



Développement de nouvelles méthodes d'accès à des briques moléculaires fluorées d'intérêt.

Claire Schlinquer

► To cite this version:

Claire Schlinquer. Développement de nouvelles méthodes d'accès à des briques moléculaires fluorées d'intérêt.. Chimie organique. Normandie Université, 2021. Français. NNT : 2021NORMR023 . tel-03325015

HAL Id: tel-03325015

<https://theses.hal.science/tel-03325015>

Submitted on 24 Aug 2021

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.

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité CHIMIE

Préparée au sein de l'Université de Rouen Normandie

Développement de nouvelles méthodes d'accès à des briques moléculaires fluorées d'intérêt.

**Présentée et soutenue par
Claire SCHLINQUER**

**Thèse soutenue le 02/07/2021
devant le jury composé de**

M. SEBASTIEN THIBAUDEAU	PROFESSEUR DES UNIVERSITES, UNIVERSITE POITIERS	Rapporteur du jury
M. THIERRY BRIGAUD	PROFESSEUR DES UNIVERSITES, UNIVERSITE CERGY PONTOISE	Président du jury
M. JEAN-PHILIPPE BOUILLON	PROFESSEUR DES UNIVERSITES, Université de Rouen Normandie	Directeur de thèse
M. PHILIPPE JUBAULT	PROFESSEUR DES UNIVERSITES, INSA DE ROUEN NORMANDIE	Co-directeur de thèse

Thèse dirigée par JEAN-PHILIPPE BOUILLON et PHILIPPE JUBAULT, CHIMIE ORGANIQUE, BIOORGANIQUE, REACTIVITE, ANALYSE

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier le jury de cette thèse qui a bien voulu accepter d'évaluer mon travail : .

Tous mes remerciements vont pareillement à l'encontre de la direction du COBRA, le Pr. Xavier Pannecoucke et son successeur le Pr. Pierre-Yves Renard, ainsi qu'à la direction de l'Université de Rouen qui ont rendu cette thèse possible et ont accepté de la financer.

J'adresse mes plus profonds remerciements au Pr. Jean-Philippe Bouillon et au Pr. Philippe Jubault, respectivement mon directeur et co-directeur de thèse. Ils ont non seulement rendu possible cette thèse et ont toujours fait preuve d'un soutien sans faille tout au long de ces trois années et demi, sans compter les trois années qui l'ont précédées à l'INSA où le Prof. Philippe Jubault aura très largement contribué aux conditions de ma réussite. C'est grâce à eux que j'ai pu boucler ce manuscrit et vous le présenter.

Je tiens également à remercier le Dr. Thomas Poisson pour son aide sur la première partie de ma thèse et le Dr. Samuel Couve-Bonnaire pour sa relecture attentive et pertinente de ma deuxième partie.

Un grand merci au Pr Yvan Ramondenc, pour son action comme enseignant référent mais aussi pour m'avoir lancé dans ce domaine passionnant de la Chimie lorsque j'ai débuté mes études en IUT.

Je voudrais remercier également Mesdames Emilie Boulau, Rachel Davesne et Magali Samson du SAMSAH de Louviers qui m'ont apporté leurs aides précieuses pour organiser les différentes étapes de cette thèse et m'ont préparé à pouvoir la soutenir.

J'envoie jusqu'en Chine tous mes remerciements à Wei-Sheng Huang et Pan Xiao qui ont été des étudiants thésards très attentionnés envers moi. Nous avons eu une collaboration très riche et efficace sur chacune de deux parties de ma thèse. Je remercie également les autres chercheurs, étudiants et employés du COBRA qui m'ont tous réservé un très bon accueil au cours de ces trois années.

Je finirai en remerciant mes parents qui m'ont toujours soutenu et m'ont apporté une aide précieuse pendant ces longs mois de rédaction, confinée à leur domicile.

Sommaire

Sommaire	4
Liste d'abréviations	8
Intérêt de l'atome de fluor en chimie organique	10
Partie 1 : Synthèse énantiosélective des mono-halométhylcyclopropanes	12
I Intérêt du motif cyclopropane en chimie médicinale	12
II Etat de l'art de la cyclopropanation asymétrique par addition [2+1] catalysée au rhodium	13
II.1. Catalyseurs de dirhodium (II) dérivés de proline	14
II.2. Catalyseurs de dirhodium (II) dérivés d'acides aminés N-protégés	18
II.3. Catalyseurs de dirhodium (II) dérivés de cyclopropyle substitué par des carboxylates	23
II.4. Carboxamides de dirhodium (II)	25
III Etat de l'art sur les méthodes d'accès aux cyclopropanes monofluorométhylés	29
III.1. Accès via une fluoration nucléophile	29
III.2. Accès via un réarrangement de fluoroépoxydes	31
III.3. Accès via une contraction de cycle photochimique	32
III.4. Cyclopropanation de Wadsworth–Emmons	33
III.5. Cyclopropanation via une réaction de fermeture de cycle initiée par une réaction de Michael	33
III.6. Cyclopropanation asymétrique par addition [2+1]	34
IV Travaux effectués sur la synthèse des cyclopropanes monofluorés	37
IV.1. Synthèse asymétrique de cyclopropanes difluorométhylés et trifluorométhylés	37
IV.2. Optimisation de la synthèse des cyclopropanes monofluorométhylés	39
V Etendue de la réaction	40

VI Extension de la réaction de cyclopropanation à d'autres oléfines monohalogénées et fonctionnalisation	45
VII Conclusion	47
Partie 2 : Préparation des 2-trifluorométhylacrylates	48
I Intérêts du groupe trifluorométhylé en chimie organique	48
II. Trifluorométhylalcènes	49
II.1. Trifluorométhylalcènes : des molécules d'intérêt	49
II.2. Principales synthèses des trifluorométhylalcènes	51
II.2.a. Réaction de Suzuki-Miyaura	51
II.2.b. Réaction de Kumada	52
II.2.c. Réaction de Hiyama	53
II.2.d. Réaction de Mizoroki-Heck	53
III. α -Trifluorométhylacrylates	54
III.1 Réaction d'estérification d'acide trifluorométhylacrylique	54
III.2. Réaction de formation de double liaison	55
III.3. Trifluorométhylation d'acrylate	57
III.3.a. Réaction de couplage entre du CuCF_3 généré <i>in situ</i> et des vinyles halogénés	57
III.3.b. Trifluorométhylation radicalaire d'acrylate	60
III.4. Addition radicalaire photo-catalysée d'alcyne	61
III.5. Fonctionnalisation des trifluorométhylacrylates	62
III.6. Conclusion	66
IV. Couplages pallado-catalysés	67
IV.1. Utilisation du palladium en catalyse homogène ou hétérogène	67
IV.2. Réactions de couplage pallado-catalysée	68

IV.3. Réaction de Mizoroki-Heck appliquée aux composés fluorés	72
IV.3.a. Alcène monofluoré	72
IV.3.b. Alcène perfluoroalkylé	74
V. Savoir faire du laboratoire	75
VI. Synthèse des α -trifluorométhylacrylates de méthyle	76
VII. Extension de la réaction de Mizoroki-Heck aux α -trifluorométhylacrylates de <i>tert</i> -butyle	83
VII.1. Optimisation de la réaction	83
VII.1.a. Catalyseurs et additifs	83
VII.1.b. Charge catalytique	84
VII.1.c. Ligands	86
VII.2. Etendue de la réaction	86
VIII. Extension de la réaction à d'autres systèmes catalytiques	88
VIII.1. Optimisation de la réaction	89
VIII.1.a. Catalyseurs et charge catalytique	89
VIII.1.b. Base ou additif	89
VIII.1.c. Choix du solvant	91
VIII.1.d. Sélection de la température	92
VIII.1.e. Choix de l'acrylate	92
VIII.2. Etendue de la réaction	93
VIII.3. Tentative avec le 2-fluoroacrylate de méthyle	96
VIII.4. Tentative d'étude du mécanisme de la réaction	97
VIII.4.a. Introduction aux réactions homogènes et hétérogènes	97
VIII.4.b. Programme des expériences de contrôle	97
VIII.4.c. Résultats obtenus sur les expériences de contrôle	98

VIII.4.d. Résultats obtenus sur les essais de recyclage	100
IX Conclusion	100
Conclusion générale	102
Experimental Part	105
General considerations	105
Part 1: enantioselective syntheses of mono-halomethylcyclopropanes	105
Synthesis of α -CH ₂ F-styrenes	105
Synthesis of α -CH ₂ Cl-styrene	108
Synthesis of α -CH ₂ Br-styrene	108
General procedure of chiral monofluoromethylated cyclopropanes	108
Procedure for synthesis of lactams	121
Procedure for synthesis of lactone	123
Part 2: Synthesis of 2-trifluoromethylacrylates	123
General procedure of methyl 2-(trifluoromethyl)acrylates with Pd(TFA) ₂	124
General procedure of <i>tert</i> -butyl 2-(trifluoromethyl)acrylates with Pd(TFA) ₂	124
General procedure synthesis of methyl 2-(trifluoromethyl)acrylates with Pd/C	128

Liste d'abréviations

Å : Angström
Ac : acétyle
Ar(Het) : hétéroaromatique
biTISP : 1,4-phénylène bis-*N*-(2,4,6-triisopropylphénylsulfonyl)prolinate
Bn : benzyle
Boc : *tert*-butoxycarbonyl
BPO : peroxyde de benzoyle
BSA : bis(triméthylsilyl)acétamide
BSPIM : 2-oxo-1-(1-(1-phenylsulfonyl)pyrrolidine-2-carbonyl-4-carboxylate) imidazolidinate de méthyle
BTPCP : 4-bromophényl-2,2-diphénylcyclopropanecarboxylate
Bu : butyle
c-hex : cyclohexane
Cy : cyclohexyle
DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DAST : trifluorure de diéthylaminosulfure
dba : dibenzylidèneacétone
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM : dichlorométhane
DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
Deoxo-Fluor : trifluorure de bis(2-méthoxyéthyl)aminosulfure
DHQ : dihydroquinine
DIAD : azodicarboxylate de diéthyle
DIBAL-H : diisobutylaluminium hydride
DIPEA : *N,N*-diisopropyléthylamine
DMA : *N,N*-diméthylacétamide
DMAP : 4-(*N,N*-diméthylamino)pyridine
DME : diméthoxyéthane
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMPU : 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone
DMSO : diméthylsulfoxyde
DOSP : *N*-(*p*-dodécylphénylsulfonyl)prolinate
dppe : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
dppm : 1,2-bis(diphénylphosphino)méthane
dtbpy : 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-dipyridyl
ed : excès diastéréoisomérique
ee : excès énantiomérique
eq. ou equiv. : équivalent
F₅PIFA : [bis(trifluoroacetoxy)iodo]pentafluorobenzène
FBNZ : 4-fluorobenzyl-2-oxaazétidine-4-carboxylate
GEA : groupement électroattracteur
HMPA : hexaméthylphosphoramide
HPLC : chromatographie liquide haute performance (high performance liquid chromatography)
HRMS : spectrométrie de masse haute résolution (high resolution mass spectrometry)
IBAZ : *iso*-butyl-2-oxaazétidine-4-carboxylate
IR : infrarouge
MEAZ : méthyl-2-oxaazétidine-4-carboxylate

MentAZ : *l*-menthyle-2-oxaazetidine-4-carboxylate
 MEOX : 4-méthyloxazolidin-2-one
 MEPY : méthyl-2-oxopyrrolidine-5-carboxylate
 MOM : méthoxyméthyle
 Mp : point de fusion (melting point)
 Ms : mésyle
 NBS : *N*-bromosuccinimide
 NCS : *N*-chlorosuccinimide
 NLC : *N*-méthylcaprolactame
 NMR : résonance magnétique nucléaire (nuclear magnetic resonance)
 Ns: nosyle
 NTTL: *N*-1,8-naphthoyl-*tert*-leucinate
 ppy : 2-phénylpyridine
 py : pyridine
 PE: éther de pétrole (petroleum ether)
 PHAL : phthalazine
 PHOX : 4-phényloxazolidin-2-one
 PMP : *para*-méthoxyphényle
 PTAD : *N*-phthaloyl-adamantyl-leucinate
 PTAiB : *N*-phthaloyl-diméthyl-leucinate
 PTTL : *N*-phthaloyl-*tert*-leucinate
 r.d. : rapport diastéréoisomérique
 RMN : résonance magnétique nucléaire
 t.a. : température ambiante
 TBAF : fluorure de tétra-*n*-butylammonium
 TBDMS : *tert*-butyldiméthylsilyle
 TBPTTL : *N*-tétrabromophthaloyl-*tert*-leucinate
 TBSP : *N*-(*p*-*tert*-butylphénylsulfonyl)prolinate
*t*Bu : *tert*-butyle
 TCPTTL : *N*-tétrachlorophthaloyl-*tert*-leucinate
 TEA : triéthylamine
 Tert-PTTL : 5-*tert*-butyl-*N*-phthaloyl-*tert*-leucinate
 Tf : triflate
 TFA : acide trifluoroacétique
 THF : tétrahydrofurane
 TMS : triméthylsilyle
 tol : tolyle
 TPA : triphényl acétate
 T_R : temps de rétention
 Ts : tosyle
 Xantphos : 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène

Intérêt de l'atome de fluor en chimie organique

L'atome de fluor est l'atome le plus électronégatif du tableau périodique (3,98 sur l'échelle de Pauling) et est un atome de petite taille avec le deuxième plus petit rayon de Van der Waals (1,47 Å) après celui de l'hydrogène (1,20 Å). La liaison C-F est la deuxième liaison carbonée la plus courte (1,35 Å) après celle de la liaison C-H (1,09 Å). Enfin, la liaison C-F, avec une énergie de liaison de 105,4 kcal/mol, est la liaison Carbone-Hétéroatome la plus forte ce qui confère aux molécules fluorées une grande stabilité chimique, thermique et une résistance élevée vis-à-vis de l'oxydation.¹ Ces dernières propriétés expliquent pourquoi l'atome de fluor est très utilisé en agrochimie et en chimie médicinale. En effet, l'introduction d'un atome de fluor dans une position spécifique d'une biomolécule permet d'inhiber les transformations métaboliques de cette molécule et d'augmenter sa stabilité *in vivo*.²

L'atome de fluor modifie la lipophilie et l'hydrophilie des molécules sur lesquelles il est introduit. Il est difficile de prédire la modification de lipophilie d'un analogue fluoré par rapport à son composé hydrogéné de référence. De manière empirique, il est possible de distinguer trois cas principaux : a) le premier concerne les composés aromatiques, pour lesquels la présence d'un atome de fluor augmente leur lipophilie ; b) le second concerne les chaînes aliphatiques pour lesquelles l'incorporation d'atome de fluor diminue leur lipophilie ; c) enfin, les molécules perfluorées sont à la fois hydrophobes et lipophobes ; en conséquence, elles ne sont ni solubles dans l'eau, ni dans les solvants organiques et formeront une troisième phase appelée phase fluoreuse.³

Les dernières propriétés importantes conférées par le fluor sont l'effet isoélectronique et isostérique. Cet effet permet de faire varier la composition d'une molécule tout en gardant une forme pratiquement identique, ce qui permet une absorption par l'organisme identique à celle de la molécule parente. Ces propriétés ouvrent un domaine important, celui du mime de

¹ O'Hagan, D., *Chem. Soc. Rev.*, (2008), **37**, 308-319.

² Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V., *Chem. Soc. Rev.*, (2008), **37**, 320-330.

³ Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, John Wiley & Sons, Inc., (2008).

substrats enzymatiques. Par exemple, le motif monofluoroalcène peut être considéré comme un isostère de la liaison peptidique (schéma n°1).⁴

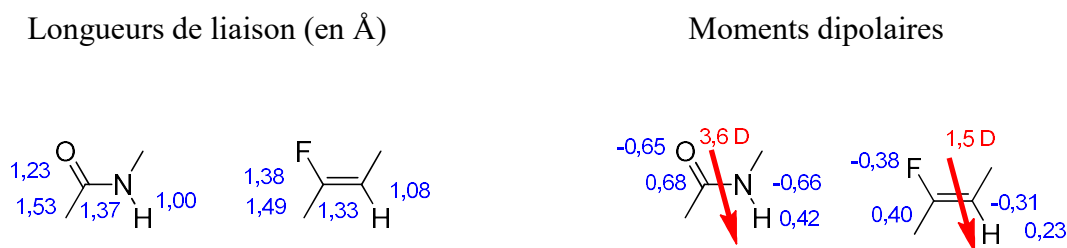


Schéma 1 : Caractéristiques structurales d'un amide et d'un monofluoroalcène

En raison de l'ensemble de ces propriétés, l'atome de fluor a été introduit dans la structure de très nombreux composés d'intérêt pharmaceutique ou agrochimique. Aujourd'hui, 20 % des composés pharmaceutiques contiennent au moins un atome de fluor dont certains font partie du top 200 des ventes de produits pharmaceutiques aux Etats-Unis.⁵ Parmi ceux-ci, on peut citer le Lipitor (Pfizer) et le Crestor (AstraZeneca) permettant de lutter contre le cholestérol ou encore le Seretide (GSK) un anti-inflammatoire stéroïdien (schéma n°2).

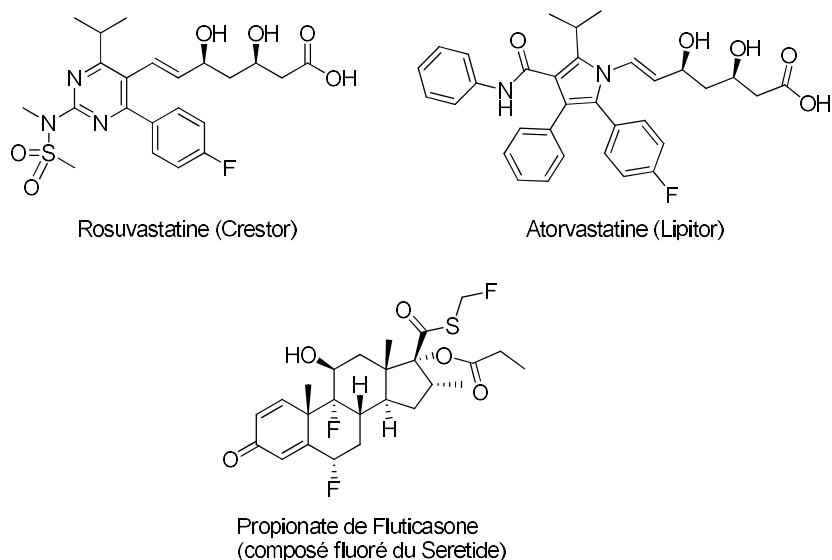


Schéma 2 : Exemples de produits pharmaceutiques fluorés

⁴ a) Couve-Bonnaire, S.; Cahard, D.; Pannecoucke, X., *Org. Biomol. Chem.*, (2007), **5**, 1151-1157. b) Pierry, C.; Couve-Bonnaire, S.; Guilhaudis, L.; Neveu, C.; Marotte, A.; Lefranc, B.; Cahard, D.; Ségalas-Milazzo, I.; Leprince, J.; Pannecoucke, X., *ChemBioChem*, (2013), **14**, 1620-1633.

⁵ Hagmann, W. K., *J. Med. Chem.*, (2008), **51**, 4359-4369.

Partie 1 : Synthèse énantiosélective des mono-halométhylcyclopropanes

I Intérêt du motif cyclopropane en chimie médicinale

Le cyclopropane est le cycle carboné le plus petit des cycloalcanes et donc est le plus rigide avec une tension de cycle d'environ de 27,5 kcal/mol. La présence d'un cyclopropane sur une molécule permet de rigidifier sa structure ce qui peut induire des propriétés biologiques intéressantes car les molécules peuvent adopter des conformations permettant d'interagir avec des enzymes, cellules. Le motif cyclopropane peut être considéré comme un bioisostère d'une chaîne d'alkyle lipophile.

Le cyclopropane est présent dans de nombreuses molécules naturelles qui sont produites par une grande variété d'organismes vivants (champignons, végétaux, organismes marins et micro-organismes). La première molécule naturelle identifiée contenant un motif cyclopropanique est l'acide (+) *trans*-chrysanthémique un insecticide découvert par Staudinger et Ruzicka en 1924 (schéma n°3).⁶

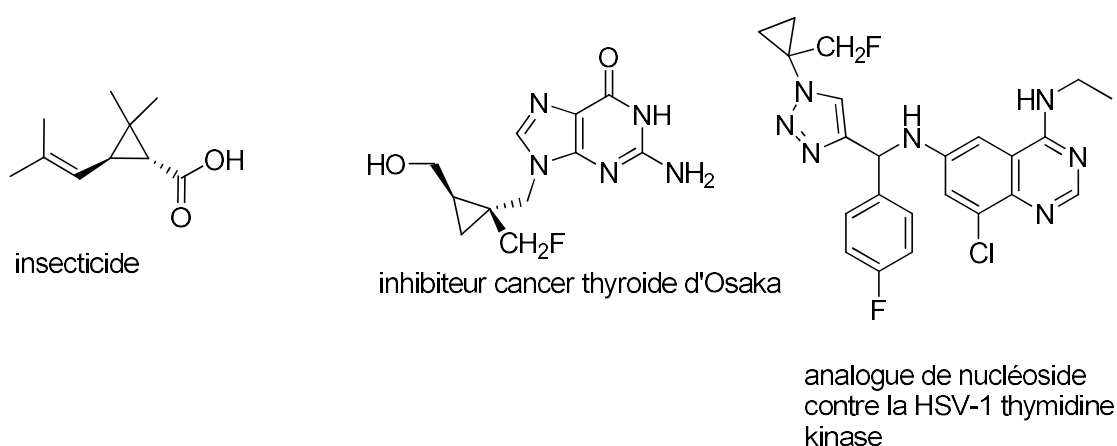


Schéma 3 : Exemple de molécules bioactives contenant un motif cyclopropane ou cyclopropane monofluorométhylé

Nous avons donc choisi au sein de notre groupe de recherche d'associer, depuis plusieurs années, le motif cyclopropanique à un atome de fluor ou à un groupement polyfluoré (CF₃, CF₂H par exemple). Dans le cadre de ma thèse, nous nous sommes intéressés à la mise au

⁶ Staudinger, H.; Ruzicka, L., *Helv. Chim. Acta*, (1924), **7**, 177-201.

point d'une voie de synthèse permettant d'accéder de manière catalytique et énantiosélective à des cyclopropanes monofluorés fonctionnels. Au démarrage de cette thèse en septembre 2017, aucune voie de synthèse catalytique énantiosélective n'avait été reportée dans la littérature pour atteindre ce type de composé.

II Etat de l'art de la cyclopropanation asymétrique par addition [2+1] catalysée au rhodium

La cyclopropanation d'oléfines avec une espèce de type carbène transitoire formée à partir de la réaction entre un métal de transition et un composé diazo est un sujet bien étudié. De nos jours, c'est une réaction largement utilisée pour la synthèse énantiosélective de cyclopropanes. Cette transformation peut se faire via un procédé intermoléculaire ou intramoléculaire. Le mécanisme de réaction généralement accepté est que la réaction de cyclopropanation catalysée par un métal de transition procède via la génération d'un complexe métal-carbène **1** avec élimination de diazote gazeux. Puis, le cycle cyclopropane **2** est formé à partir de l'association du métal-carbène **1** et de l'oléfine via une réaction de cycloaddition [2+1] (schéma n°4). Une large gamme de catalyseurs de métal de transition en association avec une large variété de ligands chiraux a été reportée pour catalyser la décomposition des composés diazo pour la synthèse énantiosélective de cyclopropanes. La réaction des espèces carbénoïde de dirhodium (II), formé à partir de la réaction d'un composé diazo avec un catalyseur de dirhodium (II), suivi par une addition d'un alcène avec une espèce carbénoïde est l'une des méthodes les plus efficaces et donc celle généralement utilisée pour construire le motif cyclopropyle.

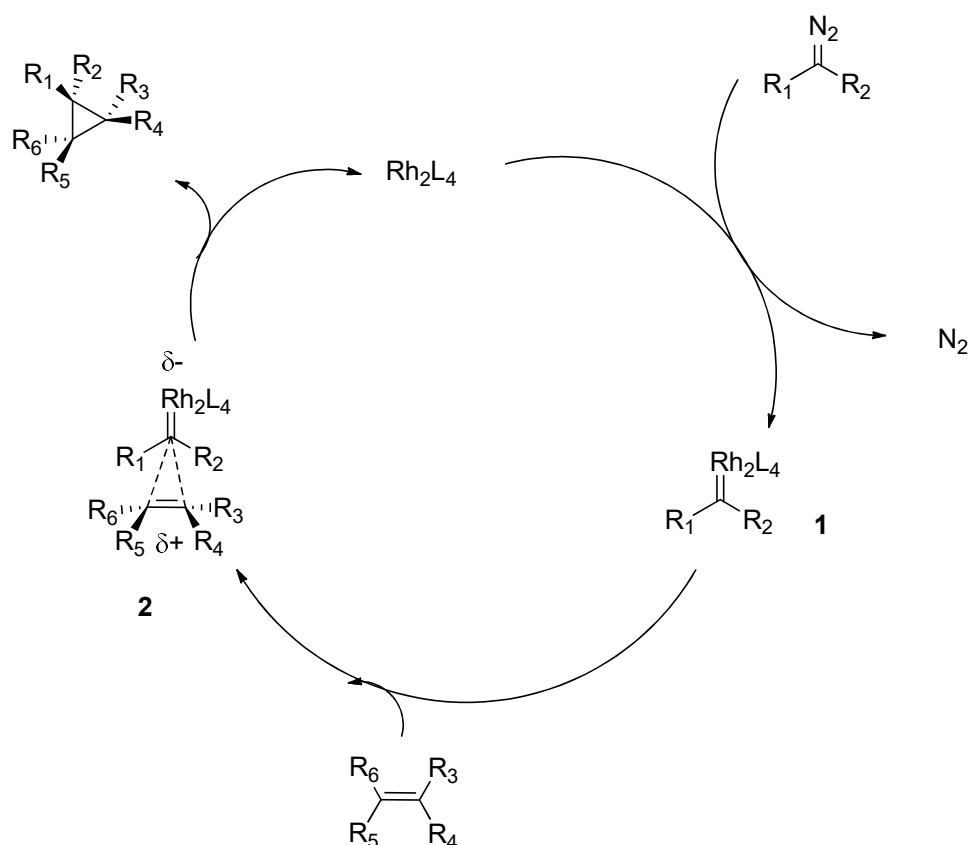


Schéma 4 : Mécanisme de la réaction de cyclopropanation catalysée au rhodium

Structuralement, les complexes de dirhodium (II) étaient caractérisés par une liaison simple bimétallique Rh-Rh, substituée par quatre ligands μ^2 -carboxylate, carboxamidate ou autres. En général, il y a trois principaux ligands différents pour les carboxylates de dirhodium (II) chiraux (des dérivés de proline *N*-protégée, des acides aminés dérivés de *N*-phthalimido protégé chiraux et des carboxylates dérivés de cyclopropanes substitués).

II.1. Catalyseurs de dirhodium (II) dérivés de proline

McKervey a exploré les dérivés de proline *N*-protégé comme ligands carboxylate.⁷ Cependant, ce type de catalyseurs a été peu utilisé jusqu'à ce que Davies et ses collaborateurs trouvent des applications intéressantes pour ces catalyseurs.

Davies et coll. ont reporté la cyclopropanation d'alcènes avec des α -vinyle diazoacétates et comme catalyseur le $\text{Rh}_2((S)\text{-TBSP})_4$ ou le $\text{Rh}_2((S)\text{-DOSP})_4$. Les cyclopropanes correspondants de configuration majoritaire *trans* ont été obtenus avec des rendements

⁷ Kennedy, M.; McKervey, M. A.; Maguire, A. R.; Roos, G. H. P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1990), 361-362.

modérés à excellents, des diastéréosélectivités ainsi que des énantiosélectivités bonnes voire excellentes (schéma n°5).⁸ Il est intéressant de mentionner que la formation du produit cyclisé (3*H*-pyrazole) issu de la réaction de cycloaddition [3+2] non catalysée n'a pas été observée lors de cette réaction de cyclopropanation. A noter que le Rh₂((*S*)-DOSP)₄ a permis d'obtenir les *trans*-cyclopropanes avec de meilleures diastéréosélectivités et énantiosélectivités que le Rh₂((*S*)-TBSP)₄.

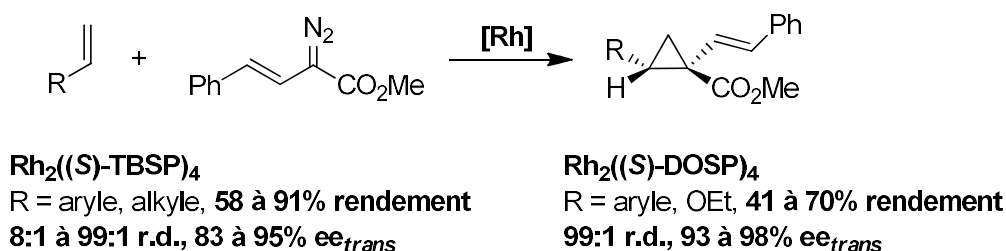
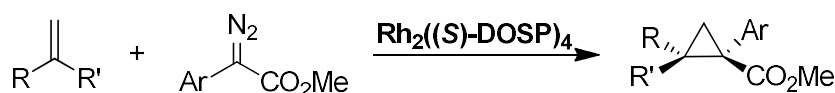


Schéma 5 : Cyclopropanation asymétrique d'α-vinyle diazoacétates catalysée au Rh₂((*S*)-TBSP)₄ ou Rh₂((*S*)-DOSP)₄

Les mêmes auteurs ont reporté la réaction de l'α-aryle diazoacétate de méthyle avec des alcènes et le Rh₂((*S*)-DOSP)₄ comme catalyseur. Les cyclopropanes correspondants ont été obtenus avec des rendements modérés à excellents, des diastéréosélectivités de bonnes à excellentes et des énantiosélectivités moyennes à excellentes (tableau 1, entrée n°1).⁸

Le même groupe a aussi reporté la conversion des 1,1-diarylethylènes dans les mêmes conditions réactionnelles. Les cyclopropanes correspondants ont été obtenus avec des rendements modérés à excellents, des diastéréosélectivités de moyennes à excellentes et des énantiosélectivités excellentes (tableau n°1, entrée n°2).⁹

En 2012, Li et coll. ont reporté l'utilisation du Rh₂((*S*)-DOSP)₄ comme catalyseur, dans la cyclopropanation asymétrique des dérivés de type α-azido-styryle. Les esters *cis*-azido cyclopropyles correspondants ont été synthétisés dans des rendements de bons à excellents, des diastéréosélectivités excellentes et des énantiosélectivités de bonnes à excellentes (tableau n°1, entrée n°3).¹⁰



⁸ a) Davies, H. M. L.; Hutcheson, D. K., *Tetrahedron Lett.*, (1993), **34**, 7243–7246. b) Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Fall, M. J., *Tetrahedron Lett.*, (1996), **37**, 4133–4136.

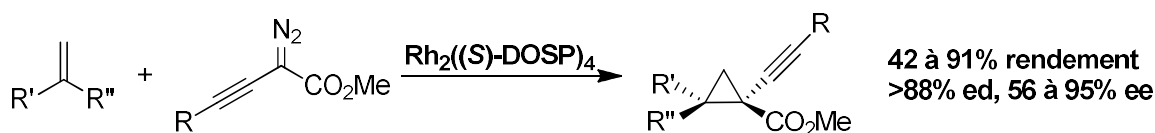
⁹ Davies, H. M. L.; Nagashima, T.; Klino III, J. L., *Org. Lett.*, (2000), **2**, 823-826.

¹⁰ Gu, P.; Su, Y.; Wu, X.; Sun, J.; Liu, W.; Xue, P.; Li, R., *Org. Lett.*, (2012), **14**, 2246-2249.

Entrée	R	R'	Rendement en %	ed en %	ee en %
1 ⁸	aryle, alkyle, alkoxy	H	63 à 90	74 à 96	64 à 88
2 ⁹	aryle	aryle	75 à 94	55 à 80	92 à 99
3 ¹⁰	aryle	N ₃	76 à 99	90 à 99	73 à 95

Tableau 1 : Cyclopropanation asymétrique avec l'α-aryle diazoacétate de méthyle catalysée au Rh₂((S)-DOSP)₄

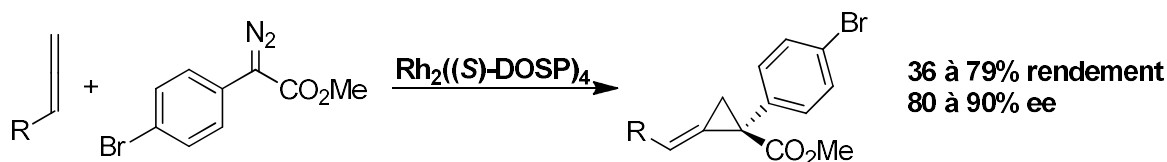
En 2000, Davies et Boebel ont reporté la synthèse de cyclopropanes utilisant le Rh₂((S)-DOSP)₄ afin de catalyser la décomposition d'α-alcynyle diazoacétates (schéma n°6).¹¹ Cette réaction a permis obtenir les alcynyl cyclopropanes correspondants avec des rendements allant de modérés à excellents, des diastéréosélectivités excellentes et des énantiosélectivités moyennes à excellentes.



R' = Ph, OBU, OAc R = Ph, TMS, Et
R'' = Ph, H

Schéma 6 : Cyclopropanation asymétrique d'α-alcynyl diazoacétates catalysée au Rh₂((S)-DOSP)₄

Gregg et coll. ont reporté la cyclopropanation asymétrique d'allènes avec l'α-4-bromophényle diazoacétate de méthyle avec le Rh₂((S)-DOSP)₄ comme catalyseur. Les cyclopropanes correspondants ont été obtenus avec des rendements de faibles à très bons et des énantiosélectivités excellentes (schéma n°7).¹²



R = aryle, alkyle

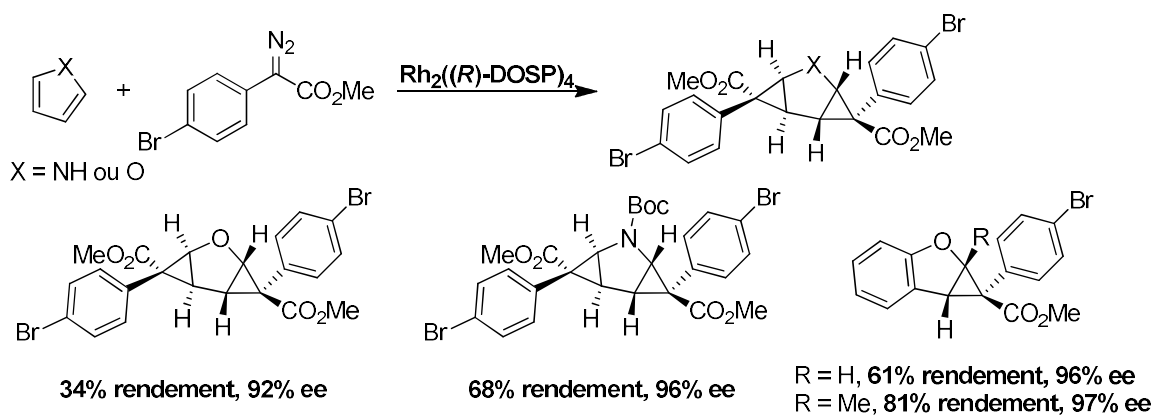
Schéma 7 : Cyclopropanation asymétrique d'allènes catalysée au Rh₂((S)-DOSP)₄

L'énantiomère du Rh₂((S)-DOSP)₄, nommément le Rh₂((R)-DOSP)₄ peut être utilisé comme catalyseur pour la cyclopropanation de pyrroles ou de furanes, permettant la formation des

¹¹ Davies, H. M. L.; Boebel, T. A., *Tetrahedron Lett.*, (2000), **41**, 8189-8192.

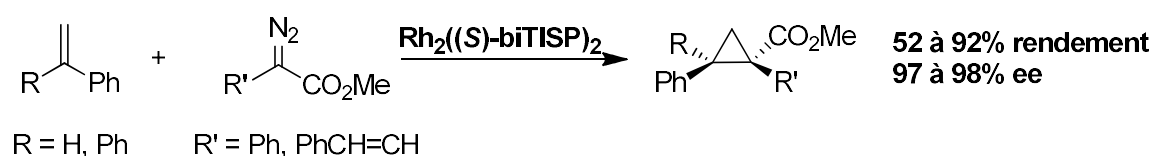
¹² Gregg, T. M.; Farrugia, M. K.; Frost, J. R., *Org. Lett.*, (2009), **19**, 4434-4436.

hétérocycles comportant un ou deux motif cyclopropaniques avec des rendements de faibles à bons et des énantioselectivités excellentes (schéma n°8).¹³



En effet, le $\text{Rh}_2((S)\text{-DOSP})_4$ est un excellent catalyseur pour la réaction de cyclopropanation asymétrique. Cependant, le haut degré d'énantioselectivité n'était obtenu que lors des réactions de cyclopropanation impliquant des composés diazo de type donneur-accepteur.¹⁴

Davies et Panaro ont reporté la synthèse d'un complexe type proline de dirhodium, le $\text{Rh}_2((S)\text{-biTISP})_2$. Ce catalyseur a été efficace dans la réaction de cyclopropanation asymétrique impliquant le phényl diazo acétate de méthyle ou le styril diazo acétate de méthyle. Les cyclopropanes correspondants ont été obtenus avec des rendements modérés à très bons et des diastéréosélectivités et des énantiosélectivités excellentes (schéma n°9).¹⁵



Plus tard en 2004, Davies et Lee ont reporté une réaction de cyclopropanation catalysée au $\text{Rh}_2((S)\text{-biTISP})_2$ entre des α -aryle diazophosphonates de diméthyle et des dérivés de styrène. Les cyclopropanes correspondants ont été obtenus avec des rendements excellents et

¹³ Hedley, S. J.; Ventura, D. L.; Dominiak, P. M.; Nygren, C. L.; Davies, H. M. L., *J. Org. Chem.*, (2006), **71**, 5349-5356.

¹⁴ Davies, H. M. L., *Eur. J. Org. Chem.*, (1999), 2459-2469.

¹⁵ Davies, H. M. L.; Panaro, S. A., *Tetrahedron Lett.*, (1999), **40**, 5287-5290.

d'excellentes diastéréosélectivités (>98% ed) et des bonnes à excellentes énantiosélectivités (76 à 92% ee) (schéma n°10).¹⁶

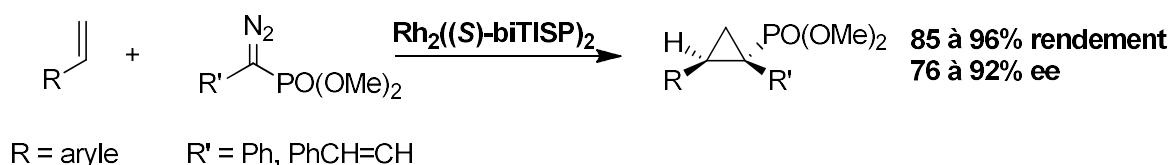


Schéma 10 : Cyclopropanation asymétrique d'α-aryle diazométhylephosphonates de diméthyle catalysée au $\text{Rh}_2((S)\text{-biTISP})_2$

II.2. Catalyseurs de dirhodium (II) dérivés d'acides aminés *N*-protégés

Hashimoto, Ikegami et coll. ont développé une série de carboxylates de dirhodium (II) dérivés d'acide aminé chiral de *N*-phthalimido protégé.¹⁷ La position en α de l'acide aminé était le site de modification usuel. Ainsi, une série de complexes de carboxylates de dirhodium (II) dérivé de cette structure a été développée.

Fox et coll. ont reporté la synthèse d'un nouveau catalyseur le $\text{Rh}_2((S)\text{-PTTL})_4$ avec une conformation couronne chirale comme déterminé par l'analyse aux rayons X. Ils ont utilisé ce catalyseur dans la réaction de cyclopropanation asymétrique de styrène avec des α-alkyle diazoacétates. Les cyclopropanes correspondants ont été obtenus avec des rendements excellents et des bonnes diastéréosélectivités ainsi que des énantiosélectivités de faibles à excellentes. Ces énantiosélectivités dépendaient du substituant R positionné en α du composé diazo. Il a été démontré qu'un groupement volumineux en position α menait à une énantiosélectivité bien plus élevée: Me (3% ee), Et (79% ee), *i*-Bu (99% ee) (schéma n°11).¹⁸

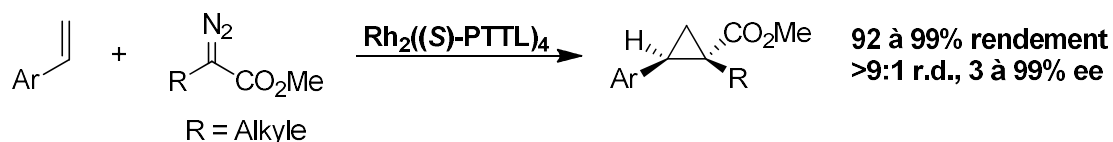


Schéma 11 : Cyclopropanation asymétrique d'α-alkyle diazoacétates catalysée au $\text{Rh}_2((S)\text{-PTTL})_4$

¹⁶ Davies, H. M. L.; Lee, G. H., *Org. Lett.*, (2004), **13**, 2117-2120.

¹⁷ a) Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Ikegami, S., *Tetrahedron Lett.*, (1990), **31**, 5173-5174. b) Kitagaki, S.; Anada, M.; Kataoka, O.; Matsuno, K.; Umeda, C.; Watanabe, N.; Hashimoto, S., *J. Am. Chem. Soc.*, (1999), **121**, 1417-1418. c) Takahashi, T.; Tsutsui, H.; Tamura, M.; Kitagaki, S.; Nakajimaa, M.; Hashimoto, S., *Chem. Commun.*, (2001), 1604-1605. d) Yamawaki, M.; Tsutsui, H.; Kitagaki, S.; Anada, M.; Hashimoto, S., *Tetrahedron Lett.*, (2002), **43**, 9561-9564. e) Minami, K.; Saito, H.; Tsutsui, H.; Nambu, H.; Anada, M.; Hashimoto, S., *Adv. Synth. Catal.*, (2005), **347**, 1483-1487.

¹⁸ DeAngelis, A.; Dmitrenko, O.; Yap, G. P.; Fox, J. M., *J. Am. Chem. Soc.*, (2009), **131**, 7230-7231.

Arai et Awata ont reporté la cyclopropanation asymétrique de styrènes avec du diazooxindole catalysé par le $\text{Rh}_2((S)\text{-PTTL})_4$. Les dérivés spiro-cyclopropyle oxindole correspondants ont été isolés avec des très bons rendements, des bonnes diastéréosélectivités et des énantiosélectivités modérées (schéma n°12).¹⁹

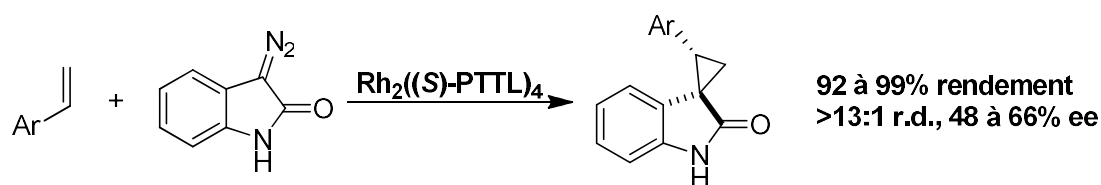
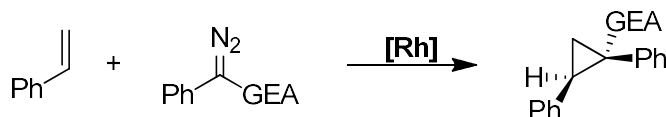


Schéma 12 : Cyclopropanation asymétrique de diazooxindoles catalysée au $\text{Rh}_2((S)\text{-PTTL})_4$

Le $\text{Rh}_2((S)\text{-PTAD})_4$, développé par Davies et coll., est une autre variation du catalyseur phthalimido de Hashimoto, le $\text{Rh}_2((S)\text{-TPTTL})_4$.²⁰

Il constitue un catalyseur chiral de rhodium de remplacement efficace quand le $\text{Rh}_2((S)\text{-DOSP})_4$ échoue à fournir des produits avec des excès énantiomériques élevés. En effet, la cyclopropanation de styrène catalysée par le $\text{Rh}_2((S)\text{-DOSP})_4$, s'est avérée moins efficace avec des composés diazos donneur-accepteur substitué par un groupement accepteur (GEA), par exemple des groupements nitrile, phosphonate ou trifluorométhyle (tableau n°2).²¹ Quand les mêmes réactions de cyclopropanation ont été réalisées avec le $\text{Rh}_2((S)\text{-PTAD})_4$ comme catalyseur, les produits correspondants ont été obtenus avec des diastéréosélectivités et des énantiosélectivités exceptionnelles.^{14, 22} De plus, cette cyclopropanation hautement diastéréosélective et énantiosélective catalysée par $\text{Rh}_2((S)\text{-PTAD})_4$ a été appliquée à une large gamme d'alcènes.



¹⁹ Awata, A.; Arai, T., *Synlett*, (2013), **24**, 29-32.

²⁰ Reddy, R. P.; Lee, G. H.; Davies, H. M. L., *Org. Lett.*, (2006), **16**, 3437-3440.

²¹ Davies, H. M. L.; Walji, A. M., In *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*; Evans, P. A., Ed.; Wiley- VCH: Weinheim, (2005); p 301.

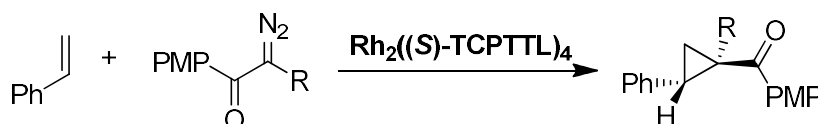
²² a) Denton, J. R.; Sukumaran, D.; Davies, H. M. L., *Org. Lett.*, (2007), **9**, 2625-2628. b) Denton, J. R.; Cheng, K.; Davies, H. M. L., *Chem. Commun.*, (2008), 1238-1240.

GEA	Rh ₂ ((S)-DOSP) ₄	Rh ₂ ((S)-PTAD) ₄
PO(OMe) ₂	94% ed, 34% ee	>94% ed, 99% ee
CF ₃	94% ed, 40% ee	>94% ed, 98% ee
CN	82% ed, 17% ee	94% ed, 90% ee

Tableau 2 : Réactions de cyclopropanation catalysées au Rh₂((S)-DOSP)₄ et au Rh₂((S)-PTAD)₄

En 2009, Charette et coll. ont reporté la cyclopropanation asymétrique d'alcènes avec des α -nitro diazoacétophénonés utilisant le Rh₂((S)-TCPTTL)₄ comme catalyseur (tableau n°3, entrée n°1). Les produits correspondants ont été obtenus dans des rendements de bons à excellents et des diastéréosélectivités et des énantiosélectivités excellentes. De plus, ces composés cyclopropaniques ont été utilisés comme des précurseurs pour la synthèse d'acides α -amino *cis*-cyclopropanes optiquement purs.²³

Deux ans plus tard, Charette et coll. ont étendu cette méthodologie à d'autres composés diazo di-accepteurs (-CN, -CO₂Me) substitué par un groupement cétone α -PMP (*para*-méthoxyphényl). L'utilisation du Rh₂((S)-TCPTTL)₄ comme catalyseur a permis la formation des cyclopropanes correspondants avec des bons à excellents rendements et des diastéréosélectivités et des énantiosélectivités excellentes (tableau n°3, entrée n°2 et n°3).²⁴



Entrée	R	Rendement en %	r.d.	ee en %
1	NO ₂	81	98:2	93
2	CN	98	95:5	84
3	CO ₂ Me	60	99:1	88

Tableau 3 : Cyclopropanation asymétrique d'alcènes et de composés diazo portant un groupe PMP catalysée au Rh₂((S)-TCPTTL)₄

Müller et coll. ont décrit la synthèse d'un catalyseur de rhodium le Rh₂((S)-NTTL)₄ en utilisant comme ligand l'acide *N*-1,8-naphthaloyl-*L*-amino.²⁵

²³ Lindsay, V. N. G.; Lin, W.; Charette, A. B., *J. Am. Chem. Soc.*, (2009), **131**, 16383-16385.

²⁴ Lindsay, V. N. G.; Nicolas, C.; Charette, A. B., *J. Am. Chem. Soc.*, (2011), **133**, 8972-8981.

²⁵ Müller, P.; Allenbach, Y.; Robert, E., *Tetrahedron: Asymmetry*, (2003), **14**, 779-785.

Ils ont observé que le $\text{Rh}_2((S)\text{-NTTL})_4$ était un catalyseur efficace pour la préparation des cyclopropanes énantiorenrichis issus de la décomposition de l' α -silanyloxyvinyle diazoacétate de méthyle avec le styrène (schéma n°13). Ces cyclopropanes ont été obtenus avec des bons rendements, des diastéréosélectivités et des énantiosélectivités excellentes²⁶

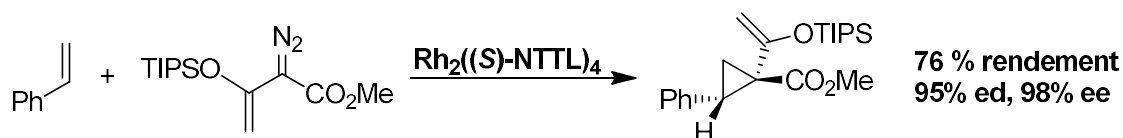


Schéma 3 : Cyclopropanation asymétrique de méthyle α -silanyloxyvinyle diazoacétate avec le styrène catalysée au $\text{Rh}_2((S)\text{-NTTL})_4$

De plus, la réaction a été étendue respectivement au dihydrofurane et au dihydropyrane, permettant d'obtenir les produits bicycliques correspondants avec des bons rendements, des diastéréosélectivités et des énantiosélectivités excellentes (schéma n°14).²⁷

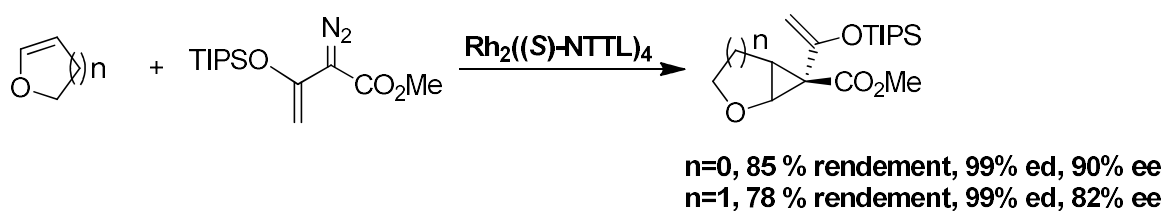


Schéma 4 : Cyclopropanation asymétrique d' α -silanyloxyvinyle diazoacétates de méthyle avec le dihydrofurane et le dihydropyrane catalysée au $\text{Rh}_2((S)\text{-NTTL})_4$

Charette et Marcoux ont reporté la synthèse hautement diastéréosélective et énantiosélective de dérivés diacides 1,1 cyclopropaniques en utilisant le $\text{Rh}_2((S)\text{-NTTL})_4$ comme catalyseur pour décomposer l' α -amide diazoacétate avec différents styrènes (schéma n°15). Dans cette publication, a été introduit pour la première fois la capacité des groupements amide à orienter en *trans* les réactions de cyclopropanation catalysées au rhodium (II). Les cyclopropanes correspondants ont été obtenus avec des rendements allant de faibles à excellents, ainsi que des diastéréosélectivités et des énantiosélectivités excellentes.²⁸

²⁶ Müller, P.; Bernardinelli, G.; Allenbach, Y. F.; Ferri, M.; Flack, H. D., *Org. Lett.*, (2004), **6**, 1725-1728.

²⁷ a) Müller, P.; Bernardinelli, G.; Allenbach, Y. F.; Ferri, M.; Grass, S., *Synlett*, (2005), 1397-1400. b) Müller, P.; Allenbach, Y.; Chappellet, S.; Ghanem, A., *Synthesis*, (2006), 1689-1696.

²⁸ Marcoux, D.; Charette, A. B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2008), **47**, 10155-10158.

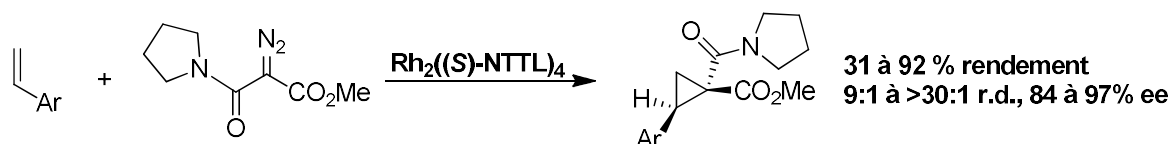
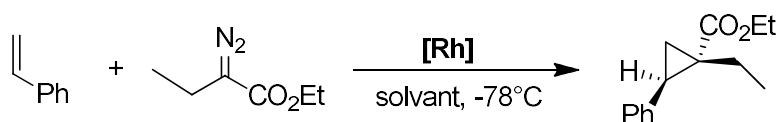


Schéma 5 : Cyclopropanation asymétrique de styrène avec de l'α-amide diazoacétate catalysée au $\text{Rh}_2((S)\text{-NTTL})_4$

En 2012, Fox et coll. ont reporté la synthèse d'un complexe de dirhodium (II) chiral substitué par des ligands différents le $\text{Rh}_2((S)\text{-PTTL})_3(\text{TPA})$. Ces différents catalyseurs ont été testés pour la réaction de cyclopropanation énantiosélective de styrènes de l'α-diazobutanoate d'éthyle, le $\text{Rh}_2((S)\text{-PTTL})_3(\text{TPA})$ a permis d'obtenir le cyclocyclopropane désiré avec le meilleur rendement (91%) et la meilleure énantiosélectivité (88% ee). Ce catalyseur a permis de synthétiser une large gamme de cyclopropanes avec des rendements et des énantiosélectivités qui étaient comparables ou supérieurs à ceux obtenus avec le $\text{Rh}_2((S)\text{-PTTL})_4$ (tableau n°4).²⁹



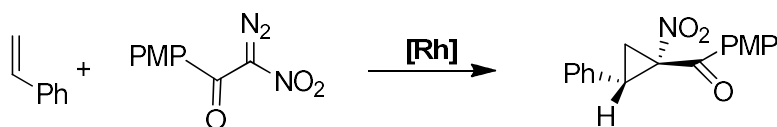
Entrée	[Rh]	Solvant	Rendement en %	r.d.	ee en %
1	$\text{Rh}_2((S)\text{-PTTL})_4$	<i>n</i> -hexane	95	98:2	79
2	$\text{Rh}_2((S)\text{-NTTL})_4$	toluène	61	75:25	45
3	$\text{Rh}_2((S)\text{-TBPTTL})_4$	<i>n</i> -hexane	23	84:16	16
4	$\text{Rh}_2((S)\text{-PTTL})_3(\text{TPA})$	<i>n</i> -hexane	91	96:4	88

Tableau 4 : Cyclopropanation asymétrique d'éthyle d'α-diazobutanoate catalysée par différents complexes de dirhodium (II) chiraux

Charette et Lindsay ont reporté une étude complète et très détaillée sur la synthèse de catalyseurs de carboxylate de rhodium (II) hétéroleptiques chiraux. Le remplacement d'un des ligands TCPTTL du $\text{Rh}_2((S)\text{-TCPTTL})_4$ par un ligand PTAiB achiral, a permis de produire un nouveau catalyseur le $\text{Rh}_2((S)\text{-TCPTTL})_3(\text{PTAiB})$. L'utilisation de ce catalyseur plutôt que le $\text{Rh}_2((S)\text{-TCPTTL})_4$ a conduit à améliorer les excès énantiomériques dans la cyclopropanation des alcènes avec les α-nitro diazoacétophénone (tableau n°5).³⁰

²⁹ Boruta, D. T.; Dmitrenko, O.; Yap, G. P. A.; Fox, J. M., *Chem. Sci.*, (2012), **3**, 1589-1593.

