

UNIVERSITE de REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE
ECOLE DOCTORALE : SCIENCES – TECHNOLOGIE – SANTE

THESE de DOCTORAT

présentée par

Jean NONNENMACHER

en vue d'obtenir le grade de

DOCTEUR

de l'UNIVERSITE de REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

Spécialité : Chimie Organique

Sujet de la thèse :

**L'acide L-tartrique : Plateforme chirale pour la synthèse
de « building-blocks » trifluorométhylés énantio purs**

Thèse soutenue le 27 novembre 2008

devant le jury composé de :

Mme Danièle BONNET-DELPON	Dir. Rech. CNRS, Université de Paris 11	Présidente
Mlle Fabienne GRELLEPOIS	M. de Conf., Université de Reims	
M. Bernard LANGLOIS	Dir. Rech. CNRS, Université de Lyon 1	Rapporteur
M. Richard PLANTIER-ROYON	Prof., Université de Reims	
M. Jean-Christophe PLAQUEVENT	Dir. Rech. CNRS, Université de Toulouse 3	Rapporteur
M. Charles PORTELLA	Prof., Université de Reims	Directeur de thèse

UNIVERSITE de REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE
ECOLE DOCTORALE : SCIENCES – TECHNOLOGIE – SANTE

THESE de DOCTORAT

présentée par

Jean NONNENMACHER

en vue d'obtenir le grade de

DOCTEUR

de l'UNIVERSITE de REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

Spécialité : Chimie Organique

Sujet de la thèse :

**L'acide L-tartrique : Plateforme chirale pour la synthèse
de « building-blocks » trifluorométhylés énantiopurs**

Thèse soutenue le 27 novembre 2008

devant le jury composé de :

Mme Danièle BONNET-DELPON	Dir. Rech. CNRS, Université de Paris 11	Présidente
Mlle Fabienne GRELLEPOIS	M. de conf., Université de Reims	
M. Bernard LANGLOIS	Dir. Rech. CNRS, Université de Lyon 1	Rapporteur
M. Richard PLANTIER-ROYON	Prof., Université de Reims	
M. Jean-Christophe PLAQUEVENT	Dir. Rech. CNRS, Université de Toulouse 3	Rapporteur
M. Charles PORTELLA	Prof., Université de Reims	Directeur de thèse

A mes grands-pères,

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement le professeur Charles Portella pour avoir initié ce projet de thèse et pour m'avoir accueilli dans son équipe. Je vous remercie en particulier pour tout ce que vous m'avez appris et pour vos nombreuses idées qui ont enrichi ce travail. Je tiens aussi à exprimer ma gratitude pour l'initiative que vous m'avez laissée et la confiance que vous m'avez portée.

Je remercie aussi le docteur Fabienne Grellepois pour l'accueil au sein du laboratoire, pour les conseils qu'elle m'a donnés tout au long de la thèse, pour le temps qu'elle a passé dans la dure phase de rédaction, pour son sens de la précision et son exigence, et pour l'autonomie que j'ai pu avoir au laboratoire.

Je remercie le docteur Fabien Massicot pour l'expérience qu'il m'a transmise, en particulier sur ce sujet qu'il connaît bien, pour ses conseils pratiques et ses idées, ainsi que pour le travail qu'il poursuit actuellement, notamment sur les tétrahydronaphtalènes et l'étude mécanistique.

Je vous remercie pour ces trois ans qui ont été très formateurs sur les plans professionnel, scientifique et humain. J'ai passé de très bons moments dans ce laboratoire.

Je remercie les docteurs Bernard Langlois (Directeur de Recherche CNRS, Lyon I) et Jean-Christophe Plaquevent (Directeur de Recherche, Toulouse III) d'avoir accepté de juger ce travail. Je remercie également le docteur Danièle Bonnet-Delpon (Directeur de Recherche, Paris XI) et le professeur Richard Plantier-Royon (Professeur, Reims) qui me font l'honneur de faire partie de mon jury.

Sur le plan financier, je remercie le Centre National de la Recherche Scientifique et la Région Champagne-Ardenne, qui ont co-financé ma thèse dans le cadre du Contrat de Plan Etat-Région.

Je remercie Europol'Agro qui a coordonné le projet Glycoval (désormais Pentoraf), dans lequel s'inscrit cette thèse.

Je remercie également l'Université de Reims Champagne-Ardenne, l'Ecole Doctorale, et l'Institut de Chimie Moléculaire de Reims, pour m'avoir donné la possibilité de faire cette thèse, et pour m'avoir accueilli au sein de ces locaux.

Et je remercie la société Sanofi-Aventis, et les docteurs Eric Nicolai et Christophe Philipppo, pour la collaboration sur la partie « hétérocycles », et les discussions auxquelles elle a donné lieu.

J'adresse un grand merci à Henri Baillia et à Aurélien Lebrun, qui m'ont très souvent passé des échantillons en RMN. Je les remercie pour leur travail efficace et rapide, et pour la bonne humeur dont ils ont fait preuve à chaque fois.

Je remercie Sylvie Lanthony pour le travail qu'elle a fourni en dernière minute pour l'HPLC chirale et pour toutes les analyses qu'elle m'a faites tout au long de ces trois ans.

Je remercie Dominique Harakat pour les analyses de masse, et plus particulièrement pour le travail qu'il a fait avec nous sur l'étude mécanistique, dont je ne parle pas dans ce mémoire, mais qui reste d'actualité.

Je remercie Jacqueline Keller pour son aide quotidienne, pour la qualité de son travail et pour la bonne volonté dont elle a fait preuve malgré nos (mes ?) demandes extravagantes.

Merci à tout le personnel du laboratoire et à tous mes collègues, qui m'ont facilité la vie en général au laboratoire, et le travail en particulier.

Je tiens aussi à remercier Romain Peresutti pour son travail en stage et l'aide que ses résultats m'ont apportée, mais surtout pour sa bonne humeur, sa curiosité et sa bonne compagnie.

Je remercie sincèrement et affectueusement (dans l'ordre d'apparition dans le film) mes amis chimico-rémois.

Merci ma Gouminovitch, pour tous les conseils et les idées que tu m'as donnés. Mais surtout, merci pour tous les moments de délire que nous avons passés ensemble, même quand nous étions très occupés... Ça m'a fait plaisir d'avoir pu te donner un coup de main avec les tuyaux de réfrigérants et bénéficier de tes éclats de rire et de ton humour précieux.

Jean-Luc, tu as ma reconnaissance éternelle pour le réactif de Schwartz que tu m'as donné avec prodigalité. Merci pour ton soutien et tes tuyaux de chimiste-organométallicien qui m'ont ôté de belles épines du pied, mais plus encore pour toutes nos soirées dont ton labo garde les traces indélébiles, et où nous rentrions sous la pluie.

Merci à toi, Emilie, pour tous ces moments passés ensemble. Je suis très fier d'avoir pu être ta mascotte (de palladium) et ta victime (de badminton) favorites. Si tu ne vois plus d'utilité à Otto, je m'en occuperai volontiers... J'attends les bisous...x (désormais légendaires !) promis à ta soutenance ; tu auras les miens le 27 novembre... Je sais que tu les attends avec impatience.

Merci, Marie (Buchotte fille), pour ta patience à supporter les fêtards « squatteurs » de voiture (dédicace spéciale à Papa Marie). Merci aussi pour ton esprit pratique qui a dû compenser bien des fois mon côté lunaire (et pour m'avoir appris à faire la salade tomate-fêta-concombre). Mais surtout, je garderai précieusement dans mon cœur l'image de ton plié de genoux au badminton.

Merci, Ben, pour ces moments de détente que nous avons pu passer ensemble, entre soirées, repas, bavardages, badminton et souvent un peu de chimie quand même. Ton calme n'a d'égal que la bonne volonté que tu as eue à me laisser t'emprunter les Naruto et autres Bleach. Dommage que ARD t'ait kidnappé du laboratoire.

Merci à toi Saskia, pour tous nos moments de complicité, merci pour tes sourires et ton amitié, qui me sont chers. J'espère que tu ne gardes pas de traumatisme de notre dernière virée en vélo ! Et bravo d'avoir été capable de supporter mes manies au laboratoire. Cette année passée en ta compagnie a vraiment été très agréable.

Merci !

Je veux remercier particulièrement mes « hétérochimistes » :

Merci à Sonia pour sa bonne humeur, son soutien, son appui logistico-photographique dans les belles rues de Prague,... et pour m'avoir fait découvrir les Shi-tzu (mais comment peut bien s'écrire ce nom ?!).

Merci à Kiki pour sa verve intarissable en toute circonstance, ses adorables fanfaronnades, ses analyses sportives, ses soirées Wii ... et les polémiques dont il a le secret.

Merci à Nico(ia) pour son humour, ses imitations, son port altier du chapeau fantaisie et son caractère héroïque et salvateur dans la débâcle informatique.

Et merci à Philippe, qui est venu dans ces contrées arides évangéliser (avec moi) les non-Alsaciens, jouer avec les bosquets, mettre de l'ambiance dans les « Trois Brasseurs » et surtout « s'improviser » chef cuisinier dans nos soirées gastronomiques. Bref, Hopla !

Mes remerciements vont également à Anas, pour son sourire et sa bonne humeur permanente ; merci à Antoine, dit le sanglier, qui a accepté de se faire régulièrement humilier au badminton ; merci à Caro, compagne joyeuse et systématique des fêtes qui ont égayé notre monde de brutes ; merci à Catherine, qui pense à moi, même à Cucugnan ; merci à Fabien-Clackers, à qui je ferai un bisou le jour de ma soutenance parce qu'il n'en veut pas ; merci à Leslie qui a su garder les pieds sur terre entourée d'énergumènes (même si ça paraît incroyable) ; merci à M'hamed, pour l'équipe formidable que nous formions tous les deux au RU ; merci à Pierrot, pour ses démonstrations de guitare et ses anecdotes chimico-comiques (à p...) ; merci à Sandrine, pour ses envolées tonitruantes et son exubérance ; et merci à tous ceux que j'ai rencontrés ou que je vois quotidiennement, et qui ont égayé et égayent encore mes journées.

Je tiens à exprimer ma gratitude à mes parents pour m'avoir toujours soutenu dans les choix que j'ai faits. Merci pour l'autonomie que vous m'avez laissée et la confiance que vous m'avez témoignée. Merci à Sophie, Sylvie et Jérémie, mes complices des pires exactions familiales, mes compagnons de fous-rire et les victimes du « parce que Jean revient ». De toute manière, dans cette maison,... Chacun de mes retours en famille, dans mon Alsace que j'aime, est pour moi un moment de détente, de calme et de joie.

Je remercie Michel, qui, par son caractère, et accessoirement par son « implantation géographique » est mon rayon de soleil et un compagnon précieux de détente, chaque fois que nous pouvons nous revoir. Vivement cette soutenance !

Merci au Tétraèdre Organique (Papi, Bubu, Janrecho) qui a accepté de faire la fête et de me donner un coup de main pour vider les bouteilles pendant le pot, alors pourtant que mon sujet ne traite ni des réactions de Robert, ni d'organométallique capitaliste ni de prothèses liquido-ioniques.

Et je remercie bien sûr tous ceux qui m'ont aidé par leurs conseils, leurs corrections (en particulier de ce manuscrit), leur aide au quotidien, ainsi que ceux qui ont fait de ces trois années de thèse un « moment » agréable et une aventure passionnante (sauf quand mes cyclisations de morpholines ne marchent pas...) !

Enfin, je remercie mes aziridines d'avoir daigné s'ouvrir...

Abréviations

Ac : acétyle	HRMS : spectrométrie de masse haute résolution
All : allyle	Hz : hertz
APTS : acide para-toluène-sulfonique	IC : ionisation chimique
BINOL : 1,1'-binaphtol	LMTP : 2,2,6,6-tétraméthyl-pipéridure de lithium
Bn : benzyle	mCPBA : acide méta-chloroperbenzoïque
Boc : tert-butoxycarboxyle	Ms : mésyle
Bz : benzoyle	NIS : <i>N</i> -iodosuccinimide
Cbz : benzyloxy-carboxyle	NMO : <i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
CCM : chromatographie sur couche mince	NOE : effet Overhauser nucléaire
CFC : chloro-fluoro-carbones	Ns : nosyle
Cp : cyclopentadiényle	Nu : nucléophile
CPG : chromatographie en phase gazeuse	PMB : para-méthoxy-benzyle
DABCO : 1,4-diazabicyclo-[2,2,2]octane	PMP : para-méthoxy-phényle
DBU : 1,5-diazabicyclo-[5,4,0]undéc-5-ène	p-Tol : para-tolyle
DCE : dichloroéthane	ppm : partie par million
DCM : dichlorométhane	r : rendement
DEAD : azo-dicarboxylate de diéthyle	rac : racémique
DHQD : Dihydroquinidine	rd : rapport diastéréoisomérique
DIBAL-H : hydrure de diisobutyl-aluminium	RMN : résonance magnétique nucléaire
DIOP : 4,5-bis-diphénylphosphinométhyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane	SEG-PHOS : 4,4'-bis(diphénylphosphino)-3,3'-bi(<i>O,O'</i> -méthylène-pyrocatechol)
DIPEA : diisopropyl-éthyl-amine	SN ₂ : substitution nucléophile bimoléculaire
DMAP : <i>N,N</i> -diméthylamino-pyridine	ta : température ambiante
DME : diméthoxyéthane	TASF : tris(diméthylamino)sulfonium
DMF : <i>N,N</i> -diméthyl-formamide	difluorotriméthylsilicate
DMSO : diméthyl-sulfoxyde	TBA : tétrabutyl-ammonium
DPP : 2,3-Diphényl-pyrazino[2,3- <i>d</i>]pyridazine	TBAT : triphényldifluorosilicate de tétrabutylammonium
dppe : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane	TBDMS : tert-butyl-diméthyl-silyle
ed : excès diastéréoisomérique	<i>t</i> -Bu : tert-butyle
ee : excès énantiomérique	Tf : triflyle
éq. : équivalent	TFA : acide trifluoroacétique
EP : éther de pétrole	TFAA : anhydride trifluoroacétique
F : point de fusion	THF : tétrahydrofurane
F-TEDA : <i>N</i> -fluoro-triéthylènediamine	TMAF : fluorure de tétraméthylammonium
GC/MS : chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse	TMS : triméthyl-silyle
HMPA : hexaméthyl-phosphorotriamide	Ts : tosyle
HPLC : chromatographie liquide haute performance	Δ : chauffage

SOMMAIRE

<u>Introduction</u>	<u>17</u>
<u>CHAPITRE I :</u>	
<u>Contexte bibliographique</u>	<u>21</u>
<u>1.1 L'acide tartrique</u>	<u>23</u>
1.1.1 Généralités	23
1.1.2 Utilisation de l'acide tartrique en synthèse organique	24
1.1.2.1 Catalyse asymétrique	24
1.1.2.2 Synthèse de molécules bioactives chirales	27
1.1.2.3 Synthèse de deux molécules énantiopures à partir de l'acide tartrique	28
<u>1.2 Le fluor</u>	<u>28</u>
1.2.1 Propriétés de l'atome de fluor	29
1.2.2 Effets du groupement trifluorométhyle sur les propriétés physico-chimiques des molécules organiques	30
1.2.2.1 Modification du pK _a des molécules	31
1.2.2.2 Réactivité chimique des dérivés trifluorométhylés	31
1.2.3 Quelques molécules trifluorométhylées d'intérêt biologique	32
<u>1.3 La réaction de trifluorométhylation</u>	<u>34</u>
1.3.1 La réaction de trifluorométhylation radicalaire	34
1.3.2 La réaction de trifluorométhylation électrophile	36
1.3.3 La réaction de trifluorométhylation nucléophile	37
1.3.3.1 Les différents agents de trifluorométhylation nucléophile	37
1.3.3.2 Le trifluorométhyl(triméthyl)silane	40
1.3.3.2.1 Méthodes de préparation de CF ₃ TMS	40
1.3.3.2.2 Mécanisme de la réaction de trifluorométhylation nucléophile avec le trifluorométhyl(triméthyl)silane	42
1.3.3.3 Applications de la réaction de trifluorométhylation nucléophile avec le CF ₃ TMS	44
1.3.3.3.1 Trifluorométhylation nucléophile d'aldéhydes et de cétones	44

1.3.3.3.2 Trifluorométhylation nucléophile d'esters, d'amides et d'autres dérivés d'acides	44
1.3.3.3.3 Trifluorométhylation nucléophile d'imines et de fonctions dérivées	45
1.3.3.3.4 Trifluorométhylation nucléophile d'autres fonctions	47
1.3.3.4 Méthodes de trifluorométhylation nucléophile asymétrique	48
1.3.3.4.1 Utilisation de réactifs trifluorométhylants chiraux	49
1.3.3.4.2 Utilisation d'amorceurs chiraux	49
1.3.3.4.3 Utilisation d'auxiliaires chiraux	51
1.3.3.4.4 Trifluorométhylation directe de composés carbonyles chiraux	52
<u>1.4 Conclusion et exposé des objectifs</u>	<u>54</u>
 <u>CHAPITRE II :</u>	
<u>Préparation d'α-trifluorométhyl-α-alkoxy-aldéhydes énantiopurs</u>	<u>57</u>
 <u>2.1 Synthèse de trifluorométhylcarbinols α-carboxylés ou α-carbonylés :</u>	
<u>Compléments bibliographiques</u>	<u>59</u>
 <u>2.2 Travaux antérieurs et objectifs</u>	<u>63</u>
 <u>2.3 Etude sur des substrats-modèles</u>	<u>65</u>
2.3.1 Préparation des diamides	65
2.3.2 Transformation des diamides en céto-amides	67
2.3.3 Optimisation des conditions de la réaction de trifluorométhylation nucléophile	68
2.3.4 Protection du trifluorométhylcarbinol sous forme d'éther	72
2.3.5 Réaction « one-pot » séquentielle : Trifluorométhylation nucléophile – O-alkylation	73
2.3.6 Déprotection de la fonction cétal	74
2.3.7 Coupure oxydante du diol	75
2.3.8 Réaction « one-pot » : Décétalisation – Coupure oxydante	75
2.3.9 Détermination de la configuration du carbone asymétrique du trifluorométhylcarbinol	76
2.3.10 Conclusion	77
 <u>2.4 Généralisation de la méthode</u>	<u>77</u>
2.4.1 Préparation des céto-amides	77

<u>2.4.2 Préparation des éthers trifluorométhylés</u>	<u>78</u>
<u>2.4.3 Préparation des aldéhydes trifluorométhylés</u>	<u>80</u>
<u>2.4.4 Cas du trifluorométhylcarbinol (<i>R,S</i>)-49 : Formation de dérivés tétrahydro-naphtaléniques</u>	<u>81</u>
<u>2.5 Conclusion</u>	<u>82</u>
<u>CHAPITRE III :</u>	
<u>Transformation de la fonction amide</u>	<u>85</u>
<u>3.1 Conversion des amides en cétones et en aldéhydes</u>	<u>87</u>
<u>3.1.1 Conversion des amides en cétone</u>	<u>87</u>
<u>3.1.2 Conversion de l'amide (<i>R</i>)-21 en aldéhyde</u>	<u>89</u>
<u>3.2 Conversion des cétones en alcools</u>	<u>90</u>
<u>3.2.1 Réduction de la fonction cétone</u>	<u>90</u>
<u>3.2.2 Addition d'organomagnésiens sur les cétones</u>	<u>93</u>
<u>3.2.3 Préparation de composés bis-trifluorométhylés par trifluorométhylation nucléophile de la cétone</u>	<u>95</u>
<u>3.3 Protection des alcools</u>	<u>96</u>
<u>3.3.1 Protection de l'alcool secondaire sous forme de benzoate</u>	<u>96</u>
<u>3.3.2 Essais de protection de l'alcool tertiaire (<i>S</i>)-92</u>	<u>97</u>
<u>3.4 Déprotection de la fonction cétal et coupure oxydante</u>	<u>98</u>
<u>3.4.1 Déprotection de la fonction cétal et coupure oxydante sur les benzoates 95-99</u>	<u>98</u>
<u>3.4.2 Essai de coupure oxydante sur l'alcool tertiaire (<i>S</i>)-92 non protégé</u>	<u>99</u>
<u>3.5 Conclusion</u>	<u>99</u>

CHAPITRE IV :

Application des α -trifluorométhyl- α -alkoxy-aldéhydes : vers d'autres synthons trifluorométhylés polyfonctionnels **101**

4.1 Préparation d'amino-éthers trifluorométhylés **103**

4.1.1 Etude préliminaire en série racémique à partir du benzoyle formiate d'éthyle **105**

4.1.1.1 Préparation de l'alcool *rac*-29 103

4.1.1.2 Préparation d'amino-éthers 104

4.1.1.2.1 Voie 1 104

4.1.1.2.2 Voie 2 105

4.1.2 Application aux aldéhydes (*R*)-27 et (*R*)-57 énantipurs **106**

4.2 Synthèse de 2-alkyl(aryl)-2-trifluorométhyl-morpholines **107**

4.2.1 Introduction bibliographique 107

4.2.2 Etude préliminaire en série racémique **109**

4.2.2.1 Essais de préparation de 2-phényl-2-trifluorométhyl-morpholines 109

4.2.2.1.1 Voie 1 110

4.2.2.1.2 Voie 2 111

4.2.2.1.3 Voie 3 112

4.2.2.1.4 Conclusion 113

4.2.2.2 Préparation de la 5-méthyl-2-phényl-2-trifluorométhyl-morpholine *rac*-123 114

4.2.2.3 Préparation et transformation de la 5-iodométhyl-2-phényl-2-trifluorométhyl-morpholine *rac*-124 114

4.2.3 Application aux amino-éthers énantipurs (*R*)-111 et (*R*)-114 **116**

4.2.4 Conclusion **117**

4.3 Synthèse de 2-alkyl(aryl)-2-trifluorométhyl-[1,4]oxazépanes **118**

4.3.1 Introduction bibliographique : préparation d'oxazépanes 118

4.3.2 Préparation de 2-alkyl(aryl)-2-trifluorométhyl-[1,4]oxazépanes à partir des amino-éthers (*R*)-111 et (*R*)-114 118

4.3.3 Conclusion 119

4.4 Synthèse et réactivité de 2-alkyl(aryl)-2-trifluorométhyl-aziridines **120**

4.4.1 Introduction bibliographique 120

4.4.1.1 Préparation des aziridines trifluorométhylées 120

4.4.1.1.1 Préparation d'aziridines porteuses d'un carbone tertiaire trifluorométhylé	120
4.4.1.1.2 Préparation d'aziridines porteuses d'un carbone quaternaire trifluorométhylé	122
4.4.1.2 Ouverture des aziridines trifluorométhylées	123
<u>4.4.2 Synthèse de 2-phényl-2-trifluorométhyl-aziridines : étude préliminaire en série racémique</u>	<u>125</u>
4.4.2.1 Préparation de la <i>N</i> -benzyl-2-phényl-trifluorométhyl-aziridine rac-134	125
4.4.2.2 Préparation de la <i>N</i> -tosyl-2-phényl-trifluorométhyl-aziridine rac-135	125
<u>4.4.3 Ouvertures nucléophiles de 2-phényl-2-trifluorométhyl-aziridines : étude préliminaire en série racémique</u>	<u>127</u>
4.4.3.1 Intérêt et préparation des β -trifluorométhyl- β -amino-alcools et des diamines trifluorométhylés : rappels bibliographiques	127
4.4.3.2 Ouverture par l'eau	132
4.4.3.3 Ouverture par la benzylamine	133
<u>4.4.4 Synthèse et ouverture nucléophile de 2-phényl(éthyl)-2-trifluorométhyl-aziridines chirales</u>	<u>134</u>
4.4.4.1 Préparation des aziridines (S)-134 , (S)-143 , (S)-135	134
4.4.4.2 Ouverture des <i>N</i> -benzyl-aziridines (S)-134 et (S)-143 par l'eau	135
4.4.4.3 Ouverture de la <i>N</i> -tosyl-aziridine (S)-135 par la (S)-méthylbenzylamine	137
<u>4.4.5 Conclusion</u>	<u>137</u>
 <u>4.5 Conclusion</u>	 <u>138</u>
 <u>Conclusion</u>	 <u>141</u>
 <u>Partie expérimentale</u>	 <u>147</u>
 <u>Références bibliographiques</u>	 <u>255</u>

INTRODUCTION

Ces travaux ont été réalisés dans le cadre du programme GLYCOVAL – GLYCOchimie. VALorisation des glucides issus des agroressources régionales (figure 1).

Ce programme comprend deux filières :

- La première repose sur la valorisation des co-produits de l'industrie céréalière, en particulier du son de blé, riche en hémicelluloses, à partir desquelles peuvent être extraits des pentoses comme le D-xylose et le L-arabinose. La transformation chimique de ces deux sucres a constitué, ces dernières années, l'un des autres axes de recherche de l'équipe du professeur Portella.
- La seconde repose sur la valorisation d'un co-produit de l'industrie vinicole : l'acide tartrique. Celui-ci a entre autres été considéré comme plate-forme chirale pour la préparation de synthons énantiopurs.

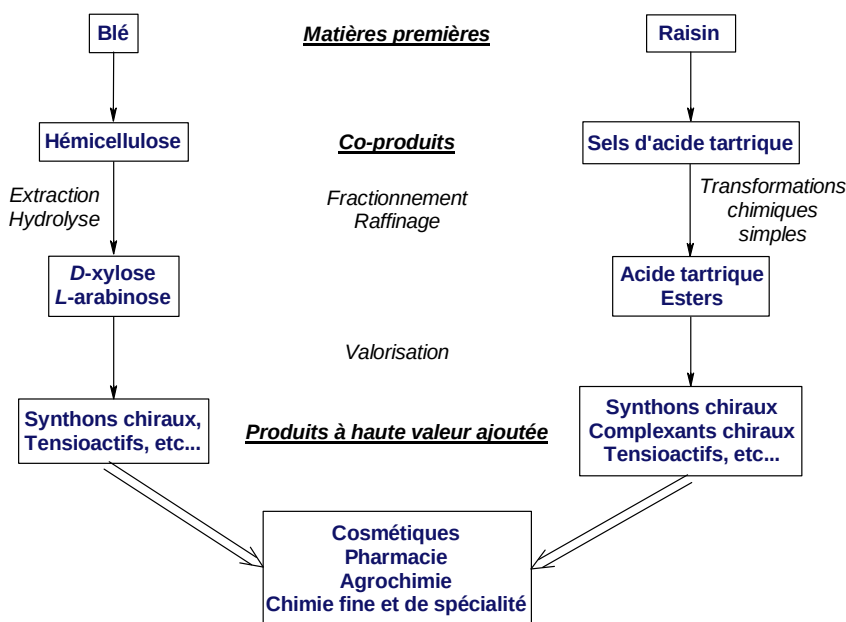


Figure 1

C'est dans la seconde que se sont inscrits nos travaux. Plus précisément, l'acide tartrique constitue une plate-forme couramment utilisée en chimie fine, mais très peu utilisée en chimie organofluorée, jusqu'à ce que le laboratoire s'y intéresse. Or la synthèse asymétrique de molécules organofluorées est un domaine de recherche très actif, étant donné l'intérêt des propriétés apportées par le fluor et ses nombreux champs d'application. Notre objectif consiste donc en la synthèse de building-blocks trifluorométhylés énantiopurs (schéma 1).

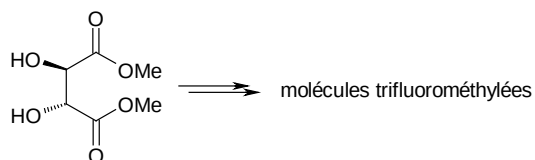


Schéma 1

Nous présenterons dans une première partie des généralités sur l'acide tartrique et les propriétés du fluor, et un état de l'art sur la préparation des composés trifluorométhylés, en particulier par une réaction de trifluorométhylation nucléophile stéréosélective. Le deuxième chapitre portera sur l'optimisation de la préparation d'aldéhydes trifluorométhylés fonctionnalisés optiquement purs. Nous étudierons ensuite la valorisation de la seconde fonction carbonyle de l'acide tartrique. Enfin, la dernière partie concernera la transformation de l'aldéhyde précédent vers des intermédiaires plus élaborés, en particulier des aza-hétérocycles trifluorométhylés.

CHAPITRE I

Contexte bibliographique

1.1 L'acide tartrique

1.1.1 Généralités

L'acide L-tartrique (figure 2) (de Tartare, soit, pour les Grecs anciens, le fond de l'univers, situé en dessous des enfers) a été isolé en 1769 à partir du tartre par le chimiste suédois Scheele, par action de craie puis d'acide sulfurique. On le trouve à l'état naturel dans le raisin sous forme d'hydrogéntartrate de potassium, appelé encore crème de tartre.¹ Ce composé peu soluble cristallise sur les parois des cuves de vin au cours de la fermentation alcoolique. Le tartrate mixte de potassium et de sodium, appelé communément Sel de Seignette ou Sel de La Rochelle est obtenu par action de l'hydroxyde de sodium sur la crème de tartre brute. Les sels peuvent ensuite être précipités sous forme de sels calciques, avant d'être traité par de l'acide sulfurique ou par des alcools, pour former respectivement l'acide lui-même ou ses esters méthyliques ou éthyliques. L'acide tartrique constitue un sous-produit abondant de l'industrie vinicole en Champagne-Ardenne (1000 à 1200 t/an dont environ 500 t collectées) et en France (plus de 15000 t collectées par an).

L'acide L-tartrique est une molécule organique polaire, polyfonctionnelle, chirale et optiquement pure, avec un axe de symétrie C_2 .

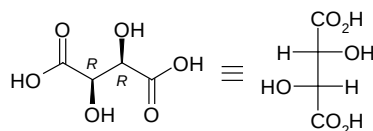


Figure 2

La chiralité de l'acide tartrique fut découverte par Jean-Baptiste Biot en 1832, qui observa son aptitude à dévier la lumière polarisée. Louis Pasteur poursuivit ses recherches en 1847 en étudiant les propriétés des cristaux de sels mixtes de tartrate d'ammonium et de sodium, et montra le caractère asymétrique de ce dernier.

