁻¹

To a solution of dioxane (5.50 mL) and H₂O (1.80 mL) was added at rt (±)-2-(N-H-pyrrolidin-2-(S)-yl)-2,2-(dimethyl)-1-(R)-(trifluoromethyl)-ethanol **2.13** (306 mg, 1.45 mmol, 1.0 equiv) and K₂CO₃ (400 mg, 2.90 mmol, 2.0 equiv). The solution was stirred for 10 min to dissolve all solids and the solution became light yellow. To the reaction mixture was added carefully dropwise benzyl chloroformate [323 mg (0.270 mL) 1.90 mmol, 1.3 equiv]. The reaction mixture was stirred for 2 h at rt. Then an ice-cold 1N HCl aq. solution was added dropwise until pH = 8 was reached. The aqueous solution was extracted with CH₂Cl₂ (3 times). The combined organic extracts were washed quickly with cold brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. Product was purified by flash chromatography with CH₂Cl₂/MeOH = 97:3 and **2.14** was obtained as a solid (457 mg, 1.32 mmol, 91%).

Mp: 95 °C

IR (neat): 3367, 2982, 1671, 1407, 1350, 1270, 1149, 1099, 910, 774, 735, 697, 605 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) mixture of two rotamers: δ 7.42–7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 5.20–5.06 (m, 2H, H₁₂), 4.25 (m, 1H, H₂), 4.08 (s br, 1H, H₁₀), 3.95 (m, 1H, H₈), 3.84 (s_{app}, 1H, H₅), 3.23 (m, 1H, H₅), 2.06–1.71 (m, 4H, H₃ et H₄), 1.03 (s, 3H, H₇), 1.01 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) mixture of two rotamers: δ 136.62 (C, C₁₃), 128.72 (rotamer 1, CH, C₁₄ or C₁₅), 128.67 (rotamer 2, CH, C₁₄ or C₁₅), 128.25 (rotamer 2, CH, C₁₄ or C₁₅), 128.16 (CH, C₁₆ and rotamer 1, C₁₄ or C₁₅), 76.18 (CH, C₈), 67.61 (CH₂, C₁₂), 63.32 (CH, C₂), 48.14 (CH₂, C₅), 42.34 (C, C₆), 27.04 (CH₂, C₃ or C₄), 24.70 (CH₂, C₃ or C₄), 22.79 (CH₃, C₇), 18.36 (CH₃, C₇).

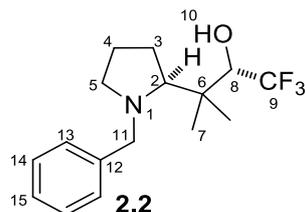
MS m/z (relative intensity): 246 {M⁺ – *[CH(OH)(CF₃)]}, 0.2}, 204 (18), 160 (25), 114 (3), 108 (2), 91 (100), 70 (4), 65 (6), 55 (2)

HRMS: calcd for C₁₇H₂₂F₃NO₃Na (M+Na⁺): 368.1444; Found: 368.1443

¹⁴⁵ The signals of aliphatic carbon in ¹³C NMR of compound **2.14** were weak. The increase of the number of scans, and of relaxation time didn't improve signals quality. Carbons C₉ and C₁₁ were not detected, and the chemical shift of carbons C₇ was confirmed by HMQC analysis. This problem was also observed for *gem*-dimethyl azepanes.

(±)-2-(*N*-(Benzyl)pyrrolidin-2-(*S*)-yl)-2,2-(dimethyl)-1-(*S*)-(trifluoromethyl)-ethanol, 2.2

Formula: C₁₆H₂₂F₃NO



Mw: 301.35 g.mol⁻¹

To a solution of (±)-2-(*N*-((benzyloxy)carbonyl)pyrrolidin-2-(*S*)-yl)-2,2-(dimethyl)-1-(*S*)-(trifluoromethyl)-ethanol **2.14** (421 mg, 1.22 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (5.4 mL) was added Pd/C (10% wt, 129 mg, 0.121 mmol, 0.10 equiv). The reaction flask was then purged with H₂ (balloon, 3 times). The reaction mixture was stirred at rt for 1 h. The catalyst was removed by filtration on celite, and the solvent was evaporated.

To the oily residue was added dried CH₂Cl₂ (6.4 mL) followed by the addition of BnBr [529 mg (0.370 mL), 3.09 mmol, 2.5 équiv] and Et₃N [371 mg (0.510 mL), 3.67 mmol, 3.0 equiv]. The resulting solution was stirred 3 h at reflux and 2 h at rt, then H₂O was added. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic layers were dried with anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography with PE/EtOAc = 90:10, and allowed to get the product **2.2** as a yellow oil (135 mg, 0.450 mmol, 37%).

IR (neat): 2975, 2886, 1479, 1454, 1347, 1265, 1146, 1110, 1013, 745, 699 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.93 (s br, 1H, H₁₀), 7.37–7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 3.89 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H, H₈), 3.84 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H₁₁), 3.54 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H₁₁), 2.98 (dd, *J* = 9.0, 4.7 Hz, 1H, H₂), 2.73–2.61 (m, 2H, H₅), 2.03 (m, 1H, H₃), 1.90–1.67 (m, 3H, H₃ et H₄), 1.04 (s, 3H, H₇), 0.96 (q, *J* = 1.8 Hz, 3H, H₇).

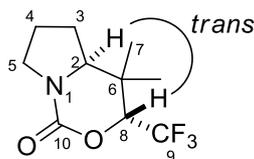
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 137.95 (C, C₁₂), 129.35 (CH, 2C, C₁₃ ou C₁₄), 128.74 (CH, 2C, C₁₃ ou C₁₄), 127.75 (CH, C₁₅), 125.48 (C, q, *J* = 283.8 Hz, C₉), 78.61 (CH, q, *J* = 28.0 Hz, C₈), 76.58 (CH, C₂), 62.17 (CH₂, C₁₁), 51.76 (CH₂, C₅), 39.21 (C, C₆), 25.84 (CH₂, C₃), 23.22 (CH₂, C₄), 23.21 (CH₃, C₇), 15.08 (CH₃, q, *J* = 2.1 Hz, C₇).

MS m/z (relative intensity): 202 (M⁺ – •CH(OH)(CF₃), 1), 160 (63), 146 (2), 130 (1), 120 (1), 104 (1), 91 (100), 70 (2), 65 (10), 55 (2)

HRMS: calcd for C₁₆H₂₃F₃NO (M+H⁺): 302.1726; Found: 302.1723

(±)-(2*S*, 8*R*)-6,6-Dimethyl-8-(trifluoromethyl)hexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazin-1-one 2.11

Formula: C₁₀H₁₄F₃NO₂



Mw: 237.22 g.mol⁻¹

2.11

To a solution of (±)-2-*N*-((benzyloxy)carbonyl)pyrrolidin-2-(*S*)-yl)-2,2-(dimethyl)-1-(*S*)-(trifluoromethyl)-ethanol **2.14** (11.1 mg, 0.032 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (0.3 mL) at 0 °C was added pyridine [15.7 mg (16 μL), 0.198 mmol, 6.1 equiv] and DAST [13.2 mg (10 μL), 0.082 mmol, 2.5 equiv]. The reaction mixture was stirred overnight at rt (17 h). The reaction mixture was quenched with a solution of NaHCO₃ aq. and extracted with EtOAc (three times). The combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel with PE/EtOAc = 50:50, and allowed to get the product **2.11** (6.10 mg, 0.026 mmol, 80%) as a solid.

Mp: 78 °C

IR (neat): 2925, 2855, 1700, 1429, 1280, 1240, 1151, 1114, 1087, 1055, 1018, 945, 753, 718, 679 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.19 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₈), 3.66–3.48 (m, 3H, H₂ et H₅), 2.07–1.92 (m, 2H, H₃ et H₄), 1.82 (m, 1H, H₃ ou H₄), 1.63 (m, 1H, H₃ ou H₄), 1.22 (q, *J* = 2.1 Hz, 3H, H₇), 1.09 (s, 3H, H₇).

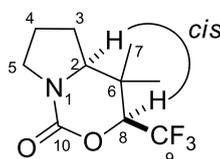
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 149.80 (C, C₁₀), 123.72 (C, *d*_{app}, *J* = 284.6 Hz, C₉), 82.17 (CH, q, *J* = 30.2 Hz, C₈), 60.68 (CH, C₂), 47.61 (CH₂, C₅), 32.85 (C, C₆), 27.66 (CH₂, C₃ ou C₄), 22.59 (CH₂, C₃ ou C₄), 21.74 (CH₃, C₇), 21.57 (CH₃, C₇).

MS *m/z* (relative intensity): 124 [(M⁺⁺ – CO₂) – *CF₃], 45], 114 (56), 104 (29), 91 (4), 70 (100), 69 (91), 68 (42), 60 (15), 55 (47)

HRMS: calcd for C₁₀H₁₄F₃NO₂Na (M+Na⁺): 260.0869; Found: 260.0867

(±)-(2*S*, 8*S*)-6,6-Dimethyl-8-(trifluoromethyl)hexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazin-1-one 2.12

Formula: C₁₀H₁₄F₃NO₂



Mw: 237.22 g.mol⁻¹

2.12

To a solution of (±)-2-*N*-[(Benzyloxy)carbonyl]pyrrolidin-2-(*S*)-yl)-2,2-(dimethyl)-1-(*R*)-(trifluoromethyl)-ethanol **2.10** (100 mg, 0.290 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (0.6 mL) at 0°C was added pyridine [137 mg, (0.140 mL), 1.73 mmol, 6.0 equiv] and DAST [56.0 mg (43 μL), 0.348 mmol, 1.2 equiv]. The reaction mixture was stirred overnight at rt for 20 h. The reaction mixture was quenched with a solution of NaHCO₃ aq., and extracted with EtOAc (three times). The combined organic phases were

dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel with PE/EtOAc = 90:10 and then with PE/EtOAc = 50:50. Starting material **2.10** was obtained (< 44.7 mg, < 45%) and in another fraction product **2.12** was isolated as a solid (14.0 mg, 0.059 mmol, 20%).

Mp: 89 °C

IR (neat): 2925, 1697, 1423, 1397, 1282, 1174, 1125, 1110, 1091, 1054, 1015, 752, 717 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.29 (q, J = 6.7 Hz, 1H, H_8), 3.59–3.49 (m, 2H, H_5), 3.41 (m, 1H, H_2), 2.09–1.93 (m, 2H, H_3 et H_4), 1.84 (m, 1H, H_4), 1.68 (m, 1H, H_3), 1.18 (q, J = 1.5 Hz, 3H, H_7), 1.01 (s, 3H, H_7).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 150.07 (C, C_{10}), 123.17 (C, q, J = 282.2 Hz, C_9), 81.66 (CH, q, J = 30.8 Hz, C_8), 65.81 (CH, C_2), 47.52 (CH_2 , C_5), 33.27 (C, C_6), 26.55 (CH_2 , C_3), 22.94 (CH_2 , C_4), 22.18 (CH_3 , q, J = 2.6 Hz, C_7), 13.17 (CH_3 , q, J = 2.1 Hz, C_7).

MS m/z (relative intensity): 237 ($\text{M}^{+\bullet}$, 3), 218 (0.5), 124 (47), 114 (77), 104 (27), 91 (7), 65 (2), 51 (2)

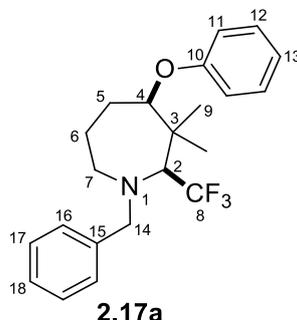
HRMS: calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 260.0869; Found: 260.0867

1.2 Experimental procedures and spectroscopic data for products 2.17 and 2.19

(±)-Cis-N-(benzyl)-3,3-(dimethyl)-4-(phenoxy)-2-(trifluoromethyl)azepane, 2.17a

Formula: C₂₂H₂₆F₃NO

Mw: 377.44 g.mol⁻¹



To a stirred solution of (±)-2-(N-(benzyl)pyrrolidin-2-(S)-yl)-2,2-(dimethyl)-1-(R)-(trifluoromethyl)-ethanol **2.1** (29.4 mg, 0.098 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (41.8 mg, 0.195 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (1.00 mL) was added Tf₂O [30.3 mg (18 μL), 0.107 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at reflux, and after 5 h, NaOPh·3H₂O (41.5 mg, 0.244 mmol, 2.5 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 19.5 h, and then was quenched with H₂O and extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel with PE/Et₂O = 95:5 to afford the desired compound **2.17a** (33.5 mg, 0.089 mmol, 91 %).

IR (neat): 2929, 1598, 1585, 1493, 1454, 1369, 1299, 1240, 1126, 1089, 1027, 1014, 946, 885, 749, 691 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.39–7.24 (m, 7H, H_{Ar}), 6.92 (tt, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.25 (m, 1H, H₄), 4.11 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, H₁₄), 4.00 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H₁₄), 3.21 (q, *J* = 9.8 Hz, 1H, H₂), 2.99 (m, 1H, H₇), 2.75 (m, 1H, H₇), 1.92 (s_{app}, 2H, H₅), 1.70 (s_{app}, 1H, H₆), 1.46 (m, 1H, H₆), 1.28–1.22 (m, 6H, H₉).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):¹⁴⁶ δ 158.52 (C, C₁₀), 139.80 (C, C₁₅), 129.70 (CH, 2C, C_{Ar}), 129.08 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.50 (CH, 2C, C_{Ar}), 127.84 (C, d_{app}, *J* = 292.4 Hz, C₈), 127.36 (CH, C₁₈), 120.61 (CH, C₁₃), 115.66 (CH, 2C, C_{Ar}), 82.22 (CH, C₄), 70.70 (CH, q, *J* = 23.8 Hz, C₂), 48.30 (CH₂, C₇), 43.11 (C, C₃), 30.42 (CH₃, C₉), 27.26 (CH₂, C₅), 22.00 (CH₂, C₆), 20.67 (CH₃, C₉).

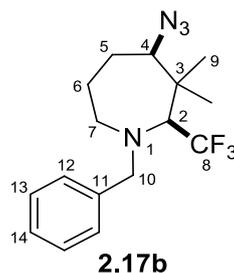
MS m/z (relative intensity): 377 (M⁺ 0.5), 308 (2), 284 (53), 202 (15), 192 (9), 112 (4), 110 (2), 91 (100), 77 (2), 65 (5), 55 (4)

HRMS: calcd for C₂₂H₂₇F₃NO (M+H⁺): 378.2039; Found: 378.2039

¹⁴⁶ As for compound **2.14**, some carbons of **2.18a** were not detected by ¹³C NMR analysis. The chemical shift of carbon C₇ was determined by HMQC analysis. Carbon C₁₄ was not detected.

(±)-Cis-N-(benzyl)-3,3-(dimethyl)-4-(azido)-2-(trifluoromethyl)azepane, 2.17b

Formula: C₁₆H₂₁F₃N₄



Mw: 326.36 g.mol⁻¹

To a stirred solution of (±)-2-(*N*-(benzyl)pyrrolidin-2-(*S*)-yl)-2,2-(dimethyl)-1-(*R*)-(trifluoromethyl)-ethanol **2.1** (52.4 mg, 0.174 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (74.5 mg, 0.348 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (1.80 mL) was added Tf₂O [54.4 mg (32 μL), 0.193 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at reflux for 5 h, then 1.00 mL of CH₂Cl₂ was added (the reaction mixture was not dried but a part of solvent was evaporated) and *n*-Bu₄NN₃ (127 mg, 0.445 mmol, 2.6 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 15 h and then was quenched with H₂O and extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel with PE/Et₂O: 95/5 to afford the desired compound **2.17b** (51.7 mg, 0.158 mmol, 91 %) as an oil.

IR (neat): 2929, 2094, 1495, 1454, 1370, 1254, 1125, 1088, 1053, 1028, 934, 897, 745, 698, 614 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.43–7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 4.04 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H₁₀), 3.91 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H₁₀), 3.60 (dd, *J* = 9.5, 2.3 Hz, 1H, H₄), 3.13 (q, *J* = 9.8 Hz, 1H, H₂), 2.90 (m, 1H, H₇), 2.72 (ddd, *J* = 14.2, 5.4, 5.4 Hz, 1H H₇), 1.99 (m, 1H, H₅), 1.87 (m, 1H, H₅), 1.66 (m, 1H, H₆), 1.54 (m, 1H, H₆), 1.17 (s, 3H, H₉), 1.11 (s_{app}, 3H, H₉).

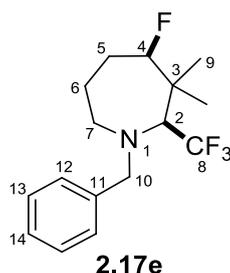
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.28 (C, C₁₁), 129.09 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.53 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 127.80 (C, q, *J* = 292.1 Hz, C₈), 127.49 (CH, C₁₄), 70.52 (CH, q, *J* = 23.7 Hz, C₂), 70.07 (CH, C₄), 61.82 (CH₂, C₁₀), 47.44 (CH₂, C₇), 42.72 (C, C₃), 31.28 (CH₃, C₉), 28.72 (CH₂, C₅), 23.28 (CH₂, C₆), 20.09 (CH₃, q, *J* = 2.3 Hz, C₉).

MS m/z (relative intensity): 298 (M⁺ – N₂⁺, 0.2), 284 (3), 229 (2), 202 (7), 174 (9), 160 (1), 120 (34), 110 (2), 91 (100), 65 (8), 55 (4)

HRMS: calcd for C₁₆H₂₂F₃N₄ (M+H⁺): 327.1791; Found: 327.1793

(±)-Cis-N-(benzyl)-3,3-(dimethyl)-4-(fluoro)-2-(trifluoromethyl)azepane, 2.17e

Formula: C₁₆H₂₁F₄N



Mw: 303.34 g·mol⁻¹

To a stirred solution of (±)-2-(*N*-(benzyl)pyrrolidin-2-(*S*)-yl)-2,2-(dimethyl)-1-(*R*)-(trifluoromethyl)-ethanol **2.1** (49.1 mg, 0.163 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (69.8 mg, 0.326 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (1.70 mL) was added Tf₂O [51.0 mg (30 μL), 0.181 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at reflux for 5 h. Then a solution of *n*-Bu₄NF 1N in THF (0.410 mL, 0.410 mmol, 2.5 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 15 h, and then quenched with H₂O and extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. GC/MS analysis showed that the conversion of **2.1** was not complete. Purification was done by flash chromatography on silica gel with PE/Et₂O = 95:5 affording the azepane **2.17e** (10.9 mg, 0.036 mmol, 22%), as an oil.

IR (neat): 2926, 1455, 1372, 1258, 1126, 1091, 996, 940, 902, 745, 698, 640 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.39–7.23 (m, 5H, H_{Ar}), 4.48 (m, 1H, H₄), 4.02 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, H₁₀), 3.91 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, H₁₀), 3.15 (q, *J* = 9.8 Hz, 1H, H₂), 2.92 (m, 1H, H₇), 2.72 (m, 1H, H₇), 2.04–1.85 (m, 2H, H₅), 1.75 (m, 1H, H₆), 1.47 (m, 1H, H₆), 1.17 (s, 3H, H₉), 1.14 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H, H₉).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):¹⁴⁷ δ 139.41 (C, C₁₁), 129.09 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.49 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 127.41 (CH, C₁₄), 97.67 (CH, d, *J* = 178.7 Hz, C₄), 69.90 (CH, qd, *J* = 24.7, 3.6 Hz, C₂), 61.63 (CH₂, C₁₀), 48.10 (CH₂, C₇), 42.30 (C, d, *J* = 20.3 Hz, C₃), 29.38 (CH₃, d, *J* = 8.0 Hz, C₉), 28.68 (CH₂, d, *J* = 22.5 Hz, C₅), 20.82 (CH₂, d, *J* = 10.3 Hz, C₆), 20.20 (CH₃, C₉).