³⁰ Lindsay, V. N. G.; Charette, A. B., *ACS Catal.*, (2012), **2**, 1221-1225.



Entrée	[Rh]	Rendement en %	r.d.	ee en %
1	Rh ₂ ((S)-TCPTTL) ₄	81	98:2	93
2	Rh ₂ ((S)-TCPTTL) ₃ (PTAiB)	84	92:8	96

Tableau 5 : Cyclopropanation de styrène avec du α -nitro diazoacétophénone catalysée au Rh₂((S)-TCPTTL)₃(PTAiB)

II.3. Catalyseurs de Dirhodium (II) dérivés de cyclopropane substitué par des carboxylates

En 2011, Davies et coll. ont reporté la synthèse d'un catalyseur de dirhodium (II), le Rh₂((R)-BTPCP)₄ en utilisant des acides carboxyliques de cyclopropane chiraux comme ligands.

Davies et coll. ont aussi reporté dans la même publication, la cyclopropanation asymétrique de styrène avec l' α -vinyle diazoacétate ou l' α -diazophényl acétates et le Rh₂((R)-BTPCP)₄ comme catalyseur. Les produits ont été obtenus avec des rendements allant de bons à excellents, ainsi que des diastéréosélectivités et des énantiosélectivités excellentes (schéma n°16).³¹

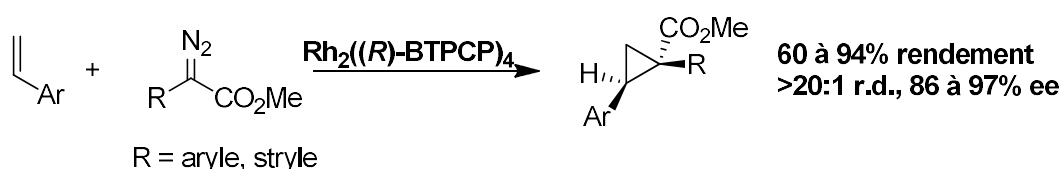


Schéma 6 : Cyclopropanation asymétrique catalysée au Rh₂((R)-BTPCP)₄

Plus tard, le même groupe de recherche a développé un système de réaction en tandem afin de préparer l' α -aryle diazoacétate en flux continu. L'utilisation du sel *N*-iodo-*p*-toluènesulfonamide de potassium (PS-SO₂NIK) comme oxydant sous forme solide, suivie par le passage à travers une cartouche constituée d'un tamis moléculaire et de thiosulfate de sodium, ont permis obtenir le composé diazo directement utilisé dans la réaction de cyclopropanation sans aucune purification. En présence de Rh₂((S)-BTPCP)₄ comme

³¹ Qin, C. M.; Boyarskikh, V.; Hansen, J. H.; Hardcastle, K. I.; Musaev, D. G.; Davies, H. M. L., *J. Am. Chem. Soc.*, (2011), **133**, 19198-19204.

catalyseur, les cyclopropanes ont été obtenus avec des bons voire de très bons rendements et des énantiosélectivités bonnes à excellentes sous la forme d'un seul diastéréoisomère (schéma n°17).³²

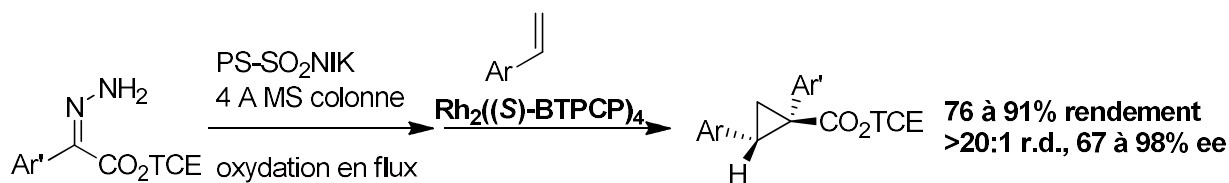


Schéma 7 : Cyclopropanation asymétrique catalysée au $\text{Rh}_2((\text{S})\text{-BTPCP})_4$

Plus récemment, le même groupe a reporté une monocyclopropanation asymétrique catalysée au $\text{Rh}_2((\text{R})\text{-BTPCP})_4$ de *N*-tosylpyrrole, fournissant les produits déaromatisés correspondants avec des rendements faibles à excellents et des énantiosélectivités bonnes à excellentes (jusqu'à >99% ee) (schéma n°18). Le produit monocyclopropanique peut être converti en un analogue de l'homo-β-proline et un analogue de l'acide β-aminocarboxylique (β-ACC).³³

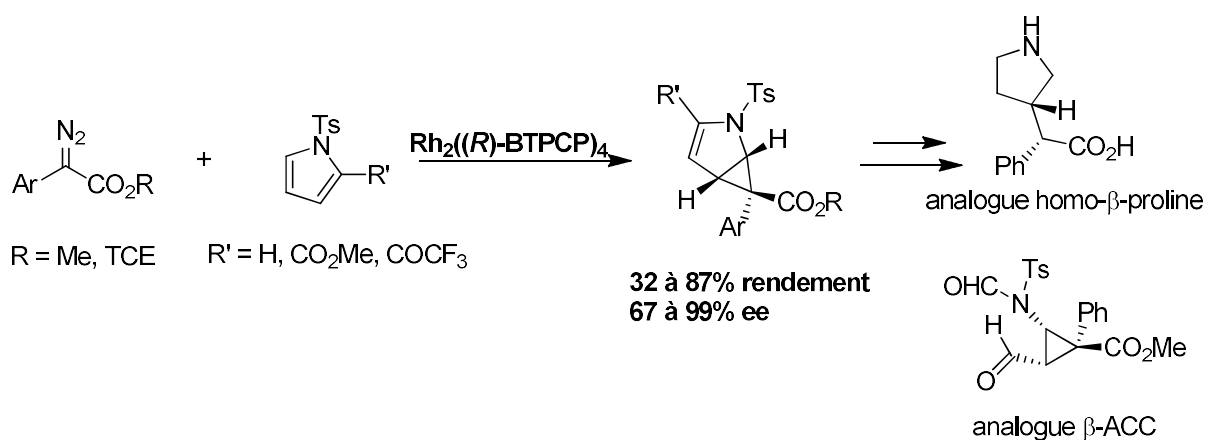


Schéma 8 : Monocyclopropanation asymétrique de pyrrole catalysée au $\text{Rh}_2((\text{R})\text{-BTPCP})_4$

Davies et Qin ont reporté l'utilisation du $\text{Rh}_2((\text{R})\text{-BTPCP})_4$ comme catalyseur efficace pour la synthèse asymétrique des carboxylates de 2-arylebicyclo[1.1.0]butane à partir de la décomposition d'α-allyle diazoesters suivie par une réaction de double cyclopropanation intramoléculaire avec une très faible charge catalytique (0.01 mol %). Les carboxylates de 2-arylebicyclo[1.1.0]butane correspondants ont été obtenus avec des rendements modérés à

³² Rackl, D.; Yoo, C. J.; Jones, C. W.; Davies, M. L., *Org. Lett.*, (2017), **19**, 3055-3058.

³³ Fu, J.; Wurzer, N.; Lehner, V.; Reiser, O.; Davies, H. M. L., *Org. Lett.*, (2019), **21**, 6102-6106.

bons, un seul diastéréoisomère est formé et des excès énantiomériques faibles à excellentes (schéma n°19).³⁴

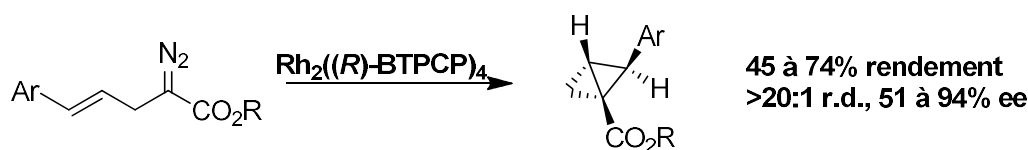


Schéma 9 : Double cyclopropanation intramoléculaire asymétrique catalysée au $\text{Rh}_2((R)\text{-BTPCP})_4$

II.4. Carboxamidates de dirhodium (II)

Doyle et coll. ont reporté en premier la préparation de carboxamidates dirhodium (II) chiral début 1990.³⁵ La modification du ligand carboxamate chiral dans la structure du catalyseur peut normalement être divisé en quatre classes : les oxazolidinates,³⁶ les imidazolidinates,³⁷ les pyrrolidinates³⁸ et les azétidinales.³⁹ Du fait que les carboxamidates de dirhodium (II) sont plus riches en électrons comparés aux carboxylates de dirhodium (II), le Rh-carbène est moins réactif.

Doyle et coll. ont reporté la synthèse et la structure déterminée par rayon X d'un complexe de rhodium substitué par des ligands oxazolidinone: le $\text{Rh}_2((S)\text{-PHOX})_4$. En présence de ce catalyseur, la cyclopropanation de styrène avec différents diazoacétates résulte préférentiellement dans la formation des *cis*-cyclopropanes correspondants dans des rendements et des énantiosélectivités modérés (schéma n°20).⁴⁰

Trois ans plus tard, les mêmes auteurs ont décrit un complexe de rhodium substitué par des ligands β -lactame : le $\text{Rh}_2((S)\text{-IBAZ})_4$, qui a été utilisé dans la réaction cyclopropanation du styrène, permettant d'obtenir le cyclopropane correspondant avec un bon rendement, un

³⁴ Qin, C. M.; Davies, H. M. L., *Org. Lett.*, (2013), **15**, 310-313.

³⁵ Doyle, M. P.; Brandes, B. D.; Kazala, A. P.; Pieters, R. J.; Jarstfer, M. B.; Watkins, L. M.; Eagle, C. T., *Tetrahedron Lett.*, (1990), **31**, 6613-6616.

³⁶ Doyle, M. P.; Dyatkin, A. B.; Protopopova, M. N.; Yang, C. I.; Miertschin, C. S.; Winchester, W. R.; Simonsen, S. H.; Lynch, V.; Ghosh, R., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.*, (1995), **114**, 163-170.

³⁷ Doyle, M. P.; Zhou, Q. L.; Raab, C. E.; Roos, G. H. P.; Simonsen, S. H.; Lynch, V., *Inorg. Chem.*, (1996), **35**, 6064-6073.

³⁸ Doyle, M. P.; Winchester, W. R.; Hoorn, J. A. A.; Lynch, V.; Simonsen, S. H.; Ghosh, R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, (1993), **115**, 9968-9978.

³⁹ Doyle, M. P.; Davies, S. B.; Hu, W., *Org. Lett.*, (2000), **2**, 1145-1147.

⁴⁰ Doyle, M. P.; Winchester, W. R.; Protopopova, M. N.; Müller, P.; Bernardinelli, G.; Ene, D.; Motallebi, S., *Helv. Chim. Acta.*, (1993), **76**, 2227-2235.

mélange de diastéréoisomère 1:1.5 (*trans/cis*) avec un excès énantiomérique 95% pour le *cis*-cyclopropane, et de 77% pour le *trans*-cyclopropane (schéma n°20).⁴¹

Plus tard, Doyle et coll. ont reporté la modification du catalyseur en changeant l'ester dans la structure du ligand β -lactame du groupement *tert*-butyle au groupement *l*-menthyle, nommément le $\text{Rh}_2((S,R)\text{-MentAZ})_4$. L'utilisation de ce catalyseur, a permis d'obtenir les cyclopropanes correspondants avec un rendement modéré, et une légère amélioration de la diastéréosélectivité (1:2.8) en faveur de l'isomère *cis* sans changement d'énantiosélectivité (schéma n°20).⁴²

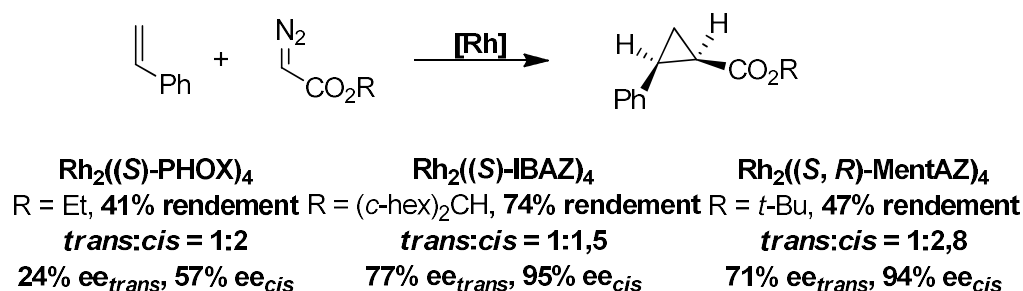


Schéma 20 : Cyclopropanation asymétrique de styrène et de diazoacétates catalysée au rhodium

En 2013, Charette et coll. ont reporté l'utilisation de $\text{Rh}_2((S)\text{-IBAZ})_4$ comme catalyseur dans la cyclopropanation asymétrique d'alcènes et d'allènes avec des composés diazo di-accepteur substitué par un groupement nitrile.⁴³ Dans cette publication, le groupement phosphonate a été employé comme un groupement *trans* directeur efficace, produisant les dérivés cyclopropanes correspondants avec des rendements excellents, des diastérosélectivités et énantiosélectivités excellentes (schéma n°21).

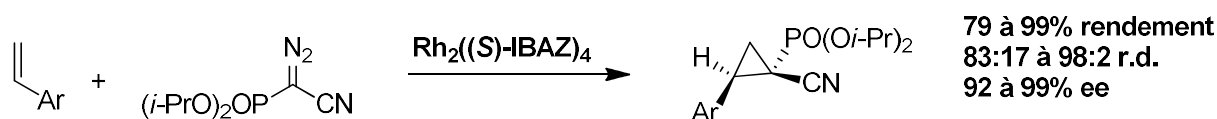


Schéma 210 : Cyclopropanation d'alcène avec le diazo α -cyanophosphonate diisopropyle

Cette méthodologie hautement stéréosélective peut être aussi appliquée à la cyclopropanation des alcènes et des allènes avec le diazo α -cyanoacétate de *tert*-butyle, les cyclopropanes correspondants ont été obtenus dans des rendements modères à excellents et des

⁴¹ Doyle, M. P.; Zhou, Q. L.; Simonsen, S. H.; Lynch, V., *Synlett*, (1996), 697-698.

⁴² Hu, W.; Timmons, D. J.; Doyle, M. P., *Org. Lett.*, (2002), **4**, 901-904.

⁴³ Lindsay, V. N. G.; Fiset, D.; Gritsch, P. J.; Azzi, S.; Charette, A. B., *J. Am. Chem. Soc.*, (2013), **135**, 1463- 1470.

diastérosélectivités et énantiosélectivités excellentes (schéma n°22). Il est important de mentionner que la réaction peut être étendue aux alcynes pour conduire aux cyclopropènes avec excès énantiomériques élevés.

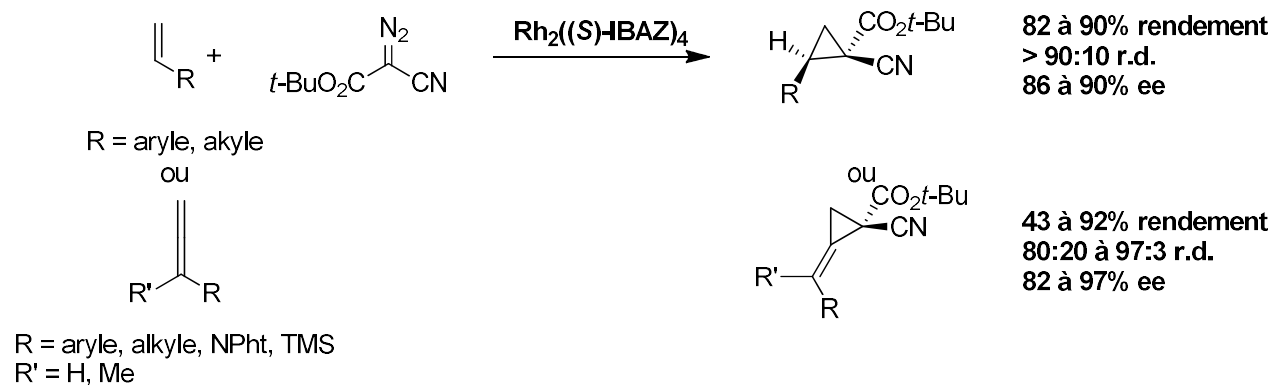


Schéma 22 : Cyclopropanation d'alcènes et d'allènes avec le diazo α -cyanoacétate de *tert*-butyle

En 2001, Doyle et Hu ont reporté l'utilisation d'un catalyseur de dirhodium (II) avec des ligands d'azétidine : le $\text{Rh}_2((S)\text{-MEAZ})_4$ dans une réaction de cyclopropanation intramoléculaire. La lactone correspondante a été obtenue avec un rendement modéré et un excès énantiomérique élevé, et c'est un intermédiaire clé pour la synthèse du Milnacipran et ses analogues (schéma n°23).⁴⁴

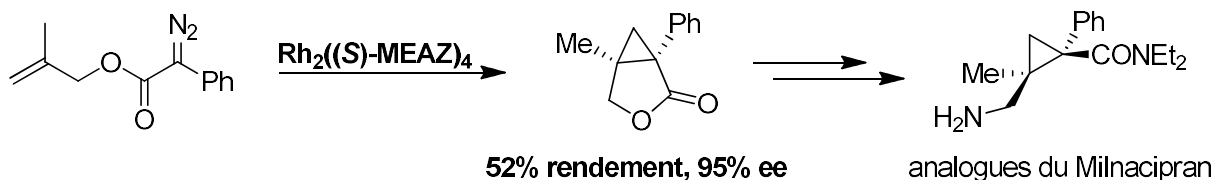


Schéma 11 : Synthèse d'analogues du Milnacipran catalysée par $\text{Rh}_2((S)\text{-MEAZ})_4$

En 2005, Charette et Lin ont décrit une variation structurale du $\text{Rh}_2((S)\text{-IBAZ})_4$, nommément du $\text{Rh}_2(4S\text{-(4')-FBNAZ})_4$, et son utilisation dans la cyclopropanation intramoléculaire asymétrique de différents dérivés de α -cyano diazoacétates substitué en position allyle. Les alcènes substitués par des groupements électro-attracteurs incluant le carbonyle et des halogènes ont été convertis en cyclopropanes correspondants avec des énantiosélectivités jusqu'à 91% d'excès énantiomérique (schéma n°24). Cependant, les alcènes substitués par des

⁴⁴ Doyle, M. P.; Hu, W., *Adv. Synth. Catal.*, (2001), **343**, 299-302.

groupements électro-donneurs comme des groupements alkyles ont été obtenus avec des énantiosélectivités modérées.⁴⁵

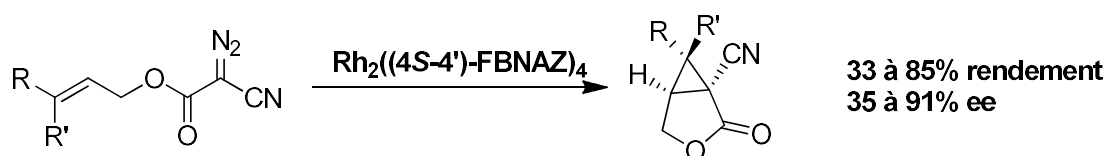


Schéma 12 : Cyclopropanation intramoléculaire des α-cyano diazoacétates

Doyle et coll. ont reporté que le $\text{Rh}_2((S)\text{-MEOX})_4$ était un catalyseur efficace dans la cyclopropanation intramoléculaire du *N*-allyle diazoacétamide. La formation du cyclopropyle lactame a été achevée avec un rendement moyen et une énantiosélectivité excellente (schéma n°25).⁴⁶

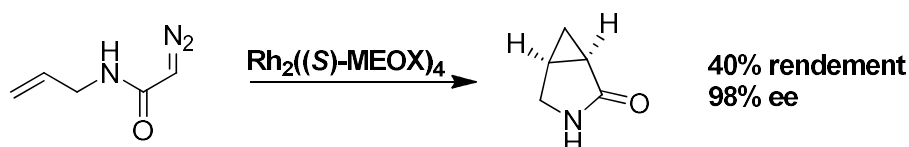


Schéma 13 : Cyclopropanation intramoléculaire du *N*-allyle diazoacétamide catalysée par du $\text{Rh}_2((S)\text{-MEOX})_4$

De plus, Doyle et coll. ont aussi reporté une séquence composée de deux réactions successive de cyclopropanation intramoléculaire en utilisant du bis-diazoacétate en présence de $\text{Rh}_2((4S, 2S)\text{-BSPIM})_4$ (schéma n°26). Le produit correspondant a été obtenu avec un rendement bon, une diastéréosélectivité et une énantiosélectivité excellentes.⁴⁷

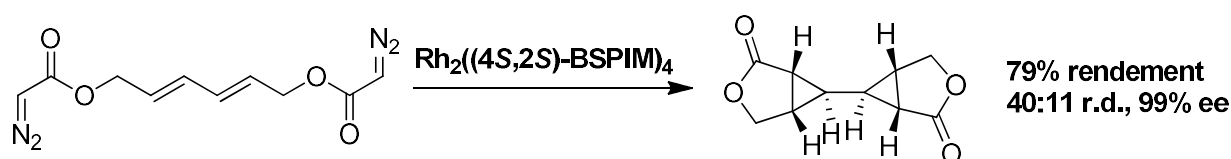


Schéma 14 : Double cyclopropanation intramoléculaire en présence de $\text{Rh}_2((4S, 2S)\text{-BSPIM})_4$

⁴⁵ Lin, W.; Charette, A. B., *Adv. Synth. Catal.*, (2005), **347**, 1547-1552.

⁴⁶ Doyle, M. P.; Austin, R. E.; Bailey, A. S.; Dwyer, M. P.; Dyatkin, A. B.; Kalinin, A. V.; Kwan, M. M. Y.; Liras, S.; Oalman, C. J., *J. Am. Chem. Soc.*, (1995), **117**, 5763-5775.

⁴⁷ Doyle, M. P.; Wang, Y.; Ghorbani, P.; Bappert, E., *Org. Lett.*, (2005), **7**, 5035-5038.

III Etat de l'art sur les méthodes d'accès aux cyclopropanes monofluorométhylés

Plusieurs voies de synthèse ont été rapportées dans la littérature permettant l'accès à ce type de composés. Nous présentons ci-après les principales méthodes.

III.1. Accès via une fluoration nucléophile

En 2008, Riss et Rösch ont synthétisé en deux étapes le *trans*-2-fluorométhylèncyclopropylméthylbenzyle éther (schéma n°27). La première étape consiste à transformer le groupement alcool primaire d'un motif cyclopropanol en groupement mésylate avec le chlorure de mésyle en milieu basique avec un rendement excellent de 90%. Puis en présence de fluorure de césium, le groupement mésylate est substitué par un atome de fluor avec un rendement excellent de 88%. Aucune érosion de la pureté optique n'a été observée lors de cette séquence réactionnelle.⁴⁸

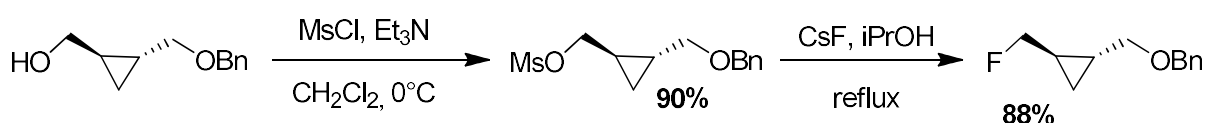


Schéma 157: Fluoration nucléophile d'un mésylate de cyclopropylméthyle avec du fluorure de césium

La même année, Zemlicka et coll. ont synthétisé en deux étapes le 2-acétoxyméthyle-2-(fluorométhyle)méthylèncyclopropane (schéma n°28). Le même type de fluoration a été envisagé en utilisant le fluorure de *n*-tétrabutylammonium (TBAF) comme agent nucléophile à la place du fluorure de césium. Des bons rendements ont été observés pour les deux réactions.⁴⁹

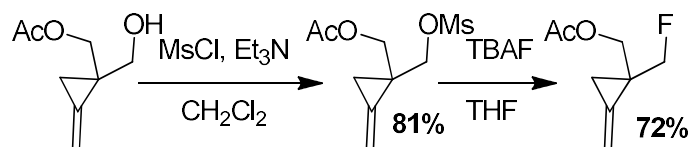


Schéma 28: Fluoration nucléophile d'un mésylate de cyclopropylméthyle avec du TBAF

En 2012, Sharma et coll. ont synthétisé le 2-(1-fluorométhyle)-2-(((4-méthoxyphényle)diphényléméthoxy)méthyle)cyclopropyle)-acétate d'éthyle (schéma n°29).

⁴⁸ Riss, P. J.; Rösch, F., *Org. Biomol. Chem.*, (2008), **6**, 4567-4574.

⁴⁹ Li, C.; Prichard, M. N.; Korba, B. E.; Drach, J. C.; Zemlicka, J., *Bioorg. Med. Chem.*, (2008), **16**, 2148-2155.

La première étape consiste à transformer le groupement d'alcool primaire en groupement tosylate avec le chlorure de tosylé en milieu basique au lieu du groupement mésyle comme dans les exemples précédents. Le TBAF est utilisé comme agent nucléophile. Des rendements bons ont été observés pour les deux réactions.⁵⁰

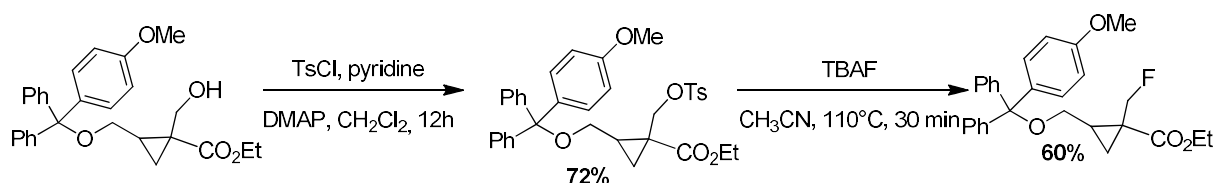


Schéma 29 : Fluoration nucléophile d'un tosylate de cyclopropylméthyle avec du TBAF

En 2007, Kowalchick et coll. ont synthétisé une triazolopipérazine fluorométhylée (schéma n°30). Le DAST utilisé comme agent nucléophile permet la fluoration nucléophile directe du groupement alcool secondaire. Le cyclopropane fluorométhylé correspondant a été obtenu avec un bon rendement de l'ordre de 68%.⁵¹

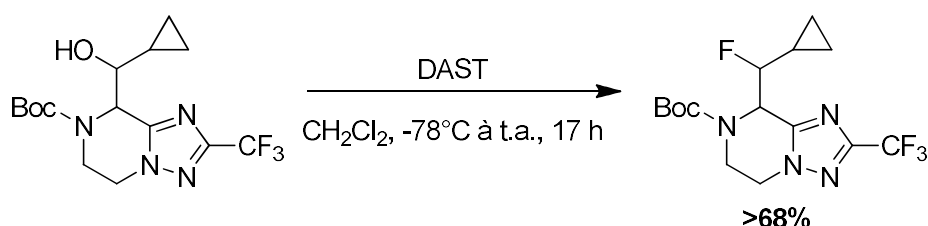


Schéma 30 : Synthèse de triazolopipérazine fluorométhylée en utilisant du DAST

En 2011, Le et coll. ont réalisé le même type de fluoration nucléophile en utilisant le DAST avec le 2-(benzyloxy)-1-cyclopropyléthanol (schéma n°31). Le cyclopropane correspondant a été obtenu avec un bon rendement.⁵²

⁵⁰ Sundaram, G. S.; Harpstrite, S. E.; Kao, J. L.-F.; Collins, S. D.; Sharma, V., *Org. Lett.*, (2012), **14**, 3568-3571.

⁵¹ Kowalchick, J.E.; Leiting, B.; Pryor, K. D.; Marsilio, F.; Wu, J. K.; He, H.; Lyons, K. A.; Eiermann, G. J.; Petrov, A.; Scapin, G.; Patel, R. A.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E.; Kim, D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (2007), **17**, 5934-5939.

⁵² Le, P. T.; Brickner, S. J.; Wade, S. K.; Brighty, K.; Monahan, R.; Stone, G. G.; Girard, D.; Finegan, S.; Duignan, J.; Schafer, J.; Maloney, M.; Zaniewski, R. P.; Connolly, A. G.; Liras, J.; Bordner, J.; Samardjiev, I., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (2011), **21**, 276-279.

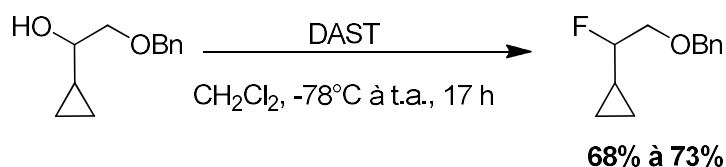


Schéma 31 : Réaction du 2-(benzyloxy)-1-cyclopropyléthanol avec du DAST

En 2014, De Meijere et coll. ont réalisé la réaction de fluoration nucléophile du *trans*-2-(hydroxyméthyle)cyclopropanecarboxylate de méthyle (schéma n°32). Le Deoxo-fluor a également été utilisé comme agent nucléophile et permet la fluoration nucléophile directe du groupement alcool primaire. Le cyclopropane monofluorométhylé correspondant a été obtenu avec un rendement modéré de 47% sans érosion de la pureté optique du composé.⁵³

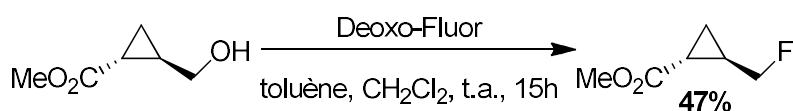


Schéma 32 : Préparation d'un fluorométhyle cyclopropane en utilisant le deoxo-fluor

III.2. Accès via un réarrangement de fluoroépoxydes

En 2014, Hu et coll. ont effectué des réarrangements de fluoroépoxydes. Les réactions de migration du fluor impliquent le clivage et la formation intramoléculaire de liaison C-F sans ajout extérieur d'agent de fluoration (schéma n°33). Quand les fluoroépoxydes sont chauffés dans l'acétonitrile à 60°C en présence de deux équivalents de carbonate de potassium, la migration 1,2 du fluor se fait. Les fluorométhylcyclopropanes correspondants sont obtenus avec des rendements modérés à bons, des diastéréosélectivités faibles et une excellente sélectivité par rapport à la migration 1,5 du fluor (98:2 à 99:1). Les produits correspondants à la migration 1,5 du fluor peuvent être obtenus si les fluoro époxydes sont traités avec une quantité catalytique d'acide benzoïque dans du dichlorométhane à température ambiante. Ceci nous montre que la migration 1,5 du fluor implique un carbocation comme intermédiaire de réaction alors que la migration 1,2 du fluor peut impliquer soit une paire d'ions comme intermédiaire de réaction ou un mécanisme de réaction concerté.⁵⁴

⁵³ De Meijere, A.; Kozhushkov, S. I.; Yufit, D. S.; Grosse, C.; Kaiser, M.; Raev, V. A., *Beilstein J. Org. Chem.*, (2014), **10**, 2844-2857.

⁵⁴ Luo, T.; Zhang, R.; Zhang, W.; Shen, X.; Umemoto, T.; Hu, J., *Org. Lett.*, (2014), **16**, 888-891.

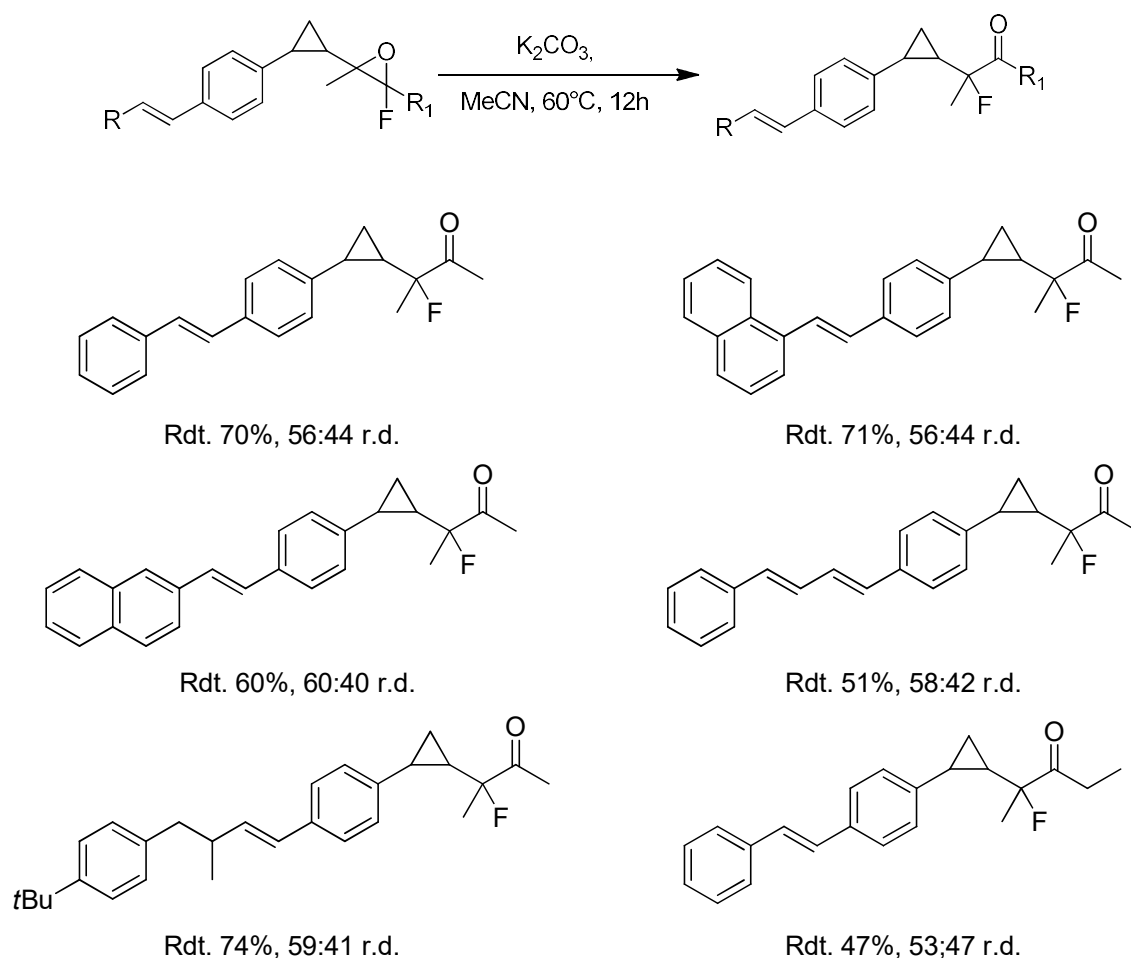


Schéma 33 : Migration-1,2 du fluor de fluoroépoxydes

III.3. Accès via une contraction de cycle photochimique

En 1998, Adam et Heidenfelder ont obtenu un tricyclooctane incluant un cyclopropane monofluorométhylé en cinq étapes (schéma n°34). La 4-fluoro-2,2-diméthyl 1-phénylbutane-1,3-dione réagit avec de l'hydrazine pour conduire au pyrazole correspondant avec un rendement excellent de 90%. Puis on effectue un ajout de cyclopentadiène en milieu acide avec un rendement bon de 72%, suivie d'une hydrogénation avec du palladium sur charbon permettant d'accéder au composé tricyclique correspondant avec un rendement excellent de 94%. Enfin, une contraction de cycle sous conditions photochimiques avec élimination de diazote permet d'obtenir un tricyclooctane avec un rendement excellent de 98%.⁵⁵

⁵⁵ Adam, W.; Heidenfelder, T., *J. Am. Chem. Soc.*, (1998), **120**, 11858-11863.

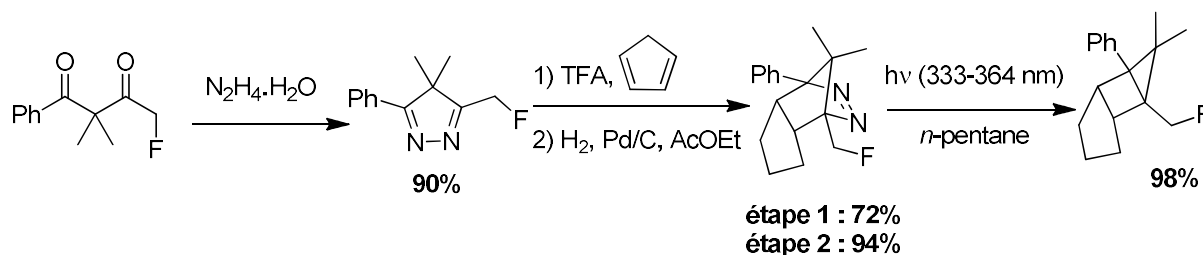


Schéma 34 : Séquence réactionnelle d'obtention d'un tricyclooctane via une réaction de contraction de cycle photochimique

III.4. Cyclopropanation de Wadsworth–Emmons

En 2010, Bray et Minicone ont fait réagir l'épifluorohydrine avec le 2-benzyltriéthylphosphonoacétate d'éthyle via la réaction de cyclopropanation de Wadsworth–Emmons (schéma n°35). Le 2-benzyltriéthylphosphonoacétate est déprotoné avec le *n*-butyllithium, puis l'ylure obtenu réagit avec l'épifluorohydrine afin d'obtenir le *trans*-fluorométhylcyclopropane de manière diastéréosélective et avec un rendement bon de 75%.⁵⁶

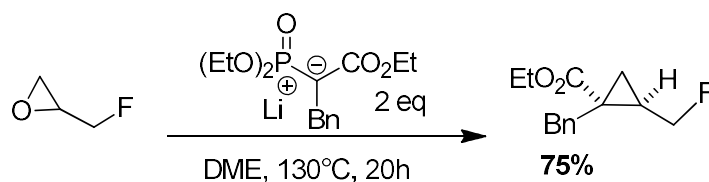


Schéma 35 : Cyclopropanation de Wadsworth-Emmons diastéréosélective de l'épifluorohydrine

III.5. Cyclopropanation via une réaction de fermeture de cycle initiée par une réaction de Michael

En 2019, Hanamoto et coll. ont utilisé le trifluorométhanesulfonate de (2-acétoxy-3-fluoropropyle)diphénylesulfonium précurseur du sel de vinyle sulfonium, actif pour une réaction de cyclopropanation, mais instable, avec différents composés de type méthylène activé (schéma n°36). Une base (le DBU) a été utilisée pour générer *in situ* le trifluorométhanesulfonate de (2-fluorométhylevinyle) diphénylesulfonium et réaliser la synthèse des fluorométhylcyclopropanes correspondants. Ces fluorométhylcyclopropanes ont

⁵⁶ Bray, C. D.; Minicone, F., *Chem. Commun.*, (2010), **46**, 5867–5869

été obtenus avec des rendements bons à excellents et des diastéréosélectivités faibles à excellentes. Le produit majoritaire était le produit *trans*.⁵⁷

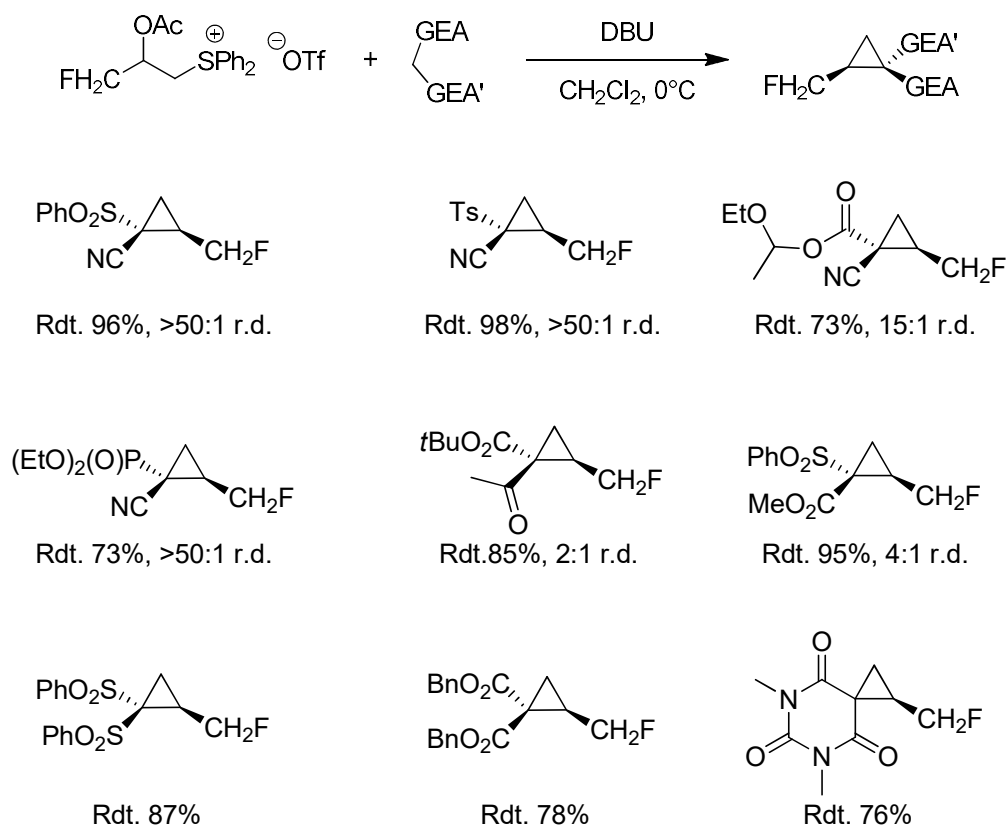


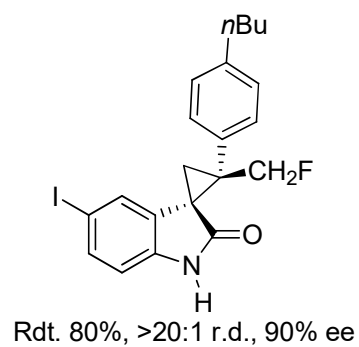
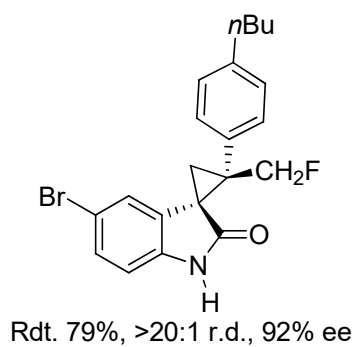
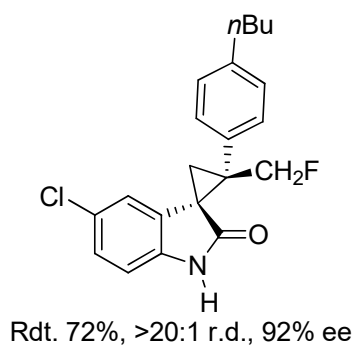
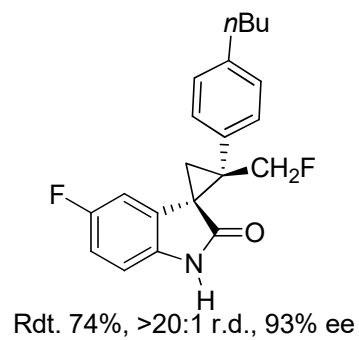
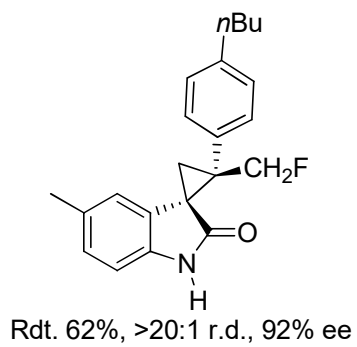
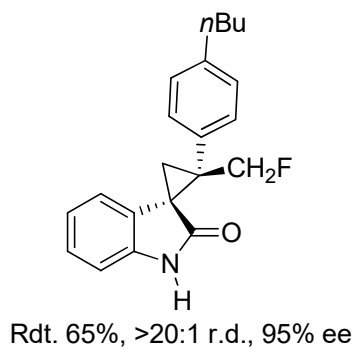
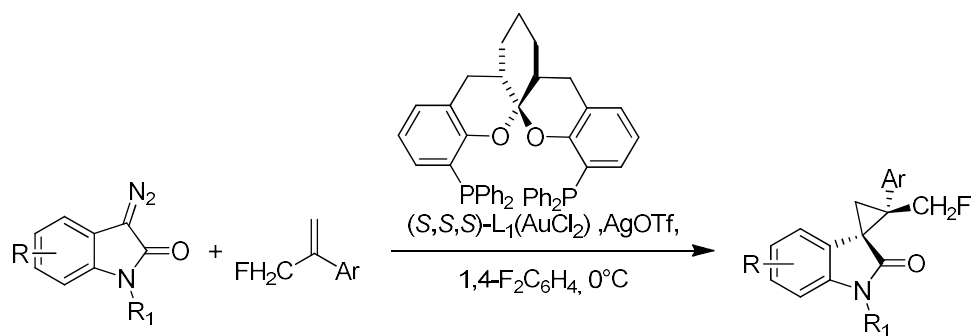
Schéma 36 : Synthèse de monofluorométhyle cyclopropanes à partir du trifluorométhanesulfonate de (2-acétoxy-3-fluoropropyle)diphénylesulfonium et de composés à méthylène activé

III.6. Cyclopropanation asymétrique par addition [2+1]

Pendant ma thèse, le groupe de Ma a publié en 2018 la première voie de synthèse catalytique énantiosélective de fluorométhylcyclopropanes (schéma n°37). Dans cette approche, ils réalisent la cyclopropanation de différents dérivés de type diazooxindoles en présence d'un complexe chiral d'or avec différents α -fluorométhyles styrènes. Les cyclopropanes correspondants ont été obtenus avec des rendements bons à excellents et des diastéréosélectivités et des énantiosélectivités excellentes.⁵⁸

⁵⁷ Fujiwara, Y.; Muta, R.; Sato, K.; Haramura, H.; Yamada, Y.; Hanamoto, T., *Synlett*, (2018), **29**, 2372–2376.

⁵⁸ Cao, Z.; Wang, W.; Liao, K.; Wang, X.; Zhou, J.; Ma, J., *Org. Chem. Front.* (2018), **5**, 2960-2968.



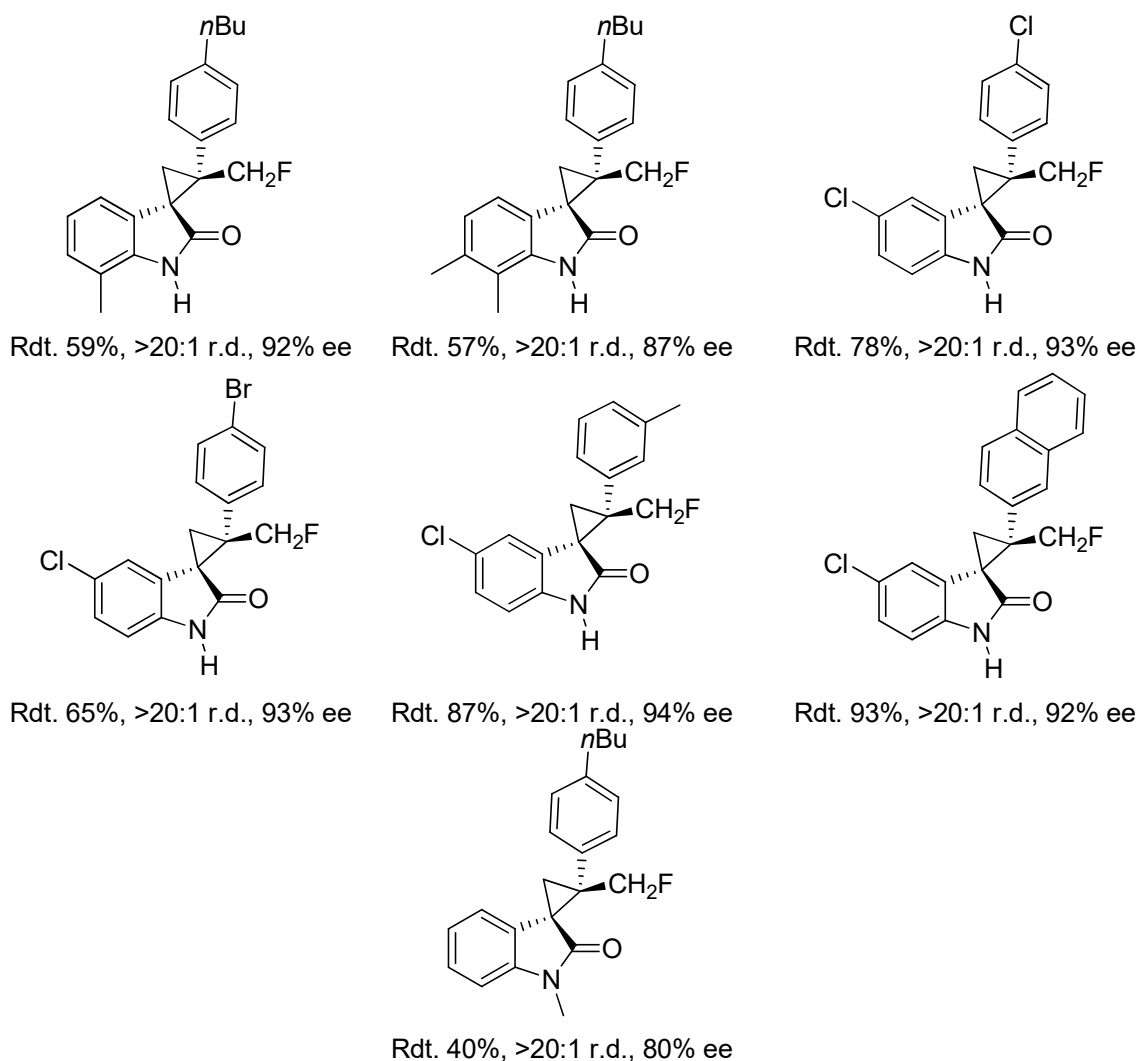


Schéma 37 : Synthèse énantiosélective de monofluorométhyle cyclopropanes à partir de diazooxindoles

Ils ont protégé un des spirocyclopropanes cibles synthétisé avec le chlorure de 4-nitrobenzènesulfonyl en milieu basique (schéma n°38). Le produit correspondant a été obtenu avec un bon rendement et sans érosion de la pureté optique du composé.

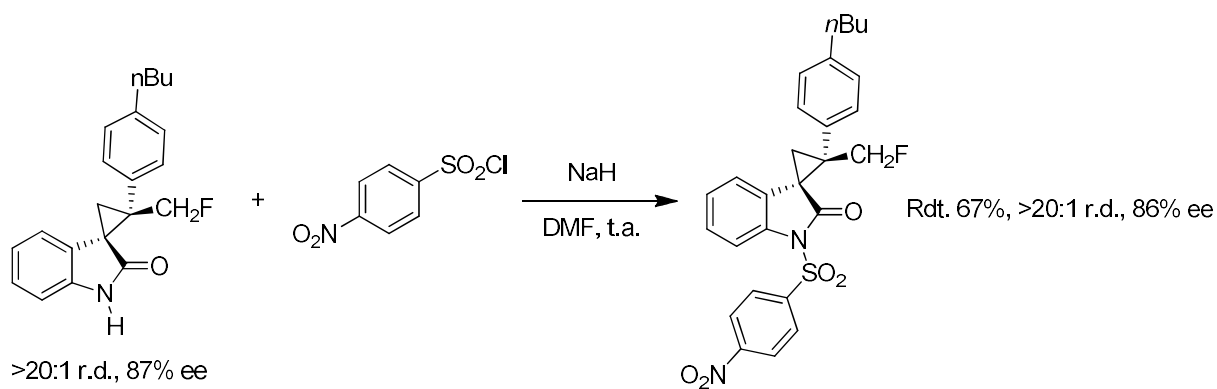


Schéma 38 : Addition de 4-nitrobenzènesulfonyl sur l'un des spirocyclopropanes

Ils ont aussi réalisé la cyclopropanation d'aryle diazoacétates de méthyle en présence d'un catalyseur chiral de rhodium avec différents styrènes α -fluorométhyles (schéma n°39). Les cyclopropanes correspondants ont été obtenus avec des rendements bons et des diastéréosélectivités et des énantiosélectivités excellentes.

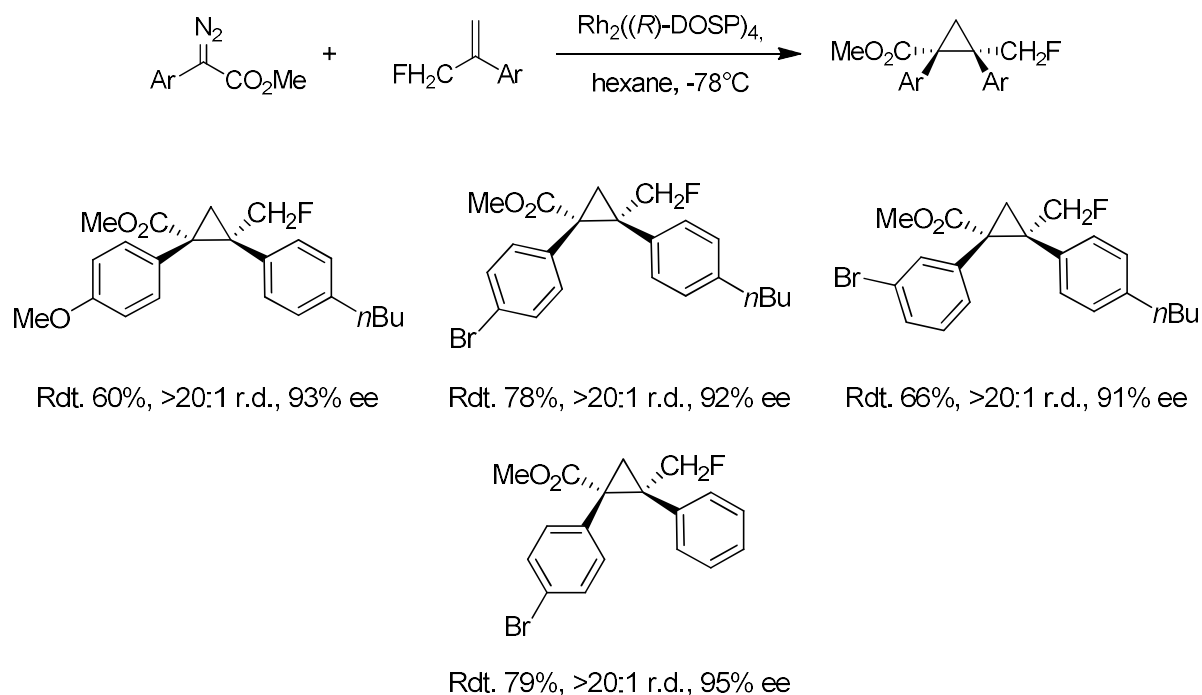


Schéma 39 : Synthèse énantiosélective de monofluorométhyle cyclopropanes à partir d'aryldiazoacétates de méthyle

IV Travaux effectués sur la synthèse des cyclopropanes monofluorés

IV.1. Synthèse asymétrique de cyclopropanes difluorométhylés et trifluorométhylés

Dans notre groupe de recherche, nous avons travaillé sur la synthèse asymétrique de cyclopropanes difluorométhylés⁵⁹ avant le début de mes travaux de doctorat. Notre équipe a réalisé la cyclopropanation catalysée au $\text{Rh}_2((\text{S})\text{-BTPCP})_4$ de différentes oléfines difluorométhylées avec deux classes de composés diazos (les α -aryle diazo acétates et les diazo cétones substitués en α par un groupement nitro ou un groupement ester) (schéma n°40). Une grande variété de cyclopropanes a été obtenue avec des rendements moyens à excellents et des diastéréosélectivités et des énantiosélectivités bonnes à excellentes. Ce

⁵⁹Bos, M.; Huang, W.-S.; Poisson, T.; Pannecoucke, X.; Charette, A. B.; Jubault P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2017), **56**, 13319-13323.

travail constitue, jusqu'à ce jour, la première synthèse catalytique énantiosélective générale de cyclopropanes difluorométhylés.