L'acide tartrique est utilisé dans des secteurs très diversifiés (agroalimentaire, vinification, pharmacie, matériaux,...), comme agent acidifiant, excipient, conservateur, complexant,... C'est aussi

¹ Pour une documentation générale sur l'acide tartrique, voir : <http://www.legre-mante.com/>, site de la société Legre-Mante, seul producteur national d'acide tartrique (10-12% de part de marché au niveau mondial), et <http://www.fauresa.com/>, site de la société Faure S.A., spécialisée dans la collecte de l'acide tartrique.

un composé particulièrement intéressant en chimie fine où il constitue notamment un auxiliaire chiral de choix du fait de son faible coût et de sa multifonctionnalité.²

1.1.2 Utilisation de l'acide tartrique en synthèse organique

Le nombre et la variété des articles faisant état de l'utilisation de l'acide tartrique en synthèse asymétrique rend impossible toute exhaustivité dans la description de ses applications en chimie fine (le nombre de citations dans des publications ou des brevets dépasse dix mille, si l'on ne considère que ces vingt-cinq dernières années). Il est toutefois possible de classer ses applications en quelques catégories :²

- agent de résolution de mélanges racémiques
- constituant de phase stationnaire chirale
- ligand de divers métaux pour la catalyse asymétrique
- auxiliaire chiral pour la synthèse diastéréosélective
- building-block chiral

Nous nous contenterons donc d'évoquer ici quelques exemples significatifs d'applications de l'acide tartrique en tant que ligand pour la synthèse asymétrique – en particulier Kagan et le DIOP, Sharpless et l'époxydation asymétrique, et Seebach et ses travaux sur les TADDOLs –, en tant que plate-forme pour la préparation de building-blocks chiraux ou pour la synthèse de produits biologiquement actifs, avec récemment les travaux de Prasad.

1.1.2.1 Catalyse asymétrique

• Kagan a été, avec Knowles, l'un des précurseurs de la catalyse asymétrique. Il a mis au point le DIOP (4,5-bis-diphénylphosphinométhyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane), une diphosphine dérivée de l'acide tartrique, qui a été utilisé avec de nombreux métaux, et notamment avec le rhodium, pour des réactions d'hydrogénation énantiosélectives pour la préparation d'amino-acides par catalyse homogène (schéma 2).³

² (a) Coppola, G. M., Schuster, H. F. *α -Hydroxy Acids in Enantioselective Syntheses* VCH: Weinheim, 1997, chapitre 4. (b) Gawronski, J., Gawronska, K. *Tartaric and Malic Acids in Synthesis* Wiley & Sons, New York, 1999.

³ (a) Dang, T.P., Kagan, H.B. *J. Chem. Soc D: Chem. Commun.* **1971**, 481. (b) Kagan, H.B., Dang, T.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429-6433.

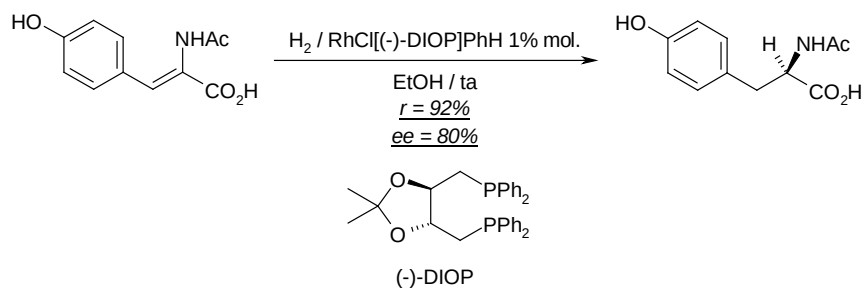


Schéma 2

• Les travaux de Sharpless sur l'époxydation asymétrique d'alcools allyliques par l'hydroperoxyde de *tert*-butyle, par catalyse par un dérivé chiral du titane à base de tartrate (schéma 3), lui ont valu le prix Nobel en 2001.⁴

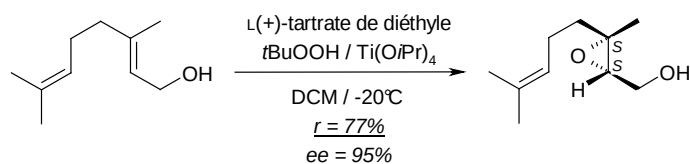


Schéma 3

Cette méthode a été appliquée à la synthèse de composés naturels, comme l'érythromycine ou la méthymycine.⁵ Sharpless a également étudié l'influence du ligand de type tartrique sur la sélectivité de la réaction et montré que ce sont les tartrates de méthyle et d'éthyle qui conduisent aux meilleures énantiosélectivités.⁶

Kagan a également exploité cette méthodologie pour effectuer l'oxydation asymétrique de sulfures en sulfoxydes.⁷

• Les TADDOLs, ou $\alpha,\alpha',\alpha',\alpha'$ -TétraAryl-1,3-Dioxolane-4,5-Diméthanol, sont des ligands mis au point par Seebach en 1987 (figure 3).⁸

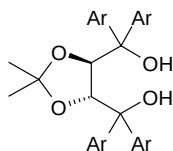


Figure 3

⁴ Katsuki, T., Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.

⁵ Rossiter, B.E., Katsuki, T., Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 464-465.

⁶ Burns, C.J., Martin, C.A., Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2826-2834.

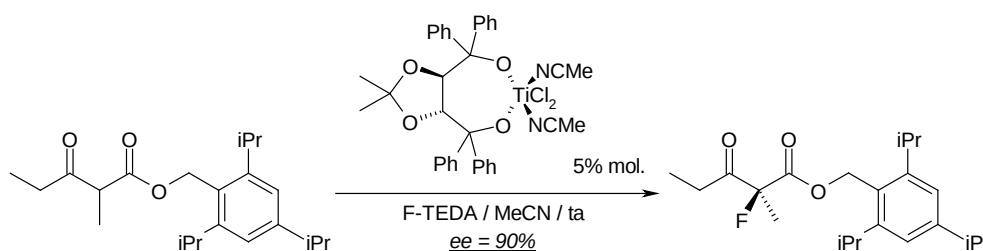
⁷ (a) Pitchen, P., Kagan, H.B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1049-1052. (b) Pitchen, P., Dunach, E., Deshmukh, M.N., Kagan, H.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188-8193.

⁸ Seebach, D., Beck, A.K., Imwinkelried, R., Roggo, S., Wonnacott, A. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 954-974.

En pratique, plus d'une centaine de TADDOLs ont été synthétisés avec des variations sur la partie dioxolane et le groupement aryle.⁹ Des dérivés ont également été préparés en remplaçant la fonction alcool par différents groupements, comme des fonctions azotées, halogénées, phosphorées ou soufrées.

Ces composés ont connu d'innombrables applications en tant que ligands chiraux de nombreux métaux dans diverses classes de réactions énantiosélectives, parmi lesquelles des cyclopropanations, des additions nucléophiles d'organotitanates ou d'organozinciques, des reprotonations énantiosélectives d'énolates... avec le plus souvent de très bons excès énantiomériques. Ceci est lié au fort pouvoir complexant de ces molécules, à leur symétrie C_2 , ainsi qu'à leur géométrie *trans* qui leur confère un fort encombrement stérique et un caractère chiral particulièrement marqué.

En chimie organofluorée, Togni a travaillé sur la fluoration énantiosélective de β -céto-esters, par catalyse avec des acides de Lewis à base de titane préalablement complexés par des TADDOLs (schéma 4).¹⁰



Ando et son équipe ont préparé des analogues perfluorés des TADDOLs par addition d'organomagnésiens perfluorés sur un tartrate de méthyle protégé. Ces ligands ont ensuite été testés pour la réaction d'addition énantiosélective d'organozinciques, notamment du diméthylzinc, sur un aldéhyde (schéma 5).¹¹

⁹ Pour des revues sur les TADDOLs, voir : (a) Seebach, D., Beck, A.K., Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 92-138. (b) Péllissier, H. *Tetrahedron* **2008**, 64, 10279-10317.

¹⁰ (a) Hintermann, L., Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4359-4362. (b) Frantz, R., Hintermann, L., Perseghini, M., Broggini, D., Togni, A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1709-1712.

¹¹ (a) Sokeirik, Y.S., Mori, H., Omote, M., Sato, K., Tarui, A., Kumadaki, I., Ando, A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1927-1929. (b) Sokeirik, Y.S., Hoshina, A., Omote, M., Sato, K., Tarui, A., Kumadaki, I., Ando, A. *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 1850-1856.

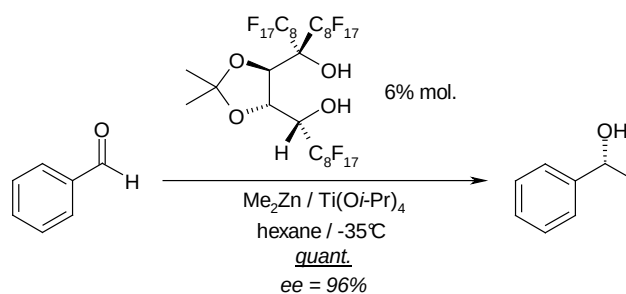


Schéma 5

1.1.2.2 Synthèse de molécules bioactives chirales

Outre ses propriétés de ligand, l'acide tartrique et ses dérivés ont également été largement utilisés en synthèse asymétrique de produits naturels et de composés biologiquement actifs.¹²

Les travaux publiés récemment par Prasad et son équipe sont représentatifs des synthèses de produits naturels basées sur la chiralité de l'acide tartrique (figure 6).¹³ La plupart de ces synthèses reposent sur des réductions et des additions magnésiennes diastéréosélectives.

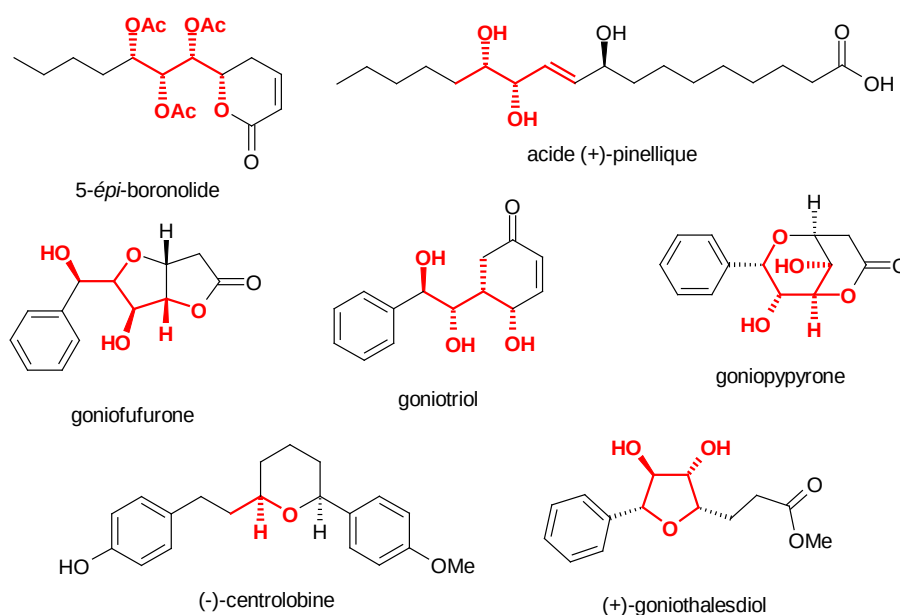


Figure 6

¹² Revue : Ghosh, A.K., Koltun, E.S., Bilcer, G. *Synthesis* **2001**, 1281-1301.

¹³ (a) Prasad, K.R., Anbarasan, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1146-1151. (b) Prasad, K.R., Anbarasan, P. *Synlett* **2006**, 2087-2088. (c) Prasad, K.R., Gholap, S.L. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3643-3645. (d) Prasad, K.R., Anbarasan, P. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1089-1092. (e) Prasad, K.R., Swain, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 1134-1138. (f) Prasad, K.R., Gholap, S.L. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2-11.

1.1.2.3 Synthèse de deux molécules énantiopures à partir de l'acide tartrique

Le caractère chiral et la symétrie C_2 de l'acide tartrique ont été utilisés pour préparer deux molécules énantiopures identiques à partir d'une molécule de départ. Prasad a par exemple développé une synthèse de deux dérivés d'acides α -alkoxylés à partir d'une molécule d'acide tartrique,¹⁴ ou encore de deux α -alkoxy-aldéhydes (schéma 6).¹⁵ Ces derniers ont été utilisés pour la synthèse de substances naturelles.

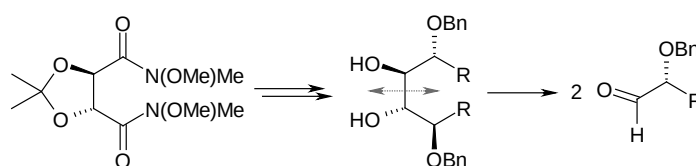


Schéma 6

Des travaux récents réalisés au sein de notre équipe ont également montré la possibilité de préparer deux molécules énantiopures différentes – un trifluorométhylcarbinol α -fonctionnalisé et un acide α -méthoxylé non fluoré – (schéma 7).¹⁶ Ces travaux seront développés au chapitre 2.

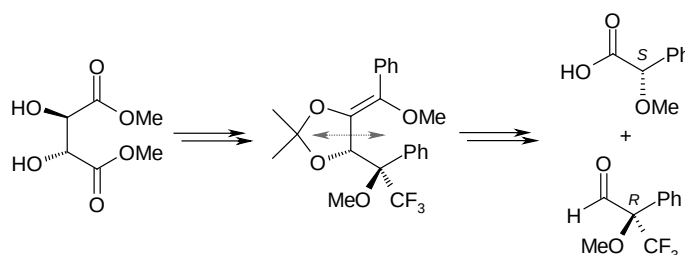


Schéma 7

1.2 Le fluor

La chimie organique du fluor (du latin *fluere* : fondre, couler) a débuté avec les travaux préliminaires de Swarts, quelques années après la caractérisation du fluor moléculaire en 1886 par Henri Moissan qui lui ont valu le prix Nobel en 1906.¹⁷ Toutefois, ce n'est que vers les années 1930-

¹⁴ (a) Prasad, K.R., Chandrakumar, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1897-1900. (b) Prasad, K.R., Chandrakumar, A., Anbarasan, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1979-1984.

¹⁵ (a) Prasad, K.R., Anbarasan, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 3951-3953. (b) Prasad, K.R., Anbarasan, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2465-2467.

¹⁶ Massicot, F., Monnier-Benoit, N., Deka, N., Plantier-Royon, R., Portella, C. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1174-1180.

¹⁷ Tressaud, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6792-6796.

1940 qu'elle prit réellement son envol avec, d'une part, le projet « Manhattan », où l'utilisation de l'hexafluorure d'uranium (UF_6) dans le processus de séparation de l'uranium 235 contribua au développement de la bombe atomique et de l'énergie nucléaire, et, d'autre part, le développement des Fréons[®] pour leurs propriétés réfrigérantes et la découverte, à la même époque, du polytétrafluoroéthylène (Téflon[®]), un polymère hautement résistant à la chaleur et aux agressions chimiques.

A partir de là naît un véritable engouement pour le fluor dans différents domaines de la chimie, tant inorganique qu'organique. La chimie organofluorée connaît un essor particulier avec l'incorporation de plus en plus fréquente de fluor dans des composés d'intérêt biologique (médicaments, anesthésiants, substituts sanguins, tomographie d'émission par positrons), agrochimique (pesticides, herbicides,...), domestique (matériaux, réfrigérants,...), etc... (Figure 7)¹⁸

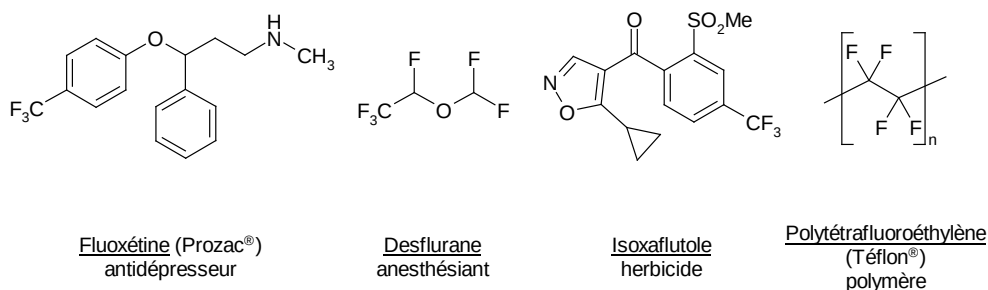


Figure 7

Afin de mieux comprendre cet intérêt pour les molécules fluorées, il est nécessaire de rappeler brièvement quelques caractéristiques de l'atome de fluor et du groupement trifluorométhyle, ainsi que leurs effets sur une molécule.

1.2.1 Propriétés de l'atome de fluor

Le fluor est l'élément le plus électronégatif de la classification, avec une électronégativité de 4 dans l'échelle de Pauling. C'est en outre, si l'on considère son rayon de Van der Waals, le deuxième atome le plus petit derrière l'hydrogène, avec une taille comparable à celle de l'azote et de l'oxygène (tableau 1).¹⁹

¹⁸ (a) « Fluors et produits fluorés à l'aube du XXI^{ème} siècle » *Actualité chimique* **2006**, 301/302. (b) Hiyama, T. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer-Verlag Berlin, 2000. (c) Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006. (d) Uneyama, K. *Organofluorine Chemistry*, Blackwell Publishing, Oxford, 2006.

¹⁹ (a) Mikami, K., Itoh, Y., Yamanaka, M. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1-16. (b) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308-319.

Tableau 1

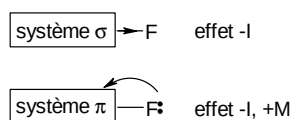
	H	C	N	O	F	Cl
Electronégativité	2,1	2,5	3,0	3,5	4,0	3,0
Rayon de Van der Wals	1,20	1,70	1,55	1,52	1,47	1,74

Sa petite taille, ainsi que l'excellent recouvrement de ses orbitales 2s et 2p avec les orbitales correspondantes du carbone, font que la liaison C-F est la liaison la plus forte que peut créer le carbone, devant notamment les liaisons C-H ou C-C (tableau 2). Par ailleurs, les liaisons C-F sont à la fois très polaires et très faiblement polarisables.

Tableau 2

	C-H	C-C	C-N	C-O	C-F	C-Cl
Energie de dissociation (kcal.mol ⁻¹)	99	83	70	84	105	79

Du fait de son électronégativité, le fluor exerce toujours un effet inductif électroattracteur. Par contre, dans le cas de systèmes insaturés, de par ses doublets non liants, il exerce un effet donneur par résonance (figure 8).

**Figure 8**

Les valeurs extrêmes de ses paramètres atomiques confèrent aux molécules fluorées des propriétés uniques sur le plan de la réactivité chimique, comme sur le plan du comportement biologique.

1.2.2 Effets du groupement trifluorométhyle sur les propriétés physico-chimiques des molécules organiques

Depuis la découverte en 1944 par Marais de l'acide fluoroacétique,²⁰ les chercheurs ont développé de nouvelles méthodes de synthèse de produits fluorés, aussi bien pour de petites molécules (amino-acides, anesthésiants) que pour des molécules complexes (stéroïdes).²¹

²⁰ Marais, J.S.C. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* **1944**, 20, 67-73.

²¹ (a) Bégué, J.P., Bonnet-Delpon, D. *Chimie bioorganique et médicinales du fluor*, CNRS Editions, Paris, 2004.
(b) Kirk, K.L. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2006**, 6, 1447-1456.

L'introduction d'un atome de fluor change profondément la distribution électronique d'une molécule, entraînant une modification du pKa, du moment dipolaire, de la stabilité des groupements fonctionnels voisins et de la géométrie de la molécule.^{19,22}

1.2.2.1 Modification du pK_a des molécules

L'un des effets les plus importants sur le plan chimique des groupements CF₃ résulte de leur caractère électroattracteur très marqué. Le pKa d'un composé trifluorométhylé est considérablement abaissé par rapport à l'analogue méthylé²³ : plus de 4 unités logarithmiques lorsque l'on passe de l'acide acétique à l'acide trifluoroacétique, et plus de 13 lorsque l'on passe du *tert*-butanol au perfluoro-*tert*-butanol (tableau 3). Ainsi, le perfluoro-*tert*-butanol a le caractère d'un acide dans l'eau, alors qu'une amine β-trifluorométhylée n'est par exemple pas protonée au pH physiologique.

Tableau 3

	CH ₃ CO ₂ H	CF ₃ CO ₂ H	(CH ₃) ₃ COH	(CF ₃) ₃ COH	CH ₃ CH ₂ NH ₃ ⁺	CF ₃ CH ₂ NH ₃ ⁺
pK _a (H ₂ O)	4,8	0,2	19,0	5,4	10,7	5,7

Ceci a pour effet de pouvoir moduler le pH d'ionisation des composés pharmaceutiques par l'introduction de groupements CF₃ et de modifier l'absorption à travers la bicouche lipidique de la paroi des cellules.

1.2.2.2 Réactivité chimique des dérivés trifluorométhylés

La nucléophilie des alcools et des amines fluorées diminue considérablement par rapport à leurs analogues hydrocarbonés, au point que les amines secondaires perfluorées ne forment pas de chlorhydrates en présence d'acide chlorhydrique.²¹ L'électrophilie d'un carbonyle augmente en revanche, de sorte que les hydrates de cétones ou d'aldéhydes sont les formes les plus stables pour ces composés (schéma 8).²¹

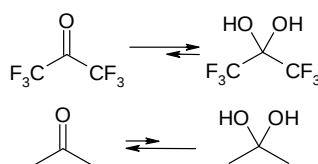


Schéma 8

²² Hoffmann, M., Rychlewski, J., Rychlewska, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1912-1921.

²³ Hagmann, W.K. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4359-4369.

Ainsi, alors que la réaction d'un organomagnésien sur un ester conduit à un adduit tétraédrique instable, qui relargue l'éthylate de magnésium pour former la cétone, puis l'alcool tertiaire par une deuxième addition magnésienne, l'action du même magnésien sur le trifluoroacétate d'alkyle conduit à un intermédiaire tétraédrique oxyanionique stabilisé par l'effet électroattracteur du CF₃ qui ne relargue donc l'éthanol que lors de l'hydrolyse acide, pour conduire ici à la trifluoroacétophénone (schéma 9).²⁴

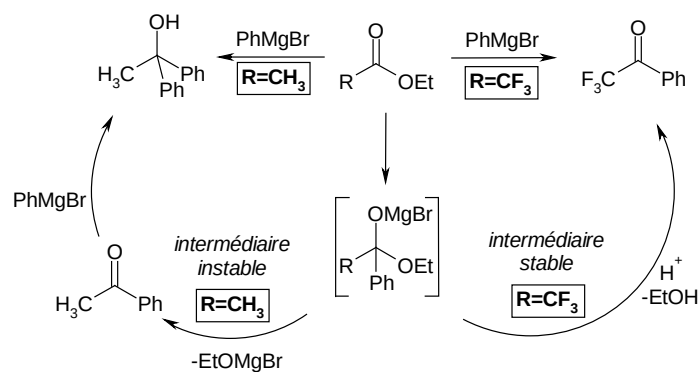


Schéma 9

1.2.3 Quelques molécules trifluorométhylées d'intérêt biologique

Du fait de leurs importantes propriétés, les composés fluorés occupent une place de choix parmi les produits biologiquement actifs,^{21,23,25} puisqu'une proportion considérable des principes actifs pharmaceutiques (~20%) et agrochimiques (~40%), commercialisés ou en développement contiennent du fluor. Les molécules fluorées sont présentes dans toutes les grandes classes de la chimie thérapeutique (molécules anticancéreuses, agents antiviraux ou anti-inflammatoires, antidépresseurs, antipsychotiques et anesthésiques) et sont souvent des analogues de produits naturels (alcaloïdes, sucres, macrocycles, stéroïdes, acides aminés,...).

Nos travaux s'étant portés sur la préparation de synthons trifluorométhylés, nous présentons ici quelques exemples de composés portant ce groupement et possédant une activité biologique (figure 9).

La Fluoxétine est le principe actif du Prozac[®], un antidépresseur qui est utilisé également contre les troubles obsessionnels compulsifs et la boulimie. L'effet stérique du CF₃ augmente l'activité de la molécule en améliorant l'inhibition du neurotransmetteur cible.²⁶

²⁴ Creary, X. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5026-5030.

²⁵ Pour des revues récentes sur les molécules fluorées en chimie médicinale et en agrochimie, voir : (a) Jeschke, P. *ChemBioChem* **2004**, 5, 570-589. (b) Böhm, H.-J., Banner, D., Bendels, S., Kansy, M., Kuhn, B., Müller, K., Obst-Sander, U., Stahl, M. *ChemBioChem* **2004**, 5, 637-640. (c) Thayer, A.M. *Chem. Eng. News* **2006**, 84, 23, 15-24. (d) Thayer, A.M. *Chem. Eng. News* **2006**, 84, 23, 27-32. (e) Isanbor, C., O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 303-319. (f) Bégué, J.-P., Bonnet-Delpon, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 992-1012. (g) Kirk, K.L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 1013-1029. (h) Purser, S., Moore, P.R., Swallow, S., Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320-330.

²⁶ (a) Wong, D.T., Bymaster, F.P., Engleman, E.A. *Life Sci.* **1995**, 57, 411-441. (b) Roman, D.L., Walline, C.C., Rodriguez, G.J., Barker, E.L. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, 479, 53-63.

La Méfloquine (Lariam®) est un antipaludéen. Le groupe CF₃ empêche la métabolisation en 1-*H*-2-oxoquinoléine inactive et phototoxique.²⁷

L'Efavirenz (Sustiva® et Stocrin®) est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH, prescrit dans les polythérapies contre le SIDA.²⁸ Il présente un carbone quaternaire chiral porteur d'un groupement CF₃. Sa synthèse asymétrique est réalisée sur plusieurs dizaines de tonnes par Merck.²⁹ Le CF₃ modifie le pKa du carbamate et l'aptitude de la molécule à former des liaisons hydrogène et augmente l'efficacité du composé en augmentant l'affinité avec la protéine.³⁰

Danishefsky et ses collaborateurs travaillent depuis de nombreuses années sur des dérivés de l'épothilone. La fludelone, dérivé trifluorométhylé en position vinylique, agit plus spécifiquement sur la tumeur, réduisant ainsi les effets secondaires indésirables.³¹

Enfin, Novartis travaillent sur des propionamides α -trifluorométhylés α -hydroxylés, possédant diverses propriétés, notamment au niveau de l'assimilation du sucre dans des cas de diabète et d'obésité.³²

²⁷ (a) Pinder, R.M., Burger, A. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 267-269. (b) Ohnmacht, C.J., Patel, A.R., Lutz, R.E. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 926-928.

²⁸ Young, S.D., Britcher, S.F., Tran, L.O., Payne, L.S., Lumma, W.C., Lyle, T.A., Huff, J.R., Anderson, P.S., Olsen, D.B., Carroll, S.S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 2602-2605.

²⁹ Tan, L., Chen, C., Tillyer, R.D., Grabowski, E.J.J., Reider, P.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 711-713.

³⁰ Rabel, S.R., Sun, S., Maurin, M.B. *AAPS PharmSci* **2001**, *3* (4), article 28, 1-4.

³¹ (a) Rivkin, A., Biswas, K., Chou, T.C., Danishefsky, S.J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4081-4084. (b) Chou, T.C., Dong, H., Rivkin, A., Yoshimura, F., Gabarda, A.E., Cho, Y.S., Tong, W.P., Danishefsky, S.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4762-4767. (c) Rivkin, A., Yoshimura, F., Gabarda, A.E., Cho, Y.S., Chou, T.C., Dong, H., Danishefsky, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10913-10922.

³² (a) Aicher, T.D., Anderson, R.C., Beberitz, G.R., Coppola, G.M., Jewell, C.F., Knorr, D.C., Liu, C., Sperbeck, D.M., Brand, L.J., Strohschein, R.J., Gao, J., Vinluan, C.C., Shetty, S.S., Dragland, S., Kaplan, E.L., DelGrande, D., Islam, A., Liu, X., Lozito, R.J., Maniara, W.M., Walter, R.E., Mann, W.R. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2741-2746. (b) Aicher, T.D., Anderson, R.C., Gao, J., Shetty, S.S., Coppola, G.M., Stanton, J.L., Knorr, D.C., Sperbeck, D.M., Brand, L.J., Vinluan, C.C., Kaplan, E.L., Dragland, C.J., Tomaselli, H.C., Islam, A., Lozito, R.J., Liu, X., Maniara, W.M., Fillers, W.S., DelGrande, D., Walter, R.E., Mann, W.R. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 236-249.

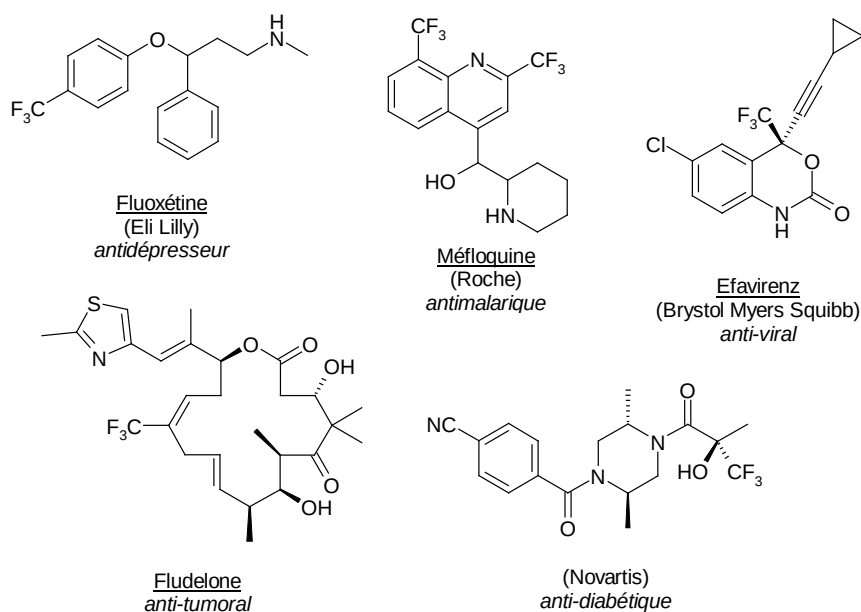


Figure 9

1.3 La réaction de trifluorométhylation

La préparation de composés fluorés, et en particulier trifluorométhylés, peut être réalisée en utilisant un substrat déjà fluoré qui est ensuite soumis à diverses transformations fonctionnelles pour conduire à la molécule cible. La transformation d'un groupement en CF_3 par fluoration ou l'introduction du groupement trifluorométhyle sur un dérivé non fluoré constituent l'autre approche. Nous nous limiterons ici à cette dernière.

L'introduction directe d'un groupement trifluorométhyle sur une molécule peut s'effectuer de trois manières : par trifluorométhylation radicalaire, électrophile ou nucléophile.³³ Nous illustrerons brièvement les deux premières, pour nous concentrer sur la réaction de trifluorométhylation nucléophile, qui constitue l'un des objets de notre travail.