MS m/z (relative intensity): 303 (M⁺, 6), 260 (2), 234 (18), 215 (2), 202 (3), 192 (4), 150 (1), 130 (5), 91 (100), 81 (5), 65 (10), 55 (5)

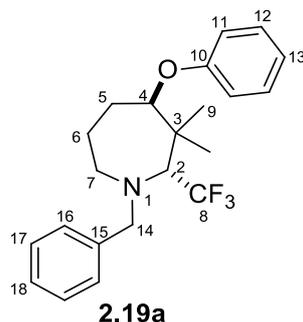
HRMS: calcd for C₁₆H₂₂F₄N (M+H⁺): 304.1683; Found: 304.1684

¹⁴⁷ The ¹³C NMR analysis didn't allow to identify trifluorinated carbon C₈, the signal is probably too weak. However, the multiplicity of carbon C₂ (qd) confirms the presence of C₈.

(±)-Trans-N-(benzyl)-3,3-(dimethyl)-4-(phenoxy)-2-(trifluoromethyl)azepane, 2.19a

Formula: C₂₂H₂₆F₃NO

Mw: 377.44 g.mol⁻¹



To a stirred solution of (±)-2-(N-(benzyl)pyrrolidin-2-(S)-yl)-2,2-(dimethyl)-1-(S)-(trifluoromethyl)-ethanol **2.2** (41.4 mg, 0.137 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (58.9 mg, 0.275 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (1.40 mL) was added Tf₂O [42.5 mg (25 μL), 0.151 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at reflux for 5 h, then NaOPh·3H₂O (58.4 mg, 0.344 mmol, 2.5 equiv) was added with 1.0 mL of CH₂Cl₂. The reaction mixture was stirred at rt for 15 h. Then the reaction mixture was quenched with H₂O, and extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel with PE/Et₂O = 95:5 to afford the desired compound **2.19a** (45.8 mg, 0.121 mmol, 88 %).

IR (neat): 2930, 1598, 1585, 1493, 1453, 1237, 1132, 1098, 1028, 1010, 955, 750, 691 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.34–7.15 (m, 7H, H_{Ar}), 6.93–6.81 (m, 3H, H_{Ar}), 4.15 (m, 2H, H₄ et H₁₄), 3.89 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H₁₄), 3.22 (q, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₂), 2.84 (m, 1H, H₇), 2.65 (m, 1H, H₇), 1.97–1.62 (m, 3H, H₅ et H₆), 1.43 (m, 1H, H₆), 1.24 (s, 3H, H₉), 1.14 (q, *J* = 1.6 Hz, 3H, H₉).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):¹⁴⁸ δ 158.53 (C, C₁₀), 139.82 (C, C₁₅), 129.77 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.80 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.44 (CH, 2C, C_{Ar}), 127.22 (CH, C₁₈), 120.88 (CH, C₁₃), 115.98 (CH, 2C, C_{Ar}), 84.70 (CH, C₄), 71.44 (CH, C₂), 42.61 (C, C₃), 26.61 (CH₂, C₅), 25.09 (CH₃, C₉), 23.90 (CH₃, C₉), 21.27 (CH₂, C₆).

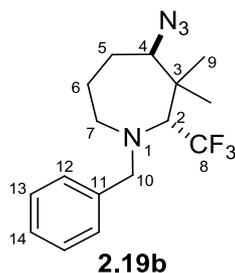
MS m/z (relative intensity): 377 (M⁺ 3), 308 (5), 284 (31), 202 (25), 192 (3), 124 (4), 110 (2), 91 (100), 77 (2), 65 (4), 55 (4)

HRMS: calcd for C₂₂H₂₇F₃NO (M+H⁺): 378.2039; Found: 378.2039

¹⁴⁸ The signals of carbons C₇, C₈, C₁₄ and one of the two C₉ were not detected by ¹³C NMR analysis. The chemical shift of carbon C₉ (25.09 ppm) was determined with HMQC analysis, the others carbons were not detected.

(±)-Trans-N-(benzyl)-3,3-(dimethyl)-4-(azido)-2-(trifluoromethyl)azepane, 2.19b

Formula: C₁₆H₂₁F₃N₄



Mw: 326.36 g.mol⁻¹

To a stirred solution of (±)-2-(N-(benzyl)pyrrolidin-2-(S)-yl)-2,2-(dimethyl)-1-(S)-(trifluoromethyl)-ethanol **2.2** (41.0 mg, 0.136 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (58.3 mg, 0.272 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (1.40 mL) was added Tf₂O [42.5 mg (25 μL), 0.151 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at reflux for 5 h, then *n*-Bu₄NN₃ (98.3 mg, 0.346 mmol, 2.5 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 15 h (overnight). Then the reaction mixture was quenched with H₂O and extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel with PE/Et₂O = 95:5 to afford the desired compound **2.19b** (40.8 mg, 0.125 mmol, 92 %) as an oil.

IR (neat): 2933, 2095, 1454, 1388, 1366, 1323, 1250, 1155, 1133, 1099, 951, 878, 736, 698, 611 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.38–7.22 (m, 5H, H_{Ar}), 4.05 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, H₁₀), 3.89 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, H₁₀), 3.49 (m, 1H, H₄), 3.14 (q, *J* = 10.3 Hz, 1H, H₂), 2.85 (m, 1H, H₇), 2.73 (m, 1H, H₇), 1.98–1.77 (m, 3H, H₅ et H₆), 1.61 (m, 1H, H₆), 1.16 (s, 3H, H₉), 1.12 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):¹⁴⁹ δ 139.39 (C, C₁₁), 128.98 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.48 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.05 (q, *J* = 291.6 Hz, C₈), 127.37 (CH, C₁₄), 71.93 (CH, q, *J* = 23.7 Hz, C₂), 71.26 (CH, C₄), 62.89 (CH₂, C₁₀), 48.18 (CH₂, C₇), 42.11 (C, C₃), 27.73 (CH₂, C₅), 24.86 (CH₃, 2C, C₉), 22.72 (CH₂, C₆).

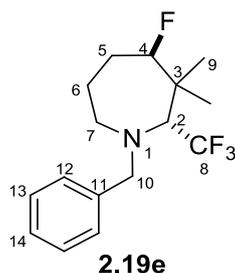
MS m/z (relative intensity): 326 (M⁺, 0.1), 298 (0.1), 284 (5), 257 (1), 202 (14), 174 (8), 120 (11), 106 (4), 91 (100), 65 (7), 55 (4)

HRMS: calcd for C₁₆H₂₂F₃N₄ (M+H⁺): 327.1791; Found: 327.1793

¹⁴⁹ The signal of carbon C₁₀ was not detected by ¹³C NMR analysis. The chemical shift of C₁₀ was determined with the HMQC analysis.

(±)-Trans-N-(benzyl)-3,3-(dimethyl)-4-(fluoro)-2-(trifluoromethyl)azepane, 2.19e

Formula: C₁₆H₂₁F₄N



Mw: 303.34 g.mol⁻¹

To a stirred solution of (±)-2-(N-(benzyl)pyrrolidin-2-(S)-yl)-2,2-(dimethyl)-1-(S)-(trifluoromethyl)-ethanol **2.2** (56.3 mg, 0.187 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (80.1 mg, 0.374 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (2.00 mL) was added Tf₂O [57.8 mg (34 μL), 0.205 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at reflux for 5 h. Then a solution of *n*-Bu₄NF 1N in THF (0.467 mL, 0.467 mmol, 2.5 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 16.5 h and then, the reaction mixture was quenched with H₂O and extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification was done by flash chromatography on silica gel with PE/Et₂O = 95:5 affording the desired product **2.19e** (30.8 mg, 0.102 mmol, 54%) as an oil.

IR (neat): 2939, 1454, 1355, 1248, 1155, 1135, 1100, 1076, 1006, 954, 892, 733, 714, 698, 644 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40–7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 4.47 (ddd, *J* = 45.5, 10.0, 1.9 Hz, 1H, H₄), 4.04 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, H₁₀), 3.87 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H₁₀), 3.15 (qd, *J* = 10.4, 2.9 Hz, 1H, H₂), 2.83 (m, 1H, H₇), 2.69 (m, 1H, H₇), 2.05–1.79 (m, 2H, H₅), 1.73 (m, 1H, H₆), 1.59 (m, 1H, H₆), 1.21–1.14 (m, 6H, H₉).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):¹⁵⁰ δ 139.40 (C, C₁₁), 128.95 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.49 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 127.89 (d_{app}, *J* = 289.9 Hz, C₈), 127.37 (CH, C₁₄), 99.32 (d, *J* = 173.6 Hz, C₄), 70.90 (m, C₂), 60.79 (CH₂, C₁₀), 48.66 (m, C₇), 28.63 (d, *J* = 19.5 Hz, C₅), 23.68 (CH₃, C₉), 23.23 (CH₃, C₉), 20.80 (d, *J* = 11.9 Hz, C₆).

MS m/z (relative intensity): 303 (M⁺ 7), 260 (2), 246 (2), 234 (16), 215 (2), 202 (3), 192 (4), 150 (1), 130 (5), 91 (100), 81 (5), 65 (10), 55 (5)

HRMS: calcd for C₁₆H₂₂F₄N (M+H⁺): 304.1683; Found: 304.1685

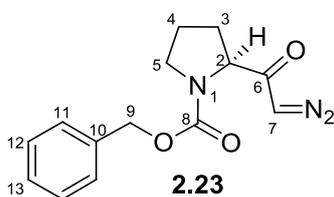
¹⁵⁰ The signal of carbon C₁₀ was not detected by ¹³C NMR analysis. The chemical shift of C₁₀ was determined with the HMQC analysis.

2. Experimental procedures and spectroscopic data for the preparation of starting materials and enantio-enriched 2-(trifluorométhyl)azepanes.

2.1 Experimental procedures and spectroscopic data for the preparation of starting materials 2.33 and 2.34

(*S*)-*N*-(Benzyl)-2-(2-diazoacetyl)pyrrolidinyl-1-carboxylate, **2.23**^{137,151}

Formula: C₁₄H₁₅N₃O₃



Mw: 273.29 g.mol⁻¹

To a solution of (*S*)-*N*-(benzyloxycarbonyl)-L-proline (**S**)-**2.4** (2.31 g, 9.26 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous DMF (0.8 mL) and CH₂Cl₂ (30 mL) at 0 °C, (COCl)₂ [1.63 g, (1.10 mL), 12.8 mmol, 1.4 equiv] was added dropwise under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred for 0,5 h at 0 °C and then 1 h at rt, resulting in a pale yellow solution. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was immediately dissolved in a mixture of dried THF (32 mL) and MeCN (32 mL), and cooled to 0 °C under N₂ atmosphere. Et₃N (2.40 mL, 18.5 mmol, 2.0 equiv) and a solution of (trimethylsilyl)diazomethane 2N in hexane (10.2 mL, 20.4 mmol, 2.2 equiv.) were added and the reaction mixture was stirred for 5 h at 0 °C. The solution was quenched with glacial AcOH and concentrated under reduced pressure to afford a dark brown oil. Purification was done by flash column chromatography on silica gel with PE/EtOAc = 50:50 to provide the desired product **2.23** as a yellow oil (1.82 g, 6.66 mmol, 72%).

[α]_D²⁰ –114 (c 0.21, CHCl₃)

IR (neat): 2955, 2103, 1697, 1642, 1410, 1353, 1114, 1028, 981, 769, 737, 697, 609 cm⁻¹

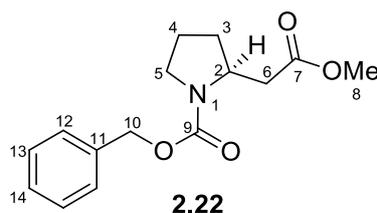
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) mixture of two rotamers: δ 7.46–7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 5.48 (*rotamer 2*, s, 0.5H, H₇), 5.25 (*rotamer 1*, s, 0.5H, H₇), 5.22–5.00 (m, 2H, H₉), 4.38 (*rotamer 2*, m, 0.45H, H₂), 4.29 (*rotamer 1*, m, 0.55H, H₂), 3.69–3.33 (m, 2H, H₅), 2.29–2.00 (m, 2H, H₃), 2.00–1.47 (m, 2H, H₄).

¹⁵¹ Bures, F.; Kulhanek, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1347–1354.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) mixture of two rotamers: δ 194.55 (C, C₆), 155.41 (*rotamer 2*, C, C₈), 154.73 (*rotamer 1*, C, C₈), 136.65 (*rotamer 2*, C, C₁₀), 136.47 (*rotamer 1*, C, C₁₀), 128.63 (CH, C_{Ar}), 128.25 (*rotamer 2*, CH, C_{Ar}), 128.19 (*rotamer 1*, CH, C_{Ar}), 128.09 (*rotamer 2*, CH, C_{Ar}), 128.03 (*rotamer 1*, CH, C_{Ar}), 67.38 (CH₂, C₉), 64.23 (CH, C₂), 53.51 (*rotamer 2*, CH, C₇), 52.79 (*rotamer 1*, CH, C₇), 47.50 (*rotamer 2*, CH₂, C₅), 47.07 (*rotamer 1*, CH₂, C₅), 31.36 (*rotamer 2*, CH₂, C₃), 29.76 (*rotamer 1*, CH₂, C₃), 24.51 (*rotamer 2*, CH₂, C₄), 23.73 (*rotamer 1*, CH₂, C₄).

(S)-Methyl-2-(N-((benzyloxy)carbonyl)pyrrolidin-2-yl)acetate, 2.22¹³⁷

Formula: C₁₅H₁₉NO₄



Mw: 277.32 g·mol⁻¹

To a solution of (*S*)-*N*-(benzyl)-2-(2-diazoacetyl)pyrrolidinyl-1-carboxylate **2.23** (2.84 g, 10.4 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous MeOH (30 mL) at rt under N₂ atmosphere, a solution of AgOBz (0.238 g, 1.04 mmol, 0.10 equiv) in anhydrous Et₃N [3.16 g (4.34 mL), 31.2 mmol, 3.0 equiv] was added dropwise. The mixture was stirred at rt for 3 h, changing color from yellow to black, generating N₂ gas. A solution of Na₂S₂O₅ aq. sat. (15 mL) was added and the mixture filtered on celite to remove silver residue. EtOAc was used to wash. Brine was added and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (twice). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude oil was purified by flash column chromatography on silica gel with PE/EtOAc = 7:3 to afford the desired product (2.59 g, 9.34 mmol, 90%) as an oil.

[α]_D²⁰ –33 (c 0.54, CHCl₃)

IR (neat): 2953, 2881, 1735, 1696, 1409, 1357, 1306, 1166, 1096, 1016, 974, 917, 769, 737, 697 cm⁻¹

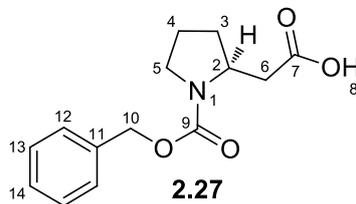
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) mixture of two rotamers: δ 7.45 – 7.23 (m, 5H, H_{Ar}), 5.17 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, H₁₀), 5.10 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, H₁₀), 4.24 (m, 1H, H₂), 3.66 (*rotamer 2*, s, 1.7H, H₈), 3.63 (*rotamer 1*, s, 1.3H, H₈), 3.42 (m, 2H, H₅), 2.98 (*rotamer 2*, dd, *J* = 15.2, 2.7 Hz, 0.6H, H₆), 2.80 (*rotamer 1*, d_{app}, *J* = 14.9 Hz, 0.4H, H₆), 2.35 (m, 1H, H₆), 2.09 (m, 1H, H₃), 1.95–1.70 (m, 3H, H₃ et H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) mixture of two rotamers: δ 172.04 (*rotamer 2*, C, C₇), 171.83 (*rotamer 1*, C, C₇), 154.82 (C, C₉), 137.06 (*rotamer 2*, C, C₁₁), 136.92 (*rotamer 1*, C, C₁₁), 128.60 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.05 (CH, C₁₄), 127.97 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 66.97 (*rotamer 2*, CH₂, C₁₀), 66.77 (*rotamer 1*, CH₂, C₁₀), 54.72 (*rotamer 2*, CH, C₂), 54.14 (*rotamer 1*, CH, C₂), 51.71 (CH₃, C₈), 46.90 (*rotamer 2*, CH₂, C₅), 46.57 (*rotamer 1*, CH₂, C₅), 39.26 (*rotamer 2*, CH₂, C₆), 38.30 (*rotamer 1*, CH₂, C₆), 31.49 (*rotamer 2*, CH₂, C₃), 30.74 (*rotamer 1*, CH₂, C₃), 23.69 (*rotamer 2*, CH₂, C₄), 22.88 (*rotamer 1*, CH₂, C₄).

MS m/z (relative intensity): 277 (M⁺ 0.3), 246 (1), 204 (2), 170 (1), 160 (12), 142 (51), 128 (10), 110 (12), 91 (100), 70 (5), 65 (11), 55 (2)

(S)-2-(N-((Benzyloxy)carbonyl)pyrrolidin-2-yl)acetic acid, 2.27¹⁵²

Formula: C₁₄H₁₇NO₄



Mw: 263.29 g.mol⁻¹

(S)-Methyl-2-(N-((benzyloxy)carbonyl)pyrrolidin-2-yl)acetate **2.22** (170 mg, 0.613 mmol, 1.0 equiv) was put in solution in MeOH (0.6 mL) and a solution of NaOH 4N in H₂O (0.330 mL, 1.32 mmol, 2.15 equiv) was added. The first emulsion formed was progressively dissolved after 2.5 h of stirring at rt. The reaction mixture was acidified with *conc.* HCl (until pH = 1) and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with H₂O, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure affording the product **2.27** (167 mg, 0.634 mmol, quant.) as an oil.

[α]_D²⁰ –22 (c 0.08, CHCl₃)

IR (neat): 2958, 1731, 1698, 1661, 1411, 1358, 1338, 1186, 1118, 1099, 918 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40–7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 5.21–5.05 (m, 2H, H₁₀), 4.23 (ddt, J = 9.3, 7.3, 3.6 Hz, 1H, H₂), 3.44 (m, 2H, H₅), 3.04 (*rotamer 1*, d, J = 15.3 Hz, 0.6H, H₆), 2.84 (*rotamer 2*, d, J = 15.4 Hz, 0.4H, H₆), 2.39 (m, 1H, H₆), 2.12 (m, 1H, H₃), 1.97–1.73 (m, 3H, H₃ et H₄).

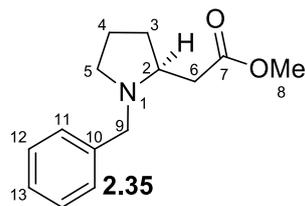
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 176.28 (C, C₇), 155.14 (C, C₉), 136.80 (C, C₁₁), 128.63 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.14 (CH, C₁₄), 128.03 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 67.05 (CH₂, C₁₀), 54.53 (*rotamer 2*, CH, C₂), 53.91 (*rotamer 1*, CH, C₂), 46.93 (*rotamer 2*, CH₂, C₅), 46.65 (*rotamer 1*, CH₂, C₅), 39.10 (*rotamer 2*, CH₂, C₆), 38.73 (*rotamer 1*, CH₂, C₆), 31.53 (*rotamer 2*, CH₂, C₃), 31.11 (*rotamer 1*, CH₂, C₃), 23.67 (*rotamer 2*, CH₂, C₄), 22.91 (*rotamer 1*, CH₂, C₄).