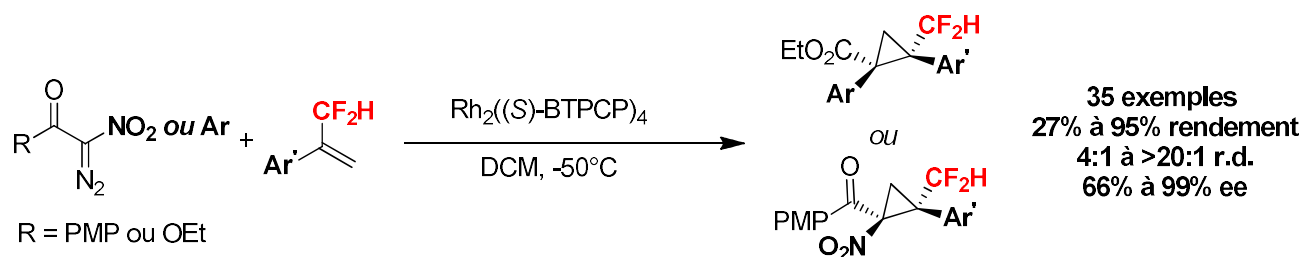


Schéma 40 : Cyclopropanation asymétrique catalytique d'oléfines difluorométhylées

Puis, notre groupe de recherche a travaillé sur la synthèse asymétrique de cyclopropanes trifluorométhylés⁶⁰ avec ma participation. On a réalisé la cyclopropanation catalysée au $\text{Rh}_2((S)\text{-BTPCP})_4$ de différentes oléfines trifluorométhylées avec deux classes de composés diazo (l' α -cyano diazoacétate d'éthyle et des α -aryldiazoacétates) (schéma n°41). Les cyclopropanes hautement fonctionnalisés correspondants sont obtenus avec des rendements moyens à excellents et des diastéréosélectivités et des énantiosélectivités modérées à excellentes. On a également réalisé différentes étapes de post fonctionnalisation de ces cyclopropanes chiraux sans diminution de l'excès énantiomérique.

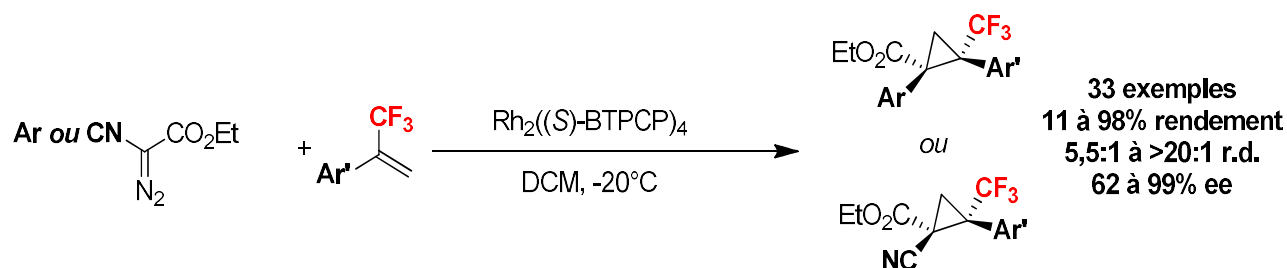


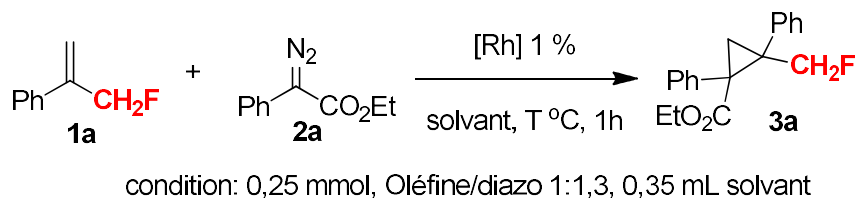
Schéma 41 : Cyclopropanation asymétrique catalytique d'oléfines trifluorométhylées

Nous avons donc souhaité étendre notre méthodologie à la synthèse de cyclopropanes monofluorométhylés puisque le nombre de voie d'accès à ce type de composés est faible et peu général et qu'au démarrage de mon travail de thèse, aucune méthode catalytique énantiosélective n'avait été reportée dans la littérature.

⁶⁰ Huang, W.-S.; Schlinquer, C.; Poisson, T.; Pannecocke, X.; Charette, A. B.; Jubault, P., *Chem. Eur. J.* (2018), **24**, 10339-10343.

IV.2. Optimisation de la synthèse des cyclopropanes monofluorométhylés

Notre projet de recherche a donc débuté avec l'étude d'une réaction modèle présentée dans le schéma ci-dessous :



entrée	catalyseur	T (°C)	Solvant	Conv%	r.d.	ee
1	Rh ₂ ((S)-TCPTTL) ₄	-50	DCM	96	8:1	7
2	Rh ₂ ((S)-MEPY) ₄	-50	DCM	0	-	-
3	Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄	-50	DCM	35	>20:1	82
4	Rh ₂ ((S)-DOSP) ₄	-50	DCM	98	>20:1	80
5	Rh ₂ ((S)-tert-PTTL) ₄	-50	DCM	99	>20:1	81
6	Rh ₂ ((S)-BTPCP) ₄	-50	DCM	99	>20:1	96
7	Rh ₂ ((S)-BTPCP) ₄	-50	toluène	75	>20:1	82
8	Rh ₂ ((S)-BTPCP) ₄	-50	THF	0	-	-
9	Rh ₂ ((S)-BTPCP) ₄	-20	DCM	99	>20:1	84

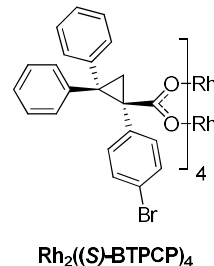
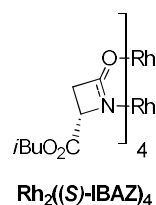
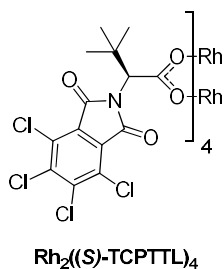
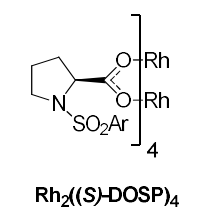
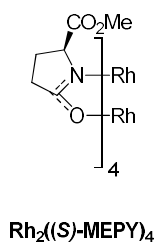
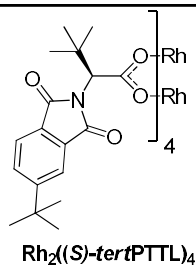
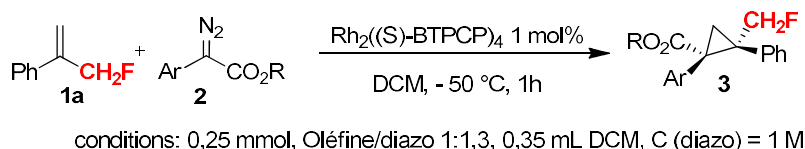


Tableau 6 : Optimisation de la réaction

Pour commencer, j'ai optimisé la réaction entre le phényle diazoacétate d'éthyle et l' α -fluorométhyle styrène afin d'obtenir le cyclopropane mono-fluorométhylé correspondant (tableau n°6). On démarre par la réaction avec 1 % de catalyseur chiral au rhodium dans du DCM à -50 °C. Le $\text{Rh}_2((S)\text{TCPTTL})_4$ est le premier catalyseur chiral testé (tableau n°6, entrée n°1). La réaction a donné une excellente conversion de 96 %, un ratio diastéréoisomérique moyen de 8:1 et un mauvais excès énantiomérique de 7 %. D'autres catalyseurs au rhodium ont ensuite été testés, le $\text{Rh}_2((S)\text{-MEPY})_4$ n'a pas été concluant pour cette réaction (tableau n°6, entrée n°2), alors que le $\text{Rh}_2((S)\text{-IBAZ})_4$ a donné le produit correspondant avec une conversion modérée de 35 %, un excellent ratio diastéréoisomérique et un bon excès énantiomérique de 82 % (tableau n°6, entrée n°3). L'utilisation de $\text{Rh}_2((S)\text{-DOSP})_4$ et $\text{Rh}_2((S)\text{-tert-PTTL})_4$ améliore de façon significative la conversion de la réaction à 98 % et 99 % respectivement, sans amélioration du ratio diastéréoisomérique et l'excès énantiomérique (tableau n°6, entrées n°4 et 5). Le $\text{Rh}_2((S)\text{-BTPCP})_4$ a prouvé être le catalyseur au rhodium chiral le plus efficace en donnant le produit désiré avec une excellente conversion de 99 % un seul diastéréoisomère avec un excellent excès énantiomérique de 96 % (tableau n°6, entrée n°6). L'utilisation d'autres solvants (toluène et THF) (tableau n°6, entrées n°7 et 8) n'a pas amélioré l'efficacité de la réaction, alors que l'augmentation de la température de -50 °C à -20 °C (tableau n°6, entrée n°9) a diminué l'excès énantiomérique de 96 % à 82 %. Ces conditions optimisées en rouge dans le tableau (tableau n°6, entrée n°6) sont utilisées afin de tester différents composés diazos et différents styrènes α -fluorométhylés.

V Etendue de la réaction

Suite à la mise au point des conditions optimales, nous avons réalisé l'étendue de la réaction (schéma n°42).



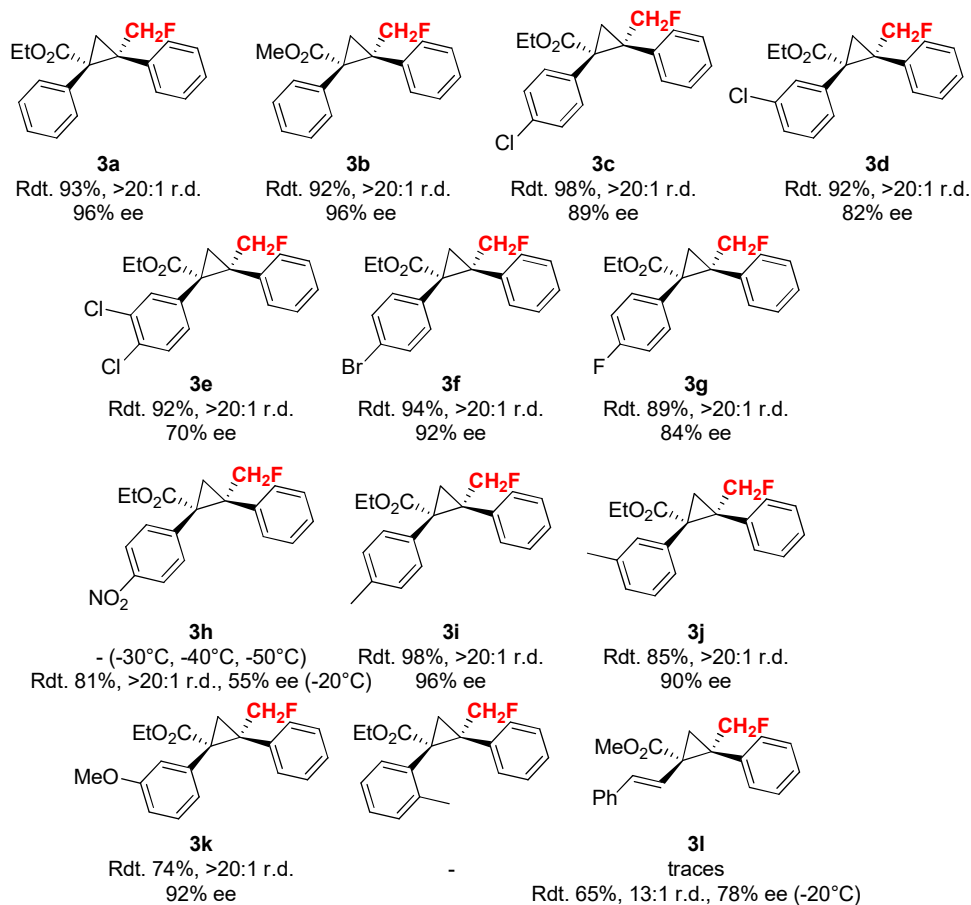


Schéma 42 : Etendue de la réaction avec des α -arylediazoacétates et le α -fluorométhyl styrène

Tout d'abord, on a fait réagir d'autres α -arylediazoacétates avec le α -fluorométhyl styrène **1a**. La réaction avec le α -phénylediazoacétate de méthyle **2b** donne le monofluorométhyle cyclopropane **3b** correspondant avec un bon rendement et d'excellent r.d. et ee. Des dérivés diazos comportant un ou deux atomes de chlore (4-chlorophénylediazoacétate d'éthyle **2c**, 3-chlorophénylediazoacétate d'éthyle **2d** et 3,4-dichlorophénylediazoacétate d'éthyle **2e**) ont été testés. Les cyclopropanes correspondants ont été isolés avec des excellents rendements sous la forme d'un seul diastéréoisomère bien que les excès énantiomériques soient plus faibles (89% pour le para-chloro **3c**, 82% pour le méta-chloro **3d** et 70% pour le composé dichloré **3e**). Le para-bromo et le para-fluoro-phényle diazoacétate d'éthyle **2f** et **2g** sont aussi des substrats appropriés et les cyclopropanes correspondants **3f** et **3g** ont été isolés avec des excellents rendements et ratio diastéréomérique. L'excès énantiomérique du cyclopropane en série para-bromo **3f** reste excellent (92%), alors que celui en série para-fluoro **3g** a été obtenu avec un excès énantiomérique plus faible (84%). La présence d'un groupement nitro en para sur le cycle benzylique a empêché la réaction de se faire à -50°C et une augmentation de

température à -20°C a été nécessaire pour obtenir le cyclopropane correspondant **3h** avec un rendement de 81%, un excellent ratio diastéréomérique (>20:1) et un excès énantiomérique modéré de 55%. Les α -aryles diazoacétates d'éthyle comportant un groupement méthyle en position para **2i** ou méta **2j**, ont conduit aux cyclopropanes monofluorés désirés **3i** et **3j** avec des excellents rendements, ratio diastéréomériques et excès énantiomériques. De même, le dérivé diazo comportant un groupement méthoxy en position méta sur le phényle **2k**, a donné le cyclopropane correspondant **3k** avec un bon rendement de 74%, un excellent ratio diastéréomérique (>20:1) et un excellent excès énantiomérique de 92%. Notez que la présence d'un groupement méthyle en ortho sur le phényle empêche la réaction. Finalement, l' α -styryle diazoacétate de méthyle **2l** a réagit à -20°C, car aucune réaction n'a lieu à des températures plus basses. Le cyclopropane correspondant **3l** a été isolé avec un bon rendement de 78%, un bon ratio diastéréomérique de 13:1 et un bon excès énantiomérique de 78%.

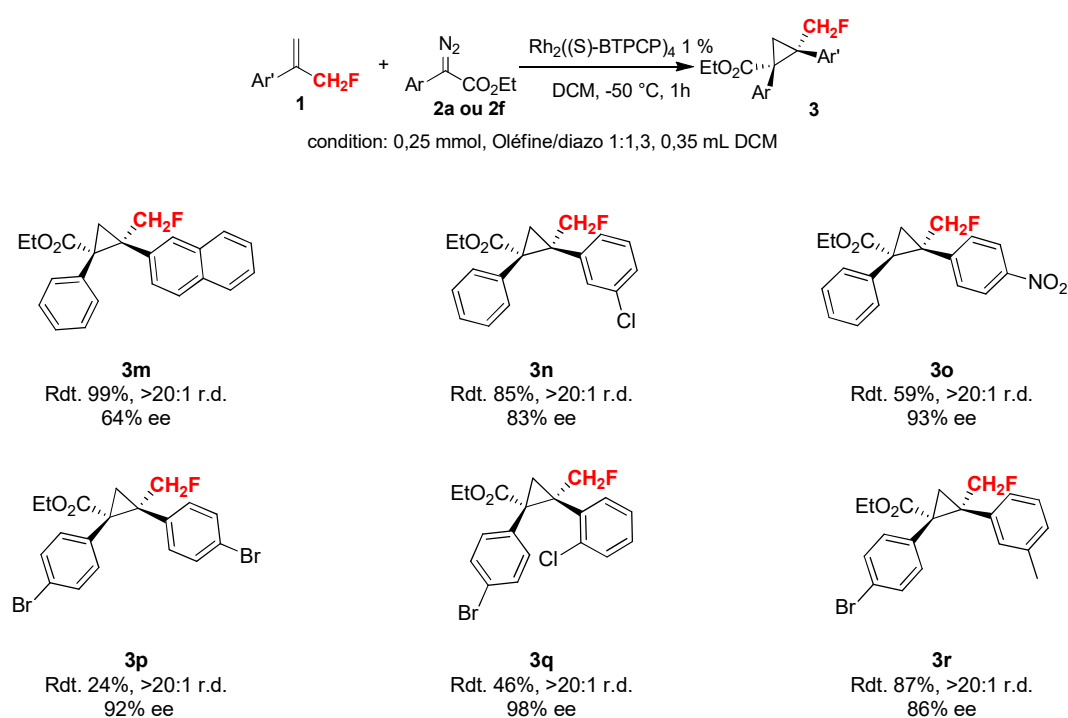


Schéma 43 : Etendue de la réaction avec des α -arylediazoacétates et les oléfines α -fluorométhylées

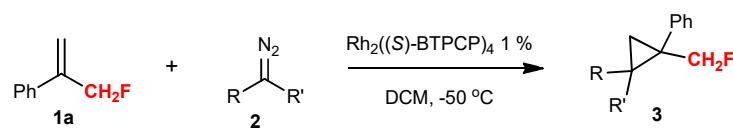
Puis, le α -phénylediazoacétate d'éthyle **2a** et le α -4-bromophénylediazoacétate d'éthyle **2f** ont été mis en réaction avec d'autres oléfines α -monofluorométhylées (schéma n°43). La réaction entre le phényle diazoacétate d'éthyle **2a** et le dérivé oléfinique 2-naphthyle **1b** conduit au le cyclopropane correspondant **3m** avec un rendement quantitatif, un excellent ratio diastéréomérique mais un excès énantiomérique modéré de 64%. Les styrènes substitués

en position méta par un atome de chlore **1c** ou un groupement nitro **1d** ont été mis en réaction avec le phényle diazoacétate d'éthyle **2a**. Les cyclopropanes correspondants **3n** et **3o** sont obtenus avec des rendements modérés à excellents, des excellents ratios diastéréomériques et des bons à excellents excès énantiomériques. La réaction entre le para-bromo phénylediazoacétate d'éthyle **2f** et des oléfines substituées par un halogène (brome ou chlore) en position para **1e** ou ortho **1f** permet d'obtenir les cyclopropanes correspondants **3p** et **3q** avec des excellents ratios diastéréomérique et excès énantiomérique bien que les rendements soient faibles à modérés. La présence d'un groupement méthyle en position méta sur le phényle du dérivé de l'oléfine **1g** permet en réagissant avec le para-bromophénylediazoacétate d'éthyle d'obtenir le cyclopropane correspondant **3r** avec un excellent rendement, un excellent ratio diastéréomérique et un excès énantiomérique légèrement plus faible.

Enfin nous avons envisagé de faire réagir l' α -fluorométhylstyrène **1a** avec d'autres classes de composés diazo comme par des exemples des diazo di-accepteurs ou des diazo mono-accepteur (Schéma n°44)

La réaction avec le α -cyanodiazoacétate d'éthyle a été réalisée à -20°C , car aucune réaction se passe à des températures plus basses. On obtient le cyclopropane correspondant **3s** avec un bon rendement, mais aucune diastéréosélectivité et des excès énantiomériques faibles.

A la même température, le remplacement du groupement éthyle par un groupement *tert*-butyle a permis d'obtenir le cyclopropane correspondant **3t** avec un rendement faible, une diastéréosélectivité très faible et un excès énantiomérique moyen à bon (86% et 66% respectivement). La réaction avec le α -nitro diazocétone a permis d'obtenir le cyclopropane correspondant **3u** avec un rendement modéré, un ratio diastéréomérique moyen et un excès énantiomérique faible. Le diazoacétate d'éthyle et le α -nitrodiazoacétate d'éthyle ont permis d'obtenir seulement des traces des cyclopropanes correspondants. Le 2-diazomalonate de diéthyle, l' α -ester diazocétone et le α -phénylediazophosphonate n'ont pas permis d'obtenir le cyclopropane correspondant avec le rhodium pivalate qui est un catalyseur achiral. Pour ces derniers, la version racémique n'ayant pas conduit au cyclopropane souhaité, la version chirale n'a pas été envisagée.



condition: 0.25 mmol, Olefin/diazo 1:1.3, 0.35 mL DCM

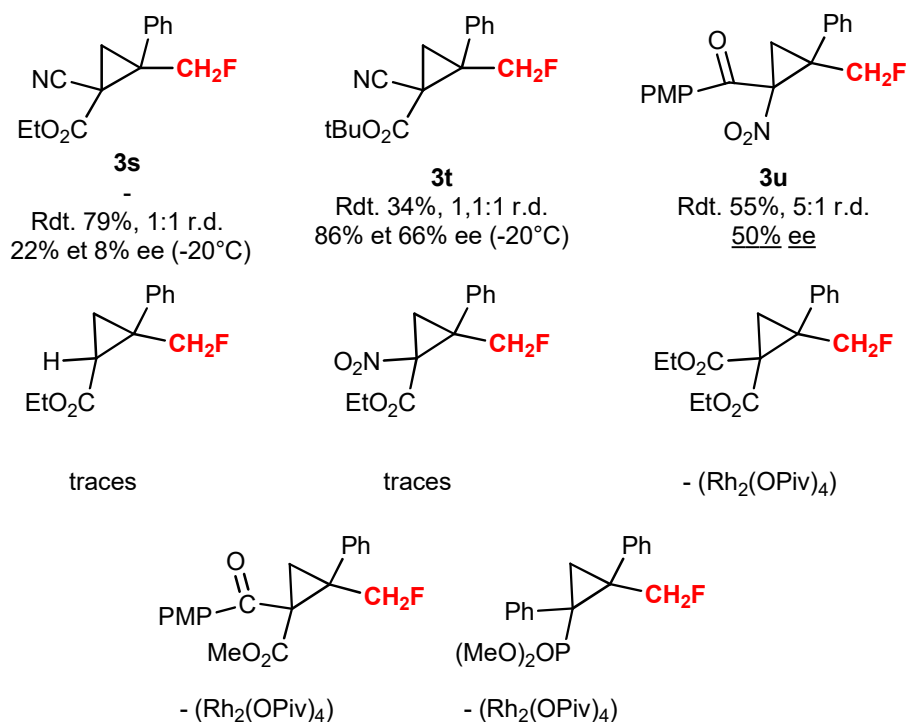


Schéma 44 : Etendue de la réaction avec des diazos di-accepteurs et le α -fluorométhylestyrene

Des mono cristaux ont été obtenus à partir du cyclopropane fluorométhylé **3d** (CCDC 1868058). L'analyse cristallographique aux rayons X a permis de déterminer avec certitude la configuration relative et absolue (1*S*, 2*R*) de ce cyclopropane **3d** (schéma n°45).

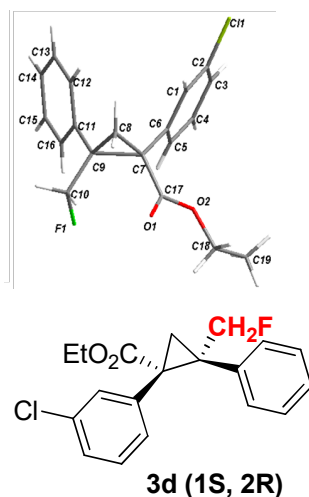


Schéma 45 : Analyse aux rayons X de **3d** et configuration absolue

Cette configuration absolue est la même que celle trouvée pour les difluorométhyle cyclopropanes et les trifluorométhyle cyclopropanes synthétisés par Weisheng Huang lors de son doctorat au sein de notre équipe. Par conséquent, le mécanisme de cette réaction est le même que pour les autres cyclopropanes synthétisés.

VI Extension de la réaction de cyclopropanation à d'autres oléfines monohalogénées et fonctionnalisation

La réaction a été étendue aux styrènes α -chlorométhylés et aux α -bromométhylés dans des conditions similaires de réaction (schéma n°46). Etonnamment, la réaction de cyclopropanation catalytique énantiosélective avec ces substrats n'a pas encore été reportée malgré la haute utilité synthétique de ce type de substrats pour la conception de molécules plus complexes.

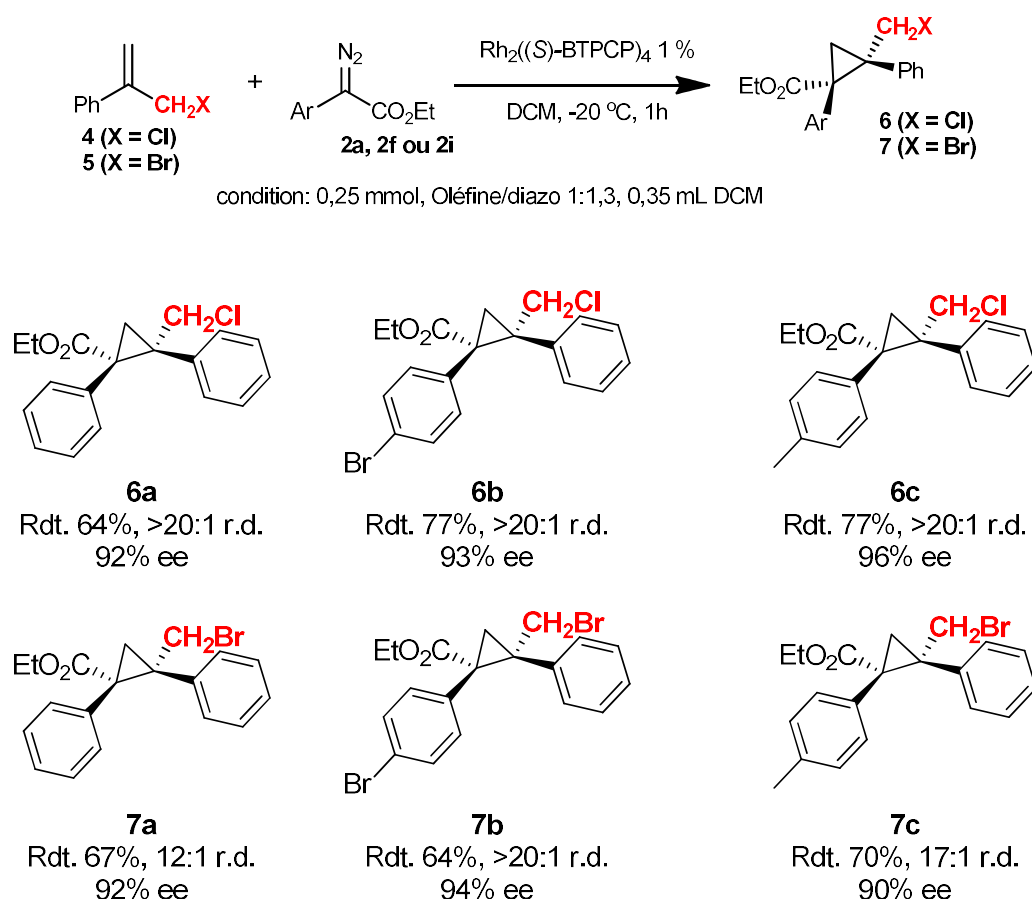


Schéma 46 : Etendue de la réaction avec des α -aryldiazoacétates et les styrènes α -chlorométhylés ou α -bromométhylés

Ainsi, pour fournir le premier accès à ces briques moléculaires chirales polyvalentes, fonctionnalisées contenant l'unité cyclopropane, on a exploré la réactivité de ces oléfines envers les dérivés diazos donneur-accepteur. Après une légère optimisation de la réaction avec le α -chlorométhyle styrène et le α -bromométhyle styrène, on a observé que les réactions étaient inefficaces à -50°C alors qu'une augmentation de la température de réaction à -20°C a été nécessaire pour obtenir des bons rendements, de très bons ratios diastéréomérique et excès énantiomérique. D'abord, le α -chlorométhyle styrène **4** a réagi avec le phényle **2a**, le para-bromo **2f** et le para-méthyle diazoacétates d'éthyle **2i**. Les cyclopropanes correspondants **6a**, **6b** et **6c** sont isolés avec des rendements modérés de 64% à 77% sous la forme d'un seul diastéréoisomère et des excellents excès énantiomérique de 92% à 96%. De même, le α -bromométhyle styrène **5** en réagissant avec les mêmes α -arylediazoacétates d'éthyle que le α -chlorométhyle styrène a permis d'obtenir les cyclopropanes correspondants **7a**, **7b** et **7c** avec des rendements et ratios diastéréomériques plus faibles tandis que des excellents excès énantiomériques de 90% à 94% sont maintenus.

Finalement, afin de mettre en valeur l'utilité synthétique des ces mono-bromométhyle cyclopropanes chiraux, on a effectué des manipulations de groupement fonctionnel (schéma n°47). On a développé l'accès aux γ -lactames et γ -lactones chiraux portant un cycle cyclopropane. Tout d'abord, les phényle et para-méthyle cyclopropanes chiraux **7a** et **7c** ont été convertis dans les azotures correspondants après une réaction avec l'azoture de sodium. On a ensuite effectué une réduction de Staudinger suivie par une protection d'amine par le dicarbonate de di-*tert*-butyle, ce qui a permis la formation des γ -lactames **8** et **9** correspondants avec des excellents rendements sur trois étapes de 72% et de 78%. Il est important de mentionner que la pureté optique du produit de départ n'a pas été altérée durant la séquence de réaction et donc que les excès énantiomériques des γ -lactames chiraux sont excellents, respectivement de 90% et de 95%. Par la suite, le para-méthyle mono-bromométhyle cyclopropane **7c** a été converti dans le γ -lactone correspondant **10** en deux étapes avec une seule purification finale. L'hydrolyse de l'ester éthylique en présence de soude dans l'éthanol a été suivie par une formation de la lactone en présence de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide, ce qui a permis d'obtenir la lactone correspondante avec un excellent rendement de 95% sans modification de l'excès énantiomérique de 91% lors de la réaction.

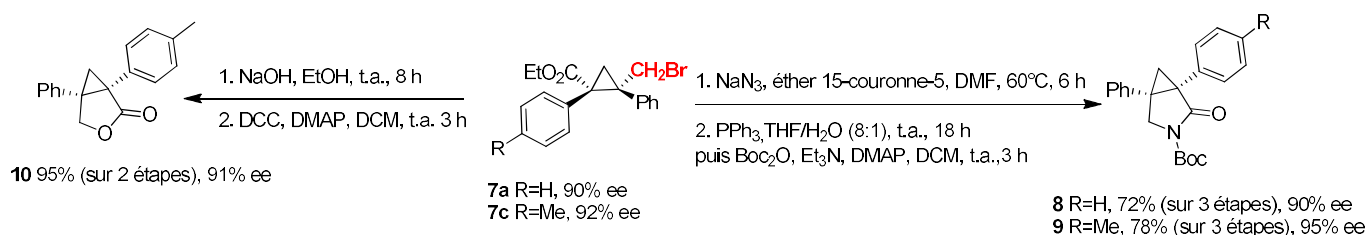


Schéma 47 : Synthèse de lactone et de lactame à partir de mono-bromométhyle cyclopropanes

Enfin, nous avons poursuivi ce travail de fonctionnalisation avec une autre étudiante en thèse Ling Chen en mettant en réaction les cyclopropanes chiraux monobromés avec de nombreux nucléophiles. Pour chacune de ces réactions, nous avons observé le maintien de l'intégrité optique de chaque cyclopropane chiral.⁶¹

VII Conclusion

Nous avons développé une méthode d'accès énantiosélective catalytique de cyclopropanes fluorométhylés utilisant le $\text{Rh}_2((S)\text{-BTPCP})_4$ comme catalyseur. Les résultats ont été bien meilleurs avec les diazos donneurs-accepteurs qu'avec les diazos diaccepteurs.

Nous avons utilisé le même système catalytique asymétrique pour produire des cyclopropanes bromométhylés et des cyclopropanes chlorométhylés. Les résultats ont été concluants pour les deux types.

Pour finir, à partir des cyclopropanes bromométhylés chiraux synthétisés précédemment, nous sommes parvenus à synthétiser des γ -lactames et γ -lactones chiraux avec de bons rendements et des excès énantiomériques élevés.

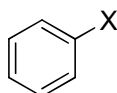
⁶¹ Schlinquer, C.; Huang, W.-S.; Chen, L.; Poisson, T.; Pannecoucke, X.; Charette, A. B.; Jubault, P., *Org. Biomol. Chem.*, (2019), **17**, 472-476.

Partie 2 : Préparation de 2-trifluorométhylacrylates

I Intérêts du groupe trifluorométhylé en chimie organique

Le groupement trifluorométhyle a un rayon de Van der Waals de 2,7 Å et un volume de Van der Waals de 42,6 Å³ qui est plus de deux fois le volume du groupement méthyle. Néanmoins, cette taille est encore suffisamment basse pour permettre son incorporation dans une molécule organique.

Une augmentation de la lipophilie et donc une diminution concomitante de l'hydrophilie est d'une molécule aromatique généralement observée avec la substitution d'un groupement méthyle par un groupement trifluorométhyle. En effet, ce type de substitution entraîne une augmentation à la fois du paramètre de Hansch (indiquant le caractère hydrophobe d'un groupement chimique) et de l'effet inductif attracteur (tableau n°7).⁶²



X	π (paramètre de Hansch)	σ (effet inductif)
CH ₃	0,56	0,04
CF ₃	0,88	0,42
OCH ₃	-0,02	0,29
OCF ₃	1,04	0,39
SO ₂ CH ₃	-1,63	0,48
SO ₂ CF ₃	0,55	0,73

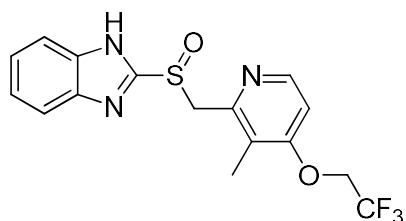
Tableau 7 : Paramètre de Hansch et effet inductif de différents substituants sur le benzène

L'introduction d'un groupement trifluorométhyle au sein d'une molécule, en raison de son fort effet inductif électro-attracteur découlant de l'électronégativité du fluor, va modifier le pK_a des fonctions chimiques proches.⁵ A titre d'exemple, le pK_a de l'acide acétique est de 4,76 alors que celui de l'acide trifluoroacétique est de 0,23. Cette modification de la valeur de pK_a va fortement influencer les propriétés chimiques et pharmacocinétiques d'un agent

⁶² Smart, B. E., *J. Fluorine Chem.*, (2001), **109**, 3-11.

pharmaceutique trifluorométhylé. Elle peut également impacter la biodisponibilité de la molécule-cible en affectant les propriétés liées au transport et à l'absorption du médicament.

Le groupement trifluorométhyle a été introduit dans la structure de nombreux composés d'intérêt pharmaceutique ou agrochimique.⁵ Par exemple, le Takepron (Takeda) utilisé comme anti-ulcéran et faisant partie du top 200 des ventes de produits pharmaceutiques aux Etats-Unis, contient un groupement trifluorométhyle (schéma n°48).



Lansoprazole (Takepron)

Schéma 48 : Exemple de produit pharmaceutique trifluorométhylé

II Trifluorométhylalcènes

II.1. Trifluorométhylalcènes : des molécules d'intérêt

Dus aux propriétés uniques du groupement trifluorométhyle et à l'impact sur les propriétés physiques et chimiques des composés fluorés organiques, tels que l'hydrophobicité, l'acidité, l'encombrement stérique, etc. les alcènes substitués par un groupement trifluorométhyle jouent des rôles importants dans les domaines pharmaceutiques, agrochimiques⁶³ et dans les sciences des matériaux (polymères, cristaux liquides...).⁶⁴ En particulier, le motif trifluorométhylalcène peut être considéré comme un isostère de la liaison peptidique, en raison de la longueur de liaison et du moment dipolaire similaires entre la liaison peptidique et la double liaison trifluorométhylée (schéma n°49).⁶⁵

⁶³ a) Ma, J.; Yi, W.; Lu, G.; Cai, C., *Adv. Synth. Catal.*, (2015), **357**, 3447-3452. b) Hafner, A.; Brase, S., *Adv. Synth. Catal.*, (2011), **353**, 3044-3048. c) Lu, H.-J.; Silverman, R. B., *J. Med. Chem.*, (2006), **49**, 7404-7412. d) Monostory, K.; Jemnitz, K.; Vereczkey, L.; Czira, G., *Drug Meta. Dispos.*, (1997), **25**, 1370-1378.

⁶⁴ a) Skelton, G. W.; Jones, J. C.; Kelly, S. M.; Minter, V.; Tuffin, R. P., *Liq. Cryst.*, (2001), **28**, 749-759. b) Banerjee, S.; Ladmiral, V.; Totéa, C.; Améduri, B., *Eur. Pol. J.*, (2018), **104**, 164-169. c) Banerjee, S.; Guerre, M.; Améduri, B.; Ladmiral, V., *Polym. Chem.*, (2018), **9**, 3511-3521.

⁶⁵ a) Xiao, J.; Weisblum, B.; Wipf, P., *J. Am. Chem. Soc.*, (2005), **127**, 5742-5743. b) Inokuchi, E.; Narumi, T.; Niida, A.; Kobayashi, K.; Tomita, K.; Oishi, S.; Ohno, H.; Fujii, N., *J. Org. Chem.*, (2008), **73**, 3942-3945.

Longueurs de liaison (en Å)

Moments dipolaires



Schéma 169 : Caractéristiques structurales d'un amide et d'un trifluorométhylalcène

Concernant le domaine de l'agrochimie, nous pouvons citer par exemple la Cyhalothrine (dérivé trifluorométhylé de la pyrèthrine qui est un produit naturel) qui est un insecticide plus actif et moins cher que la pyrèthrine (schéma n°50).

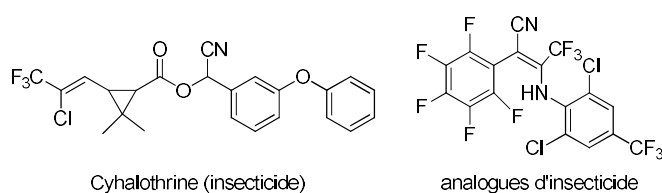


Schéma 170 : Exemples d'insecticides avec un trifluorométhylalcène

Concernant le domaine pharmaceutique, nous pouvons citer par exemple le Panomifène, un produit anticancéreux non commercialisé. C'est un analogue trifluorométhylé du tamoxifène, un anticancéreux commercialisé sous le nom Nolvadex (schéma n°51).^{63d}

L'acide (1*R*,4*S*)-4-amino-3-trifluorométhylcyclopent-2-ènedicarboxylique est un analogue trifluorométhylé et cyclique du Vigabatrine qui est un médicament antiépileptique. C'est un inhibiteur de l'acide γ -aminobutyrique aminotransférase.^{63c}

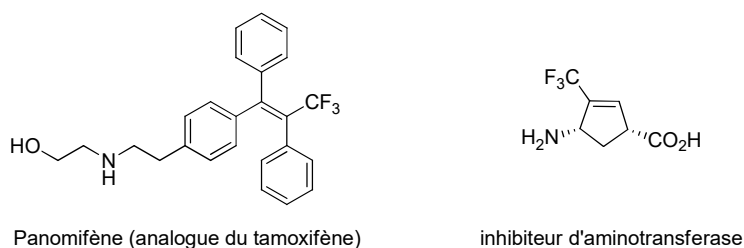


Schéma 51 : Exemples de produits pharmaceutiques avec un trifluorométhylalcène

Il existe de nombreux autres composés comportant un trifluorométhylalcène présentant des propriétés biologiques (schéma n°52).

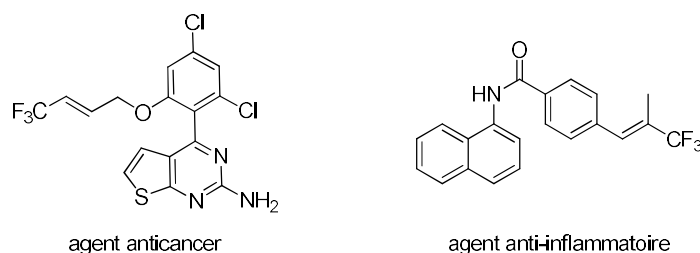


Schéma 52 : Autres exemples de produits pharmaceutiques avec un trifluorométhylalcène

II.2. Principales synthèses des trifluorométhylalcènes

Etant donné le rôle unique du groupement trifluorométhyle sur les propriétés physiques et chimiques des composés organiques présentent un potentiel intéressant pour des applications en pharmacie, agrochimie et/ou science des matériaux.^{63d, 64} Etant donné leur importance, diverses méthodologies ont été développées pour construire les trifluorométhylalcènes. Ces stratégies sont résumées ci-dessous : a) formation de la double liaison C=C à partir de composés carbonylés, b) trifluorométhylation d'alcènes ou d'alcynes et c) modification de trifluorométhylalcènes simples par réaction de couplage catalysée par des métaux de transition.

Etant donné que les synthèses de CF₃-alcènes et CF₃-acrylates concernent la thèse de Pan Xiao (partie entièrement détaillée dans sa thèse), et que j'ai pour ma part contribué à leurs synthèses via la catalyse, nous ne nous intéresserons dans ce paragraphe qu'à certaines modifications par réactions de couplage catalysées par des métaux de transition afin de bien situer l'enjeu de notre travail.

II.2.a. Réaction de Suzuki-Miyaura

Les réactions de Suzuki-Miyaura sont réalisées soit à partir d'acides boroniques vinyliques trifluorométhylés et d'halogénures aromatiques, soit à partir d'halogénures vinyliques trifluorométhylés et d'acides boroniques aromatiques ou hétéroaromatiques.

En 2001, le groupe de Jiang a décrit la réaction de couplage pallado-catalysée entre des halogénures (hétéro)aromatiques et l'acide α -(trifluorométhyl)éthényle boronique (schéma

n°53).⁶⁶ Plusieurs α -trifluorométhylstyènes ont été synthétisés avec des rendements de bons à excellents.

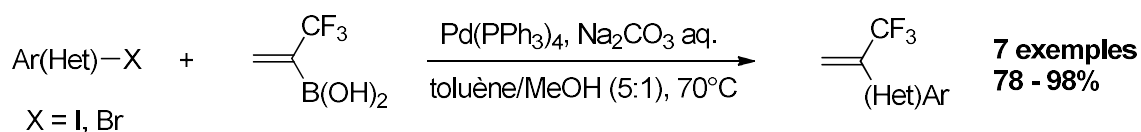


Schéma 53 : Réaction de Suzuki-Miyaura pour la synthèse de trifluorométhylalcènes

En 2004, le groupe de Lu a rapporté la double-réaction de couplage de Suzuki-Miyaura entre des acides boroniques hétéro(aromatiques) et les 2-trifluorométhyl-1,1-dibromoalcènes sous catalyse au palladium (schéma n°54).⁶⁷ Plusieurs trifluorométhylalcènes tétrasubstitués ont été obtenus avec des rendements de bons à excellents.

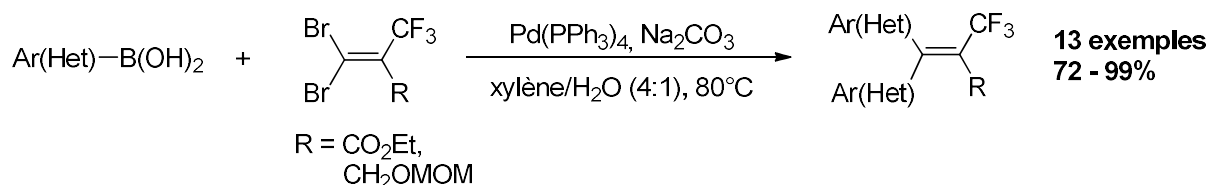


Schéma 54 : Double-réaction de Suzuki-Miyaura pour la synthèse de trifluorométhylalcènes

II.2.b. Réaction de Kumada

En 2009, le groupe de Yamakawa a utilisé la réaction pallado-catalysée de Kumada pour synthétiser les α -(trifluorométhyl)styènes à partir des réactifs de Grignard et du 2-bromo-3,3,3-trifluoropropène (schéma n°55).⁶⁸ Des rendements faibles à excellents ont été obtenus.

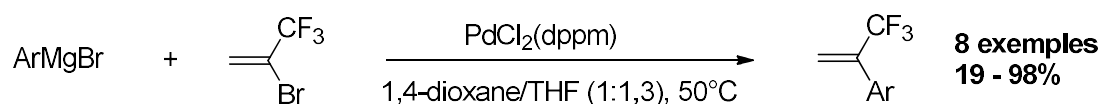


Schéma 55 : Réaction de Kumada pour la synthèse de trifluorométhylalcènes

⁶⁶ Jiang, B.; Wang, Q.-F.; Yang, C.-G.; Xu, M., *Tetrahedron Lett.*, (2001), **42**, 4083–4085.

⁶⁷ Li, Y.-H.; Zhao, X.-M.; Lu, L., *J. Fluorine Chem.*, (2004), **125**, 1821–1824.

⁶⁸ a) Kobayashi, O.; Uraguchi, D.; Yamakawa, T., *J. Mol. Catal. A Chem.*, (2009), **302**, 7–10. b) Kobayashi, O.; Uraguchi, D.; Yamakawa, T., *J. Fluorine Chem.*, (2009), **130**, 591–594.

II.2.c. Réaction de Hiyama

En 2012, le groupe d'Ando a réalisé la synthèse de β -(trifluorométhyl)styrènes par réaction de couplage de Hiyama catalysée au palladium, entre des iodures aromatiques et le (*E*)-triméthyl-(3,3,3-trifluoroprop-1-ènyl)silane (schéma n°56).⁶⁹ Les produits désirés ont été obtenus avec des rendements acceptables à bons ; seuls les produits de configuration *E* ont été obtenus en fin de réaction.

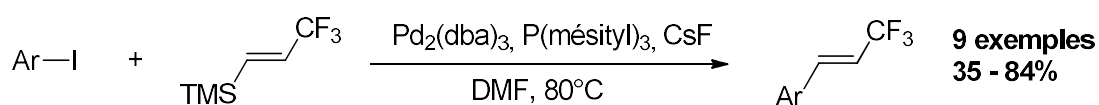


Schéma 56 : Réaction de Hiyama pour la synthèse de (*E*)-trifluorométhylalcènes

II.2.d. Réaction de Mizoroki-Heck

En 2006 et en 2009, le groupe de Konno a décrit des réactions de Mizoroki-Heck catalysées au palladium entre des sels de diazoniums aromatiques et des cétones insaturées trifluorométhylées (Schéma n°57).⁷⁰ Beaucoup de cétones trifluorométhylées ont été synthétisées jusqu'à 90% de rendement avec des sélectivités *E/Z* de faibles à excellentes.

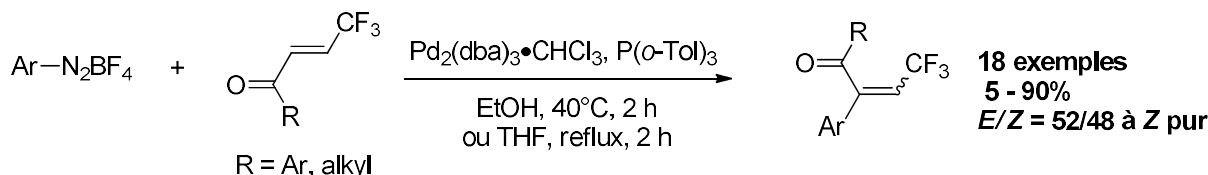


Schéma 57 : Réaction de Heck des (*E*)-trifluorométhylalcènes substitués par des groupements électroattracteurs avec des sels d'aryles diazonium

En 2015, le groupe de Lu et de Liu a développé une réaction de Mizoroki-Heck oxydative catalysée par le palladium entre des acides boroniques aromatiques et le 2,3,3,3-tétrafluoroprop-1-ène (Schéma n°58).⁷¹ Une large gamme de β -fluoro- β -trifluorométhylstyrènes a été synthétisée avec des rendements de modérés à bons mais et des excellentes stéréosélectivités (jusqu'à des ratios *E/Z* de 1/99).

⁶⁹ Omote, M.; Tanaka, M.; Ikeda, A.; Nomura, S.; Tarui, A.; Sato, K.; Ando, A., *Org. Lett.*, (2012), **14**, 2286–2289.

⁷⁰ a) Konno, T.; Yamada, S.; Tani, A.; Miyabe, T.; Ishihara, T., *Synlett*, (2006), 3025–3028. b) Konno, T.; Yamada, S.; Tani, A.; Nishida, M.; Miyabe, T.; Ishihara, T., *J. Fluorine Chem.*, (2009), **130**, 913–921.

⁷¹ Li, Y.; Tu, D.-H.; Gu, Y.-J.; Wang, B.; Wang, Y.-Y.; Liu, Z.-T.; Liu, Z.-W.; Lu, J., *Eur. J. Org. Chem.*, (2015), 4340–4343.

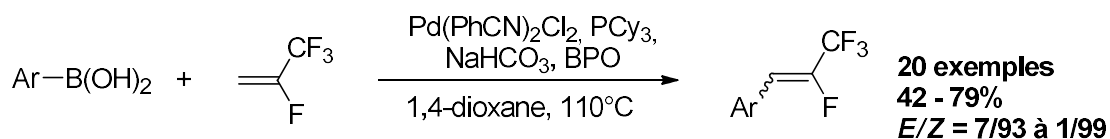


Schéma 58 : Réaction de Mizoroki-Heck oxydative du 2,3,3,3-tétra-fluoroprop-1-ène avec des acides boroniques aromatiques

Des réactions de C-H fonctionnalisation ont également été décrites, mais celles-ci étant présentes dans la thèse de Pan Xiao, elles ne seront pas décrites ici.

III. α -Trifluorométhylacrylates

Parmi la variété d'alcènes trifluorométhylés, les α -trifluorométhylacrylates sont des blocs de construction importants qui peuvent être utilisés pour la synthèse d'isostères de peptide,⁷² de nucléosides trifluorométhylés⁷³ et d'analogue d'une grande diversité de produits naturels.⁷⁴ Malgré le grand intérêt de ce type de produits, les méthodes de synthèse restent à l'heure actuelle assez limitées.

III.1 Réaction d'estérification d'acide trifluorométhylacrylique

En 1986, Suzuki *et al.* ont fait réagir l'acide α -trifluorométhylacrylique avec un équivalent de diazométhane. Ils ont obtenu l' α -trifluorométhylacrylate de méthyle avec un bon rendement de 76% (schéma n°59).

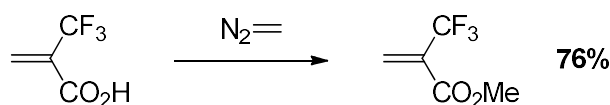


Schéma 59 : Réaction d'estérification d'acide trifluorométhylacrylique

⁷² a) Wipf, P.; Henninger, T. C.; Geib, S. J., *J. Org. Chem.*, (1998), **63**, 6088-6089. b) Xiao, J.; Weisblum, B.; Wipf, P., *J. Am. Chem. Soc.*, (2005), **127**, 5742-5743. c) Kobayashi, K.; Narumi, T.; Oishi, S.; Ohno, H.; Fujii, N., *J. Org. Chem.*, (2008), **73**, 3942-3945.

⁷³ Zhang, X.; Qing, F.-L.; Yu, Y., *J. Org. Chem.*, (2000), **65**, 7075-7082.

⁷⁴ Troelsen, N. S.; Shanina, E.; Gonzalez-Romero, D.; Dankov, D.; Jensen, I. S. A.; Sniady, K. J.; Nami, F.; Zhang, H.; Rademacher, C.; Cuenda, A.; Gotfredsen, C. H.; Clausen, M. H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2020), **59**, 2204-2210.

Puis, ils ont préparé stéréospécifiquement différents dérivés de 1-pyrazoline de configuration *trans* ou *cis* à partir d' α -trifluorométhylacrylates de configuration *E* ou *Z* et d'un autre équivalent de diazométhane via une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire (schéma n°60).

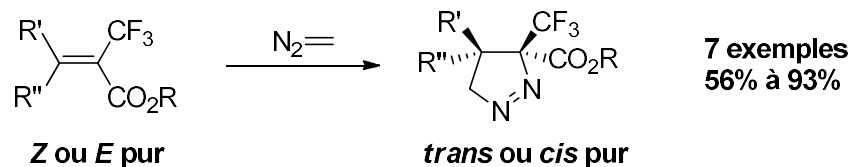


Schéma 18 : Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire des α -trifluorométhylacrylates

Ils ont étudié la décomposition thermique et photochimique de ces dérivés de 1-pyrazoline obtenus dans différents solvants (schéma n°61). Trois produits peuvent être obtenus :

- Un cyclopropane de même configuration que le produit de départ, obtenu par une contraction de cycle et par une élimination de diazote.
- Deux α -trifluorométhylacrylates *Z* ou *E* obtenus par réarrangement d'un groupement méthylène.⁷⁵

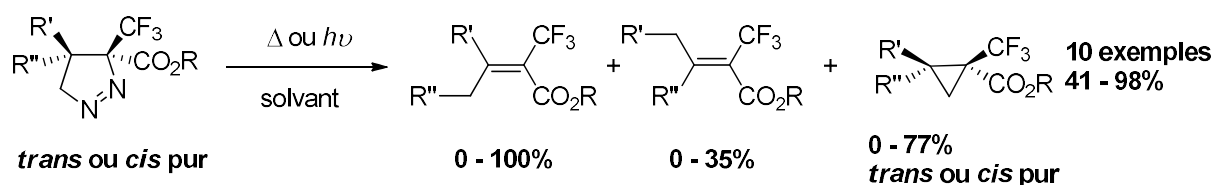


Schéma 619 : Décomposition thermique ou photochimique des 1-pyrazolines

III.2. Réaction de formation de double liaison

En 1991, Allmendinger et Lang ont décrit la première réaction générale de synthèse d' α -trifluorométhylacrylates en utilisant la réaction de Reformatsky suivie d'une élimination (schéma n°62). En faisant réagir le 2,2-dichloro-3,3,3-trifluoropropanoate de méthyle avec différents aldéhydes en présence de poudre de zinc, de chlorure de cuivre (I) et d'anhydride acétique ou trifluoroacétique pour faciliter l'élimination réductrice, ils obtiennent les acrylates correspondant avec des rendements de faibles à excellents, mais avec de faibles diastéréosélectivités.⁷⁶

⁷⁵ Fuchikami, T.; Shibata, Y.; Suzuki, Y., *Tetrahedron Lett.*, (1986), **27**, 3173-3176.