1.3.1 La réaction de trifluorométhylation radicalaire

Jusqu'il y a peu, la réaction de trifluorométhylation radicalaire était essentiellement utilisée pour trifluorométhyliser des systèmes insaturés et aromatiques.³³ D'autres composés peuvent depuis être trifluorométhylés par ce biais. Le radical $\text{CF}_3^\cdot$ est généré de manière classique par activation chimique,

³³ Ma, J.-A., Cahard, D. *J. Fluorine. Chem.* **2007**, 128, 975-996.

photochimique, électrochimique ou thermique à partir notamment d'halogéno-trifluorométhanés, de peroxyde de bis-trifluoroacétyle, ou de bromure de trifluorométhanesulfonyl (schéma 10).³⁴

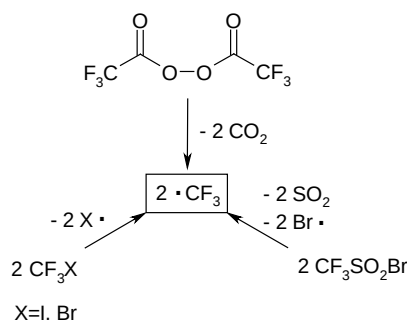


Schéma 10

Jusqu'aux protocoles ayant conduit à la limitation des CFCs (chloro-fluoro-carbones) et des « Halons », le bromotrifluorométhane (Halon 1301®) était la principale source de radicaux trifluorométhyle. Depuis, l'iodotrifluorométhane a connu un essor important et constitue désormais l'un des réactifs majeurs de trifluorométhylation radicalaire. Il a été appliqué à de nombreuses classes de molécules et de fonctions chimiques, comme des stéroïdes,³⁵ des sucres,³⁶ des énolates et des éthers d'énol,³⁷ des esters α,β -insaturés,³⁸...

Des alternatives pour la formation du radical ont également vu le jour via l'utilisation de dérivés moins coûteux que CF_3I , comme des peroxydes de trifluoroacétyle³⁹ ou des dérivés de trifluorométhanesulfonyl : Les dérivés de type $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{X}$, où X est un halogène (halogénure de triflyle) ou un ion sodium ou potassium (sulfonates), ont cependant été plus développés que leurs analogues de type trifluoroacétate et ont été utilisés pour trifluorométhyliser des esters d'énols⁴⁰ ou des dérivés vinyliques.⁴¹

³⁴ Pour des revues sur les radicaux fluoroalkylés, voir : Dolbier, W.R. Jr. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1557-1584.

³⁵ (a) Rasmusson, G.H., Brown, R.D., Arth, G.E. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 672-675. (b) Lan-Hargest, H.-Y., Elliott, J.D., Eggleston, D.S., Metcalf, B.W., *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6557-6560.

³⁶ Foulard, G., Brigaud, T., Portella, C. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 9107-9113.

³⁷ (a) Miura, K., Taniguchi, M., Nozaki, K., Oshima, K., Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6391-6394. (b) Miura, K., Takeyama, Y., Oshima, K., Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 1542-1553. (c) Iseki, K., Nagai, T., Kobayashi, Y. *Tetrahedron : Asymmetry* **1994**, 5, 961-975.

³⁸ (a) Yajima, T., Nagano, H., Saito, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7027-7029. (b) Yajima, T., Saito, C., Nagano, H. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10203-10215.

³⁹ Yoshida, M., Yoshida, T., Kobayashi, M., Kamigata, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 909-914.

⁴⁰ Langlois, B.R., Laurent, E., Roidot, N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1291-1294.

⁴¹ (a) Kamigata, N., Fukushima, T., Terakawa, Y., Yoshida, M., Sawada, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 627-633. (b) Roques, N. Patent WO 2001/0158833, 2001.

1.3.2 La réaction de trifluorométhylation électrophile

La réaction de trifluorométhylation électrophile est difficile, du fait de l'effet électroattracteur des fluors. Dans le cas des halogénotrifluorométhanés, et en particulier de l'iodotrifluorométhane, un nucléophile attaque l'iode et non pas le carbone. Inversement, un carbocation CF_3^+ est susceptible d'être stabilisé par l'effet π -donneur. Des réactifs de trifluorométhylation électrophile ont donc été développés pour pallier cette difficulté.

Deux grandes classes de réactifs de trifluorométhylation électrophile ont été mises au point :⁴²

- Des sels de trifluorométhylchalconium : ce sont les réactifs les plus étudiés et les plus utilisés. Introduits sous forme acyclique en 1984 par Yagupolskii,⁴³ ils ont donné lieu à de nombreux travaux d'optimisation, notamment par le groupe d'Umemoto⁴⁴ (figure 10).

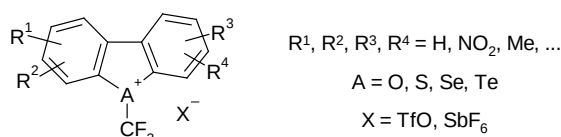


Figure 10

Le pouvoir trifluorométhylant de ces composés peut être modulé par le chalcogène utilisé et les substituants du cycle : plus l'effet électroattracteur sur le CF_3 est marqué, plus le pouvoir trifluorométhylant est marqué. Ces agents s'appliquent à une grande variété de nucléophiles : carbanions, composés aromatiques riches en électrons, énolates, phosphines, thiolates,...^{44b}

- Des composés basés sur un iode hypervalent : Afin de modifier la polarité de la liaison C-I, dans les dérivés perfluoroalkylés, Yagupolskii,⁴⁵ puis Umemoto⁴⁶ ont préparé des sels d'arylperfluoroiodonium. Ces composés sont de très bons réactifs perfluoroalkylants,⁴² mais la méthode utilisée pour les préparer n'est pas applicable au dérivé trifluorométhylé.^{45b,46b,47}

⁴² Pour une revue sur les réactifs perfluoroalkylants, voir : Umemoto, T. *Chem.Rev.* **1996**, 96, 1757-1777.

⁴³ Yagupolskii, L.M., Kondratenko, N.V., Timofeeva, G.N. *J. Org. Chem. USSR* **1984**, 20, 103.

⁴⁴ (a) Umemoto, T., Ishihara, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3579-3582. (b) Umemoto, T., Ishihara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2156-2164. (c) Umemoto, T., Ishihara, S., Adachi, K. *J. Fluorine Chem.* **1995**, 74, 77-82. (d) Umemoto, T., Ishihara, S. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 92, 181-187.

⁴⁵ (a) Yagupolskii, L.M., Maletina, I.I., Kondratenko, N.V., Orda, V.V. *Synthesis* **1978**, 835-837. (b) Yagupolskii, L.M. *J. Fluorine Chem.* **1987**, 36, 1-28.

⁴⁶ (a) Umemoto, T., Kuriu, Y., Shuyama, H., Miyano, O., Nakayama, S.-I. *J. Fluorine Chem.* **1982**, 20, 695-698. (b) Umemoto, T., Kuriu, Y., Shuyama, H., Miyano, O., Nakayama, S.-I. *J. Fluorine Chem.* **1986**, 31, 37-56.

⁴⁷ (a) Baumanns, J., Deneken, L., Naumann, D., Schmeisser, M. *J. Fluorine Chem.* **1973/1974**, 3, 323-327. (b) Naumann, D., Deneken, L., Renk, E. *J. Fluorine Chem.* **1975**, 5, 509-519. (c) Naumann, D., Baumanns, J. *J. Fluorine Chem.* **1976**, 8, 177-182.

Plus récemment, Togni et ses collaborateurs ont décrit la préparation d'autres dérivés hypervalents de l'iode non chargés (figure 11).⁴⁸ Ce réactif s'applique à la trifluorométhylation de céto-esters, de phosphines et de thiols, et présente l'avantage d'opérer sans ajout de base.⁴⁹

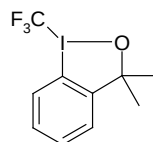


Figure 11

1.3.3 La réaction de trifluorométhylation nucléophile

La réaction de trifluorométhylation nucléophile est la méthode la plus utilisée pour introduire un groupement CF₃.

1.3.3.1 Les différents agents de trifluorométhylation nucléophile

Du fait de l'effet répulsif entre la charge négative et les doublets non liants du fluor, l'anion CF₃⁻ est instable et se décompose par perte d'un ion fluorure en difluorocarbène (schéma 11).⁵⁰

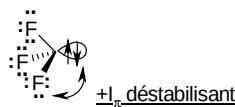
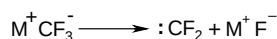


Schéma 11

Pour cette raison, l'utilisation directe d'organométalliques est limitée. On notera toutefois la trifluorométhylation de systèmes insaturés ou aromatiques *via* des organocuivreux ou des organomercureux, avec des résultats souvent moyens du fait de nombreuses réactions secondaires (schéma 12).^{50,51}

⁴⁸ Eisenberger, P., Gischig, S., Togni, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 2579-2586.

⁴⁹ (a) Kieltsch, I., Eisenberger, P., Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 754-757. (b) Kieltsch, I., Eisenberger, P., Stanek, K., Togni, A. *Chimia* **2008**, 62, 260-263. (d) Eisenberger, P., Kieltsch, I., Armanino, N., Togni, A. *Chem. Commun.* **2008**, 1575-1577.

⁵⁰ Burton, D.J., Yang, Z.Y. *Tetrahedron* **1992**, 48, 189-275.

⁵¹ (a) Wiemers, D.M., Burton, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 832-834. (b) McNeil, J.G. Jr., Burton, D.J. *J. Fluorine Chem.* **1991**, 55, 225-227. (c) Chen, Q.Y., Duan, J.X. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4241-4244. (d) Duan, J.X., Chen, Q.Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 725-730. (e) Langlois, B.R., Roques, N. Patent WO 94/011383 1994. (f) Langlois, B.R., Roques, N. *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 1318-1325.

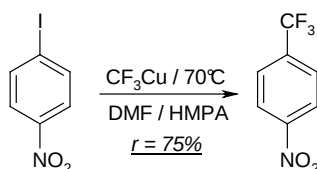


Schéma 12

D'autres agents de trifluorométhylation nucléophile ont donc été développés ces dernières années. Le trifluorométhyl(triméthyl)silane, ou réactif de Ruppert-Prakash, est actuellement le réactif le plus utilisé. Sa préparation et ses applications seront détaillées dans le paragraphe suivant. Nous évoquerons dans un premier temps quelques-uns des autres réactifs utilisés.⁵²

Le fluoroforme, du fait de son faible coût et de son innocuité sur le plan environnemental a ainsi été considéré comme une source de carbanion trifluorométhylure, moyennant sa déprotonation par une base forte (CF_3H : $\text{pK}_a = 30,5$) et sa stabilisation par le DMF (schéma 13).⁵³ Des composés carbonylés variés (aldéhydes et cétones énolisables ou non) sont trifluorométhylés avec des rendements moyens.

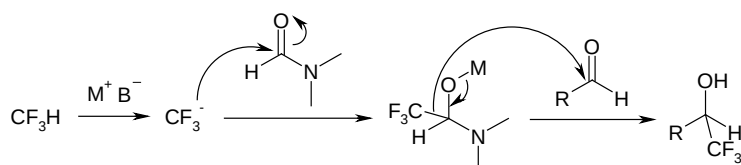


Schéma 13

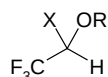
A la suite de ces travaux, des héli-aminals ont été préparés à partir du fluoral⁵⁴ (figure 12). Des trifluoroacétamides secondaires, des esters de l'acide trifluoroacétique, des trifluorométhanesulfinamides et des trifluorométhanesulfinates ont également été exploités pour la trifluorométhylation d'aldéhydes et de cétones non énolisables, et de disulfures et de disélenures avec de très bons rendements (figure 13).⁵⁵

⁵² (a) Langlois, B.R., Billard, T. *Synthesis* **2003**, 185-194. (b) Langlois, B.R., Billard, T., Roussel, S. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 173-179.

⁵³ (a) Shono, T., Ishifune, M., Okada, T., Kashimura, S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2-4. (b) Folléas, B., Marek, I., Normant, J.-F., Saint-Jalmes, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2973-2976. (c) Russell, J., Roques, N. *Tetrahedron* **1998**, 54, 13771-13782. (d) Folléas, B., Marek, I., Normant, J.-F., Saint-Jalmes, L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 275-283. (e) Large, S., Roques, N., Langlois, B.R. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8848-8856.

⁵⁴ (a) Billard, T., Bruns, S., Langlois, B.R. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2101-2103. (b) Billard, T., Langlois, B.R., Blond, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8777-8780. (c) Billard, T., Langlois, B.R., Blond, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1467-1471. (d) Blond, G., Billard, T., Langlois, B.R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2473-2475.

⁵⁵ (a) Mispelaere, C., Roques, N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6411-6414. (b) Jablonski, L., Joubert, J., Billard, T., Langlois, B.R. *Synlett* **2003**, 230-232. (c) Inschauspe, D., Sortais, J.B., Billard, T., Langlois, B.R. *Synlett* **2003**, 233-235. (d) Jablonski, L., Billard, T., Langlois, B.R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1055-1057.



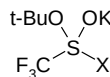
Hémiaminal dérivé du fluoral

Roques : R = H, X = NMe₂

Langlois : R = SiMe₃,

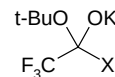
X = morpholinyl, N-benzylpiperazinyl

Figure 12



X = OR, NR₂

trifluorométhanesulfonates
trifluorométhanesulfinamides



X = Ph, OR, NR¹R²

Figure 13

Le groupe de Langlois a ensuite développé une série de réactifs de trifluorométhylation basés sur des aminoalcools vicinaux. Ces derniers sont susceptibles, sous l'action d'un nucléophile désilylant (un ion fluorure par exemple) de générer *in situ* le même type de composés tétraédriques (cf. § 1.3.3.4.1).⁵⁶

Les travaux de Motherwell se sont portés sur des aminaux silylés dérivés de la trifluoroacétophénone. Ceux-ci sont formés par addition thermique de la triméthylsilyl(diméthyl)amine sur la trifluoroacétophénone. Ce réactif conduit en présence de dérivés carbonyles non énoisables au trifluorométhylcarbinol attendu avec de très bons rendements (schéma 14).⁵⁷

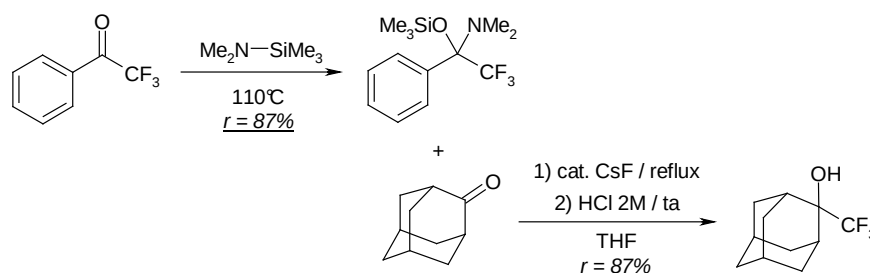


Schéma 14

Enfin, une dernière classe d'agents trifluorométhylants basés sur des dérivés soufrés – sulfures,⁵⁸ sulfoxydes et sulfones trifluorométhylés⁵⁹ – a été décrite pour la trifluorométhylation d'aldéhydes, d'imines ou de trifluorométhylcétones.

⁵⁶ (a) Joubert, J., Roussel, S., Christophe, C., Billard, T., Langlois, B.R., Vidal, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3133-3136. (b) Roussel, S., Billard, T., Langlois, B.R., Saint-Jalmes, L. *Synlett* **2004**, 2119-2122.

⁵⁷ Motherwell, W.B., Storey, L.J. *Synlett* **2002**, 646-648.

⁵⁸ (a) Yokoyama, Y., Mochida, K. *Synlett* **1996**, 1191-1192. (b) Yokoyama, Y., Mochida, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3443-3446. (c) Yokoyama, Y., Mochida, K. *Synlett* **1997**, 907-908.

⁵⁹ Prakash, G.K.S., Hu, J., Olah, G.A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3253-3256.

1.3.3.2 Le trifluorométhyl(triméthyl)silane

Le trifluorométhyl(triméthyl)silane⁶⁰ est le réactif le plus utilisé, et ses applications s'étendent à une large gamme d'électrophiles. De nombreuses méthodes de préparation et d'activation ont été décrites. Découvert par Ruppert en 1984,⁶¹ l'utilisation de ce réactif pour des trifluorométhylations nucléophiles a été développée par Prakash quelques années plus tard.⁶²

1.3.3.2.1 Méthodes de préparation de CF₃TMS

La première méthode de préparation a été mise au point par Ruppert⁶¹, puis optimisée par Prakash⁶³ et Gassman.⁶⁴ Lors de cette réaction, la phosphine attaque le carbone de CF₃Br, pour former le phosphonium qui transfère *in situ* le CF₃ sur le TMSCl pour former le réactif de Ruppert-Prakash (schéma 15). Bien que donnant de bons rendements, cette méthode présente l'inconvénient d'utiliser deux réactifs problématiques : CF₃Br et HMPA.

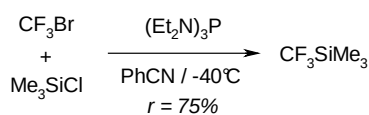


Schéma 15

Une alternative utilisant le CF₃I à la place de CF₃Br a été décrite en 1989 par Pawelke.⁶⁵ Cette dernière repose sur l'emploi de tétrakis(diméthylamino)éthylène qui forme intermédiairement un iode hypervalent par réaction avec CF₃I. Celui-ci transfère le CF₃ par réaction avec TMSCl (schéma 16). Malgré l'absence de réactions secondaires et l'excellent rendement obtenu (94%), cette méthode n'a semble-t-il pas obtenu le succès escompté. Ce système a en revanche été exploité comme système trifluorométhylant.⁶⁶

⁶⁰ Pour des revues sur le trifluorométhyl(triméthyl)silane, sa préparation et ses applications, voir : (a) Prakash, G.K.S., Yudin, A.K. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 757-786. (b) Shreeve, J.M., Singh, R.P. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7613-7632. (c) Prakash, G.K.S., Mandal, M. *J. Fluorine. Chem.* **2001**, 112, 123-131. (d) Bastos, R.S. *Synlett* **2008**, 9, 1425-1426.

⁶¹ (a) Ruppert, I., Schlich, K., Volbach, W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2195-2198. (b) Beckers, H., Bürger, H., Bursch, P., Ruppert, I. *J. Organomet. Chem.* **1986**, 316, 41-50.

⁶² Prakash, G.K.S., Krishnamurti, R., Olah, G.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 393-395.

⁶³ Ramaiah, P., Krishnamurti, R., Prakash, G.K.S. *Org. Synth.* **1995**, 72, 232-235.

⁶⁴ Nelson, D.W., O'Reilly, N.J., Speier, J., Gassman, P.G. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8157-8171.

⁶⁵ Pawelke, G.J. *J. Fluorine. Chem.* **1989**, 42, 429-433.

⁶⁶ (a) Aiet-Mohand, S., Takechi, N., Medebielle, M., Dolbier Jr., W.R. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4271-4273. (b) Petrov, V.A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3267-3269. (c) Takechi, N., Aiet-Mohand, S., Medebielle, M., Dolbier Jr., W.R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4671-4672. (d) Takechi, N., Aiet-Mohand, S., Medebielle, M., Dolbier Jr., W.R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4317-4319. (e) Pooput, C., Medebielle, M., Dolbier Jr., W.R. *Org. Lett.* **2004**, 6, 301-303. (f) Xu, W., Dolbier Jr., W.R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4741-4745. (g) Pooput, C., Dolbier Jr., W.R., Medebielle, M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3564-3568.

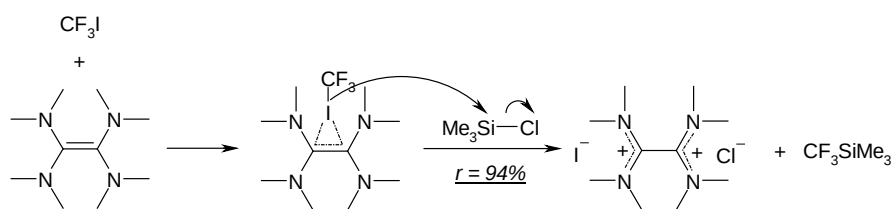


Schéma 16

De nouvelles méthodes, basées sur des réductions à l'aluminium, ont depuis fait leur apparition, pour régler notamment les problèmes de coût des réactifs : ainsi, Prakash⁶⁷ et Nédélec⁶⁸ ont décrit simultanément la réduction électrochimique de CF_3Br en présence de TMSCl , qui génère *in situ* le carbanion « CF_3^- » piégé par le TMSCl . Une alternative non électrochimique a été développée par Grobe et Hegge,⁶⁹ qui réduisent CF_3Br par de la poudre d'aluminium dans la *N*-méthyl-pyrrolidinone avec un rendement moyen de 62% (schéma 17).

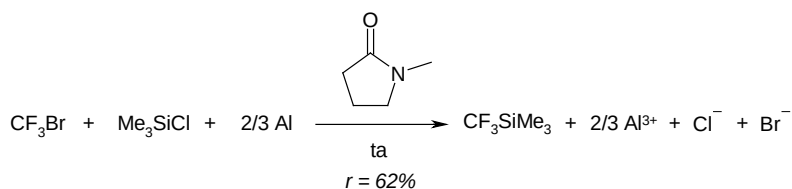


Schéma 17

Enfin, Prakash⁷⁰ a plus récemment mis au point une méthode ne nécessitant plus d'halogénotrifluorométhane, basée sur le fluoroforme ou l'acide trifluoroacétique. Cette méthode repose sur la formation préalable de trifluorométhyl-phénylsulfure, par activation photochimique du trifluoroacétate de potassium ou par déprotonation du trifluorométhane par *t*-BuOK. Le soufre est ensuite oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, avant de réagir en présence de magnésium et de TMSCl pour conduire au réactif de trifluorométhylation avec de très bons rendements (schéma 18).

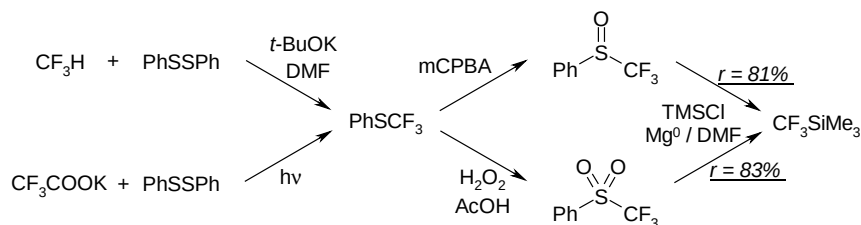


Schéma 18

⁶⁷ Prakash, G.K.S., Deffieux, D., Yudin, A.K., Olah, G.A. *Synlett* **1994**, 1057-1058.

⁶⁸ Aymard, F., Nédélec, J.-Y., Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8623-8624.

⁶⁹ Grobe, J., Hegge, J. *Synlett* **1995**, 641-642.

⁷⁰ Prakash, G.K.S., Hu, J., Olah, G.A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4457-4463.

1.3.3.2.2 Mécanisme de la réaction de trifluorométhylation nucléophile avec le trifluorométhyl(triméthyl)silane

La réaction de trifluorométhylation nucléophile à partir du réactif de Ruppert-Prakash consiste en une addition nucléophile du CF_3TMS –sur un dérivé carbonylé par exemple – selon un processus en chaîne (schéma 19).⁶²

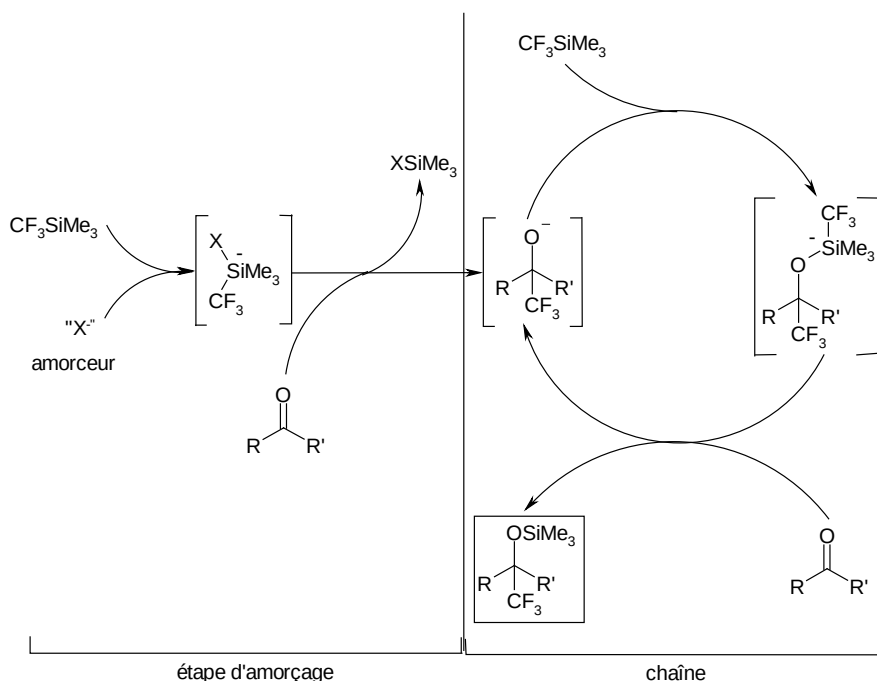


Schéma 19

L'étape d'amorçage s'effectue *via* l'attaque silicophile de l'amorceur sur le CF_3TMS pour former une espèce à silicium hypervalent, qui, mise en présence du substrat carbonylé, transfère un CF_3^- et conduit à un intermédiaire réactionnel oxyanionique. C'est cet intermédiaire qui réalise le transfert de chaîne par activation d'une nouvelle molécule de CF_3TMS pour former un autre intermédiaire à silicium pentavalent, qui mis en présence du substrat carbonylé, conduit à l'éther silylé trifluorométhylé, tout en régénérant l'intermédiaire porteur de chaîne oxyanionique.

Du fait de la force de la liaison Si-F, ce sont les amorceurs fluorés, comme le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) et le fluorure de césium qui ont été les premiers et les plus employés.⁶⁰

D'autres amorceurs, de type « donneurs de fluorures » ont fait leur apparition, comme le réactif de Gingras ou difluorotriphénylstannate de tétrabutylammonium,⁷¹ très utilisé dans l'équipe Portella

⁷¹ Pour la préparation et l'utilisation du réactif de Gingras comme source d'ions fluorure, voir : (a) Gingras, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7381-7384. (b) Gingras, M., Chabre, Y.M., Raimundo, J.-M. *Synthesis* **2006**, 182-185.

pour l'amorçage de CF_3TMS ,⁷² et le réactif de DeShong ou difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium (TBAT)⁷³ qui transfère tous deux *in situ* un fluorure. Ces deux réactifs présentent l'avantage d'être non hygroscopiques.

Une variante a également été décrite par l'équipe de Shibata et Toru en 2007.⁷⁴ Pour pallier les inconvénients liés au coût de TBAF, ils ont utilisé un système basé sur la formation *in situ* de celui-ci en mettant du KF en présence de TBABr.

Pour les amorces fluorés, l'utilisation de solvants comme le THF ou le DME peut être préférée à celle de solvants polaires comme le DMF ou l'acétonitrile, susceptibles de réagir avec le CF_3TMS en présence d'ions fluorure.⁷⁵

Le coût et la basicité des amorces fluorés ont conduit différents groupes à chercher des alternatives. Bon nombre d'amorces oxygénés ont ainsi été décrits : des carboxylates⁷⁶ – acétates, benzoates, ... –, des phosphates,⁷⁷ des carbonates,⁷⁷ le phénolate de lithium⁷⁷ ou encore l'oxyde de triméthylamine^{77,78} ont été utilisés avec succès pour la trifluorométhylation de diverses fonctions carbonylées. On notera que dans ce cas, l'activation de la réaction de trifluorométhylation par ces amorces nécessite des solvants polaires – DMF, DMSO, ... – permettant de dissocier la paire d'ions et, dans certains cas, de favoriser le transfert de chaîne par coordination de l'intermédiaire tétraédrique oxyanionique (cf. schéma 19).⁷⁶ L'effet activant du solvant a également pu être mis en évidence en effectuant la réaction de trifluorométhylation dans le DMF ou le DMSO sans amorceur mais en présence de tamis moléculaire.⁷⁹

D'autres amorces non oxygénés, provenant de la cinquième colonne du tableau périodique ont également été testés. L'utilisation d'amines, de phosphines, de triphénylarsine ou de triphénylstibine⁸⁰ avec des aldéhydes, des cétones et des aldimines conduit à des résultats moyens, sauf dans le cas de

⁷² (a) Brigaud, T., Doussot, P., Portella, C. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 18, 2117-2118. (b) Lavaire, S., Plantier-Royon, R., Portella, C., *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, 9, 213-226. (c) Lefebvre, O., Brigaud, T., Portella, C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4348-4351. (d) Berber, H., Brigaud, T., Lefebvre, O., Plantier-Royon, R., Portella, C. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 903-909.

⁷³ Pour la préparation et l'utilisation du réactif de DeShong comme source d'ions fluorure, voir : (a) Albanese, D., Lanidini, D., Penso, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8865-8866. (b) Pilcher, A.S., Ammon, H.L., DeShong, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5166-5167. (c) Handy, C.J., Lam, Y.-F., DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3542-3543. (d) Prakash, G.K.S., Mandal, M., Olah, G.A. *Synlett* **2001**, 77-78. (e) Cayley, A. *Synlett* **2007**, 339-340.

⁷⁴ Mizuta, S., Shibata, N., Hibino, M., Nagano, S., Nakamura, S., Toru, T. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8521-8528.

⁷⁵ (a) Adams, D.J., Clark, J.H., Hansen, L.B., Sanders, V.C., Taverner, S.J. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 92, 123-125.

(b) Panne, P., Naumann, D., Hoge, B. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 112, 283-286.

⁷⁶ (a) Mukaiyama, T., Kawano, Y., Fujisawa, H. *Chem. Lett.* **2005**, 34, 88-89. (b) Kawano, Y., Fujisawa, H., Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, 34, 422-423. (c) Kawano, Y., Kaneko, N., Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, 79, 1133-1145.

⁷⁷ Prakash, G.K.S., Panja, C., Vaghoo, H., Surampudi, V., Kultyshev, R., Mandal, M., Rasul, G., Mathew, T., Olah, G.A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6806-6813.

⁷⁸ Prakash, G.K.S., Mandal, M., Panja, C., Mathew, T., Olah, G.A. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 123, 61-63.

⁷⁹ Iwanami, K., Oriyama, T. *Synlett* **2006**, 112-114.