MS m/z (relative intensity): 263 (M⁺, 0.7), 204 (1), 172 (1), 160 (8), 128 (25), 110 (6), 91 (100), 70 (7), 65 (10), 51 (2)

¹⁵² Balaspiri, L.; Penke, B.; Papp, Gy.; Dombi, Gy.; Kovacs, K. *Helv. Chim. Acta.* **1975**, *58*, 969–973.

(S)-Methyl-2-(N-(benzyl)pyrrolidin-2-yl)acetate, 2.35¹⁵³

Formula: C₁₄H₁₉NO₂



Mw: 233.31 g.mol⁻¹

To a stirred solution of (S)-methyl-2-(N-((benzyloxy)carbonyl)pyrrolidin-2-yl)acetate **2.22** (3.11 g, 11.2 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (50 mL) was added Pd/C (10% wt, 1.19 g, 1.12 mmol, 0.10 equiv) and the reaction flask was then purged with H₂ (balloon, 3 times). The reaction mixture was stirred at rt for 1 h. The catalyst was removed by filtration on celite, and the solvent was carefully evaporated (low reduced pressure, 40 °C bath temperature).

To the oily residue was added dried CH₂Cl₂ (100 mL) followed by the addition of Et₃N [3.42 g (4.7 mL), 33.8 mmol, 3.0 equiv] and BnBr [4.79 g (3.35 mL), 28.0 mmol, 2.5 equiv]. The resulting solution was stirred for 2 h at reflux and then diluted with CH₂Cl₂, followed by the addition of NaHCO₃ aq. sat. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic layers were dried with anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel with PE/EtOAc : 80:20 and then with PE/EtOAc = 50:50 to provide product **2.35** (2.26 g, 9.69 mmol, 86%).

[α]_D²⁰ –74 (c 0.40, CHCl₃)

IR (neat): 2951, 2792, 1736, 1495, 1453, 1436, 1366, 1298, 1247, 1195, 1154, 1122, 1074, 1017, 984, 736, 698 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.47–7.12 (m, 5H, H_{Ar}), 3.97 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H₉), 3.67 (s, 3H, H₈), 3.28 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H₉), 2.88 (m, 2H, H₂ et H₅), 2.67 (dd, *J* = 14.9, 4.3 Hz, 1H, H₆), 2.36 (dd, *J* = 14.9, 8.7 Hz, 1H, H₆), 2.18 (m, 1H, H₅), 2.06 (m, 1H, H₃), 1.83–1.54 (m, 3H, H₃ et H₄).

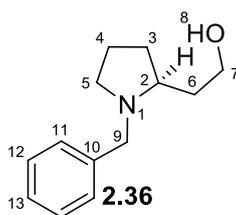
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 172.98 (C, C₇), 128.96 (CH, 2C, C₁₁ or C₁₂), 128.37 (CH, 2C, C₁₁ or C₁₂), 127.03 (CH, C₁₃), 60.89 (CH, C₂), 58.85 (CH₂, C₉), 54.10 (CH₂, C₅), 51.63 (CH₃, C₈), 39.75 (CH₂, C₆), 31.06 (CH₂, C₃), 22.32 (CH₂, C₄).

MS m/z (relative intensity): 233 (M⁺, 2), 160 (64), 114 (2), 104 (2), 91 (100), 72 (1), 65 (10), 55 (2)

¹⁵³ (a) Govindachari, T. R.; Rajagopalan, T. G.; Viswanathan, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Org. and Bio-Org. Chem.* **1974**, 1161–1165. (b) Gray, D.; Concellón, C.; Gallagher, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4849–4851.

(S)-2-(N-(Benzyl)pyrrolidin-2-yl)-ethanol, 2.36¹⁵⁴

Formula: C₁₃H₁₉NO



Mw: 205.30 g.mol⁻¹

To a stirred suspension of LiAlH₄ (147 mg, 3.86 mmol, 2.0 equiv) in THF (7.0 mL) at 0 °C under Ar atmosphere was added dropwise a solution of (S)-methyl-2-(N-(benzyl)pyrrolidin-2-yl)acetate **2.35** (451 mg, 1.93 mmol, 1.0 equiv) in THF (7.0 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 3 h.

The reaction medium was cooled to 0 °C and a saturated aqueous solution of sodium potassium tartrate tetrahydrate was added dropwise. After the grey suspension became white, Et₂O (40 mL) was added, the phases are separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2x 20 mL). The organic layers were gathered, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. The desired compound **2.36** was obtained as an oil (401 mg, 1.95 mmol, quant.).

[α]_D²⁰ –44 (c 0.26, CHCl₃)

IR (neat): 3319, 2936, 2873, 2797, 1495, 1453, 1367, 1209, 1073, 1029, 911, 826, 735, 698 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.56–7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 5.53–4.30 (s br, 1H, H₈) 4.19 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H₉), 4.03 (td_{app}, *J* = 10.7, 2.7 Hz, 1H, H₇), 3.73 (dt_{app}, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H, H₇), 3.16 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H₉), 3.00–2.84 (m, 2H, H₂ and H₅), 2.23–2.04 (m, 2H, H₅ et H₆), 1.96 (m, 1H, H₃), 1.87 – 1.69 (m, 3H, H₃ and H₄), 1.54 (ddd_{app}, *J* = 14.7, 6.9, 3.8 Hz, 1H, H₆).

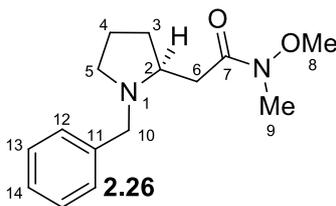
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.63 (C, C₁₀), 129.14 (CH, 2C, C₁₁ or C₁₂), 128.51 (CH, 2C, C₁₁ or C₁₂), 127.29 (CH, C₁₃), 63.83 (CH, C₂), 60.42 (CH₂, C₇), 59.24 (CH₂, C₉), 53.81 (CH₂, C₅), 31.68 (CH₂, C₆), 28.18 (CH₂, C₃), 23.33 (CH₂, C₄).

MS m/z (relative intensity): 204 (M⁺– H⁺, 1), 170 (1), 160 (8), 142 (39), 128 (6), 110 (10), 91 (100), 70 (3), 65 (10), 51 (2)

¹⁵⁴ (a) Forbes, I. T.; King, F. D.; Rahman, S. K. **1997** (WO 9748681). (b) Guzi, T.; Rane, D. F.; Mallams, A. K.; Cooper, A. B.; Doll, R. J.; Girijavallabhan, V. M.; Taveras, A. G.; Strickland, C.; Kelly, J. M.; Chao, J. **2000** (WO 2000037458) (c) Guzi, T.; Rane, D. F.; Mallams, A. K.; Cooper, A. B.; Doll, R. J.; Girijavallabhan, V. M.; Taveras, A. G.; Strickland, C.; Kelly, J. M.; Chao, J. **2002** (US 6362188).

(S)-2-(N-(Benzyl)pyrrolidin-2-yl)-N-(methoxy)-N-(methyl)acetamide, 2.26

Formula: C₁₅H₂₂N₂O₂



Mw: 262.35 g.mol⁻¹

To a cold (0 °C) stirred solution of *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (1.21 g, 12.4 mmol, 2.0 equiv) in dried CH₂Cl₂ (5.00 mL/mmol of amine : 60 mL) a commercial solution of AlMe₃ 2N (6.2 mL, 12.4 mmol, 2.0 equiv) was slowly added. The mixture was stirred at rt for 2 h and (*S*)-methyl-2-(*N*-(benzyl)pyrrolidin-2-yl)-acetate **2.35** (1.45 g, 6.22 mmol, 1.0 equiv) diluted in dried CH₂Cl₂ (2.00 mL/mmol of pyrrolidine: 15 mL) was added. The resulting solution was stirred at rt for 1 h. Then the mixture was carefully quenched at 0 °C with a solution of NH₄Cl aq. sat. (solution pale yellow transparent became white opaque), and extracted with CH₂Cl₂. The organic extract was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude Weinreb amide was purified by column chromatography on silica gel with EtOAc/MeOH = 85:15 and the Weinreb amide **2.26** was obtained (1.23 g, 4.69 mmol, 76%).

[α]_D²⁰ -60 (c 0.28, CHCl₃)

IR (neat): 2938, 2790, 1658, 1453, 1413, 1383, 1176, 1117, 1073, 1000, 936, 737, 699 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40–7.19 (m, 5H, H_{A,r}), 3.98 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H₁₀), 3.66 (s, 3H, H₈), 3.32 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H₁₀), 3.17 (s, 3H, H₉), 2.98 (m, 1H, H₂), 2.92 (t_{app}, *J* = 9.3 Hz, 1H, H₅), 2.80 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, H₆), 2.49 (dd, *J* = 15.0, 9.1 Hz, 1H, H₆), 2.21 (q_{app}, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₅), 2.12 (m, 1H, H₃), 1.84–1.64 (m, 2H, H₄), 1.57 (m, 1H, H₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 173.46 (C, C₇), 139.58 (C, C₁₁), 129.07 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.36 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 127.02 (CH, C₁₄), 61.38 (CH₃, C₈), 60.88 (CH, C₂), 59.06 (CH₂, C₁₀), 54.21 (CH₂, C₅), 37.59 (CH₂, C₆), 32.18 (CH₃, C₉), 31.37 (CH₂, C₃), 22.42 (CH₂, C₄).

MS m/z (relative intensity): 262 (M⁺, 0.2), 231 (18), 200 (2), 171 (22), 160 (36), 153 (2), 132 (2), 118 (2), 110 (7), 91 (100), 82 (2), 65 (8), 55 (2)

HRMS: calcd for C₁₅H₂₃N₂O₂ (M+H⁺): 263.1754; Found: 263.1753

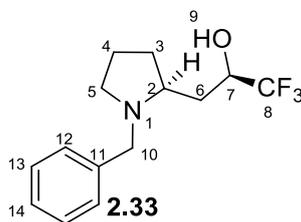
(R)-3-((S)-N-(Benzyl)pyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, 2.33; (S)-3-((S)-N-(benzyl)pyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, 2.34

CsF (1.01 g, 6.66 mmol 2.0 equiv) was put in a dried flask and heat under vacuum in order to remove water. Then a solution of (S)-2-(N-(benzyl)pyrrolidin-2-yl)-N-(methoxy)-N-(methyl)acetamide **2.26** (0.874 g, 3.33 mmol, 1.0 equiv) in dried toluene (13.4 mL) was added under Ar atmosphere. The reaction mixture was cooled at 0 °C, and TMSCF₃ (0.950 g (1.0 mL), 6.68 mmol, 2.0 equiv) was added. The cooling bath was removed and the reaction mixture was allowed to stir at rt for 55 h.

The reaction mixture was diluted in EtOAc, washed with H₂O (three times), dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Then the organic phase was put in solution in MeOH (80 mL) and NaBH₄ (2.52 g, 66.6 mmol, 20 equiv) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred at rt for 23 h, before being quenched by addition of water. The aqueous phase was extracted with EtOAc (three times), and the combined organic fractions were dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduce pressure was done and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel with Pentane/EtOAc = 90:10, and gave **2.33** (200 mg, 0.732 mmol, 22%) and **2.34** (208 mg, 0.761 mmol, 23%).

Product 2.33:

Formula: C₁₄H₁₈F₃NO



Mw: 273.29 g.mol⁻¹

$[\alpha]_D^{20} = -15$ (c 0.19, CHCl₃)

IR (neat): 2813, 1496, 1454, 1354, 1272, 1159, 1128, 1104, 1030, 919, 863, 827, 740, 698 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.16 (s br, 1H, H₉), 7.38–7.22 (m, 5H, H_{Ar}), 4.38 (dq, J = 13.6, 6.8, 2.9 Hz, 1H, H₇), 4.18 (d, J = 12.4 Hz, 1H, H₁₀), 3.18 (d, J = 12.5 Hz, 1H, H₁₀), 3.12 (m, 1H, H₂), 2.90 (m, 1H, H₅), 2.25–1.99 (m, 3H, H₃, H₅ et H₆), 1.89–1.74 (m, 3H, H₃ et H₄), 1.69 (dt_{app}, J = 14.6, 3.0 Hz, 1H, H₆).

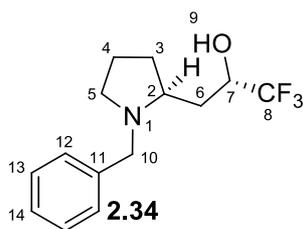
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 137.70 (C, C₁₁), 129.10 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.71 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 127.65 (CH, C₁₄), 125.32 (C, q, J = 280.6 Hz, C₈), 68.65 (CH, q, J = 31.1 Hz, C₇), 62.31 (CH, C₂), 58.87 (CH₂, C₁₀), 53.60 (CH₂, C₅), 28.01 (CH₂, C₃ ou C₆), 27.49 (CH₂, C₃ ou C₆), 23.47 (CH₂, C₄).

MS m/z (relative intensity): 273 (M⁺, 2), 204 (1), 160 (84), 120 (4), 104 (2), 91 (100), 80 (4), 65 (11), 55 (2)

HRMS: calcd for C₁₄H₁₉F₃NO (M+H⁺): 274.1413; Found: 274.1414

Product 2.34:

Formula: C₁₄H₁₈F₃NO



Mw: 273.29 g.mol⁻¹

[α]_D²⁰ -3 (c 0.20, CHCl₃)

IR (neat): 2957, 1495, 1454, 1274, 1162, 1122, 1103, 739, 698 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.38–7.72 (s br, 1H, H₉), 7.43–7.15 (m, 5H, H_{Ar}), 4.09 (m, 1H, H₇), 3.79 (d, J = 12.6 Hz, 1H, H₁₀), 3.53 (d, J = 12.6 Hz, 1H, H₁₀), 3.30 (m, 1H, H₂), 2.91 (m, 1H, H₅), 2.64 (m, 1H, H₅), 2.16 (m, 1H, H₃), 1.98–1.74 (m, 2H, H₄), 1.65–1.56 (m, 2H, H₆), 1.51 (m, 1H, H₃).

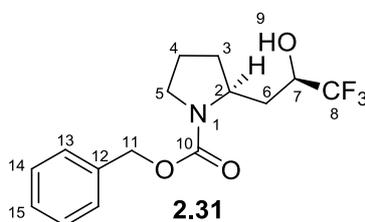
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.02 (C, C₁₁), 129.28 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.75 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 127.72 (CH, C₁₄), 124.86 (C, d_{app}, J = 280.4 Hz, C₈), 70.95 (CH, q, J = 31.2 Hz, C₇), 64.21 (CH, C₂), 60.48 (CH₂, C₁₀), 50.76 (CH₂, C₅), 32.17 (CH₂, C₆), 29.98 (CH₂, C₃), 22.60 (CH₂, C₄).

MS m/z (relative intensity): 273 (M⁺, 1), 251 (1), 194 (1), 172 (1), 160 (62), 120 (1), 105 (2), 91 (100), 80 (3), 65 (11), 51 (2)

HRMS: calcd for C₁₄H₁₉F₃NO (M+H⁺): 274.1413; Found: 274.1413

(R)-3-((S)-N-((Benzyloxy)carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, 2.31

Formula: C₁₅H₁₈F₃NO₃



Mw: 317.30 g.mol⁻¹

To a stirred solution of (*R*)-3-((*S*)-*N*-(benzyl)pyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **2.33** (47.2 mg, 0.173 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (0.8 mL) was added Pd(OH)₂ (20% wt, 15.0 mg, 0.021 mmol, 0.12 equiv.) and the reaction flask was then purged with H₂ (balloon, 3 times). The reaction mixture was stirred at rt for 2.5 h. The catalyst was removed by filtration on celite, and the solvent was evaporated.

The amino alcohol intermediate and K₂CO₃ (117 mg, 0.849 mmol, 4.9 equiv) were dissolved in THF/H₂O: 3/1, and treated with benzyl chloroformate [58.9 mg (49 μ L), 0.345 mmol, 2.0 equiv] at 0 °C for 15 h. The reaction mixture was concentrated, and the residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with H₂O and brine, before being concentrated under reduced pressure. Purification was done by chromatography on silica gel with PE/EtOAc = 80:20, and **2.31** was isolated (45.5 mg, 0.143 mmol, 83%) as a solid.

Mp: 70 °C

[α]_D²⁰ +6 (c 0.09, CHCl₃)

IR (neat): 2968, 1672, 1424, 1357, 1338, 1273, 1163, 1116, 1100, 1060, 991, 772, 746, 697, 686 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.43–7.29 (m, 5H, H_{Ar}), 5.38 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H₉), 5.20–5.10 (s_{app}, 2H, H₁₁), 4.29 (m, 1H, H₂), 3.95 (m, 1H, H₇), 3.45 (t_{app}, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₅), 2.07 (m, 1H, H₃), 1.99–1.90 (m, 2H, H₄), 1.78–1.61 (m, 3H, H₃ et H₆).

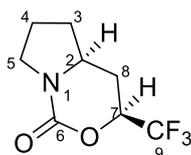
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 157.56 (C, C₁₀), 136.35 (C, C₁₂), 128.73 (CH, 2C, C₁₃ or C₁₄), 128.41 (CH, C₁₅), 128.09 (CH, 2C, C₁₃ or C₁₄), 125.50 (C, d_{app}, *J* = 280.3 Hz, C₈), 67.75 (CH₂, C₁₁), 67.52 (CH, q, *J* = 31.4 Hz, C₇), 53.73 (CH, C₂), 46.87 (CH₂, C₅), 36.22 (CH₂, C₆), 31.29 (CH₂, C₃), 23.72 (CH₂, C₄).

MS m/z (relative intensity): 317 (M⁺, 2), 210 (12), 204 (8), 182 (3), 160 (17), 114 (2), 102 (1), 91 (100), 70 (4), 65 (9), 51 (2)

HRMS: calcd for C₁₅H₁₈F₃NO₃Na (M+Na⁺): 340.1131; Found: 340.1132

(*S,S*)-3-(Trifluoromethyl)hexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3]oxazin-1-one, 2.40

Formula: C₈H₁₀F₃NO₂



Mw: 209.17 g.mol⁻¹

2.40

(*R*)-3-((*S*)-*N*-((Benzyloxy)carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **2.31** (30.2 mg, 0.095 mmol, 1.0 equiv) was diluted in CH₂Cl₂ (1.0 mL) and cooled at 0 °C. Then, DAST [46.1 mg (35 μ L), 0.286 mmol, 3.0 equiv] and pyridine [48.9 mg (50 μ L), 0.618 mmol, 6.5 equiv] were added. The reaction was stirred at rt for 45 h, and quenched with NaHCO₃ aq. sat. before being extracted with CH₂Cl₂. The combined organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The product was purified by chromatography on silica gel with PE/EtOAc = 70:30, and the product **2.40** was obtained with 71% yield as a solid (14.1 mg, 0.067 mmol).