⁷⁶ Allmendinger, T.; Lang, R. W., *Tetrahedron Lett.*, (1991), **32**, 339-340.

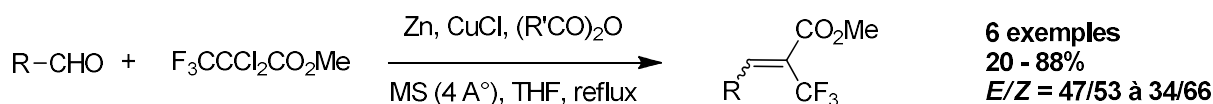


Schéma 20 : Réaction de Reformatsky pour la synthèse des α -trifluorométhylacrylates

Puis, en 2000 Volle et Schlosser ont utilisé la réaction de Wittig pour synthétiser un α -trifluorométhylacrylate particulier avec le 3,3,3-trifluoropyruvate de méthyle comme réactif fluoré, le bromure de (methoxyméthyle)triphenylphosphonium et le *tert*-butyle lithium comme base (schéma n°63). Un rendement modéré et une diastéréosélectivité faible ont été obtenus.⁷⁷

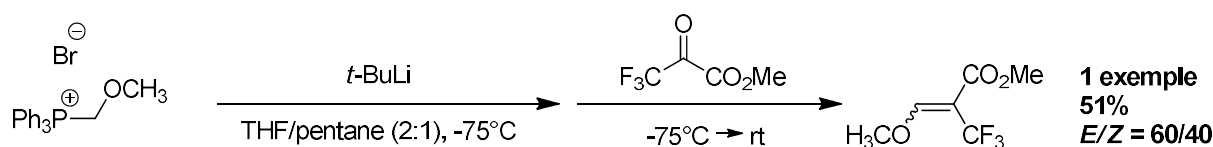


Schéma 63 : Réaction de Wittig pour la synthèse de α -trifluorométhylacrylate

Deux ans plus tard, Paleta *et al.* ont utilisé la même réaction avec le même réactif fluoré, le *n*-butyle lithium comme base et différents sels de phosphonium pour obtenir les α -trifluorométhylacrylates correspondants avec de bons rendements et des diastéréosélectivités de faibles à excellentes, suivant les substrats (schéma n°64).⁷⁸

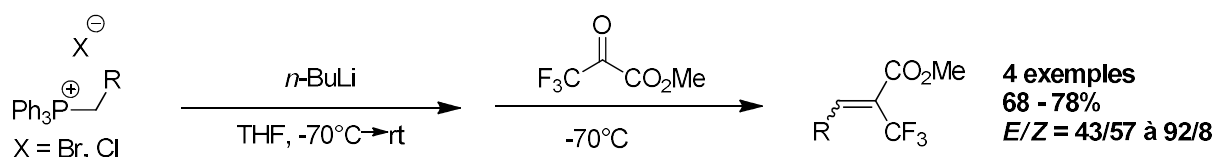


Schéma 64 : Réaction de Wittig pour la synthèse des α -trifluorométhylacrylates par le groupe de Paleta

En 2006, Zhu *et al.* ont développé une nouvelle stratégie catalysée par du di-(acétylacétonato) de cuivre (II) impliquant l'utilisation d'un diazo fluoré potentiellement explosif (le 3,3,3-trifluoro-2-diazopropionate de méthyle) avec différents aldéhydes formant un ylure intermédiaire. L'ajout d'une base de Lewis (le tributyle d'antimoine) permet d'éviter l'addition de deux molécules d'aldéhydes sur le diazo empêchant la formation de 1,3-

⁷⁷ Volle, J.-N.; Schlosser, M., *Eur. J. Org. Chem.*, (2000), 823–828.

⁷⁸ Paleček, J.; Kvičala, J.; Paleta, O., *J. Fluorine Chem.*, (2002), **113**, 177–183.

dioxolane. Les α -trifluorométhylacrylates correspondant sont obtenus avec des rendements faibles à excellents et des diastéréosélectivités modérées (schéma n°65).⁷⁹

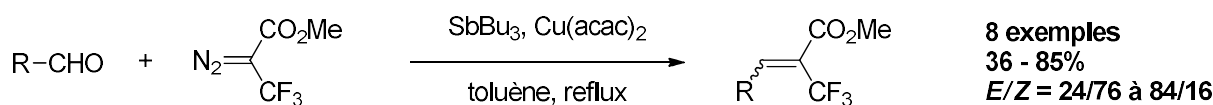


Schéma 65 : Réaction d'addition des aldéhydes avec le 3,3,3-trifluoro-2-diazopropionate de méthyle

III.3. Trifluorométhylation d'acrylate

III.3.a. Réaction de couplage entre du CuCF_3 généré *in situ* et des vinyles halogénés

Au début des années 2000, Qing *et al.* ont publié plusieurs publications sur la préparation d' α -trifluorométhylacrylates via la réaction de couplage entre des vinyles halogénés et du trifluorométhyle de cuivre (I). Ce dernier est généré *in situ* grâce à une réaction entre de l'iodure de cuivre (I) et du fluorosulfonyldifluoroacetate de méthyle (le réactif de Chen) dans un mélange de solvants constitué de DMF et HMPA.

Leurs premières études ont été faites à partir de bromures de vinyles (majoritairement de configuration *Z*), synthétisés par la réaction de Wittig. Les α -trifluorométhylacrylates ont été obtenus avec des rendements de modérés à excellents et des diastéréosélectivités de modérées à excellentes (schéma n°66). Il est à noter une diminution légère de la diastéréosélectivité par rapport au bromure de vinyle correspondant.⁸⁰ Ils ont utilisé cette réaction comme étape pour synthétiser des nucléosides trifluorométhylés. Ils ont démontré que ces conditions peuvent s'appliquer à des échelles plus grandes.⁷³

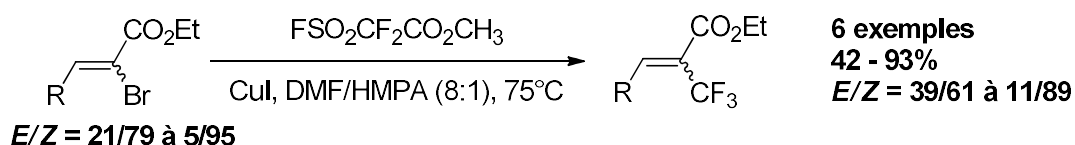


Schéma 21 : Réaction de couplage des (*Z*) bromures de vinyles avec le trifluorométhyle de cuivre (I)

Puis, ils ont utilisé des bromures de vinyle synthétisés par la réaction de Horner–Wadsworth–Emmons, les vinyles obtenus sont en majorité de configuration *E*. Ainsi, les α -trifluorométhylacrylates sont obtenus avec des rendements modérés à excellents et des

⁷⁹ Pang, W.; Zhu, S.; Jiang, H.; Zhu, S., *Tetrahedron*, (2006), **62**, 11760–11765.

⁸⁰ Zhang, X.; Qing, F.-L.; Yang, Y.; Yu, J.; Fu, X.-K., *Tetrahedron Lett.*, (2000), **41**, 2953–2955.

diastéréosélectivités excellentes, même si celles-ci ont baissé légèrement par rapport aux bromures de vinyle de départ (schéma n°67). Cette méthode permet d'avoir des α -trifluorométhylacrylates de configuration opposée par rapport à la réaction précédente qui mettaient en œuvre des bromures de vinyles de configuration majoritaire *Z*.⁸¹

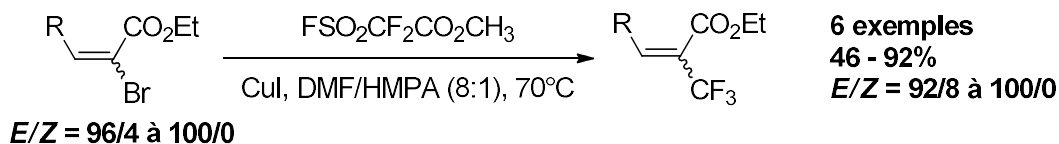


Schéma 67 : Réaction de couplage des (*E*) bromures de vinyles avec le trifluorométhyle de cuivre (I)

Enfin ils ont utilisé des iodures de vinyle de configuration majoritaire *Z* (schéma n°68). Les α -trifluorométhylacrylates sont obtenus avec des rendements excellents et meilleurs qu'avec les bromures de vinyles. Egalement, les diastéréosélectivités obtenues sont excellentes et n'ont pas diminué par rapport aux iodures de vinyle de départ.⁸²

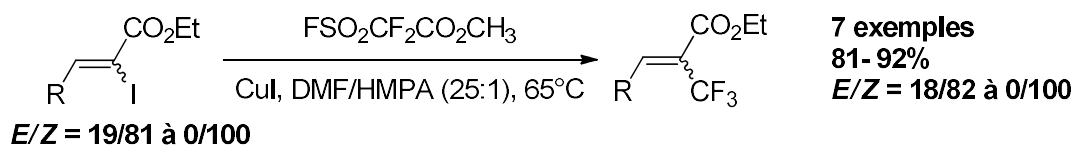


Schéma 68 : Réaction de couplage des (*Z*) iodures de vinyles avec le trifluorométhyle de cuivre (I)

D'autres groupes ont utilisé la même stratégie avec d'autres précurseurs fluorés pour générer le trifluorométhyle de cuivre (I). Ainsi, en 2007, Nowak et Robins ont utilisé comme précurseur fluoré le bis(trifluorométhyl) de mercure volatile et toxique (schéma n°69). Ils l'ont fait réagir avec une poudre de cuivre activé et différents bromures de vinyle diastéréomériquement pur de configuration *E* ou *Z* dans du *N,N*-diméthylacétamide (DMA). Les α -trifluorométhylacrylates ont été obtenus avec des rendements excellents. La réaction n'est pas stéréospécifique mais donne néanmoins des diastéréosélectivités excellentes avec l'isomère majoritaire de même configuration que le bromure de vinyle de départ.⁸³

⁸¹ Qing, F.-L.; Zhang, X., *Tetrahedron Lett.*, (2001), **42**, 5929–5931.

⁸² Zhang, X.; Qing, F.-L.; Peng, Y., *J. Fluorine Chem.* (2001), **108**, 79–82.

⁸³ Nowak, I.; Robins, M. J., *J. Org. Chem.*, (2007), **72**, 2678–2681.

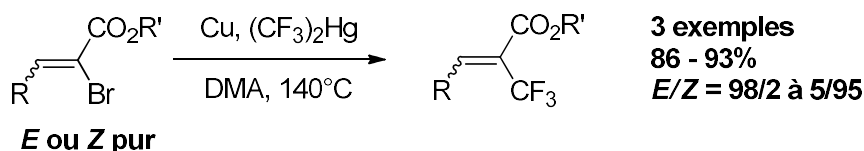


Schéma 69 : Réaction de couplage avec le bis(trifluorométhyle) de mercure comme précurseurs fluorés

En 2011, Hafner et Bräse ont mis en réaction le (trifluorométhyl)triméthylsilane comme précurseur fluoré associé à l'iodure de cuivre (I) et au fluorure de potassium comme source d'ion fluorure avec, différents vinyles halogénés dans le DMPU comme solvant (schéma n°70). Le DMPU est un solvant cher mais indispensable car il permet d'éviter la formation de produits substitués par un pentafluoroéthyle ou par un heptafluoropropyle. Les α -trifluorométhylacrylates sont obtenus avec de bons rendements. La diastéréosélectivité est faible quand est utilisé un bromure de vinyle par contre elle est excellente quand un iodure de vinyle est utilisé.⁸⁴

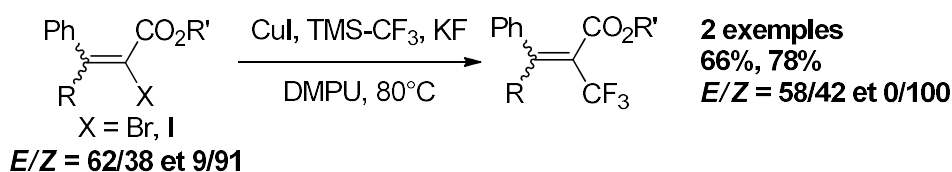


Schéma 70 : Réaction de couplage avec le (trifluorométhyl)triméthylsilane comme précurseurs fluorés

En 2015, Grushin *et al.* ont utilisé du chlorure de cuivre (I), deux équivalents de *tert*-butylate de potassium comme base, du fluoroforme comme précurseur fluoré et du DMF comme solvant pour synthétiser du trifluorométhyle de cuivre (I) (schéma n°71). Puis, ce trifluorométhyle de cuivre est mis en réaction en présence de HF ($\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$) comme promoteur avec différents vinyles halogénés dans du DMF. Ils ont obtenus un seul exemple d' α -trifluorométhylacrylate avec un bon rendement et une diastéréosélectivité modérée qui a légèrement augmenté par rapport au bromure de vinyle de départ.⁸⁵

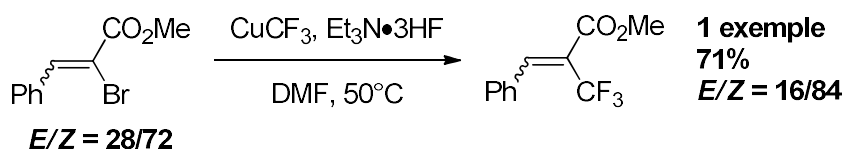


Schéma 71 : Réaction de couplage avec le fluoroforme comme précurseurs fluorés

⁸⁴ Hafner, A.; Bräse, S., *Adv. Synth. Catal.*, (2011), **353**, 3044–3048.

⁸⁵ Lishchynskyi, A.; Mazloomi, Z.; Grushin, V. V., *Synlett*, (2015), **26**, 45–50.

III.3.b. Trifluorométhylation radicalaire d'acrylate

En 2016, Maruoka *et al.* ont utilisé le trifluorométhanesulfinate de sodium (réactif de Langlois) comme réactif de trifluorométhylation avec différents alcènes (schéma n°72). La réaction est menée avec les deux réactifs suivants :

- Le [bis(trifluoroacetoxy)iodo]pentafluorobenzène (F₅PIFA) qui est un oxydant qui permet la formation de radical trifluorométhyle,
- Le 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) qui est un oxydant doux qui permet de reformer la double liaison après l'addition radicalaire du motif trifluorométhyle.

Les α -trifluorométhylacrylates ont été obtenus avec des bons rendements mais aucune diastéréosélectivité n'a été observée quand un alcène asymétrique a été utilisé.⁸⁶

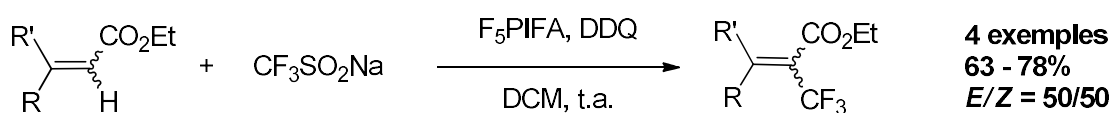


Schéma 722 : Réaction d'addition radicalaire du trifluorométhanesulfinate de sodium avec des alcènes

La même année, Noël *et al.* ont utilisé l'iodure de trifluorométhyle comme réactif de trifluorométhylation avec différents alcènes de configuration *E* (schéma n°73). Cette réaction est catalysée par le tris[2-phénylpyridinato-C2,N] d'iridium (III), un catalyseur photoredox d'iridium, réagissant à la lumière visible. Ce catalyseur est associé à l'acétate de césium, une base faible inorganique, qui permet de reformer la double liaison après l'addition radicalaire de trifluorométhyle, le tout en solution dans le DMF. Ils ont obtenus un seul exemple de α -trifluorométhylacrylate avec un rendement modéré et une excellente diastéréosélectivité.⁸⁷

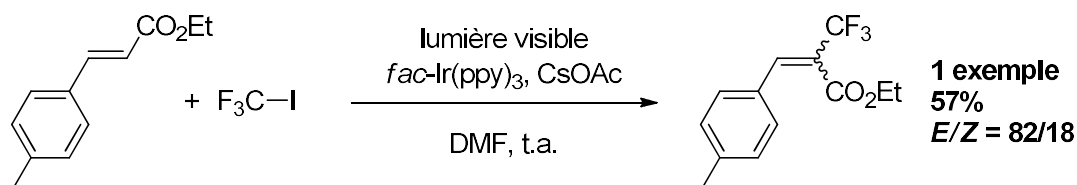


Schéma 73 : Réaction d'addition radicalaire de l'iodure de trifluorométhyle avec des alcènes

⁸⁶ Sakamoto, R.; Kashiwagi, H.; Selvakumar, S.; Moteki, S. A.; Maruoka, K., *Org. Biomol. Chem.*, (2016), **14**, 6417–6421.

⁸⁷ Straathof, N. J. W.; Cramer, S. E.; Hessel, V.; Noël, T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2016), **55**, 15549–15553.

En 2014, Bi *et al.* ont utilisé le réactif de Togni comme réactif de trifluorométhylation avec différents alcènes de configuration *E*, l'iodure de cuivre (I) comme catalyseur et le DMF comme solvant, sous atmosphère inerte (schéma n°74). Les α -trifluorométhylacrylates ont été obtenus avec des rendements excellents et seule l'isomère *E* a été obtenu.⁸⁸

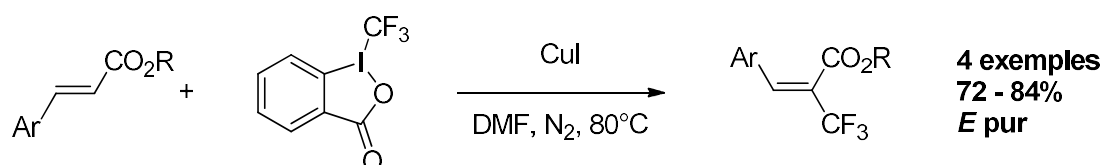


Schéma 74 : Réaction d'addition radicalaire du iodure de cuivre avec des alcènes

III.4. Addition radicalaire photo-catalysée d'alcyne

En 2015, Akita *et al.* ont utilisé le trifluorométhanesulfonate de *S*-(trifluorométhyl)diphénylesulfonium (réactif de Yagupoliskii–Umemoto) comme réactif de trifluorométhylation avec différents alcynes, catalysé par un catalyseur photoredox d'iridium (III) sous lumière visible (schéma n°75). Ils ont rajouté le 2,6-di-*tert*-butylpyridine, une base organique encombrée pour empêcher l'addition d'hydrogène à la place du trifluorométhyle. Ils ont obtenu un seul exemple d' α -trifluorométhylacrylate avec un rendement modéré et une très bonne diastéréosélectivité.⁸⁹

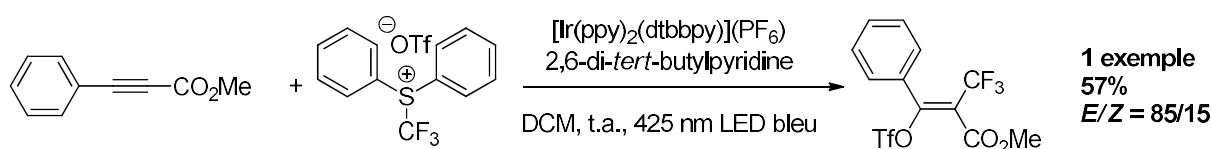


Schéma 75 : Réaction d'addition radicalaire du trifluorométhanesulfonate de *S*-(trifluorométhyl)diphénylesulfonium avec des alcynes

En 2017, Han *et al.* ont utilisé le chlorure de trifluorométhanesulfonyl comme réactif de trifluorométhylation avec différents alcynes, catalysé par le tris[2-phénylpyridinato- C^2,N] d'iridium (III) un catalyseur photoredox d'iridium sous lumière visible (schéma n°76). Ils ont rajouté le carbonate de lithium, une base faible inorganique pour empêcher l'addition

⁸⁸ Fang, Z.; Ning, Y.; Mi, P.; Liao, P.; Bi, X., *Org. Lett.*, (2014), **16**, 1522–1525.

⁸⁹ Tomita, R.; Koike, T.; Akita, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2015), **54**, 12923–12927.

d'hydrogène à la place du trifluorométhyle. Ils ont obtenu un seul exemple d' α -trifluorométhylacrylate avec un rendement modéré et seul l'isomère *E* a été obtenu.⁹⁰

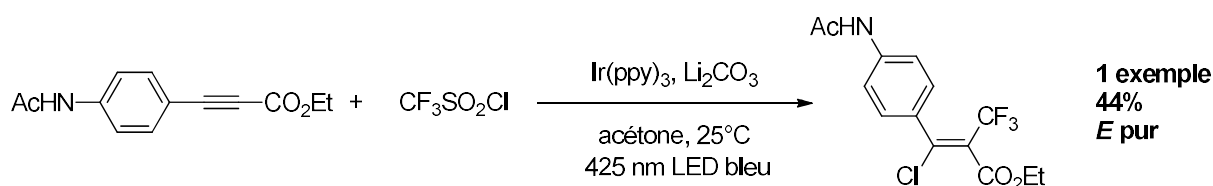


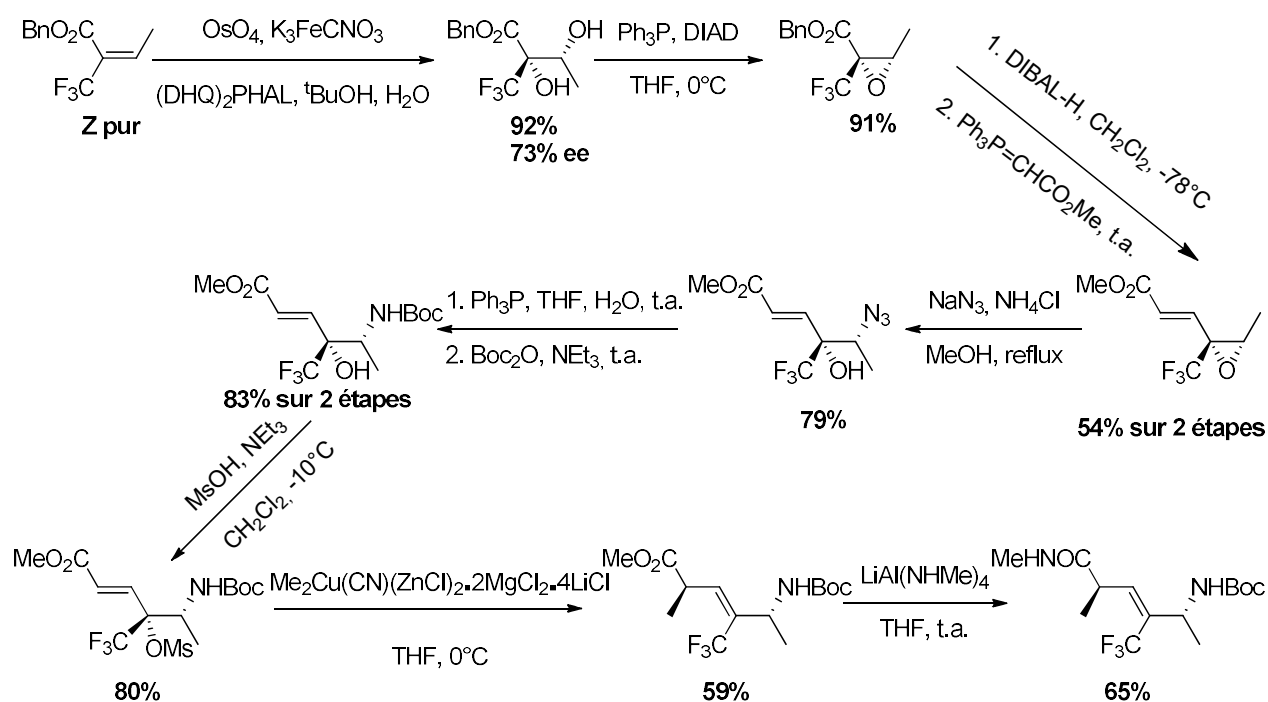
Schéma 76 : Réaction d'addition radicalaire du chlorure de trifluorométhanesulfonyle avec des alcynes

III.5. Fonctionnalisation des trifluorométhylacrylates

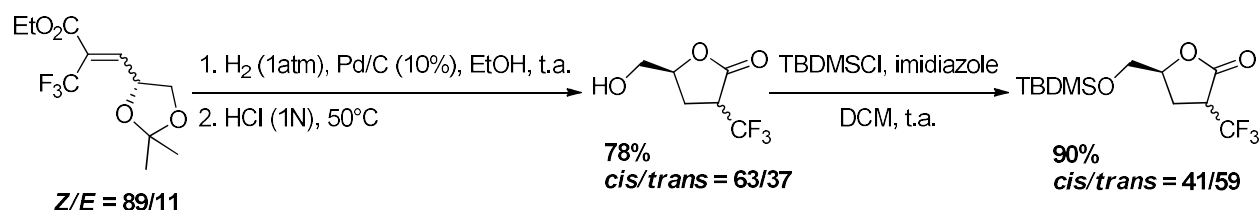
Les trifluorométhylacrylates sont des intermédiaires de réaction pour obtenir des produits biologiquement actifs (mimes peptidiques, nucléosides...).

En 1998, Wipf *et al.* ont fait un mème peptidique trifluorométhylé en dix étapes à partir d'un α -trifluorométhylacrylate avec un rendement global de 9% (schéma n°77). Le (*Z*) α -trifluorométhylacrylate a été converti en diol avec la réaction de dihydroxylation asymétrique de Sharpless avec un excellent rendement de 92%. L'époxyde a été obtenu *via* la réaction de Mitsunobu avec un excellent rendement de 91%. La réaction de réduction d'ester en aldéhyde par du DIBAL-H suivi par une réaction de Wittig ont été effectués avec de bons rendements. L'époxyde a été ouvert par une addition d'azoture avec un bon rendement de 79%. Due à l'effet inductif électroattracteur fort du groupement trifluorométhyle, l'amino alcool formé après la réduction de Staudinger n'a pas pu se cycliser en aziridine. L'amine a été convertie en carbamate avec un excellent rendement de 82% et l'alcool protégé avec le chlorure de mésylate avec un excellent rendement de 80%. La substitution nucléophile S_N2' du groupement mésylate par un groupement méthyle de cuprate a été effectué avec un rendement moyen 59%. L'étape finale est une transamidation de la fonction ester avec un bon rendement de 65%.^{72a}

⁹⁰ Han, H. S.; Lee, Y. J.; Jung, Y.-S.; Han, S. B., *Org. Lett.*, (2017), **19**, 1962–1965.

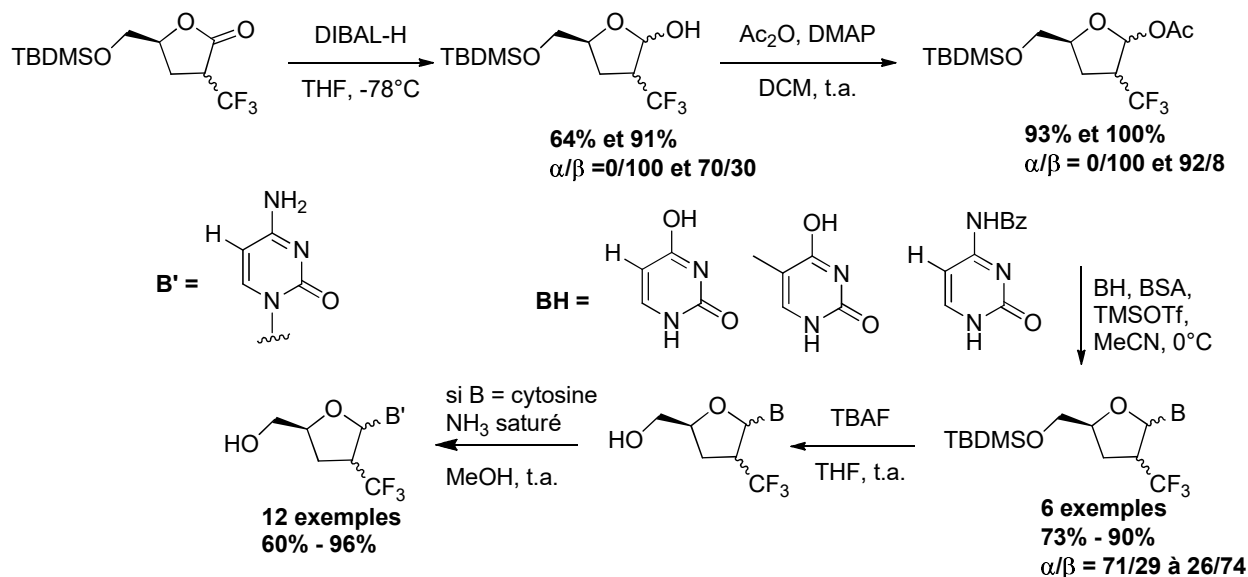


En 2000, Qing *et al.* ont synthétisé différents nucléosides trifluorométhylés en sept étapes à partir d'un même α -trifluorométhylacrylate substitué par un cétal cyclique (schéma n°78). La réduction de l'ester et de la double liaison suivie par la déprotection du cétal cyclique permet d'obtenir par cyclisation la lactone avec un bon rendement de 78%. Les deux diastéréoisomères ont été séparés après la protection de l'alcool.

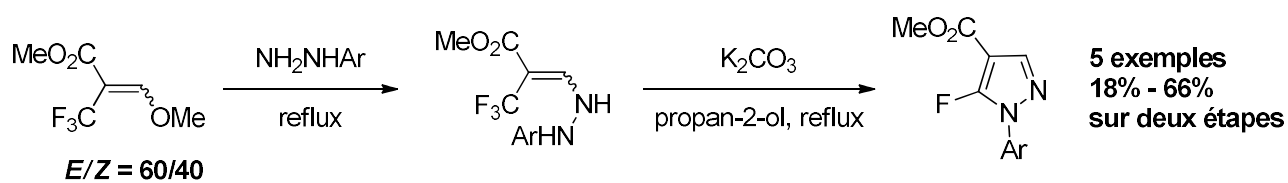


La séquence réactionnelle de réduction de la lactone par le DIBAL-H suivi par la protection par de l'anhydride acétique de l'alcool formé fournit le précurseur de couplage avec les nucléobases avec d'excellents rendements (schéma n°79). Puis, un couplage de différentes bases nucléiques silylées *in situ* grâce à la réaction de silyl-Hilbert-Johnson a été effectué avec succès. Trois bases nucléiques ont été utilisées : l'uracile, la thymine et la cytosine protégée par un groupement benzoyle. Les deux diastéréoisomères obtenus ont été séparés. Les produits finaux ont été obtenus avec des bons rendements après la déprotection de

l'alcool protégé par le TBAF suivi, dans le cas où la base nucléique utilisé était la cytosine, par la déprotection du groupement benzoyle par une solution saturée d'ammoniaque dans du méthanol.⁷³



La même année, Volle et Schlosser ont synthétisé différents 5-fluoropyrazoles en deux étapes dont une étape d'addition d'hydrazine à reflux puis une cyclisation en milieu basique avec des rendements de faibles à bons à partir du β -méthoxy- α -trifluorométhylacrylate de méthyle (schéma n°80).



Puis le 5-fluoro-1-phénylpyrazole obtenu réagit soit en présence d'aniline et de *n*-butyllithium pour obtenir le 5-aminoaryl-1-phénylpyrazole *via* une substitution nucléophile aromatique (S_NAr) avec de très bons rendements. Le 5-fluoro-1-phénylpyrazole a aussi pu être saponifié avec de l'hydroxyde de lithium puis fournir en présence d'aniline et d'agent de couplage l'amide correspondant, avec des rendements moyens (schéma n°81).⁷⁷

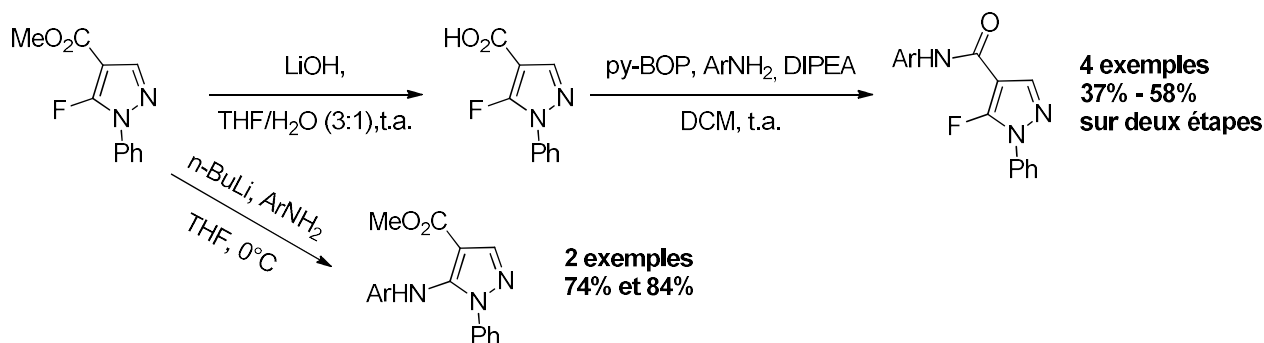


Schéma 81 : Réaction à partir de 5-fluoropyrazoles

En 2002, Paleta *et al.* ont synthétisé différents γ -lactones dans des rendements excellents et des ratios diastéréoisomères faibles. Ces hétérocycles ont été obtenus par une double séquence de réduction/cyclisation *in situ*. A noter que la réduction des α -trifluorométhylacrylates a été effectuée avec du borohydrure de zinc en deux étapes, d'abord réduction de la double liaison (addition de Michael) puis la réduction de la fonction cétone fournissant le γ -hydroxy ester, précurseur de la lactone (schéma n°87).⁷⁸

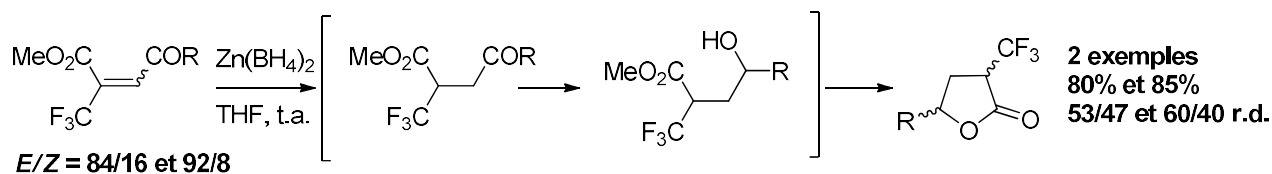


Schéma 87 : Synthèse de γ -lactones à partir de α -trifluorométhylacrylates

En 2005, Tardella *et al.* ont fait des réactions d'amination entre différents nosyloxycarbamates et des α -trifluorométhylacrylates substitués par différents groupements électroattracteurs (nitrile, cétone et ester) en présence d'une base (schéma n°83). Quand de l'oxyde de calcium est utilisé comme base, le produit majoritaire est l'aziridine issue de la réaction aza-MIRC (aza-Michael Initiated Ring Closure) et le produit minoritaire est le vinylcarbamate issu de l'insertion C-H du nitrène correspondant. Les rendements globaux des deux produits obtenus sont faibles à excellents. Seul l'isomère *Z* est obtenu pour les vinyles carbamates et seul l'isomère *trans* est obtenu pour les aziridines. Lorsque la base utilisée est du 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), le produit majoritaire est le vinylcarbamate avec un ratio carbamate/aziridine de 93/7.⁹¹

⁹¹ Fioravanti, S.; Colantoni, D.; Pellacani, L.; Tardella P. A., *J. Org. Chem.*, (2005), **70**, 3296-3298.

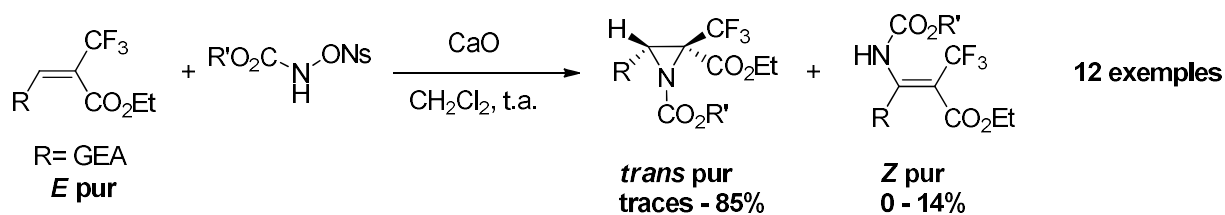


Schéma 233 : Réaction d'amination d'un α -trifluorométhylacrylate

En 2006, Zhu *et al.* ont préparé un β -amino ester substitué par un motif α -trifluorométhyle en deux étapes, à partir d'un α -trifluorométhylacrylate (schéma n°84). Les étapes sont une addition d'acide azothydrique généré quantitativement *in situ* à partir d'azoture de sodium et d'acide acétique, suivi par une hydrogénation de la fonction azoture en amine, avec un bon rendement de 72%.⁷⁹

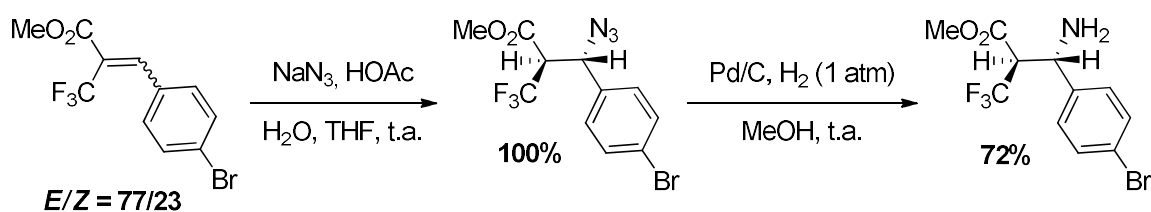


Schéma 84 : Séquence de synthèse d'un β -amino ester à partir d'un α -trifluorométhylacrylate

III.6. Conclusion

Pour conclure sur les méthodes de préparation des α -trifluorométhylacrylates, malgré l'intérêt évident de ces molécules, il y a peu de méthodes générales d'accès à ces produits fluorés. La plupart d'entre elles présente un « scope » limité : soit le « scope » est centré sur les trifluorométhylalcènes avec peu d'exemples d' α -trifluorométhylacrylates, ou soit les acrylates formés sont simplement des intermédiaires de réaction avec des rendements modérés à excellents. Certaines méthodes ont nécessité des réactifs stéréochimiquement enrichis ou purs pour avoir de bonnes diastéréosélectivités. D'autres méthodes ont permis d'obtenir d'excellentes diastéréosélectivités mais avec des rendements modérés. De plus, certaines méthodes ont nécessité au préalable des synthèses multiétapes pour obtenir les réactifs, y compris les réactifs fluorés ; d'autres ont recours à des solvants chers ou des réactifs toxiques, volatiles ou instables.

Il est donc intéressant de travailler à l'obtention d' α -trifluorométhylacrylates par des méthodes ne présentant pas tous ces inconvénients. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à la synthèse directe de ces composés via une réaction de Mizoroki-Heck Heck

pallado-catalysée. Dans le chapitre suivant nous ferons un point rapide sur l'utilisation du palladium en catalyse puis nous nous concentrerons sur son utilisation en réaction de couplage et plus particulièrement pour la réaction de Mizoroki-Heck.

IV. Couplages pallado-catalysés

IV.1. Utilisation du palladium en catalyse homogène ou hétérogène

La réaction d'hydrogénation catalysée au palladium sur carbone permet à partir d'un alcène d'obtenir l'alcane correspondant. L'addition de dihydrogène se fait sur la double liaison et ne réduit pas les autres fonctions chimiques.

Le catalyseur de Lindlar est un catalyseur de palladium empoisonné par du plomb ou de la quinoléine qui permet à partir d'un alcyne, d'obtenir l'alcène *Z* correspondant car l'addition de dihydrogène, qui s'adsorbe à la surface du métal, se fait sur la même face (*cis*-addition) en évitant d'aller jusqu'à l'alcane.

Ces deux réactions, bien connues, sont des exemples d'utilisation de palladium en catalyse hétérogène.

La réaction de Tsuji-Trost est un exemple d'utilisation du palladium en catalyse homogène. C'est une réaction de substitution allylique entre un réactif portant un groupement partant (halogène) en position allylique et différents nucléophiles (alcool, phénol, amine, malonate...) via la formation d'un complexe π . La réaction peut se faire de manière asymétrique avec l'utilisation de ligand chiral (schéma n°85).

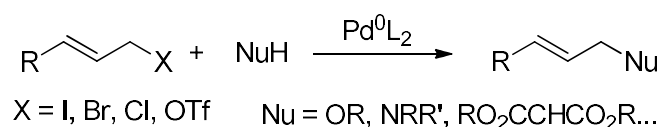


Schéma 85 : Réaction de Tsuji-Trost

IV.2. Réactions de couplage pallado-catalysée

La réaction de couplage croisé se fait généralement entre un composé organométallique et un halogénure ou pseudo-halogénure d'alkyle ou d'aryle (schéma n°86).⁹² De façon classique, la réaction peut être divisée en trois étapes : l'addition oxydante, la transmétallation et une élimination réductrice. Le métal de transition utilisé comme catalyseur est généralement du palladium en association avec des ligands phosphorés. La nature de l'halogénure ou pseudo-halogénure d'alkyle va jouer sur sa réactivité. Pour que la transmétallation se fasse, le composé organométallique utilisé doit comporter un métal plus électropositif (donc moins électronégatif) que le catalyseur. De cette façon, la réaction de transmétallation forme le couple métal le plus électropositif avec l'élément le plus électronégatif (réactivité dur/dur). Moins le métal du composé organométallique est électronégatif, plus le carbone portant le métal sera nucléophile et basique. Les solvants usuels utilisés pour ces réactions de couplage sont généralement les solvants polaires aprotiques.

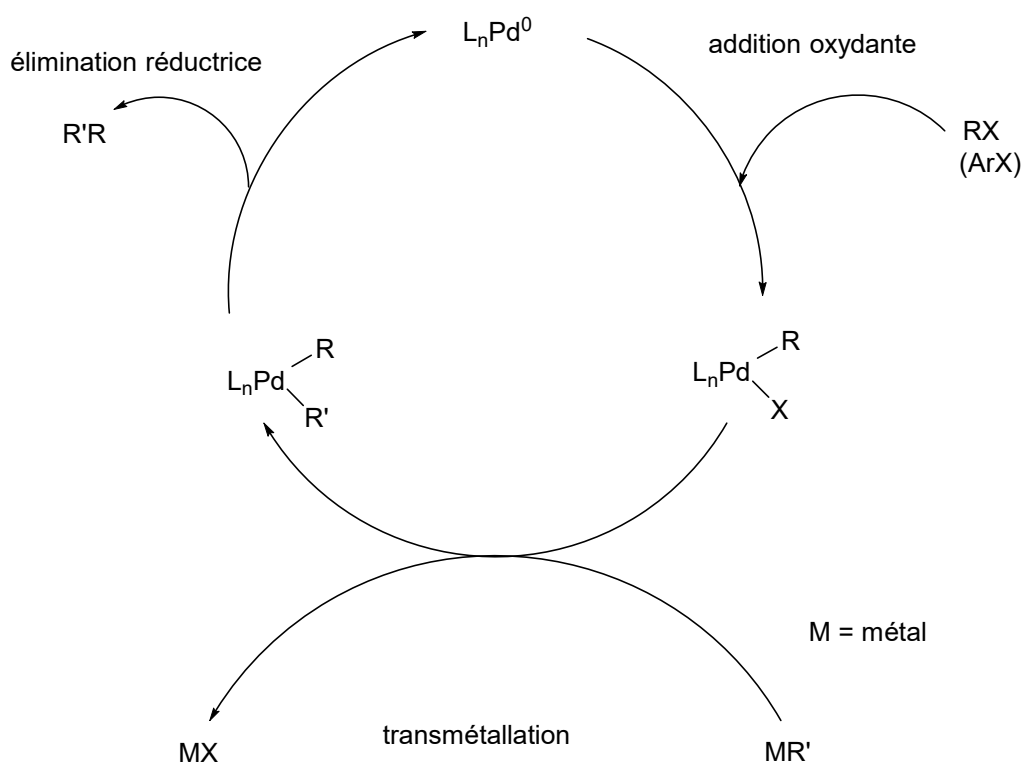


Schéma 86 : mécanisme général des couplages pallado-catalysés

⁹² Molnar, A., *Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: Practical Aspects and Future Developments*, Wiley-VCH: Weinheim, 2013.

Différentes réactions de couplage carbone-carbone ont été développées en fonction du type de réactif organométallique utilisé (schéma n°87) :

- Le **couplage de Suzuki-Miyaura** est la réaction entre un composé organoboré (acide boronique ou un ester boronique ou plus rarement un sel de trifluoroborate) et un halogénure aromatique ou hétéroaromatique (iodure, bromure, chlorure ou triflate).⁹³ La présence d'une base est nécessaire pour rendre le composé organoborique plus réactif. L'utilisation de l'eau comme solvant, la présence d'air et des températures élevées sont possibles en raison de la haute stabilité des composés boroniques.
- Le **couplage de Corriu-Kumada-Tamao** est la réaction entre un organomagnésien et un halogénure aromatique ou hétéroaromatique (iodure, bromure ou chlorure).⁹⁴ Les organomagnésiens peuvent être générés *in situ*. Le remplacement du palladium par du nickel peut être effectué. Les organomagnésiens sont l'un des composés organométalliques utilisés en couplage croisé les plus réactifs et leur forte réactivité les rendent sensibles à l'eau et à l'air. Il est donc nécessaire de prendre des précautions lors de cette réaction.
- Le **couplage de Negishi** est la réaction entre un organozincique et un halogénure aromatique ou hétéroaromatique (iode, brome, chlore, triflate ou acétyloxy).⁹⁵ Les organozinciques peuvent être générés *in situ*. Le remplacement du palladium par du nickel peut être effectué. Les organozinciques sont moins réactifs que les organomagnésiens mais ils sont encore assez réactifs pour les rendre sensibles à l'eau et à l'air.
- Le **couplage de Stille** est la réaction entre un organostannique et un halogénure aromatique ou hétéroaromatique (iodure, bromure, chlorure, triflate, sulfonate ou phosphate).⁹⁶ L'inconvénient majeur de cette réaction vient de la toxicité de l'organostannique. L'avantage des organostanniques est qu'ils sont suffisamment réactifs pour ne pas avoir besoin d'ajouter une base pour les activer, sans être pour autant trop réactifs pour être sensibles à l'air ou à l'eau.
- Le **couplage de Hiyama** est la réaction entre un organosilane et un halogénure aromatique ou hétéroaromatique (iodure, bromure, chlorure ou triflate).⁹⁷ La présence de l'ion fluorure est nécessaire afin de rendre l'organosilane plus réactif (formation

⁹³ Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A., *Tetrahedron Lett.*, (1979), **20**, 3437–3440.

⁹⁴ Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M., *J. Am. Chem. Soc.*, (1972), **94**, 4374–4376.

⁹⁵ Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N., *J. Org. Chem.*, (1977), **42**, 1821–1823.

⁹⁶ Stille, J.K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1986), **25**, 508-524.

⁹⁷ Hatanaka, Y.; Hiyama, T., *J. Org. Chem.*, (1988), **53**, 4, 918–920.

d'un silicium pentavalent). Le couplage de **Hiyama-Denmark** remplace l'organosilane par un organosilanol.⁹⁸ Cette modification permet de remplacer l'ion fluorure toxique par une base (KOH par exemple) entraînant la formation d'un silonate plus réactif.

- Le **couplage de Sonogashira** est la réaction entre un alcyne vrai et un halogénure aromatique ou hétéroaromatique (iodure, bromure, chlorure ou triflate).⁹⁹ Le composé organométallique électrophile est généré *in situ* en présence de cuivre (I), de base et d'alcyne.

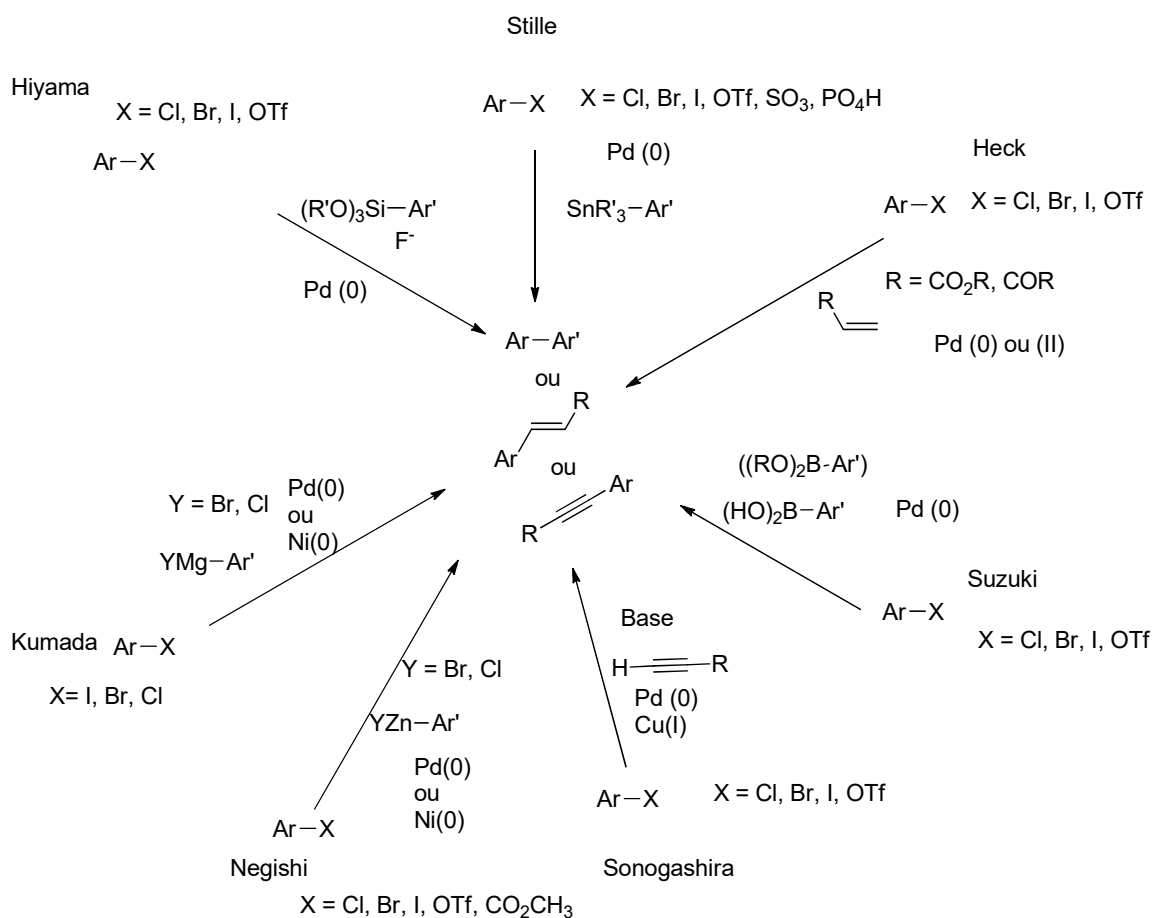


Schéma 87 : exemples des différentes réactions de couplage carbone-carbone

Concernant la réaction de Mizoroki-Heck, par rapport au schéma général (schéma n°86), le composé organométallique est remplacé par un alcène substitué par un groupement électroattracteur (ester, nitrile). L'étape de transmétallation est remplacée par deux étapes : la *syn*-addition de l'alcène et la *syn*- β -H-élimination (schéma n°88). Le produit majoritaire obtenu est le *trans*-alcène, étant donné qu'une rotation de la liaison σ est effectuée au niveau

⁹⁸ Denmark, S. E.; Sweis, R. F., *J. Am. Chem. Soc.*, (2001), **123**, 6439–6440.

⁹⁹ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N., *Tetrahedron Lett.*, (1975), **50**, 4467–4470.

du complexe n°III. A la place de la rotation σ suivi de par l'élimination d'un β hydrure, un échange de ligand (l'halogène est substitué par un hydrure) au niveau du complexe n°III suivi par une élimination réductrice peuvent être effectués. Dans ce cas, le produit obtenu est celui de *syn*-addition conjugué. Cette réaction secondaire est souvent observée et s'appelle la reductive Heck.¹⁰⁰ Quand, l'alcène réagit avec un halogénure ou pseudo-halogénure aromatique ou un hétéroaromatique (iodure, bromure, chlorure ou triflate), la réaction est nommée la réaction de Mizoroki-Heck.¹⁰¹ La présence d'une base est nécessaire pour l'étape d'élimination réductrice se fasse et de permettre de régénérer le catalyseur et de fermer le cycle catalytique.

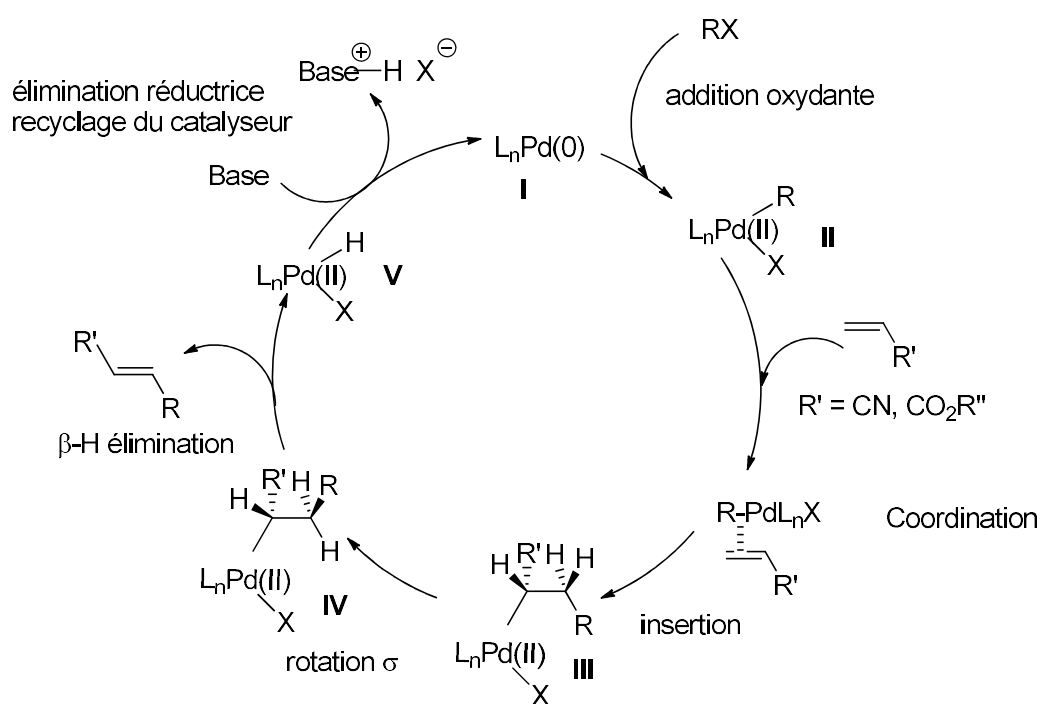


Schéma 88 : mécanisme général de la réaction de Heck pallado-catalysé

Il existe plusieurs variantes possibles de ce cycle catalytique :

- La réaction avec la base peut intervenir en deuxième étape du cycle et fournir ainsi des complexes intermédiaires ioniques.
- La réaction de Mizoroki-Heck peut aussi se faire avec un cycle catalytique démarrant en palladium (II) et se poursuivant en palladium (IV) à partir de addition oxydante.