⁸⁰ Hagiwara, T., Kobayashi, T., Fuchikami, T. *Main group chemistry* **1997**, 2, 13-15.

phosphines encombrées et fortement nucléophiles, comme la tri-*tert*-butylphosphine⁸¹ ou la tris(2,4,6-triméthoxyphényl)phosphine.⁸²

Enfin, des carbènes⁸³ et des acides de Lewis,⁸⁴ notamment ceux à base de titane – TiF₄, Ti(OiPr)₄ – ou ceux à base de cuivre et d'un ligand phosphinique – Cu(OAc)₂ / dppe – ont été utilisés avec succès pour amorcer la réaction avec des aldéhydes⁸⁴ ou des cétones.⁸³

1.3.3.3 Applications de la réaction de trifluorométhylation nucléophile avec le CF₃TMS

1.3.3.3.1 Trifluorométhylation nucléophile d'aldéhydes et de cétones

Les aldéhydes et les cétones constituent les substrats les plus utilisés pour cette réaction, du fait de leur électrophilie, et des applications importantes des trifluorométhylcarbinols (cf. 1.2.3).⁷⁴ La réaction avec les aldéhydes et les cétones est par ailleurs chimiosélective, puisque des céto-aldéhydes,⁸⁵ des céto-amides,^{16,86} des céto-carbamates,⁸⁷ ou des céto-esters⁸⁸ ont été sélectivement trifluorométhylés sur le carbonyle le plus électrophile. Dans le cas de dicétones et d'une activation par CsF, le produit de bis-addition est obtenu.⁸⁹

1.3.3.3.2 Trifluorométhylation nucléophile d'esters, d'amides et d'autres dérivés d'acides

La faible électrophilie des esters et des amides rend la réaction d'addition du carbanion trifluorométhylure sur ces composés lente.

- Prakash, puis Shreeve, ont néanmoins montré que la trifluorométhylation d'esters est possible moyennant un contrôle rigoureux du caractère anhydre de la réaction et de la pureté des réactifs. Dans ces conditions, les esters conduisent à des cétones trifluorométhylées après hydrolyse du cétal silylé intermédiaire (schéma 20).⁹⁰

⁸¹ Mizuta, S., Shibata, N., Sato, T., Fujimoto, H., Nakamura, S., Toru, T. *Synlett* **2006**, 267-270.

⁸² Matsukawa, S., Saijo, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4655-4657.

⁸³ Song, J.J., Tan, Z., Reeves, J.T., Gallou, F., Yee, N.K., Senanayake, C.H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2193-2196.

⁸⁴ Mizuta, S., Shibata, N., Ogawa, S., Fujimoto, H., Nakamura, S., Toru, T. *Chem. Commun.* **2006**, 2575-2577.

⁸⁵ Kaneko, S., Nakajima, N., Katoh, T., Terashima, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 43-47.

⁸⁶ (a) Singh, R.P., Kirchmeier, R.L., Shreeve, J.M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2579-2581. (b) La, H., Silverman, R.B. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 7404-7412.

⁸⁷ Qing, F.-L., Peng, S., Hu, C.-M. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 88, 79-81.

⁸⁸ Ramaiah, R., Prakash, G.K.S. *Synlett* **1991**, 643-644.

⁸⁹ Singh, R.J., Leitch, J.M., Twamley, B., Shreeve, J.M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1436-1440.

⁹⁰ (a) Wiedemann, J., Heiner, T., Mlostoń, G., Prakash, G.K.S., Olah, G.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 820-821. (b) Singh, R.P., Cao, G., Kirchmeier, R.L., Shreeve, J.M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2873-2876.

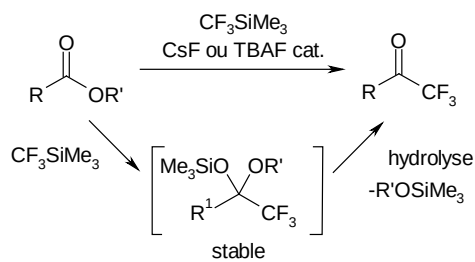


Schéma 20

- Les halogénures d'acyle conduisent au bis-trifluorométhylcarbinol.⁹¹
- Les lactones à 5 ou 6 chaînons, notamment les lactones dérivées de sucres, conduisent généralement au cétal silylé.⁹²
- L'électrophilie de la fonction carbonyle des amides étant encore inférieure à celle des esters, les amides simples ne réagissent pas dans les conditions de trifluorométhylation nucléophile. En revanche, les amides activés, et notamment les imides et les trifluoroacétamides, conduisent à des hémi-aminaux trifluorométhylés.^{81,86a,93}

1.3.3.3 Trifluorométhylation nucléophile d'imines et de fonctions dérivées

Du fait du caractère moins électrophile des imines, la réaction entre les composés possédant une liaison C=N non-activée et le réactif de Ruppert-Prakash est difficile. En effet, la force motrice de la réaction de trifluorométhylation des aldéhydes et des cétones, la formation d'une liaison forte Si-O, n'existe pas dans le cas des imines. Par ailleurs, l'amidure intermédiaire est susceptible de relarguer l'anion CF_3^- pour régénérer le substrat de départ. Des imines activées sont donc généralement utilisées pour pallier ce manque de réactivité.

Blazejewski et ses collaborateurs ont cependant décrit la trifluorométhylation de *N*-aryl-imines avec CF_3TMS activé par le fluorure de césium et en présence d'un agent silylant, le *N*-triméthylsilyl-imidazole. Celui-ci réagit avec l'amidure intermédiaire pour former la liaison N-Si, ce qui empêche le relargage de CF_3^- . Dans ces conditions, les amines attendues sont obtenues avec des rendements moyens (~40-50%).⁹⁴ Prakash et son équipe ont quant à eux effectué des trifluorométhylations d'aldimines aromatiques non-activées par action de fluorures de tétraalkylammonium (schéma 21).⁹⁵ Dans ce cas, il semble que le contre-ion de type ammonium quaternaire joue un rôle prépondérant.

⁹¹ Krishnamurti, R., Bellew, D.R., Prakash, G.K.S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 984-989.

⁹² Munier, P., Picq, D., Anker, D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8241-8244.

⁹³ Hoffmann-Röder, A., Seiler, P., Diederich, F. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2267-2269.

⁹⁴ Blazejewski, J.-C., Anselmi, E., Wilmschurst, M.P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5475-5478.

⁹⁵ Prakash, G.K.S., Mogi, R., Olah, G.A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3589-3592.

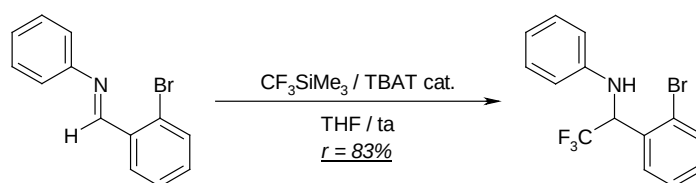


Schéma 21

La contrainte du cycle des azirines permet de compenser la faible électrophilie de la liaison C=N, de sorte que des aziridines peuvent être trifluorométhylées par activation catalytique de CF₃TMS par TBAF (schéma 22).⁹⁶

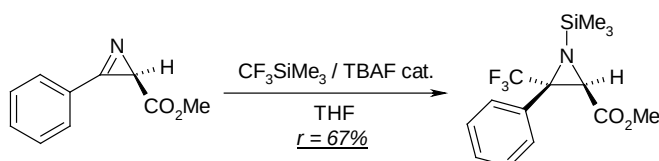


Schéma 22

La préparation d'amines trifluorométhylées résulte le plus souvent de la trifluorométhylation d'imines activées. Dans le cas des nitrones non énolesables par exemple, c'est la charge négative de l'oxygène de la nitronne qui permet d'entretenir la réaction en chaîne, et donc d'utiliser l'amorceur en quantité catalytique (schéma 23).⁹⁷

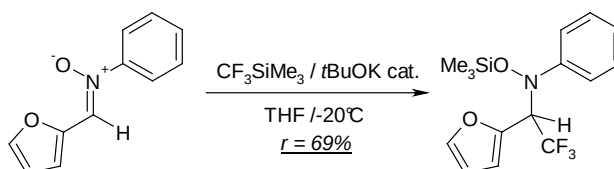


Schéma 23

L'utilisation de *N*-benzoyl-hydrazones avec activation par un acide de Lewis, par exemple, conduit intermédiairement à un iminium, sur lequel s'additionne le CF₃TMS dans une deuxième étape (schéma 24).⁹⁸

⁹⁶ Félix, C.P., Khatimi, N., Laurent, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3303-3304.

⁹⁷ (a) Nelson, D.W., Easley, R.A., Pintea, B.N.V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 25-28. (b) Nelson, D.W., Owens, J., Hiraldo, D. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2572-2582.

⁹⁸ Dilman, A.D., Arkhipov, D.E., Levin, V.V., Belyakov, P.A., Korlyukov, A.A., Struchkova, M.I., Tartakovsky, V.A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5643-5646.

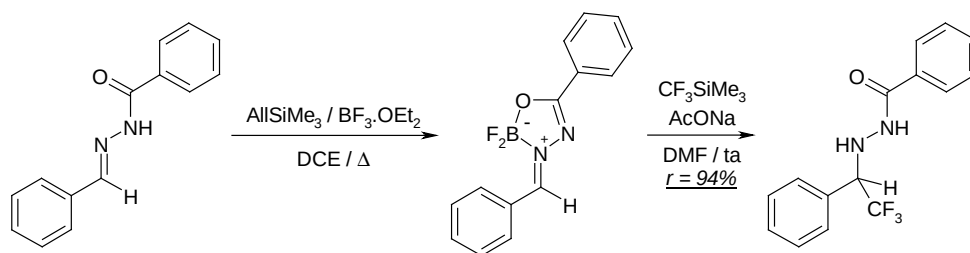


Schéma 24

Enfin, Prakash a décrit la trifluorométhylation de sulfonilimines amorcée par le réactif de DeShong, dont le contre-ion stabilise l'adduit pentavalent du silicium lors de l'activation du CF_3SiMe_3 .^{73d} L'extension aux sulfonilimines chirales lui a permis d'accéder à des trifluorométhylamines énantiopures (schéma 25).⁹⁹

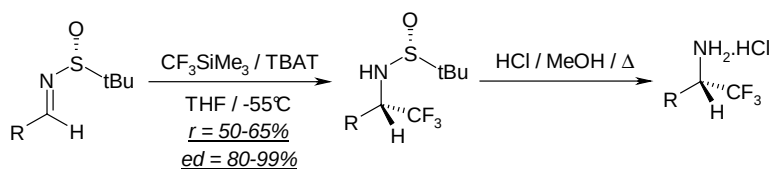


Schéma 25

1.3.3.3.4 Trifluorométhylation nucléophile d'autres fonctions

D'autres fonctions ont été trifluorométhylées par le trifluorométhyl(triméthyl)silane.

- Les thiones, soumises aux conditions de trifluorométhylation avec le CF_3TMS conduisent à un mélange de plusieurs produits, parmi lesquels les produits de *S*- et de *C*-trifluorométhylation, mais aussi des produits de dimérisation, d'élimination, ou d'oxydation.¹⁰⁰

Les disulfures et les disélénures¹⁰¹ ou les thio- et les sélénocyanates¹⁰² conduisent, par réaction avec le CF_3TMS , à des dérivés de type R-S-CF_3 ou R-Se-CF_3 (schéma 26). Ces réactions ont été appliquées à la préparation de sucres possédant des activités anti-paludéennes.¹⁰³

⁹⁹ (a) Prakash, G.K.S., Mandal, M., Olah, G.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 589-590. (b) Prakash, G.K.S., Mandal, M., Olah, G.A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2847-2850. (c) Prakash, G.K.S., Mandal, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6538-6539.

¹⁰⁰ (a) Mlostoń, G., Prakash, G.K.S., Olah, G.A., Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 1644-1658. (b) Large-Radix, S., Billard, T., Langlois, B.R. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 124, 147-149.

¹⁰¹ Billard, T., Langlois, B.R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6865-6868.

¹⁰² Billard, T., Large, S., Langlois, B.R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 65-68.

¹⁰³ (a) Houston, M.E. Jr., Vander Jagt, D.L., Honek, J.F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, 1, 623-628. (b) Bouchu, M.N., Large, S., Steng, M., Langlois, B.R., Praly, J.P. *Carbohydrate Res.* **1998**, 314, 37-45.

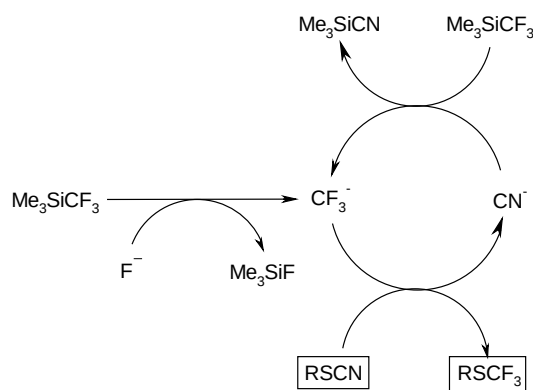


Schéma 26

- La réaction d'halogénures de sulfonyle ou de sulfinyle (fluorure et chlorure) avec le CF_3TMS par activation par le TASF – difluorotriméthylsilicate de tris(dialkylamino)sulfonium – conduit respectivement à la sulfone ou au sulfoxyde trifluorométhylé correspondant avec de bons rendements (53%-99%).¹⁰⁴

- Dans le cas de triflate d'alkyle, l'emploi du réactif de Ruppert-Prakash en excès, activé par le TMAF, conduit à la réaction de substitution nucléophile pour conduire au composé hydrocarboné trifluorométhylé (schéma 27).¹⁰⁵ Cet exemple constitue un des rares cas de substitution nucléophile directe.

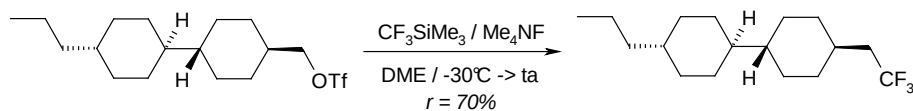


Schéma 27

- Enfin, rappelons que des composés halogénés insaturés ou aromatiques peuvent être trifluorométhylés indirectement par CF_3Cu généré *in situ* à partir de CF_3TMS .¹⁰⁶

1.3.3.4 Méthodes de trifluorométhylation nucléophile asymétrique

L'intérêt des chimistes du fluor s'est naturellement porté sur la mise au point de réactions de trifluorométhylation nucléophile asymétrique.¹⁰⁷ La voie énantiosélective a été explorée à partir

¹⁰⁴ (a) Kolomeitsev, A.A., Movchun, V.N., Kondratenko, N.V., Yagupolski, Y.L. *Synthesis* **1990**, 1151-1152. (b) Movchun, V.N., Kolomeitsev, A.A., Yagupolskii, Y.L. *J. Fluorine. Chem.* **1995**, *70*, 255-257.

¹⁰⁵ Sevenard, D.V., Kirsch, P., Rösenthaller, G.V., Movchun, V.N., Kolomeitsev, A.A. *Synlett* **2001**, 379-381.

¹⁰⁶ (a) Urata, H., Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 91-94. (b) Cottet, F., Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 327-330.

¹⁰⁷ Revues sur les réactions de trifluorométhylation asymétrique : (a) Ma, J.-A., Cahard, D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, PR1-PR43. (b) Billard, T., Langlois, B.R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 891-897.

d'amorceurs chiraux ou de réactifs trifluorométhylants chiraux. La voie diastéréosélective implique la trifluorométhylation directe de composés chiraux ou de dérivés comportant un auxiliaire chiral. Nous nous concentrerons ici sur les méthodes de trifluorométhylation asymétrique de fonctions carbonyle.

1.3.3.4.1 Utilisation de réactifs trifluorométhylants chiraux

A ce jour, les seuls travaux dans ce domaine ont été réalisés par le groupe de Langlois à partir d'amino-alcools vicinaux préparés à partir de l'éphédrine ou du phénylglycinol, dérivés sous forme de trifluoroacétamides ou de trifluorosulfonamides. Ceux-ci, sous l'action d'un nucléophile désilylant (un ion fluorure par exemple) relarguent *in situ* le CF_3^- (schéma 28). Toutefois, ces réactifs n'ont conduit qu'à des excès énantiomériques modestes ($ee \leq 30\%$).¹⁰⁸

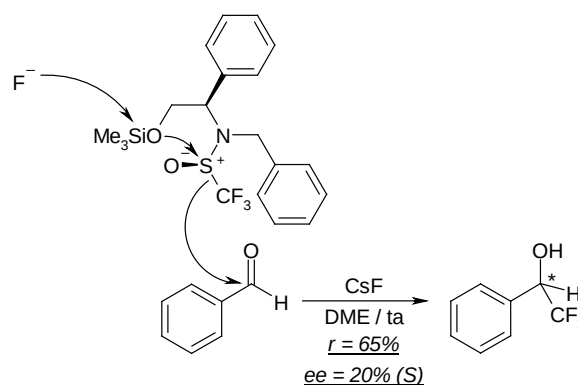


Schéma 28

1.3.3.4.2 Utilisation d'amorceurs chiraux

Les premiers travaux visant à mettre au point des amorceurs chiraux pour la réaction de trifluorométhylation de composés carbonylés ont été décrits en 1994 par Iseki et Kobayashi.¹⁰⁹ Cette étude, ainsi que la majorité de celles qui ont suivi, ont porté sur des amorceurs fluorés ou oxygénés associés à des cations chiraux, ou sur une base de Lewis chirale, tous dérivés d'alcaloïdes extraits du *quinquina* (cinchonidine, quinidine, quinine...), et appliquées à des aldéhydes et à des cétones, éno lisables ou non. Malheureusement, là encore, l'énantiosélectivité obtenue est variable et très dépendante du substrat et de l'amorceur, le meilleur résultat ayant été obtenu dans les conditions réactionnelles présentées sur le schéma 29.^{74,110} Des céto-esters ont également été trifluorométhylés de manière chimio- et énantiosélective par un amorceur du même type.¹¹¹

¹⁰⁸ Roussel, S., Billard, T., Langlois, B.R., Saint-Jalmes, L. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 939-944.

¹⁰⁹ Iseki, K., Nagai, T., Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3137-3138.

¹¹⁰ (a) Hagiwara, T., Mochizuki, H., Fuchikami, T. *Synlett* **1997**, 587-588. (b) Caron, S., Do, N.M., Arpin, P., Larivée, A. *Synthesis* **2003**, 1693-1698. (c) Caron, S., Do, N.M., Sieser, J.E., Arpin, P., Vazquez, E. *Org.*

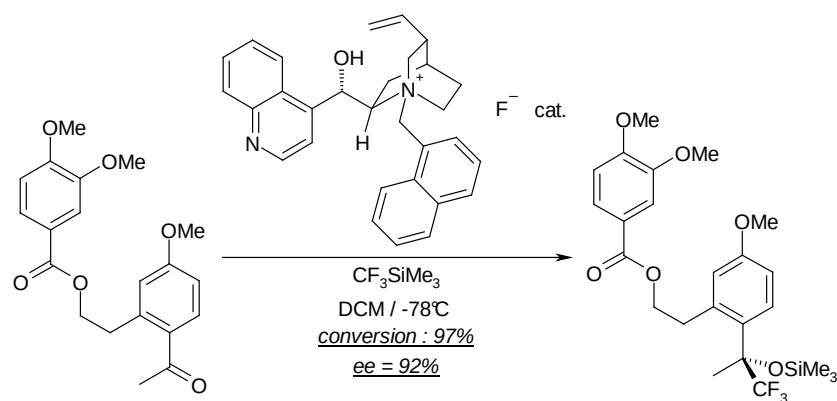


Schéma 29

Depuis, Feng et ses collaborateurs ont décrit l'emploi d'amorceurs oxygénés de type binaphtolates possédant un contre-ion de type ammonium quaternaire. Dans ce cas, l'anion et le cation sont tous les deux chiraux, mais, même avec ce système doublement chiral, les excès énantiomériques ne dépassent pas 71%.¹¹²

Un amorceur dérivé du TASF, possédant un sulfonium chiral (figure 14), a également été testé, mais conduit lui aussi à des excès énantiomériques n'excédant pas 52%.¹¹³ Enfin, Toru et Shibata ont mis au point un système d'amorceur basé sur une combinaison entre le TMAF et un dibromure de bis-ammonium dérivé d'alcaloïdes de *cinchona* (figure 14). Cette méthode conduit à de très bons excès énantiomériques, mais uniquement sur des arylalkylcétones.¹¹⁴

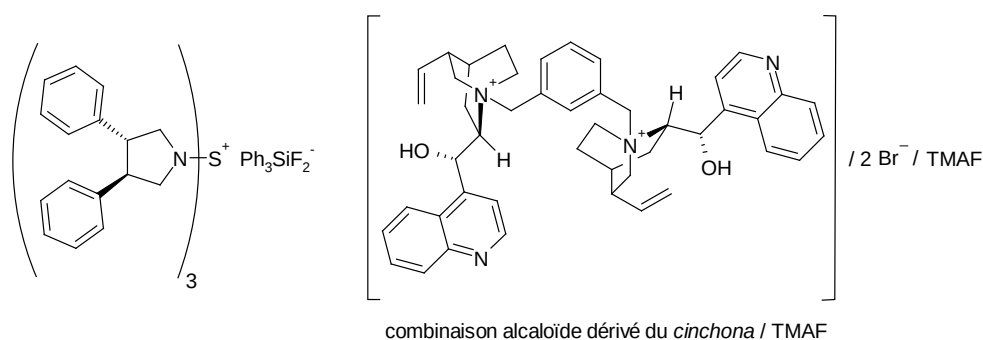


Figure 14

Process Res. Dev. **2007**, 11, 1015-1024. (d) Nagao, H., Yamane, Y., Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 666-667.

¹¹¹ Nagao, H., Kawano, Y., Mukaiyama, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, 80, 2406-2412.

¹¹² Zhao, H., Qin, B., Liu, X., Feng, X. *Tetrahedron* **2007**, 63, 6822-6826.

¹¹³ Kuroki, Y., Iseki, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8231-8234.

¹¹⁴ Mizuta, S., Shibata, N., Akiti, S., Fujimoto, H., Nakamura, S., Toru, T. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3707-3710.

1.3.3.4.3 Utilisation d'auxiliaires chiraux

L'utilisation de copules chirales est généralement réalisée au moyen de cétones α -fonctionnalisées. Des α -cétoesters chiraux, par exemple, ont été utilisés par Song (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals)¹¹⁵ et Mukaiyama,¹¹⁶ qui effectuent la trifluorométhylation diastéréosélective *via* des copules chirales dérivées respectivement de (1*R*,2*R*)-trans-2-phénylcyclohexanol (schéma 30a) et de l'isosorbide (schéma 30b). Les excès diastéréoisomériques sont supérieurs à 70% avec ces deux méthodes. Par ailleurs, les auxiliaires chiraux peuvent être récupérés après la synthèse et recyclés. Song prépare grâce à cette méthode un intermédiaire d'un anti-inflammatoire à l'échelle du kilogramme.

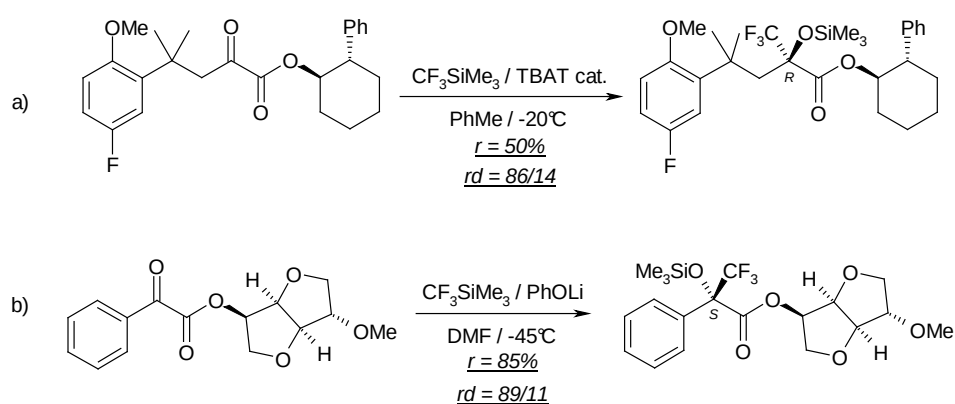


Schéma 30

Pedrosa et son équipe ont décrit en 2006 l'utilisation d'oxazines dérivées du menthol, pour la préparation de trifluorométhylcarbinols optiquement purs α -fonctionnalisés, comme des α -hydroxy-aldéhydes, des diols et des amino-alcools.¹¹⁷ La trifluorométhylation amorcée par des ions fluorures conduit avec de très bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités aux alcools trifluorométhylés (schéma 31).

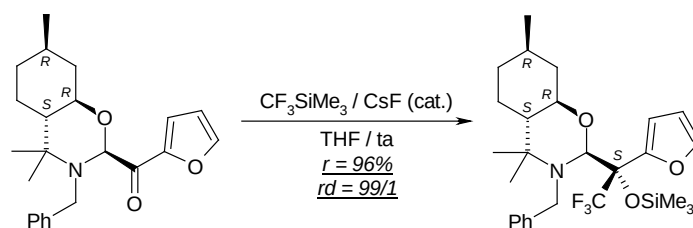


Schéma 31

¹¹⁵ Song, J.J., Tan, Z., Xu, J., Reeves, J.T., Yee, N.K., Ramdas, R., Gallou, F., Kuzmich, K., DeLattre, L., Lee, H., Feng, X., Senanayake, C.H. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 292-294.

¹¹⁶ Kawano, Y., Kaneko, N., Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2006**, 35, 304-305.

¹¹⁷ Pedrosa, R., Sayalero, S., Vicente, M., Maestro, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2177-2180.

1.3.3.4.4 Trifluorométhylation directe de composés carbonylés chiraux

De nombreuses classes de molécules chirales ont été soumises à des réactions nucléophiles diastéréosélectives avec le trifluorométhyl(triméthyl)silane.

- L'importance des stéroïdes sur le plan biologique a conduit les groupes de Prakash⁶¹ et de Wang¹¹⁸ à préparer des stéroïdes trifluorométhylés. Cependant, la sélectivité des réactions est fortement liée à la proximité entre le carbonyle et le centre asymétrique induisant la diastéréosélectivité. De manière générale, avec ces composés, l'amorceur joue un rôle important dans la sélectivité. En particulier, dans le cas de cétones encombrées, le transfert du CF₃ est logiquement facilité par des ammoniums quaternaires de petite taille, comme le fluorure de tétraméthylammonium (TMAF).¹¹⁸

- Les amino-acides, essentiellement ceux possédant une conformation bloquée sous forme d'oxazolidinone ou de proline¹¹⁹ ont également retenu l'attention des chimistes. Le groupe de Schofield a par exemple décrit la trifluorométhylation d'oxazolidin-5-ones.¹²⁰

- Des sucres carbonylés très divers ont fait l'objet de trifluorométhylations nucléophiles.¹²¹ L'introduction du groupement CF₃ sur des dérivés de sucres modifie l'équilibre de formation des formes pyranose et furanose lors de l'étape de glycosylation, et la vitesse d'hydrolyse *in vivo*, ce qui fait des sucres trifluorométhylés des substrats de choix pour des applications biomédicales.¹²²

La trifluorométhylation de sucres carbonylés acycliques ou possédant un carbonyle sur la chaîne latérale est moyennement diastéréosélective.^{72b} En revanche, sous forme cyclique, la diastéréosélectivité peut être notablement améliorée.^{72b,123}

Au laboratoire a par exemple été mise au point il y a quelques années une réaction de trifluorométhylation parfaitement diastéréosélective d'un dérivé du ribose, suivie d'une déoxygénation radicalaire (schéma 32).¹²⁴ Ces dérivés ont ensuite été transformés en nucléosides et évalués en tant qu'anti-viraux.¹²⁵

¹¹⁸ Wang, Z., Ruan, B. *J. Fluorine Chem.* **1994**, 69, 1-3.

¹¹⁹ Qiu, X.L., Qing, F.-L. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7162-7164.

¹²⁰ (a) Walter, M.W., Adlington, R.M., Baldwin, J.E., Chuhan, J., Schofield, C.J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7761-7764. (b) Walter, M.W., Adlington, R.M., Baldwin, J.E., Schofield, C.J. *Tetrahedron* **1997**, 53, 7275-7290.

¹²¹ Plantier-Royon, R., Portella, C. *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 119-146.

¹²² (a) Bansal, R.C., Dean, B., Hakomori, S.-I., Toyokuni, T. *Chem. Commun.* **1991**, 796-798. (b) Kozak, J., Johnson, C.R. *Nucleosides Nucleotides* **1998**, 17, 2221.

¹²³ (a) Schmit, C. *Synlett* **1994**, 241-242. (b) Johnson, C.R., Bhumralkar, D.R., De Clercq, E. *Nucleosides Nucleotides* **1995**, 14, 185-194.

¹²⁴ Lavaire, S., Plantier-Royon, R., Portella, C. *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, 15, 361.

¹²⁵ Lavaire, S., Plantier-Royon, R., Portella, C., de Monte, M., Kim, A., Aubertin, A.-M. *Nucleosides Nucleotides* **1998**, 17, 2267-2280.

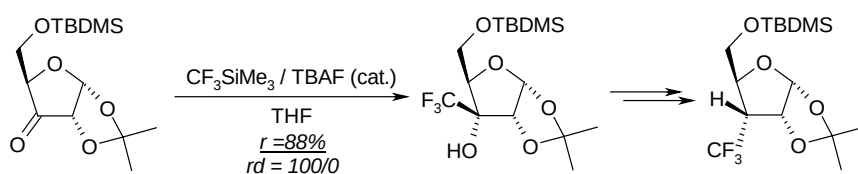


Schéma 32

Des dérivés trifluorométhylés du D-ribose ont également été préparés par Burger et ses collaborateurs. La déprotection conduit au composé trifluorométhylé polyhydroxylé optiquement pur (schéma 33).¹²⁶

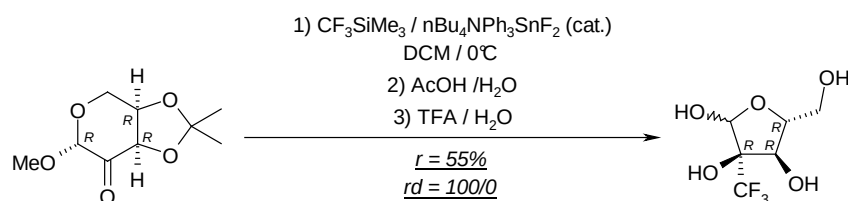


Schéma 33

Enfin, Enders a décrit la synthèse asymétrique de triols porteurs d'un centre quaternaire trifluorométhylé¹²⁷ par trifluorométhylation diastéréosélective d'une 1,3-dihydroxy-1-alkylcétone cétalisée (schéma 34).

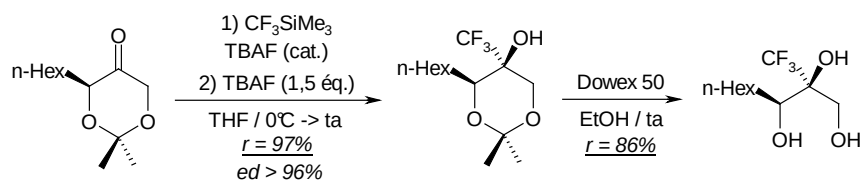


Schéma 34

• Les travaux de Quast, puis de Młostoń sur des dicétones à conformation bloquée ont montré la possibilité de former des systèmes polycycliques possédant un hémicétal silylé, par réaction intramoléculaire entre l'alcoolate formé intermédiairement par l'addition de CF_3^- avec la seconde fonction carbonyle. Cet hémicétal est ensuite susceptible de subir une seconde trifluorométhylation pour conduire au bis-adduit de manière diastéréosélective (schéma 35).¹²⁸

¹²⁶ Eilitz, U., Böttcher, C., Hennig, L., Burger, K., Haas, A., Gockel, S., Sieler, J. *J. Heteroc. Chem.* **2003**, 40, 329-335.