Mp: 99 °C

[α]_D²⁰ +7 (c 0.13, CHCl₃)

IR (neat): 2923, 1701, 1436, 1408, 1286, 1272, 1178, 1156, 1142, 1116, 1095, 1073, 1016, 933, 866, 800, 740, 699 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.58 (dq, *J* = 11.5, 5.7, 2.8 Hz, 1H, H₇), 3.68–3.49 (m, 3H, H₂ et H₅), 2.44 (dt_{app}, *J* = 13.2, 3.3 Hz, 1H, H₈), 2.25 (ddd, *J* = 12.0, 6.4, 1.2 Hz, 1H, H₃), 2.06 (dddd, *J* = 14.5, 7.3, 3.6, 1.8 Hz, 1H, H₄), 1.86 (m, 1H, H₄), 1.73–1.49 (m, 2H, H₃ et H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 150.42 (C, C₆), 122.73 (C, q, *J* = 279.5 Hz, C₉), 74.01 (CH, q, *J* = 34.3 Hz, C₇), 55.17 (CH, C₂), 46.86 (CH₂, C₅), 33.43 (CH₂, C₃), 27.47 (CH₂, q, *J* = 1.7 Hz, C₈), 22.96 (CH₂, C₄).

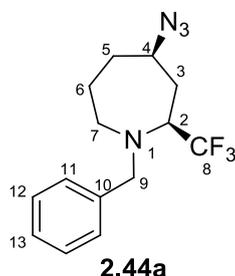
MS m/z (relative intensity): 209 (M⁺ 36), 181 (5), 164 (2), 140 (3), 136 (2), 113 (24), 112 (48), 97 (4), 77 (14), 69 (100), 54 (14)

HRMS: calcd for C₈H₁₀F₃NO₂Na (M+Na⁺): 232.0556; Found: 232.0554

2.2 Experimental procedures and spectroscopic data for products 2.44a–c and 2.46a–c

(2*S*, 4*R*)-*N*-(Benzyl)-4-(azido)-2-(trifluoromethyl)azepane, 2.44a

Formula: C₁₄H₁₇F₃N₄



Mw: 298.31 g.mol⁻¹

To a stirred solution of (*R*)-3-((*S*)-*N*-(benzyl)pyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **2.33** (40.6 mg, 0.149 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (64.7 mg, 0.302 mmol, 2.0 equiv) in dried CH₂Cl₂ (1.60 mL) was added Tf₂O [45.9 mg, (27 μL), 0.163 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at reflux for 5 h in a sealed tube. After 5 h, *n*-Bu₄NN₃ [106 mg, 0.374 mmol, 2.5 equiv] in CH₂Cl₂ (1.0 mL) was added. The reaction mixture was stirred at rt overnight and after 15 h, the reaction mixture was quenched with H₂O, and extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification was done by flash chromatography on silica gel with PE/Et₂O = 95:5 and **2.44a** was obtained as an oil (35.0 mg, 0.117 mmol, 79%).

[α]_D²⁰ –14 (c 0.35, CHCl₃)

IR (neat): 2933, 2091, 1495, 1469, 1454, 1253, 1160, 1110, 1088, 991, 733, 698 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.31–7.15 (m, 5H, H_{Ar}), 4.03 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H₉), 3.78 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H₉), 3.49 (dd_{app}, *J* = 10.8, 10.8 Hz, 1H, H₄), 3.29 (m, 1H, H₂), 2.86 (dd_{app}, *J* = 15.4, 11.3 Hz, 1H, H₇), 2.70 (d_{app}, *J* = 16.0 Hz, 1H, H₇), 2.17 (dd_{app}, *J* = 14.5, 5.5 Hz, 1H, H₃), 2.07 (m, 1H, H₅), 1.90 (m, 1H, H₃), 1.61 – 1.28 (m, 3H, H₅ et H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.04 (C, C₁₀), 128.74 (CH, 2C, C₁₁ ou C₁₂), 128.54 (CH, 2C, C₁₁ ou C₁₂), 127.46 (CH, C₁₃), 127.11 (C, q, *J* = 287.0 Hz, C₈), 61.29 (CH, q, *J* = 27.1 Hz, C₂), 59.85 (CH, C₄), 59.24 (CH₂, C₉), 45.74 (CH₂, C₇), 35.16 (CH₂, C₅), 34.29 (CH₂, C₃), 22.68 (CH₂, C₆).

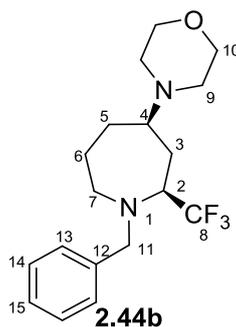
MS m/z (relative intensity): 256 (M⁺ – N₃[•], 1), 201 (2), 174 (5), 165 (2), 120 (16), 106 (7), 91 (100), 82 (4), 65 (13)

HRMS: calcd for C₁₄H₁₈F₃N₄ (M+H⁺): 299.1478; Found: 299.1480

(2*S*, 4*R*)-*N*-(Benzyl)-4-(morpholino)-2-(trifluoromethyl)azepane, 2.44b

Formula: C₁₈H₂₅F₃N₂O

Mw: 342.40 g.mol⁻¹



To a stirred solution of (*R*)-3-((*S*)-*N*-(benzyl)pyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **2.33** (40.7 mg, 0.149 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (63.5 mg, 0.296 mmol, 2.0 equiv) in dried CH₂Cl₂ (1.6 mL) was added Tf₂O [45.9 mg (27 μL), 0.163 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at reflux for 5 h in a sealed tube. After 5 h, morpholine [32.7 mg (33 μL), 0.375 mmol, 2.5 equiv] was added. The reaction mixture was stirred at rt overnight and after 15 h, the reaction mixture was diluted with H₂O, and extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification was done by flash chromatography on silica gel with PE/EtOAc = 50:50, and provide the product **2.44b** (33.4 mg, 0.098 mmol, 66%).

[α]_D²⁰ -11 (c 0.31, CHCl₃)

IR (neat): 2927, 2854, 1495, 1452, 1374, 1254, 1149, 1110, 1085, 1011, 861, 733, 698 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.35–7.19 (m, 5H, H_{Ar}), 4.15 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H₁₁), 3.85 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H₁₁), 3.71 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H, H₁₀), 3.28 (m, 1H, H₂), 2.86 (dd_{app}, *J* = 15.4 and 11.6 Hz, 1H, H₇), 2.76 (dd_{app}, *J* = 15.5, 3.6 Hz, 1H, H₇), 2.65–2.50 (m, 5H, H₉ et H₄), 2.24 (dd_{app}, *J* = 14.1, 4.4 Hz, 1H, H₃), 1.99 (m, 1H, H₅), 1.75 (ddd, *J* = 14.1, 12.4, 9.5 Hz, 1H, H₃), 1.61 (m, 1H, H₆), 1.46–1.30 (m, 2H, H₅ et H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.50 (C, C₁₂), 128.70 (CH, C₁₃ ou C₁₄), 128.43 (CH, C₁₃ ou C₁₄), 127.43 (C, d_{app}, *J* = 286.3 Hz, C₈), 127.27 (CH, C₁₅), 67.54 (CH₂, C₁₀), 62.82 (CH, q, *J* = 26.9 Hz, C₂), 62.77 (CH, C₄), 59.57 (CH₂, C₁₁), 48.79 (CH₂, C₉), 45.86 (CH₂, C₇), 31.78 (CH₂, C₃), 30.99 (CH₂, C₅), 22.42 (CH₂, C₆).

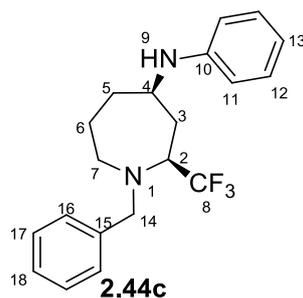
MS m/z (relative intensity): 342 (M⁺, 1), 322 (4), 302 (4), 273 (4), 251 (7), 228 (5), 194 (7), 160 (12), 140 (13), 126 (24), 91 (100), 65 (8), 55 (9)

HRMS: calcd for C₁₈H₂₆F₃N₂O (M+H⁺): 343.1992; Found: 343.1994

(2*S*,4*R*)-*N*-(Benzyl)-4-(*N*-phenylamine)-2-(trifluoromethyl)azepane, 2.44c

Formula: C₂₀H₂₃F₃N₂

Mw: 348.41 g.mol⁻¹



To a stirred solution of (*R*)-3-((*S*)-*N*-(benzyl)pyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **2.33** (29.3 mg, 0.107 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (54 mg, 0.252 mmol, 2.35 equiv) in dried CH₂Cl₂ (1.2 mL) was added Tf₂O [34.0 mg (20 μL), 0.121 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at reflux for 5 h in a sealed tube. After 5 h, aniline [25.5 mg (25 μL), 0.274 mmol, 2.6 equiv] was added. The reaction mixture was stirred at rt and after 17.5 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification was done by flash chromatography on silica gel with Pentane/EtOAc = 90:10 to provide the desired product **2.44c** (31.8 mg, 0.091 mmol, 85%) as an oil.

[α]_D²⁰ –40 (c 0.18, CHCl₃)

IR (neat): 2926, 1601, 1508, 1321, 1263, 1224, 1161, 1112, 1087, 982, 829, 744, 730, 688 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.42–7.30 (m, 4H, H_{Ar}), 7.26 (m, 1H, H₁₈), 7.22–7.15 (m, 2H, H_{Ar}), 6.72 (tt_{app}, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H, H₁₃), 6.53 (d_{app}, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.20 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H₁₄), 3.93 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H₁₄), 3.72 (s br, 1H, H₉), 3.52 (t_{app}, 1H, H₄), 3.40 (m, 1H, H₂), 3.00 (dd, *J* = 15.5, 11.8 Hz, 1H, H₇), 2.81 (d_{app}, *J* = 15.7 Hz, 1H, H₇), 2.31 (dd, *J* = 14.6, 5.0 Hz, 1H, H₃), 2.12 (m, 1H, H₅), 1.83 (ddd, *J* = 14.5, 12.3, 9.8 Hz, 1H, H₃), 1.71 (m, 1H, H₆), 1.46–1.30 (m, 2H, H₅ et H₆).

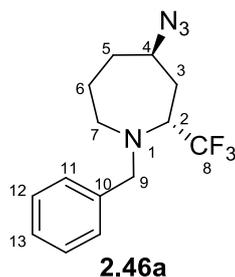
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 146.50 (C, C₁₀), 139.41 (C, C₁₅), 129.64 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.76 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.51 (CH, 2C, C_{Ar}), 127.35 (CH, C₁₈), 127.25 (C, q, *J* = 286.4 Hz, C₈), 117.69 (CH, C₁₃), 113.23 (CH, 2C, C_{Ar}), 62.10 (CH, q, *J* = 26.9 Hz, C₂), 59.46 (CH₂, C₁₄), 51.97 (CH, C₄), 45.90 (CH₂, C₇), 37.05 (CH₂, C₅), 34.72 (CH₂, C₃), 22.58 (CH₂, C₆).

MS m/z (relative intensity): 348 (M⁺, 21), 256 (10), 227 (5), 200 (3), 186 (4), 159 (16), 146 (25), 133 (13), 120 (16), 104 (7), 91 (100), 77 (10), 65 (10)

HRMS: calcd for C₂₀H₂₄F₃N₂ (M+H⁺): 349.1886; Found: 349.1888

(2*R*, 4*R*)-*N*-(Benzyl)-4-(azido)-2-(trifluoromethyl)azepane, 2.46a

Formula: C₁₄H₁₇F₃N₄



Mw: 298.31 g.mol⁻¹

To a stirred solution of (*S*)-3-((*S*)-*N*-(benzyl)pyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **2.34** (32.4 mg, 0.119 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (50.8 mg, 0.237 mmol, 2.0 equiv) in dried CH₂Cl₂ (1.3 mL) was added Tf₂O [37.4 mg (22 μL), 0.133 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at reflux for 5 h in a sealed tube. After 5 h, *n*-Bu₄NN₃ (85.4 mg, 0.300 mmol, 2.5 equiv) in 1.0 mL CH₂Cl₂ was added. The reaction mixture was stirred at rt and after 16.5 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification was done by flash chromatography on silica gel with PE/Et₂O = 95:5 and **2.46a** was obtained as an oil (26.7 mg, 0.089 mmol, 75%).

[α]_D²⁰ + 8 (c 0.16, CHCl₃)

IR (neat): 2932, 2097, 1495, 1454, 1260, 1230, 1152, 1111, 1082, 995, 924, 730, 698 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.47–7.19 (m, 5H, H_{Ar}), 4.20–4.10 (m, 2H, H₄ et H₉), 3.84 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, H₉), 3.50 (m, 1H, H₂), 2.86–2.69 (m, 2H, H₇), 2.26 (m, 1H, H₃), 2.10–1.85 (m, 3H, H₃, H₅ et H₆), 1.62 (m, 1H, H₅), 1.33 (m, 1H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.53 (C, C₁₀), 128.63 (CH, 2C, C₁₁ ou C₁₂), 128.43 (CH, 2C, C₁₁ ou C₁₂), 127.39 (C, q, *J* = 284.4 Hz, C₈), 127.19 (CH, C₁₃), 61.04 (CH, q, *J* = 27.1 Hz, C₂), 58.96 (CH, C₄), 58.51 (CH₂, C₉), 46.53 (CH₂, C₇), 33.26 (CH₂, C₅), 31.20 (CH₂, C₃), 20.64 (CH₂, C₆).

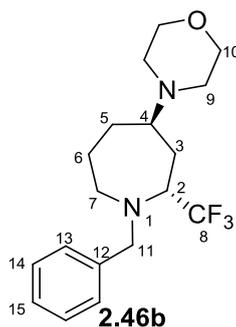
MS m/z (relative intensity): 298 (M⁺, 1), 256 (1), 229 (4), 174 (6), 165 (3), 120 (10), 106 (7), 91 (100), 82 (5), 65 (12)

HRMS: calcd for C₁₄H₁₈F₃N₄ (M+H⁺): 299.1478; Found: 299.1480

(2*R*, 4*R*)-*N*-(Benzyl)-4-(morpholino)-2-(trifluoromethyl)azepane, 2.46b

Formula: C₁₈H₂₅F₃N₂O

Mw: 342.40 g.mol⁻¹



To a stirred solution of (*S*)-3-((*S*)-*N*-(benzyl)pyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **2.34** (32 mg, 0.117 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (50.0 mg, 0.233 mmol, 2.0 equiv) in dried CH₂Cl₂ (1.3 mL) was added Tf₂O [35.7 mg (21 μL), 0.127 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at reflux for 5 h in a sealed tube. After 5 h, morpholine [25.7 mg (26 μL), 0.295 mmol, 2.5 equiv] was added. The reaction mixture was stirred at rt and after 17 h, the reaction mixture was diluted with H₂O, extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification was done by flash chromatography on silica gel with PE/EtOAc = 50:50 to provide the product **2.46b** (32.1 mg, 0.094 mmol, 80%).

[α]_D²⁰ +5 (c 0.47, CHCl₃)

IR (neat): 2956, 2851, 2807, 1453, 1377, 1302, 1266, 1155, 1120, 1100, 1011, 867, 852, 729, 698 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40–7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 4.16 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, H₁₁), 3.84 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, H₁₁), 3.81–3.75 (m, 4H, H₁₀), 3.43 (m, 1H, H₂), 2.87 (ddd, *J* = 11.0, 9.0, 1.4 Hz, 1H, H₇), 2.72 (ddd, *J* = 15.3, 6.8, 2.2 Hz, 1H, H₇), 2.66 (m, 1H, H₄), 2.52 (s_{app}, 4H, H₉), 2.20 (m, 1H, H₃), 2.05–1.87 (m, 2H, H₃ et H₅), 1.80 (m, 1H, H₆), 1.49 (m, 1H, H₅), 1.31 (m, 1H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.91 (C, C₁₂), 128.65 (CH, 2C, C₁₃ ou C₁₄), 128.35 (CH, 2C, C₁₃ ou C₁₄), 127.59 (C, q, *J* = 283.5 Hz, C₈), 127.07 (CH, C₁₅), 67.44 (CH₂, C₁₀), 61.29 (CH, q, *J* = 26.7 Hz, C₂), 60.48 (CH, C₄), 57.87 (CH₂, C₁₁), 50.76 (CH₂, C₉), 48.33 (CH₂, C₇), 31.28 (CH₂, C₅), 28.95 (CH₂, C₃), 21.59 (CH₂, C₆).

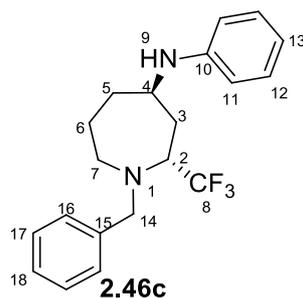
MS m/z (relative intensity): 322 (M⁺ – HF, 4), 302 (5), 273 (1), 251 (5), 237 (5), 218 (5), 204 (1), 196 (4), 164 (6), 140 (11), 126 (29), 91 (100), 70 (3), 65 (9), 55 (9)

HRMS: calcd for C₁₈H₂₆F₃N₂O (M+H⁺):343.1992; Found: 343.1993

(2*R*,4*R*)-*N*-(Benzyl)-4-(*N*-phenylamine)-2-(trifluoromethyl)azepane, 2.46c

Formula: C₂₀H₂₃F₃N₂

Mw: 348.41 g.mol⁻¹



To a stirred solution of (*S*)-3-((*S*)-*N*-(benzyl)pyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **2.34** (29 mg, 0.106 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (45.7 mg, 0.213 mmol, 2.0 equiv) in dried CH₂Cl₂ (1.2 mL) was added Tf₂O [32.3 mg (19 μL), 0.114 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at reflux for 5 h in a sealed tube. After 5 h, aniline [24.7 mg (24 μL), 0.265 mmol, 2.5 equiv] was added. The reaction mixture was stirred at rt and after 18 h, the reaction mixture was diluted with water and extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification was done by flash chromatography on silica gel with Pentane/EtOAc = 90:10 to provide the desired product **2.46c** (24.8 mg, 0.071 mmol, 67%) as an oil.

[α]_D²⁰ + 41 (c 0.47, CHCl₃)

IR (neat): 2927, 1601, 1503, 1312, 1272, 1252, 1152, 1103, 1028, 748, 728, 692 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.42–7.32 (m, 4H, H_{Ar}), 7.29 (m, 1H, H₁₈), 7.22–7.14 (m, 2H, H_{Ar}), 6.71 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 1H, H₁₃), 6.61 (d_{app}, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.11 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H₁₄), 4.07–3.92 (m, 2H, H₄ et H₉), 3.87 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H₁₄), 3.46 (m, 1H, H₂), 3.01 (dd, *J* = 14.9, 9.1 Hz, 1H, H₇), 2.76 (m, 1H, H₇), 2.34 (m, 1H, H₃), 2.01 (ddd, *J* = 14.8, 11.1, 1.5 Hz, 1H, H₃), 1.86 (m, 1H, H₅), 1.70–1.52 (m, 2H, H₅ et H₆), 1.46 (m, 1H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 147.31 (C, C₁₀), 139.53 (C, C₁₅), 129.62 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.85 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.67 (CH, 2C, C_{Ar}), 127.83 (C, q, *J* = 288.4 Hz, C₈), 127.46 (CH, C₁₈), 117.75 (CH, C₁₃), 113.50 (CH, 2C, C_{Ar}), 60.19 (CH, q, *J* = 25.8 Hz, C₂), 59.01 (CH₂, C₁₄), 49.67 (CH, C₄), 47.76 (CH₂, C₇), 34.08 (CH₂, C₅), 30.94 (CH₂, C₃), 24.01 (CH₂, C₆).