¹⁰⁰ Oxtoby, L. J.; Gurak, J. A. Jr; Wisniewski, S. R.; Eastgate, M. D.; Engle, K. M., *Trends Chem.*, (2019), **1**, 572-587.

¹⁰¹ a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (1971), **44**, 581. b) Heck, R. F.; Nolley, J. P., *J. Org. Chem.*, (1972), **37**, 2320-2322.

IV.3. Réaction de Mizoroki-Heck appliquée aux composés fluorés

IV.3.a. Alcène monofluoré

En 1981, Heitz et Knebelkamp ont fait réagir différents alcènes fluorés avec différents aryles iodés ou bromés en présence de triéthylamine comme base et de diacétate de palladium (II) comme catalyseur dans différents solvants (schéma n°89). La réaction du fluoroéthylène avec l'iodobenzène a donné du styrène (issu d'une réaction de β -F élimination) dans un rendement moyen et du stilbène (issu du styrène formé) dans un rendement faible. Quand le difluorure de vinylidène a été utilisé comme alcène fluoré, les α -fluorostyrènes correspondants ont été obtenus avec des rendements de faibles à bons. Les aryles iodés ont permis une conversion totale contrairement aux aryles bromés. Avec le trifluoroéthylène, un mélange de différents difluorostyrènes (l'isomère *Z* majoritaire) a été obtenu avec un faible rendement global. Pour les trois différents alcènes fluorés, seuls des traces des produits issus de la β -H élimination ont été observés. Les produits majoritaires obtenus sont ceux issus de la β -F élimination (schéma n°90).¹⁰²

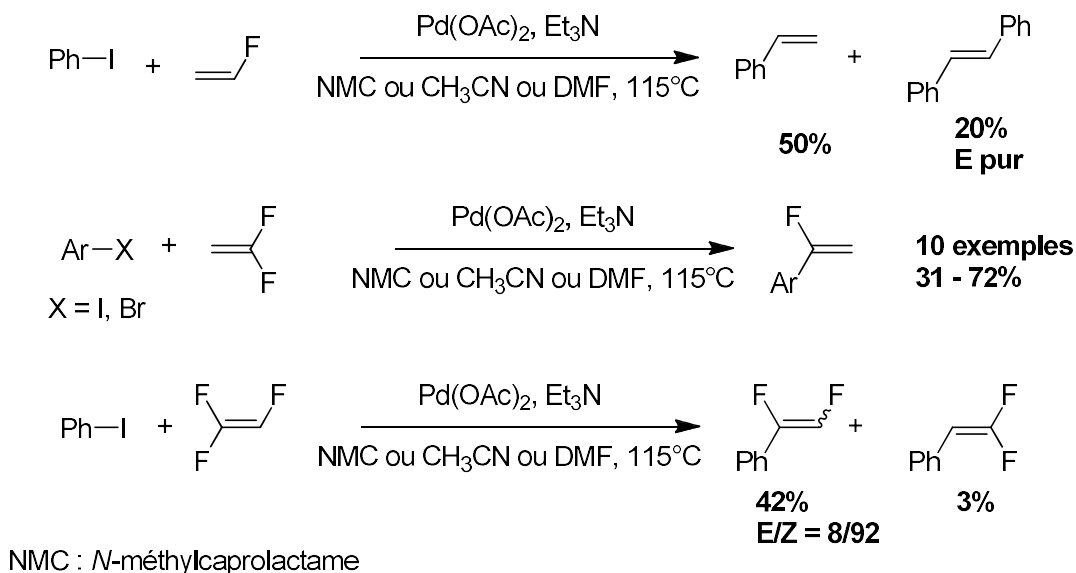


Schéma 89 : Réaction de Mizoroki-Heck de fluorooléfines avec des aryles halogénés

¹⁰² Heitz, W.; Knebelkamp, A., *Makromol. Rapid Commun.*, (1991), **12**, 69–75.

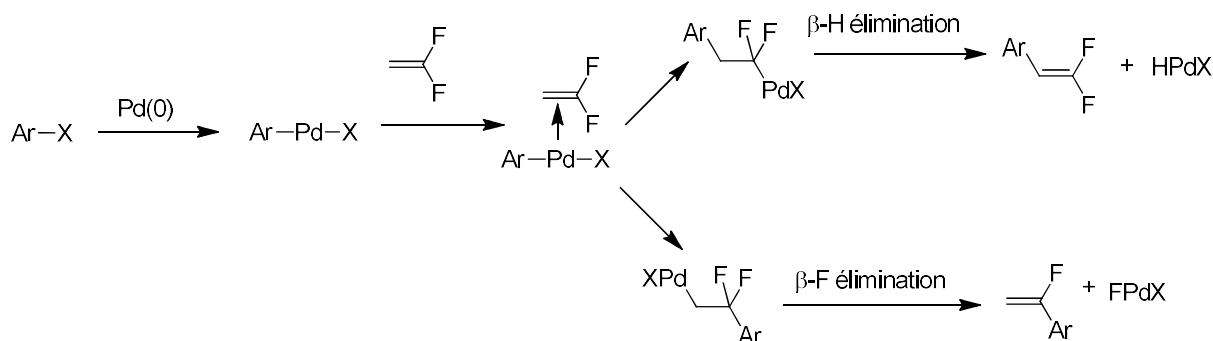


Schéma 90 : Mécanisme de la réaction de Heck avec les différentes étapes d'élimination possibles

En 2008, Patrick *et al.* ont fait réagir le 3-fluorobut-3-èn-2-one avec différents aryles iodés en présence de triéthylamine comme base, de triphénylphosphine comme ligand et de diacétate de palladium (II) comme catalyseur dans du DMF (schéma n°91). Les produits correspondants ont été obtenus avec des rendements de moyens à excellents et seule l'isomère *Z* a été formé. Le produit issu de l'addition conjuguée et celui issu de la β -F élimination n'ont pas été observés.¹⁰³

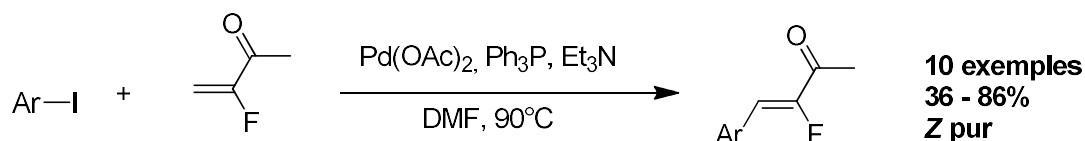


Schéma 91 : Réaction de Mizoroki-Heck de 3-fluorobut-3-èn-2-one avec des aryles iodés

En 2016, Patrick et Blay ont fait réagir le 3-fluoropropénoate d'éthyle (*Z* ou *E* pur) avec l'iodobenzène dans les mêmes conditions de réaction que celle décrite précédemment avec le 3-fluorobut-3-èn-2-one. Lors de l'utilisation de l'isomère *Z*, seul le 3-fluoro-3-phénylpropénoate d'éthyle a été obtenu stéréospécifiquement (configuration *Z*) avec un rendement modéré (schéma n°92).

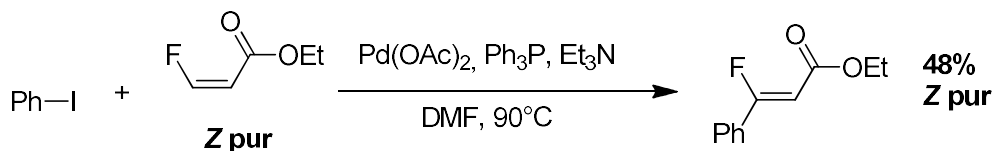


Schéma 92 : Réaction de Mizoroki-Heck du (*Z*) 3-fluoropropénoate d'éthyle avec l'iodobenzène

¹⁰³ Patrick, T. B.; Agboka, T. Y.; Gorrell, K., *J. Fluorine Chem.*, (2008), **129**, 983–985.

Lors de l'utilisation de l'isomère *E*, le 3-fluoro-3-phénylpropénoate d'éthyle a été obtenu avec un plus faible rendement et une configuration *Z* pur (schéma n°93). Le produit issu de la β-F élimination a aussi été obtenu avec un faible rendement sans modification de la configuration.¹⁰⁴

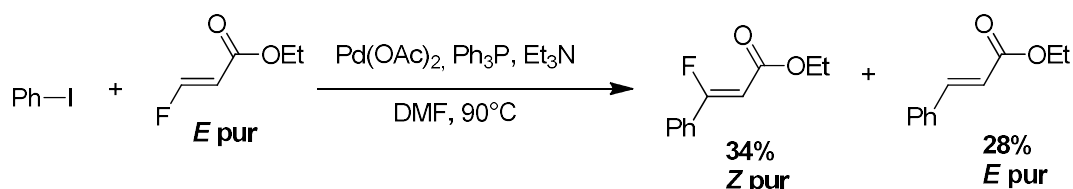


Schéma 93 : Réaction de Mizoroki-Heck du (*E*) 3-fluoropropénoate d'éthyle avec l'iodobenzène

IV.3.b. Alcène perfluoroalkylé

En 1981, Ojima *et al.* ont fait réagir le 3,3,3-trifluoropropène ou le pentafluorostyrène avec différents aryles iodés ou bromés (schéma n°94). Différents catalyseurs au palladium avec ou sans ligand et deux différents couples bases/solvants (triéthylamine dans l'acétonitrile ou l'acétate de potassium dans le méthanol) ont été utilisés. Les β-trifluorométhylstyrylènes ou β-pentafluorophénylstyrènes ont été obtenus avec des rendements de faibles à excellents et seul l'isomère *E* a été formé.¹⁰⁵

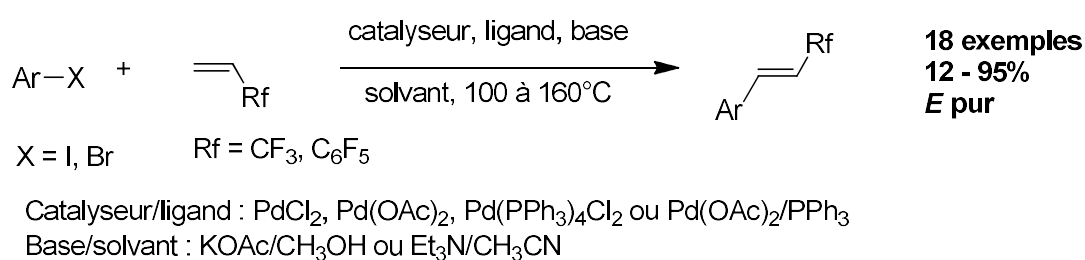


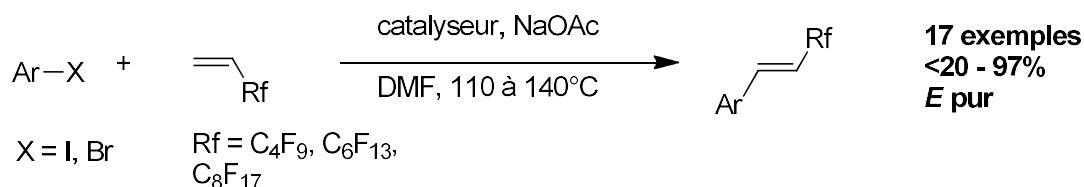
Schéma 244 : Réaction de Mizoroki-Heck du 3,3,3-trifluoropropène ou du pentafluorostyrène avec des aryles halogénés

En 2001, Xiao *et al.* ont fait réagir des alcènes substitués par différents groupements perfluoroalkyles avec différents aryles iodés ou bromés en présence d'acétate de sodium comme base dans du DMF (schéma n°95). Deux différents catalyseurs au palladium ont été utilisés avec ou sans ligand. Les produits désirés ont été obtenus avec de faibles à d'excellents

¹⁰⁴ Patrick, T. B.; Blay, A. A., *J. Fluorine Chem.*, (2016), **189**, 68–69.

¹⁰⁵ Fuchikami, T.; Yatabe, M.; Ojima, I., *Synthesis*, (1981), 365–366.

rendements et seul l'isomère *E* a été formé.¹⁰⁶ Un analogue perfluoré du ligand *R*-BINAP a été formé avec un bon rendement sans perte de diastéréosélectivité en incluant dans la séquence de réaction en cinq étapes, une réaction de Mizoroki-Heck.¹⁰⁷



Catalyseur : palladacycle de Hermann–Beller ou $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + n\text{-Bu}_4\text{NBr}$

Schéma 95 : Réaction de Mizoroki-Heck des perfluoroalkylalcènes avec des aryles halogénés

En 2009, Konno *et al.* ont fait réagir des trifluorométhylalcènes substitués par différents groupements électroattracteurs (GEA) de configuration *E* avec différents sels d'aryles diazonium catalysé au palladium, en présence d'un ligand phosphoré dans de l'éthanol ou du THF (schéma n°96). Les produits observés sont ceux issue d'addition de l'aryle en α et des traces de celui issue de l'addition de Michael. Ces produits ont été obtenus avec de faibles à d'excellents rendements et des diastéréosélectivités de faibles à excellentes.⁷⁰

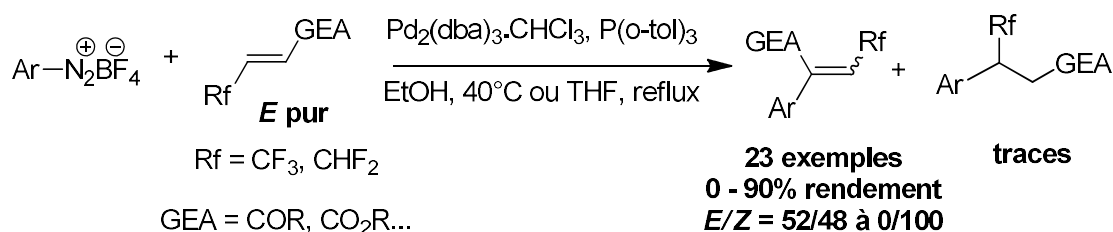


Schéma 96 : Réaction de Heck des (*E*) trifluorométhylalcènes substitués par des groupements électroattracteurs avec des sels d'aryles diazonium

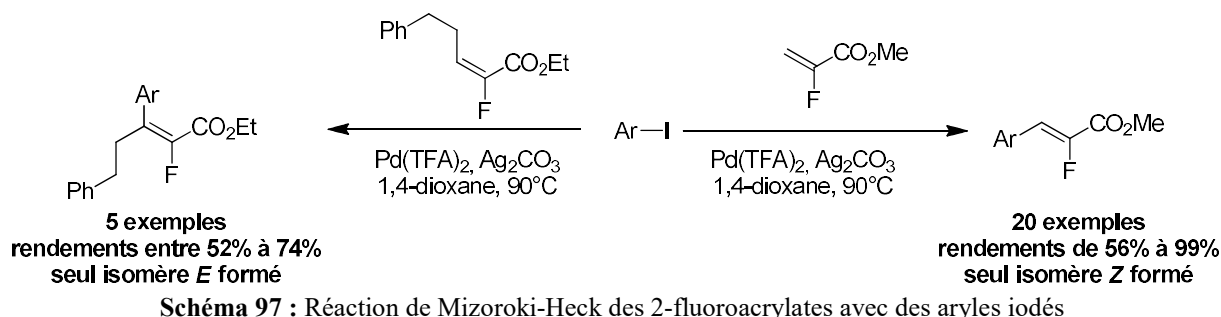
V. Savoir faire du laboratoire

Dans notre groupe de recherche, la réaction de Mizoroki-Heck sans ligand a été utilisée entre le 2-fluoroacrylate de méthyle et différents aryles iodés ou hétéroaryles iodés pour obtenir des α -fluoroacrylates trisubstitués de façon stéréospécifique avec des rendements modérés à excellents (schéma n°97). Nous savons faire aussi des α -fluoroacrylates tétrasubstitués de façon stéréosélective entre le 2-fluoro-5-phénylpent-2-èneoate d'éthyle et différents aryles

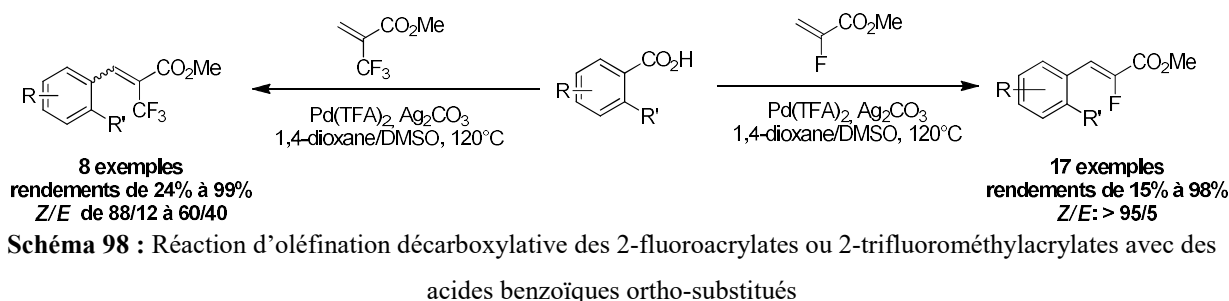
¹⁰⁶ Chen, W.; Xu, L.; Xiao, J., *Tetrahedron Lett.*, (2001), **42**, 4275–4278.

¹⁰⁷ Birdsall, D. J.; Hope, E. G.; Stuart, A. M.; Chen, W.; Hu, Y.; Xiao, J., *Tetrahedron Lett.*, (2001), **42**, 8551–8553.

iodés avec des rendements modérés à bons. Un analogue fluoré d'agent thérapeutique a également été synthétisé avec un rendement élevé en incluant dans la séquence de réaction en trois étapes, une réaction de Mizoroki-Heck du 2-fluoroacrylate de méthyle.¹⁰⁸



Ensuite, la réaction d'oléfination décarboxylative a été étudiée (schéma n°98). La réaction est efficace entre le 2-fluoroacrylate de méthyle et différents acides benzoïques ortho-substitués ce qui permet l'obtention des α -fluoroacrylates trisubstitués de manière stéréosélective, avec des rendements de faibles à excellents. Des α -trifluorométhylacrylates trisubstitués ont également été obtenus avec une stéréosélectivité plus faible comparé aux résultats obtenus pour les α -fluoroacrylates.¹⁰⁹



VI Synthèse des α -trifluorométhylacrylates de méthyle

Pendant ma thèse, j'ai pu travailler avec Pan Xiao, actuellement en 3^{ème} année de thèse, sur la réaction de Mizoroki-Heck entre le 2-trifluorométhylacrylate de méthyle et différents aryles iodés pour obtenir des α -trifluorométhylacrylates tri-substitués (schéma n°99). Cette réaction catalytique ne nécessite pas l'utilisation de ligand.

¹⁰⁸ Rousée, K.; Bouillon, J.-P.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecoucke, X., *Org. Lett.*, (2016), **18**, 540-543.

¹⁰⁹ Bouazzaoui, O.; Roussée, K.; Mulengi, J. K.; Pannecoucke, X.; Bouillon, J.-P.; Couve-Bonnaire, S., *Eur. J. Org. Chem.*, (2018), 3705-3715.

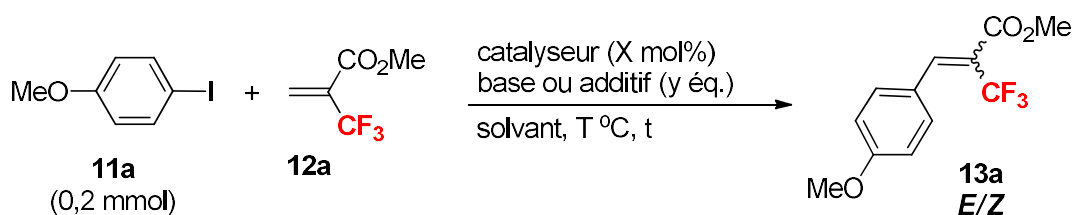


Schéma 99 : Présentation de la réaction

Pan a d'abord cherché les conditions de réactions optimales se basant sur les conditions expérimentales développées pour la synthèse d' α -fluoroacrylates de méthyle.¹⁰⁸ Différents additifs, catalyseurs au palladium, solvants, ligands ainsi que différents paramètres opératoires comme la stoechiométrie du 2-trifluorométhylacrylate de méthyle ou encore la température ont été testés. Pan a aussi essayé de réduire le temps de réaction et la quantité de catalyseur. Puis, avec les conditions de réaction optimisées (schéma n°100), Pan et moi avons étudié l'étendue de la réaction en utilisant différents aryles iodés.

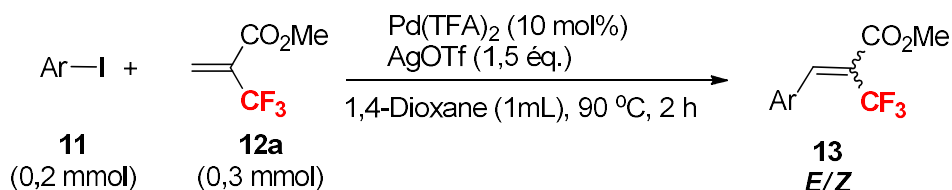


Schéma 100 : Conditions de réaction optimisées

La plupart des aryles iodés utilisés étaient commerciaux. Certains substrats iodés, tels que la 2-iodoaniline, la 4-iodoaniline et le 5-iodoindole, nécessitaient des transformations chimiques avant utilisation en réaction de Mizoroki-Heck. J'ai d'abord essayé d'acyler avec du chlorure d'acétyle la 2-iodoaniline, la 4-iodoaniline et le 5-iodoindole. La 2-iodoaniline et la 4-iodoaniline ont permis d'obtenir les produits voulus avec des rendements bons à excellents. Par contre, une faible conversion a été observée quand le 5-iodoindole a été utilisé. Alors, nous avons décidé de méthyler le 5-iodoindole avec l'iodométhane en milieu basique. Le produit désiré a été obtenu avec un bon rendement de 76% (schéma n°101).

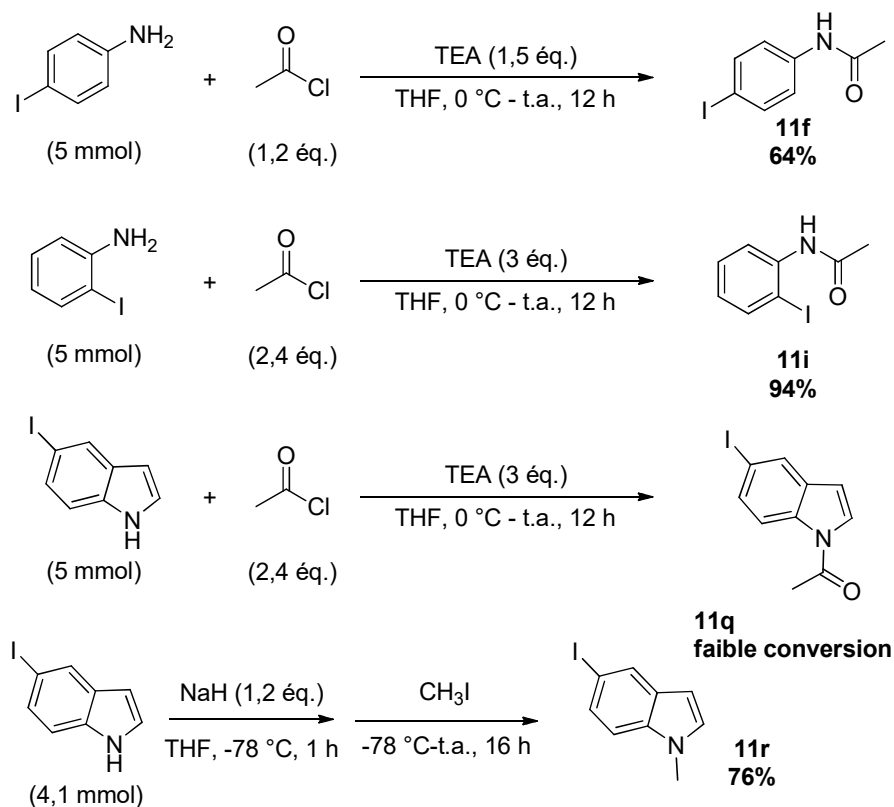
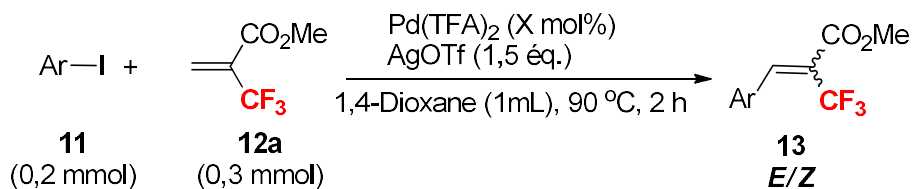
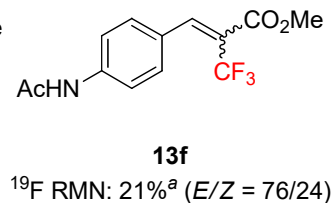
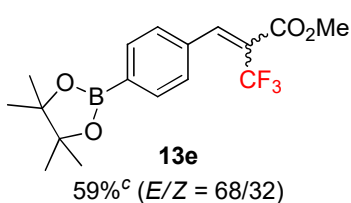
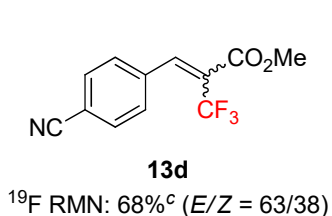
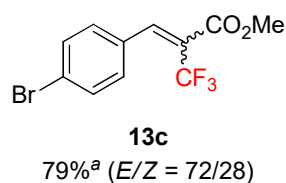
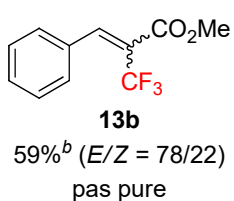
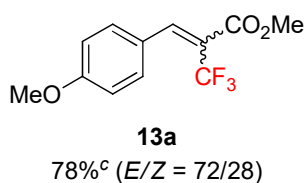


Schéma 101 : Synthèse de différents aryles iodés

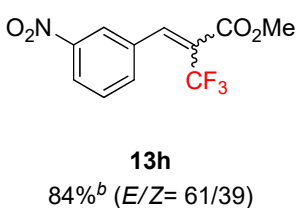
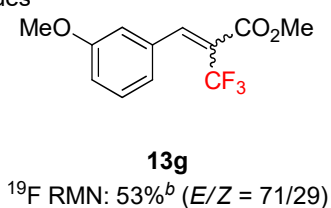
J'ai étendu le champ d'application de la réaction à différents aryles iodés variant par la nature de leurs groupements (électrodonneur ou électroattracteur) et leurs positions (para, méta et ortho) (schéma n°102). En particulier, j'ai effectué ces réactions en faisant varier la charge catalytique de 10 mol% à 1,5 mol%, puis à 0,5 mol% afin de chercher la charge catalytique minimale pouvant être utilisée dans notre réaction de Mizoroki-Heck.



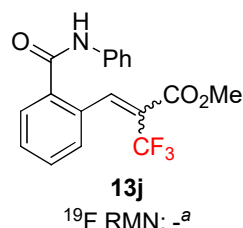
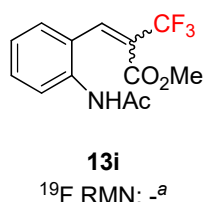
para-substitués



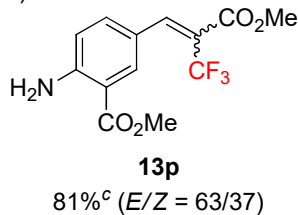
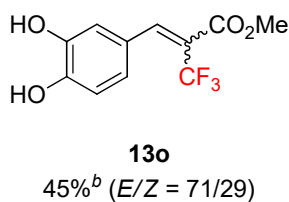
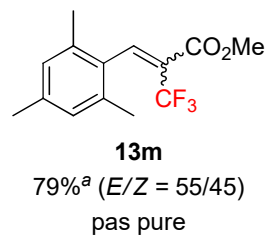
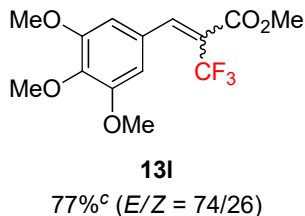
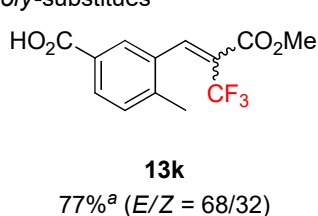
meta-substitués



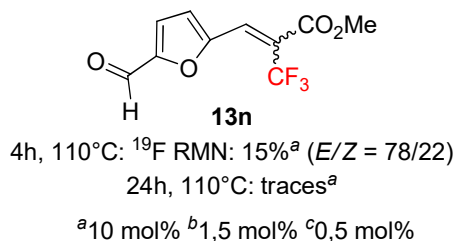
ortho-substitués



poly-substitués



heterocycles



Les conversions ¹⁹F RMN ont été obtenues en utilisant l'α-trifluorométhylacétophénone comme étalon interne.

Schéma 102 : Etendue de la réaction avec le 2-trifluorométhylacrylate de méthyle

L'iodobenzène et les aryles iodés substitués en para par un groupe électrodonneur ont permis d'obtenir les acrylates correspondants avec des rendements moyens à bons et des diastéréosélectivités moyennes, peu importe la charge catalytique utilisée. Quand le 4-iodobenzonitrile a été utilisé, on a observé une baisse de la conversion et de la diastéréosélectivité avec une charge catalytique de 0,5 mol%. L'acrylate **13e** contenant un ester pinacol d'acide boronique a pu être obtenu avec un rendement moyen et une diastéréosélectivité moyenne. Nous avons fait réagir le 4-iodoacétanilide synthétisé mais seul une faible conversion a été observée.

Un excellent rendement et une diastéréosélectivité moyenne ont été observés avec le iodo-3-nitrobenzène avec une charge catalytique de 1,5 mol%. Avec le 3-iodoanisole, une conversion et une diastéréosélectivité moyenne ont été observées avec la même charge catalytique.

Nous avons fait réagir le 2-iodoacétanilide synthétisé mais aucune conversion n'a été observée avec une charge catalytique de 10 mol%. De la même façon, aucune conversion n'a aussi été observée quand le 2-iodobenzanilide a été utilisé.

L'acide 3-iodo-4-méthylbenzoïque qui est un aryle iodé trisubstitué a permis obtenir l'acrylate **13k** correspondant avec un bon rendement et une diastéréosélectivité moyenne avec une charge catalytique de 10 mol%. Quand le 5-iodo-1,2,3-triméthoxybenzène et le 2-iodo-1,3,5-triméthylbenzène ont été utilisés, des bons rendements et des faibles à moyennes diastéréosélectivités ont été observés avec des charges catalytiques respectives de 0,5 mol% et 10 mol%.

Une légère baisse de la diastéréosélectivité à un ratio *E/Z* 68/32 a été observée avec l'ester boronique de pinacol. Une baisse de la diastéréosélectivité d'un ratio *E/Z* de 63/37 et de 62/38 a été observée avec le 4-iodobenzonitrile, iodo-3-nitrobenzène et le 2-amino-5-iodobenzoate de méthyle. Une baisse de la diastéréosélectivité a été observée aussi pour l'iodo-2-méthylbenzène, le 2-iodo-1,3,5-triméthylbenzène et l'iodo-2-nitrobenzène probablement due à l'encombrement stérique.

De manière générale, les diastéréosélectivités ne varient pas ou peu avec la variation de la charge catalytique, quels que soient le nombre et la nature des substituants présents sur le cycle aromatique. De même les conversions sont semblables avec 1,5 mol% comparées à celles obtenues avec 10 mol% de catalyseur. Par contre quand la charge catalytique a baissé à 0,5 mol%, les rendements sont restés constants avec des substituants électrodonneurs alors qu'ils ont baissé avec des substituants électroattracteurs. Ceci montre que les aryles substitués par un groupement électrodonneur sont plus réactifs que ceux substitués par un groupement

électroattracteur. L'étendue de la réaction peut donc être faite avec une charge catalytique de 10 mol% et de 1,5 mol% sans changement notable des résultats. Par contre une charge catalytique plus faible de 0,5 mol% s'avère insuffisante pour convertir tout type de substrats en acrylates correspondants de manière efficace. Nos conditions classiques s'avérant peu efficaces avec le 2-formyl-5-iodofurane (15% en RMN du fluor), nous avons également augmenté la température de 90°C à 110°C et le temps de réaction à 4 heures et à 24 heures afin d'améliorer ce résultat. Malheureusement, ces modifications ne se sont pas avérées bénéfiques dans la mesure où seules des traces de produit ont été obtenues en fin de réaction. Il est à noter que cette méthode a permis la synthèse directe de deux analogues fluorés d'agent thérapeutique : l'analogue **130** du caféate de méthyle, un agent anti-inflammatoire¹¹⁰ et l'analogue **131** du 3,4,5-triméthoxycinnamate de méthyle, un agent antitumoral et antimicrobien.¹¹¹

La réaction ne fonctionne pas avec les hétéroaryles iodés, les iodoalcanes, les perfluoroalcanes iodés et les iodoalcènes (schéma n°103).

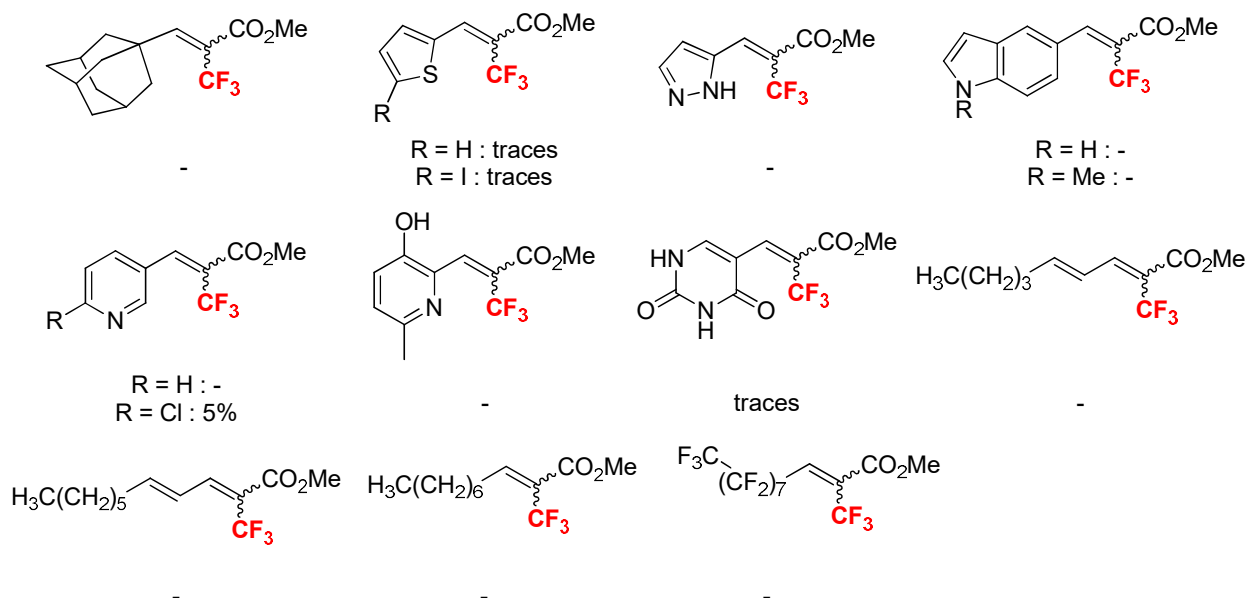


Schéma 103 : Limitation de la réaction de Mizoroki-Heck

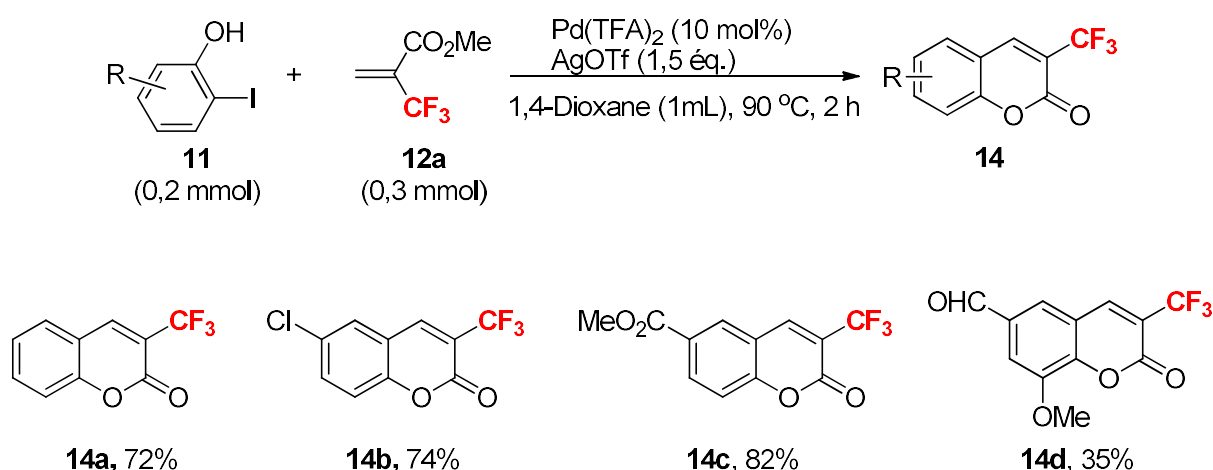
Pour résumé et de façon générale, les rendements obtenus sont de moyens à excellents mais les diastéréosélectivités sont faibles à bonnes. La plupart des produits synthétisés ont une

¹¹⁰ Kumar, S.; Arya, P.; Mukherjee, C.; Singh, B. K.; Singh, N.; Parmar, V. S.; Prasad, A. K.; Glosh, B., *Biochemistry*, (2005), **44**, 15944-15952.

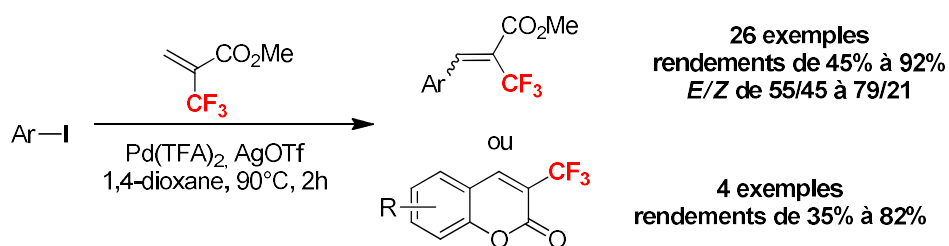
¹¹¹ Nam, N. H.; You, Y. J.; Kim, Y.; Hong, D. H.; Kim, H. M.; Ahn, B. Z., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (2001), **11**, 1173-1176.

diastéroselectivité moyenne de ratio *E/Z* de 79/21 à 70/30, peu importe de la nature du substituant porté par le groupement aromatique.

En collaboration avec Pan, nous avons aussi pu synthétiser différents dérivés de coumarines trifluorométhylées en utilisant des aryles iodés substitués par un groupement alcool en ortho, avec les mêmes conditions réactionnelles. Les rendements obtenus sont de moyens à très bons (schéma n°104).



En conclusion, vingt-six α -trifluorométhylacrylates de méthyle ont été synthétisés avec des rendements de faibles à excellents (45% à 92%) et des diastéroselectivités de faibles à bonnes (*E/Z* = 55/45 à 79/21). Quatre dérivés de coumarines trifluorométhylées ont aussi été synthétisés avec des rendements de moyens à très bons (35% à 82%) (schéma n°105).¹¹²



¹¹² Xiao, P.; Schlinquer, C.; Pannecoucke, X; Bouillon, J.-P.; Couve-Bonnaire, S., *J. Org. Chem.*, (2019), **84**, 2072-2082.

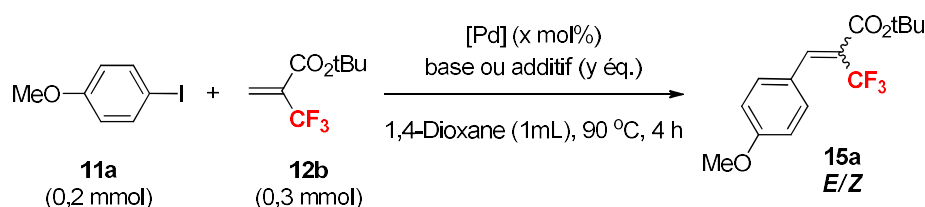
La faible diastéréosélectivité de notre réaction est le principal problème de notre étude. Afin d'améliorer cette diastéréosélectivité, nous avons décidé de remplacer le groupement méthyle du 2-trifluorométhylacrylate de méthyle par un groupement *tert*-butyle plus encombré.

VII Extension de la réaction de Mizoroki-Heck aux α -trifluorométhylacrylates de *tert*-butyle

VII.1. Optimisation de la réaction

Nous avons travaillé sur la réaction de Mizoroki-Heck entre le 2-trifluorométhylacrylate de *tert*-butyle et différents aryles iodés pour obtenir des α -trifluorométhylacrylates de *tert*-butyle trisubstitués. D'abord, nous avons optimisé la réaction. Nous avons décidé de tester différents additifs, catalyseurs, ligands, solvants, temps de réaction ainsi que différentes charges catalytiques en présence du 4-méthoxy-1-iodobenzène comme aryle iodé de référence afin de trouver les conditions de réactions optimales.

VII.1.a. Catalyseurs et additifs



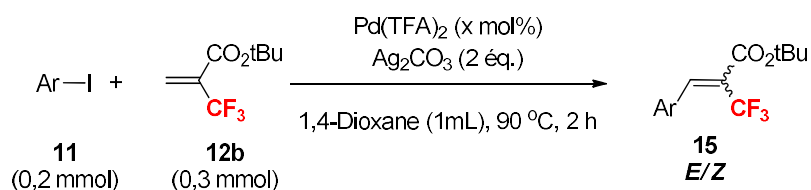
Entrée	[Pd] (x mol%)	Base ou additif (y éq.)	Conversion (%) ¹⁹ F RMN ^[b]
1	Pd(TFA) ₂ (10)	AgOTf (1.5)	0
2	Pd(TFA) ₂ (10)	AgOAc (2)	76 (E/Z = 83/17)
3	Pd(TFA) ₂ (10)	Ag ₂ CO ₃ (2)	88 (E/Z = 84/16)
4	Pd(TFA) ₂ (10)	K ₂ CO ₃ (2)	20 (E/Z = 71/29)
5	Pd(OAc) ₂ (10)	Ag ₂ CO ₃ (2)	14 (E/Z = 76/24)
6	PdBr ₂ (10)	Ag ₂ CO ₃ (2)	traces
7	Pd(TFA) ₂ (10) ^[a]	Ag ₂ CO ₃ (2)	90 (84) ^[c] (E/Z = 85/15)

[a] 2h. [b] Les conversions ^{19}F RMN ont été obtenues en utilisant l' α -trifluorométhylacétophénone comme étalon interne. [c] Rendement isolé

Tableau 8: Test de catalyseurs et d'additifs

Comme dit précédemment, nous avons donc testé différents additifs et catalyseurs, catalyseurs pour la réaction de Mizoroki-Heck entre le 4-méthoxy-1-iodobenzène et l' α -trifluorométhylacrylate de *tert*-butyle (tableau n°8). Aucune formation de l'acrylate désiré n'a été observée en RMN ^{19}F lorsque le triflate d'argent a été utilisé comme additif (tableau n°8, entrée n°1) ; ce résultat est surprenant dans la mesure où ces conditions expérimentales avec le triflate d'argent sont les conditions de réaction utilisées par Pan pour les α -trifluorométhylacrylates de méthyle. Le remplacement du triflate d'argent par de l'acétate d'argent plus basique a permis une forte augmentation de la conversion à 76% (tableau n°8, entrée n°2). L'utilisation d'une base encore plus forte comme le carbonate d'argent a permis d'obtenir une excellente conversion (88%) et une bonne diastéréosélectivité ($E/Z = 84/16$) (tableau n°8, entrée n°3). Pour rappel, le carbonate d'argent était l'additif utilisé lors de la synthèse de α -fluoroacrylates de méthyle développée au laboratoire.¹⁰⁸ L'utilisation de carbonate de potassium qui est une base communément utilisée dans les réactions de couplage a permis d'obtenir une faible conversion de 20% (tableau n°8, entrée n°4). Ces résultats montrent le rôle essentiel à la fois du cation d'argent et de l'utilisation d'un additif basique. Les deux autres catalyseurs testés qui sont le bromure de palladium (II) et l'acétate de palladium (II), qui sont tous deux des catalyseurs moins électrophiles que le trifluoroacétate de palladium (II), ont donné des conversions plus faibles (tableau n°8, entrées n°5 et n°6). Puis, nous avons voulu voir si on pouvait réduire le temps de réaction. Le meilleur résultat a été obtenu en réduisant le temps de réaction à 2h (tableau n°8, entrée n°7). Dans ce cas, 90% de conversion et 84% de rendement isolé ont été obtenus en produit désiré avec une bonne diastéréosélectivité de 85/15.

VII.1.b. Charge catalytique



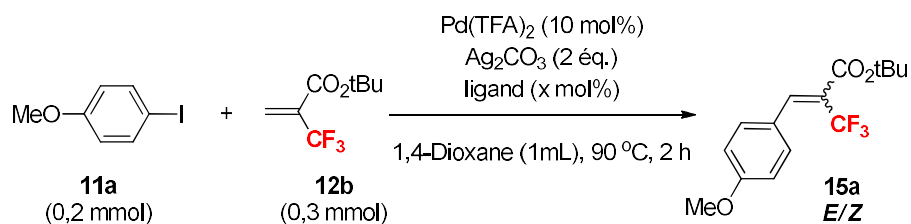
Entrée	Ar	x mol%	Conversion (%) ¹⁹ F RMN ^[a]
1	4-MeOC ₆ H ₄	10	90 (84) ^[b] (E/Z = 85/15)
2	4-MeOC ₆ H ₄	5	55 (E/Z = 85/15)
3	4-MeOC ₆ H ₄	1,5	7 (E/Z = 88/12)
4	4-CNC ₆ H ₄	10	94 (79) ^[b] (E/Z = 75/25)
5	4-CNC ₆ H ₄	5	85 (E/Z = 76/24)
6	4-CNC ₆ H ₄	1,5	48 (E/Z = 76/24)

[a] Les conversions ¹⁹F RMN ont été obtenues en utilisant l' α -trifluorométhylacétophénone comme étalon interne. [b] Rendement isolé

Tableau 9 : Test de différentes charges catalytiques

Nous avons voulu voir si la quantité de catalyseur, le trifluoroacétate de palladium (II), pouvait être réduite avec le 4-méthoxy-1-iodobenzène et le 4-iodobenzonitrile (tableau n°9). Ces deux aryles iodés ont été choisis pour voir l'effet d'un groupement électrodonneur et celui d'un groupement électroattracteur. Globalement les conversions diminuent avec l'utilisation d'une quantité plus faible de catalyseur. Ces effets sont beaucoup plus marqués avec le 4-méthoxy-1-iodobenzène qu'avec le 4-iodobenzonitrile. En effet, avec le 4-méthoxy-1-iodobenzène, une diminution à 5 mol% de catalyseur permet d'obtenir une conversion moyenne de 55% (tableau n°9, entrée n°2) alors que l'utilisation de 1,5 mol% de catalyseur n'entraîne la formation que d'une très faible quantité de produit (tableau n°9, entrée n°3). Avec le 4-iodobenzonitrile, une très bonne conversion de 85% a été obtenue avec une charge catalytique de 5 mol% alors qu'une conversion de 48% est obtenue avec une plus faible charge catalytique de 1,5 mol% (tableau n°9, entrées n°5 et n°6). Il semblerait que les aryles substitués par un groupement électroattracteur soient plus réactifs que les aryles substitués par un groupement électrodonneur, ce qui est la tendance inverse de celle observée pour la synthèse des trifluorométhylacrylates de méthyle. A noter que les ratios diastéréoisomériques ne sont pas modifiés par la variation de la charge catalytique.

VII.1.c. Ligands



Entrée	Ligand	x mol%	Conversion (%) ¹⁹ F RMN ^[a]
1	-	-	90 (84) ^[b] (E/Z = 85/15)
2	PPh ₃	20	87 (E/Z = 58/42)
3	dppe	10	82 (E/Z = 76/24)
4	Xantphos	10	80 (E/Z = 71/29)
5	P ^t Bu ₃ .HBF ₄	20	45 (E/Z = 80/20)

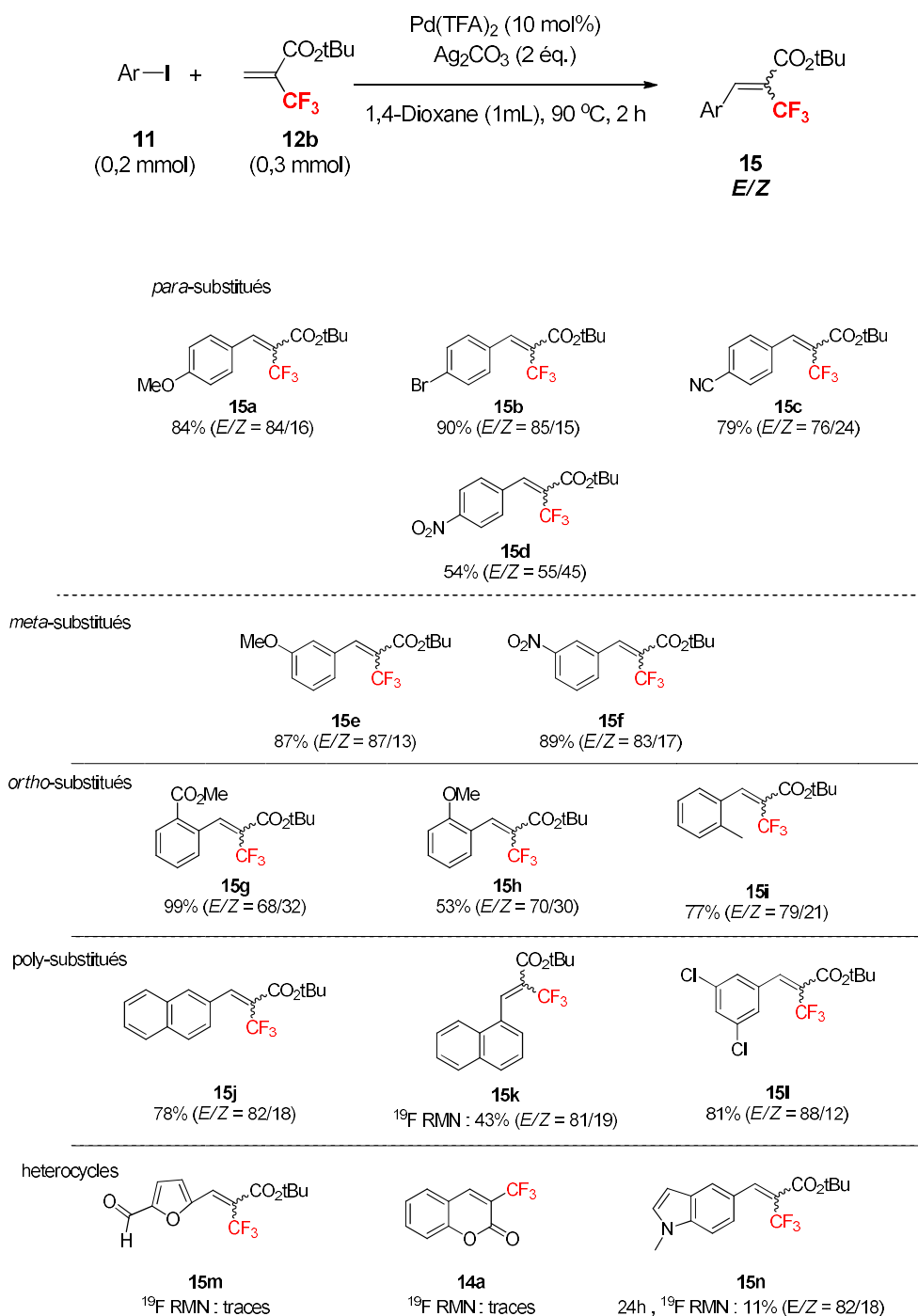
[a] Les conversions ¹⁹F RMN ont été obtenues en utilisant l' α -trifluorométhylacétophénone comme étalon interne. [b] Rendement isolé

Tableau 10: Test de différents ligands

Nous avons testé différents ligands pour voir si leur ajout pouvait améliorer la diastéréosélectivité (tableau n°10). Or, nous avons observé une diminution de la diastéréosélectivité avec une forte baisse pour la triphénylphosphine (tableau n°10, entrée n°2) et une légère diminution pour les trois autres. Une forte baisse de conversion a été observée avec le tri-*tert*-butylphosphine (tableau n°10, entrée n°5). En conclusion, nous avons obtenu l'inverse de l'effet recherché qui était d'augmenter la diastéréosélectivité grâce à l'encombrement de la sphère catalytique par l'utilisation de ligands. C'est la raison pour laquelle, aucun ligand n'a été utilisé dans la suite de notre étude.

VII.2. Etendue de la réaction

Avec les conditions de réaction optimisées obtenue précédemment, à savoir 1,5 équivalents de 2-trifluorométhylacrylate de *tert*-butyle par rapport à l'aryle iodé, 2 équivalents de carbonate d'argent, 10 mol% de trifluoroacétate de palladium (II) dans 1 mL de 1,4-dioxane à 90°C pendant 2 heures, nous avons testé différents aryles iodés (schéma n°106).



Les conversions ¹⁹F RMN ont \u00e9t\u00e9 obtenues en utilisant l' α -trifluorom\u00e9thylac\u00e9toph\u00e9none comme \u00e9talon interne.