¹²⁷ Enders, D., Herriger, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1085-1090.

¹²⁸ (a) Quast, H., Becker, C., Witzel, M., Peters, E.-M., Peters, K., von Schnering, H.G. *Liebigs Ann.* **1996**, 985.
(b) Romański, J., Młostoń, G. *ARKIVOC* **2007**, (vi), 179-187.

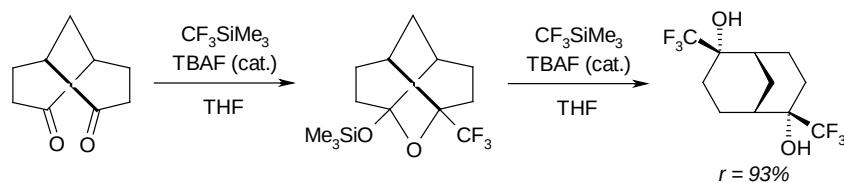


Schéma 35

Enfin, Toru a montré la possibilité d'effectuer la trifluorométhylation diastéréosélective d'aldéhydes aromatiques porteurs d'un groupement sulfinyle chiral sur le cycle par activation du CF_3TMS par TMAF. La réaction n'est cependant pas applicable aux cétones et aux imines, et il est nécessaire d'utiliser un excès de réactifs (schéma 36).¹²⁹

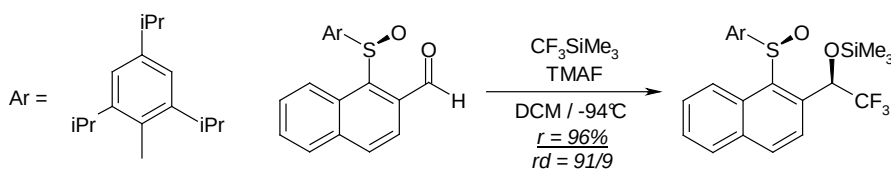


Schéma 36

1.4 Conclusion et exposé des objectifs

Depuis une vingtaine d'années, le trifluorométhyl(triméthyl)silane s'est imposé comme un réactif de trifluorométhylation nucléophile efficace et d'usage très général. L'impact d'un groupement trifluorométhyle sur les propriétés d'une molécule est d'un intérêt tel, que l'on a vu très rapidement apparaître des publications relatives à l'utilisation de ce réactif dans des synthèses asymétriques de composés trifluorométhylés. Malgré de nombreuses approches aussi bien énantiosélectives que diastéréosélectives aux performances variables, l'intérêt du sujet reste entier.

Nous avons montré dans la première partie de ce chapitre l'intérêt de l'acide tartrique comme plate-forme chirale vers la synthèse de composés énantipurs. Nous avons fait le choix de partir de cette plate-forme pour préparer, *via* une étape de trifluorométhylation diastéréosélective, des synthons trifluorométhylés multifonctionnels énantipurs.

Partant des travaux préliminaires du laboratoire, prometteurs mais présentant des limites, nous avons modifié le substrat et optimisé les conditions réactionnelles pour atteindre, à partir de céto-amides, une première série de synthons : des aldéhydes α -trifluorométhylés α -alkoxylés. Cette partie fera l'objet du chapitre 2.

¹²⁹ Sugimoto, H., Nakamura, S., Shibata, Y., Shibata, N., Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1337-1340.

Le chapitre suivant concerne les tentatives d'exploitation de l'intermédiaire primaire trifluorométhylé vers la synthèse simultanée de deux composés énantionopurs (chapitre 3).

L'exploitation des aldéhydes α -trifluorométhylés α -fonctionnalisés vers d'autres synthons trifluorométhylés, en particulier *N*-hétérocycliques, sera traitée dans le chapitre 4.

CHAPITRE II

Préparation d' α -trifluorométhyl- α -alkoxy-aldéhydes énantio purs

Le représentant le plus connu des dérivés carboxylés α -alkoxylés α -trifluorométhylés est l'acide de Mosher, ou acide (S)- α -méthoxy- α -trifluorométhyl-phénylacétique, qui est utilisé pour la détermination d'excès énantiomériques par RMN ^{19}F , notamment d'amines ou d'alcools chiraux (figure 15).¹³⁰

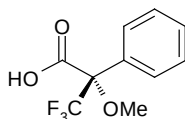


Figure 15

Ce motif est également présent dans plusieurs composés possédant une activité biologique, par exemple contre l'incontinence¹³¹ et l'obésité (figure 16).³²

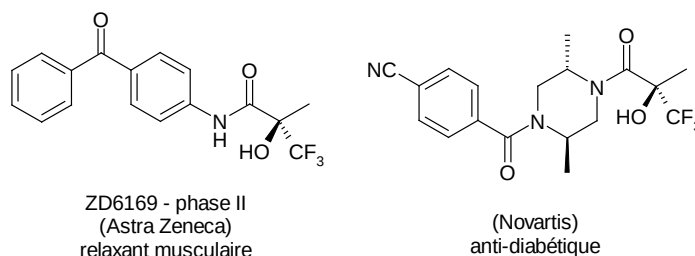


Figure 16

2.1 Synthèse de trifluorométhylcarbinols α -carboxylés ou α -carbonylés :

Compléments bibliographiques

La première voie d'accès à des synthons énantiopurs consiste en la synthèse racémique du composé, suivie du dédoublement des deux énantiomères obtenus, au moyen d'un agent de résolution chiral, comme l' α -phényléthylamine par exemple.^{130a} Une autre possibilité est le dédoublement cinétique par voie enzymatique.¹³² Nous ne détaillerons pas davantage cet aspect.

¹³⁰ (a) Dale, J.A., Dull, D.L., Mosher, H.S. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2543-2549. (b) Hull, W.E. *Tetrahedron* **1986**, 42, 547-552.

¹³¹ Ohnmacht, C.J., Russell, K., Empfield, J.R., Frank, C.A., Gibson, K.H., Mayhugh, D.R., McLaren, F.M., Shapiro, H.S., Brown, F.J., Trainor, D.A., Ceccarelli, C., Lin, M.M., Masek, B.B., Forst, J.M., Harris, R.J., Hulsizer, J.M., Lewis, J.J., Silverman, S.M., Smith, R.W., Warwick, P.J., Kau, S.T., Chun, A.L., Grant, T.L., Howe, B.B., Li, J.H., Trivedi, S., Halterman, T.J., Yochim, C., Dyroff, M.C., Kirkland, M., Neilson, K.L. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4592-4601.

¹³² (a) Ohta, H., Miyamae, Y., Kimura, Y. *Chem. Lett.* **1989**, 379. (b) Feichter, C., Faber, K., Griengl, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 653. (c) Königsberger, K., Prasad, K., Repič, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 679-687. (d) Satake, K. Patent 98-IB17049925714, 19981026, 1999. (e) Shaw, N.M., Naughton, Robins, K., Tinschert, A., Schmid, E., Hischer, M.-L., Venetz, V., Werlen, J., Zimmermann, T., Brieden, W., de

La synthèse de trifluorométhylcarbinols optiquement purs par trifluorométhylation nucléophile énantio- et diastéréosélective a été détaillée dans le premier chapitre (cf. 1.3.3.4.3 et 1.3.3.4.4). Nous présentons ici l'approche à partir de building-blocks trifluorométhylés. Trois voies rétrosynthétiques peuvent être suivies (schéma 37).

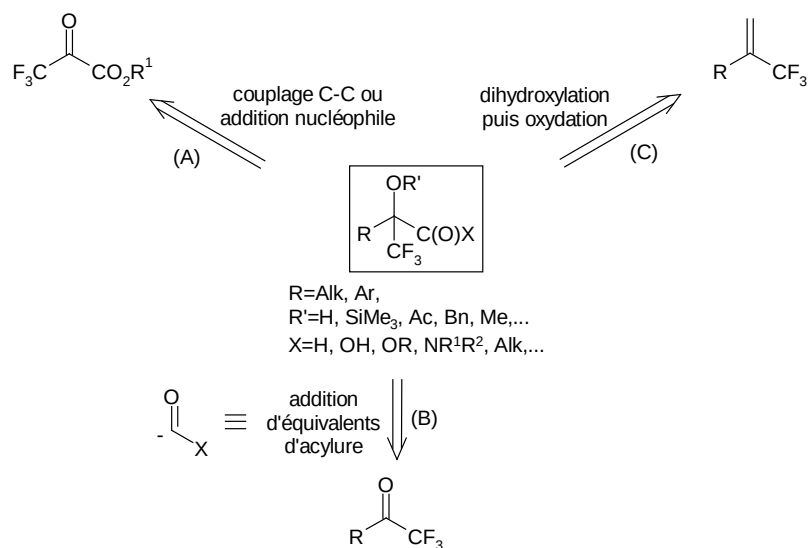


Schéma 37

(A) La méthode la plus classique pour accéder à ce type de synthons consiste en une attaque nucléophile ou en des réactions de couplage carbone-carbone sur un trifluoropyruvate.

- En série énantiosélective, l'addition nucléophile d'organozincates en présence de (*R*)-BINOL sur le trifluoropyruvate d'éthyle conduit à des rendements et des excès énantiomériques moyens (schéma 38).¹³³

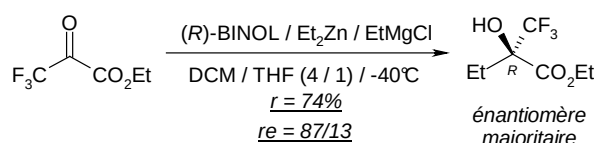


Schéma 38

De nombreux exemples de réactions de Friedel-Crafts et de réactions carbonyle-ène énantiosélectives ont été décrits, en particulier par les groupes de Doherty¹³⁴ et de Mikami (schéma

Riedematten, P., Roduit, J.-P., Zimmermann, B., Neumüller, R. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, 6, 497-504. (f) Shaw, N.M., Naughton, A.B. *Tetrahedron* **2004**, 60, 747-752.

¹³³ Gosselin, F., Britton, R.A., Mowat, J., O'Shea, P.D., Davies, I.W. *Synlett* **2007**, 2193-2196.

¹³⁴ (a) Doherty, S., Knight, J.G., Smyth, C.H., Harrington, R.W., Clegg, W. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9751-9764.

(b) Doherty, S., Knight, J.G., Smyth, C.H., Harrington, R.W., Clegg, W. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4925-4928. (c) Doherty, S., Knight, J.G., Smyth, C.H., Harrington, R.W., Clegg, W. *Organomet.* **2007**, 26, 5961-5966. (d) Doherty, S., Knight, J.G., Smyth, C.H., Harrington, R.W., Clegg, W. *Organomet.* **2007**, 26, 6453-6461.

39).¹³⁵ Ces derniers utilisent des complexes métalliques (Pd, Pt, Ni, Rh) basés sur des phosphines chirales. D'autres ligands, comme des alcaloïdes du *cinchona*¹³⁶ ou des bis(oxa- ou thiazolines) chirales¹³⁷ ont été employées avec succès. D'excellents excès énantiomériques (généralement supérieurs à 95%) et rendements (>80%) sont obtenus avec ces différents ligands.

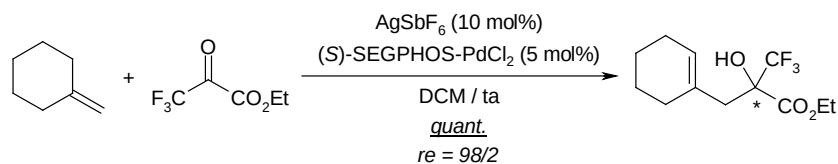


Schéma 39

Une réaction de Henry a également été décrite par action du nitrométhane sur le trifluoropyruvate d'éthyle par catalyse avec les bis(oxazolines) complexées par du cuivre ou par du zinc.¹³⁸ Dans ce cas, une faible énantiosélectivité (13%) est obtenue.

• En série diastéréosélective, Zanda et son équipe ont décrit une réaction d'aldolisation à partir d'un amide chiral protégé par une oxazolidinethione avec un très bon rendement mais un excès diastéréoisomérique moyen (schéma 40).¹³⁹

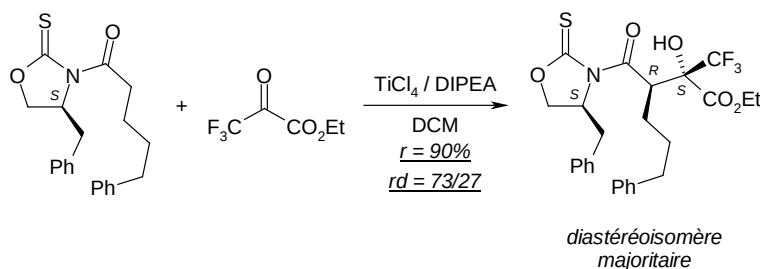


Schéma 40

Burger a exploité une réaction de couplage pinacolique de McMurry entre un carbonyle chiral et le trifluoropyruvate de méthyle ; une diastéréosélectivité médiocre est cependant obtenue avec cette méthode (schéma 41).¹⁴⁰

¹³⁵ (a) Aikawa, K., Kaikuma, S., Hatano, M., Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 183-185. (b) Mikami, K., Aikawa, K., Kainuma, S., Kawakami, Y., Saito, T., Sayo, N., Kumobayashi, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3885-3889. (c) Mikami, K., Kakuno, H., Aikawa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7257-7260. (d) Mikami, K., Kawakami, Y., Akiyama, K., Aikawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12950-12951.

¹³⁶ (a) Török, B., Abid, M., London, G., Esquibel, J., Török, M., Mhadgut, S.C., Yan, P., Prakash, G.K.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3086-3089. (b) Zhao, J.-L., Liu, L., Gu, C.-L., Wang, D., Chen, Y.-J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1476-1479.

¹³⁷ (a) Zhuang, W., Gathergood, N., Hazell, R.G., Jørgensen, K.A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1009-1013. (b) Zhao, J.-L., Liu, L., Sui, Y., Liu, Y.-L., Wang, D., Chen, Y.-J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 6127-6130.

¹³⁸ (a) Lu, S.-F., Du, D.-M., Zhang, S.-W., Xu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3433-3441. (b) Du, D.-M., Lu, S.-F., Fang, T., Xu, J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3712-3715.

¹³⁹ Moreno, M., Sani, M., Raos, G., Meille, S.V., Belotti, D., Giavazzi, R., Bellosta, S., Volonterio, A., Zanda, M. *Tetrahedron* **2006**, 62, 10171-10181.

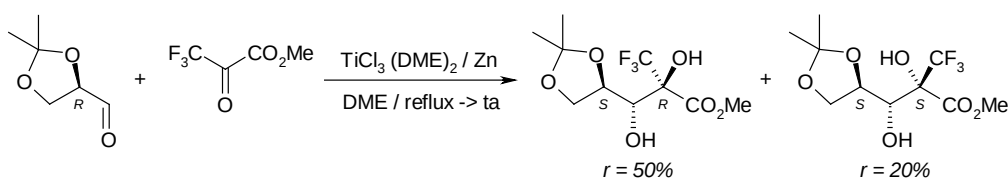


Schéma 41

(B) Une deuxième voie d'accès à ces synthons passe par l'addition sur une trifluorométhylcétone d'un équivalent synthétique d'un ion acylure.

- En série énantiosélective, la réaction carbonyle-ène sur des trifluorométhylcétones en présence de phosphines chirales conduit à un dérivé insaturé α -hydroxylé α -trifluorométhylé chiral avec des excès énantiomériques variables (49-84%). Le trifluorométhylcarbinol fonctionnalisé est obtenu après coupure oxydante de l'oléfine (schéma 42).¹⁴¹

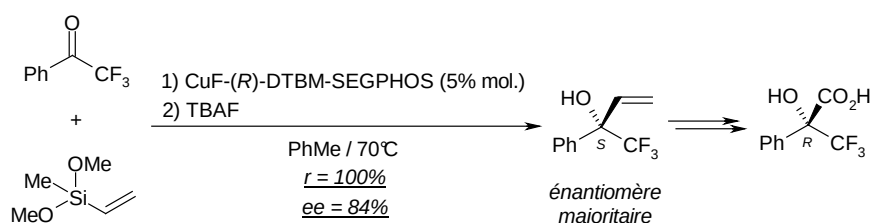


Schéma 42

- En série diastéréosélective, l'utilisation par Lassaletta et son équipe d'hydrazones chirales comme auxiliaires chiraux conduit, après coupure de l'auxiliaire chiral, au trifluorométhylcarbinol désiré avec une diastéréosélectivité variable ($2\% \leq ed \leq 64\%$) (schéma 43).¹⁴²

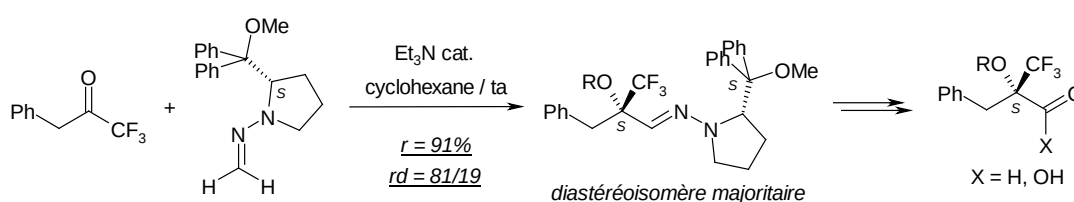


Schéma 43

La réaction de sulfonylméthyl-isonitriles chiraux sur la trifluoroacétophénone a été décrite par van Leusen qui prépare des α -hydroxy- α -trifluorométhyl-aldéhydes avec un très bon excès

¹⁴⁰ Eilitz, U., Böttcher, C., Sieler, J., Gockel, S., Haas, A., Burger, K. *Tetrahedron* **2001**, 57, 3921-3925.

¹⁴¹ Motoki, R., Tomita, D., Kanai, M., Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8083-8086.

¹⁴² (a) Fernández, R., Martín-Zamora, E., Pareja, C., Vázquez, J., Díez, E., Monge, A., Lassaletta, J.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3428-3430. (b) Pareja, C., Martín-Zamora, E., Fernández, R., Lassaletta, J.M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8846-8854.

diastéréoisomérique de 80%.¹⁴³ Une autre méthode, reposant sur la réaction d'un sulfoxyde chiral sur un trifluoroacétate de lithium, permet également d'accéder à ce type de synthons optiquement purs.¹⁴⁴

(C) Une troisième méthode consiste en la dihydroxylation énantiosélective de dérivés trifluorométhylvinyliques commerciaux, en utilisant un catalyseur dérivé de la dihydroquinidine – conditions AD-mix – par exemple, suivie de l'oxydation de l'alcool terminal.¹⁴⁵ Sharpless obtient ainsi d'excellents rendement et excès énantiomérique (schéma 44). Cette méthode a été utilisée par d'autres groupes qui préparent des aldéhydes α -hydroxylés à partir de dérivés acryliques.¹⁴⁶

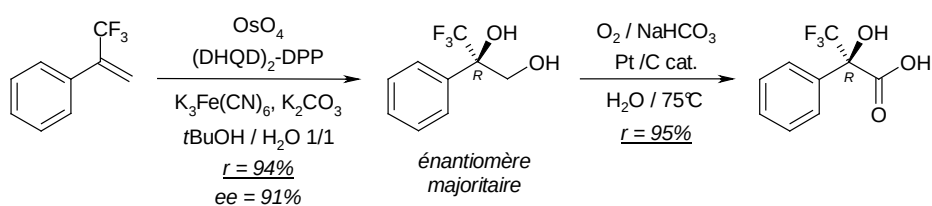


Schéma 44

L'approche dite des building-blocks permet d'obtenir une gamme variée de synthons, mais présente entre autres l'inconvénient d'utiliser des produits de départ trifluorométhylés qui sont souvent relativement coûteux. Nous avons de ce fait travaillé sur l'introduction du groupement trifluorométhyle *via* une réaction de trifluorométhylation nucléophile diastéréosélective sur des céto-amides dérivés de l'acide tartrique.

2.2 Travaux antérieurs et objectifs

La méthode mise au point au laboratoire¹⁶ passe par une dicétone dérivée de l'acide tartrique (schéma 45). Le dihydroxy-ester méthylique est protégé par cétylation du diméthoxy-propane sous forme d'isopropylidène, puis converti en diamide par activation de l'amine de Weinreb par le triméthylaluminium. La dicétone est obtenue par une réaction de bis-condensation magnésienne et est ensuite mono-trifluorométhylée de manière diastéréosélective pour conduire, après désilylation par le TBAF, aux trifluorométhylcarbinols avec de très bons rendements et excès diastéréoisomériques. Les dernières étapes (protection du trifluorométhylcarbinol en milieu basique - déprotection de la fonction cétyl - coupure oxydante) fonctionnent bien lorsque R est un groupement aromatique, mais ne sont pas

¹⁴³ Hundscheid, F.J.A., Tandon, V.K., Rouwette, P.H.F.M., van Leusen, A.M. *Tetrahedron* **1987**, 43, 5073-5088.

¹⁴⁴ Bravo, P., Frigerio, M., Resnati, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4216-4218.

¹⁴⁵ Bennani, Y.L., Vanhessche, K.P.M., Sharpless, K.B. *Tetrahedron : Asymmetry* **1994**, 5, 1473-1476.

¹⁴⁶ (a) Moreno-Dorado, F.J., Guerra, F.M., Ortega, M.J., Zubia, E., Massanet, G.M. *Tetrahedron : Asymmetry* **2003**, 14, 503-510. (b) Avenoza, A., Busto, J.H., Jiménez-Osés, G., Peregrina, J.M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5721-5724.

applicables à des substrats aliphatiques énoles. En revanche, cette méthode permet de préparer deux synthons énantiopurs, dont l'un est trifluorométhylé, à partir d'une seule molécule de tartrate de méthyle. Au cours de ces travaux, les conditions de la réaction de trifluorométhylation nucléophile avec le CF_3TMS (amorceur, solvant) ont été optimisées.

L'un des problèmes de cette séquence résulte de la forte stabilité de la fonction cétal en milieu acide. La déprotection du diol nécessite en effet une méthylation préalable de l'hydroxyle du trifluorométhylcarbinol. Celle-ci s'accompagne d'une réaction de méthylation du carbonyle sous forme d'éther d'énol, incompatible avec les substrats aliphatiques. Ce dernier permet alors une déprotection aisée en milieu acide du groupement isopropylidène.

L'autre limite réside dans l'utilisation d'amides de Weinreb, dont la préparation nécessite une activation par le triméthylaluminium, difficilement utilisable à l'échelle du multigramme.

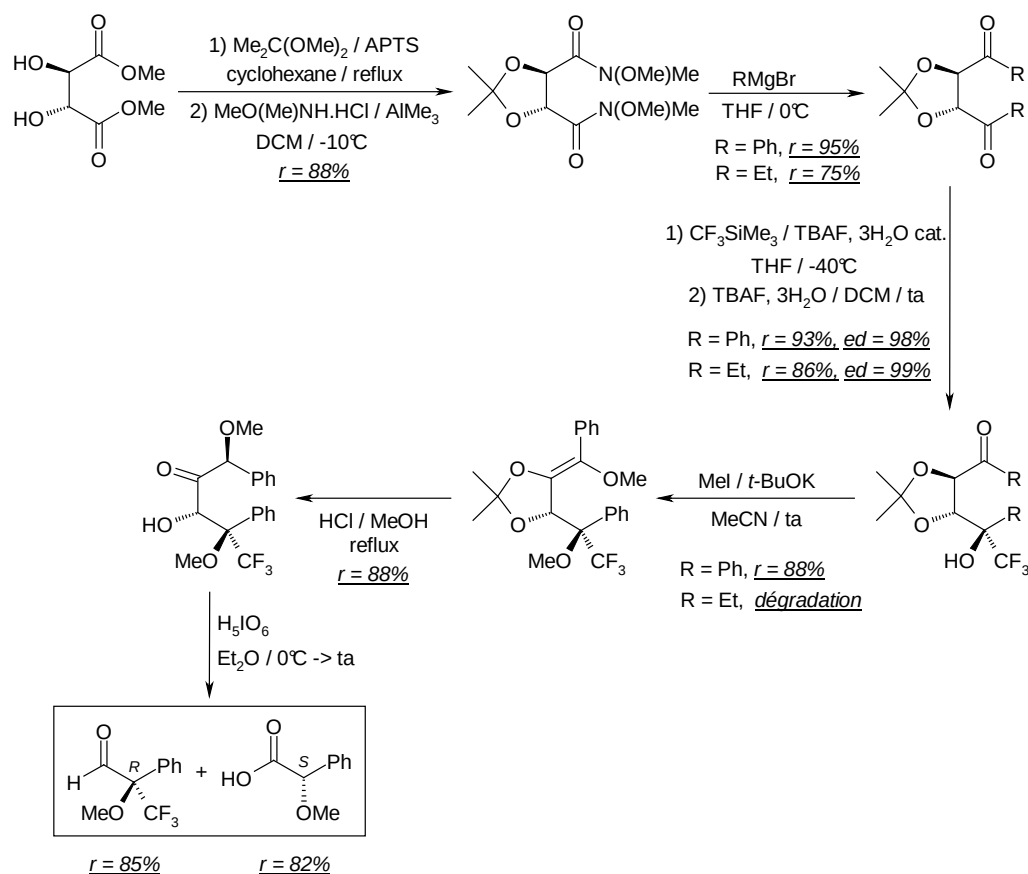


Schéma 45

L'un des objectifs de notre travail a consisté à rechercher une voie de synthèse plus générale, permettant d'accéder à des trifluorométhylcarbinols variés (aliphatiques et aromatiques). Pour cela, nous avons été amenés à optimiser les différentes étapes, notamment celles de trifluorométhylation et de déprotection de la fonction cétal.

- Un dérivé de type benzylidène, groupement protecteur plus labile que le groupement isopropylidène,¹⁴⁷ a été étudié pour contourner les difficultés rencontrées avec ce dernier.

- L'utilisation de céto-amides, moins susceptibles de s'énoliser au niveau de la fonction amide ont par ailleurs été étudiés comme alternative aux dicétones, d'autant que la fonction amide est a priori résistante à la réaction de trifluorométhylation nucléophile.⁸⁶

- Des céto-amides « modèles » ont été préparés à partir de diméthyl-tartrames,^{14a,148} dans le but d'optimiser la structure du substrat (structure de l'amide, type de groupement protecteur du diol) pour la préparation des aldéhydes α-trifluorométhylés.

2.3 Etude sur des substrats-modèles

Des céto-amides porteurs d'un groupement aromatique (phényle) et aliphatique (éthyle) ont été préparés, en faisant varier la nature de la fonction amide (amide de Weinreb ou diméthyl-amide) et la nature de la protection du diol (groupement isopropylidène ou benzylidène).

2.3.1 Préparation des diamides

Le schéma classique – protection du tartrate de méthyle **1** puis formation du diamide de Weinreb¹⁴⁹ – a d'abord été suivi pour préparer les amides. Les diesters protégés **2**¹⁵⁰ et **3**¹⁵¹ sont préparés comme décrit dans la littérature et isolés avec de très bons rendements (schéma 46).

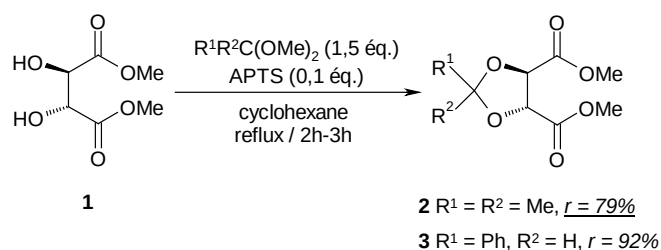


Schéma 46

¹⁴⁷ Greene, T.W., Wuts, P.G.M. *Protective groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, **1999**, p.217-224.

¹⁴⁸ Prasad, K.R., Gholap, S.L. *Synlett* **2005**, 14, 2260-2262.

¹⁴⁹ (a) Basha, A., Lipton, M., Weinreb, S.M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 48, 4171-4174. (b) Nugiel, D.A., Jacobs, K., Worley, T., Patel, M., Kaltenbach III, R.F., Meyer, D.T., Jadhav, P.K., De Lucca, G.V., Smyser, T.E., Klabe, R.M., Bacheler, L.T., Rayner, M.M., Seitz, S.P. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2156-2169.

¹⁵⁰ (a) Carmack, M., Kelley, C.J. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2171-2173. (b) Musich, J.A., Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4865-4872. (c) Mash, E.A., Nelson, K.A., Van Deusen, S., Hemperly, S.B. *Org. Synth.* **1990**, 68, 92-103.

¹⁵¹ (a) Wenger, R.M. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 2308-2321. (b) Hobley, G., Stuttle, K., Wills, M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 4739-4748.

- Dans le cas du diester protégé par un groupement isopropylidène **2**, le tartramide de Weinreb **4**^{149b} correspondant est isolé sans purification avec un excellent rendement de 97% (tableau 4, entrée 1).

- En revanche, la formation du tartramide de Weinreb **5** protégé par un groupement benzylidène dans les mêmes conditions s'est avérée problématique. Il semble d'une part que la réaction avec le dérivé « benzylidène » conduise à une faible conversion, et, d'autre part, que le traitement en milieu acide du mélange réactionnel soit incompatible avec la présence du groupement benzylidène acidolabile. De ce fait, d'autres conditions expérimentales – température et durée de la réaction et de l'hydrolyse, concentration en acide, etc... – ont été testées, sans obtenir de meilleurs résultats. En outre, en l'absence de l'amine de Weinreb, on observe la dégradation du substrat **3** en présence de triméthylaluminium, ce qui peut expliquer les problèmes rencontrés avec cette méthode.

D'autres méthodes connues pour préparer des dérivés d'amide de Weinreb ont été utilisées, mais n'ont pas permis d'isoler le composé désiré. Les amines (Et₃N, pyridine)¹⁵² n'étant pas suffisamment basiques pour activer l'amine de Weinreb, aucune réaction n'est observée, tandis que l'utilisation d'un organomagnésien encombré – le chlorure d'isopropylmagnésium¹⁵³ – ou d'un alcoolate (*t*-BuOK) ont conduit à un mélange complexe.

La trans-cétalisation du tartramide protégé par un groupement isopropylidène au moyen du diméthylacétal du benzaldéhyde conduit au produit attendu, mais avec un rendement médiocre (34%) à cause d'une faible conversion (schéma 47). Cette réaction étant de plus peu reproductible et peu intéressante sur le plan préparatif (rendement faible et augmentation du nombre d'étapes), elle a été abandonnée.