MS m/z (relative intensity): 348 (M⁺, 7), 328 (8), 237 (5), 223 (8), 209 (5), 187 (8), 160 (8), 146 (19), 119 (30), 91 (100), 77 (9), 65 (8)

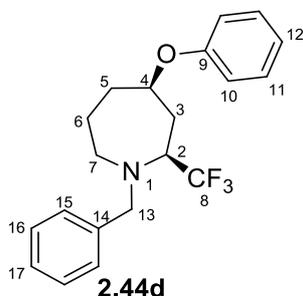
HRMS: calcd for C₂₀H₂₄F₃N₂ (M+H⁺): 349.1886; Found: 349.1888

2.3 Experimental procedures and spectroscopic data for products 2.44d–f and 2.46d–f

(2*S*, 4*R*)-*N*-(Benzyl)-4-(phenoxy)-2-(trifluoromethyl)azepane, 2.44d

Formula: C₂₀H₂₂F₃NO

Mw: 349.39 g·mol⁻¹



To a stirred solution of (*R*)-3-((*S*)-*N*-(benzyl)pyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **2.33** (42.2 mg, 0.154 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (66.5 mg, 0.310 mmol, 2.0 equiv) in dried CH₂Cl₂ (1.7 mL) was added Tf₂O [47.6 mg (28 μL), 0.169 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at reflux for 5 h in a sealed tube. After 5 h, NaOPh·3H₂O (66.5 mg, 0.391 mmol, 2.5 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at rt and after 15 h, the reaction mixture was diluted with water and extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification was done by flash chromatography on silica gel with PE/Et₂O = 95:5 and gave the product **2.44d** (40.9 mg, 0.117 mmol, 76%) as an oil.

[α]_D²⁰ –15 (c 0.33, CHCl₃)

IR (neat): 2930, 1598, 1585, 1493, 1454, 1357, 1262, 1237, 1162, 1112, 1091, 1030, 752, 732, 691 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.42–7.22 (m, 7H, H_{Ar}), 6.96 (dd_{app}, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 1H, H₁₂), 6.85 (d_{app}, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₁₀), 4.42 (t_{app}, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₄), 4.17 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H₁₃), 3.92 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H₁₃), 3.43 (m, 1H, H₂), 3.02 (m, 1H, H₇), 2.81 (dd, *J* = 15.7, 3.0 Hz, 1H, H₇), 2.42 (dd, *J* = 14.6, 4.3 Hz, 1H, H₃), 2.20 (m, 1H, H₅), 2.09 (m, 1H, H₃), 1.72–1.55 (m, 2H, H₅ et H₆), 1.43 (m, 1H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 157.24 (C, C₉), 139.29 (C, C₁₄), 129.83 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.78 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.55 (CH, 2C, C_{Ar}), 127.43 (CH, C₁₇), 127.19 (C, q, *J* = 286.8 Hz, C₈), 121.12 (CH, C₁₂), 115.80 (CH, 2C, C_{Ar}), 75.49 (CH, C₄), 60.62 (CH, q, *J* = 27.3 Hz, C₂), 59.18 (CH₂, C₁₃), 46.13 (CH₂, C₇), 35.51 (CH₂, C₅), 34.13 (CH₂, C₃), 21.51 (CH₂, C₆).

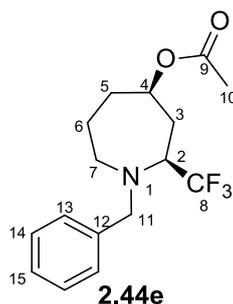
MS m/z (relative intensity): 349 (M⁺, 1), 280 (3), 256 (38), 186 (2), 164 (5), 110 (3), 91 (100), 77 (3), 65 (8)

HRMS: calcd for C₂₀H₂₃F₃NO (M+H⁺): 350.1726; Found: 350.1728

(2*S*, 4*R*)-*N*-(Benzyl)-4-(acetate)-2-(trifluoromethyl)azepane, 2.44e

Formula: C₁₆H₂₀F₃NO₂

Mw: 315.33 g.mol⁻¹



To a stirred solution of (*R*)-3-((*S*)-*N*-(benzyl)pyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **2.33** (18.1 mg, 0.066 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (28.3 mg, 0.132 mmol, 2.0 equiv) in dried CH₂Cl₂ (0.8 mL) was added Tf₂O [20.4 mg (12 μL), 0.072 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at reflux for 5 h in a sealed tube. After 5 h, *n*-Bu₄NOAc (51.0 mg, 0.169 mmol, 2.55 equiv) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) was added. The reaction mixture was stirred at rt and after 15 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification was done by flash chromatography with Pentane/EtOAc = 90:10 and gave the desired product **2.44e** (14.1 mg, 0.045 mmol, 68%).

[α]_D²⁰ –14 (c 0.19, CHCl₃)

IR (neat): 2937, 1732, 1495, 1454, 1365, 1237, 1162, 1112, 1093, 1025, 995, 764, 733, 697, 616 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.35–7.22 (m, 5H), 4.91 (dddd, *J* = 10.5, 10.5, 3.1, 1.4 Hz, 1H, H₄), 4.13 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H₁₁), 3.87 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H₁₁), 3.44 (m, 1H, H₂), 2.92 (dd, *J* = 15.5, 11.2 Hz, 1H, H₇), 2.76 (d_{app}, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₇), 2.22 (m, 1H, H₃), 2.11–1.98 (m, 2H, H₃ and H₅), 2.05 (s, 3H, H₁₀), 1.71–1.46 (m, 2H, H₅ et H₆), 1.32 (m, 1H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):¹⁵⁵ δ 170.34 (C, C₉), 139.21 (C, C₁₂), 128.71 (CH, 2C, C₁₃ and C₁₄), 128.48 (CH, 2C, C₁₃ and C₁₄), 127.34 (CH, C₁₅), 72.70 (CH, C₄), 60.85 (CH, q, *J* = 27.4 Hz, C₂), 59.14 (CH₂, C₁₁), 45.50 (CH₂, C₇), 35.18 (CH₂, C₅), 34.69 (CH₂, C₃), 21.47 (CH, C₁₀), 20.96 (CH₂, C₆).

MS m/z (relative intensity): 315 (M⁺, 3), 256 (1), 246 (6), 186 (31), 164 (2), 110 (2), 91 (100), 77 (2), 65 (10)

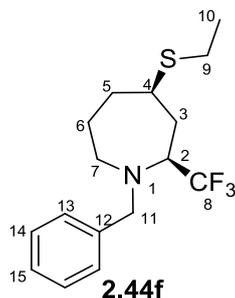
HRMS: calcd for C₁₆H₂₁F₃NO₂ (M+H⁺): 316.1519; Found: 316.1522

¹⁵⁵ The carbon C8 was not detected by ¹³C NMR analysis.

(2*S*, 4*R*)-*N*-(Benzyl)-4-(thioethane)-2-(trifluoromethyl)azepane, 2.44f

Formula: C₁₆H₂₂F₃NS

Mw: 317.41 g.mol⁻¹



To a stirred solution of (*R*)-3-((*S*)-*N*-(benzyl)pyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **2.33** (32.1 mg, 0.117 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (51.9 mg, 0.242 mmol, 2.1 equiv) in dried CH₂Cl₂ (1.3 mL) was added Tf₂O [37.4 mg (22 μL), 0.133 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at reflux for 5 h in a sealed tube. After 5 h, EtSH [18.3 mg (22 μL), 0.294 mmol, 2.5 equiv] was added. The reaction mixture was stirred at rt overnight and after 17.5 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification was done by flash chromatography on silica gel with Pentane/EtOAc = 90:10 and gave the desired product **2.44f** (19.0 mg, 0.060 mmol, 51%).

[α]_D²⁰ -24 (c 0.27, CHCl₃)

IR (neat): 2927, 1495, 1453, 1377, 1324, 1262, 1151, 1108, 1077, 986, 838, 731, 698, 682 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.43–7.11 (m, 5H, H_{Ar}), 4.15 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H₁₁), 3.87 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H₁₁), 3.30 (m, 1H, H₂), 3.01–2.72 (m, 3H, H₄ et H₇), 2.59 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₉), 2.28 (dd, *J* = 14.8, 5.1 Hz, 1H, H₃), 2.11 (ddd, *J* = 10.2, 3.8, 1.6 Hz, 1H, H₅), 1.94 (ddd, *J* = 14.8, 12.2, 10.2 Hz, 1H, H₃), 1.69 (m, 1H, H₆), 1.48–1.35 (m, 2H, H₅ et H₆), 1.32–1.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.38 (C, C₁₂), 128.70 (CH, 2C, C₁₃ and C₁₄), 128.47 (CH, 2C, C₁₃ and C₁₄), 127.32 (CH, C₁₅), 127.21 (C, q, *J* = 286.6 Hz, C₈), 63.57 (CH, q, *J* = 26.6 Hz, C₂), 59.40 (CH₂, C₁₁), 45.98 (CH₂, C₇), 41.92 (CH, C₄), 36.76 (CH₂, C₅), 35.27 (CH₂, C₃), 24.95 (CH₂, C₆ ou C₉), 24.72 (CH₂, C₆ ou C₉), 14.78 (CH₃, C₁₀).

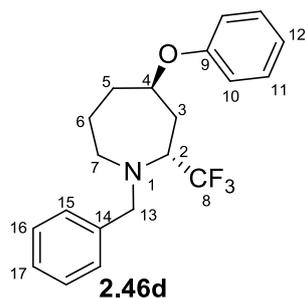
MS m/z (relative intensity): 317 (M⁺, 4), 288 (5), 256 (16), 248 (9), 186 (5), 164 (9), 110 (3), 91 (100), 65 (8)

HRMS: calcd for C₁₆H₂₃F₃NS (M+H⁺): 318.1498; Found: 318.1500

(2*R*, 4*R*)-*N*-(Benzyl)-4-(phenoxy)-2-(trifluoromethyl)azepane, 2.46d

Formula: C₂₀H₂₂F₃NO

Mw: 349.39 g.mol⁻¹



To a stirred solution of (*S*)-3-((*S*)-*N*-(benzyl)pyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **2.34** (41.0 mg, 0.150 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (64.3 mg, 0.300 mmol, 2.0 equiv) in dried CH₂Cl₂ (1.6 mL) was added Tf₂O [45.9 mg (27 μL), 0.163 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at reflux for 5 h in a sealed tube. After 5 h, sodium NaOPh·3H₂O (63.8 mg, 0.375 mmol, 2.5 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at rt and after 15 h, the reaction mixture was diluted with H₂O, and extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification was done by flash chromatography on silica gel with PE/Et₂O = 95:5 and gave the desired product **2.46d** (36.7 mg, 0.105 mmol, 70%).

[α]_D²⁰ +37 (c 0.15, CHCl₃)

IR (neat): 3029, 2932, 1598, 1587, 1494, 1274, 1235, 1151, 1111, 1087, 1009, 946, 752, 692 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.45–7.20 (m, 7H, H_{Ar}), 7.06–6.91 (m, 3H, H_{Ar}), 4.87 (s_{app}, 1H, H₄), 4.27 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H₁₃), 3.87 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H₁₃), 3.52 (m, 1H, H₂), 2.89 (dd, *J* = 15.0, 10.8 Hz, 1H, H₇), 2.79 (dd, *J* = 15.5, 3.4 Hz, 1H, H₇), 2.51 (m, 1H, H₃), 2.25–1.98 (m, 3H, H₃, H₅ et H₆), 1.59 (m, 1H, H₅), 1.28 (m, 1H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 157.49 (C, C₉), 139.79 (C, C₁₄), 129.87 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.76 (CH, 2C, C_{Ar}), 128.38 (CH, 2C, C_{Ar}), 127.61 (C, q, *J* = 283.8 Hz, C₈), 127.11 (CH, C₁₇), 121.26 (CH, C₁₂), 115.84 (CH, 2C, C_{Ar}), 72.96 (CH, C₄), 60.65 (CH, q, *J* = 27.1 Hz, C₂), 58.32 (CH₂, C₁₃), 46.61 (CH₂, C₇), 33.31 (CH₂, C₅), 30.91 (CH₂, C₃), 19.60 (CH₂, C₆).

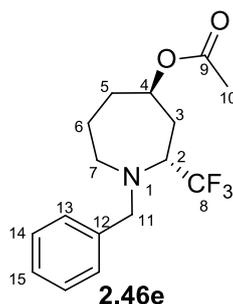
MS m/z (relative intensity): 280 (M⁺ – CF₃[•], 16), 256 (7), 186 (5), 164 (2), 110 (4), 91 (100), 77 (4), 65 (11)

HRMS: calcd for C₂₀H₂₃F₃NO (M+H⁺): 350.1726; Found: 350.1728

(2*R*, 4*R*)-*N*-(Benzyl)-4-(acetate)-2-(trifluoromethyl)azepane, 2.46e

Formula: C₁₆H₂₀F₃NO₂

Mw: 315.33 g.mol⁻¹



To a stirred solution of (*S*)-3-((*S*)-*N*-(benzyl)pyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **2.34** (30.4 mg, 0.111 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (47.3 mg, 0.221 mmol, 2.0 equiv) in dried CH₂Cl₂ (1.2 mL) was added Tf₂O [34.0 mg (20 μL), 0.121 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was stirred at reflux for 5 h in a sealed tube. After 5 h, *n*-Bu₄NOAc (84.1 mg, 0.279 mmol, 2.5 equiv) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) was added. The reaction mixture was stirred at rt and after 16.5 h, the reaction mixture was diluted with water and extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification was done by flash chromatography on silica gel with PE/Et₂O = 1:1 and gave the desired product **2.46e** (30.3 mg, 0.096 mmol, 86%).

[α]_D²⁰ +10 (c 0.46, CHCl₃)

IR (neat): 2937, 1737, 1496, 1442, 1371, 1231, 1151, 1111, 1086, 1022, 997, 730, 698 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.39–7.21 (m, 5H, H_{A,r}), 5.31 (dd, *J* = 12.3, 6.4 Hz, 1H, H₄), 4.14 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H₁₁), 3.82 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H₁₁), 3.39 (m, 1H, H₂), 2.87 (dd, *J* = 15.7, 10.4 Hz, 1H, H₇), 2.76 (m, 1H, H₇), 2.38 (m, 1H, H₃), 2.15 (s, 3H, H₁₀), 2.11–1.96 (m, 2H, H₃ and H₅), 1.89 (m, 1H, H₆), 1.57 (m, 1H, H₅), 1.34 (m, 1H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 170.25 (C, C₉), 139.45 (C, C₁₂), 128.63 (CH, 2C, C₁₃ or C₁₄), 128.42 (CH, 2C, C₁₃ or C₁₄), 127.32 (C, *d*_{app}, *J* = 284.1 Hz, C₈), 127.22 (CH, C₁₅), 70.75 (CH, C₄), 60.88 (CH, *q*, *J* = 27.2 Hz, C₂), 57.92 (CH₂, C₁₁), 46.75 (CH₂, C₇), 33.15 (CH₂, C₅), 30.67 (CH₂, C₃), 21.39 (CH₃, C₁₀), 20.03 (CH₂, C₆).

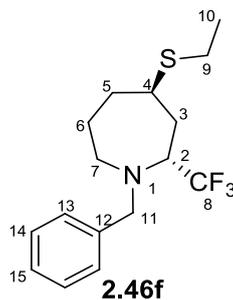
MS *m/z* (relative intensity): 315 (M⁺, 3), 256 (2), 246 (5), 186 (32), 164 (4), 91 (100), 77 (2), 65 (10)

HRMS: calcd for C₁₆H₂₁F₃NO₂ (M+H⁺): 316.1519; Found: 316.1521

(2*R*, 4*R*)-*N*-(Benzyl)-4-(thioethane)-2-(trifluoromethyl)azepane, 2.46f

Formula: C₁₆H₂₂F₃NS

Mw: 317.41 g·mol⁻¹



To a stirred solution of (*S*)-3-((*S*)-*N*-(benzyl)pyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **2.34** (28.7 mg, 0.105 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (44.2 mg, 0.206 mmol, 2.0 equiv) in dried CH₂Cl₂ (1.2 mL) was added Tf₂O [32.3 mg (19 μL), 0.114 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at reflux for 5 h in a sealed tube. After 5 h, EtSH [16.6 mg (20 μL), 0.267 mmol, 2.5 equiv] was added. The reaction mixture was stirred at rt overnight and after 17.5 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification was done by flash chromatography on silica gel with Pentane/EtOAc = 90:10 and gave the desired product **2.46f** (16.1 mg, 0.051 mmol, 48%).

[α]_D²⁰ +16 (c 0.28, CHCl₃)

IR (neat): 2928, 1495, 1453, 1376, 1325, 1262, 1220, 1146, 1107, 1074, 1028, 989, 731, 697 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.41–7.19 (m, 5H, H_{Ar}), 4.21 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, H₁₁), 3.84 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, H₁₁), 3.62 (m, 1H, H₂), 3.34 (s_{app}, 1H, H₄), 2.74 (m, 2H, H₇), 2.58 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₉), 2.30–2.09 (m, 2H, H₃), 1.97–1.84 (m, 2H, H₅ et H₆), 1.74 (m, 1H, H₅), 1.30 (m, 4H, H₆ et H₁₀).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 140.00 (C, C₁₂), 128.56 (CH, 2C, C₁₃ or C₁₄), 128.35 (CH, 2C, C₁₃ or C₁₄), 127.71 (C, q, *J* = 284.4 Hz, C₈), 127.02 (CH, C₁₅), 62.29 (CH, q, *J* = 26.6 Hz, C₂), 58.42 (CH₂, C₁₁), 46.89 (CH₂, C₇), 42.75 (CH, C₄), 35.31 (CH₂, C₅), 32.06 (CH₂, C₃), 25.77 (CH₂, C₉), 22.59 (CH₂, C₆), 15.02 (CH₃, C₁₀).

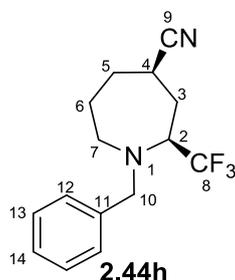
MS m/z (relative intensity): 317 (M⁺, 3), 288 (4), 256 (5), 248 (10), 226 (8), 186 (6), 164 (10), 160 (12), 146 (4), 110 (3), 91 (100), 65 (8)

HRMS: calcd for C₁₆H₂₃F₃NS (M+H⁺): 318.1498; Found: 318.1501

2.4 Experimental procedures and spectroscopic data for products 2.44h–i and 2.46h–i

(2*S*,4*R*)-*N*-(Benzyl)-4-(cyano)-2-(trifluoromethyl)azepane, 2.44h

Formula: C₁₅H₁₇F₃N₂



Mw: 282.30 g.mol⁻¹

To a stirred solution of (*R*)-3-((*S*)-*N*-(benzyl)pyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **2.33** (42.1 mg, 0.154 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (66.4 mg, 0.310 mmol, 2.0 equiv) in dried CH₂Cl₂ (1.7 mL) was added Tf₂O [47.6 mg (28 μL), 0.169 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at reflux for 5 h in a sealed tube. After 5 h, *n*-Bu₄NCN (102 mg, 0.381 mmol, 2.5 equiv) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) was added. The reaction mixture was stirred at rt and after 15 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification was done by flash chromatography on silica gel with PE/EtOAc = 80:20 and gave the desired product (38.5 mg, 0.136 mmol, 89%).