Sch\u00e9ma 106 : Etendue de la r\u00e9action avec le α -trifluorom\u00e9thylacrylate de *tert*-butyle

L'aryle para-m\u00e9thoxy substitu\u00e9 et l'aryle para-bromo substitu\u00e9 ont permis obtenir les produits finaux avec d'excellents rendements et de bonnes diast\u00e9r\u00e9os\u00e9lectivit\u00e9s. Le r\u00e9sultat obtenu avec l'aryle para-bromo substitu\u00e9 est tr\u00e8s int\u00e9ressant puisqu'il montre que la r\u00e9action est r\u00e9gios\u00e9lective de l'atome de l'iode puisque l'atome de brome ne r\u00e9agit pas dans les conditions

de réaction utilisées. La diastéréosélectivité est plus faible en présence d'un groupement électro-attracteur en position *para* comme l'aryle para-cyano **15c**. L'aryle para-nitro **15d** a été obtenu avec un rendement moyen et quasiment aucune diastéréosélectivité. Les aryles méta-substitués (**15e** et **15f**), l'aryle polysubstitué par deux atomes de chlore **15l** et le 2-naphthyl **15j** ont été obtenus avec des rendements excellents et de très bonnes diastéréosélectivités. Les diastéréosélectivités sont plus faibles pour les aryles ortho-substitués, probablement due à l'encombrement stérique. Ces derniers (**15g**, **15h** et **15i**) ont été synthétisés avec des rendements moyens à quantitatifs. Cela montre que la réaction est tolérante par rapport à une large diversité d'aryle iodé substitué par des groupements fonctionnels donneurs ou attracteurs.

Concernant les limitations de la réaction, seule une faible conversion a été obtenue en produit **15k** à partir du 1-iodonaphtalène. La réaction ne fonctionne pas avec les hétéroaryles iodés, comme la réaction effectuée précédemment avec le 2-trifluorométhylacrylate de méthyle. Contrairement à la réaction effectuée avec le α -trifluorométhylacrylate de méthyle, seules des traces de dérivés de coumarine trifluorométhylés ont été obtenues et le 2-hydroxy-phenyl acrylate, intermédiaire et/ou produit possible de la réaction, n'a pas été observé.

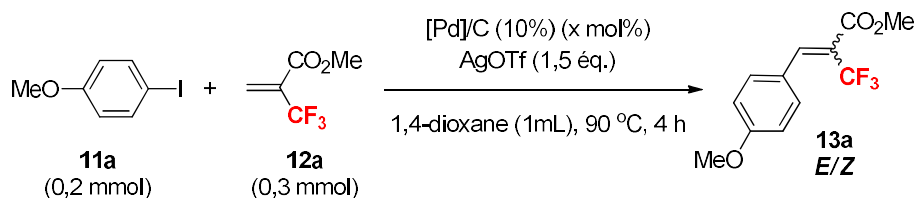
Sur les onze α -trifluorométhylacrylates de *tert*-butyle synthétisés, les rendements sont de bons à quantitatifs (54% à 99%) et la diastéréosélectivité varie de (*E/Z* = 55/45 à 88/12). Cette diastéréosélectivité a donc été légèrement améliorée lors de l'utilisation du α -trifluorométhylacrylate de *tert*-butyle par rapport au α -trifluorométhylacrylate de méthyle. Le groupement ester a donc un impact sur la stéréosélectivité de la réaction.

VIII Extension de la réaction à d'autres systèmes catalytiques

Durant la phase d'optimisation effectuée par Pan pour les α -trifluorométhylacrylates de méthyle, l'utilisation du palladium sur charbon (10%) a donné un résultat satisfaisant. Comme le trifluoroacétate de palladium (II) est un catalyseur cher, nous avons décidé d'utiliser ce catalyseur simple, facilement accessible et peu cher pour l'obtention des acrylates trifluorométhylés par notre réaction de Mizoroki-Heck. Nous avons optimisé la réaction en étudiant la nature de la base ou de l'additif, le choix du solvant, la charge catalytique, le temps de la réaction et la température de réaction avec le 4-iodoanisole comme substrat de référence.

VIII.1. Optimisation de la réaction

VIII.1.a. Catalyseurs et charge catalytique



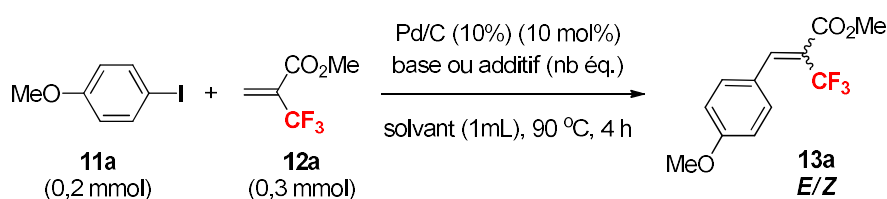
Entrée	[Pd]	x mol%	Conversion% ^{19}F RMN ^[b]
1	Pd	10	87 (80) ^[c] (E/Z = 76/24)
2	Pd(OH) ₂	10	76 (E/Z = 76/24)
3	Pd	5	83 (E/Z = 73/27)
4	Pd	1	80 (E/Z = 76/24)
5	Pd ^[a]	10	78 (E/Z = 76/24)

[a] 2h. [b] Les conversions ^{19}F RMN ont été obtenues en utilisant l' α -trifluorométhylacétophénone comme étalon interne. [c] Rendement isolé

Tableau 11 : Test sur les catalyseurs et la charge catalytique

Nous avons tout d'abord essayé de changer de type de catalyseur au palladium et de diminuer la quantité de catalyseur (tableau n°11). L'utilisation d'hydroxyde de palladium sur charbon (20%) à la place du palladium sur charbon s'est avéré moins efficace que le palladium sur charbon (tableau n°11, entrée n°2). Les conversions restent sensiblement les mêmes si on diminue les quantités de catalyseur à 5 mol% ou 1 mol% (tableau n°11, entrée n°3 et n°4). Diminuer le temps de réaction ne donne pas de meilleurs résultats (tableau n°11, entrée n°5). Les ratios diastéréoisomériques sont restés constants.

VIII.1.b. Base ou additif



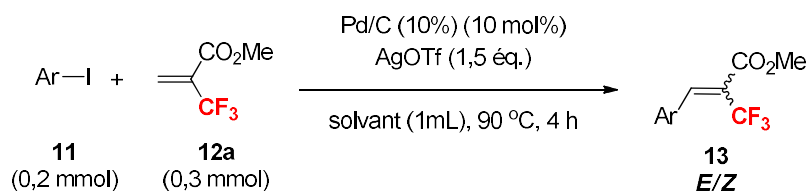
Entrée	Base ou additif	Nb éq.	Solvant	Conversion% ¹⁹ F RMN ^[a]
1	AgOTf	1,5	1,4-dioxane	87 (80) ^[b] (E/Z = 76/24)
2	Ag ₂ CO ₃	2	1,4-dioxane	0
3	NaOAc	1,5	1,4-dioxane	0
4	NaOAc	1,5	DMA	0
5	Cu(OTf) ₂	1,5	1,4-dioxane	traces
6	CuOTf, benzène	1,5	1,4-dioxane	0
7	CuOTf, toluène	1,5	1,4-dioxane	0
8	Cu(OTf) ₂ + AgOTf	0,75+0,75	1,4-dioxane	traces
9	-	-	1,4-dioxane	0

[a] Les conversions ¹⁹F RMN ont été obtenues en utilisant l' α -trifluorométhylacétophénone comme étalon interne. [b] Rendement isolé

Tableau 12 : Test de différentes bases ou additifs

Nous avons décidé d'optimiser la réaction en testant différentes bases ou additifs (tableau n°12). Seule la réaction effectuée en présence de triflate d'argent donne des résultats satisfaisants (très bonne conversion et diastéréosélectivité moyenne (tableau n°12, entrée n°1)). L'utilisation de carbonate d'argent utilisé pour la synthèse précédente avec les α -trifluorométhylacrylates de *tert*-butyle ou les α -fluorométhylacrylates de méthyle s'est révélée inefficace (tableau n°12, entrée n°2). L'utilisation d'acétate de sodium dans du diméthylamine (DMA), qui sont des conditions de réactions classique avec du palladium sur charbon, s'est révélée également inefficace (tableau n°12, entrée n°4). L'utilisation de triflate de cuivre ou d'un mélange (1:1) de triflate de cuivre et de triflate d'argent n'a fourni aucun produit de réaction (tableau n°12, entrée n°5 à n°8). A noter qu'aucune réaction n'a lieu en l'absence de triflate d'argent (tableau n°12, entrée n°9).

VIII.1.c. Choix du solvant



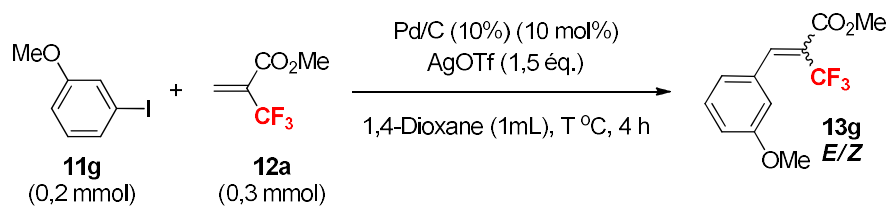
Entr\u00e9e	Ar	Solvant	Conversion% ¹⁹ F RMN ^[a]
1	4-MeOC ₆ H ₄	1,4-dioxane	87 (80) ^[b] (E/Z = 76/24)
2	4-MeOC ₆ H ₄	tolu\u00e8ne	52 (E/Z = 81/19)
3	4-MeOC ₆ H ₄	DMF	18 (E/Z = 68/32)
4	4-CNC ₆ H ₄	1,4-dioxane	traces
5	4-CNC ₆ H ₄	tolu\u00e8ne	12 (E/Z = 20/80)
6	4-CNC ₆ H ₄	DMF	traces

[a] Les conversions ¹⁹F RMN ont \u00e9t\u00e9 obtenues en utilisant l' α -trifluorom\u00e9thylac\u00e9toph\u00e9none comme \u00e9talon interne. [b] Rendement isol\u00e9

Tableau 13 : Test de diff\u00e9rents solvants

Puis, nous avons test\u00e9 diff\u00e9rents solvants (tableau n\u00b013). Les conversions ont baiss\u00e9 quand le tolu\u00e8ne ou le DMF ont \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9s \u00e0 la place du 1,4-dioxane (tableau 13, entr\u00e9e n\u00b02 et n\u00b03). Le ratio diast\u00e9roisom\u00e9rique a l\u00e9g\u00e8rement augment\u00e9 dans le cas du tolu\u00e8ne (E/Z = 81/19 ; tableau n\u00b013, entr\u00e9e n\u00b02) et il a baiss\u00e9 dans le cas du DMF (E/Z = 68/32 ; tableau n\u00b013, entr\u00e9e n\u00b03). Puis le 4-iodobenzonitrile a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9 \u00e0 la place du 4-iodoanisole pour voir si nous pouvions faire r\u00e9agir les aryles substitu\u00e9s par un groupe \u00e9lectroattracteur (tableau n\u00b013, entr\u00e9es n\u00b04 \u00e0 n\u00b06). Le tolu\u00e8ne est le seul solvant permettant de faire r\u00e9agir le 4-iodobenzonitrile avec n\u00e9anmoins une faible conversion de 12% et une diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9 invers\u00e9e par rapport au DMF et au 1,4-dioxane (tableau n\u00b013, entr\u00e9e n\u00b05). Afin de rem\u00e9dier \u00e0 ce probl\u00e8me, une \u00e9tude de la temp\u00e9rature a \u00e9t\u00e9 envisag\u00e9e.

VIII.1.d. Sélection de la température



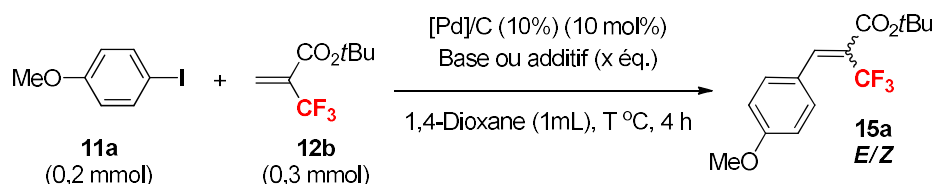
Entrée	Température	Conversion% ¹⁹ F RMN ^[a]
1	90°C	traces
2	110°C	80% (E/Z = 74/26)
3	120°C	77% (E/Z = 75/25)
4	130°C	70% (E/Z = 76/24)

[a] Les conversions ¹⁹F RMN ont été obtenues en utilisant l'α-trifluorométhylacétophénone comme étalon interne.

Tableau 14 : Test de différentes températures

Nous avons décidé d'étudier l'effet de la température sur la réaction afin de voir si l'activation de la réaction permettrait d'obtenir les aryles substitués par un groupe électroattracteur en position para ou substitués en position méta ou ortho (tableau n°14). Nous avons utilisé le 1-iodo-3-méthoxybenzène au lieu du 1-iodo-4-méthoxybenzène pour tester les différentes températures car il était non réactif à 90°C. Une température de 110°C est celle qui donne la meilleure conversion (tableau n°14, entrée n°2). Les ratios diastéréoisomériques sont restés constants.

VIII.1.e. Choix de l'acrylate



Entrée	[Pd]	Base ou additif (x éq.)	Température (T)	Conversion% ¹⁹ F RMN ^[a]
1	Pd	AgOTf (1,5)	90°C	traces
2	Pd	AgOTf (1,5)	110°C	traces
3	Pd	Ag ₂ CO ₃ (2,0)	90°C	traces
4	Pd	Ag ₂ CO ₃ (2,0)	110°C	traces

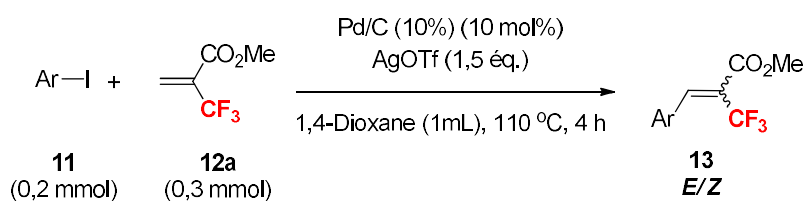
[a] Les conversions ¹⁹F RMN ont été obtenues en utilisant l' α -trifluorométhylacétophénone comme étalon interne.

Tableau 15 : Test avec le 2-trifluorométhylacrylate de *tert*-butyle

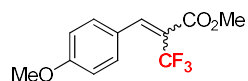
Puis, nous avons voulu voir si la réaction de Mizoroki-Heck avec le 2-trifluorométhylacrylate de *tert*-butyle et le palladium sur charbon était possible (tableau n°15). Malheureusement, seul des traces d' α -trifluorométhylacrylates de *tert*-butyle ont été détectées en RMN du fluor, peu importe la température (90°C ou 110°C), la quantité et la nature de base/additif utilisées (triflate d'argent ou carbonate d'argent) (tableau n°15, entrées n°1 à n°4).

VIII.2. Etendue de la réaction

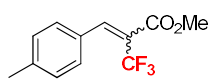
Avec ces conditions optimisées trouvées pour les α -trifluorométhylacrylates de méthyle, nous avons testé différents aryles iodés (schéma n°107).



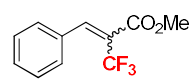
para-substitués



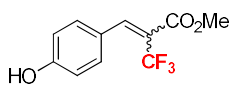
13a
90°C 80% (*E/Z* = 76/24)



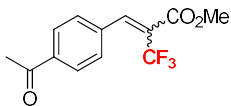
13q
90°C et 24h ^{19}F RMN: 88% (*E/Z* = 74/26)



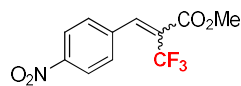
13b
90°C 63% (*E/Z* = 71/29)



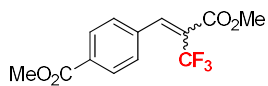
13r
90°C 67% (*E/Z* = 73/27)



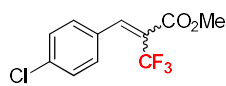
13s
90°C et 24h ^{19}F RMN: 56% (*E/Z* = 69/31)
62% (*E/Z* = 72/28)



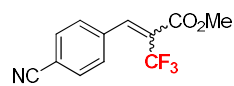
13t
90°C et 24h ^{19}F RMN: 37% (*E/Z* = 73/27)
88% (*E/Z* = 45/55)



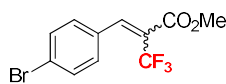
13u
75% (*E/Z* = 75/25)



13v
"78%" (*E/Z* = 82/18)
pas pur

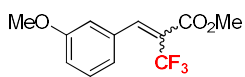


13d
85% (*E/Z* = 67/33)

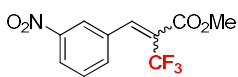


13c
78% (*E/Z* = 74/26)

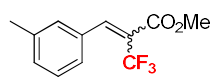
meta-substitués



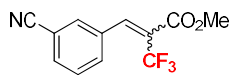
13g
"99%" (*E/Z* = 73/27)
pas pur



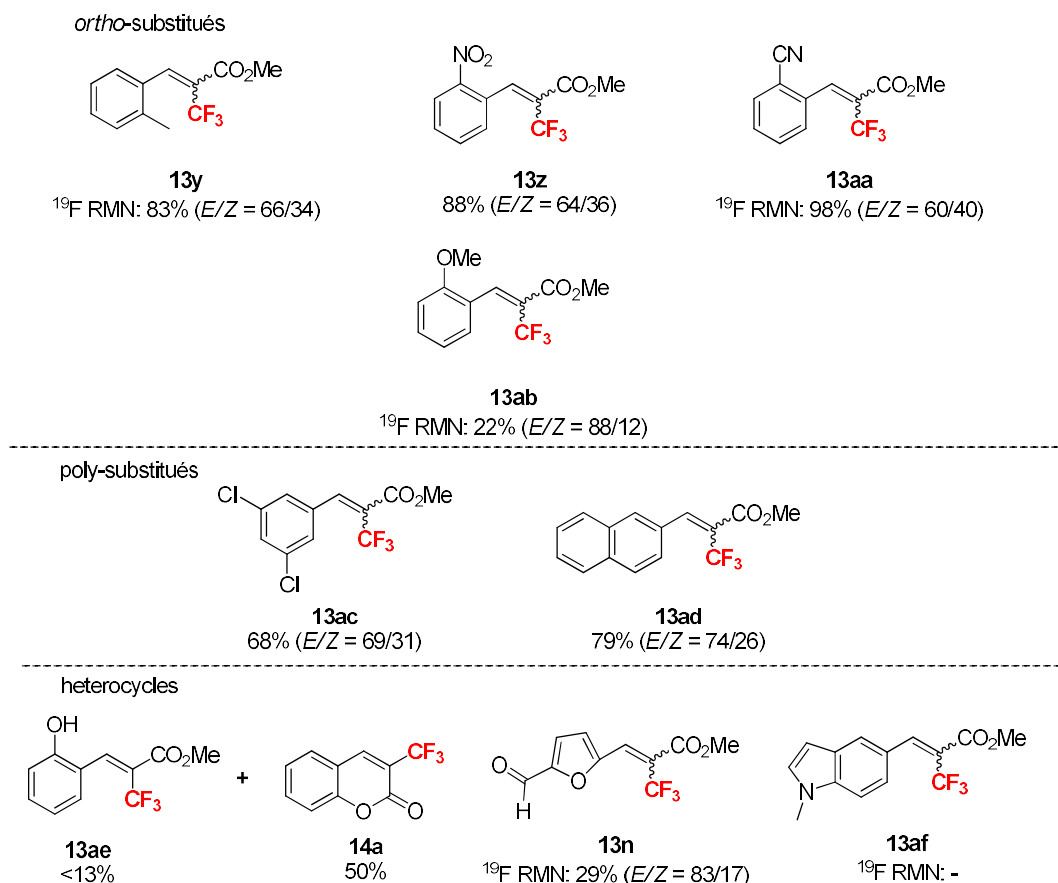
13h
71% (*E/Z* = 70/30)



13w
42% (*E/Z* = 71/29)



13x
52% (*E/Z* = 70/30)



Les conversions ¹⁹F RMN ont été obtenues en utilisant l' α -trifluorométhylacétophénone comme étalon interne.

Schéma 107 : Etendue de la réaction avec le Pd/C et le α -trifluorométhylacrylate de méthyle

L'iodobenzène et les aryles para-substitués par un groupement électrodonneur ont permis d'obtenir les produits finaux à une température de 90°C avec des rendements moyens à excellents et des bonnes diastéréosélectivités (*E/Z* = 71/29 à 76/24). L'obtention de l'acrylate **13r** substitué sur le groupement aryl en *para* par un groupement alcool libre a montré que le groupement hydroxyle pouvait être utilisé sans protection. Une augmentation du temps de réaction à 24 heures a été nécessaire pour le 4-iodotoluène **13q** ; le produit final a été obtenu avec un excellent rendement et une bonne diastéréosélectivité (*E/Z* = 74/26). Les aryles para-substitués par un groupement électroattracteur ont très peu réagi à une température de 90°C. Une augmentation du temps de réaction à 24 heures n'a également pas permis d'augmenter la conversion de la réaction. Par contre, une augmentation de température à 110°C a permis d'obtenir les produits finaux avec des rendements bons à excellents et diastéréosélectivités de faibles à bonnes (*E/Z* = 45/55 à 82/18). Tout comme l'étude précédente, l'obtention des acrylates dont l'aryle est substitué en position para par un brome (**13c**) ou un chlore (**13v**) montre que la réaction est également régiosélective avec du Pd/C.

Les aryles méta-substitués ont permis d'obtenir les produits correspondants avec une légère baisse des rendements et des bonnes diastéréosélectivités ($E/Z = 70/30$ à $73/27$).

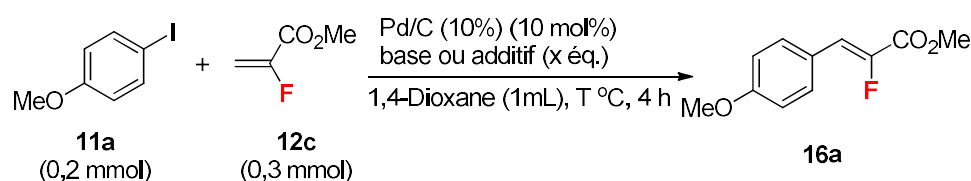
Les aryles ortho-substitués ont permis d'obtenir les produits finaux avec des rendements excellents et une baisse des diastéréosélectivités ($E/Z = 60/40$ à $66/34$). Seul une faible conversion a été observée quand le 2-iodoanisole a été utilisé due probablement à l'encombrement stérique.

L'aryle poly-substitué (3,5-dichloro-1-iodobenzène) et le 2-iodonaphtyle ont permis d'obtenir les acrylates correspondants **13ac** et **13ad** avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités ($E/Z = 69/31$ à $74/26$). Quand le 2-iodophénol a été utilisé, la réaction a permis la synthèse du dérivé de coumarine 3-trifluorométhylée **14a** avec un rendement moyen accompagné d'une faible quantité du (Z)-2-hydroxyacrylate **13ae**.

Les résultats sont encore une fois décevants avec les hétéroaryles. Seule une faible conversion a été obtenue en dérivé du furanne **13n** alors qu'aucun produit **13ac** n'a été obtenu à partir du squelette indolique.

En conclusion, la réaction est tolérante par rapport à une large diversité d'aryles iodés substitués par des groupements fonctionnels électrodonneurs ou électroattracteurs. Sur les dix-neuf α -trifluorométhylacrylates de méthyle synthétisés, les diastéréosélectivités ($E/Z = 45/55$ à $76/24$) et les rendements (42% à 98%) sont pratiquement inchangés par rapport aux réactions effectuées avec le trifluoroacétate de palladium comme catalyseur.

VIII.3. Tentative avec le 2-fluoroacrylate de méthyle



Entrée	Base ou additif (x éq.)	Température (T)	Conversion% ¹⁹ F RMN ^[a]
1	AgOTf (1,5)	90°C	34% + 18% impureté
2	AgOTf (1,5)	110°C	54% + 29% impureté
3	Ag ₂ CO ₃ (2,0)	90°C	traces
4	Ag ₂ CO ₃ (2,0)	110°C	traces

[a] Les conversions ^{19}F RMN ont été obtenues en utilisant l' α -trifluorométhylacétophénone comme étalon interne.

Tableau 16 : Test avec le 2-fluoroacrylate de méthyle

En terme de perspective, nous avons aussi testé si la réaction de Mizoroki-Heck avec le 2-fluoroacrylate de méthyle catalysée au palladium sur charbon (tableau n°16). Avec le triflate d'argent, une conversion faible de 34% a été observée à 90°C (tableau n°16, entrée n°1). Le produit souhaité a été obtenu en mélange avec une impureté fluorée non identifiée. L'augmentation de la température à 110°C a permis d'augmenter la conversion en produit désiré, mais la proportion en impureté a également augmenté (tableau n°16, entrée n°2). Avec le carbonate d'argent, seul des traces de l' α -fluoroacrylates de méthyle sont détectées en RMN du fluor quelque soit la température utilisée (tableau n°16, entrées n°3 et n°4). Compte-tenu de ces résultats décevants, nous ne sommes pas allés plus loin concernant la synthèse d' α -fluoroacrylate de méthyle.

VIII.4. Tentative d'étude du mécanisme de la réaction

VIII.4.a. Introduction aux réactions homogènes et hétérogènes

Nous avons essayé de déterminer le mécanisme de la réaction avec le palladium sur charbon comme catalyseur. Si la réaction se fait sur la surface du palladium solide et donc dans les pores du charbon dans lesquelles le palladium a été fixé, la réaction est hétérogène. Si l'espèce catalytiquement active provient de la dissolution du palladium extraite du palladium sur charbon, la réaction est homogène. Dans les faits, lorsqu'on utilise le palladium sur charbon, une partie du palladium peut se « détacher » de son support et migrer dans le milieu réactionnel. Il n'est donc pas facile de savoir si la réaction fonctionne en voie catalytique homogène ou hétérogène¹¹³.

VIII.4.b. Programme des expériences de contrôle

Trois types d'expériences ont été mises en place afin de déterminer le mécanisme de la réaction :

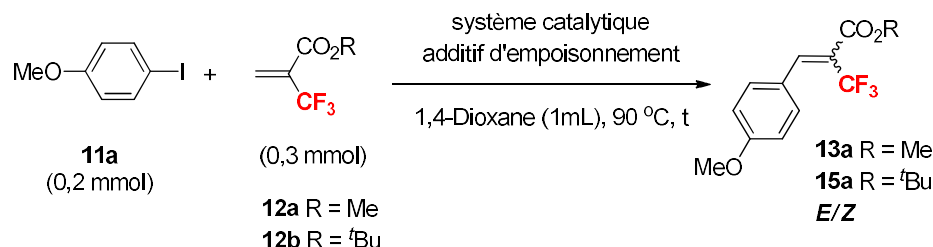
¹¹³ Felpin, F.-X.; Ayad, T.; Mitra, S., *Eur. J. Org. Chem.*, (2006), 2679–2690.

- Différentes expériences de contrôle ont été mises en œuvre en utilisant à chaque fois l'ajout d'un composé connu pour être un poison des catalyseurs hétérogènes (Pd/C dans notre cas). Les poisons utilisés sont le mercure et le disulfure de carbone, soit en défaut ou soit en excès par rapport au palladium.¹¹⁴

- On a également effectué des mesures de concentration du palladium libre par spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif. Pour effectuer ces mesures, les échantillons ont été préparés selon une procédure trouvée dans la littérature¹¹⁵. Ces mesures ont permis de calculer la masse puis le pourcentage de palladium dissous dans le milieu réactionnel.

- Enfin, pour clore ces expériences nous avons recyclé le palladium sur charbon puis nous l'avons réintroduit dans une nouvelle réaction catalytique. La procédure est la suivante : le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante à la fin de la réaction. Puis, il est filtré et lavé à l'éther diéthylique. Le solide obtenu est séché sous vide à température ambiante. Ensuite, nous recommençons la réaction de Mizoroki-Heck avec ce palladium obtenu.

VIII.4.c. Résultats obtenus sur les expériences de contrôle



Réaction 1 : R = Me, Pd/C (10%, sec) 10 mol%, AgOTf (1,5 éq.), 4h.

Réaction 2 : R = Me, Pd(TFA)₂ 10 mol%, AgOTf (1,5 éq.), 2h.

Réaction 3 : R = ^tBu, Pd(TFA)₂ 10 mol%, Ag₂CO₃ (2,0 éq.), 2h.

¹¹⁴ Conde, N.; Churrua, F.; SanMartin, R.; Herrero, M. T.; Dominguez, E., *Adv. Synth. Catal.*, (2015), **357**, 1525–1531.

¹¹⁵ Köhler, K.; Heidenreich, R. G.; Krauter, J. G. E.; Pietsch, J., *Chem. Eur. J.*, (2002), **8**, 622-631.

Entrée	Réaction (conditions)	Additif d'empoisonnement	Conversion% ¹⁹ F RMN ^[a]
1	1	-	87 (80) ^[b] (E/Z = 76/24)
2	1	Hg (une goutte)	-
3	1	CS ₂ (0,5 éq. par atome métallique)	traces
4	1	CS ₂ (2 éq. par atome métallique)	-
5	2	-	92 (86) ^[b] (E/Z = 76/24)
6	2	Hg (une goutte)	41 (E/Z = 74/26)
7	2	CS ₂ (0,5 éq. par atome métallique)	38 (E/Z = 78/22)
8	2	CS ₂ (2 éq. par atome métallique)	-
9	3	-	90 (84) ^[b] (E/Z = 85/15)
10	3	Hg (une goutte)	-
11	3	CS ₂ (0,5 éq. par atome métallique)	5 (E/Z = 83/17)
12	3	CS ₂ (2 éq. par atome métallique)	-

[a] Les conversions ¹⁹F RMN ont été obtenues en utilisant l' α -trifluorométhylacétophénone comme étalon interne. [b] Rendement isolé

Tableau 17 : Expériences de contrôle avec des additifs d'empoisonnement

D'abord, la réaction avec le palladium sur charbon comme catalyseur a été complètement inhibée en présence de mercure et avec du disulfure de carbone que ce soit en excès ou en défaut par rapport au palladium (tableau n°17, entrées n°2 à n°4). Quand ces expériences de contrôle ont été effectuées sur la réaction utilisant un système catalytique homogène avec le trifluoroacétate de palladium (II) comme catalyseur, le rendement a diminué de moitié et la diastéréosélectivité est restée constante avec le mercure et le disulfure de carbone en défaut (tableau n°17, entrées n°6 et n°7). Par contre, la réaction est complètement inhibée en présence du disulfure de carbone en excès dans le cas de l'utilisation de 2-trifluorométhylacrylate de méthyle (tableau n°17, entrée n°8). Dans le cas de l'utilisation de 2-trifluorométhylacrylate de *tert*-butyle, la réaction est complètement inhibée avec le mercure et le disulfure de carbone que ce soit en excès ou en défaut (tableau n°17, entrées n°10 à n°12).

Puis, nous avons mesuré la concentration de palladium libre dans le milieu réactionnelle par la spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif. Nous avons mesuré une concentration de palladium à 3,28 ppm et un pourcentage de palladium dissous de 0,17% après 5 minutes de réaction et une concentration de palladium à 0,64 ppm et un pourcentage de palladium dissous de 0,03% à la fin de la réaction. Malheureusement, même si les concentrations mesurées sont faibles, elles n'ont pas permis d'exclure la voie catalytique homogène.

VIII.4.d. Résultats obtenus sur les essais de recyclage

Finalement, nous avons fait une étude de recyclabilité du catalyseur. Les résultats obtenus en utilisant le 4-iodoanisole :

- a) après la réaction classique : obtention d'un rendement isolé de 80% en produit **13a** avec une diastéréosélectivité de $E/Z = 76/24$
- b) après le premier recyclage : obtention d'un rendement isolé de 75% en produit **13a** avec une diastéréosélectivité de $E/Z = 76/24$.
- c) après le deuxième recyclage : obtention d'un rendement par RMN du fluor de seulement 20% en produit **13a** avec une diastéréosélectivité de $E/Z = 69/31$.

Ces résultats montrent qu'un recyclage a permis d'obtenir un rendement quasi constant alors qu'une forte baisse de rendement a observé lors d'un deuxième recyclage. Une rapide désactivation du catalyseur recyclé peut être expliqué par un changement structural de la surface du palladium à la fin de la réaction soit par une dissolution suivie par une reprecipitation ou soit par une co-precipitation de l'additif et/ou le sel impliquant une dégradation du catalyseur.

Toutes ces expériences n'ont donc malheureusement pas permis de conclure si notre réaction au Pd/C suivait un processus catalytique homogène ou hétérogène.

IX Conclusion

Nous avons effectué une réaction pallado-catalysée de Mizoroki-Heck entre le 2-trifluorométhylacrylate de méthyle et différents aryles iodés (schéma n°108). Nous avons obtenu toute une famille d' α -trifluorométhylacrylates de méthyle et des dérivés de

coumarines trifluorométhylées. Les rendements ont été bons, mais les diastéréosélectivités ont été dans l'ensemble assez décevantes (rapport $E:Z = 55/45$ à $79/21$). L'ensemble de ces synthèses ont été réalisées avec trifluoroacétate de palladium comme catalyseur. Nous avons ensuite appliqué cette voie catalytique en remplaçant le groupement méthyle du 2-trifluorométhylacrylate de méthyle par un groupement *tert*-butyle plus encombré. Les rendements sont restés identiquement bons et la diastéréosélectivité s'en est trouvée améliorée (rapport $E:Z = 55/45$ à $88/12$). Nous avons poursuivi en remplaçant le catalyseur par le palladium sur charbon et les résultats ont été inchangés par rapport à ceux obtenus avec le système catalytique utilisant le trifluoroacétate de palladium.

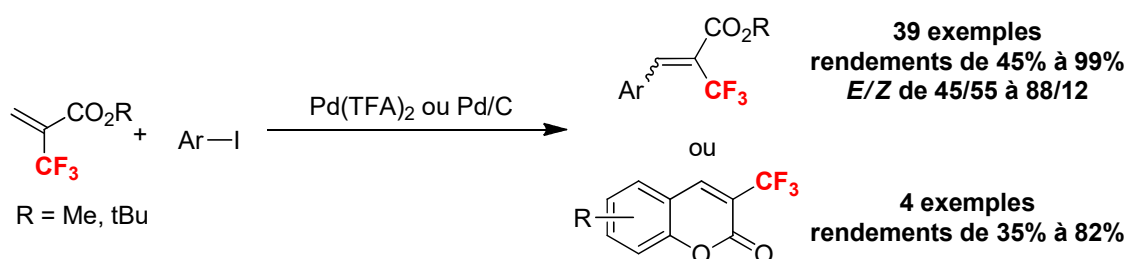


Schéma 258 : Réaction pallado-catalysée de Mizoroki-Heck des 2-trifluorométhylacrylates

Conclusion générale

Dans la première partie de ma thèse, nous avons évalué différents systèmes catalytiques de cyclopropanation et il est ressorti que c'est le $\text{Rh}_2((S)\text{-BTPCP})_4$ déjà utilisé dans notre laboratoire qui fonctionne le mieux et constitue un catalyseur « idéal » pour ce type de réaction. Nous avons développé une méthode d'accès catalytique énantiosélective de cyclopropanes fluorométhylés (schéma n°109). Avec les diazos donneurs-accepteurs ce schéma réactionnel a bien fonctionné et dix-huit cyclopropanes ont été synthétisés avec des faibles à excellents rendements (24% à 99%), de bonnes à excellentes diastéréosélectivités (13:1 à >20:1) et de moyennes à excellentes énantiosélectivités (55% à 98%). Lorsqu'on utilise des diazos diaccepteurs, trois cyclopropanes ont pu être obtenus avec de faibles à excellents rendements (34% à 79%), des diastéréosélectivités variables (1:1 à 5:1) et énantiosélectivités plus faibles (8% à 86%) que ceux obtenus avec les diazos donneurs-accepteurs.

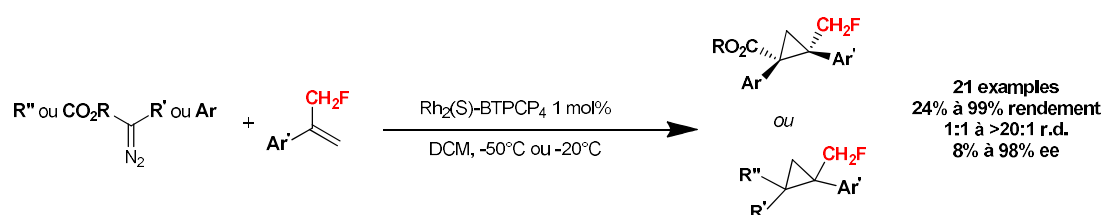


Schéma 109 : Résumé des résultats sur les cyclopropanes fluorométhylés

Nous avons aussi décrit la première synthèse catalytique asymétrique des cyclopropanes bromométhylés et des cyclopropanes chlorométhylés (schéma n°110). Les six différents cyclopropanes ont été synthétisés dans des bons à excellents rendements (64% à 77%), des bonnes à excellentes diastéréosélectivités (12:1 à >20:1) et des excellentes énantiosélectivités (90% à 96%).

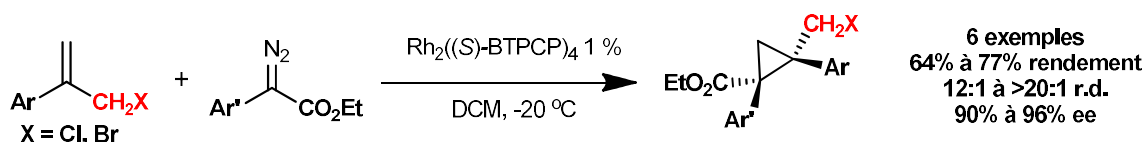


Schéma 110 : Résumé des résultats sur les cyclopropanes chlorométhylés et bromométhylés

A la suite, nous avons synthétisé des γ -lactames et γ -lactones chiraux (schéma n°111) à partir des cyclopropanes bromométhylés chiraux synthétisés précédemment. Ces γ -lactames et γ -

lactones chiraux ont été obtenus avec de bons à excellents rendements (72% à 95%) sans baisse des excès énantiomériques (90% à 95%).

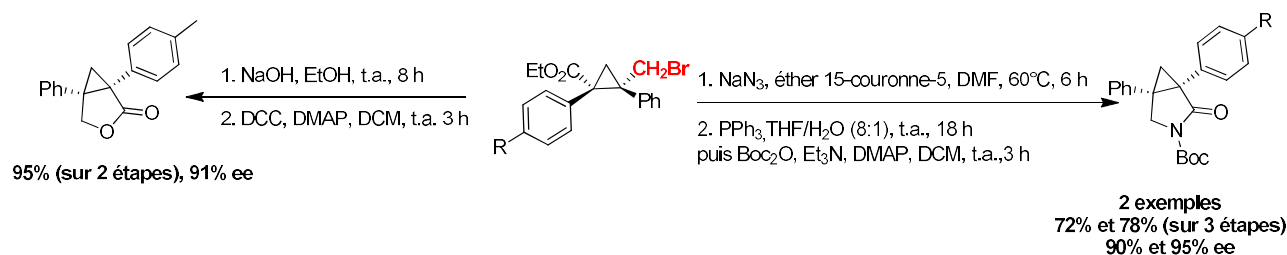


Schéma 111 : Synthèse de lactone et de lactame à partir de mono-bromométhyle cyclopropanes

Enfin, nous avons poursuivi ce travail de fonctionnalisation avec une autre étudiante en thèse Ling Chen en mettant en réaction les cyclopropanes chiraux monobromés avec de nombreux nucléophiles. Pour chacune de ces réactions, nous avons observé le maintien de l'intégrité optique de chaque cyclopropane chiral. Ces résultats ont été publiés en 2019 dans le journal *Organic and Biomolecular Chemistry*.⁶¹

Au cours de la deuxième partie, nous avons développé une réaction pallado-catalysée de Mizoroki-Heck entre le 2-trifluorométhylacrylate de méthyle et différents aryles iodés (schéma n°112). Les vingt-six α -trifluorométhylacrylates de méthyle ont été synthétisés dans des rendements modérés à excellents (45% à 92%) et des diastéréosélectivités faibles à bonnes (E/Z = 55/45 à 79/21). Quatre dérivés de coumarines trifluorométhylées ont aussi été synthétisés dans des rendements faibles à bons (35% à 82%). Ces résultats ont été publiés en 2019 dans le *Journal of Organic Chemistry*.¹¹²

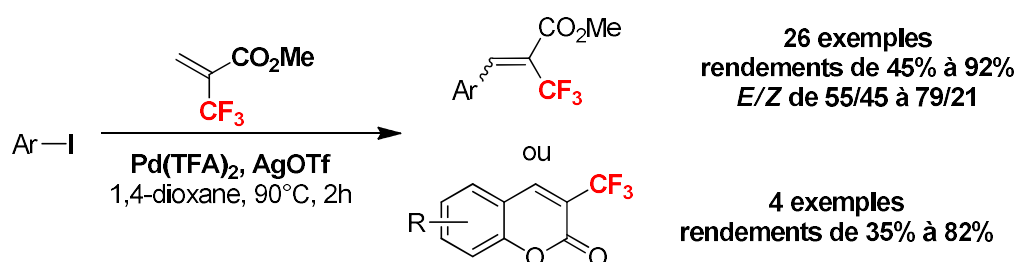


Schéma 112 : Résumé des résultats sur le 2-trifluorométhylacrylate de méthyle

Puis, nous avons remplacé le groupement méthyle du 2-trifluorométhylacrylate de méthyle par un groupement *tert*-butyle plus encombré (schéma n°113). Sur les onze α -trifluorométhylacrylates de *tert*-butyle synthétisés, les rendements sont bons à excellents

(54% à 99%) et la diastéréosélectivité a été légèrement améliorée ($E/Z = 55/45$ à $88/12$) par rapport au α -trifluorométhylacrylate de méthyle.

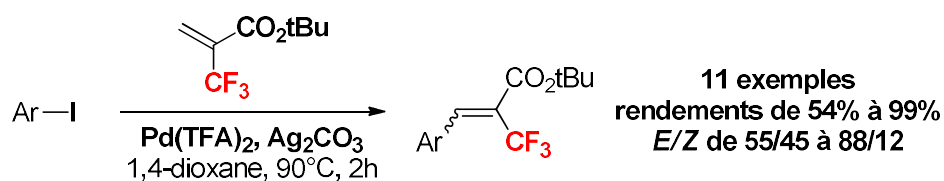


Schéma 113 : Résumé des résultats sur le 2-trifluorométhylacrylate de *tert*-butyle

Pour finir, nous avons remplacé le catalyseur par le palladium sur charbon (schéma n°114). Seul le 2-trifluorométhylacrylate de méthyle a permis d'obtenir les produits désirés. Sur les dix-neuf α -trifluorométhylacrylates de méthyle synthétisés, les diastéréosélectivités ($E/Z = 45/55$ à $76/24$) et les rendements (42% à 98%) sont pratiquement inchangés par rapport aux réactions effectuées avec le trifluoroacétate de palladium comme catalyseur. L'ensemble des résultats sur les α -trifluorométhylacrylates de *tert*-butyle et les α -trifluorométhylacrylates de méthyle avec le palladium sur charbon ont été publiés en 2020 dans le *Journal of Fluorine Chemistry*¹¹⁶.

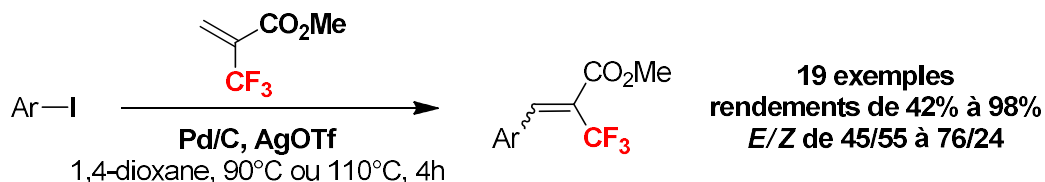


Schéma 114 : Résumé des résultats sur le 2-trifluorométhylacrylate de méthyle avec le Pd/C

¹¹⁶ Xiao, P.; Schlinquer, C.; Pannecoucke, X.; Couve-Bonnaire, S.; Bouillon, J.-P., *J. Fluorine Chem.*, (2020), **233**, 109483- 109493.

Experimental Part

General considerations

Solvents and commercially available reagents were purchased from standard chemical suppliers (Fisher, Sigma-Aldrich, Fluorochem, and Alfa Aesar) and used as received without further purification. Pd/C (Palladium, 10 % on carbon, type 487, dry) was purchased from Alfa Aesar. All glassware was stored in the oven prior to use under an inert atmosphere of gas. Tetrahydrofuran, toluene and diethylether were distilled from sodium and benzophenone. Dichloromethane was distilled from calcium hydride. Reactions were performed under an atmosphere of dry nitrogen or argon unless otherwise stated. Thin layer chromatography (TLC) were done using aluminum sheets coated with silica gel 60 F254. Flash column chromatography (FC) was carried out using silica gel 60 Å (0.04–0.06 mm). NMR spectra were recorded with Bruker DXC 300 instrument (^1H : 300 MHz, ^{19}F : 282 MHz and ^{13}C : 75 MHz), spectrometers in CDCl_3 or $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$. ^1H and ^{13}C NMR chemical shifts (δ) were calibrated on residual proton and carbon resonances of CDCl_3 (^1H , δ = 7.26 ppm and ^{13}C , δ = 77.16 ppm). ^{19}F NMR chemical shifts were determined relative to CFCl_3 as an internal standard (δ : 0.0 ppm). Chemical shifts are given in ppm, calibrated to the residual solvent peak, and coupling constants " J " are expressed in hertz (multiplicity: s = singlet, bs = broad singlet, d = doublet, dd = double doublet, dt = double triplet, t = triplet, m = multiplet). High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on Waters LCT Premier. IR spectra were recorded on a PerkinElmer Spectrum 100. Optical rotations were recorded on a PerkinElmer Polarimeter 341 at 20 °C in CHCl_3 . Enantiomeric excesses were determined by high-performance liquid chromatography (HPLC). Crystallographic data were collected using a Bruker D8 VENTURE diffractometer configured with a METALJET liquid-metal source and a PHOTON 100 CMOS-based.

Part 1: enantioselective syntheses of mono-halomethylcyclopropanes

$\text{Rh}_2((S)\text{-BTPCP})_4$ was synthesized according to the procedure described by H. M. L. Davies.¹¹⁷

α -aryl-diazoacetates **2a-l** and diethyl malonate were synthesized according to the literature.¹¹⁸ Diaceptor diazos were synthesized according to the literature.^{119, 120}

Synthesis of $\alpha\text{-CH}_2\text{F}$ -styrenes

To a solution of selectfluor (3.2 g, 9 mmol, 0.9 equiv) in dry DMF (30 mL), α -methylstyrene (1.2 g, 10 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise at room temperature under argon. Then the solution was stirred at 75 °C for 4 h. Water (150 mL) was added after the mixture was cooled down to room temperature and extracted with *n*-pentane (3 x 50 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-pentane 100%) to deliver the desired $\alpha\text{-CH}_2\text{F}$ -styrene **1**.¹²¹

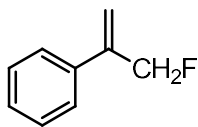
¹¹⁷ Qin, C.; Boyarskikh, V.; Hansen, J. H.; Hardcastle, K. I.; Musaev, D. G.; Davies, H. M. L., *J. Am. Chem. Soc.*, (2011), **133**, 19198–19204.

¹¹⁸ Saito, H.; Morita, D.; Uchiyama, T.; Miyake, M.; Miyairi, S., *Tetrahedron Lett.*, (2012), **53**, 6662–6664.

¹¹⁹ Lindsay, V. N. G. Nicolas, C.; Charette, A. B., *J. Am. Chem. Soc.*, (2011), **133**, 8972–8981.

¹²⁰ Fritsch, S.; Vasella, A., *Helv. Chim. Acta.*, (1991), **74**, 2024–2034.

¹²¹ Luo, H. Q.; Loh, T. P., *Tetrahedron Lett.*, (2009), **50**, 1554–1556.



α -fluoromethyl styrene **1a** was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (pentane 100%). Rf = 0.72 (PE).

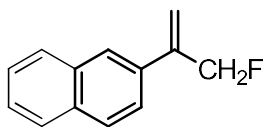
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.39 – 7.37 (m, 2H), 7.32 – 7.18 (m, 3H), 5.54 (s, 1H), 5.35 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 47.0 Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 143.0 (d, J = 14.6 Hz), 137.3, 128.6, 128.2, 126.0, 115.4 (d, J = 10.6 Hz), 84.4 (d, J = 169.1 Hz).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -212.7 (td, J = 47.1, 3.0 Hz).

HRMS (EI+): calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}$ ($[\text{M}]^+$) 136.0688, found: 136.0696 (5.28 ppm).

IR (Neat): 2960, 1633, 1575, 1497, 1020, 1008, 986, 910, 777, 705, 608, 515 cm^{-1} .



2-(2-Naphthyl)-3-fluoro-1-propene **1b** was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (pentane 100%). Rf = 0.57 (PE), **Mp**: 42–43 °C.

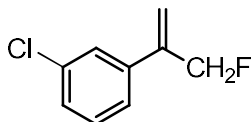
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.88 – 7.83 (m, 4H), 7.64 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.48 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 48.0 Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 142.8 (d, J = 14.6 Hz), 134.5 (d, J = 2.1 Hz), 133.3, 133.1, 128.3, 128.2, 127.6, 126.4, 126.3, 124.9, 123.9, 115.9 (d, J = 10.6 Hz), 84.5 (d, J = 169.1 Hz).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -212.4 (td, J = 47.2, 2.3 Hz).

HRMS (EI+): calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}$ ($[\text{M}]^+$) 186.0845, found: 186.0853 (4.35 ppm).

IR (Neat): 1597, 1506, 1273, 1086, 1026, 986, 957, 916, 894, 857, 816, 716, 680, 559, 472 cm^{-1} .



α -fluoromethyl-*m*-chloro styrene **1c** was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (pentane 100%). Rf = 0.70 (PE).

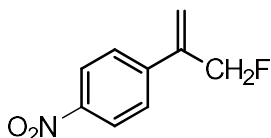
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.44 (s, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 3H), 5.63 (s, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.20 (dd, J = 47.1, 0.9 Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 142.1 (d, J = 14.9 Hz), 139.3 (d, J = 1.9 Hz), 134.7, 130.0, 128.4, 126.4, 124.3, 117.0 (d, J = 10.4 Hz), 84.3 (d, J = 169.4 Hz).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -213.0 (td, J = 47.1, 3.3 Hz).

HRMS (EI+): calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{FCl}$ ($[\text{M}]^+$) 170.0299, found: 170.0289 (-5.89 ppm).

IR (Neat): 1595, 1563, 1478, 1417, 1129, 1097, 1082, 1030, 1061, 1009, 988, 946, 924, 882, 811, 788, 725, 689, 676, 614, 516, 447, 414, 388 cm^{-1} .



α -fluoromethyl-*p*-nitro styrene **1d** was obtained as a pale yellow solid after silica gel column chromatography (pentane 100%). Rf = 0.51 (PE), **Mp**: 44-45 °C.

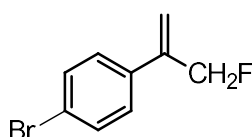
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.56 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 47.1 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 147.5, 143.7, 141.4 (d, J = 15.1 Hz), 126.8, 123.9, 119.6 (d, J = 10.1 Hz), 83.9 (d, J = 169.6 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -212.1 (td, J = 47.0, 3.5 Hz).

HRMS (EI+): calcd for C₉H₈FN₂ ([M]⁺) 181.0539, found: 181.0523 (-8.92 ppm).

IR (Neat): 1597, 1510, 1423, 1340, 1192, 1104, 1029, 1011, 984, 933, 855, 769, 752, 715, 681, 644, 530 cm⁻¹.



α -fluoromethyl-*p*-bromo styrene **1e** was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (pentane 100%). Rf = 0.73 (PE).

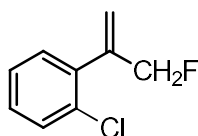
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.61 (s, 1H), 5.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 47.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 142.2 (d, J = 14.8 Hz), 136.3, 131.8, 127.7, 122.4, 116.4 (d, J = 10.4 Hz), 84.3 (d, J = 169.2 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -212.9 (td, J = 47.1, 3.3 Hz).

HRMS (EI+): calcd for C₉H₈FBr ([M]⁺) 213.9793, found: 213.9785 (-4.06 ppm).

IR (Neat): 2956, 2914, 1491, 1470, 1395, 1380, 1117, 1073, 1030, 1008, 990, 920, 829, 779, 756, 735, 621, 530, 467, 433, 394 cm⁻¹.



α -fluoromethyl-*o*-chloro styrene **1f** was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (pentane 100%). Rf = 0.70 (PE).

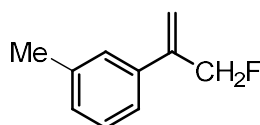
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 3H), 5.59 (dd, J = 2.4, 1.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.10 (d, J = 46.9 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 143.6 (d, J = 15.9 Hz), 137.6 (d, J = 3.2 Hz), 132.5, 131.2, 129.8, 129.4, 127.0, 118.3 (d, J = 9.3 Hz), 84.2 (d, J = 171.3 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -214.5 (tdd, J = 46.9, 2.4, 1.2 Hz).

HRMS (EI+): calcd for C₉H₈FCI ([M]⁺) 170.0299, found: 170.0308 (5.45 ppm).

IR (Neat): 1474, 1432, 1127, 1048, 1024, 991, 918, 789, 759, 737, 683, 670, 646, 613, 550, 535, 460, 430, 398 cm⁻¹.



α -fluoromethyl-*m*-methyl styrene **2g** was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (pentane 100%). Rf = 0.72 (PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.36 – 7.20 (m, 4H), 5.66 (s, 1H), 5.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 47.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 143.3 (d, *J* = 14.6 Hz), 138.3, 137.4 (d, *J* = 2.1 Hz), 129.1, 128.6, 126.8, 123.2, 115.3 (d, *J* = 10.7 Hz), 84.6 (d, *J* = 169.1 Hz), 21.6.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -212.6 (td, *J* = 47.1, 2.9 Hz).

HRMS (EI⁺): calcd for C₁₀H₁₁F ([M]⁺) 150.0845, found: 150.0857 (8.17 ppm).

IR (Neat): 2924, 1134, 1030, 987, 949, 905, 882, 791, 726, 684, 644, 618, 512, 444 cm⁻¹.

Synthesis of α-CH₂Cl-stryrene

To a solution of α-methylstyrene (1.2 g, 10 mmol, 1.0 equiv) in 20 mL DCM/THF (4:1) was added Yb(OTf)₃ (310 mg, 0.5 mmol, 0.05 equiv) and TMSCl (54 mg, 0.5 mmol, 0.05 equiv). NCS (1.6 g, 12 mmol, 1.2 equiv) was added to the mixture and stirred at room temperature for 1 h. Water (50 mL) was added to the reaction mixture and extracted with *n*-pentane (2 x 50 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-pentane 100%) to deliver the desired α-CH₂Cl-stryrene (0.9g, 63 % yield) **4** as a colorless liquid.¹²² Analytic data is the same as described in the literature.

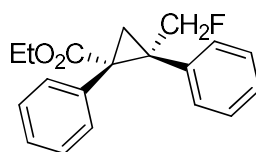
Synthesis of α-CH₂Br-stryrene

To a solution of α-methylstyrene (1.2 g, 10 mmol, 1.0 equiv) in CHCl₃ (2 mL) was added NBS (2.0 g, 11.5 mmol, 1.15 equiv). The mixture was stirred under reflux for 4 h. Then the mixture was cooled to room temperature and *n*-pentane was added. The precipitate was filtered off and the liquid phase was concentrated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (*n*-pentane 100%) to give the α-CH₂Br-stryrene **5** (1.3 g, 65 % yield) as a light yellow liquid.¹²³ Analytic data is the same as described in the literature.