- Le traitement des tartrates de méthyle protégés **2** et **3** avec un excès de diméthylamine conduit en revanche aux diméthyl-tartramides **6**¹⁵⁴ et **7**¹⁵⁵ avec d'excellents rendements (respectivement 93 et 96%) (entrées 3-4). Cette dernière méthode présente l'avantage d'éviter l'utilisation du triméthylaluminium, difficile à exploiter sur grosse échelle. Par ailleurs, l'amine de Weinreb est coûteuse et l'utilisation de diméthylamine est de ce fait plus intéressante d'un point de vue économique.

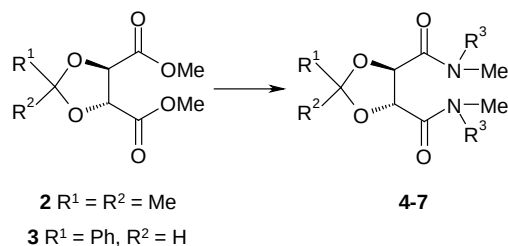
¹⁵² Jacobi, P.A., Blum, C.A., DeSimone, R.W., Udodong, U.E.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5384-5392.

¹⁵³ (a) Williams, J.M., Jobson, R.B., Yasuda, N., Marchesini, G., Dolling, U.-H., Grabowski, E.J.J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461-5464. (b) Miller, A.K., Banghart, M.R., Beaudry, C.M., Suh, J.M., Trauner, D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8919-8930.

¹⁵⁴ Seebach, D., Kalinowski, H.-O., Bastani, B., Crass, G., Daum, H., Dorr, H., DuPreez, N.P., Ehrig, V., Langer, W., Nüssler, C., Oei, H.-A., Schmidt, M. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 301-325.

¹⁵⁵ (a) Aube, J., Heppert, J.A., Milligan, M.L., Smith, M.J., Zenk, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3563-3570. (b) Kondo, Y., Green, J.R., Ho, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6182-6189.

Tableau 4



Entrée	Substrat	R ¹	R ²	Conditions (éq.)	R ³	Produit	Rendement
1	2	Me	Me	MeO(Me)NH.HCl (2,5) AlMe ₃ (2,5) DCM / -10°C	OMe	4	97%
2	3	Ph	H			5	Dégradation
3	2	Me	Me	Me ₂ NH (excès) MeOH / 0°C → ta	Me	6	93%
4	3	Ph	H			7	96%

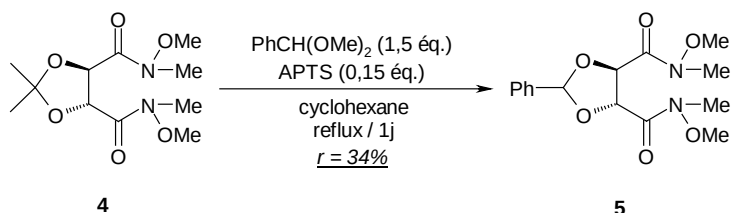


Schéma 47

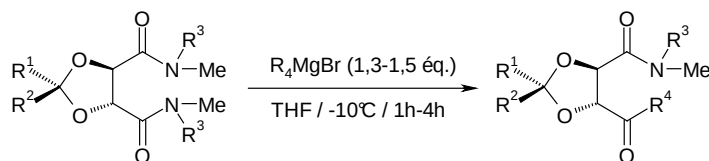
2.3.2 Transformation des diamides en céto-amides

Les conditions classiques de préparation de céto-amides (réaction de mono-condensation magnésienne) ont été appliquées aux tartramides **4**, **6** et **7**.¹⁵⁶ Les céto-amides « modèles » phényle et éthyle **8-11** et **13** sont ainsi respectivement obtenues avec de bons voire de très bons rendements (68-95%) (tableau 5, entrées 1-4 et 6). Seul le céto-amide **12** est obtenu avec un rendement plus faible (vraisemblablement du fait de son instabilité sur gel de silice, et ce, malgré la neutralisation préalable de la silice par la triéthylamine) (entrée 5).

Ceci est en accord avec les résultats de la littérature : Prasad a en effet montré que le tartramide de Weinreb est un substrat de choix pour la préparation de céto-amides aliphatiques, tandis que le *N,N*-diméthyl-tartramide est un substrat de choix pour les céto-amides aromatiques.^{156c}

¹⁵⁶ Pour l'utilisation des amides de Weinreb pour préparer des céto-amides ou des dicétones, voir : (a) Sibi, M.P., Sharma, R., Paulson, K.L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1941-1944. (b) McNulty, J., Grunner, V., Mao, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5609-5612. (c) Prasad, K.R., Chandrakumar, A. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1798-1805.

Tableau 5



Entrée	Diamide	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Céto-amide	Rendement (%)
1	4	Me	Me	OMe	Ph	8 ^{156b}	80%
2	6	Me	Me	Me		9 ^{156c}	96% ^a
3	7	Ph	H	Me		10	95% ^{a,b}
4	4	Me	Me	OMe	Et	11 ^{156c}	68%
5	6	Me	Me	Me		12	52% ^c
6	7	Ph	H	Me		13	94% ^{a,b}

(a) Pas de purification nécessaire. (b) Un seul diastéréoisomère obtenu. (c) 10% de la dicétone **14**¹⁵⁷ ont été isolés.

Dans le cas des céto-amides **10** et **13**, la présence du groupement benzylidène introduit un nouveau centre stéréogénique, qui pourrait conduire à la formation de deux diastéréoisomères lors de la réaction de condensation magnésienne. Pourtant, l'addition des bromures de phényl- ou d'éthylmagnésium sur le diamide **7** ne conduit qu'à un seul diastéréoisomère dont la structure a été déterminée par NOE (figure 17).

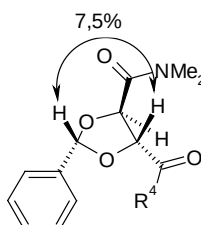


Figure 17

2.3.3 Optimisation des conditions de la réaction de trifluorométhylation nucléophile

Nous avons ensuite étudié l'influence des conditions réactionnelles de la réaction de trifluorométhylation nucléophile des céto-amides **8-10** avec le trifluorométhyl(triméthyl)silane.¹⁵⁸ Nous nous sommes intéressés en particulier aux facteurs influençant la diastéréosélectivité de cette réaction (structure du céto-amide, amorceur, solvant et température) (tableau 6).

¹⁵⁷ Prasad, K.R., Chandrakumar, A. *Synthesis* **2006**, 2159-2166.

¹⁵⁸ Pour simplifier l'étude, l'étude n'a été effectuée que sur les substrats « modèles » **8-10**. Les céto-amides **11-13** seront utilisés dans la suite de l'étude, après le choix des conditions de la réaction de trifluorométhylation nucléophile.

Quelles que soient les conditions utilisées, les céto-amides **8-10** sont ainsi convertis sélectivement en α -trifluorométhyl-carbinol silylé **15-17** (conversion >90%) en moins de deux heures par activation du CF_3TMS par une quantité catalytique d'amorceur. Comme l'ont montré les travaux de Shreeve,⁸⁶ aucune trace du produit d'addition du groupement trifluorométhyle sur la fonction amide n'a été observée.

- L'utilisation de fluorures possédant des contre-ions de type ammonium quaternaire, comme le TBAF, $3\text{H}_2\text{O}$, les réactifs de Gingras et de DeShong, et le TMAF,¹⁵⁹ dans le THF conduit à de très bonnes diastéréosélectivités avec les trois substrats modèles (rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ^{19}F sur le brut réactionnel ; pour la stéréochimie du diastéréoisomère majoritaire, voir 2.3.9) (entrées 1-10). Les rendements après purification sont comparables pour les différents systèmes d'amorçage (entre 60 et 80%), à l'exception de la réaction du céto-amide **10** en présence du réactif de Gingras (47%, entrée 8) et du céto-amide **9** avec le réactif de DeShong. Dans ce dernier cas, 40% du produit de désilylation sont isolés (entrée 5).

La sélectivité médiocre observée avec le fluorure de césium dans le THF (entrées 11-14) a été substantiellement améliorée par l'emploi de DMF à la place du THF (rapport diastéréoisomérique de 91/9 au lieu de 66/34) (entrée 15). La température ne modifie pas la sélectivité (entrées 12 et 14). Dans le cas du fluorure de potassium dans le THF, seule une quantité stoechiométrique (ajouts répétés) de l'amorceur conduisent finalement à une conversion totale pour une sélectivité comparable à celle observée avec le CsF (entrée 16). En revanche, le même amorceur dans le DMF conduit à une excellente sélectivité, et ce, même en quantité catalytique (entrée 17). Les rendements observés avec les amorceurs fluorés possédant des contre-ions métalliques sont moyens (de l'ordre de 50%).

Toutefois, avec tous les amorceurs fluorés testés, des problèmes de reproductibilité ont été observés – nécessité de rajouter de l'amorceur pour obtenir de bonnes conversions, formation intempestive du produit désilylé –.

- Cette difficulté nous a amenés à étudier l'utilisation d'amorceurs oxygénés dans un solvant polaire aprotique comme le DMF.⁷⁷ Le carbonate de potassium, l'acétate de potassium, l'hydrogénophosphate de potassium et le *tert*-butylate de potassium ont ainsi été testés (entrées 18-24). Dans ce cas, aucune conversion n'a lieu à basse température. Les réactions sont donc effectuées à température ambiante. Tous ces amorceurs conduisent à d'excellentes diastéréosélectivités, quel que soit le substrat modèle. Les rendements obtenus sont bons (60-80%), voire excellents dans le cas du céto-amide **8** (90%) (entrée 18).

Dans le THF, le contre-ion semble être l'un des paramètres essentiels : la sélectivité est d'autant plus élevée que le contre-ion est volumineux¹⁶⁰ et peu lié au fluor – $\text{Bu}_4\text{N}^+ > \text{Me}_4\text{N}^+ > \text{Cs}^+$ – ; des

¹⁵⁹ Pour sécher le TMAF, $4 \text{H}_2\text{O}$, voir : Christe, K.O., Wilson, W.W., Wilson, R.D., Bau, R., Feng, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7619-7625.

¹⁶⁰ Ooi, T., Maruoka, K. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 526-533.

contre-ions trop liés rendent l'amorçage difficile – K^+ –. De fait, lorsqu'un solvant plus dissociant, le DMF, est utilisé avec le fluorure de potassium, la réaction a lieu et conduit à une excellente sélectivité.

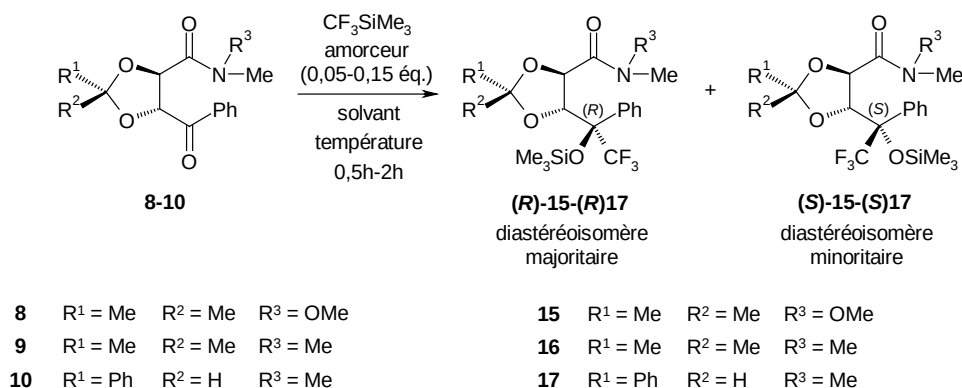
De même, la dissociation et la solvation des contre-ions par le DMF permettent d'expliquer l'augmentation générale des sélectivités observée avec ce solvant. Ce sont donc ces deux paramètres – solvation du contre-ion et dissociation de la paire d'ions – qui semblent déterminants dans le contrôle de la diastéréosélectivité.

C'est finalement le système K_2CO_3 / DMF qui a été retenu pour la suite de l'étude, du fait de ses résultats.

- On constate en outre que le groupement protecteur du diol et la fonction amide portée par la deuxième partie de la molécule influent tous deux sur la sélectivité : Les dérivés possédant une fonction amide de Weinreb (entrées 1, 4, 6, 9, 20, 23 et 25) conduisent à une sélectivité légèrement supérieure à ceux possédant une fonction diméthylamide (entrées 2, 5, 7, 10, 21, 24 et 26). De même, les dérivés porteurs d'un groupement isopropylidène conduisent à des excès diastéréoisomériques supérieurs à leurs analogues possédant un groupement benzylidène (entrées 2-3, 7-8, 21-22), sauf avec le fluorure de césium dans le THF (entrées 13-15).

Le diastéréoisomère *R* est le produit majoritaire, quelles que soient les conditions réactionnelles (la détermination de la stéréochimie du carbone asymétrique formé est détaillée plus loin, cf. 2.5.3). La stéréosélectivité de la réaction de trifluorométhylation nucléophile peut être expliquée en considérant un état de transition non-chélaté de type Felkin-Anh,^{16,117} dans lequel l'addition de l'équivalent de l'anion trifluorométhylure a lieu préférentiellement sur la face *si* la moins encombrée de la cétone prochirale (schéma 48). On peut supposer que le groupement méthoxyle de l'amide de Weinreb permet une différenciation légèrement meilleure des deux faces, peut-être par coordination de l'oxygène sur l'intermédiaire réactionnel pentavalent du silicium. Le groupement benzylidène conduit à une moins bonne diastéréosélectivité que celle obtenue avec le groupement isopropylidène, mais l'origine de ce résultat semble moins évidente.

Tableau 6



Entrée	Céto-amide	Amorceur	Solvant	T (°C)	rd (R/S) ^a	Produit majoritaire	
							Rendement isolé (%) ^b
1	8	<i>n</i> Bu ₄ NF, 3H ₂ O	THF	-20°C	95 / 5	(R)-15	75%
2	9				92 / 8	(R)-16	79%
3	10				85 / 15	(R)-17	67% (17%)
4	8	<i>n</i> Bu ₄ NPh ₃ SiF ₂	THF	0°C	95 / 5	(R)-15	67%
5	9				91 / 9	(R)-16	30% ^c
6	8	<i>n</i> Bu ₄ NPh ₃ SnF ₂	THF	0°C	94 / 6	(R)-15	66%
7	9				91 / 9	(R)-16	73%
8	10				88 / 12	(R)-17	47%
9	8	Me ₄ NF	THF	-20°C	92 / 8	(R)-15	59%
10	9				90 / 10	(R)-16	70%
11	8	CsF	THF	-20°C	68 / 32	(R)-15	53% (26%)
12	9				66 / 34	(R)-16	50%
13	10				79 / 21	(R)-17	71% (18%)
14	9		DMF	ta	68 / 32	(R)-16	47%
15	9				91 / 9	(R)-16	66%
16	9	KF (1,5 éq.)	THF	-20°C	66 / 34	(R)-16	51%
17	9	KF	DMF	ta	92 / 8	(R)-16	53%
18	8	K ₂ CO ₃	DMF	ta	94 / 6	(R)-15	90%
19	9				93 / 7	(R)-16	78%
20	10				87 / 13	(R)-17	68%
21	8	K ₂ HPO ₄	DMF	ta	94 / 6	(R)-15	75%
22	9				93 / 7	(R)-16	65%
23	9	AcONa	DMF	ta	93 / 7	(R)-16	77%
24	9	<i>t</i> -BuOK	DMF	ta	91 / 9	(R)-16	62%

(a) Rapport diastéréoisomérique, déterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel avant purification. (b) la valeur entre parenthèses indique le rendement en diastéréoisomère minoritaire silylé isolé. (c) 40% du diastéréoisomère majoritaire désilylé ont également été isolés.

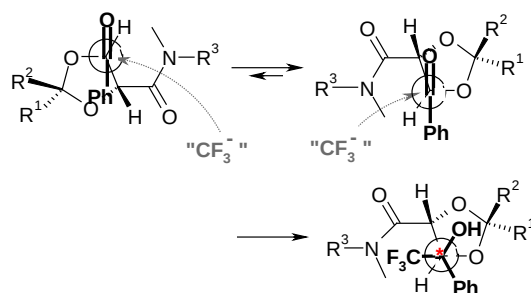


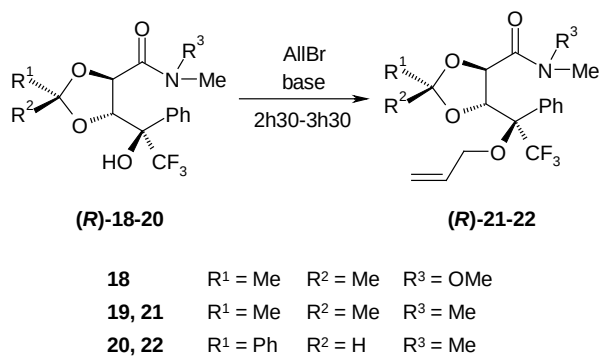
Schéma 48

2.3.4 Protection du trifluorométhylcarbinol sous forme d'éther

Les deux étapes suivantes de la synthèse sont la déprotection de l'éther silylé, suivie de la protection de l'alcool.

La protection des trifluorométhylcarbinols **(R)-18-20** (obtenus par désilylation des éthers **(R)-15-17**) en éther allylique est réalisée en milieu basique (tableau 7).

Tableau 7



Entrée	Alcool	Conditions réactionnelles (ég.)	T (°C)	Ether	Rendement (%)
1	(R)-18	AllBr (3,5) / TBAI (0,1) / TBAHSO ₄ (0,1) NaOH aq. 40%	0°C → ta	-	- ^a
2	(R)-19	AllBr (2,6) / TBAI (0,1) / TBAHSO ₄ (0,1) NaOH aq. 40%	0°C → ta	(R)-21	86%
3	(R)-20	AllBr (3,5) / TBAI (0,1) / TBAHSO ₄ (0,1) NaOH aq. 40%	0°C → ta	(R)-22	85%
4	(R)-20	AllBr (3,1) / <i>t</i> -BuOK (2,2) / MeCN	ta	(R)-22	78%

(a) Mélange complexe.

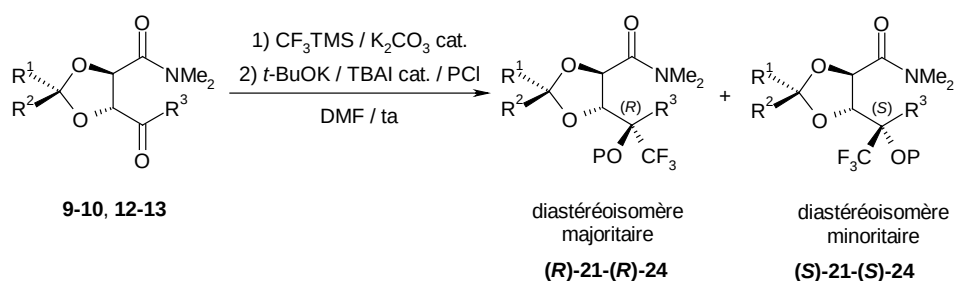
L'alcool **(R)-17** conduit par action de la soude aqueuse avec une catalyse par transfert de phase¹⁶¹ à la dégradation du substrat et à un mélange complexe (entrée 1). Les substrats possédant une fonction diméthylamide **(R)-18** et **(R)-19** conduisent en revanche dans ces conditions aux éthers attendus avec de très bons rendements (entrées 2-3). L'utilisation du *t*-BuOK dans un solvant polaire aprotique conduit également à un très bon rendement de 78% (entrée 4).

2.3.5 Réaction « one-pot » séquentielle : Trifluorométhylation nucléophile – O-alkylation

Les excellents résultats obtenus avec les amorceurs oxygénés dans le DMF lors de l'étape de trifluorométhylation nucléophile ainsi que la possibilité d'utiliser ce solvant pour les réactions d'alkylation nous ont conduits à effectuer les étapes de trifluorométhylation nucléophile du céto-amide, de désilylation de l'éther silylé et d'alkylation de l'alcool obtenu selon un procédé « one-pot ».

Dans un premier temps, les céto-amides **9-10**, **12-13** réagissent avec le CF₃TMS en présence d'une quantité catalytique de K₂CO₃ dans le DMF à température ambiante (comme décrit au paragraphe précédent), puis, lorsque la trifluorométhylation du céto-amide est complète, l'ajout de *t*-BuOK, et d'halogénure d'allyle ou de benzyle en présence d'une quantité catalytique d'iodure de tétrabutylammonium conduit aux éthers trifluorométhylés attendus **(R)-21-24** (tableau 8).

Tableau 8



Entrée	Céto-amide	R ¹	R ²	R ³	P	t	rd (R/S) ^{a,b}	Ether	Rendement (diastéréoisomère majoritaire isolé) (%) ^c
1	9	Me	Me	Ph	All	27h	93 / 7	(R)-21	73%
2	10	Ph	H			5h30	86 / 14	(R)-22	58%
3	12	Me	Me	Et	Bn	5h	82 / 18	(R)-23	67% ^d
4	13	Ph	H			5h	79 / 21	(R)-24	53%

(a) Rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel. (b) R et S se rapportent au nouveau centre stéréogénique formé. (c) purification par chromatographie sur gel de silice. (d) ~10% du diastéréoisomère minoritaire **(S)-23** ont été isolés.

¹⁶¹ Pour des réactions d'alkylation d'alcools α-trifluorométhylés dans ces conditions, voir : Boutevin, B., Youssef, B., Boileau, S., Garnault, A.M. *J. Fluorine Chem.* **1987**, 35, 399-410.

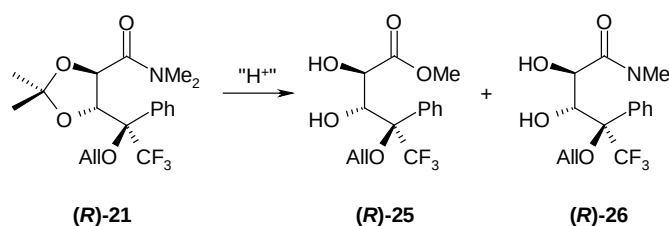
L'utilisation des conditions basiques n'est pas applicable aux dérivés **8** et **11**, porteurs d'une fonction amide de Weinreb (cf. § 2.3.4). Les céto-amides **9-10** et **12-13** conduisent par contre aux éthers allyliques **(R)-21-22** ou benzyliques **(R)-23-24** avec de bons rendements (entrées 1-2 et 3-4). En particulier, on constate que les rendements sont meilleurs avec les dérivés porteurs d'un groupement isopropylidène (73 et 67%) (entrées 1 et 3), et que les céto-amides porteurs d'un groupement aromatiques (entrées 1-2) conduisent à de meilleures sélectivités (93/7 et 86/14) que leurs analogues aliphatiques (82/18 et 79/21) (entrées 3-4).

L'utilisation de K₂CO₃ comme amorceur dans le DMF a donc permis de réaliser une avancée très intéressante, puisque, outre ses avantages sur le plan pratique – coût nettement inférieur aux amorceurs fluorés et hygroscopie moindre –, la trifluorométhylation de la cétone, la désilylation de l'alcool formé et la protection de ce dernier peuvent être effectuées en une seule étape.

2.3.6 Déprotection de la fonction cétal

L'éther **(R)-21** est ensuite soumis aux conditions de décétalisation utilisées avec les dérivés des dicétones (déprotection au reflux du méthanol acide).¹⁶ Dans ce cas, la réaction est très lente. Le produit majoritaire isolé **(R)-25** correspond au produit décétalisé et méthanolysé au niveau de la fonction amide et l'amide déprotégé attendu **(R)-26** est obtenu avec un rendement médiocre de 37%. La formation de l'ester **(R)-25** est évitée en utilisant un mélange acide trifluoroacétique / eau à 0°C.¹⁶² Le diol attendu **(R)-26** est alors obtenu en six heures avec un très bon rendement (tableau 9).

Tableau 9



Conditions réactionnelles	T (°C)	temps	(R)-25	(R)-26
HCl / MeOH 1 / 10	0°C → reflux	6j	~50%	~37%
TFA / H ₂ O 10 / 1	0°C	6h	/	85%

¹⁶² Pour la déprotection acide d'un dérivé de l'acide tartrique dans ces conditions, voir : Colobert, F., Obringer, M., Solladié, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1455-1467.

2.3.7 Coupure oxydante du diol

La dernière étape, la coupure oxydante du diol **(R)**-26 par l'acide périodique dans l'éther diéthylique¹⁶³ conduit finalement à l' α -allyloxy- α -trifluorométhyl-aldéhyde optiquement pur **(R)**-27 avec un excellent rendement, et ceci, sans purification. Aucune trace du produit de déallylation n'est observée par RMN ¹⁹F dans le brut réactionnel (schéma 49).

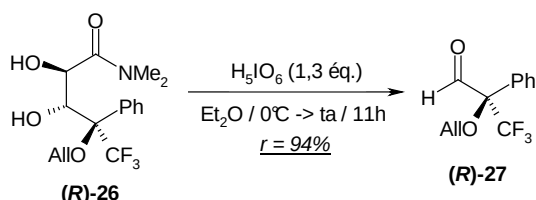


Schéma 49

2.3.8 Réaction « one-pot » : Décétalisation – Coupure oxydante

Les deux dernières étapes, « déprotection acide de la fonction cétal / coupure oxydante du diol qui en résulte », ont finalement été effectuées selon un procédé « one-pot ». Le traitement de l'éther **(R)**-21 par de l'acide périodique dans un mélange TFA / eau (10 / 1) conduit directement à l'aldéhyde **(R)**-27 avec un excellent rendement, et ceci, après un simple traitement. La réaction est propre et ce procédé « one-pot » accélère substantiellement la réaction (schéma 50).

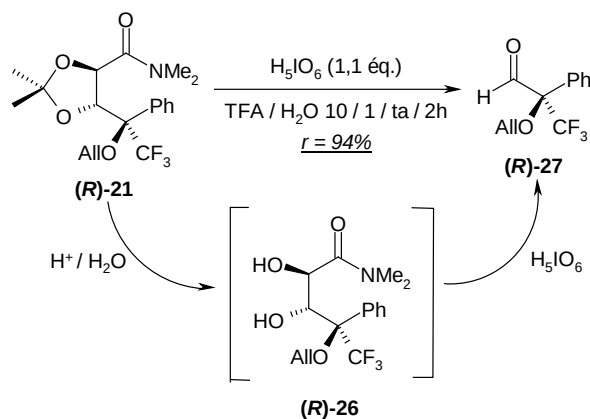


Schéma 50

Cette procédure a ensuite été appliquée aux substrats modèles **(R)**-21-**(R)**-24 (tableau 10). Comme lors du premier procédé « one-pot », les dérivés porteurs d'un groupement isopropylidène (entrées 1 et 3) conduisent à de meilleurs rendements que leurs analogues protégés par un benzylidène (entrées 2 et 4).

¹⁶³ Seo, J., Fain, H., Blanc, J.-B., Montgomery, J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6060-6065.

Tableau 10

H_5IO_6
 $\text{TFA} / \text{H}_2\text{O} (10 / 1)$
 $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{ta} / 1\text{h}30\text{-}3\text{h}30$

Entrée	Substrat	R ¹	R ²	R ³	P	Aldéhyde	Rendement (%)
1	(R)- 21	Me	Me	Ph	All	(R)- 27	94% ^a
2	(R)- 22	Ph	H			(R)- 27	73% ^b
3	(R)- 23	Me	Me	Et	Bn	(R)- 28	71% ^b
4	(R)- 24	Ph	H			(R)- 28	47% ^b

(a) Produit obtenu pur après un simple traitement. (b) Purifié par chromatographie sur gel de silice.

2.3.9 Détermination de la configuration du carbone asymétrique du trifluorométhylcarbinol

Afin de confirmer la configuration du nouveau centre asymétrique du diastéréoisomère majoritaire, l'aldéhyde (**R**)-**27** est transformé en diol connu (**R**)-**30**^{145,146a} (schéma 51). La déallylation de l'aldéhyde (**R**)-**27** dans des conditions douces (quantité catalytique de palladium (0) en présence de carbonate de potassium)¹⁶⁴ conduit à un mélange complexe. L'aldéhyde (**R**)-**27** est donc dans un premier temps réduit par le borohydrure de sodium pour conduire à l'alcool (**R**)-**29**, qui est ensuite déallylé dans les conditions précédentes¹⁶⁴ pour former le diol (**R**)-**30**, dont les caractéristiques correspondent à celles décrites dans la littérature.^{145,146a} La configuration *R* a également été attribuée au composé (**R**)-**28** par comparaison des spectres RMN ¹⁹F, le signal du groupement CF₃ des diastéréoisomères majoritaires apparaissant dans les zones de champ plus élevé pour chaque composé.

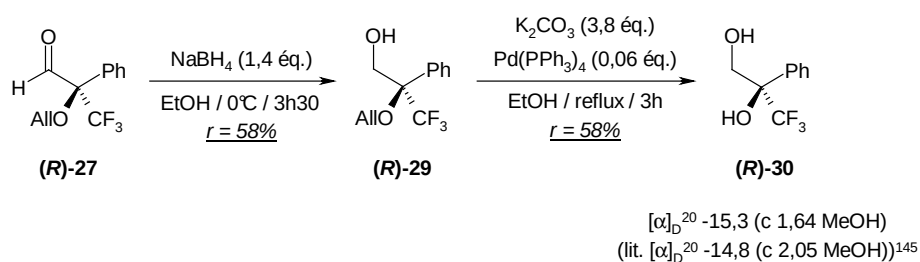


Schéma 51

¹⁶⁴ Vutukuri, D.R., Bharathi, P., Yu, Z., Rajasekaran, K., Tran, M.-H., Thayumanavan, S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1146-1149.

2.3.10 Conclusion

Malgré les très bons rendements obtenus dans les premières étapes – formation de l'ester **2**, de l'amide **7** et des céto-amides **10** et **13** –, les composés possédant un groupement benzylidène conduisent à des diastéréosélectivités et des rendements inférieurs dans les deux procédures « one-pot » de la synthèse. Par ailleurs, les dérivés possédant une fonction amide de Weinreb sont instables dans les conditions basiques de protection de l'alcool. Les dérivés porteurs d'un groupement isopropylidène et d'une fonction diméthylamide et les conditions réactionnelles optimisées précédemment ont donc été retenus pour la généralisation de la méthode.

2.4 Généralisation de la méthode

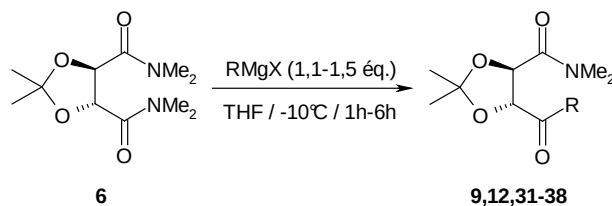
2.4.1 Préparation des céto-amides

Les céto-amides ont été préparés selon les conditions classiques (cf. § 2.3.2) (tableau 11). Les céto-amides aromatiques **9** et **33-34** et hétéro-aromatiques **35** sont obtenus avec de très bons rendements (75-96%) (entrées 1-6). Les composés **31** et **32**, possédant un substituant méthoxyle sur le cycle benzénique sont en revanche obtenus avec des rendements légèrement inférieurs (67%) car une quantité modérée de dicétone (respectivement 23% et 10%) est également formée (entrées 2 et 3). Ceci peut être dû à l'enrichissement électronique du cycle aromatique, qui augmente la nucléophilie du magnésien et favorise davantage la bis-condensation.