[α]_D²⁰ –12 (c 0.17, CHCl₃)

IR (neat): 2939, 1495, 1468, 1453, 1381, 1262, 1158, 1111, 1082, 888, 733, 699, 688, 617 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.39–7.23 (m, 5H, H_{Ar}), 4.11 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, H₁₀), 3.88 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, H₁₀), 3.36 (m, 1H, H₂), 2.98 (dd, *J* = 15.0, 10.4 Hz, 1H, H₇), 2.78 (m, 2H, H₄ et H₇), 2.50 (dd, *J* = 14.9, 6.1 Hz, 1H, H₃), 2.24 (m, 1H, H₅), 2.04 (ddd, *J* = 14.9, 12.0, 10.1 Hz, 1H, H₃), 1.71–1.41 (m, 3H, H₅ et H₆).

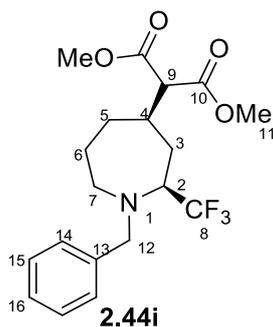
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.74 (C, C₁₁), 128.82 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.66 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 127.65 (CH, C₁₄), 126.99 (C, q, *J* = 288.3 Hz, C₈), 122.52 (C, C₉), 61.80 (CH, q, *J* = 27.0 Hz, C₂), 59.34 (CH₂, C₁₀), 46.06 (CH₂, C₇), 33.89 (CH₂, C₅), 32.10 (CH₂, C₃), 27.46 (CH, C₄), 25.71 (CH₂, C₆).

MS m/z (relative intensity): 282 (M⁺, 4), 213 (15), 205 (1), 191 (3), 110 (2), 91 (100), 77 (1), 65 (12), 51 (2)

HRMS: calcd for C₁₅H₁₈F₃N₂ (M+H⁺): 283.1417; Found: 283.1418

Dimethyl[(2*R*,4*R*)-*N*-(benzyl)-2-(trifluoromethyl)azepan-4-yl]malonate, **2.44i**

Formula: C₁₉H₂₄F₃NO₄



Mw: 387.39 g.mol⁻¹

To a solution at 0 °C of NaH (60% wt oil dispersion, 14 mg, 0.352 mmol, 2.5 equiv) in THF (1,1 mL) was added methyl malonate [69.4 mg (60 μL), 0.525 mmol, 3.7 equiv]. The reaction mixture allowed to warm up at rt and stirred for 5 min.

To a stirred solution of (*R*)-3-((*S*)-*N*-(benzyl)pyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **2.33** (38.5 mg, 0.141 mmol, 1.0 equiv) and a proton sponge (64.7 mg, 0.302 mmol, 2.1 equiv) in CH₂Cl₂ (1.6 mL) was added Tf₂O [44.2 mg (26 μL), 0.157 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at reflux for 5 h in a sealed tube. After 5 h, the solution of NaCH(CO₂Me)₂, and 0.9 mL of THF were added. The reaction mixture was stirred at rt, and after 18 h the reaction mixture was diluted with H₂O, extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification was done by flash chromatography on silica gel Pentane/EtOAc = 90:10 to afford the desired compound **2.44i** (35.0 mg, 0.090 mmol, 64%) as a solid.

Mp: 70 °C

[α]_D²⁰ +27 (c 0.37, CHCl₃)

IR (neat): 2925, 2852, 1737, 1439, 1354, 1331, 1261, 1234, 1199, 1162, 1111, 1087, 1026, 989, 962, 796, 760, 736, 701 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.38–7.21 (m, 5H, H_{Ar}), 4.21 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H₁₂), 3.89 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H₁₂), 3.76 (s, 6H, H₁₁), 3.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₉), 3.32 (m, 1H, H₂), 2.91 (dd, *J* = 15.6, 11.3 Hz, 1H, H₇), 2.77 (m, 1H, H₇), 2.37 (dd, *J* = 18.1, 9.7 Hz, 1H, H₄), 1.99 (dd, *J* = 14.7, 4.9 Hz, 1H, H₃), 1.80–1.66 (m, 3H, H₃, H₅ et H₆), 1.40–1.15 (m, 2H, H₅ et H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 169.16 (C, C₁₀), 169.02 (C, C₁₀), 139.56 (C, C₁₃), 128.67 (CH, 2C, C₁₄ or C₁₅), 128.42 (CH, 2C, C₁₄ or C₁₅), 127.22 (CH, C₁₆), 124.40 (C, d, *J* = 285.4 Hz, C₈), 64.28 (CH, q, *J* = 26.9 Hz, C₂), 59.53 (CH₂, C₁₂), 58.19 (CH, C₉), 52.67 (CH₃, C₁₁), 52.63 (CH₃, C₁₁), 45.48 (CH₂, C₇), 37.33 (CH, C₄), 33.86 (CH₂, C₅ ou C₆), 32.38 (CH₂, C₃), 23.88 (CH₂, C₅ ou C₆).

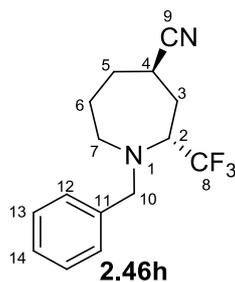
MS m/z (relative intensity): 387 (M⁺ 7), 356 (2), 328 (3), 318 (51), 256 (2), 232 (2), 204 (1), 186 (35), 164 (3), 146 (1), 110 (2), 91 (100), 65 (5)

HRMS: calcd for C₁₉H₂₄F₃NO₄Na (M+Na⁺): 410.1550; Found: 410.1549

(2*R*,4*R*)-*N*-(Benzyl)-4-(cyano)-2-(trifluoromethyl)azepane, 2.46h

Formula: C₁₅H₁₇F₃N₂

Mw: 282.30 g·mol⁻¹



To a stirred solution of (*S*)-3-((*S*)-*N*-(benzyl)pyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **2.34** (29.4 mg, 0.108 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (45.7 mg, 0.213 mmol, 2.0 equiv) in dried CH₂Cl₂ (1.2 mL) was added Tf₂O [34.0 mg (20 μL), 0.121 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at reflux for 5 h in a sealed tube. After 5 h, *n*-Bu₄NCN (74.6 mg, 0.278 mmol, 2.6 equiv) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) was added. The reaction mixture was stirred at rt and after 16.5 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification was done by flash chromatography on silica gel with PE/EtOAc = 80:20 and gave the desired product (27.0 mg, 0.096 mmol, 89%).

[α]_D²⁰ +22 (c 0.15, CHCl₃)

IR (neat): 2935, 2238, 1454, 1380, 1270, 1154, 1114, 1079, 1029, 1002, 745, 729, 699 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.55–7.12 (m, 5H, H_{Ar}), 4.31 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, H₁₀), 3.94 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, H₁₀), 3.64 (m, 1H, H₂), 3.26 (m, 1H, H₄), 2.87–2.70 (m, 2H, H₇), 2.43 (m, 1H, H₃), 2.12 (m, 1H, H₅), 2.02–1.77 (m, 2H, H₃ et H₆), 1.55 (m, 1H, H₅), 1.40 (m, 1H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):¹⁵⁶ δ 139.29 (C, C₁₁), 128.78 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 128.45 (CH, 2C, C₁₂ or C₁₃), 127.28 (CH, C₁₄), 120.62 (C, C₉), 62.72 (CH, q, *J* = 27.2 Hz, C₂), 59.22 (CH₂, C₁₀), 45.28 (CH₂, C₇), 32.31 (CH₂, C₅), 29.88 (CH₂, C₃), 27.94 (CH, C₄), 23.23 (CH₂, C₆).

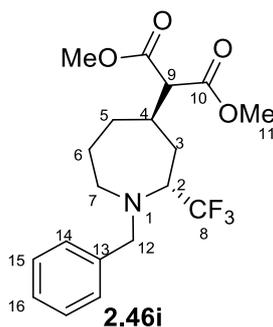
MS m/z (relative intensity): 282 (M⁺, 4), 213 (25), 185 (1), 91 (100), 77 (1), 65 (13), 51 (2)

HRMS: calcd for C₁₅H₁₇F₃N₂Na (M+Na⁺): 305.1236; Found: 305.1238

¹⁵⁶ The carbon C₈ was not detected by ¹³C NMR analysis.

Dimethyl[(2*R*,4*R*)-*N*-(benzyl)-2-(trifluoromethyl)azepan-4-yl]malonate, **2.46i**

Formula: C₁₉H₂₄F₃NO₄



Mw: 387.39 g.mol⁻¹

To a solution at 0 °C of NaH (60% wt oil dispersion, 12.1 mg, 0.28 mmol, 2.5 equiv) in THF (0.9 mL) was added methyl malonate [57.8 mg (50 μL), 0.437 mmol, 3.9 equiv]. The reaction mixture was allowed to warm up at rt and stirred for 5 min.

To a stirred solution of (*S*)-3-((*S*)-*N*-(benzyl)pyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol **2.34** (30.6 mg, 0.112 mmol, 1.0 equiv) and proton sponge (47.6 mg, 0.222 mmol, 2.0 equiv) in dried CH₂Cl₂ (1.2 mL) was added Tf₂O [35.7 mg (21 μL), 0.127 mmol, 1.1 equiv]. The reaction mixture was stirred at reflux for 5 h in a sealed tube. After 5 h, the solution of NaCH(CO₂Me)₂, and 1.1 mL of THF were added. The reaction mixture was stirred at rt and after 18 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with CH₂Cl₂ (twice). The combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification was done by flash chromatography on silica gel with Pentane/EtOAc = 90:10 and gave the desired product (21.7 mg, 0.056 mmol, 50%).

[α]_D²⁰ -35 (c 0.09, CHCl₃)

IR (neat): 2952, 1733, 1495, 1436, 1272, 1235, 1151, 1116, 1018, 732, 698 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):¹⁵⁷ δ 7.39–7.21 (m, 5H, H_{Ar}), 4.03 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, H₁₂), 3.85 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, H₁₂), 3.77 (s, 3H, H₁₁), 3.76 (s, 3H, H₁₁), 3.58 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H₉), 3.46 (m, 1H, H₂), 2.93 (m, 1H, H₇), 2.75–2.59 (m, 2H, H₄ et H₇), 2.11–1.95 (m, 2H, H₃), 1.67–1.50 (m, 4H, H₅ et H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 169.08 (C, C₁₀), 169.03 (C, C₁₀), 139.52 (C, C₁₃), 128.53 (CH, 2C, C₁₄ or C₁₅), 128.46 (CH, 2C, C₁₄ or C₁₅), 127.19 (CH, C₁₆), 61.67 (CH, q, *J* = 26.5 Hz, C₂), 56.53 (CH₂, C₁₂), 55.95 (CH, C₉), 52.71 (CH₃, 2C, C₁₁), 49.49 (CH₂, C₇), 36.10 (CH, C₄), 31.40 (CH₂, C₅ ou C₆), 28.91 (CH₂, C₃), 25.59 (CH₂, C₅ ou C₆).

MS m/z (relative intensity): 387 (M⁺, 4), 356 (2), 328 (1), 318 (43), 256 (3), 232 (1), 186 (35), 164 (7), 110 (2), 91 (100), 65 (6)

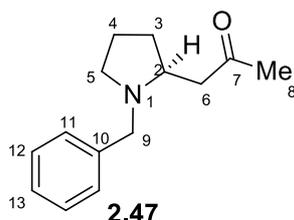
HRMS: calcd for C₁₉H₂₄F₃NO₄Na (M+Na): 410.1550; Found: 410.1550

¹⁵⁷ The carbon C₈ was not detected by the ¹³C NMR analysis.

3. Experimental procedures and spectroscopic data for the preparation of starting materials for the synthesis of 2,2-(methyltrifluorométhyl)azepanes.

(S)-1-(N-Benzylpyrrolidin-2-yl)propan-2-one **2.47**¹⁵⁸

Formula: C₁₄H₁₉NO



Mw: 217.31 g.mol⁻¹

(S)-2-(N-(Benzyl)pyrrolidin-2-yl)-N-(methoxy)-N-(methyl)acetamide **2.26** (0.282 g, 1.08 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in dried Et₂O (10 mL) and cooled to 0 °C. A solution of MeMgBr 3N in Et₂O (0.500 mL, 1.50 mmol, 1.4 equiv) was added dropwise into the solution at 0 °C. The solution was stirred at 0 °C to rt for 2 h and quenched with NH₄Cl sat. aq. The organic layers were collected and the aqueous layer was extracted further with EtOAc (twice). The combined organic layer was dried over anh. Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, using EtOAc/MeOH = 85:15. The ketone **2.47** was isolated (204.5 mg, 0.941 mmol, 87%).

[α]_D²⁰ -15 (c 0.08, CHCl₃)

IR (neat): 2958, 2790, 1709, 1550, 1494, 1453, 1356, 1155, 1121, 1074, 1028, 974, 930, 912, 737, 698 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.36–7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 3.91 (d, J = 13.0 Hz, 1H, H₉), 3.28 (d, J = 13.0 Hz, 1H, H₉), 2.95–2.83 (m, 2H, H₂ et H₅), 2.77 (dd, J = 16.2, 4.0 Hz, 1H, H₆), 2.48 (dd, J = 16.2, 8.7 Hz, 1H, H₆), 2.17 (m, 1H, H₅), 2.14 (s, 3H, H₈), 2.08 (m, 1H, H₃), 1.76–1.64 (m, 2H, H₄), 1.46 (m, 1H, H₃).

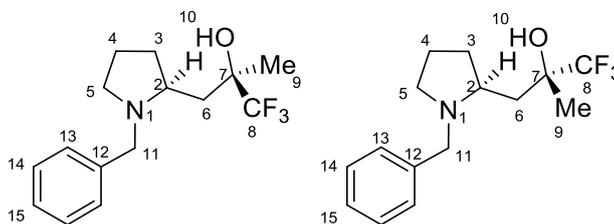
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 208.49 (C, C₇), 139.62 (C, C₁₀), 128.95 (CH, 2C, C₁₁ or C₁₂), 128.39 (CH, 2C, C₁₁ or C₁₂), 127.05 (CH, C₁₃), 60.25 (CH, C₂), 59.00 (CH₂, C₉), 54.07 (CH₂, C₅), 49.19 (CH₂, C₆), 31.23 (CH₂, C₃), 31.08 (CH₃, C₈), 22.39 (CH₂, C₄).

MS m/z (relative intensity): 217 (M⁺ 1), 172 (1), 160 (53), 140 (1), 126 (4), 104 (2), 91 (100), 82 (1), 65 (10), 51 (1)

¹⁵⁸ Yu-Chiao, S.; Pei-Hua, T.; Chia-Chun, H.; Chih-Wei, C.; Yuandong, J.; Yun-Chung, C.; Tun-Cheng, C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6669–6678 (compound **5na**).

(R)-3-((S)-N-Benzylpyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-ol 2.48 and **(S)-3-((S)-N-Benzylpyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-ol 2.49**

Formula: C₁₅H₂₀F₃NO



Mw: 287.32 g.mol⁻¹

2.48-2.49

(S)-1-(N-Benzylpyrrolidin-2-yl)propan-2-one **2.47** (0.193 g, 0.886 mmol, 1.0 equiv) was diluted in DME (1.7 mL), then CsF (0.025 g, 0.167 mmol, 0.19 equiv) and TMSCF₃ (0.200 g, 0.210 mL, 1.40 mmol, 1.6 equiv) were added. After 6 h at rt, a NMR of the crude product was made in order to determine the ratio between the two diastereoisomers formed (59:41), then the reaction mixture was quenched with brine and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was diluted in THF (2.2 mL), a solution of TBAF 1N in THF (1.20 mL, 1.20 mmol, 1.35 equiv) was added and the reaction mixture was stirred 22.5 h at rt. The reaction mixture was quenched with brine and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. No purification conditions were found to separate the diastereoisomers. The two diastereoisomers (200 mg, 0.696 mmol) were not separated and obtained with 79% yield.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):¹⁵⁹ δ 7.38–7.21 (m, 10H, 5H_{Ar} (D1) and 5H_{Ar} (D2)), 3.90 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.84H, 1H₁₁ (D2)), 3.74 (d, *J* = 12.5 Hz, 1.16H, 1H₁₁ (D1)), 3.61–3.46 (m, 3.16H, 1H₁₁ (D1), 1H₂ (D1) and 1H₂ (D2)), 3.38 (d, *J* = 12.6 Hz, 0.84H, 1H₁₁ (D2)), 2.94 (dt_{app}, *J* = 12.6, 8.4 Hz, 1.16H, 1H₅ (D1)), 2.80 (dt_{app}, *J* = 12.2, 8.1 Hz, 0.84H, 1H₅ (D2)), 2.71 (ddd, *J* = 12.3, 8.0, 4.0 Hz, 1.16H, 1H₅ (D1)), 2.61 (ddd, *J* = 12.5, 7.9, 4.6 Hz, 0.84H, 1H₅ (D2)), 2.27–2.07 (m, 2.32H, 2H₃ (D1)), 2.01–1.73 (m, 6H, 2H₄ (D1), 2H₄ D2, 1H₆ (D1) and 1H₆ (D2)), H₆ (D1 and D2)), 1.61–1.42 (m, 2.52H, 2H₃ (D2) and 1H₆ (D2)), 1.37 (dd, *J* = 14.3, 3.5 Hz, 1.16H, 1H₆ (D1)), 1.33 (q, *J* = 1.0 Hz, 2.52H, 3H₉ (D2)), 1.23 (s, 3.48H, 3H₉ (D1)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):¹⁶⁰ δ 138.29 (C, C₁₂), 137.81 (C, C₁₂), 129.52 (CH, 2C, C₁₃ or C₁₄), 129.16 (CH, 2C, C₁₃ or C₁₄), 128.75 (CH, 2C, C₁₃ or C₁₄), 128.69 (CH, 2C, C₁₃ or C₁₄), 127.81 (CH, C₁₅), 127.57 (CH, C₁₅), 74.57–73.27 (C, m, C₇ (D1 and D2)), 63.77 (CH, C₂), 61.43 (CH, C₂), 60.22 (CH₂, C₁₁), 59.62 (CH₂, C₁₁), 50.02 (CH₂, C₅), 49.25 (CH₂, C₅), 37.26 (CH₂, C₆), 35.11 (CH₂, C₆), 30.08 (CH₂, C₃), 29.57 (CH₂, C₃), 24.60 (CH₃, C₉), 22.37 (CH₂, C₄), 22.09 (CH₂, C₄), 20.89 (CH₃, C₉).

¹⁵⁹ Diastereoisomer 1 (D1): 1H integrates for 1.16 and Diastereoisomer 2 (D2): 1H integrates for 0.84.

¹⁶⁰ The carbon C₈ was not detected by ¹³C RMN analysis.

MS m/z (relative intensity):

Diastereoisomer 1: 287 (M⁺ 0.4), 272 (1), 265 (0.2), 208 (0.4), 174 (1), 160 (75), 120 (3), 104 (2), 91 (100), 80 (2), 65 (9), 55 (1)

Diastereoisomer 2: 287 (M⁺ 0.4), 272 (1), 265 (0.1), 174 (1), 160 (78), 120 (3), 104 (2), 91 (100), 80 (3), 65 (9), 55 (1)

Conclusion générale

La mise au point de méthodes de synthèse permettant la trifluorométhylation de motifs fréquemment rencontrés en chimie médicinale, tels que les pipéridines ou les azépanes, présente un intérêt dans la mesure où beaucoup d'études restent à faire sur le sujet. A ce titre, nous nous sommes intéressés à la synthèse de pipéridines et d'azépanes trifluorométhylés en α .