General procedure of chiral monofluoromethylated cyclopropanes

A oven-dried 2 mL reaction vial equipped with a magnetic stirring bar was charged with Rh₂((*S*)-BTPCP)₄ (4.4 mg, 1 mol%), filled with argon and sealed. DCM (0.15 mL) was added followed by the olefin **1** (0.25 mmol, 1 equiv.) and the reaction was cooled to -20 °C. A solution of diazo compound **2** (0.38 mmol, 1.3 equiv.) in DCM (0.2 mL) was added over 30 min at -20 °C. The reaction was stirred at -20 °C until completion of the reaction (monitored by ¹⁹F NMR). At this point, pyridine (20 μL) was added to quench the reaction and the mixture was allowed to warm to room temperature. The crude material was directly purified by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O = 100:0 to 90:10) affording the desired monofluoromethylated cyclopropane **3**.

Note that all racemic cyclopropanes were obtained using general procedure with Rh₂(OPiv)₄ as a catalyst.



¹²² Yamanaka, M.; Arisawa, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M., *Tetrahedron Lett.*, (2002), **43**, 2403–2406.

¹²³ Dong, X.; Han, Y.; Yan, F. C.; Liu, Q.; Wang, P.; Chen, K. X.; Li, Y. Y.; Zhao, Z. D.; Dong, Y. H.; Liu, H., *Org. Lett.*, (2016), **18**, 3774-3777.

Ethyl (1*S*,2*R*)-1,2-diphenyl-2-(fluoromethyl)cyclopropane-1-carboxylate **3a** (69.7 mg, 93%) was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹⁹F NMR of the crude mixture. R_f = 0.27 (PE/Et₂O = 10:1).

Enantiomeric Excess: 96%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IA-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 98:2, 220 nm, 1 mL/min), t_R = 5.3 min, t_R = 5.6 min.

[α]_D²⁰ = +42.6 (c = 5.3, CHCl₃).

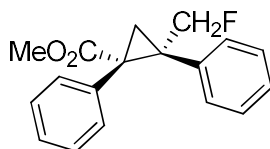
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.15 – 7.07 (m, 5H), 7.04 – 6.93 (m, 5H), 4.93 – 4.69 (m, 2H), 4.21 – 3.96 (m, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 171.2, 137.3, 135.3, 131.5, 128.9 (d, *J* = 1.5 Hz), 128.0, 127.4, 127.03, 127.02, 87.5 (d, *J* = 171.6 Hz), 61.8, 40.9 (d, *J* = 5.3 Hz), 38.8 (d, *J* = 21.1 Hz), 20.7 (d, *J* = 7.5 Hz), 14.1.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -210.0 (td, *J* = 47.9, 5.1 Hz).

HRMS (AP+): calcd for C₁₉H₂₀FO₂ ([M+H]⁺) 299.1447, found: 299.1440 (-2.3 ppm).

IR (Neat): 2983, 1714, 1498, 1465, 1450, 1389, 1367, 1291, 1257, 1202, 1129, 1095, 1061, 1018, 989, 860, 785, 763, 742, 695, 648, 602, 556, 546, 507 cm⁻¹.



Methyl (1*S*,2*R*)-1,2-diphenyl-2-(fluoromethyl)cyclopropane-1-carboxylate **3b** (65.2 mg, 92%) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹⁹F NMR of the crude mixture. R_f = 0.28 (PE/Et₂O = 10:1), **Mp:** 49-50 °C.

Enantiomeric Excess: 96%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IC-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 98:2, 220 nm, 1 mL/min), t_R = 5.4 min, t_R = 5.9 min.

[α]_D²⁰ = +45.4 (c = 1.1, CHCl₃).

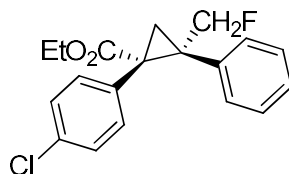
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.38 – 7.18 (m, 10H), 5.05 (d, *J* = 47.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.39 – 2.32 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 171.9, 137.3, 135.2, 131.6, 128.8 (d, *J* = 1.7 Hz), 128.0, 127.5, 127.12, 127.08, 87.5 (d, *J* = 171.4 Hz), 53.0, 40.6 (d, *J* = 5.4 Hz), 39.0 (d, *J* = 21.0 Hz), 21.0 (d, *J* = 7.6 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -210.1 (td, *J* = 47.8, 5.5 Hz).

HRMS (AP+): calcd for C₁₈H₁₈FO₂ ([M+H]⁺) 285.1291, found: 285.1288 (-1.1 ppm).

IR (Neat): 2952, 1718, 1497, 1462, 1448, 1436, 1255, 1209, 1130, 1061, 1030, 987, 947, 767, 739, 709, 696, 647, 598, 558, 537, 499 cm⁻¹.



Ethyl (1*S*,2*R*)-2-(fluoromethyl)-2-phenyl-1-(4-chlorophenyl)cyclopropane-1-carboxylate **3c** (88.7 mg, 98%) was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography

(PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹⁹F NMR of the crude mixture. R_f = 0.26 (PE/Et₂O = 10:1).

Enantiomeric Excess: 89%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IA-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 95:5, 220 nm, 1 mL/min), t_R = 4.7 min, t_R = 5.1 min.

[α]²⁰_D = +39.1 (c = 6.4, CHCl₃).

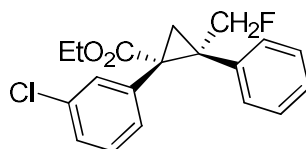
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.18 – 7.02 (m, 9H), 4.90 (d, *J* = 47.8 Hz, 2H), 4.30 – 4.06 (m, 2H), 2.24 (dd, *J* = 5.9, 1.1 Hz, 1H), 2.15 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.8, 137.1, 134.0, 132.93, 132.90, 128.8 (d, *J* = 1.6 Hz), 128.2, 127.6, 127.3, 87.3 (d, *J* = 171.7 Hz), 61.9, 40.2 (d, *J* = 5.4 Hz), 39.0 (d, *J* = 20.9 Hz), 20.8 (d, *J* = 7.6 Hz), 14.1.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -209.8 (td, *J* = 47.8, 6.1 Hz).

HRMS (AP+): calcd for C₁₉H₁₉ClFO₂ ([M+H]⁺) 333.1058, found: 333.1059 (0.3 ppm).

IR (Neat): 2978, 1715, 1494, 1465, 1450, 1389, 1367, 1302, 1274, 1255, 1202, 1130, 1092, 1065, 1046, 1014, 991, 929, 860, 831, 765, 722, 563, 544, 513, 491, 470, 403 cm⁻¹.



Ethyl (1*S*,2*R*)-2-(fluoromethyl)-2-phenyl-1-(3-chlorophenyl)cyclopropane-1-carboxylate **3d** (76.2 mg, 92%) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹⁹F NMR of the crude mixture. R_f = 0.28 (PE/Et₂O = 10:1), **Mp**: 65–67 °C.

Enantiomeric Excess: 82%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IB-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 95:5, 220 nm, 1 mL/min), t_R = 4.8 min, t_R = 5.3 min.

[α]²⁰_D = +35.6 (c = 1.0, CHCl₃).

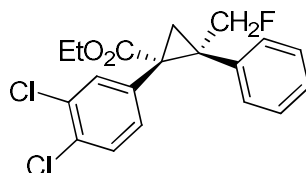
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.21 – 7.06 (m, 7H), 7.03 – 6.94 (m, 2H), 4.90 (d, *J* = 47.8 Hz, 2H), 4.31 – 4.07 (m, 2H), 2.25 – 2.15 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.6, 137.5, 137.0, 133.2, 131.6, 129.9, 128.8 (d, *J* = 1.6 Hz), 128.6, 128.2, 127.4, 127.3 (d, *J* = 6.4 Hz), 87.3 (d, *J* = 171.8 Hz), 62.0, 40.4 (d, *J* = 5.4 Hz), 39.1 (d, *J* = 20.9 Hz), 20.8 (d, *J* = 7.6 Hz), 14.1.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -210.0 (td, *J* = 47.9, 10.8 Hz).

HRMS (AP+): calcd for C₁₉H₁₉ClFO₂ ([M+H]⁺) 333.1058, found: 333.1058 (0.0 ppm).

IR (Neat): 3109, 2989, 2952, 1705, 1453, 1390, 1367, 1272, 1257, 1207, 1132, 1100, 1076, 1050, 1018, 1002, 981, 962, 910, 884, 865, 781, 694, 681, 571, 514, 445 cm⁻¹.



Ethyl (1*S*,2*R*)-2-(fluoromethyl)-2-phenyl-1-(3,4-dichlorophenyl)cyclopropane-1-carboxylate **3e** (84.7 mg, 92%) was obtained as a pale yellow oil after silica gel column chromatography (PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹⁹F NMR of the crude mixture. R_f = 0.27 (PE/Et₂O = 10:1).

Enantiomeric Excess: 70%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IA-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 95:5, 220 nm, 1 mL/min), $t_R = 4.7$ min, $t_R = 4.9$ min.

$[\alpha]_D^{20} = +32.7$ ($c = 6.7$, CHCl₃).

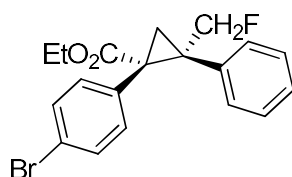
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 6H), 7.03 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 5.00 – 4.77 (m, 2H), 4.30 – 4.07 (m, 2H), 2.26 (dd, $J = 6.0, 1.3$ Hz, 1H), 2.14 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.3, 136.8, 135.9, 133.4, 131.4, 131.2, 129.3, 128.72, 128.70, 128.3, 127.6, 87.1 (d, $J = 172.0$ Hz), 62.0, 39.8 (d, $J = 5.4$ Hz), 39.4 (d, $J = 20.8$ Hz), 20.9 (d, $J = 7.7$ Hz), 14.1.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -209.8 (td, $J = 47.7, 6.1$ Hz).

HRMS (AP+): calcd for C₁₉H₁₈Cl₂FO₂ ([M+H]⁺) 367.0668, found: 367.0667 (-0.3 ppm).

IR (Neat): 2983, 1717, 1470, 1450, 1379, 1367 1255, 1203, 1132, 1095, 1068, 1055, 1030, 993, 910, 891, 861, 830, 811, 794, 766, 725, 674, 612, 519, 473, 445, 403 cm⁻¹.



Ethyl (1*S*,2*R*)-2-(fluoromethyl)-2-phenyl-1-(4-bromophenyl)cyclopropane-1-carboxylate **3f** (89.0 mg, 94%) was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹⁹F NMR of the crude mixture. $R_f = 0.28$ (PE/Et₂O = 10:1).

Enantiomeric Excess: 92%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IA-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 95:5, 220 nm, 1 mL/min), $t_R = 4.8$ min, $t_R = 5.3$ min.

$[\alpha]_D^{20} = +33.5$ ($c = 6.5$, CHCl₃).

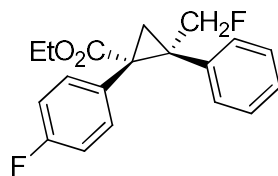
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.21 – 7.06 (m, 9H), 4.89 (d, $J = 47.8$ Hz, 2H), 4.30 – 4.06 (m, 2H), 2.24 (dd, $J = 5.9, 1.2$ Hz, 1H), 2.15 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.7, 137.0, 134.5, 133.3, 130.6, 128.8 (d, $J = 1.7$ Hz), 128.2, 127.3, 121.2, 87.3 (d, $J = 171.8$ Hz), 61.9, 40.2 (d, $J = 5.4$ Hz), 39.0 (d, $J = 20.9$ Hz), 20.8 (d, $J = 7.6$ Hz), 14.1.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -209.8 (td, $J = 47.8, 6.2$ Hz).

HRMS (AP+): calcd for C₁₉H₁₉BrFO₂ ([M+H]⁺) 377.0552, found: 377.0551 (-0.3 ppm).

IR (Neat): 1710, 1488, 1465, 1390, 1302, 1274, 1254, 1202, 1129, 1105, 1093, 1071, 1064, 1031, 1009, 976, 856, 828, 784, 760, 717, 697, 671, 603, 542, 515, 433 cm⁻¹.



Ethyl (1*S*,2*R*)-2-(fluoromethyl)-2-phenyl-1-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1-carboxylate **3g** (70.6 mg, 89%) was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹⁹F NMR of the crude mixture. $R_f = 0.28$ (PE/Et₂O = 10:1).

Enantiomeric Excess: 84%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IA-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 95:5, 220 nm, 1 mL/min), $t_R = 4.6$ min, $t_R = 4.9$ min.

$[\alpha]_D^{20} = +39.2$ ($c = 5.4$, CHCl₃).

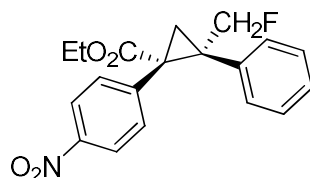
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.19 – 7.06 (m, 7H), 6.79 – 6.71 (m, 2H), 4.91 (d, $J = 47.9$ Hz, 2H), 4.30 – 4.07 (m, 2H), 2.24 (dd, $J = 5.9, 1.2$ Hz, 1H), 2.16 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 171.0, 161.7 (d, $J = 246.1$ Hz), 137.2, 133.2 (d, $J = 8.2$ Hz), 131.2 (d, $J = 3.3$ Hz), 128.8 (d, $J = 1.7$ Hz), 128.1, 127.2, 114.4 (d, $J = 21.4$ Hz), 87.4 (d, $J = 171.6$ Hz), 61.9, 40.1 (d, $J = 5.4$ Hz), 39.0 (d, $J = 21.0$ Hz), 20.9 (d, $J = 7.6$ Hz), 14.1.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -115.7 (ddd, $J = 10.8, 7.0, 4.3$ Hz), -209.7 (td, $J = 47.8, 6.1$ Hz).

HRMS (AP+): calcd for C₁₉H₁₉F₂O₂ ([M+H]⁺) 317.1353, found: 317.1350 (-0.9 ppm).

IR (Neat): 1715, 1604, 1511, 1465, 1450, 1389, 1368, 1289, 1257, 1222, 1202, 1160, 1129, 1098, 1083, 1065, 1046, 1016, 767, 747, 698, 611, 582, 545, 414 cm⁻¹.



Ethyl (1*S*,2*R*)-2-(fluoromethyl)-2-phenyl-1-(4-nitrophenyl)cyclopropane-1-carboxylate **3h** (69.5 mg, 81%) was obtained as a pale yellow oil after silica gel column chromatography (PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹⁹F NMR of the crude mixture. $R_f = 0.16$ (PE/Et₂O = 10:1).

Enantiomeric Excess: 55%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IA-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 95:5, 220 nm, 1 mL/min), $t_R = 7.3$ min, $t_R = 8.6$ min.

$[\alpha]_D^{20} = +19.5$ ($c = 5.6$, CHCl₃).

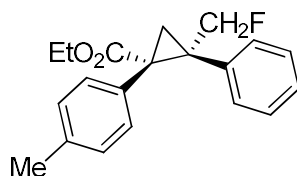
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.93 – 7.91 (m, 1H), 7.91 – 7.88 (m, 1H), 7.38 – 7.37 (m, 1H), 7.35 – 7.33 (m, 1H), 7.18 – 7.03 (m, 5H), 5.04 – 4.81 (m, 2H), 4.31 – 4.08 (m, 2H), 2.34 (dd, $J = 6.1, 1.4$ Hz, 1H), 2.26 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 169.9, 146.8, 143.1, 136.6, 132.5, 128.6 (d, $J = 1.8$ Hz), 128.4, 127.7, 122.6, 87.0 (d, $J = 172.1$ Hz), 62.2, 40.3 (d, $J = 5.4$ Hz), 39.7 (d, $J = 20.7$ Hz), 21.0 (d, $J = 7.8$ Hz), 14.0.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -209.7 (td, $J = 47.7, 6.2$ Hz).

HRMS (AP+): calcd for C₁₉H₁₉FNO₄ ([M+H]⁺) 344.1298, found: 344.1299 (0.3 ppm).

IR (Neat): 1717, 1601, 1518, 1498, 1465, 1450, 1367, 1347, 1313, 1298, 1258, 1200, 1132, 1109, 1066, 1046, 1014, 992, 856, 766, 745, 501, 481, 465, 403 cm⁻¹.



Ethyl (1*S*,2*R*)-2-(fluoromethyl)-2-phenyl-1-(4-methylphenyl)cyclopropane-1-carboxylate **3i** (78.8 mg, 98%) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography

(PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹⁹F NMR of the crude mixture. R_f = 0.29 (PE/Et₂O = 10:1), **Mp**: 62–63 °C.

Enantiomeric Excess: 96%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IA-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 95:5, 220 nm, 1 mL/min), t_R = 4.4 min, t_R = 4.7 min.

[α]_D²⁰ = +38.8 (c = 1.1, CHCl₃).

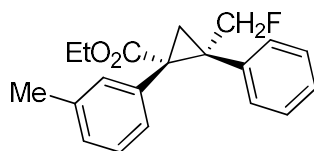
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.21 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.16 – 7.05 (m, 5H), 6.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.01 – 4.77 (m, 2H), 4.32 – 3.06 (m, 2H), 2.42 – 2.01 (m, 5H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 171.4, 137.5, 136.6, 132.2, 131.3, 129.0 (d, *J* = 1.5 Hz), 128.2, 128.0, 127.0, 87.5 (d, *J* = 171.6 Hz), 61.7, 40.6 (d, *J* = 5.3 Hz), 38.7 (d, *J* = 21.1 Hz), 21.1, 20.6 (d, *J* = 7.4 Hz), 14.1.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -210.2 (td, *J* = 47.9, 5.5 Hz).

HRMS (AP+): calcd for C₂₀H₂₂FO₂ ([M+H]⁺) 313.1604, found: 313.1607 (1.0 ppm).

IR (Neat): 1715, 1516, 1449, 1367, 1287, 1258, 1201, 1131, 1112, 1066, 1047, 1020, 992, 861, 803, 766, 742, 699, 611, 583, 543, 514 cm⁻¹.



Ethyl (1*S*,2*R*)-2-(fluoromethyl)-2-phenyl-1-(3-methylphenyl)cyclopropane-1-carboxylate **3j** (66.3 mg, 85%) was obtained as a colorless viscous liquid after silica gel column chromatography (PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹⁹F NMR of the crude mixture. R_f = 0.29 (PE/Et₂O = 10:1).

Enantiomeric Excess: 90%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IA-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 99.5:0.5, 220 nm, 1 mL/min), t_R = 6.3 min, t_R = 6.9 min.

[α]_D²⁰ = +35.5 (c = 1.3, CHCl₃).

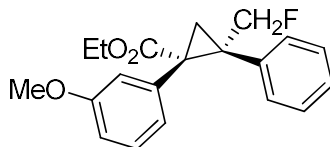
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.20 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.16 – 7.07 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.03 – 4.79 (m, 2H), 4.32 – 4.08 (m, 2H), 2.22 – 2.16 (m, 5H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 171.2, 137.3, 136.8, 135.1, 132.2, 128.9 (d, *J* = 1.5 Hz), 128.5, 127.8, 127.7, 127.2, 126.9, 87.5 (d, *J* = 171.6 Hz), 61.6, 40.8 (d, *J* = 5.3 Hz), 38.6 (d, *J* = 21.1 Hz), 21.2, 20.5 (d, *J* = 7.4 Hz), 14.0.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -209.6 (td, *J* = 47.9, 5.2 Hz).

HRMS (AP+): calcd for C₂₀H₂₂FO₂ ([M+H]⁺) 313.1604, found: 313.1604 (0.0 ppm).

IR (Neat): 1741, 1450, 1367, 1286, 1258, 1219, 1181, 1129, 1096, 1056, 1020, 991, 862, 786, 765, 737, 698, 559, 444 cm⁻¹.



Ethyl (1*S*,2*R*)-2-(fluoromethyl)-2-phenyl-1-(3-methoxyphenyl)cyclopropane-1-carboxylate **3k** (60.4 mg, 74%) was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹⁹F NMR of the crude mixture. R_f = 0.16 (PE/Et₂O = 10:1).

Enantiomeric Excess: 92%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IA-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 98:2, 220 nm, 1 mL/min), t_R = 6.7 min, t_R = 7.0 min.

$[\alpha]^{20}_D$ = +19.0 (c = 4.2, CHCl₃).

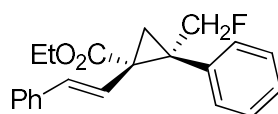
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.21 – 7.18 (m, 2H), 7.15 – 7.07 (m, 3H), 6.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75 – 6.73 (m, 1H), 6.59 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.01 – 4.78 (m, 2H), 4.31 – 4.07 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.21 – 2.14 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 171.1, 158.7, 137.4, 136.8, 128.9 (d, J = 1.5 Hz), 128.3, 128.0, 127.1, 123.8, 117.3, 113.0, 87.5 (d, J = 171.8 Hz), 61.8, 55.2, 40.9 (d, J = 5.3 Hz), 38.7 (d, J = 21.0 Hz), 20.8 (d, J = 7.4 Hz), 14.1.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -210.1 (td, J = 47.9, 5.3 Hz).

HRMS (AP⁺): calcd for C₂₀H₂₂FO₃ ([M+H]⁺) 329.1553, found: 329.1554 (0.3 ppm).

IR (Neat): 1714, 1601, 1582, 1491, 1464, 1451, 1434, 1367, 1325, 1289, 1259, 1229, 1195, 1175, 1128, 1094, 1055, 1037, 991 767, 738, 696, 651, 593, 572, 549, 463 cm⁻¹.



Ethyl (1*S*,2*R*)-2-(fluoromethyl)-2-phenyl-1-(2-phenylethenyl)cyclopropane-1-carboxylate **3l** (50.1 mg, 65%) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (13:1) was determined by ¹⁹F NMR of the crude mixture. R_f = 0.29 (PE/Et₂O = 10:1), **Mp**: 115-116 °C.

Enantiomeric Excess: 78%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IA-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 95:5, 220 nm, 1 mL/min), t_R = 4.9 min, t_R = 5.3 min.

$[\alpha]^{20}_D$ = -153.2 (c = 4.6, CHCl₃).

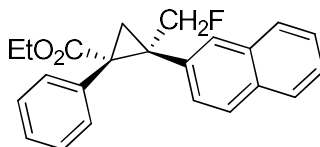
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.36 – 7.29 (m, 4H), 7.26 – 7.16 (m, 4H), 7.06 – 7.03 (m, 2H), 6.16 (s, 2H), 4.75 (d, J = 47.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.10 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.88 (t, J = 5.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 171.8, 137.2, 137.0, 131.6, 130.2, 128.5, 128.4, 127.7 (d, J = 11.1 Hz), 127.5, 126.3, 126.1, 86.8 (d, J = 171.8 Hz), 52.8, 40.8 (d, J = 21.2 Hz), 36.4 (d, J = 5.1 Hz), 20.8 (d, J = 7.5 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -213.9 (td, J = 47.8, 5.8 Hz).

HRMS (AP⁺): calcd for C₂₀H₂₀FO₂ ([M+H]⁺) 311.1447, found: 311.1455 (2.6 ppm).

IR (Neat): 1722, 1496, 1448, 1435, 1286, 1251, 1234, 1209, 1194, 1166, 1126, 1068, 1028, 993, 964, 930, 904, 767, 745, 695, 577, 552, 538, 503, 476, 438, 405 cm⁻¹.



Ethyl (1*S*,2*R*)-2-(fluoromethyl)-1-phenyl-2-(2-naphthalenyl)cyclopropane-1-carboxylate **3m** (108.7 mg, 99%) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹⁹F NMR of the crude mixture. R_f = 0.24 (PE/Et₂O = 10:1), **Mp**: 112-114 °C.

Enantiomeric Excess: 64%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IC-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 95:5, 220 nm, 1 mL/min), t_R = 5.3 min, t_R = 5.8 min.

$[\alpha]_D^{20} = +23.8$ ($c = 7.9$, CHCl_3).

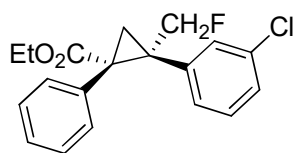
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.71 – 7.68 (m, 2H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.29 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 2H), 7.05 – 6.94 (m, 3H), 4.98 (dq, $J = 48.0, 9.9$ Hz, 2H), 4.35 – 4.10 (m, 2H), 2.36 – 2.30 (m, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171.2, 135.2, 135.1, 133.1, 132.4, 131.4, 127.98, 127.97, 127.9, 127.5, 127.14, 127.12, 127.10, 126.0, 125.9, 87.6 (d, $J = 171.8$ Hz), 61.8, 41.1 (d, $J = 5.2$ Hz), 39.0 (d, $J = 21.2$ Hz), 20.9 (d, $J = 7.4$ Hz), 14.1.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -210.1 (td, $J = 47.9, 4.8$ Hz).

HRMS (AP+): calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FO}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 349.1604, found: 349.1609 (1.4 ppm).

IR (Neat): 1714, 1464, 1447, 1365, 1256, 1232, 1204, 1169, 1139, 1118, 1060, 1004, 986, 971, 918, 897, 862, 823, 754, 742, 701, 672, 663, 636, 554, 537, 508, 479, 414 cm^{-1} .



Ethyl (1*S*,2*R*)-2-(fluoromethyl)-1-phenyl-2-(3-chlorophenyl)cyclopropane-1-carboxylate **3n** (70.5 mg, 85%) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ^{19}F NMR of the crude mixture. $R_f = 0.20$ (PE/Et₂O=10:1), **Mp**: 65–67 °C.

Enantiomeric Excess: 83%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IB-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 95:5, 220 nm, 1 mL/min), $t_R = 4.6$ min, $t_R = 4.9$ min.

$[\alpha]_D^{20} = +35.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

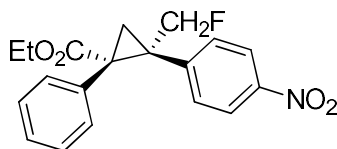
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.26 – 7.19 (m, 3H), 7.13 – 7.07 (m, 3H), 7.04 – 7.02 (m, 3H), 4.99 – 4.75 (m, 2H), 4.28 – 4.06 (m, 2H), 2.22 (dd, $J = 6.0, 1.1$ Hz, 1H), 2.15 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170.6, 137.5, 137.0, 133.2, 131.6, 129.9, 128.8 (d, $J = 1.6$ Hz), 128.6, 128.2, 127.4, 127.3 (d, $J = 6.4$ Hz), 87.3 (d, $J = 171.8$ Hz), 62.0, 40.4 (d, $J = 5.4$ Hz), 39.1 (d, $J = 20.9$ Hz), 20.8 (d, $J = 7.6$ Hz), 14.1.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -210.2 (td, $J = 47.8, 6.0$ Hz).

HRMS (AP+): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClFO}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 333.1058, found: 333.1058 (0.0 ppm).

IR (Neat): 1705, 1453, 1390, 1367, 1272, 1257, 1207, 1132, 1100, 1076, 1050, 1018, 1002, 981, 962, 910, 884, 865, 781, 766, 717, 694, 681, 571, 554, 514, 445 cm^{-1} .



Ethyl (1*S*,2*R*)-2-(fluoromethyl)-1-phenyl-2-(4-nitrophenyl)cyclopropane-1-carboxylate **3o** (50.6 mg, 59%) was obtained as a pale yellow oil after silica gel column chromatography (PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ^{19}F NMR of the crude mixture. $R_f = 0.11$ (PE/Et₂O=10:1).

Enantiomeric Excess: 93%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IA-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 95:5, 220 nm, 1 mL/min), $t_R = 8.5$ min, $t_R = 9.0$ min.

$[\alpha]_D^{20} = +19.5$ ($c = 5.6$, CHCl_3).

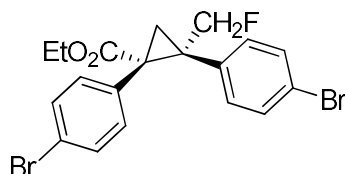
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 7.10 – 7.05 (m, 3H), 4.98 (dq, *J* = 48.0, 10.2 Hz, 2H), 4.31 – 4.07 (m, 2H), 2.31 (dd, *J* = 6.3, 0.8 Hz, 1H), 2.25 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 169.9, 146.8, 143.1, 136.6, 132.5, 128.6 (d, *J* = 1.8 Hz), 128.4, 127.7, 122.6, 87.0 (d, *J* = 172.1 Hz), 62.2, 40.3 (d, *J* = 5.4 Hz), 39.7 (d, *J* = 20.7 Hz), 21.0 (d, *J* = 7.8 Hz), 14.0.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -209.7 (td, *J* = 47.7, 6.2 Hz).

HRMS (AP⁺): calcd for C₁₉H₁₉FNO₄ ([M+H]⁺) 344.1298, found: 344.1303 (1.5 ppm).

IR (Neat): 1717, 1601, 1518, 1498, 1465, 1450, 1367, 1347, 1313, 1298, 1258, 1200, 1132, 1109, 1066, 1046, 1014, 992, 856, 803, 780, 766, 745, 481, 465, 403 cm⁻¹.



Ethyl (1*S*,2*R*)-2-(fluoromethyl)-1-(4-bromophenyl)-2-(4-bromophenyl)cyclopropane-1-carboxylate **3p** (26.8 mg, 24%) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹⁹F NMR of the crude mixture. *R*_f = 0.28 (PE/Et₂O = 10:1), **Mp**: 97–98 °C.

Enantiomeric Excess: 92%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IA-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 95:5, 220 nm, 1 mL/min), *t*_R = 5.6 min, *t*_R = 6.4 min.

[α]_D²⁰ = +45.3 (*c* = 2.0, CHCl₃).

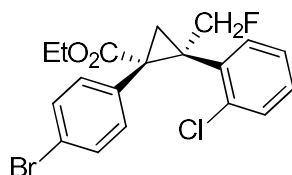
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.20 – 7.13 (m, 4H), 6.99 – 6.94 (m, 4H), 4.75 (d, *J* = 47.8 Hz, 2H), 4.21 – 3.98 (m, 2H), 2.15 (dd, *J* = 6.0, 1.3 Hz, 1H), 2.00 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.3, 136.2, 134.0, 133.0, 131.2, 130.8, 130.4 (d, *J* = 1.8 Hz), 121.5, 121.4, 86.9 (d, *J* = 172.1 Hz), 62.0, 40.2 (d, *J* = 5.2 Hz), 38.4 (d, *J* = 21.1 Hz), 20.8 (d, *J* = 7.5 Hz), 14.0.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -209.5 (td, *J* = 47.8, 6.1 Hz).

HRMS (AP⁺): calcd for C₁₉H₁₈Br₂FO₂ ([M+H]⁺) 456.9637, found: 456.9651 (3.1 ppm).

IR (Neat): 1716, 1490, 1465, 1444, 1385, 1367, 1303, 1277, 1255, 1202, 1132, 1105, 1075, 1063, 1046, 1010, 994, 860, 827, 762, 736, 719, 558, 516, 440 cm⁻¹.



Ethyl (1*S*,2*R*)-2-(fluoromethyl)-1-(4-bromophenyl)-2-(2-chlorophenyl)cyclopropane-1-carboxylate **3q** (47.1 mg, 46%) was obtained as a colorless viscous liquid after silica gel column chromatography (PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹⁹F NMR of the crude mixture. *R*_f = 0.28 (PE/Et₂O = 10:1).

Enantiomeric Excess: 98%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IA-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 95:5, 220 nm, 1 mL/min), *t*_R = 5.4 min, *t*_R = 5.9 min.

[α]_D²⁰ = +46.7 (*c* = 7.6, CHCl₃).

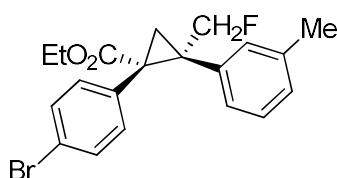
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.23 – 7.14 (m, 6H), 7.07 – 7.04 (m, 2H), 4.93 (dd, *J* = 176.6, 40.0 Hz, 2H), 4.35 – 4.15 (m, 2H), 2.23 – 2.16 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.2, 135.2, 134.0, 133.7, 132.2, 131.3, 130.8, 130.3, 129.2, 126.6, 121.5, 85.4 (d, *J* = 171.8 Hz), 61.9, 40.4, 39.1 (d, *J* = 23.4 Hz), 20.1, 14.2.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -214.8 (t, *J* = 47.8 Hz).

HRMS (AP+): calcd for C₁₉H₁₈BrClFO₂ ([M+H]⁺) 411.0163, found: 411.0164 (0.2 ppm).

IR (Neat): 1719, 1492, 1476, 1438, 1389, 1367, 1283, 1252, 1232, 1188, 1138, 1080, 1038, 1008, 994, 859, 829, 758, 740, 714, 666, 619, 570, 545, 503, 469, 442, 421 cm⁻¹.



Ethyl (1*S*,2*R*)-2-(fluoromethyl)-1-(4-bromophenyl)-2-(3-methylphenyl)cyclopropane-1-carboxylate **3r** (85.0 mg, 87%) was obtained as a colorless viscous liquid after silica gel column chromatography (PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹⁹F NMR of the crude mixture. *R*_f = 0.22 (PE/Et₂O = 10:1).

Enantiomeric Excess: 86%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IA-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 95:5, 220 nm, 1 mL/min), *t*_R = 4.4 min, *t*_R = 4.8 min.

[α]_D²⁰ = +33.4 (*c* = 7.2, CHCl₃).

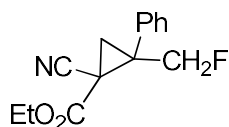
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.20 – 7.17 (m, 2H), 7.09 – 7.06 (m, 2H), 7.01 – 6.98 (m, 2H), 6.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.86 (d, *J* = 47.8 Hz, 2H), 4.28 – 4.05 (m, 2H), 2.21 – 2.19 (m, 4H), 2.11 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.8, 137.7, 136.9, 134.6, 133.3, 130.6, 129.6 (d, *J* = 1.6 Hz), 128.1, 128.0, 125.9 (d, *J* = 1.4 Hz), 121.3, 87.2 (d, *J* = 171.7 Hz), 61.8, 40.2 (d, *J* = 5.4 Hz), 39.0 (d, *J* = 20.9 Hz), 21.5, 20.8 (d, *J* = 7.6 Hz), 14.1.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -210.0 (td, *J* = 47.8, 6.0 Hz).

HRMS (AP+): calcd for C₂₀H₂₁BrFO₂ ([M+H]⁺) 391.0709, found: 391.0700 (-2.3 ppm).

IR (Neat): 1716, 1490, 1464, 1445, 1388, 1367, 1301, 1272, 1255, 1199, 1129, 1096, 1073, 1044, 1010, 992, 931, 860, 827, 787, 759, 707, 674, 592, 513, 448, 432 cm⁻¹.



Ethyl 1-cyano-2-(fluoromethyl)-2-phenylcyclopropane-1-carboxylate **3s** (48.8 mg, 79%) was obtained as a brown oil after silica gel column chromatography (PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (1:1) was determined by ¹⁹F NMR of the crude mixture. *R*_f = 0.16 (PE/Et₂O = 10:1).

Enantiomeric Excess: 22% (*t*_R = 8.4 min, *t*_R = 8.7 min), 8% (*t*_R = 9.1 min, *t*_R = 9.5 min). The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IA-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 95:5, 220 nm, 1 mL/min).

[α]_D²⁰ = +9.3 (*c* = 3.5, CHCl₃).

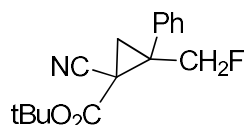
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.47 – 7.38 (m, 5H), 7.37 – 7.27 (m, 5H), 4.87 – 4.72 (m, 2H), 4.71 – 4.57 (m, 2H), 4.41 – 4.30 (m, 2H), 4.07 – 3.89 (m, 2H), 2.46 (dd, *J* = 5.7, 4.5 Hz, 1H), 2.27 (dd, *J* = 5.7, 1.7 Hz, 1H), 2.18 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 1.99 (dd, *J* = 5.8, 0.8 Hz, 1H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). (Mixture of two diastereoisomer)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 165.5, 164.0, 135.8, 134.0, 129.5, 129.4, 129.2, 129.1, 128.9, 128.8, 116.8, 116.6, 86.2 (d, *J* = 178.5 Hz), 84.1 (d, *J* = 173.3 Hz), 63.5, 63.0, 43.5 (d, *J* = 20.8 Hz), 42.8 (d, *J* = 21.8 Hz), 25.4 (d, *J* = 7.6 Hz), 25.3 (d, *J* = 6.1 Hz), 25.0 (d, *J* = 3.7 Hz), 23.3 (d, *J* = 6.4 Hz), 14.1, 13.8. (Mixture of two diastereoisomer)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -215.8 (td, *J* = 46.9, 5.8 Hz), -216.4 (td, *J* = 47.2, 4.4 Hz). (Mixture of two diastereoisomer)

HRMS (AP⁺): calcd for C₁₄H₁₅FNO₂ ([M+H]⁺) 248.1087, found: 248.1080 (3.1 ppm).

IR (Neat): 2985, 2244, 1741, 1466, 1449, 1370, 1304, 1244, 1192, 1109, 1067, 1013, 856, 767, 704, 641, 616, 576, 554, 502, 461, 430, 408 cm⁻¹.



Tert-butyl 1-cyano-2-(fluoromethyl)-2-phenylcyclopropane-1-carboxylate **3t** (12.3 mg, 11.1 mg, 34%) were obtained as a colorless oil and a yellow solid after silica gel column chromatography (PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (1.1:1) was determined by ¹⁹F NMR of the crude mixture. R_f = 0.15 (PE/Et₂O = 10:1), **Mp** : 94-95 °C.

Enantiomeric Excess: 86% (t_R = 5.7 min, t_R = 6.3 min), 66% (t_R = 5.9 min, t_R = 6.9 min). The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IA-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 95:5, 220 nm, 1 mL/min).

[α]_D²⁰ = +4.5 (c = 0.7, CHCl₃), +52.3 (c = 0.7, CHCl₃).

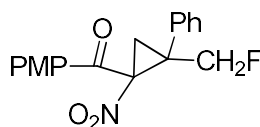
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.35 – 7.29 (m, 5H), 4.79 (dd, *J* = 23.4, 10.1 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J* = 23.3, 10.1 Hz, 1H), 2.41 – 2.37 (m, 1H), 1.92 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H). (Mixture of two diastereoisomer)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.7, 134.1, 129.6, 128.9, 128.8, 117.2, 86.5 (d, *J* = 179.6 Hz), 84.3, 42.5, 42.3, 27.7, 23.2 (d, *J* = 6.3 Hz). (Mixture of two diastereoisomer)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -216.4 (td, *J* = 47.2, 4.4 Hz). (Mixture of two diastereoisomer)

HRMS (AP⁺): calcd for C₁₆H₁₉FNO₂ ([M+H]⁺) 276.1400, found: 276.1407 (2.5 ppm).

IR (Neat): 2982, 2246, 1729, 1460, 1451, 1395, 1371, 1348, 1291, 1261, 1147, 1066, 1027, 1006, 839, 767, 741, 700, 586, 557, 483, 461, 421 cm⁻¹.



2-(fluoromethyl)-1-nitro-2-phenylcyclopropyl(4-methoxyphenyl)methanone **3u** (45.1 mg, 55%) was obtained as a pale yellow solid after silica gel column chromatography (PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (5:1) was determined by ¹⁹F NMR of the crude mixture. R_f = 0.15 (PE/Et₂O = 10:1), **Mp**: 92-93 °C.

Enantiomeric Excess: 50%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel **IA-H** column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 95:5, 220 nm, 1 mL/min), t_R = **4.9** min, t_R = **5.3** min.

[α]_D²⁰ = -110.9 (c = 3.9, CHCl₃).

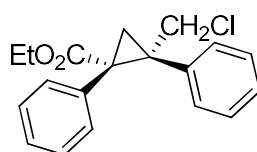
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.02 – 7.99 (m, 2H), 7.41 (ddd, *J* = 11.1, 6.0, 2.9 Hz, 5H), 7.00 – 6.97 (m, 2H), 4.82 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.06 (dd, *J* = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 2.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 184.6, 164.8, 133.4 (d, *J* = 2.6 Hz), 131.7, 129.2, 129.0, 128.9, 127.4, 114.5, 84.7 (d, *J* = 178.2 Hz), 55.7 (d, *J* = 11.5 Hz), 42.2 (d, *J* = 22.3 Hz), 22.9 (d, *J* = 5.7 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -213.6 (td, *J* = 47.3, 1.8 Hz).

HRMS (AP+): calcd for C₁₈H₁₇FNO₄ ([M+H]⁺) 330.1142, found: 330.1151 (2.7 ppm).

IR (Neat): 2926, 2847, 1677, 1600, 1572, 1540, 1511, 1460, 1448, 1424, 1340, 1318, 1305, 1260, 1161, 1009, 975, 876, 843, 821, 754, 742, 696, 641, 615, 600, 559, 543, 528, 518, 493, 451 cm⁻¹.



Ethyl (1*S*,2*R*)-1,2-diphenyl-2-(chloromethyl)cyclopropane-1-carboxylate **6a** (50.2 mg, 64%) was obtained as a yellow solid after silica gel column chromatography (PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹H NMR of the crude mixture. R_f = 0.28 (PE/Et₂O = 10:1), **Mp**: 75-76 °C.

Enantiomeric Excess: 92%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IB-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 98:2, 220 nm, 1 mL/min), t_R = 5.2 min, t_R = 5.5 min.

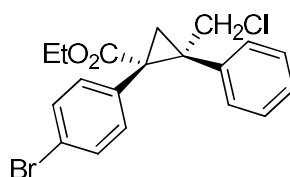
[α]_D²⁰ = +33.9 (c = 3.8, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.24 – 7.21 (m, 4H), 7.15 – 7.01 (m, 6H), 4.34 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.29 – 4.10 (m, 2H), 3.93 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 14.8, 6.0 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 171.1, 137.1, 135.3, 131.2, 129.4, 127.9, 127.5, 127.2, 127.1, 61.9, 51.1, 43.5, 40.4, 23.0, 14.2.

HRMS (AP+): calcd for C₁₉H₂₀ClO₂ ([M+H]⁺) 315.1152, found: 315.1147 (-1.6 ppm).

IR (Neat): 1704, 1497, 1448, 1366, 1293, 1272, 1250, 1213, 1167, 1131, 1114, 1082, 1057, 1038, 1025, 1005, 928, 871, 781, 765, 751, 718, 556, 527, 495, 467, 427 cm⁻¹.



Ethyl (1*S*,2*R*)-2-(chloromethyl)-2-phenyl-1-(4-bromophenyl)cyclopropane-1-carboxylate **6b** (76.0 mg, 77% yield) was obtained as a yellow solid after silica gel column chromatography (PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹H NMR of the crude mixture. R_f = 0.23 (PE/Et₂O = 10:1), **Mp**: 76-77 °C.

Enantiomeric Excess: 93%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IB-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 98:2, 220 nm, 1 mL/min), t_R = 5.1 min, t_R = 6.0 min.

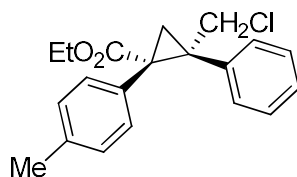
[α]_D²⁰ = +28.2 (c = 2.1, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.22 – 7.08 (m, 9H), 4.32 – 4.09 (m, 3H), 3.93 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.23 (dd, *J* = 12.1, 5.9 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.6, 136.8, 134.4, 132.9, 130.6, 129.2, 128.0, 127.4, 121.2, 62.0, 50.6, 42.7, 40.6, 23.2, 14.1.

HRMS (AP+): calcd for C₁₉H₁₉O₂ClBr ([M]⁺) 393.0257, found: 393.0266 (2.3 ppm).

IR (Neat): 1714, 1489, 1447, 1367, 1272, 1248, 1210, 1169, 1128, 1074, 1010, 827, 762, 713, 698, 632, 599, 557 cm^{-1} .



Ethyl (1*S*,2*R*)-2-(chloromethyl)-2-phenyl-1-(4-methylphenyl)cyclopropane-1-carboxylate **6c** (63.0 mg, 77% yield) was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹H NMR of the crude mixture. R_f = 0.23 (PE/Et₂O = 10:1).

Enantiomeric Excess: 96%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IB-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 98:2, 220 nm, 1 mL/min), t_R = 4.5 min, t_R = 4.8 min.

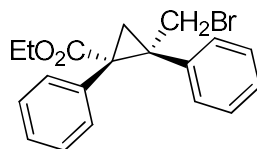
[α]_D²⁰ = +31.6 (c = 2.3, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.17 – 7.05 (m, 5H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.33 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.30 – 4.09 (m, 2H), 3.90 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.24 – 2.18 (m, 5H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 171.2, 137.2, 136.6, 132.1, 130.9, 129.4, 128.2, 127.8, 127.0, 61.8, 51.2, 43.2, 40.2, 22.9, 21.0, 14.1.

HRMS (AP⁺): calcd for C₂₀H₂₂O₂Cl ([M+H]⁺) 329.1038, found: 329.1312 (1.2 ppm).

IR (Neat): 2980, 1711, 1514, 1447, 1366, 1248, 1206, 1168, 1127, 1051, 1023, 822, 763, 697, 599, 541, 514 cm^{-1} .



Ethyl (1*S*,2*R*)-1,2-diphenyl-2-(bromomethyl)cyclopropane-1-carboxylate **7a** (57.3 mg, 64%) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (PE/Et₂O 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (12:1) was determined by ¹H NMR of the crude mixture. R_f = 0.30 (PE/Et₂O = 10:1), **Mp:** 90–92 °C.

Enantiomeric Excess: 92%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IB-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 95:5, 220 nm, 1 mL/min), t_R = 5.3 min, t_R = 5.6 min.

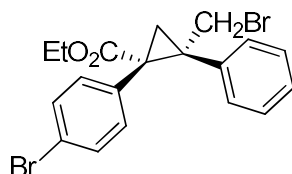
[α]_D²⁰ = +30.3 (c = 4.9, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.24 – 7.19 (m, 4H), 7.15 – 7.00 (m, 6H), 4.32 – 4.11 (m, 3H), 3.83 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.31 (dd, *J* = 6.0, 0.8 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 171.0, 137.2, 135.4, 131.1, 129.3, 127.9, 127.5, 127.2, 127.1, 61.9, 45.5, 40.5, 40.4, 23.8, 14.2.

HRMS (AP⁺): calcd for C₁₉H₂₀BrO₂ ([M+H]⁺) 359.0647, found: 359.0654 (1.9 ppm).

IR (Neat) 1712, 1497, 1449, 1367, 1290, 1250, 1206, 1150, 1126, 1080, 1052, 1024, 1005, 994, 861, 800, 756, 695, 662, 638, 619, 569, 553, 512, 488 cm^{-1} .



Ethyl (1*S*,2*R*)-2-(Bromomethyl)-2-phenyl-1-(4-bromophenyl)cyclopropane-1-carboxylate **7b** (70.0 mg, 64% yield) was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (PE/Et₂O = 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹H NMR of the crude mixture. R_f = 0.26 (PE/Et₂O = 9:1).

Enantiomeric Excess: 94%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IB-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 98:2, 220 nm, 1 mL/min), t_R = 5.2 min, t_R = 6.1 min.

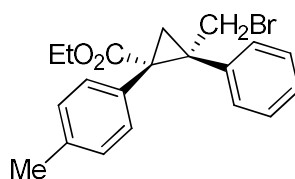
[α]_D²⁰ = +20.5 (c = 2.4, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.20 – 7.07 (m, 9H), 4.30 – 4.10 (m, 3H), 3.82 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.25 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.4, 136.8, 134.5, 132.7, 130.6, 129.1, 128.1, 127.4, 121.2, 62.0, 44.6, 40.6, 40.0, 24.0, 14.1.

HRMS (AP+): calcd for C₁₉H₁₉O₂Br₂ ([M+H]⁺) 436.9752, found: 436.9761 (2.1 ppm).

IR (Neat): 1712, 1489, 1447, 1366, 1272, 1247, 1205, 1127, 1022, 1010, 825, 760, 698, 575, 555, 517 cm⁻¹.



Ethyl (1*S*,2*R*)-2-(bromomethyl)-2-phenyl-1-(4-methylphenyl)cyclopropane-1-carboxylate **7c** (65.1 mg, 70% yield) was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (PE/Et₂O = 100:0 to 90:10). The diastereomeric ratio (17:1) was determined by ¹H NMR of the crude mixture. R_f = 0.24 (PE/Et₂O = 9:1).

Enantiomeric Excess: 92%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IB-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 98:2, 220 nm, 1 mL/min), t_R = 5.5 min, t_R = 5.7 min.

[α]_D²⁰ = +32 (c = 2.5, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.12 – 7.10 (m, 2H), 7.05 – 6.96 (m, 5H), 6.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.21 – 3.99 (m, 3H), 3.69 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.16 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 171.1, 137.2, 136.7, 132.2, 130.8, 129.3, 128.2, 127.8, 127.1, 61.8, 45.2, 40.7, 40.2, 23.7, 21.0, 14.2.

HRMS (AP+): calcd for C₂₀H₂₁O₂Br ([M+H]⁺) 373.0803, found: 373.0798 (-1.3 ppm).

IR (Neat): 1711, 1514, 1447, 1366, 1248, 1201, 1169, 1150, 1108, 1021, 860, 762, 698, 656, 597, 540, 515 cm⁻¹.

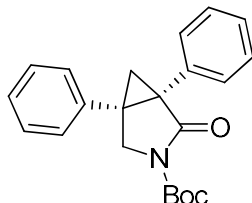
Procedure for synthesis of lactams

NaN₃ (130 mg, 2 mmol, 8 equiv) was added to a solution of **7a** or **7c** (0.25 mmol, 1.0 equiv) and 15-crown-5 (55 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in DMF (1 mL). The mixture was stirred at 60 °C for 6 h. Cooled down the reaction and NaHCO₃ (1 M, 20 mL) was added to the mixture

and extracted with Et₂O (2 x 10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated. The crude product was used to next step without any purification.

PPh₃ (78.7 mg, 0.3 mmol, 1.2 equiv) was added to a solution of azide in THF/water (8:1, 2mL), the mixture was stirred at room temperature for 18 h. water (20 mL) was added and extracted with Et₂O (2 x 10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated. The crude product was used to next step without any purification.

To a solution of crude and DMAP (3.0 mg, 0.025 mmol, 0.1 equiv) in DCM (2 mL), Boc₂O (81.7 mg, 0.38 mmol, 1.5 equiv) was added to the mixture followed triethylamine (25 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) was added. The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The crude product was purified by flash chromatography to provide the desired product **8**, **9**.



(1*S*,5*R*) *tert* butyl 2-oxo-1,5-diphenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate **8** (62.8 mg, 72% yield) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 100:0 to 85:15). R_f = 0.27 (PE/EtOAc = 5:1), **Mp**: 174-175 °C.

Enantiomeric Excess: 90%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IB -H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 80:20, 220 nm, 1 mL/min), t_R = 6.0 min, t_R = 7.3 min.

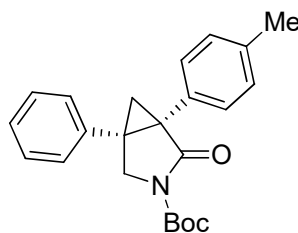
[α]_D²⁰ = +38.0 (c = 3.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.13 – 7.04 (m, 10H), 4.00 (dd, *J* = 11.4, 8.1 Hz, 2H), 2.22 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.4, 150.5, 135.7, 132.1, 130.0, 129.2, 128.5, 128.2, 127.7, 127.5, 83.1, 53.3, 42.8, 35.3, 28.1, 21.5.

HRMS (ES⁺): calcd for C₂₂H₂₄NO₃ ([M+H]⁺) 350.1756, found: 350.1754 (-0.6 ppm).

IR (Neat): 2980, 1776, 1699, 1598, 1450, 1352, 1323, 1289, 1155, 1082, 971, 846, 754, 698, 610, 562, 464, 386 cm⁻¹.



(1*S*,5*R*) *tert* butyl 2-oxo-5-phenyl-1-(4-methylphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate **9** (70.7 mg, 78% yield) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 100:0 to 85:15). R_f = 0.28 (PE/EtOAc = 5:1), **Mp**: 165-166 °C.

Enantiomeric Excess: 95%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IB-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 80:20, 220 nm, 1 mL/min), t_R = 14.2 min, t_R = 17.2 min.

[α]_D²⁰ = +13.8 (c = 3.3, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.11 (d, *J* = 2.8 Hz, 5H), 6.93 (d, *J* = 5.1 Hz, 4H), 4.00 (q, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.18 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.5, 150.5, 137.2, 136.0, 129.9, 129.2, 129.1, 129.0, 128.5, 127.6, 83.0, 53.3, 42.6, 34.9, 28.1, 21.6, 21.1.

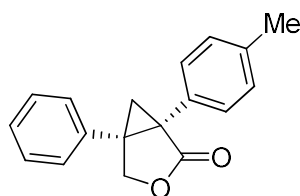
HRMS (AP+): calcd for C₂₃H₂₆NO₃ ([M+H]⁺) 364.1913, found: 364.1920 (+1.9 ppm).

IR (Neat): 2983, 1776, 1697, 1448, 1358, 1285, 1156, 1135, 971, 858, 789, 770, 700, 645, 512, 487, 456 cm⁻¹.

Procedure for synthesis of lactone

To a mixture of **7c** (93 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq) and NaOH (100 mg, 2.5 mmol, 10 eq), EtOH (0.75 mL) was added and the reaction mixture stirred at room temperature for 8 h. HCl (0.5 M, 20 mL) was added to reaction mixture and extracted with Et₂O (2 x 10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated. The crude product was used to next step without any purification.

To a solution of crude and DMAP (3.0 mg, 0.025 mmol, 0.1 equiv) in DCM (2 mL) was added DCC (78.3 mg, 0.38 mmol, 1.5 equiv), the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. The crude product was purified by flash chromatography to provide the desired product **10**.



(1*S*,5*R*) 5-phenyl-1-(4-methylphenyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one **10** (62.7 mg, 95% yield) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 100:0 to 90:10). R_f = 0.18 (PE/EtOAc = 9:1), **Mp**: 154-155 °C.

Enantiomeric Excess: 91%. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel IB-H column (*n*-heptane/*i*-PrOH = 80:20, 220 nm, 1 mL/min), t_R = 10.2 min, t_R = 12.1 min.

[α]_D²⁰ = +11.8 (c = 7.4, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.17 – 7.09 (m, 5H), 6.99 – 6.92 (m, 4H), 4.47 (dd, *J* = 23.0, 9.4 Hz, 2H), 2.24 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 176.5, 137.5, 134.2, 129.4, 129.3, 129.2, 128.7, 128.2, 128.0, 73.4, 40.7, 38.6, 21.4, 21.1.

HRMS (AP+): calcd for C₁₈H₁₇O₂ ([M+H]⁺) 265.1229, found: 265.1228 (-0.4 ppm).

IR (Neat): 1760, 1632, 1520, 1451, 1355, 1286, 1169, 1086, 1069, 1023, 1011, 971, 859, 819, 767, 701, 652, 509, 473, 423 cm⁻¹.

Part 2: Synthesis of 2-trifluoromethylacrylates

Iodoarenes **11f** and **11i** were synthesized according to the literature¹²⁴. Iodoarene **11r** was synthesized according to the literature¹²⁵.