Les dérivés porteurs d'une chaîne aliphatique **12**, **36-38** ont été obtenus avec des rendements plus modérés (36-57%) (entrées 7-10). Là encore, dans certains cas, de la dicétone est formée en quantité variable, et ce, même lorsque le magnésien est introduit en quantité stoechiométrique. Il semble que ce soit essentiellement une instabilité des composés finaux lors de la purification sur silice qui soit la cause de ces rendements (cf. § 2.3.3).

La préparation de vinyl- ou d'allylcétones s'est avérée problématique à cause de la formation de nombreux produits au cours de la réaction comme décrit précédemment (entrées 11-12).^{156a} Ceux-ci peuvent résulter de réactions compétitives (isomérisation de la double liaison, polymérisation,...), qui se produisent même à basse température.

Tableau 11



Entr\u00e9e	Produit	RMgX (\u00e9q.)	R	Rendement
1	9	1,2	ph\u00e9nyle	96%
2	31 ^{156c}	1,1	<i>p</i> -m\u00e9thoxyph\u00e9nyle	67% ^a
3	32	1,1	<i>o</i> -m\u00e9thoxyph\u00e9nyle	67% ^b
4	33	1,1	<i>p</i> -fluoroph\u00e9nyle	75%
5	34	1,5	3,5-difluoroph\u00e9nyle	84%
6	35	1,2	thioph\u00e9n-2-yle	85%
7	12	1,1	\u00e9thyle	52% ^c
8	36	1,1	ph\u00e9n\u00e9thyle	57%
9	37	1,3	cyclopropyle	46%
10	38	1,2	<i>n</i> -pentyle	36% ^d
11	/	1,1	vinyle	- ^e
12	/	1,1	allyle	- ^e

(a) 23% de la dic\u00e9tone **39**¹⁵⁷ ont \u00e9t\u00e9 isol\u00e9s. (b) 10% de la dic\u00e9tone **40** ont \u00e9t\u00e9 isol\u00e9s. (c) 10% de la dic\u00e9tone **14** ont \u00e9t\u00e9 isol\u00e9s. (d) 7% de la dic\u00e9tone **41** ont \u00e9t\u00e9 isol\u00e9s. (e) brut r\u00e9actionnel contenant de nombreux produits.

2.4.2 Pr\u00e9paration des \u00e9thers trifluorom\u00e9thyl\u00e9s

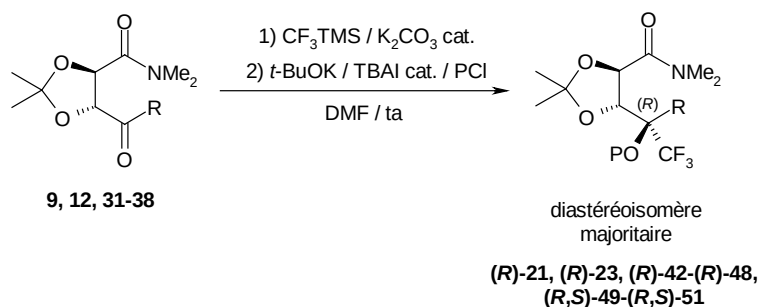
Les c\u00e9to-amides **9**, **12**, **31-38** ont ensuite \u00e9t\u00e9 soumis aux conditions « one-pot » « trifluorom\u00e9thylation nucl\u00e9ophile – alkylation de l'alcool » (tableau 12).

Les rendements obtenus sont en g\u00e9n\u00e9ral bons, et le diast\u00e9roisom\u00e8re majoritaire isol\u00e9 avec des rendements de 60 \u00e0 80%. Toutefois, les rendements obtenus avec les d\u00e9riv\u00e9s fluoroph\u00e9nyle (**R**)-**45** et (**R**)-**46** (entr\u00e9es 6 et 7) sont m\u00e9diocres. Les diast\u00e9roisom\u00e8res n'ont en effet pu \u00eatre s\u00e9par\u00e9s par chromatographie sur gel de silice et une partie du diast\u00e9roisom\u00e8re majoritaire est perdue lors de la recrystallisation, celle-ci \u00e9tant effectu\u00e9e sur des quantit\u00e9s r\u00e9duites.

Le diast\u00e9roisom\u00e8re minoritaire n'\u00e9tant en g\u00e9n\u00e9ral pr\u00e9sent qu'en faibles quantit\u00e9s, il n'a pas toujours \u00e9t\u00e9 isol\u00e9. La diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9 observ\u00e9e est sup\u00e9rieure \u00e0 89/11 pour les substrats porteurs de groupements aromatiques non substitu\u00e9s **9** (entr\u00e9e 1), substitu\u00e9s en para par un m\u00e9thoxy **31** ou un fluor **33** (entr\u00e9es 3 et 5) ou un groupement thi\u00e9nyle **35** (entr\u00e9e 7). En revanche, pour des groupements

aromatiques substitués en ortho par un méthoxyle **32** ou en méta par des fluors **34** ou les groupements aliphatiques **12** et **36-38** (entrées 4, 6, 8-12), la diastéréosélectivité est nettement plus faible (de 70/30 à 82/18). Dans le cas des éthers **49-51**, les deux diastéréoisomères n'ont pu être séparés par purification sur silice ou recristallisation (entrées 11-13).

Tableau 12



Entrée	Substrat	R	t	Produit ^a	P	rd (R/S) ^b	Rendement (produit isolé)	
							majoritaire (R)	minoritaire (S)
1	9	phényle	27h	(R)-21	All	93 / 7	73%	-
2	9	phényle	4h30	(R)-42	Bn	93 / 7	71%	-
3	31	<i>p</i> -méthoxyphényle	5h	(R)-43	All	94 / 6	72%	-
4	32	<i>o</i> -méthoxyphényle	7h	(R)-44	All	79 / 21	53%	14%
5	33	<i>p</i> -fluorophényle	6h	(R)-45	All	91 / 9	22% ^c	-
6	34	3,5-difluorophényle	8h	(R)-46	All	77 / 23	33% ^c	-
7	35	thiophén-2-yle	23h	(R)-47	All	89 / 11	72%	4%
8	12	éthyle	5h	(R)-23	Bn	82 / 18	67%	10%
9	12	éthyle	6h30	(R)-48	All	82 / 18	52%	-
10	36	phénéthyle	5h30	(R,S)-49	All	78 / 22	66% ^d	
11	37	cyclopropyle	16h	(R,S)-50	Bn	70 / 30 ^{e,f}	82% ^d	
12	38	<i>n</i> -pentyle	3h30	(R,S)-51	All	80 / 20	69% ^d	

(a) Diastéréoisomère majoritaire. (b) Rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel. (c) diastéréoisomères non séparables par chromatographie sur gel de silice ; purification par recristallisation. (d) Diastéréoisomères non séparés par chromatographie sur gel de silice ou recristallisation. (e) déterminé par RMN ¹H sur le brut réactionnel. (f) rd : 70 / 30 (R/S) ou (S/R)

Comme décrit précédemment (cf. § 2.3.9), la stéréochimie du nouveau centre asymétrique a été déterminée par corrélation des déplacements chimiques en RMN ¹⁹F des groupements trifluorométhyle des produits dans le brut réactionnel avant purification. Seul le rendement et la stéréochimie de l'isomère majoritaire du composé porteur du groupement cyclopropyle **(R,S)-50** n'a pu être déterminée par cette méthode, les signaux des CF₃ des deux diastéréoisomères étant trop proches pour

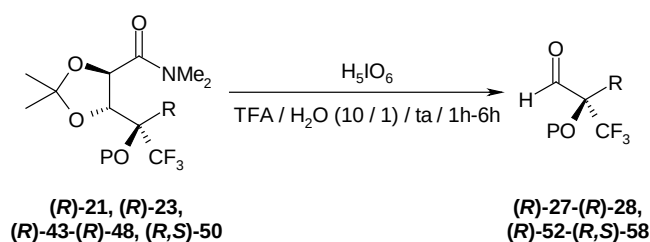
permettre une attribution sans ambiguïté. Le rapport diastéréoisomérique a de ce fait été déterminé par RMN ^1H sur le brut réactionnel. Ceci ne nous a toutefois pas permis de lever l'ambiguïté, quant à la stéréochimie du nouveau carbone asymétrique du produit majoritaire.

2.4.3 Préparation des aldéhydes trifluorométhylés

Le second procédé « one-pot » d'hydrolyse acide de la fonction cétal des composés trifluorométhylés **(R)-21**, **(R)-23**, **(R)-43-(R)-48** et **(R,S)-50** suivi *in situ* par la coupure oxydante des diols intermédiaires conduit aux aldéhydes correspondants **(R)-27**, **(R)-28**, **(R)-52-(R,S)-58** (cf. § 2.3.8 et tableau 13).

Dans l'ensemble, les rendements obtenus sont excellents lorsque le produit ne nécessite aucune purification (entrées 1, 4 et 8). Ils sont en revanche plus faibles lorsque les produits sont purifiés sur gel de silice (entrées 2-3, 5-7 et 9).

Tableau 13



Entrée	Substrat	R	P	Aldéhyde	Rendement
1	(R)-21	phényle	All	(R)-27	94% ^a
2	(R)-43	<i>p</i> -méthoxyphényle		(R)-52	49%
3	(R)-44	<i>o</i> -méthoxyphényle		(R)-53	43%
4	(R)-45	<i>p</i> -fluorophényle		(R)-54	93% ^a
5	(R)-46	3,5-difluorophényle		(R)-55	45%
6	(R)-47	thiophén-2-yle		(R)-56	73%
7	(R)-48	éthyle	All	(R)-57	(~88%) ^b
8	(R)-23	éthyle	Bn	(R)-28	71%
9	(R,S)-50	cyclopropyle		(R,S)-58	50%

(a) Obtenu pur après simple traitement. (b) Non purifié. 68% du produit dans le brut réactionnel (proportion déterminée par RMN ^{19}F).

2.4.4 Cas du trifluorométhylcarbinol (**(R,S)**-49) : Formation de dérivés tétrahydronaphtaléniques

Lorsque le mélange de diastéréoisomères **(R,S)**-49 (mélange 78/22 des deux diastéréoisomères) a été soumis aux conditions ci-dessus, l'aldéhyde attendu n'a pas été obtenu : la réaction conduit directement aux 1,2,3,4-tétrahydronaphtalènes substitués **59**. Les couples d'énantiomères *cis* et *trans* ont été séparés et isolés avec un bon rendement global d'environ 76% (respectivement 31% et ~45%). Les composés **59** proviennent d'une réaction de Friedel-Crafts acido-catalysée, consécutive à la formation de l'aldéhyde **60** (schéma 52). Ce type de composés est décrit comme intermédiaires de synthèse d'anti-inflammatoires. Ils sont préparés sous forme racémique selon une procédure comparable à partir de l'aldéhyde correspondant.¹⁶⁵

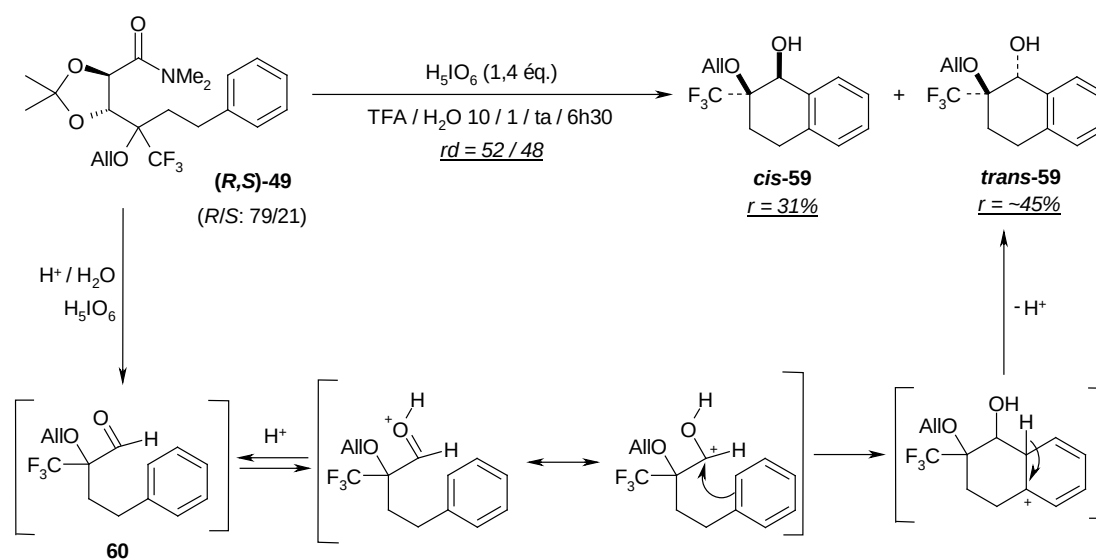


Schéma 52

La stéréochimie relative des centres asymétriques a été déterminée sans ambiguïté par observation d'un effet Overhauser nucléaire entre CHOH et OCH_2 sur un seul des deux diastéréoisomères, permettant d'identifier celui où les groupements OH et CF_3 sont en position relative *cis* (figure 18).

¹⁶⁵ (a) Rehwinkel, H., Bäurle, S., Berger, M., Schmees, N., Schäcke, H., Krolikiewicz, K., Mengel, A., Nguyen, D., Jaroch, S., Skuballa, W. Patent WO 2005/034969 A1 2005. (b) Bäurle, S., Schäcke, H., Berger, M., Mengel, A., Patent WO 2006/108714 A2 2006. (c) Huwe, C., Skuballa, W., Nguyen, D., Schäcke, H. Patent WO 2006/108712 A1 2006.

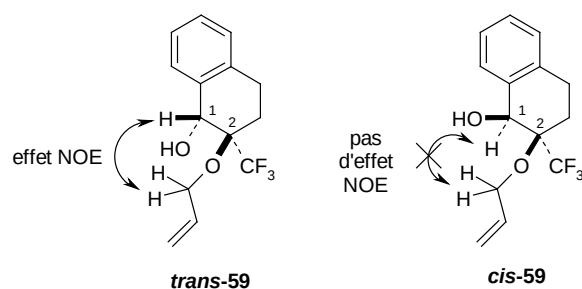


Figure 18

2.5 Conclusion

Nous avons mis au point une nouvelle voie de synthèse d'aldéhydes α -alkoxylés α -trifluorométhylés optiquement purs à partir de céto-amides dérivés de l'acide tartrique.

Notre étude a d'abord porté sur l'optimisation de la structure du céto-amide : Les dérivés porteurs d'un groupement isopropylidène et d'une fonction diméthylamide ont été retenus, par rapport aux céto-amides possédant une fonction amide de Weinreb ou un groupement benzylidène.

Les céto-amides choisis présentent en effet de nombreux avantages :

- des conditions réactionnelles qui évitent l'utilisation de triméthylaluminium, nocif pour l'environnement et difficile d'emploi sur grosse échelle.
- l'utilisation de la diméthylamine à la place de l'amine de Weinreb plus coûteuse.
- l'emploi de réactifs peu coûteux, comme le carbonate de potassium, le *tert*-butylate de potassium ou les chlorures d'allyle et de benzyle.
- une bonne compatibilité avec l'étape de protection de l'alcool en milieu basique, et ce, contrairement aux dérivés porteurs d'une fonction amide de Weinreb.
- une meilleure diastéréosélectivité et de meilleurs rendements pour les deux procédures « one-pot » que les dérivés porteur d'un groupement benzylidène.
- l'application à des dérivés aussi bien aromatiques qu'aliphatiques et hétéro-aromatique.

La voie de synthèse retenue pour la préparation d'aldéhydes α -trifluorométhylés α -alkoxylés énantipurs comprend 5 étapes dont 2 étapes « one-pot » et seulement 3 purifications. Les rendements et les sélectivités sont variables.

Cette méthodologie a pu être appliquée sur une échelle d'une centaine de grammes de tartrate de méthyle, sans nécessiter de purification par chromatographie pour conduire à une vingtaine de grammes de l'aldéhyde énantipur **(R)**-27.

La présence d'une fonction amide résiduelle sur le trifluorométhylcarbinol intermédiaire permet en outre d'effectuer d'autres transformations diastéréosélectives sur ces synthons avant la coupure de

la fonction cétal. Ce point fera l'objet du chapitre 3. Enfin, ces aldéhydes ont servi de précurseurs pour la synthèse de *N*-hétérocycles trifluorométhylés (chapitre 4).

CHAPITRE III

Transformation de la fonction amide

Comme nous l'avons vu dans le chapitre bibliographique, il est possible de préparer deux synthons énantiopurs à partir de l'acide tartrique (cf. § 1.1.2.3). Prasad et son équipe ont par exemple décrit la préparation de deux aldéhydes identiques, porteurs d'une fonction alcool secondaire^{14a,15} ou alcool tertiaire^{14b} en α . Les travaux réalisés au laboratoire ont au contraire montré la possibilité de préparer deux composés différents (un aldéhyde α -méthoxylé α -trifluorométhylé et un acide α -méthoxylé non fluoré) (cf. § 2.2).¹⁶

Par rapport aux dicétones initialement étudiées au laboratoire, la méthode exposée au chapitre 2 présente des avantages, mais elle présente aussi l'inconvénient de n'exploiter qu'une partie de la molécule initiale d'acide tartrique. Nous avons donc exploré les possibilités de transformation fonctionnelle de la fonction amide résiduelle du trifluorométhylcarbinol intermédiaire. Nous avons envisagé de la convertir en une fonction carbonyle, susceptible d'être soumise à des additions diastéréosélectives. Ces transformations pourraient finalement mener à deux α -hydroxy-aldéhydes énantiopurs différents ou identiques (schéma 53).

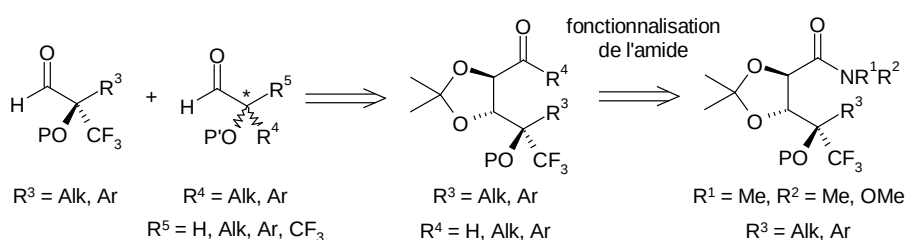


Schéma 53

3.1 Conversion des amides en cétones et en aldéhydes

3.1.1 Conversion des amides en cétone

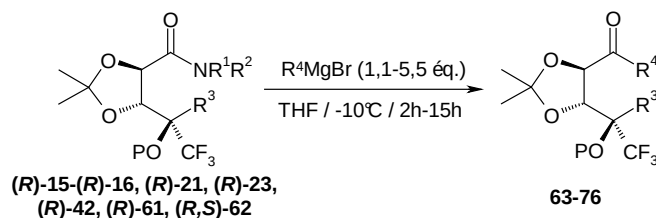
La fonction amide des dérivés **(R)-15-(R)-16**, **(R)-21**, **(R)-23**, **(R)-42**, **(R)-61**¹⁶⁶ et **(R,S)-62**,¹⁶⁶ a été convertie en fonction cétone par une réaction de condensation magnésienne (tableau 14).

Les résultats sont variables selon les protections de la fonction alcool et les groupements R^4 introduits. Dans le cas des dérivés protégés par un groupement TMS, d'excellents rendements sont obtenus (87-98%), mais les réactions ne sont pas très reproductibles, du fait de désilylations partielles (entrées 1-6). Les rendements sont moins réguliers avec les magnésiens aliphatiques (44-61%) (entrées 7-8, 10-11 et 14), sauf dans le cas du groupement éthyle (entrées 2 et 9). En revanche, les magnésiens

¹⁶⁶ Pour la préparation des dérivés trifluorométhylés **(R)-61** et **(R,S)-62** voir partie expérimentale.

aromatiques conduisent le plus souvent à de très bons rendements (73-97%) (entrées 1, 3-6, 12-13, 15).

Tableau 14



Entrée	Substrat	NR ¹ R ²	P	R ³	R ⁴ MgX (éq.)	Produit	Rendement
1	(R)-15	N(OMe)Me	SiMe ₃	Ph	EtMgBr (3,3)	63	98%
2					<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ MgBr (1,5)	64	88% ^a
3	(R)-61			<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	PhMgBr (3,0)	65	87% ^b
4	(R,S)-62 (82/18)			Et	PhMgBr (2,0)	66	89% ^c
5	(R)-16	NMe ₂	SiMe ₃	Ph	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ MgBr (1,5)	63	97%
6					PhMgBr (3,1)	67	92%
7	(R)-42	NMe ₂	Bn	Ph	MeMgBr (5,5)	68	55% ^d
8	(R)-21		All		MeMgBr (1,5)	69	54%
9					EtMgBr (1,5)	70	80%
10					<i>i</i> PrMgCl (3,0)	71	~44% ^e
11					<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ MgBr (1,6)	72	49%
12					PhMgBr (1,5)	73	85%
13					<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ MgBr (4,6)	74	85%
14	(R)-23	NMe ₂	Bn	Et	PhMgBr (1,8)	75	73%
15					MeMgBr (1,1)	76	61%

(a) dont 32% d'alcool libre (P=H) **77** isolés. (b) dont 26% d'alcool libre (P=H) **78** isolés. (c) mélange 77/23 des deux diastéréoisomères. (d) 28% d'alcool de bis-addition **79** ont été isolés. (e) rendement corrigé ; pureté : 89%, d'après la RMN ¹⁹F.

Enfin, comme observé au chapitre 2 (cf. § 2.4.1) et par d'autres groupes,^{156a} les réactions avec un organomagnésien allylique conduit à la formation d'un mélange de produits, contenant notamment un produit d'isomérisation (schéma 54).

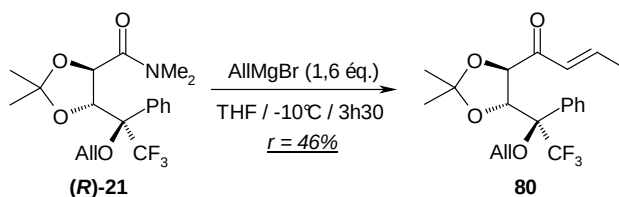
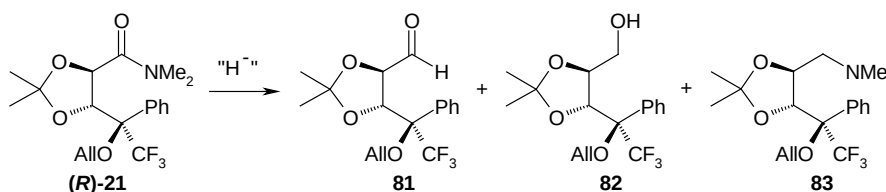


Schéma 54

3.1.2 Conversion de l'amide **(R)-21** en aldéhyde

Nous avons également tenté une réduction directe de la fonction amide en aldéhyde. Toutefois, malgré l'utilisation de différents donneurs d'hydrures,¹⁶⁷ l'amide **(R)-21** n'a pu être réduit en aldéhyde avec une sélectivité satisfaisante (tableau 15). L'emploi d'aluminohydrure de lithium (entrées 1-2) ou de diisobutylaluminohydruure (entrées 3-4) ne permettent pas de contrôler la réduction tandis que l'amide **(R)-21** est inerte en présence de Red-Al (bis-(méthoxyéthoxy)aluminohydruure de sodium) (entrée 5).

Tableau 15



Entrée	Conditions réactionnelles	t	Pourcentages dans le brut réactionnel (RMN ¹⁹ F) ^a			
			(R)-21	81^b	82^c	83^c
1	LiAlH ₄ (1,5 éq.) / THF / -78°C	3h	44	14	42	0
2	LiAlH ₄ (1,5 éq.) / THF / ta	4h30	0	6	47 (42) ^d	0
3	DIBAL-H (1,1 éq.) / THF / -30°C → ta	5h	88	5	0	6
4	DIBAL-H (1,1 éq.) / THF / ta	4h	40	7	0	40
5	Red-Al (0,7 + 1,2 éq.) / Toluène / -25°C → ta	48	100	0	0	0

(a) avant purification. (b) Produit observé par RMN ¹H dans le brut réactionnel. (H aldéhydique à 9,70 ppm en RMN ¹H, CF₃ à -70,85 ppm en RMN ¹⁹F ; corrélation entre l'intégration de ce pic en RMN ¹H et les pourcentages observés en RMN ¹⁹F) (c) Produits isolés par chromatographie sur gel de silice, puis identifiés par RMN (¹⁹F, ¹H, ¹³C). (d) Rendement en produit isolé.

¹⁶⁷ Larock, R.C. *Comprehensive Organic Transformations, Second Edition*, Wiley-VCH, Weinheim, 1999, 1269-1271.

3.2 Conversion des cétones en alcools

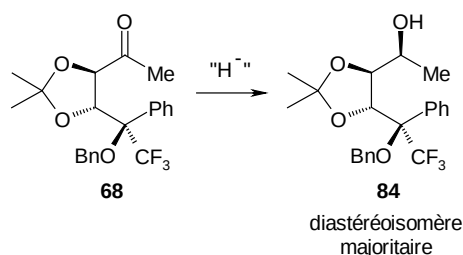
3.2.1 Réduction de la fonction cétone

La réduction des cétones préparées précédemment, suivie par l'étape de protection de l'alcool et la séquence « déprotection de la fonction cétal - coupure oxydante », devrait conduire à deux aldéhydes optiquement purs, l'un trifluorométhylé et l'autre non.

Une première étude, réalisée sur le substrat **68**, a porté sur le choix du réducteur conduisant à la meilleure diastéréosélectivité (tableau 16).

Contrairement au borohydrure de sodium (entrée 1), le K-Sélectride[®] conduit à une excellente diastéréosélectivité de 90% (entrée 2). Prasad^{13c,14a,157} avait déjà montré que l'utilisation de réducteurs trop réactifs (NaBH₄, aluminohydrures : LiAlH₄, LiAl(Ot-Bu)₃H, LiAl(Ot-Bu)₂H₂) sur des dérivés de l'acide tartrique conduisaient à de faibles stéréosélectivités, alors qu'un borohydrure encombré et moins réactif comme le K-Sélectride[®] permettrait une meilleure différenciation des deux faces de la cétone prochirale, surtout en présence d'un éther-couronne qui complexé l'ion potassium (tableau 16). Nos résultats confirment cette observation. Bien que la différence de diastéréosélectivité en absence et en présence d'éther-couronne 18-6 soit relativement faible, le système K-Sélectride[®] / éther-couronne 18-6 a été retenu pour la suite de l'étude.

Tableau 16



Entrée	Conditions réactionnelles (équ.)	rd ^a	Rendement (rd) ^b
1	NaBH ₄ (1,4) / EtOH / 0°C	60/40	43% (60/40)
2	K-Sélectride (2,0) / THF / -78°C	93/7	- ^c
3	K-Sélectride (2,9) / éther-couronne 18-6 (4,6) / THF / -78°C	95/5	67% (98/2)

(a) rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel avant purification. (b) rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ¹⁹F après purification. (c) 64% du produit dans le brut réactionnel (d'après la RMN ¹⁹F) ; brut réactionnel non purifié.

Le centre asymétrique du diastéréoisomère majoritaire présente une stéréochimie S (pour la détermination de la stéréochimie du diastéréoisomère majoritaire formé, cf. § 3.3.1). Cette stéréosélectivité est identique à celle observée lors de l'alkylation par des organomagnésiens, qui passe

par un état de transition de type Cram chélaté (cf. § 3.2.2). Il est cependant difficile d'invoquer ici une telle chélation en présence d'un éther couronne. Il faudrait admettre, si l'on suppose un état de transition de type Felkin-Anh, que l'approche la plus favorable serait celle procédant par la face *re*, c'est à dire celle éclipsant le substituant et non l'hydrogène, ce qui est difficilement concevable avec un nucléophile aussi encombrant que le Sélectride.

On peut supposer qu'étant donnée la complexité de la structure, les modèles classiques ne s'appliquent pas, et que dans l'état de transition permettant le meilleur compromis entre l'encombrement du nucléophile et du carbone quaternaire (groupement R), l'angle dièdre entre le carbonyle et la liaison C-O vicinale est faible (schéma 55).

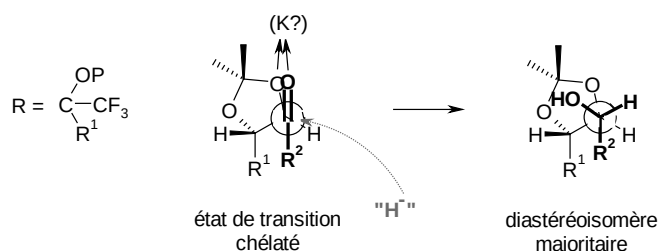


Schéma 55

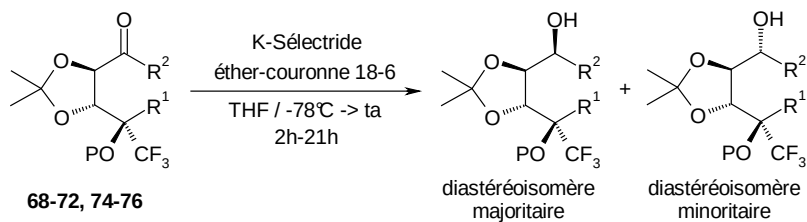
Ces conditions réactionnelles ont ensuite été appliquées à des cétones aromatiques **74** et **75** et aliphatiques **68-72** et **76** (tableau 17). La réduction est parfois difficile et des quantités supplémentaires de réducteur et d'éther-couronne doivent être rajoutés, ce qui explique les temps de réaction variables (2h-21h), tout comme les rendements en produit isolé (33 à 92%). Les différences de stéréosélectivité, ainsi que la difficulté à séparer les diastéréoisomères peuvent expliquer cette importante disparité.

L'influence du groupement R² de la cétone s'avère prépondérante :

- La conversion ou la stéréosélectivité sont médiocres avec les cétones aromatiques **74** et **75** (entrées 1 et 8). Ceci pourrait être dû au caractère conjugué de la cétone avec le cycle aromatique, qui diminue la réactivité de ces dérivés.