Dans une première partie, la synthèse de 2-(trifluorométhyl)pipéridines substituées en C3 et énantio-enrichies a été réalisée par agrandissements de cycle stéréospécifiques et régiosélectifs de prolinols trifluorométhylés (Schéma 191). Ces prolinols ont été synthétisés à partir de la L-proline par trifluorométhylation d'un aldéhyde intermédiaire. La formation de l'aziridinium intermédiaire permettant l'agrandissement de cycle a été réalisée à partir du prolinol trifluorométhylé, en présence d'une éponge à proton, d'anhydride triflique dans le dichlorométhane. Puis un nucléophile a été ajouté au milieu réactionnel permettant la formation exclusive de la pipéridine trifluorométhylée en α et substituée en C3. L'hypothèse selon laquelle le groupement trifluorométhyle permet d'induire une ouverture régiosélective de l'aziridinium intermédiaire en conditions cinétiques a ainsi été vérifiée.

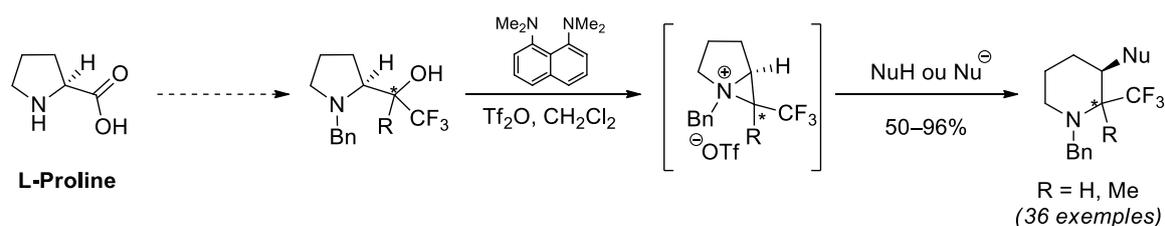


Schéma 191

Dans une seconde partie, la synthèse de 2-(trifluorométhyl)azépanes substitués en C4 a été réalisée par agrandissements de cycle stéréospécifiques et régiosélectifs de pyrrolidines hydroxyméthylées et trifluorométhylées (Schéma 192). Ces pyrrolidines ont été synthétisées à partir de la L-proline par trifluorométhylation d'un amide de Weinreb intermédiaire. La formation de l'azétidinium intermédiaire permettant l'agrandissement de cycle a été réalisée à partir de la pyrrolidine en présence d'une éponge à proton, d'anhydride triflique dans le dichlorométhane. Puis un nucléophile a été ajouté au milieu réactionnel permettant la formation exclusive de l'azépane trifluorométhylé en α et substitué en C4. L'hypothèse selon laquelle le groupement trifluorométhyle permet d'induire une ouverture régiosélective de l'azétidinium intermédiaire en conditions cinétiques a également été vérifiée dans ce cas.

Références bibliographiques

- (1) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J.-L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422–518.
- (2) Huchet, Q. A.; Schweizer, W. B.; Kuhn, B.; Carreira, E. M.; Meller, K. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16920–16928.
- (3) Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5959.
- (4) Hunter, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, doi: 10.3762/bjoc.6.38.
- (5) (a) Olsen, J. A.; Banner, D. W.; Seiler, P.; Wagner, B.; Tschopp, T.; Obst-Sander, U.; Kansy, M.; Müller, K.; Diederich, F. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 666–657. (b) Olsen, J. A.; Banner, D. W.; Seiler, P.; Fisher, H.; Tschopp, T.; Obst-Sander, U.; Kansy, M.; Müller, K.; Diederich, F. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1339–1352. (c) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881–1886.
- (6) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308–319.
- (7) Morgenthaler, M.; Schweizer, E.; Hoffmann-Röder, A.; Benini, F.; Martin, R. E.; Jaeschke, G.; Wagner, B.; Fisher, H.; Bendels, S.; Zimmerli, D.; Schneider, J.; Diederich, F.; Kansy, M.; Müller, K. *ChemMedChem* **2007**, *2*, 1100–1115.
- (8) Lehmann, F. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* **1928**, *130*, 250–255.
- (9) Yale, H. R. *J. Med. Pharm. Chem.* **1959**, *1*, 121–133.
- (10) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359–4369.
- (11) (Hétéro)aromatiques substitués par CF₃: Shlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5432–5446.
- (12) Erxleben, N. D.; Kedziora, G. S.; Urban, J. J. *Theor. Chem. Acc.* **2014**, *133*, Article: 1491, 1–13.
- (13) Avdeef, A. *Curr. Top. Med. Chem.* **2001**, *1*, 277–351.
- (14) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315–8359.
- (15) Black, W. C.; Bayly, C. I.; Davis, D. E.; Desmarais, S.; Falgueyret, J.-P.; Léger, S.; Li, C. S.; Massé, F.; McKay, D. J.; Palmer, J. T.; Percival, M. D.; Robichaud, J.; Tsou, N.; Zamboni, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4741–4744.
- (16) Zhu, W.; Wang, J.; Wang, S.; Gu, Z.; Acena, J. L.; Izawa, K.; Liu, H.; Soloshonok, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 37–54.
- (17) Jiang, J.; DeVita, R. J.; Goulet, M. T.; Wyratt, M. J.; Lo, J.-L.; Ren, N.; Yudkovitz, J. B.; Cui, J.; Ynag, Y. T.; Cheng, K.; Rohrer, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1795–1798.
- (18) Aay, N.; Blazey, C. M.; Bowles, O. J.; Bussenius, J.; Curtis, J. K.; Defina, S. C.; Dubenko, L.; Harris, J. R.; Jackson-Ugueto, E. E.; Kim, A. I.; Manalo, J.-C. L.; Pack, M.; Peto, C. J.; Rice, K. D.; Tsang, T. H.; Wang, L. **2010** (WO 2010138490) [Chem. Abstr. **2010**, *154*, 30368].
- (19) (a) Childers, M. L.; Fuller, P.; Guerin, D.; Katz, J. D.; Pu, Q.; Scott, M. E.; Thompson, C. F.; Martinez, M.; Falcone, D.; Torres, L.; Deng, Y.; Kuruklasuriya, R.; Zeng, H.; Bai, Y.; Kong, N.; Liu, Y.; Zheng, Z. **2014** (WO 2014146491). (b) Dinsmore, C.; Fuller, P.; Guerin, D.; Katz, J. D.; Thompson, C. F.; Falcone, D.; Deng, W.; Torres, L.; Zeng, H.; Bai, Y.; Fu, J.; Kong, N.; Liu, Y.; Zheng, Z. **2014** (WO 2014146493).

- (20) Raasch, M. S. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1406–1409.
- (21) (a) Revue : Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635–3671. (b) Okano, T.; Sakaida, T.; Eguchi, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8826–8830. (c) Jiang, J.; DeVita, R. J.; Doss, G. A.; Goulet, M. T.; Wyvratt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 593–594.
- (22) Gille, S.; Ferry, A.; Billard, T.; Langlois, B. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8932–8935.
- (23) Magueur, G.; Legros, J.; Meyer, F.; Ourévitch, M.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1258–1265.
- (24) Billard, T.; Langlois, B. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 997–1000.
- (25) (a) Osipov, S. N.; Bruneau, C.; Picquet, M.; Kolomiets, A. F.; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun.* **1998**, 2053–2054. (b) Osipov, S. N.; Artyushin, O. I.; Kolomiets, A. F.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Synlett* **2000**, 1031–1033. (c) Osipov, S. N.; Artyushin, O. I.; Kolomiets, A. F.; Bruneau, C.; Picquet, M.; Dixneuf, P. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3891–3897. (d) Vorobyeva, D. V.; Mailyan, A. K.; Peregudov, A. S.; Karimova, N. M.; Vasilyeva, T. P.; Bushmarinov, I. S.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; Osipov, S. N. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3524–3532.
- (26) (a) Fürstner, A.; Picquet, M.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun.* **1998**, 1315–1316. (b) Picquet, M.; Touchard, D.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *New J. Chem.* **1999**, *23*, 141–143.
- (27) Osipov, S. N.; Kobelikova, N. M.; Shchetnikov, G. T.; Kolomiets, A. F.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Synlett* **2001**, 621–622.
- (28) Mailyan, A. K.; Krylov, I. M.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; Osipov, S. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5353–5363.
- (29) (a) Eckert, M.; Monnier, F.; Shchetnikov, G. T.; Titanyuk, I. D.; Osipov, S. N.; Toupet, L.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3741–3743. (b) Eckert, M.; Moulin, S.; Monnier, F.; Titanyuk, I. D.; Osipov, S. N.; Roisnel, T.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9456–9462.
- (30) Monnier, F.; Vovard-Le Bray, C.; Castillo, D.; Aubert, V.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H.; Toupet, L.; Ienco, A.; Mealli, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6037–6049.
- (31) (a) Frühauf, H.-W. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523–596. (b) Geis, O.; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 911–914. (c) Brummond, K. M.; Kent, J. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263–3283.
- (32) Ferry, A.; Billard, T.; Langlois, B. R. *Synlett* **2005**, 1027–1029.
- (33) Krylov, I. M.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; Osipov, S. N. *Synlett* **2011**, 2321–2324.
- (34) Kobel'kova, N. M.; Osipov, S. N.; Kolomiets, A. F. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2002**, *51*, 1298–1302.
- (35) D'autres exemples de synthèses de dérivés d'azanobornènes α -trifluorométhylés ont été réalisés en utilisant des oxazoles trifluorométhylés comme diènes ou la *N*-(benzyl)aldimine trifluorométhylée comme diénophile : (a) Vasil'ev, N. V.; Koshelev, V. M.; Romanov, D. V.; Lyssenko, K. A.; Antipin, M. Y.; Zatonkii, G. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2005**, *54*, 1680–1685. (b) Berger, G.; Fusaro, L.; Luhmer, M.; Van der Lee, A.; Crousse, B.; Meyer, F. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6339–6342.
- (36) Li, P.; Liu, L.-J.; Liu, J.-T. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 74–77.
- (37) Zhang, S.; Cha, L.; Li, Lijun.; Hu, Y.; Li, Y.; Zha, Z.; Wang, Z. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3177–3187.

- (38) Fustero, S.; Monteagudo, S.; Sanchez-Rosello, M.; Flores, S.; Barrio, P.; Del Pozo, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9835–9845.
- (39) (a) Bariau, A.; Roblin, J.-P.; Troin, Y.; Canet, J.-L. *Synlett* **2005**, 1731–1733. (b) Bariau, A.; Jatoi, W. B.; Calinaud, P.; Troin, Y.; Canet, J.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3421–3433.
- (40) Ciblat, S.; Besse, P.; Canet, J.-L.; Troin, Y.; Veschambre, H.; Gelas, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2225–2235.
- (41) (a) Jatoi, W. B.; Bariau, A.; Esparcieux, C.; Figueredo, G.; Troin, Y.; Canet, J.-L. *Synlett* **2008**, 1305–1308. (b) Jatoi, W. B.; Desiront, A.; Job, A.; Troin, Y.; Canet, J.-L. *J. Fluor. Chem.* **2013**, *145*, 8–17.
- (42) Dobbs, A. P.; Parker, R. J.; Skidmore, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 827–831.
- (43) Fustero, S.; Albert, L.; Aceña, J. L.; Sanz-Cervera, J. F.; Asensio, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 605–608.
- (44) Fustero, S.; Albert, L.; Mateu, N.; Chiva, G.; Miro, J.; Gonzalez, J.; Aceña, J. L. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3753–3764.
- (45) Pour des exemples de migration du groupement trifluorométhyle : (a) Hein, F.; Burger, K.; Firl, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 792–793. (b) Chambers, R. D.; Cherbukov, Y. A.; Tanabe, T.; Vaughan, J. F. S. *J. Fluorine Chem.* **1995**, *74*, 227–228. (c) Larraufie, M.-H.; Courillon, C.; Ollivier, C.; Lacôte, E.; Malacria, M.; Fensterbank, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4381–4387.
- (46) Han, J.; Xu, B.; Hammond, G. B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3450–3453.
- (47) Okano, T.; Fumoto, M.; Kusukawa, T.; Fujita, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1571–1573.
- (48) Spanedda, M. V.; Ourévitch, M.; Crousse, B.; Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5023–5025.
- (49) Wan, W.; Hou, J.; Jiang, H.; Yuan, Z.; Ma, G.; Zhao, G.; Hao, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1778–1786.
- (50) García Ruano, J. L.; De Haro, T.; Singh, R.; Belén Cid, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1150–1153.
- (51) (a) Wang, P.; Song, L.; Yi, H.; Zhang, M.; Zhu, S.; Deng, H.; Shao, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3975–3977. (b) Dai, B.; Duan, Y.; Liu, X.; Song, L.; Zhang, M.; Cao, W.; Zhu, S.; Deng, H.; Shao, M. *J. Fluor. Chem.* **2012**, *133*, 127–133. (c) Shi, W.; Wang, Y.; Zhu, Y.; Zhang, M.; Song, L.; Deng, H. *Synthesis* **2016**, *48*, 3527–3536.
- (52) Fritz, S. P.; West, T. H.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6370–6373.
- (53) Dolfen, J.; Kenis, S.; Van Hecke, K.; De Kimpe, N.; D’hooghe, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10650–10653.
- (54) Bürger, H.; Dittmar, T.; Pawelke, G. *J. Fluorin. Chem.* **1995**, *70*, 89–93.
- (55) Shevchenko, N. E.; Balenkova, E. S.; Rösenthaller, G.-V.; Nenajdenko, V. G. *Synthesis* **2010**, 120–126.
- (56) Autre exemple de réduction de l’imine trifluorométhylée par NaBH₃CN : Gheorghe, A.; Quiclet-Sire, B.; Vila, X.; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7187–7212.

- (57) Odinets, I. L.; Artyushin, O. I.; Lyssenko, K. A.; Shevchenko, N. E.; Nenajdenko, V. G.; Röschenhaler, G.-V. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 662–666.
- (58) (a) Gulevich, A. V.; Shevchenko, N. E.; Balenkova, E. S.; Röschenhaler, G.-V.; Nenajdenko, V. G. *Synlett* **2009**, 403–406. (b) Shmatova, O. I.; Nenajdenko, V. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6397–6403.
- (59) (a) Shmatova, O. I.; Shevchenko, N. E.; Balenkova, E. S.; Röschenhaler, G.-V.; Nenajdenko, V. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3049–3058. (b) Shmatova, O. I.; Shevchenko, N. E.; Balenkova, E. S.; Röschenhaler, G.-V.; Nenajdenko, V. G. *Mendeleev Commun.* **2013**, *23*, 92–93. (c) Shevchenko, N. E.; Shmatova, O. I.; Balenkova, E. S.; Röschenhaler, G.-V.; Nenajdenko, V. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2237–2245.
- (60) (a) Gilchrist, T. *Heterocyclic Chemistry*, 3rd ed; Addison Wesley Longman, **1997**, 193–231 (b) Jones, R.A., Bean, G. P. *The Chemistry of Pyrroles: Organic Chemistry: A Series of Monographs*, Vol. 34
- (61) (a) Muzalevskiy, V. M.; Nenajdenko, V. G.; Shastin, A. V.; Balenkova, E. S.; Haufe, G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7553–7561. (b) Anbarasan, P.; Pandey, V. K. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4154–4160. (c) Shmatova, O. I.; Khrustalev, V. N.; Nenajdenko, V. G. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4494–4497.
- (62) Shevchenko, N. E.; Vlasov, K.; Nenajdenko, V. G.; Röschenhaler, G.-V. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 69–74.
- (63) (a) Nenajdenko, V. G.; Zakurdaev, E. P.; Prusov, E. V.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11719–11724. (b) Sorgi, K. L.; Maryanoff, A. C.; McComsey, D. F.; Maryanoff, B. E. *Org. Synth.* **1998**, *75*, 215–222.
- (64) Tolmachova, N. A.; Dolovanyuk, V. G.; Gerus, I. I.; Kondratov, I. S.; Polovinko, V. V.; Bergander, K.; Haufe, G. *Synthesis* **2011**, 1149–1156.
- (65) Nishimura, S. *Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, **2001**, 511–513.
- (66) A titre d'exemples : (a) Shi, G.-F.; Li, J.-Q.; Jiang, X.-P.; Cheng, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5005–5012. (b) Jiang, X.-P.; Cheng, Y.; Shi, G.-F.; Kang, Z.-M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2212–2215. (c) Padwa, A.; Heidelbaugh, T. M.; Kuethe, J. T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2368–2378.
- (67) Gerus, I. I.; Tolmachova, N. A.; Vdovenko, S. I.; Fröhlich, R.; Haufe, G. *Synthesis* **2005**, 1269–1278.
- (68) (a) Cottet, F.; Shlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 327–330. (b) Mormino, M. G.; Fier, P. S.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1744–1747. (c) Lishchynskiy, A.; Novikov, M. A.; Martin, E.; Escudero-Adán, E. C.; Novák, P.; Grushin, V. V. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11126–11146. (d) Neigishi, K.; Aikawa, K.; Mikami, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4099–4104.
- (69) Pour des brevets récents utilisant cette méthode : (a) Albrecht, B.K.; Gehling, V. C.; Harmange, J.-C.; Vaswani, R. G. **2016**, (WO 2016130396). (b) Aversa, R. J.; Burger, M. T.; Dillon, M. P.; Dineen, T. A., Jr.; Lou, Y.; Nishiguchi, G. A.; Ramurthy, S.; Rico, A. C.; Rauniyar, V.; Sendzik, M.; *et al* **2016**, (WO 2016038582). Réduction au PtO₂ : (c) Rice, K. **2012**, (WO 2012071509). (d) Rice, K.; Markby, D. **2012**, (WO 2012068106). (e) Aay, N.; Blazey, C. M.; Bowles, O. J.; Bussenius, J.; Curtis, J. K.; Defina, S. C.; Dubenko, L.; Harris, J. R.; Jackson-Ugueto, E. E.; Kim, A. I.; *et al.* **2010**, (WO 2010138490). (f) Aay, N.; Arcalas, A.; Bowles, O. J.; Bussenius, J.; Curtis, J. K.; Defina, S. C.; Dubenko, L.; Harris, J. R.; Jackson-Ugueto, E. E.; Manalo, J.-C. L. *et al.* **2010**, (WO 2010138487).
- (70) Rioton, S.; Gomez-Pardo, D.; Cossy, J. *Molecules* **2017**, *22*, 483; doi:10.3390/molecules22030483.