General procedure of methyl 2-(trifluoromethyl)acrylates with Pd(TFA)₂

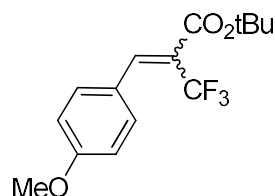
¹²⁴ Malpani, Y. R.; Biswas, B. K.; Han, H. S.; Jung, Y.-S.; Han, S. B., *Org. Lett.*, (2018), **20**, 1693–1697.

¹²⁵ René O.; Fagnou, K., *Org. Lett.*, (2010), **12**, 2116–2119.

To a vial (2 mL) were added iodoarene (0.2 mmol, 1.0 equiv), AgOTf (0.3 mmol, 1.5 equiv), Pd(TFA)₂ (0.02 mmol, 10 mol %), methyl 2-(trifluoromethyl) acrylate (0.3 mmol, 1.5 equiv), and 1,4-dioxane (1.0 mL, 5 mL/mmol of iodoarene). The vial was then sealed. The reaction mixture was stirred at 90 °C for 2 h and was then cooled to room temperature. The reaction mixture was transferred to a 50 mL flask (with the vial washed with 20 mL EtOAc) and was mixed with celite. After evaporation of solvents, the crude was purified by silica gel column chromatography (eluent: PE/EtOAc or CHCl₃/MeOH).

General procedure of *tert*-butyl 2-(trifluoromethyl)acrylates with Pd(TFA)₂

To a vial (2 mL) were added iodoarene **11** (0.2 mmol, 1.0 equiv), Ag₂CO₃ (0.4 mmol, 2.0 equiv), Pd(TFA)₂ (0.02 mmol, 10 mol%), *tert*-butyl 2-(trifluoromethyl)acrylate **12b** (0.3 mmol, 1.5 equiv), and 1,4-dioxane (1.0 mL, 5 mL/mmol of iodoarene). The vial was then sealed. The reaction mixture was stirred at 90 °C for 2 h and was then cooled to room temperature. The reaction mixture was transferred to a 50 mL flask (with the vial washed with 20 mL CH₂Cl₂) and was mixed with celite. After evaporation of solvents, the crude **15** was purified by silica gel column chromatography (eluent: PE/EtOAc).



Tert-butyl (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**E-15a**) and *tert*-butyl (*Z*)-3-(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**Z-15a**) (50.6 mg, 84 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 60/1 to 50/1). The *E/Z* ratio (85/15) was determined by ¹⁹F NMR of the mixture.

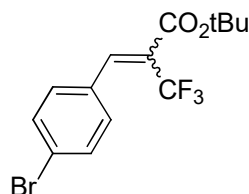
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (s, 1H, *Z*), 7.50 – 7.37 (m, 2H, *Z*+2H, *E*), 7.20 (s, 1H, *E*), 6.98 – 6.85 (m, 2H, *Z*+ 2H, *E*), 3.83 (s, 3H, *Z* + 3H, *E*), 1.56 (s, 9H, *Z*), 1.50 (s, 9H, *E*).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.1 (q, *J*=2.1 Hz), 163.0 – 162.9 (m), 161.4 – 161.3 (m), 146.8 (q, *J*=2.9 Hz), 138.3 (q, *J*=5.8 Hz), 132.1 (q, *J*=2.7 Hz), 131.5, 125.0, 124.9, 122.8 (q, *J*=271.1 Hz), 122.6 (q, *J*=30.5 Hz), 122.5 (q, *J*=272.0 Hz), 121.7 (q, *J*=31.5 Hz), 114.0, 113.9, 83.4, 82.8, 55.4, 28.1, 27.9.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -58.5 (s, *Z*), -64.0 (d, *J*=1.7 Hz, *E*).

HRMS (CI-TOF): Calcd for C₁₅H₁₈F₃O₃ ([M+H]⁺) 303.1208, found: 303.1213.

IR (Neat): 2981, 2938, 2843, 1721, 1606, 1514, 1370, 1280, 1260, 1242, 1150, 1122, 1030, 1007, 828 cm⁻¹.



Tert-butyl (*E*)-3-(4-bromophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**E-15b**) and *tert*-butyl (*Z*)-3-(4-bromophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**Z-15b**) (63.3 mg, 90 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 60/1 to 50/1). The *E/Z* ratio (85/15) was determined by ¹⁹F NMR of the mixture.

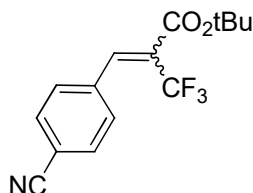
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (s, 1H, *Z*), 7.43 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, *Z* + 2H, *E*), 7.20 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, *Z* + 2H, *E*), 7.15 (s, 1H, *E*), 1.48 (s, 9H, *Z*), 1.37 (s, 9H, *E*).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.3, 162.1, 145.7 – 145.5 (m), 137.5 (q, *J*=5.7 Hz), 131.8, 131.6, 130.9 – 130.6 (m), 126.1 (q, *J*=30.9 Hz), 125.1 (q, *J*=30.9 Hz), 124.53, 124.46, 122.2 (q, *J*=271.7 Hz), 122.0 (q, *J*=272.3 Hz), 83.9, 83.4, 28.1, 27.8.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -58.5 (s, *Z*), -64.6 (d, *J*=1.4 Hz, *E*).

HRMS (CI-TOF): Calcd for C₁₄H₁₅BrF₃O₂ ([M+H]⁺) 351.0208, found: 351.0192.

IR (Neat): 2982, 2933, 1723, 1650, 1489, 1370, 1289, 1274, 1244, 1152, 1130, 1073, 1010, 915, 868, 839, 815 cm⁻¹.



Tert-butyl (*E*)-3-(4-cyanophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*E*-**15c**) and *tert*-butyl (*Z*)-3-(4-cyanophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*Z*-**15c**) (46.7 mg, 79 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 60/1 to 15/1). The *E/Z* ratio (75/25) was determined by ¹⁹F NMR of the mixture.

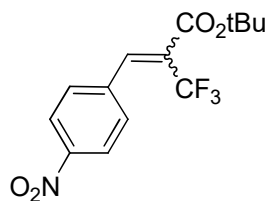
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (s, 1H, *Z*), 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, *Z* + 2H, *E*), 7.49 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, *E*), 7.43 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, *Z*), 7.34 (s, 1H, *E*), 1.55 (s, 9H, *Z*), 1.40 (s, 9H, *E*).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 161.6 (q, *J*=1.7 Hz), 161.4 – 161.2 (m), 144.5 (q, *J*=3.1 Hz), 137.6, 137.4, 137.1 (q, *J*=5.8 Hz), 132.2, 132.0, 129.5, 129.3 (q, *J*=2.3 Hz), 128.2 (q, *J*=31.0 Hz), 127.0 (q, *J*=31.4 Hz), 121.8 (q, *J*=272.0 Hz), 121.6 (q, *J*=272.8 Hz), 118.3, 118.2, 113.4, 113.2, 84.3, 83.8, 28.0, 27.7.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -58.4 (s, *Z*), -64.9 (d, *J*=1.4 Hz, *E*).

HRMS (CI-TOF): Calcd for C₁₅H₁₅F₃NO₂ ([M+H]⁺) 298.1055, found: 298.1054.

IR (Neat): 2983, 2928, 2231, 1724, 1371, 1318, 1292, 1276, 1247, 1133, 1010, 915, 838 cm⁻¹.



Tert-butyl (*E*)-3-(4-nitrophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*E*-**15d**) and *tert*-butyl (*Z*)-3-(4-nitrophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*Z*-**15d**) (46.7 mg, 54 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 60/1 to 15/1). The *E/Z* ratio (52/48) was determined by ¹⁹F NMR of the mixture.

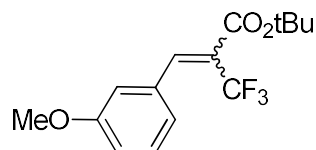
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, *Z* + 2H, *E*), 7.98 (s, 1H, *Z*), 7.56 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, *E*), 7.50 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, *Z*), 7.39 (s, 1H, *E*), 1.57 (s, 9H, *Z*), 1.42 (s, 9H, *E*).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 161.5 (q, *J*=1.7 Hz), 161.3, 148.4, 148.3, 144.1 (q, *J*=2.9 Hz), 139.6, 139.3, 136.7 (q, *J*=5.8 Hz), 129.8, 129.6 (q, *J*=2.2 Hz), 128.7 (q, *J*=31.1 Hz), 127.5 (q, *J*=31.3 Hz), 123.7, 123.6, 121.8 (q, *J*=272.1 Hz), 121.6 (q, *J*=272.9 Hz), 84.5, 84.0, 28.1, 27.8.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -58.4 (s, *Z*), -65.0 (d, *J*=1.4 Hz, *E*).

HRMS (CI-TOF): Calcd for C₁₄H₁₅F₃NO₄ ([M+H]⁺) 318.0953, found: 318.0940.

IR (Neat): 2983, 2934, 1724, 1602, 1523, 1371, 1347, 1278, 1248, 1134, 1013, 850, 692 cm^{-1} .



Tert-butyl (*E*)-3-(3-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**E-15e**) and *tert*-butyl (*Z*)-3-(3-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**Z-15e**) (52.6 mg, 87 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 120/1 to 90/1). The *E/Z* ratio (87/13) was determined by ^{19}F NMR of the mixture.

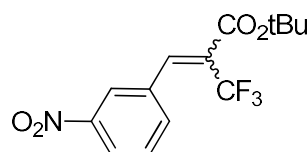
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (s, 1H, *Z*), 7.25 – 7.16 (m, 2H, *Z* + 2H, *E*), 6.93 – 6.80 (m, 2H, *Z* + 3H, *E*), 3.76 – 3.68 (m, 3H, *Z*+3H, *E*), 1.48 (s, 9H, *Z*), 1.36 (s, 9H, *E*).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 162.6 – 162.5 (m), 162.5 – 162.3 (m), 159.6, 159.3, 146.9 (q, J =3.0 Hz), 138.4 (q, J =5.8 Hz), 134.2, 134.0, 129.6, 129.4, 125.7 (q, J =30.7 Hz), 124.7 (q, J =31.4 Hz), 122.4 (q, J =271.5 Hz), 122.0 (q, J =272.5 Hz), 121.8 – 121.4 (m), 115.8, 115.7, 114.3, 83.6, 83.2, 55.40, 55.37, 28.1, 27.8.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -58.4 (s, *Z*), -64.5 (d, J =1.4 Hz, *E*).

HRMS (CI-TOF): Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 303.1208, found: 303.1206.

IR (Neat): 2982, 1724, 1600, 1581, 1489, 1458, 1370, 1300, 1241, 1149, 1127, 1043, 1011, 843, 689 cm^{-1} .



Tert-butyl (*E*)-3-(3-nitrophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**E-15f**) and *tert*-butyl (*Z*)-3-(3-nitrophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**Z-15f**) (56.4 mg, 89 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 60/1 to 50/1). The *E/Z* ratio (83/17) was determined by ^{19}F NMR of the mixture.

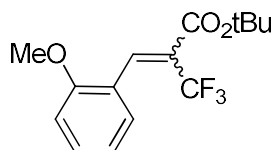
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.32 – 8.19 (m, 2H, *Z* + 2H, *E*), 7.97 (s, 1H, *Z*), 7.74 – 7.64 (m, 1H, *Z* + 1H, *E*), 7.59 (t, J =8.0 Hz, 1H, *Z* + 1H, *E*), 7.36 (s, 1H, *E*), 1.56 (s, 9H, *Z*), 1.45 (s, 9H, *E*).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 161.6 (q, J =1.8 Hz), 161.5 – 161.4 (m), 148.3, 148.1, 143.9 (q, J =3.0 Hz), 136.4 (q, J =5.9 Hz), 135.0, 134.7 – 134.5 (m), 134.4, 129.7, 129.5, 128.1 (q, J =31.1 Hz), 127.2 (q, J =31.4 Hz), 124.5, 124.3, 123.7, 121.9 (q, J =272.0 Hz), 121.7 (q, J =272.8 Hz), 84.6, 83.9, 28.0, 27.8.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -58.4 (s, *Z*), -64.9 (d, J =1.7 Hz, *E*).

HRMS (CI-TOF): Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 318.0953, found: 318.0940.

IR (neat): 2983, 2934, 1723, 1532, 1352, 1300, 1274, 1247, 1133, 1014, 922, 840, 735, 675 cm^{-1} .



Tert-butyl (*E*)-3-(2-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**E-15g**) and *tert*-butyl (*Z*)-3-(2-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**Z-15g**) (31.8 mg, 53 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 100/1 to 60/1). The *E/Z* ratio (69/31) was determined by ^{19}F NMR of the mixture.

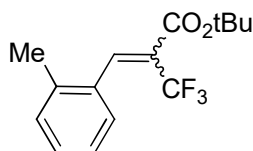
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.12 (s, 1H, *Z*), 7.59 (s, 1H, *E*), 7.43 – 7.27 (m, 2H, *Z* + 2H, *E*), 6.99 – 6.86 (m, 2H, *Z* + 2H, *E*), 3.86 (s, 3H, *Z*), 3.85 (s, 3H, *E*), 1.57 (s, 9H, *Z*), 1.40 (s, 9H, *E*).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 162.7 (q, J = 1.8 Hz), 162.6 – 162.5 (m), 157.5, 143.7 (q, J = 3.0 Hz), 136.0 (q, J = 6.0 Hz), 131.7, 131.6, 130.5 (q, J = 3.5 Hz), 130.0, 125.0 (q, J = 30.3 Hz), 124.0 (q, J = 31.0 Hz), 122.6 (q, J = 271.4 Hz), 122.4 (q, J = 272.4 Hz), 122.2, 120.2, 110.7, 110.4, 83.0, 82.8, 55.6, 28.2, 27.8.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -59.2 (s, *Z*), -64.4 (d, J = 1.4 Hz, *E*).

HRMS (CI-TOF): Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 303.1208, found: 303.1206.

IR (Neat): 2981, 1722, 1646, 1601, 1490, 1466, 1439, 1370, 1284, 1239, 1154, 1127, 1114, 1009, 843, 751 cm^{-1} .



Tert-butyl (*E*)-3-(2-methylphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**E-15h**) and *tert*-butyl (*Z*)-3-(2-methylphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**Z-15h**) (44.3 mg, 77 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 100/1 to 60/1). The *E/Z* ratio (77/23) was determined by ^{19}F NMR of the mixture.

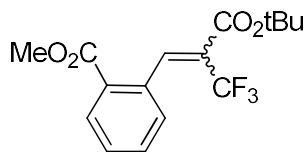
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.01 (s, 1H, *Z*), 7.46 (s, 1H, *E*), 7.23 – 7.16 (m, 1H, *Z* + 1H, *E*), 7.16 – 7.04 (m, 3H, *Z* + 3H, *E*), 2.22 (s, 3H, *Z* + 3H, *E*), 1.49 (s, 9H, *Z*), 1.21 (s, 9H, *E*).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 162.3 (q, J = 1.6 Hz), 162.0 – 161.9 (m), 147.0 (q, J = 3.1 Hz), 139.9 (q, J = 5.7 Hz), 136.2, 136.0, 133.1, 132.9, 130.1, 129.9, 129.53, 129.50, 128.3 (q, J = 3.2 Hz), 128.2 – 128.1 (m), 126.8 (q, J = 30.3 Hz), 125.8, 125.7, 125.3 (q, J = 30.7 Hz), 122.2 (q, J = 271.5 Hz), 122.1 (q, J = 272.8 Hz), 83.14, 83.11, 28.1, 27.6, 20.1, 19.8.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -58.8 (s, *Z*), -64.8 (d, J = 1.7 Hz, *E*).

HRMS (CI-TOF): Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 287.1259, found: 287.1257.

IR (Neat): 2981, 1725, 1649, 1370, 1296, 1278, 1247, 1155, 1132, 1011, 843, 749 cm^{-1} .



(*E*)-methyl 2-(2-(*tert*-butoxycarbonyl)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-yl)benzoate (**E-15i**) and (*Z*)-methyl 2-(2-(*tert*-butoxycarbonyl)-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-yl)benzoate (**Z-15i**) (65.5 mg, 99 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 90/1 to 50/1). The *E/Z* ratio (67/33) was determined by ^{19}F NMR of the mixture.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.36 (s, 1H, *Z*), 8.05 – 7.97 (m, 1H, *Z* + 1H, *E*), 7.96 (s, 1H, *E*), 7.51 – 7.42 (m, 1H, *Z* + 1H, *E*), 7.42 – 7.34 (m, 1H, *Z* + 1H, *E*), 7.21 – 7.13 (m, 1H, *Z* + 1H, *E*), 3.82 (s, 3H, *Z* + 3H, *E*), 1.50 (s, 9H, *Z*), 1.13 (s, 9H, *E*).

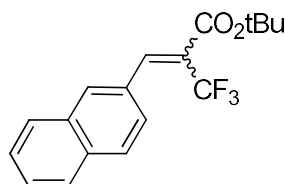
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 166.5, 166.4, 162.1 (q, J = 1.6 Hz), 161.5, 148.7 (q, J = 3.2 Hz), 143.3 (q, J = 6.1 Hz), 136.4, 135.9, 132.3, 130.7, 130.6, 129.4 – 129.1 (m), 129.1, 129.0,

128.2, 127.8, 124.7 (q, $J=30.0$ Hz), 123.2 (q, $J=30.3$ Hz), 122.3 (q, $J=271.4$ Hz), 122.2 (q, $J=272.6$ Hz), 82.9, 82.8, 52.4, 52.3, 28.1, 27.5.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -58.0 (s, Z), -64.7 (d, $J=1.4$ Hz, E).

HRMS (AP-TOF): Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_4$ ($[\text{M}]^-$) 330.1079, found: 330.1077.

IR (Neat): 2982, 1718, 1650, 1370, 1292, 1281, 1264, 1156, 1130, 1082, 1013, 843, 753 cm^{-1} .



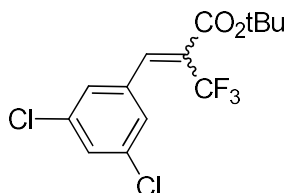
Tert-butyl (*E*)-3-(naphthalen-2-yl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*E*-**15j**) and *tert*-butyl (*Z*)-3-(naphthalen-2-yl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*Z*-**15j**) (50.6 mg, <78 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 100/1 to 60/1). The *E/Z* ratio (86/14) was determined by ^{19}F NMR of the not pure mixture.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.14 (s, 1H, Z), 7.94 – 7.78 (m, 4H, Z + 4H, E), 7.58 – 7.45 (m, 3H, Z + 4H, E), 1.62 (s, 9H, Z), 1.47 (s, 9H, E).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -58.3 (s, Z), -64.4 (d, $J=1.1$ Hz, E).

HRMS (CI-TOF): Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 323.1259, found: 323.1269.

IR (Neat): 3059, 2983, 2937, 1722, 1651, 1370, 1281, 1270, 1247, 1152, 1121, 1009, 842, 825, 750 cm^{-1} .



Tert-butyl (*E*)-3-(3,5-dichlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*E*-**15l**) and *tert*-butyl (*Z*)-3-(3,5-dichlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*Z*-**15l**) (55.5 mg, 81 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 100/1 to 60/1). The *E/Z* ratio (87/13) was determined by ^{19}F NMR of the mixture.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.74 (s, 1H, Z), 7.33 – 7.28 (m, 1H, Z + 1H, E), 7.24 – 7.17 (m, 1H, Z + 2H, E), 7.15 – 7.09 (m, 1H, Z + 1H, E), 1.48 (s, 9H, Z), 1.38 (s, 9H, E).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 161.6 (q, $J=1.7$ Hz), 161.6 – 161.4 (m), 143.7 (q, $J=3.1$ Hz), 135.9, 135.6, 135.5 (q, $J=5.7$ Hz), 135.3, 135.1, 129.7, 129.6, 128.1 (q, $J=31.1$ Hz), 127.2, 126.9 (q, $J=2.3$ Hz), 121.8 (q, $J=271.9$ Hz), 121.6 (q, $J=272.4$ Hz), 84.5, 83.8, 28.1, 27.8.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -58.5 (s, Z), -65.0 (d, $J=1.7$ Hz, E).

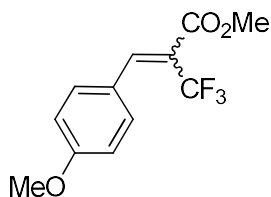
HRMS (CI-TOF): Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 341.0323, found: 341.0313.

IR (Neat): 2983, 1726, 1563, 1370, 1285, 1240, 1218, 1135, 1014, 841, 803 cm^{-1} .

General procedure synthesis of methyl 2-(trifluoromethyl)acrylates with Pd/C

To a vial (2 mL) were added iodoarene **11** (0.2 mmol, 1.0 equiv), AgOTf (0.3 mmol, 1.5 equiv), Pd/C (Palladium, 10 % on carbon, type 487, dry) (0.02 mmol, 10 mol%), methyl 2-(trifluoromethyl)acrylate **12a** (0.3 mmol, 1.5 equiv), and 1,4-dioxane (1.0 mL, 5 mL/mmol of iodoarene). The vial was then sealed. The reaction mixture was stirred at 90 or 110 °C for 4 h and was then cooled to room temperature. The reaction mixture was transferred to a 50 mL

flask (with the vial washed with 20 mL CH₂Cl₂) and was mixed with celite. After evaporation of solvents, the crude was purified by silica gel column chromatography (eluent: PE/EtOAc).



Methyl (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*E*-**13a**) and methyl (*Z*)-3-(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*Z*-**13a**) (55.5 mg, 80 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 30/1 to 15/1). The *E/Z* ratio (76/24) was determined by ¹⁹F NMR of the mixture.

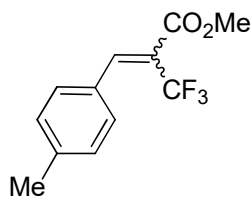
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (s, 1H, *Z*), 7.51–7.29 (m, 2H, *Z* + 3H, *E*), 6.99–6.84 (m, 2H, *Z* + 2H, *E*), 3.88 (s, 3H, *Z*), 3.86–3.83 (m, 3H, *Z* + 3H, *E*), 3.82 (s, 3H, *E*).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 164.5–164.3 (m), 161.70, 161.66, 148.3 (q, *J* = 3.0 Hz), 140.4 (q, *J* = 5.7 Hz), 132.4 (q, *J* = 2.7 Hz), 131.7, 124.7, 124.5, 122.6 (q, *J* = 271.0 Hz), 122.3 (q, *J* = 272.0 Hz), 120.4 (q, *J* = 31.0 Hz), 119.6 (q, *J* = 32.0 Hz), 114.2, 114.0, 55.4, 52.7, 52.6.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -58.5 (s, *Z*), -63.8 (d, *J* = 1.7 Hz, *E*).

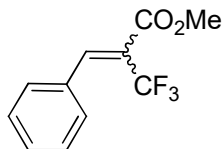
HRMS (EI-TOF): Calcd for C₁₂H₁₁F₃O₃ ([M]⁺) 260.0660, found: 260.0659.

IR (Neat): 2960, 2847, 1726, 1604, 1513, 1439, 1322, 1281, 1260, 1155, 1116, 1028, 832, 523 cm⁻¹.



Methyl (*E*)-3-(4-methylphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*E*-**13q**) and methyl (*Z*)-3-(4-methylphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*Z*-**13q**) (conversion of 88%). ¹⁹F NMR spectrum of the crude was tested with PhCOCF₃ (1.0 equiv) as an internal standard. The *E/Z* ratio (74/26) was determined by ¹⁹F NMR of the crude mixture. We failed to obtain the pure isolated product.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) for crude: δ -58.4 (s, *Z*), -64.1 (d, *J* = 1.7 Hz, *E*).



Methyl (*E*)-3-phenyl-2-(trifluoromethyl)acrylate (*E*-**13b**) and methyl (*Z*)-3-phenyl-2-(trifluoromethyl)acrylate (*Z*-**13b**) (29.0 mg, 63 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 60/1 to 30/1). The *E/Z* ratio (72/28) was determined by ¹⁹F NMR of the mixture.

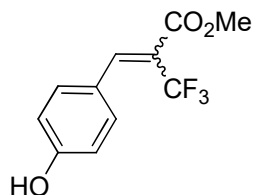
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (s, 1H, *Z*), 7.53–7.34 (m, 5H, *Z* + 6H, *E*), 3.90 (s, 3H, *Z*), 3.79 (s, 3H, *E*).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.9, 148.6 (q, *J* = 2.9 Hz), 140.6 (q, *J* = 5.7 Hz), 132.6, 132.3, 130.5, 130.3, 129.4 (q, *J* = 2.3 Hz), 129.2, 128.8, 128.4, 123.3 (q, *J* = 31.3 Hz), 122.5 (q, *J* = 31.9 Hz), 122.2 (q, *J* = 271.4 Hz), 122.0 (q, *J* = 272.6 Hz), 52.9, 52.7.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -58.5 (s, Z), -64.4 (d, J = 1.4 Hz, E).

HRMS (EI-TOF): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2$ ($[\text{M}]^+$) 230.0555, found: 230.0544.

IR (Neat): 2961, 1730, 1645, 1438, 1386, 1278, 1231, 1158, 1125, 1033, 1020, 755, 693 cm^{-1} .



Methyl (*E*)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*E*-**13r**) and methyl (*Z*)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*Z*-**13r**) (33.0 mg, 67 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 10/1 to 5/1). The *E/Z* ratio (73/27) was determined by ^{19}F NMR of the mixture.

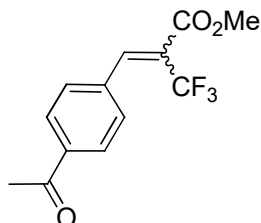
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.00 (s, 1H, Z), 7.42–7.27 (m, 2H, Z + 3H, E), 6.91–6.73 (m, 2H, Z + 2H, E), 6.06 (s, 1H, E), 5.95 (s, 1H, Z), 3.89 (s, 3H, Z), 3.85 (s, 3H, E).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 165.1–165.0 (m), 165.0 (q, J = 2.0 Hz), 158.22, 158.19, 148.7 (q, J = 2.7 Hz), 141.0 (q, J = 5.7 Hz), 132.7 (q, J = 2.7 Hz), 131.8, 124.7, 124.5, 122.5 (q, J = 271.1 Hz), 122.3 (q, J = 272.2 Hz), 120.2 (q, J = 31.1 Hz), 119.5 (q, J = 32.3 Hz), 115.9, 115.6, 53.0, 52.9.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -58.5 (s, Z), -63.8 (d, J = 1.7 Hz, E).

HRMS (EI-TOF): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3$ 246.0504 ($[\text{M}]^+$), found: 246.0496.

IR (Neat): 3292, 1699, 1608, 1515, 1438, 1383, 1279, 1250, 1210, 1157, 1126, 1109, 1019, 843 cm^{-1} .



Methyl (*E*)-3-(4-acetylphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*E*-**13s**) and methyl (*Z*)-3-(4-acetylphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*Z*-**13s**) (33.8 mg, 62 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 15/1 to 8/1). The *E/Z* ratio (72/28) was determined by ^{19}F NMR of the mixture.

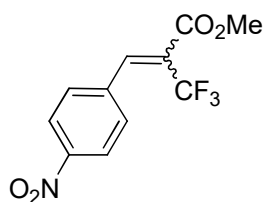
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.10 (s, 1H, Z), 8.01–7.91 (m, 2H, Z + 2H, E), 7.57–7.38 (m, 2H, Z + 3H, E), 3.89 (s, 3H, Z), 3.76 (s, 3H, E), 2.60 (s, 3H, Z + 3H, E).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 197.4, 197.3, 163.4 (q, J = 1.8 Hz), 163.3–163.2 (m), 147.1 (q, J = 2.8 Hz), 139.7 (q, J = 5.7 Hz), 138.0, 137.8, 137.2, 136.8, 129.5–128.9 (m), 128.5, 128.2, 125.2 (q, J = 31.5 Hz), 124.3 (q, J = 31.9 Hz), 121.9 (q, J = 271.7 Hz), 121.6 (q, J = 272.9 Hz), 53.1, 52.9, 26.8.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -58.5 (s, Z), -64.6 (d, J = 1.7 Hz, E).

HRMS (ES-TOF): Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 295.0558, found: 295.0562.

IR (Neat): 2961, 1731, 1685, 1649, 1606, 1439, 1361, 1262, 1234, 1161, 1128, 1021, 835, 693, 598 cm^{-1} .



Methyl (*E*)-3-(4-nitrophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*E*-**13t**) and methyl (*Z*)-3-(4-nitrophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*Z*-**13t**) (48.4 mg, 88 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 15/1 to 7/1). The *E/Z* ratio (55/45) was determined by ^{19}F NMR of the mixture.

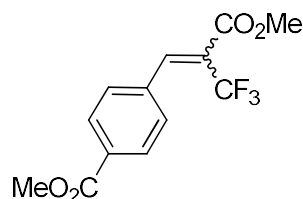
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (m, 2H, *Z* + 2H, *E*), 8.12 (s, 1H, *Z*), 7.63–7.43 (m, 2H, *Z* + 3H, *E*), 3.92 (s, 3H, *Z*), 3.78 (s, 3H, *E*).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 163.0 (q, $J = 1.8$ Hz), 162.8–162.6 (m), 148.6, 148.4, 145.6 (q, $J = 3.0$ Hz), 139.2, 139.0 (q, $J = 5.9$ Hz), 138.9, 129.8, 129.6 (q, $J = 2.3$ Hz), 126.7 (q, $J = 31.7$ Hz), 125.7 (q, $J = 32.0$ Hz), 123.8, 123.6, 121.6 (q, $J = 272.1$ Hz), 121.4 (q, $J = 272.9$ Hz), 53.3, 53.0.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -58.5 (s, *Z*), -64.8 (d, $J = 1.1$ Hz, *E*).

HRMS (ES-TOF): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_4\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 298.0303, found: 298.0312.

IR (Neat): 2963, 1732, 1600, 1522, 1439, 1347, 1277, 1132, 1042, 855, 691 cm^{-1} .



Methyl (*E*)-4-(3,3,3-trifluoro-2-(methoxycarbonyl)prop-1-en-1-yl)benzoate (*E*-**13u**) and methyl (*Z*)-4-(3,3,3-trifluoro-2-(methoxycarbonyl)prop-1-en-1-yl)benzoate (*Z*-**13u**) (46.2 mg, 75 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 20/1 to 10/1). The *E/Z* ratio (74/26) was determined by ^{19}F NMR of the mixture.

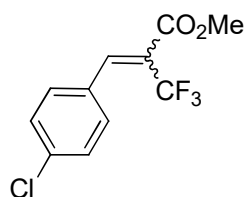
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.11 (s, 1H, *Z*), 8.09–7.99 (m, 2H, *Z* + 2H, *E*), 7.46 (s, 1H, *E*), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, *Z* + 2H, *E*), 3.92 (s, 3H, *Z* + 3H, *E*), 3.90 (s, 3H, *Z*), 3.75 (s, 3H, *Z*).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 166.34, 166.29, 163.4 (q, $J = 1.9$ Hz), 163.3–163.2 (m), 142.2 (q, $J = 3.0$ Hz), 139.7 (q, $J = 5.7$ Hz), 137.1, 136.7, 131.5, 131.3, 129.8, 129.5, 128.9, 125.1 (q, $J = 30.2$ Hz), 124.2 (q, $J = 32.0$ Hz), 121.9 (q, $J = 271.7$ Hz), 121.6 (q, $J = 272.9$ Hz), 53.0, 52.8, 52.4.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -58.5 (s, *Z*), -64.6 (d, $J = 1.4$ Hz, *E*).

HRMS (EI-TOF): Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_4$ ($[\text{M}]^+$) 288.0609, found: 288.0599.

IR (Neat): 2961, 1721, 1650, 1437, 1384, 1272, 1234, 1131, 1108, 1020, 766, 698 cm^{-1} .



Methyl (*E*)-3-(4-chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*E*-**13v**) and methyl (*Z*)-3-(4-chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*Z*-**13v**) (45.2 mg, <78 %) was obtained as a yellow

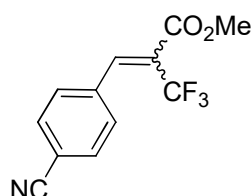
oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 60/1 to 50/1). The *E/Z* ratio (82/18) was determined by ^{19}F NMR of the crude mixture.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.03 (s, 1H, *Z*), 7.43–7.28 (m, 5H, *E* + 4H, *Z*), 3.90 (s, 3H, *Z*), 3.80 (s, 3H, *E*).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -58.6 (s, *Z*), -64.4 (d, $J = 1.7$ Hz, *E*).

HRMS (EI-TOF): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{O}_2$ ($[\text{M}]^+$) 264.0165, found: 264.0156.

IR (Neat): 2961, 2921, 2855, 1732, 1650, 1492, 1438, 1392, 1312, 1290, 1273, 1257, 1232, 1160, 1128, 1095, 1015, 842, 816, 788, 755 cm^{-1} .



Methyl (*E*)-3-(4-cyanophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*E*-13d) and methyl (*Z*)-3-(4-cyanophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*Z*-13d) (43.4 mg, 85 %) was obtained after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 20/1 to 5/1). The *E/Z* ratio (67/33) was determined by ^{19}F NMR of the mixture. *E/Z* isomers were completely separated by column: compound *E*-13d 29.2 mg, white solid; impure *Z*-isomer was subsequently washed with *n*-pentane to obtain pure compound *Z*-13d 14.2 mg, white solid.

***E*-isomer (major)**

Mp: < 44 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.52–7.42 (m, 3H), 3.78 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 162.9–162.7 (m), 139.2 (q, $J = 5.8$ Hz), 136.9, 132.4, 129.5, 126.2 (q, $J = 31.7$ Hz), 121.7 (q, $J = 271.9$ Hz), 118.2, 113.8, 53.0.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -64.7 (d, $J = 1.4$ Hz).

HRMS (EI-TOF): Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2$ ($[\text{M}]^+$) 255.0507, found: 255.0512.

IR (Neat): 2959, 2231, 1732, 1653, 1440, 1381, 1292, 1275, 1235, 1160, 1129, 1020 cm^{-1} .

***Z*-isomer (minor)**

Mp: 120–121 °C.

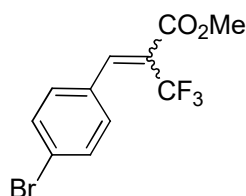
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.09 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 163.1 (q, $J = 1.8$ Hz), 146.0 (q, $J = 3.0$ Hz), 137.3, 132.1, 129.4 (q, $J = 2.3$ Hz), 125.2 (q, $J = 32.0$ Hz), 121.5 (q, $J = 273.0$ Hz), 118.2, 113.6, 53.2.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -58.5 (s).

HRMS (EI-TOF): Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2$ ($[\text{M}]^+$) 255.0507, found: 255.0511.

IR (Neat): 2230, 1716, 1639, 1440, 1386, 1289, 1225, 1149, 1127, 1041, 837, 657 cm^{-1} .



Methyl (*E*)-3-(4-bromophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*E*-13c) and methyl (*Z*)-3-(4-bromophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*Z*-13c) (48.2 mg, 78 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 60/1 to 50/1). The *E/Z* ratio (73/27) was determined by ^{19}F NMR of the mixture.

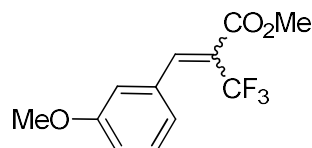
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (s, 1H, *Z*), 7.50–7.40 (m, 2H, *Z* + 2H, *E*), 7.27 (s, 1H, *E*), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *Z* + 2H, *E*), 3.81 (s, 3H, *Z*), 3.71 (s, 3H, *E*).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.7 (q, *J* = 1.9 Hz), 163.6–163.5 (m), 147.2 (q, *J* = 2.9 Hz), 139.6 (q, *J* = 5.8 Hz), 132.0, 131.7, 131.4, 131.2, 130.9 (q, *J* = 2.4 Hz), 130.8, 125.0, 124.9, 123.9 (q, *J* = 31.4 Hz), 123.1 (q, *J* = 32.0 Hz), 122.1 (q, *J* = 271.6 Hz), 121.8 (q, *J* = 272.7 Hz), 53.0, 52.8.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ –58.5 (s, *Z*), –64.5 (d, *J* = 1.7 Hz, *E*).

HRMS (ES-TOF): Calcd for C₁₁H₈BrF₃O₂Na ([M+Na]⁺) 330.9557, found: 330.9554.

IR (Neat): 2961, 1731, 1645, 1589, 1489, 1439, 1385, 1312, 1288, 1274, 1230, 1161, 1128, 1073, 1021, 1011, 839, 814 cm^{–1}.



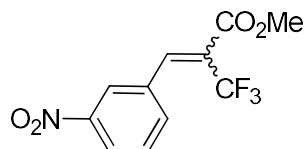
Methyl (*E*)-3-(3-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*E*-**13g**) and methyl (*Z*)-3-(3-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*Z*-**13g**) (52.0 mg, <99 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 30/1 to 15/1). The *E/Z* ratio (73/27) was determined by ¹⁹F NMR of the mixture.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (s, 1H, *Z*), 7.30 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, *E*), 7.26–7.17 (m, 1H, *Z* + 1H, *E*), 6.94–6.79 (m, 3H, *Z* + 3H, *E*), 3.81 (s, 3H, *Z*), 3.78–3.67 (m, 3H, *Z* + 6H, *E*).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ –58.4 (s, *Z*), –64.4 (d, *J* = 1.7 Hz, *E*).

HRMS (EI-TOF): Calcd for C₁₂H₁₁F₃O₃ ([M]⁺) 260.0660, found: 260.0650.

IR (Neat): 2958, 2845, 1731, 1581, 1436, 1302, 1254, 1227, 1125, 1203, 784, 690 cm^{–1}.



Methyl (*E*)-3-(3-nitrophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*E*-**13h**) and methyl (*Z*)-3-(3-nitrophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (*Z*-**13h**) (38.9 mg, 71 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 15/1 to 8/1). The *E/Z* ratio (70/30) was determined by ¹⁹F NMR of the mixture.

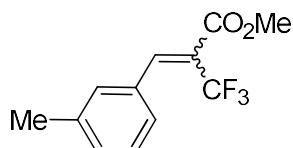
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.39–8.20 (m, 2H, *Z* + 2H, *E*), 8.11 (s, 1H, *Z*), 7.69 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, *Z* + 1H, *E*), 7.65–7.55 (m, 1H, *Z* + 1H, *E*), 7.50 (s, 1H, *E*), 3.92 (2s, 3H, *Z*), 3.81 (2s, 3H, *E*).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.0 (q, *J* = 1.8 Hz), 162.8, 148.3, 148.2, 145.4 (q, *J* = 3.0 Hz), 138.7 (q, *J* = 5.8 Hz), 134.9, 134.6 (q, *J* = 2.5 Hz), 134.3, 134.0, 129.8, 129.6, 126.1 (q, *J* = 31.7 Hz), 125.3 (q, *J* = 32.0 Hz), 124.8, 124.7, 123.9, 123.8 (q, *J* = 2.3 Hz), 121.7 (q, *J* = 272.0 Hz), 121.5 (q, *J* = 273.0 Hz), 53.2, 53.0.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ –58.5 (s, *Z*), –64.7 (d, *J* = 1.4 Hz, *E*).

HRMS (AP-TOF): Calcd for C₁₁H₈F₃NO₄ ([M]⁺) 275.0405, found: 275.0411.

IR (Neat): 2958, 1731, 1531, 1439, 1352, 1274, 1236, 1163, 1130, 1025, 731, 678 cm^{–1}.



Methyl (*E*)-3-(3-methylphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**E-13w**) and methyl (*Z*)-3-(3-methylphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**Z-13w**) (20.5 mg, 42 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 50/1 to 40/1). The *E/Z* ratio (72/28) was determined by ^{19}F NMR of the mixture.

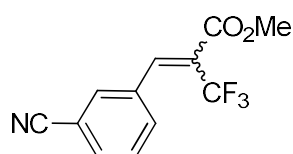
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.00 (s, 1H, *Z*), 7.30 (s, 1H, *E*), 7.25–7.05 (m, 4H, *Z* + 4H, *E*), 3.81 (s, 3H, *Z*), 3.70 (s, 3H, *E*), 2.39–2.21 (s, 3H, *Z* + 3H, *E*).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 164.2–163.9 (m), 148.9 (q, $J = 2.9$ Hz), 140.6 (q, $J = 5.7$ Hz), 138.5, 138.1, 132.6, 132.3, 131.3, 131.1, 130.2–129.9 (m), 128.7, 128.3, 126.6 (q, $J = 2.6$ Hz), 126.2, 123.1 (q, $J = 31.2$ Hz), 122.29 (q, $J = 31.7$ Hz), 122.26 (q, $J = 271.3$ Hz), 122.0 (q, $J = 272.7$ Hz), 52.9, 52.7, 21.4.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -58.5 (s, *Z*), -64.3 (d, $J = 1.4$ Hz, *E*).

HRMS (EI-TOF): Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2$ ($[\text{M}]^+$) 244.0711, found: 244.0704.

IR (Neat): 2958, 1731, 1647, 1438, 1383, 1284, 1224, 1152, 1126, 1032, 784, 694 cm^{-1} .



Methyl (*E*)-3-(3-cyanophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**E-13x**) and methyl (*Z*)-3-(3-cyanophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**Z-13x**) (26.6 mg, 52 %) was obtained after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 20/1 to 7/1). The *E/Z* ratio (70/30) was determined by ^{19}F NMR of the mixture. *E/Z* isomers were completely separated by column: compound **E-13x** 18.5 mg, colorless oil; impure *Z*-isomer was subsequently washed with PE to obtain pure compound **Z-13x** 11.3 mg, white solid.

E-isomer (major)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.64–7.48 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 3.79 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 162.8, 139.0 (q, $J = 5.8$ Hz), 133.8, 133.5, 133.1, 132.4, 129.6, 125.8 (q, $J = 31.7$ Hz), 121.7 (q, $J = 271.9$ Hz), 118.0, 113.2, 53.0.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -64.7 (d, $J = 1.7$ Hz).

HRMS (ES-TOF): Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 278.0405, found: 278.0414.

IR (Neat): 2958, 2234, 1731, 1654, 1440, 1379, 1296, 1282, 1229, 1129, 1024, 799, 686 cm^{-1} .

Z-isomer (minor)

Mp: 55–56 °C.

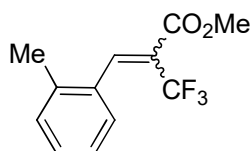
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.05 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62–7.48 (m, 2H), 3.92 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 163.1 (q, $J = 1.9$ Hz), 145.5 (q, $J = 3.0$ Hz), 134.0, 133.3, 133.0 (q, $J = 2.3$ Hz), 132.2 (q, $J = 2.3$ Hz), 129.4, 125.1 (q, $J = 32.0$ Hz), 121.5 (q, $J = 272.9$ Hz), 118.0, 113.1, 53.3.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -58.5 (s).

HRMS (ES-TOF): Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 278.0405, found: 278.0402.

IR (Neat): 2958, 2237, 1731, 1648, 1439, 1391, 1282, 1125, 1131, 1042, 804, 688 cm^{-1} .



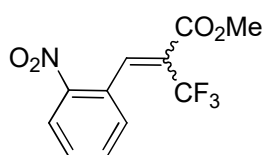
Methyl (*E*)-3-(2-methylphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**E-13y**) and methyl (*Z*)-3-(2-methylphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**Z-13y**) (40.5 mg, <83 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 50/1 to 30/1). The *E/Z* ratio (66/34) was determined by ^{19}F NMR of the mixture.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (s, 1H, *Z*), 7.56 (s, 1H, *E*), 7.26–7.05 (m, 4H, *Z* + 4H, *E*), 3.82 (s, 3H, *Z*), 3.59 (s, 3H, *E*), 2.24 (s, 3H, *E*), 2.22 (s, 3H, *Z*).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -58.9 (s, *Z*), -64.5 (d, $J = 1.4\text{ Hz}$, *E*).

HRMS (ES-TOF): Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 267.0609, found: 267.0613.

IR (Neat): 2961, 1732, 1647, 1438, 1379, 1294, 1276, 1238, 1216, 1160, 1129, 1032, 1021, 751 cm^{-1} .



Methyl (*E*)-3-(2-nitrophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**E-13z**) and methyl (*Z*)-3-(2-nitrophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**Z-13z**) (48.4 mg, 88 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 15/1 to 8/1). The *E/Z* ratio (64/36) was determined by ^{19}F NMR of the mixture.

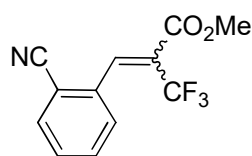
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.46 (s, 1H, *Z*), 8.32–8.22 (m, 1H, *Z* + 1H, *E*), 8.04 (s, 1H, *E*), 7.75–7.55 (m, 2H, *Z* + 2H, *E*), 7.33 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H, *Z* + 1H, *E*), 3.92 (s, 3H, *Z*), 3.61 (s, 3H, *E*).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 162.7 (q, $J = 1.5\text{ Hz}$), 162.1, 146.5, 146.2 (q, $J = 3.2\text{ Hz}$), 145.9, 142.9 (q, $J = 6.3\text{ Hz}$), 134.1, 133.9, 130.4, 130.3, 130.2, 130.1 (q, $J = 2.7\text{ Hz}$), 129.9–129.8 (m), 124.98, 124.95, 124.0 (q, $J = 31.4\text{ Hz}$), 123.0 (q, $J = 31.0\text{ Hz}$), 121.73 (q, $J = 271.5\text{ Hz}$), 121.70 (q, $J = 272.9\text{ Hz}$), 53.1, 52.5.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -58.6 (s, *Z*), -64.8 (d, $J = 1.7\text{ Hz}$, *E*).

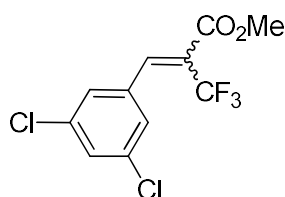
HRMS (CI-TOF): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 276.0484, found: 276.0480.

IR (Neat): 2961, 1731, 1524, 1439, 1343, 1277, 1236, 1131, 1045, 1024, 865, 789, 793 cm^{-1} .



Methyl (*E*)-3-(2-cyanophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**E-13aa**) and methyl (*Z*)-3-(2-cyanophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**Z-13aa**) (conversion of 98%). ^{19}F NMR spectrum of the crude was tested with PhCOCF_3 (1.0 equiv) as an internal standard. The *E/Z* ratio (60/40) was determined by ^{19}F NMR of the crude mixture. We failed to obtain the pure isolated product.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) for crude: δ -59.0 (s, *Z*), -64.8 (d, $J = 1.7\text{ Hz}$, *E*).



Methyl (*E*)-3-(3,5-dichlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**E-13ac**) and methyl (*Z*)-3-(3,5-dichlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**Z-13ac**) (40.7 mg, 68 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 60/1 to 50/1). The *E/Z* ratio (74/26) was determined by ^{19}F NMR of the mixture.

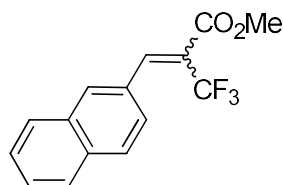
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (s, 1H, *Z*), 7.35–7.29 (m, 1H, *Z* + 1H, *E*), 7.25 (s, 1H, *E*), 7.21–7.12 (m, 2H, *Z* + 2H, *E*), 3.83 (s, 3H, *Z*), 3.73 (s, 3H, *E*).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 163.1 (q, $J = 1.7$ Hz), 162.9–162.8 (m), 145.2 (q, $J = 3.0$ Hz), 138.1 (q, $J = 5.8$ Hz), 135.5, 135.4, 135.2, 130.1, 129.9, 127.3, 127.1 (q, $J = 2.4$ Hz), 126.0 (q, $J = 31.7$ Hz), 125.1 (q, $J = 32.1$ Hz), 121.7 (q, $J = 271.9$ Hz), 121.4 (q, $J = 273.0$ Hz), 53.2, 53.0.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -58.6 (s, *Z*), -64.7 (d, $J = 1.7$ Hz, *E*).

HRMS (ES-TOF): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{F}_3\text{O}_2\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 320.9673, found: 320.9666.

IR (Neat): 3087, 2954, 1734, 1653, 1587, 1562, 1439, 1377, 1285, 1216, 1167, 1134, 1025, 861, 802, 678 cm^{-1} .



Methyl (*E*)-3-(naphthalen-2-yl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**E-13ad**) and methyl (*Z*)-3-(naphthalen-2-yl)-2-(trifluoromethyl)acrylate (**Z-13ad**) (44.3 mg, 79 %) was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 60/1 to 50/1). The *E/Z* ratio (74/26) was determined by ^{19}F NMR of the mixture.

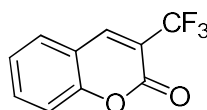
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (s, 1H, *Z*), 7.93–7.79 (m, 4H, *Z* + 4H, *E*), 7.62–7.41 (m, 3H, *Z* + 4H, *E*), 3.94 (s, 3H, *Z*), 3.81 (s, 3H, *E*).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 164.1–164.0 (m), 148.7 (q, $J = 2.9$ Hz), 140.7 (q, $J = 5.7$ Hz), 134.1, 133.9, 133.0, 132.7, 130.4, 130.3 (q, $J = 2.1$ Hz), 130.0, 129.8, 128.8, 128.7, 128.4, 128.1, 127.85, 127.83, 127.8, 126.94, 127.89, 126.1 (q, $J = 2.7$ Hz), 125.4, 123.2 (q, $J = 31.2$ Hz), 122.39 (q, $J = 31.8$ Hz), 122.35 (q, $J = 271.5$ Hz), 122.1 (q, $J = 272.6$ Hz), 52.9, 52.7.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -58.3 (s, *Z*), -64.2 (d, $J = 1.4$ Hz, *E*).

HRMS (EI-TOF): Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2$ ($[\text{M}]^+$) 280.0711, found: 280.0707.

IR (Neat): 2956, 2924, 1728, 1643, 1438, 1352, 1282, 1269, 1233, 1122, 1019, 815, 744 cm^{-1} .



3-(Trifluoromethyl)-2H-chromen-2-one (**14a**)¹²⁶ (21.3 mg, 50 %) was obtained as a white solid after silica gel column chromatography (PE/EtOAc = 20/1 to 10/1).

Mp: 121–122 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.16 (s, 1H), 7.75–7.57 (m, 2H), 7.49–7.31 (m, 2H).

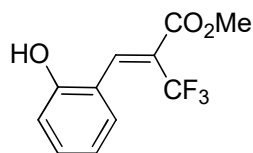
¹²⁶ a) Li, Y.; Lu, Y.; Qiu, G.; Ding, Q., *Org. Lett.*, (2014), **16**, 4240-4243. b) Cao, X.-H.; Pan, X.; Zhou, J.-P.; Asekun, O. T., *Chem. Commun.*, (2014), **50**, 3359-3362. c) Zhang, X.; Huang, P.; Li, Y.; Duan, C., *Org. Biomol. Chem.*, (2015), **13**, 10917-10922. d) Chaabouni, S.; Simonet, F.; François, A.; Abid, S.; Galaup, C.; Chassing, S., *Eur. J. Org. Chem.*, (2017), 271-277.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 156.1–155.9 (m), 154.7, 143.5 (q, *J* = 4.8 Hz), 134.6, 129.6, 125.4, 121.5 (q, *J* = 270.3 Hz), 118.0 (q, *J* = 33.1 Hz), 117.1, 116.9.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ −66.7 (s).

HRMS (ES-TOF): Calcd for C₁₀H₅F₃O₂Na ([M+Na]⁺) 237.0139, found: 237.0132.

IR (Neat): 3074, 2921, 1727, 1636, 1610, 1573, 1460, 1383, 1242, 1175, 1119, 975, 759, 733 cm^{−1}.



The *Z* isomer **13af** was obtained in 13 % yield (5.5 mg). Methyl (*Z*)-3-(2-hydroxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)acrylate. We failed to obtain the pure isolated product.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (s, 1 H), 7.36 – 7.20 (m, 2 H), 6.96 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 5.41 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ −59.3 (s).

Development of new methods of access to fluorinated molecular bricks of interest

Abstract

This thesis presents two parts: first, the enantioselective synthesis of functionalized monohalomethyl cyclopropanes based on the cyclopropanation reaction of alkenes bearing various halomethylated groups and second, the synthesis of different tri-substituted 2-trifluoromethylacrylates using the catalytic Mizoroki-Heck reaction.

In the first part, we reported the catalytic asymmetric synthesis of halomethyl cyclopropanes, which are achieved by using $\text{Rh}_2((S)\text{-BTPCP})_4$ as a catalyst to perform the cyclopropanation reaction of α -halomethyl olefins with donor-acceptor diazo compounds. This methodology allows the access to a broad range of cyclopropanes in high yields with excellent diastereo- and enantioselectivities (up to >20:1 and up to 98% ee).

In the second part, we started with the synthesis of methyl 2-(trifluoromethyl)acrylates developed in our laboratory. Then, the Mizoroki-Heck reaction was extended to *tert*-butyl 2-(trifluoromethyl)acrylates in the presence of a palladium catalyst ($\text{Pd}(\text{TFA})_2$) and a silver (I) adduct. Finally, we also performed the synthesis of methyl 2-(trifluoromethyl)acrylates using different catalytic systems such as palladium on charcoal.

Keys words: fluorinated molecule, enantioselective cyclopropanation, donor-acceptor diazo, 2-(trifluoromethyl)acrylates, Mizoroki-Heck reaction, *tert*-butyl

Développement de nouvelles méthodes d'accès à des briques moléculaires fluorées d'intérêt

Résumé

Cette thèse présente deux parties : d'une part, la synthèse énantiosélective de monohalométhyl cyclopropanes fonctionnalisés basée sur la réaction de cyclopropanation d'alcènes portant divers groupements halométhylés et d'autre part, la synthèse de différents 2-trifluorométhylacrylates tri-substitués par la réaction catalytique de Mizoroki-Heck.

Dans la première partie, nous avons rapporté la synthèse asymétrique catalytique des halométhyle cyclopropanes, qui ont été réalisées en utilisant le $\text{Rh}_2((S)\text{-BTPCP})_4$ comme catalyseur pour effectuer la réaction de cyclopropanation d' α -halométhyle oléfines avec des composés diazo donneurs-accepteurs. Cette méthodologie permet d'accéder à une large gamme de cyclopropanes avec des rendements élevés, d'excellentes diastéro- et énantiosélectivités (jusqu'à >20:1 et jusqu'à 98% ee).

Dans la deuxième partie, nous avons commencé par la synthèse des 2-(trifluorométhyl)acrylates de méthyle développés dans notre laboratoire. Ensuite, la réaction de Mizoroki-Heck a été étendue aux 2-(trifluorométhyl)acrylates de *tert*-butyle en présence d'un catalyseur au palladium ($\text{Pd}(\text{TFA})_2$) et un additif à l'argent (I). Enfin, nous avons également réalisé la synthèse des 2-(trifluorométhyl)acrylates de méthyle en utilisant différents systèmes catalytiques tel que le palladium sur charbon.

Mots clés : molécule fluorée, halométhyl cyclopropane, cyclopropanation énantiosélective, diazo donneurs-accepteur, 2-(trifluorométhyl)acrylates, réaction de Mizoroki-Heck, *tert*-butyle