- (71) Revues : (a) Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Chemstract*, **2002**, *15*, 579–605. (b) Cossy, J.; Gomez Pardo, D.; Dumas, C.; Mirguet, O.; Dechamps, I.; Métro, T.-X.; Burger, B.; Roudeau, R.; Appenzeller, J.; Cochi, A. *Chirality*, **2009**, *21*, 850–856. (c) Tynoshenko, D. D. *ARKIVOC* **2011**, *1*, 329–345. (d) Gomez Pardo, D., Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4516–4525. (e) Dolfen, J.; Yadav, N. N.; De Kimpe, N.; D'hooghe, M.; Ha, H.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3485–3511.
- (72) Fuson, R. C.; Zirkle, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2760–2762.
- (73) a) Surzur, J.-M.; Stella, L.; Tordo, P. *Bull. Chem. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 115–127. b) Exemple de bromopipéridines : Horning, D. E.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 1321–1330. c) Stella, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 337–350. d) Hemmerling, M.; Sjöholm, A.; Somfai, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4091–4094. e) Göttlich, R. *Synthesis* **2000**, 1561–1564. f) Göttlich, R.; Noack, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7771–7774. g) Sjöholm, A.; Hemmerling, M.; Pradeille, N.; Somfai, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 891–899. h) Heuger, G.; Kalsow, S.; Göttlich, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1848–1854. i) Helaja, J.; Göttlich, R. *Chem. Commun.* **2002**, 720–721.
- (74) Nagle, A. S.; Salvatore, R. N.; Chong, B.-D.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3011–3014.
- (75) a) Calvez, O.; Chiaroni, A.; Langlois, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9447–9450. (b) Cossy, J.; Dumas, C.; Gomez Pardo, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1693–1699.
- (76) a) Carlier, P.; Simon, J. A. L.; Monteil, A. J.-C. **1988** (FR 2608602); [*Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 57525]. b) Reddy, K. A.; Lohray, B. B.; Bhushan, V.; Bajji, A. C.; Reddy, K. V.; Reddy, P. R.; Krishna, T. H.; Rao, I. N.; Japoo, H. K.; Rao, N. V. S. M.; Chakrabarti, R.; Dileepkumar, T.; Rajagopalan, R. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1927–1940. c) Reddy, K. A.; Lohray, B. B.; Bhushan, V.; Reddy, A. S.; Mamidi, N. V. S. R.; Reddy, P. P.; Saibaba, V.; Reddy, N. J.; Suryaprakash, A.; Misra, P.; Vikramadithyan, R. K.; Rajagopalan, R. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3265–3278. d) Cossy, J.; Mirguet, O.; Gomez Pardo, D.; Desmurs, J.-R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5705–5707.
- (77) Williams, D. R.; Osterhout, M. H.; McGill, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1331–1334.
- (78) a) Déchamps, I.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Synlett* **2007**, 263–267. b) Déchamps, I.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4224–4234. c) Anxionnat, B.; Robert, B.; George, P.; Ricci, G.; Perrin, M.-A.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6087–6099. d) Orliac, A.; Routier, J.; Burgat Charvillon, F.; Sauer, W. H. B.; Bombrun, A.; Kulkarni, S. S.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3813–3824.
- (79) (a) Cossy, J.; Dumas, C.; Michel, P.; Gomez Pardo, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 549–552. b) Langlois, N.; Calvez, O. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 4471–4477. c) Davis, P. W.; Osgood, S. A.; Hébert, N.; Sprankle, K. G.; Swayze, E. E. *Biotechnol. Bioeng.* **1999**, *61*, 143–154. d) Cossy, J.; Mirguet, O.; Gomez Pardo, D. *Synlett* **2001**, 1575–1577. e) Brandi, A.; Cicchi, S.; Paschetta, V.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9357–9359. f) Roudeau, R.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2388–2394. g) Mena, M.; Bonjoch, J.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5930–5935. h) Métro, T.-X.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6556–6561.
- (80) a) Cossy, J.; Dumas, C.; Gomez Pardo, D. *Synlett* **1997**, 905–906. b) Cossy, J.; Dumas, C.; Gomez Pardo, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1343–1344. c) Déchamps, I.; Gomez Pardo, D.; Karoyan, P.; Cossy, J. *Synlett* **2005**, 1170–1172. d) Rives, A.; Génisson, Y.; Faugeroux, V.; Saffon, N.; N. Baltas, N.; *Synthesis* **2009**, 3251–3258. e) Cochi, A.; Burger, B.; Navarro, C.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J.; Zhao, Y.; Cohen, T. *Synlett* **2009**, 2157–2161. f) Déchamps, I.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *ARKIVOC* **2007**, *5*, 38–45. g) Déchamps, I.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9082–9091.
- (81) a) Biel, J. H.; Friedman, H. L.; Leiser, H. A.; Sprengeler, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1485–1488. b) Blicke, F. F.; Lu, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 29–31. c) Paul, R.; Tchelitcheff, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1958**, 736–

741. d) Biel, J. H.; Abood, L. G.; Hoya, W. K.; Leiser, H. A.; Nufer, P. A.; Kluchesky, E. F. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4096–4103. e) Hammer, C. F.; Heller, S. R.; Graig, J. H. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 239–253.
- (82) Kim, D.-K.; Kim, G.; Kim, Y.-W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 803–808.
- (83) Lee, J.; Hoang, T.; Lewis, S.; Weissman, S. A.; Askin, D.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6223–6225.
- (84) Cochi, A.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2023–2040.
- (85) (a) Cochi, A.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4442–4445. (b) Lam, Y.-H.; Houk, K. N.; Cossy, J.; Gomez Pardo, D.; Cochi, A. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 2265–2277.
- (86) a) Abe, H.; Hoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1473–1480. b) Mei, S.-L.; Zhao, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1660–1668. c) In, J.; Lee, S.; Kwon, Y.; Kim, S. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 17433–17442. d) Kaga, A.; Tnay, Y. L.; Chiba, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3506–3508. e) autre exemple avec le thiocyanate : *Synthesis*, **2013**, *45*, 3118–3124.
- (87) Verhelst, S. H. L.; Martinez, B. P.; Timmer, M. S. M.; Lodder, G.; Van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; Van Boom, J. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9598–9603.
- (88) Heindl, C.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3153–3172.
- (89) Thorberg, S.-O.; Gawell, L.; Csöreg, I.; Nilsson, J. L. G. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 129–139.
- (90) Jarvis, S. B. D.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3830–3833.
- (91) Dolfen, J.; De Kimpe, N.; D’hooghe, M. *Synlett* **2016**, *27*, 1486–1510.
- (92) Karimova, N. M.; Teplenicheva, Y. L.; Kolomiets, A. F.; Fokin, A. V. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, *46*, 1136–1139.
- (93) Katagiri, T.; Takahashi, M.; Fujiwara, Y.; Ihara, H.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7323–7329.
- (94) a) Davoli, P.; Forni, A.; Franciosi, C.; Moretti, I.; Prati, F. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, *10*, 2361–2371. b) Crousse, B.; Narizuka, S.; Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J.-P. *Synlett* **2001**, *5*, 679–681. c) Grellepois, F.; Nonnenmacher, J.; Lachaud, F.; Portella, C. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1160–1168. d) Schweitzer-Chaput, B.; Keita, M.; Milcent, T.; Onger, S.; Crousse, B. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7028–7034.
- (95) Moens, M.; De Kimpe, N.; D’hooghe, M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5558–5568.
- (96) Kenis, S.; D’hooghe, M.; Verniest, G.; Nguyen, V. D.; Thi, T. A.; Van Nguyen, T.; De Kimpe, N. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7217–7223.
- (97) Yamauchi, Y.; Kawate, T.; Katagiri, T.; Uneyama, K. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9839–9847.
- (98) Katagiri, T.; Katayama, Y.; Taeda, M.; Ohshima, T.; Iguchi, N.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9305–9311.
- (99) Rinaudo, G.; Narizuka, S.; Askari, N.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2065–2068.

- (100) Kenis, S.; D'hooghe, M.; Verniest, G.; Reybroeck, M.; Dang Thi, T. A.; Pham The, C.; Thi Pham, T.; Törnroos, K. W.; Van Nguyen, T.; De Kimpe, N. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5966–5971.
- (101) Maeda, R.; Ishibashi, R.; Kamaishi, R.; Hirotaki, K.; Furuno, H.; Hanamoto, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6240–6243.
- (102) Kawase, M.; Niwa, M.; Nozaki, M.; Motohashi, N. *Heterocycles* **1998**, *48*, 555–560.
- (103) Crousse, B.; Ongeri, S.; Sevaille, L.; Decamps, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6345–6348.
- (104) Bejjani, J.; Chemla, F.; Audouin, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9747–9752.
- (105) Voir partie expérimentale.
- (106) Xiu-Hua, X.; Qiu, X. L.; Qing, F. L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7353–7361.
- (107) Mise au point de la méthode réalisée en complément de tests préliminaires effectués par Aurélie Orliac au cours de sa thèse : « Synthèse et propriétés physico-chimiques des fluoro-pipéridines XtalFluor-E et synthèse d'amides » Thèse UPMC, Paris, Nov. 2013
- (108) Mino, T.; Saito, A.; Tanaka, Y.; Hasegawa, S.; Sata, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1937–1940.
- (109) Marino, J. P.; Jaén, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3165–3172.
- (110) Chouan, Y.; Nemoto, H.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1207–1214.
- (111) Li, Y.-X.; Shimada, Y.; Isao, A.; Kato, A.; Jia, Y.-M.; Fleet, G. W. J.; Xiao, M.; Yu, C.-Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5151–5158.
- (112) Rioton, S.; Orliac, A.; Antoun, Z.; Bidault, R.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2916–2919.
- (113) Feraldi-Xypolia, A.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12876–12880.
- (114) The NMR ¹³C analysis didn't detect the trifluorated carbon C₇.
- (115) (a) Belokon, Y. N.; Tararov, V. I.; Maleev, V. I.; Savel'eva, T. F.; Ryzhov, M. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4249–4252. (b) Kaur, H.; Harris, P. W. R.; Little, P. J.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 492–495.
- (116) Yang, M.-H.; Matikonda, S. S.; Altman, R. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3894–3897.
- (117) Goldstein, S. W.; Overman, L. E.; Rabinowitz, M. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1179–1190.
- (118) The NMR ¹³C analysis doesn't show the signals for quaternary carbons C₆ et C₇.
- (119) The NMR ¹³C analysis doesn't show the signal of the trifluorated carbon C₇.
- (120) The NMR ¹³C analysis doesn't show the signal of carbon C₆, however the signal for trifluorated carbon C₇ is detected, it seems that the signal for carbon C₆ is hidden under the signal of chloroform.
- (121) The NMR ¹³C analysis doesn't show the signal of C₉ and C₁₁ or C₁₆.

- (122) The NMR ^1H et ^{13}C analyses were realized at 395 K in DMSO d_6 , which allow to see all signals (except for the trifluorated carbon C₇), which was not possible in CDCl₃ at rt. The 2D NMR (COSY and HMQC were not realised at high temperature, and signals which are described are not completely attributed).
- (123) Fustero, S.; Mojarrad, F.; Carrión, M.D.P.; Sanz-Cervera, J.F.; Aceña, J.L. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5208–5214.
- (124) Zaho, W.-B.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Adachi, I.; Jia, Y.-M.; Hu, X.-G.; Fleet, G. W. J.; Wilson, F. X.; Horne, G.; Yoshihara, A.; Izumori, K.; Yu, C.-Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3208–3221.
- (125) a) Ebnöther, A.; Weber, H. P. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2462–2468. b) Fournier, A. M.; Brown, R. A.; Farnaby, W.; Miyatake-Onozabal, H.; Clayden, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2222–2225.
- (126) Scheffler, G.; Engel, J.; Kutscher, B.; Sheldrick, W. S., Bell, P. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1988**, *321*, 205–208.
- (127) DeVita, R. J.; Hollings, D. D.; Goulet, M. T.; Wyvratt, M. J., Fisher, M. H.; Lo, J.-L.; Yang, Y. T.; Cheng, K.; Smith, R. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2615–2620.
- (128) a) Mariano, P. S.; Leone-Bay, A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4581–4584. b) Mariano, P. S.; Stavinoha, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3136–3148. (c) Alcaide, B.; Polanco, C.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6786–6796. (d) Ashweek, N. J.; Coldham, I.; Snowden, D. J.; Vennall, G. P. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 195–207. (d) Barret, A. G. M.; Dozzo, P.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7303–7313. (e) Denmark, S. E.; Montgomery, J. I.; Kramps, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11620–11630.
- (129) Ebnöther, A.; Jucker, E. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 745–756.
- (130) Sakanoue, S.; Harusawa, S.; Yamazaki, N.; Yoneda, R.; Kurihara, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2981–2985.
- (131) Sivaprakasam, M.; Couty, F.; David, O.; Marrot, J.; Sridhar, R.; Srinivas, B.; Rao, K. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5734–5739.
- (132) Drouillat, B.; Dorogan, I. V.; Kletskii, M.; Burov, O. N.; Couty, F. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6677–6685.
- (133) Kenis, S.; D’hooghe, M.; Verniest, G.; Thi, T. A. D.; The, C. P.; Nguyen, T. V., De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5982–5992.
- (134) Thi, H. D.; Decuyper, L.; Mollet, K.; Kenis, S.; De Kimpe, N.; Nguyen, T. V.; D’hooghe, M. *Synlett* **2016**, *27*, 1100–1105.
- (135) Saavedra, C. J.; Boto, A.; Hernández, R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4448–4461.
- (136) Fournier, A. M.; Brown, R. A.; Farnaby, W.; Miyatake-Onozabal, H.; Clayden, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2222–2225.
- (137) (a) Concepción, J. I.; Francisco C. G.; Freire, R.; Hernández, R.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 402–404. (b) Boto, A.; Hernández, R.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5945–5948. (c) Boto, A.; Hernández, R.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4930–4932. (d) Alicia Boto, A.; Hernández, R.; De León, Y.; Murguía, J. R.; Rodríguez-Afonso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 673–682. (e) Saavedra, C. J.; Boto, A.; Hernández, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4655–4665.

- (138) Boivin, J.; El Kaim, L.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1285–1288
- (139) Kelly, C. B.; Mercadante, M. A.; Leadbeater, N. E. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11133–11148.
- (140) Singh, R. P.; Cao, G.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2873–2876.
- (141) Rudzinski, D. M.; Kelly, C. B.; Leadbeater, N. E. *Chem. Comm.* **2012**, *77*, 9610–9612.
- (142) Sydnes, M. O.; Hayashi, Y.; Sharma, V. K.; Hamada, T.; Bacha, U.; Barrila, J.; Freire, E.; Yoshiaki, K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8601–8609.
- (143) (a) Grassmann, W.; Wunsch, E. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 462–465. (b) Corey, E. J.; Shibata, S.; Bakshi, R. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861–2863. (c) Sipos, E. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *198*, 167–173.
- (144) *Cis* et *trans* configurations were defined between protons H₂ and H_{4'} of bicycles **2.11** and **2.12**.
- (145) The signals of aliphatic carbon in ¹³C NMR of compound **2.14** were weak. The increase of the number of scans, and of relaxation time didn't improve signals quality. Carbons C₉ and C₁₁ were not detected, and the chemical shift of carbons C₇ was confirmed by HMQC analysis. This problem was also observed for *gem*-dimethyl azepanes.
- (146) As for compound **2.14**, some carbons of **2.18a** were not detected by ¹³C NMR analysis. The chemical shift of carbon C₇ was determined by HMQC analysis. Carbon C₁₄ was not detected.
- (147) The ¹³C NMR analysis didn't allow to identify trifluorinated carbon C₈, the signal is probably too weak. However, the multiplicity of carbon C₂ (qd) confirms the presence of C₈.
- (148) The signals of carbons C₇, C₈, C₁₄ and one of the two C₉ were not detected by ¹³C NMR analysis. The chemical shift of carbon C₉ (25.09 ppm) was determined with HMQC analysis, the others carbons were not detected.
- (149) The signal of carbon C₁₀ was not detected by ¹³C NMR analysis. The chemical shift of C₁₀ was determined with the HMQC analysis.
- (150) The signal of carbon C₁₀ was not detected by ¹³C NMR analysis. The chemical shift of C₁₀ was determined with the HMQC analysis.
- (151) Bures, F.; Kulhanek, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1347–1354.
- (152) Balaspiri, L.; Penke, B.; Papp, Gy.; Dombi, Gy.; Kovacs, K. *Helv. Chim. Acta.* **1975**, *58*, 969–973.
- (153) (a) Govindachari, T. R.; Rajagopalan, T. G.; Viswanathan, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Org. and Bio-Org. Chem.* **1974**, 1161–1165. (b) Gray, D.; Concellón, C.; Gallagher, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4849–4851.
- (154) (a) Forbes, I. T.; King, F. D.; Rahman, S. K. **1997** (WO 9748681). (b) Guzi, T.; Rane, D. F.; Mallams, A. K.; Cooper, A. B.; Doll, R. J.; Girijavallabhan, V. M.; Taveras, A. G.; Strickland, C.; Kelly, J. M.; Chao, J. **2000** (WO 2000037458) (c) Guzi, T.; Rane, D. F.; Mallams, A. K.; Cooper, A. B.; Doll, R. J.; Girijavallabhan, V. M.; Taveras, A. G.; Strickland, C.; Kelly, J. M.; Chao, J. **2002** (US 6362188).
- (155) The carbon C₈ was not detected by ¹³C NMR analysis.

- (156) The carbon C₈ was not detected by ¹³C NMR analysis.
- (157) The carbon C₈ was not detected by the ¹³C NMR analysis.
- (158) Yu-Chiao, S.; Pei-Hua, T.; Chia-Chun, H.; Chih-Wei, C.; Yuandong, J.; Yun-Chung, C.; Tun-Cheng, C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6669–6678 (compound **5na**).
- (159) *Diastereoisomer 1* (D1): 1H integrates for 1.16 and *Diastereoisomer 2* (D2): 1H integrates for 0.84.
- (160) The carbon C₈ was not detected by ¹³C RMN analysis.

Agrandissement de cycle : synthèse de pipéridines et d'azépanes α -trifluorométhylés

L'introduction d'atomes de fluor sur des composés organiques peut avoir une forte influence sur les propriétés physico-chimiques, ainsi que sur l'activité biologique de ces composés. Par ailleurs, des amines possédant un groupement trifluorométhyle en α peuvent présenter un réel intérêt en chimie médicinale, de par la grande présence des amines dans les composés bioactifs. Dans un tel contexte, nous avons développé deux nouvelles voies de synthèses permettant la formation de 2-(trifluorométhyl)pipéridines et 2-(trifluorométhyl)azépanes par agrandissement de cycle stéréospécifique de pyrrolidines trifluorométhylées obtenues à partir de la L-proline. Les 2-(trifluorométhyl)pipéridines énantio-enrichies substituées en C3 ont été formées *via* un aziridinium intermédiaire, et les 2-(trifluorométhyl)azépanes substitués en C4 ont été obtenus *via* un azétidinium intermédiaire. La régiosélectivité de l'attaque nucléophile sur l'aziridinium ou l'azétidinium intermédiaire est induite par la position du groupement trifluorométhyle (CF_3). Les pipéridines et les azépanes ainsi synthétisés, ont été obtenus avec une très bonne diastéréosélectivité.

Mots clés: 2-(trifluorométhyl)pipéridines, 2-(trifluorométhyl)azépanes, agrandissement de cycle, aziridinium, azétidinium, trifluorométhyle

The incorporation of fluorine atom in organic compounds can have a profound impact on the physico-chemical properties and, therefore, on the biological activity of the molecules. Thus, amines possessing an α -trifluoromethyl substituent are of great importance in medicinal chemistry, as amines are present in a variety of bioactive compounds. In this context, we have developed a new access to 3-substituted 2-(trifluoromethyl)piperidines and 4-substituted 2-(trifluoromethyl)azepanes by stereospecific ring expansion of trifluoromethylated pyrrolidines synthesized from L-proline. 3-Substituted 2-(trifluoromethyl)piperidines were obtained from trifluoromethylated prolinol *via* an aziridinium intermediate, and 4-substituted 2-(trifluoromethyl)azepanes were formed from pyrrolidines *via* an azetidinium intermediate. The regioselective attack of the nucleophile on the aziridinium or azetidinium intermediate, is induced by the position of the trifluoromethyl group (CF_3). The resulting piperidines and azepanes are produced with good diastereoselectivity.

Key Words: 2-(trifluoromethyl)piperidines, 2-(trifluoromethyl)azepanes, ring expansion, aziridinium, azetidinium, trifluoromethyl