- Dans les cas où R² est aliphatique, on constate que plus la chaîne est courte et peu encombrée, meilleure est la diastéréosélectivité (entrées 1 et 4-7). Par ailleurs, la comparaison des résultats obtenus à partir des substrats **68** et **76** montre que le groupement R¹ joue également un rôle important, puisque la stéréosélectivité est excellente quand R¹ = Ph (entrées 1 et 4-7) alors qu'elle est médiocre quand R¹ = Et (entrée 3). La protection de l'alcool ne semble jouer en revanche qu'un rôle minime, puisque les diastéréosélectivités sont comparables avec un groupement benzyle (entrée 1) et un groupement allyle (entrée 4).

Tableau 17



84-90

Entrée	Substrat	R ¹	P	R ²	K-Sél. (éq.)	18-C-6 (éq.)	t	Conversion	rd ^a	Produit	Rendement (rd) ^b
1	68	Ph	Bn	Me	2,0	2,2	2h30	87%	95/5	84	67% (98/2)
2	69	Ph	All	Me	4,0	3,0	2h30	100% ^c	93/7	85	92% (91/9)
3	70			Et	4,5	6,2	6h	97%	91/9	86	47% (94/6)
4	71			<i>i</i> Pr	3,6	3,0	21h	87%	85/15	(S)-87	49% (100/0)
5	72			<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	4,0	3,0	6h	84%	84/16	88	61% (82/18)
6	74	Ph	All	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	3,0	4,0	6h	83%	61/39	89	57% (64/36)
7	75	Et	Bn	Ph	2,0	3,1	23h	20%	-	-	- ^d
8	76			Me	3,3	2,9	6h30	100%	72/28	90	33% (93/7)

(a) rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel avant purification. (b) rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ¹⁹F après purification. (c) réaction entièrement effectuée à -78°C. (d) brut réactionnel non purifié.

Les faibles conversions ou diastéréosélectivités observées pour la réduction des cétones aromatiques **74** et **75** ont conduit à tester un autre agent réducteur – le réactif de Luche¹⁶⁸ – déjà utilisé sur des dérivés de l'acide tartrique pour préparer des alcools secondaires perfluorés de type TADDOLs.¹¹ Toutefois, contrairement aux résultats observés par Ando, l'utilisation de ce réactif n'apporte aucune amélioration de la diastéréosélectivité (schéma 56 et tableau 17, entrée 6).

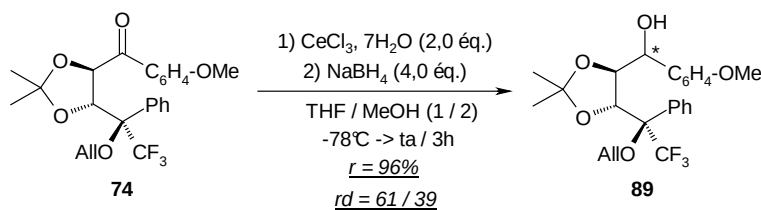


Schéma 56

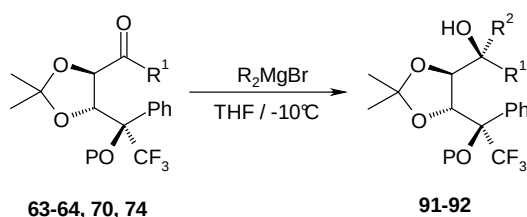
¹⁶⁸ (a) Gemal, A.L., Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5454-5459.

3.2.2 Addition d'organomagnésiens sur les cétones

L'addition d'un troisième réactif de Grignard sur la cétone conduit à la formation hautement diastéréosélective d'un alcool tertiaire (tableau 18). Les rendements obtenus sont moyens (43-61%) (entrées 1-3), sauf pour l'alcool **(S)-92** obtenu avec un très bon rendement (84%) (entrée 4).

Cette méthode permet d'accéder aux deux diastéréoisomères de l'alcool tertiaire en fonction de l'ordre d'introduction des magnésiens (entrées 1-2 et 3-4).

Tableau 18



Entrée	Substrat	P	R ¹	R ²	t	Produit ^a	rd	Rendement ^b
1	63	SiMe ₃	Et	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	3h30	(R)-91	>99/1	61%
2	64	SiMe ₃	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	Et	3h	(S)-91	>1/99	~43% ^c
3	70	All	Et	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	2h30	(R)-92	>99/1	57%
4	74	All	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	Et	4h	(S)-92	3/97	84%

(a) La stéréochimie indiquée se rapporte à la configuration du nouveau centre asymétrique formé. (b) rendement en diastéréoisomère majoritaire isolé. (c) rendement corrigé (pureté : 84%, d'après la RMN ¹⁹F).

La stéréochimie du nouveau centre asymétrique a été déterminée sans ambiguïté par une étude RMN sur les deux diastéréoisomères **(R)-92** et **(S)-92**. Après attribution des signaux des hydrogènes au pied du groupement dioxolane par HMBC, des effets NOE ont été mis en évidence entre ceux-ci et les substituants des carbones quaternaires :

- Pour **(R)-92** (figure 25) :
 - l'hydrogène en β du trifluorométhylcarbinol présente des effets NOE avec le groupe hydroxyle et avec les hydrogènes en méta du cycle *p*-méthoxyphényle.
 - l'hydrogène en α du nouveau carbone quaternaire présente des effets NOE avec le groupe hydroxyle et avec les hydrogènes du substituant éthyle.

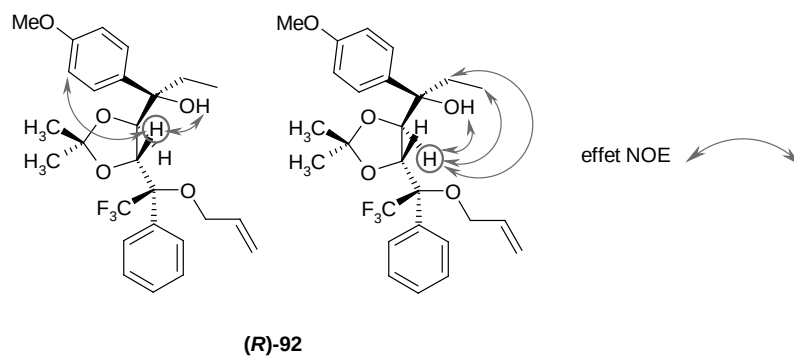


Figure 25

- Pour **(S)-92** (figure 26) :
 - l'hydrogène en β du trifluorométhylcarbinol présente des effets NOE avec le groupe hydroxyle et avec le CH_2 du groupement éthyle.
 - l'hydrogène en α du nouveau carbone quaternaire présente des effets NOE avec le groupe hydroxyle et avec le cycle aromatique.

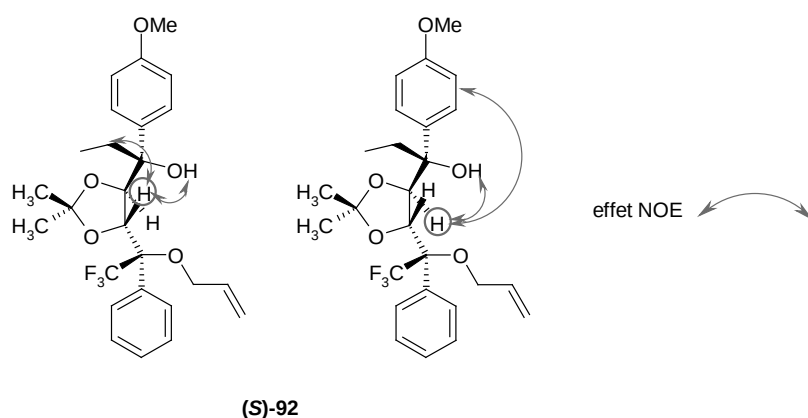


Figure 26

La stéréosélectivité de la réaction d'addition nucléophile peut être expliquée en considérant un état de transition Cram chélaté, où l'addition a lieu préférentiellement sur la face *re* la moins encombrée (schéma 57).

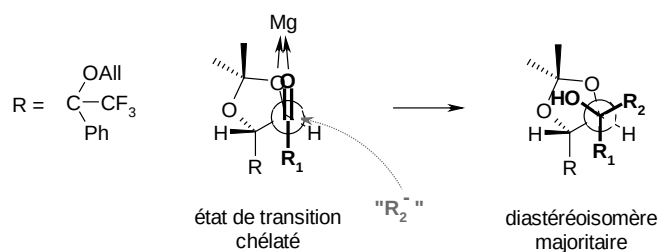


Schéma 57

3.2.3 Préparation de composés bis-trifluorométhylés par trifluorométhylation nucléophile de la cétone

La préparation de dérivés bis-trifluorométhylés pourrait permettre d'obtenir, à partir d'une molécule d'acide tartrique, deux molécules trifluorométhylées identiques, ou au contraire deux aldéhydes trifluorométhylés optiquement purs, porteurs de substituants et de protection différents. Par ailleurs, ces bis-(trifluorométhyl)carbinols pourraient constituer des ligands analogues aux TADDOLs.¹¹

Les cétones **70**, **73** et **75** ont été soumises aux conditions « one-pot » de trifluorométhylation nucléophile et d'alkylation de l'alcool mises au point précédemment (tableau 19).

Contrairement aux bons rendements et diastéréosélectivités obtenus lors de la première réaction de trifluorométhylation, cette deuxième opération « one-pot » conduit à des résultats assez variables. Les résultats sont excellents seulement avec le trifluorométhylcarbinol **75**, qui est converti en bis-(trifluorométhyl)carbinol **93** avec de très bons rendement et diastéréosélectivité (entrée 1), alors que les cétones **70** et **73** donnent lieu à des rendements médiocres, du fait de nombreux produits secondaires formés lors de la réaction (entrées 2-3), et ce, sans qu'il soit possible d'expliquer cette disparité.

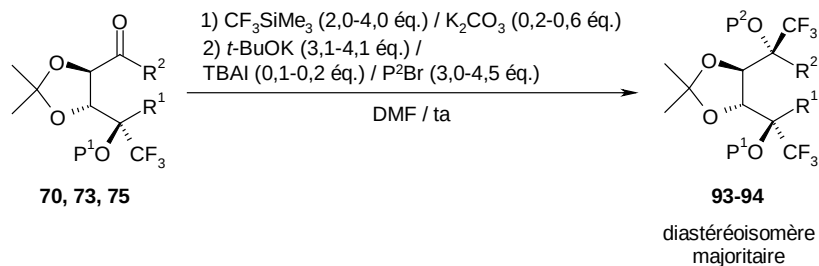
Par ailleurs, la réaction nécessite l'emploi d'un excès de réactifs pour obtenir des conversions satisfaisantes, aussi bien pour la trifluorométhylation que pour l'alkylation, ce qui pourrait être à l'origine des nombreuses impuretés observées avec les cétones **70** et **73**. Le caractère fortement encombré du dérivé mono-trifluorométhylé de départ peut expliquer les difficultés rencontrées pour introduire un autre groupement CF₃ volumineux.

L'analyse RMN (¹⁹F, ¹H, ¹³C) du composé **94** – R = R' = Ph ; P = P' = All – montre que le composé majoritaire présent dans le mélange possède un axe de symétrie C₂. Par ailleurs, le bis-(trifluorométhyl)carbinol (**R**)-**93** obtenu à partir du trifluorométhylcarbinol **75** (entrée 1) correspond au diastéréoisomère majoritaire obtenu à partir du trifluorométhylcarbinol **70** (entrée 2).

La stéréochimie du nouveau centre asymétrique formé est donc la même que lors de la première réaction de trifluorométhylation ; la diastéréosélectivité peut s'expliquer comme précédemment (cf. § 2.3.3) par un état de transition de type Felkin-Anh (schéma 48).

Etant donné les difficultés rencontrées, cette étude n'a pas été poursuivie.

Tableau 19



Entrée	Substrat	R ¹	P ¹	R ²	t	Produit	P ²	rd	Rendement
1	75	Et	Bn	Ph	7h	(R)-93	All	>95/5	80% ^a
2	70	Ph	All	Et	6h30	93	Bn	71/29	43% ^b
3	73			Ph	7h	94^c	All	/ ^d	30% ^e

(a) diastéréoisomère majoritaire isolé. (b) diastéréoisomères non séparés. (c) produit présentant encore de nombreuses impuretés après chromatographie sur gel de silice. (d) non déterminé (brut réactionnel contenant de nombreux produits). (e) rendement corrigé (~74% du diastéréoisomère majoritaire **(R)-94** par RMN ¹⁹F).

3.3 Protection des alcools

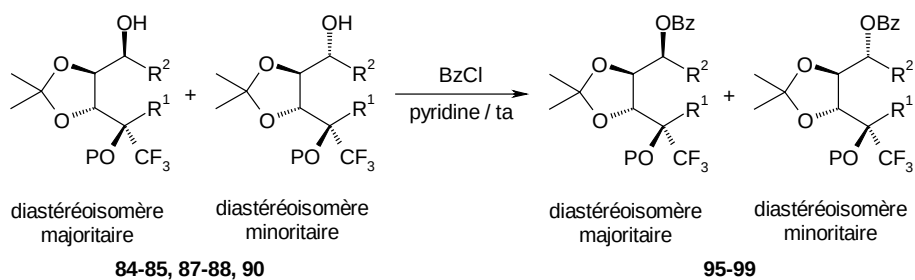
L'étape suivante a consisté à protéger les alcools secondaires et tertiaires précédemment obtenus.

3.3.1 Protection de l'alcool secondaire sous forme de benzoate

L'étude sur les alcools secondaires a été poursuivie avec les substrats aliphatiques pour lesquels des résultats satisfaisants ont été obtenus lors de l'étape de réduction. Les alcools **84-85**, **87-88**, **90** sont convertis en benzoates **95-99** dans des conditions classiques (chlorure de benzoyle dans la pyridine à température ambiante) avec de très bons rendements (68-86%) (tableau 20).

Une analyse par diffraction des rayons X sur le composé **(S)-96** a permis de déterminer sans ambiguïté la stéréochimie du carbone asymétrique formé lors de la réduction de la cétone par le borohydrure (figure 27).

Tableau 20



Entrée	Substrat (rd)	R ¹	P	R ²	t	Produit	Rendement (rd)
1	90 (93/7)	Et	Bn	Me	4h	95	86% (95/5)
2	84 (98/2)	Ph	Bn	Me	4h	(S)-96	84% (100/0)
3	85 (91/9)	Ph	All	Me	2h30	97	84% (95/5)
4	(S)-87 (100/0)			iPr	19h	(S)-98	78% (100/0)
5	88 (82/18)			<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	2h30	99	68% (92/8)

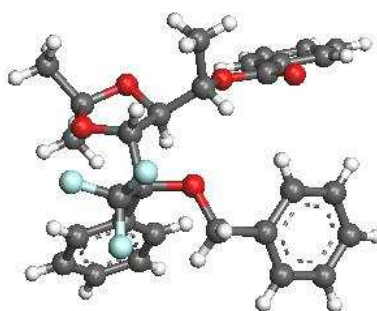
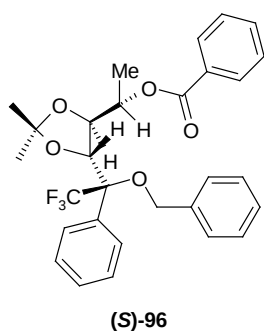


Figure 27

3.3.2 Essais de protection de l'alcool tertiaire **(S)-92**

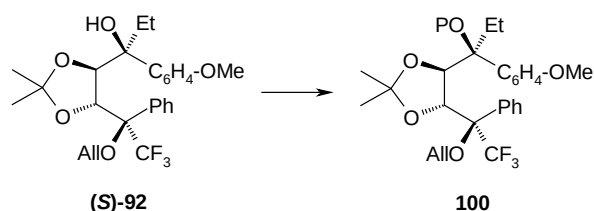
La protection de l'alcool tertiaire sous forme d'éther ou d'ester s'est avérée particulièrement difficile à réaliser, et ce, quelles que soient les conditions utilisées (tableau 21).

Seuls les systèmes AllBr / NaH ou KH à température ambiante (entrées 1-3) conduisent à la formation du produit **100** désiré, mais il est nécessaire de travailler avec un excès de réactifs. Curieusement, on observe une meilleure conversion avec NaH comme base qu'avec KH (entrées 1 et 2), alors que ce dernier conduit à un alcoolate possédant un cation moins lié (entrées 2-3). Ces résultats ne sont toutefois pas reproductibles. Même avec une base forte comme le méthyl-lithium en

présence d'un éther-couronne, aucune conversion n'est observée (entrée 4). Il semble que le facteur limitant de cette étape soit la très faible nucléophilie de l'alcoolate, elle-même liée à son fort encombrement, indépendamment de la dissociation de la paire d'ions.

Les essais pour former un ester par action du chlorure d'acétyl sur l'alcool **(S)**-**92** dans la pyridine ou dans le DMF en présence de NaH se sont révélés infructueux (entrées 5 et 6).

Tableau 21



Entrée	P	Réactif (éq.)	Base (éq.)	Autres réactifs (éq.)	Solvant	T (°C)	Conversion ^a (rendement isolé)
1	All	AllBr (5)	NaH (7)	/	DMF	ta	62% ^b (48%)
2		AllBr (4)	KH (7)	/	DMF	ta	12%
3		AllBr (15)	KH (15)	KI (0,7)	DMF	ta	34%
4		AllBr (4)	MeLi (3)	éter-couronne 12-4 (2)	THF	-78°C	-
5	Ac	AcCl (2)	/	/	Pyridine	ta	-
6		AcCl (7)	NaH (2)	/	DMF	ta	-

(a) la conversion observée correspond exclusivement à la formation du produit **100** attendu. (b) résultat non reproductible.

3.4 Déprotection de la fonction cétal et coupure oxydante

3.4.1 Déprotection de la fonction cétal et coupure oxydante sur les benzoates 95-99

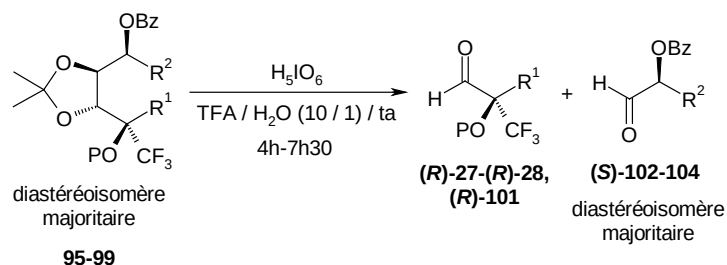
Les benzoates **95-99** sont enfin soumis à la procédure « déprotection acide de la fonction cétal - coupure oxydante du diol », mise au point avec les céto-amides.

Cette séquence conduit, dans le cas des éthers benzyliques **95** et **96** à plusieurs produits trifluorométhylés, peut-être à cause du caractère acido-labile du groupement benzyloxy.¹⁶⁹ Les aldéhydes trifluorométhylés **(R)**-**28** et **(R)**-**101**^{142b} sont donc isolés avec de faibles rendements (15 et 22%), tandis que les aldéhydes non fluorés correspondants n'ont pu être isolés (tableau 22, entrées 1 et 2).

¹⁶⁹ Fletcher, S., Gunning, P.T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4817-4819.

En revanche, dans le cas des dérivés porteurs d'un éther allylique **97-99**, l'aldéhyde α -trifluorométhylé (**R**)-**27** et les aldéhydes non fluorés **102-104** sont isolés avec des rendements corrects (44-64%). Cependant, les aldéhydes **102** et **104** contiennent encore de nombreuses impuretés, même après chromatographie sur gel de silice.

Tableau 22



Entrée	Substrat (rd)	R ¹	P	R ²	Rendement			
					Aldéhyde trifluorométhylé		Aldéhyde non fluoré	
1	95 (95/5)	Et	Bn	Me	(R)- 28	15%	0%	
2	(S)- 96 (100/0)	Ph	Bn	Me	(R)- 101	22%	0%	
3	97 (95/5)	Ph	All	Me	(R)- 27	61%	102	~61% ^a
4	(S)- 98 (100/0)			iPr	(R)- 27	50%	(S)- 103	44%
5	99 (92/8)			n-C ₅ H ₁₁	(R)- 27	64%	104	~56% ^a

(a) produits contenant encore de nombreuses impuretés après chromatographie sur gel de silice.

3.4.2 Essai de coupure oxydante sur l'alcool tertiaire (S)-**92** non protégé

La séquence « hydrolyse acide - coupure oxydante » a également été testée sur l'alcool tertiaire non protégé (S)-**92**, mais, comme nous pouvions le prévoir, un mélange complexe a été obtenu.

3.5 Conclusion

La transformation de la fonction amide en cétone donne de bons résultats, malgré des rendements inférieurs obtenus avec les magnésiens aliphatiques. En revanche, les aldéhydes n'ont pu être obtenus par réduction directe de l'amide.

La réduction des cétones en alcools secondaires a conduit, dans le cas des cétones aliphatiques, à de bonnes diastéréosélectivités malgré des rendements assez variables. En revanche, les résultats observés avec les cétones aromatiques sont médiocres. Les étapes ultérieures, protection en ester – décétalisation – coupure oxydante, conduisent aux deux aldéhydes attendus, dont un aldéhyde trifluorométhylé et un non fluoré. Toutefois, la dernière étape s'avère problématique avec les trifluorométhylcarbinols protégés par un groupement benzyle. Des difficultés ont également été rencontrées lors de la purification des aldéhydes non fluorés. Nous avons donc montré la faisabilité de cette voie de synthèse, mais celle-ci présente des limites et s'avère peu flexible. En revanche, ces résultats permettant d'accéder à des aldéhydes aliphatiques α -hydroxylés chiraux sont complémentaires des travaux réalisés au laboratoire, qui permettaient d'obtenir des acides aromatiques α -hydroxylés optiquement purs.

Bien que la réaction d'addition d'organomagnésiens sur la cétone conduise à des alcools tertiaires avec une excellente diastéréosélectivité, la transformation ultérieure de ces derniers en éthers ou en esters s'est avérée infructueuse, vraisemblablement à cause de la faible nucléophilie de l'alcool tertiaire lors de l'étape de protection. La formation de produits indésirables à partir de cet alcool tertiaire non protégé soumis à la procédure « décétalisation – coupure oxydante » n'a pas permis d'obtenir les aldéhydes attendus. Ces résultats décevants nous ont conduits à abandonner cette voie.

Enfin, une deuxième trifluorométhylation est possible sur le trifluorométhylcarbinol. Toutefois, cette méthode présente également des problèmes sur le plan préparatif : les rendements et les sélectivités sont très variables et il est nécessaire de travailler avec un excès de réactifs. Enfin, la difficulté à purifier ces produits rend l'exploitation de cette voie difficile.

Les essais de transformation de la deuxième partie de la molécule ont montré que la présence du trifluorométhylcarbinol modifiait considérablement la réactivité de la seconde moitié de la molécule. Ceci est vraisemblablement dû au fort encombrement de ces dérivés porteurs d'un CF_3 qui modifie notablement à la fois l'accessibilité de la deuxième fonction carbonyle et la distribution électronique de la molécule.

CHAPITRE IV

Application des α -trifluorométhyl- α -alkoxy-aldéhydes : vers d'autres synthons trifluorométhylés polyfonctionnels

La polyfonctionnalité des aldéhydes α -trifluorométhylés synthétisés en fait des synthons très flexibles pour préparer des produits plus élaborés. Nous nous sommes intéressés à la préparation d'hétérocycles azotés possédant un CF_3 quaternaire. D'une part, les hétérocycles sont particulièrement présents dans les composés bioactifs. D'autre part, une collaboration du laboratoire avec la société Sanofi-Aventis nous a conduits à étudier la synthèse de certaines de ces molécules. Trois types d'hétérocycles ont été envisagés : des morpholines, des oxazépanes et des aziridines. Ces transformations passent par des intermédiaires de type amino-éthers ou amino-alcools (schéma 58).

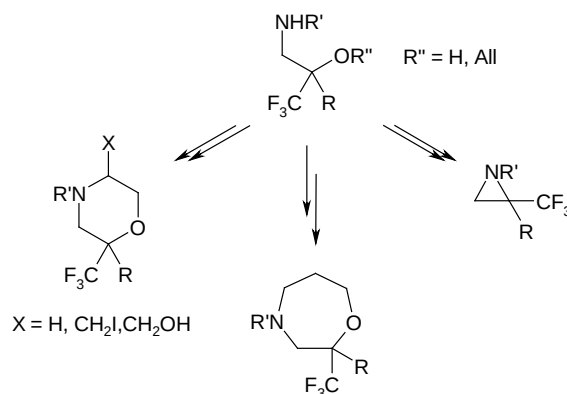


Schéma 58

Pour des raisons pratiques, nous avons envisagé une approche de ces synthèses en série racémique, avant de les appliquer aux aldéhydes α -trifluorométhylés énantiopurs.

4.1 Préparation d'amino-éthers trifluorométhylés

4.1.1 Etude préliminaire en série racémique à partir du benzoyle formiate d'éthyle **105**

4.1.1.1 Préparation de l'alcool **rac-29**

Le β -hydroxy- α -trifluorométhyl-éther **rac-29** est synthétisé en 2 étapes à partir du benzoylformiate d'éthyle **105**. Le céto-ester **105** est d'abord trifluorométhylé⁸⁸ et allylé quantitativement selon le procédé « one-pot » mis au point (cf. § 2.3.5). L'ester **rac-106** est ensuite réduit en alcool **rac-29** par l'hydruire d'aluminium lithium avec un excellent rendement (94%) (schéma 59). Ces deux étapes ne nécessitent aucune purification.

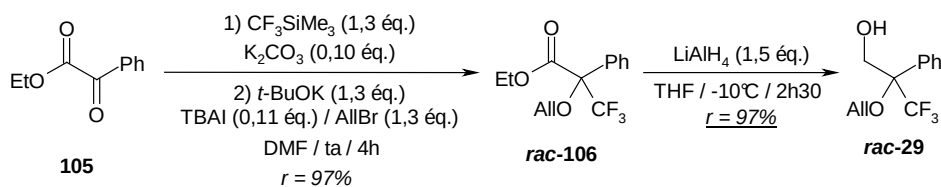


Schéma 59

4.1.1.2 Préparation d'amino-éthers

Les amino-éthers peuvent être préparés à partir du β -hydroxy-éther **rac-29**, soit par substitution nucléophile (voie 1), soit par amination réductrice d'un aldéhyde (voie 2) (schéma 60).

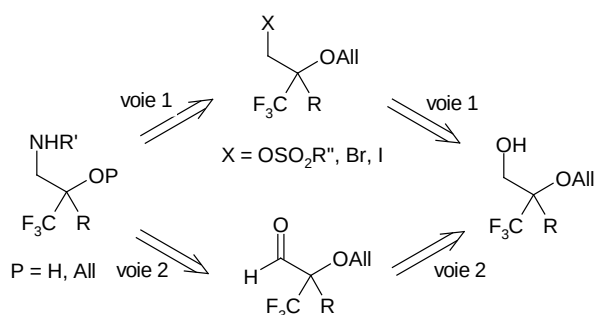


Schéma 60

4.1.1.2.1 Voie 1

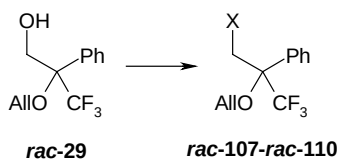
L'alcool **rac-29** est inerte lorsqu'il est traité par l'ammoniac dans les conditions de Mitsunobu.¹⁷⁰

La fonction hydroxyle de l'alcool est transformée en divers groupes partants (tableau 23). Le rendement obtenu pour la formation du mésylate **rac-107** est excellent (90%) (entrée 1). Dans le cas du tosylate **rac-108**, le rendement est inférieur (67%) malgré une excellente conversion en RMN ^{19}F , ce qui pourrait s'expliquer par l'instabilité du produit lors de l'étape de purification (entrée 2). Dans le cas du triflate **rac-109** (entrée 3), la conversion n'est pas totale (71%). Enfin, l'emploi d'un mélange diiode / triphénylphosphine¹⁷¹ conduit au produit **rac-110** avec un rendement moyen (42%) (entrée 4).

¹⁷⁰ Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.

¹⁷¹ Edwards, M.P., Ley, S.V., Lister, S.G., Palmer, B.D., Williams, D.J. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3503-3516.

Tableau 23



Entrée	Réactifs (éq.)	Solvant	T (°C)	t	Produit	X	Rendement
1	CH ₃ SO ₂ Cl (1,1) / Et ₃ N (2,0)	DCM	ta	3h	rac-107	MsO	90%
2	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ -SO ₂ Cl (1,5) / <i>t</i> -BuOK (1,2)	DCM	ta	1h	rac-108	TsO	67%
3	(CF ₃ SO ₂) ₂ O (1,1) / <i>t</i> -BuOK (2,3)	DCM	0°C → ta	4h	rac-109	TfO	49%
4	I ₂ (2,1) / PPh ₃ (2,2) / imidazole (4,5)	PhMe	110°C	4h	rac-110	I	42%

Les composés **rac-107-rac-109** ont été soumis à divers nucléophiles azotés : NaN₃, NH₃ et BnNH₂. Quelles que soient les conditions réactionnelles (stoechiométrie, température, solvant), aucune conversion n'a été observée. L'activation de la benzylamine par l'hydruire de potassium conduit à un mélange complexe.

On peut expliquer cette inertie par l'influence conjuguée de deux facteurs. La substitution est tentée sur un carbone de type néopentylique. En raison de son encombrement stérique et de sa forte densité électronique, le groupement CF₃ impose probablement une conformation antipériplanaire au groupe partant. Pour les mêmes raisons liées à l'influence du CF₃, une approche *syn* par rapport à celui-ci est défavorable (schéma 61).

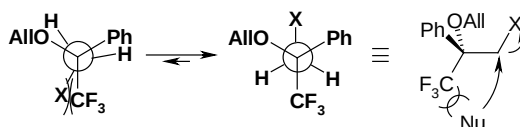


Schéma 61

4.1.1.2.2 Voie 2

L'alcool **rac-29** est oxydé selon la méthode de Swern¹⁷² pour conduire à l'aldéhyde correspondant **rac-27** avec un excellent rendement de 95% (schéma 62).

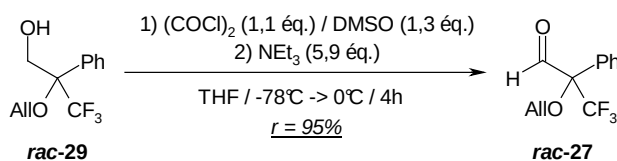


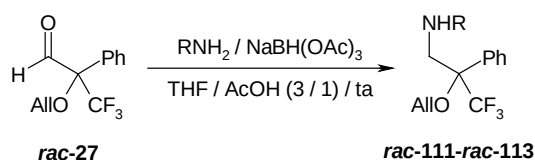
Schéma 62

¹⁷² Mancuso, A.J., Huang, S.-L., Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2480-2482.

L'aldéhyde **rac-27** a ensuite été soumis à différentes conditions réactionnelles pour préparer des amino-éthers. Quelles que soient les conditions employées (HCO_2NH_4 / $\text{NaBH}_3(\text{CN})$; AcONH_4 ou NH_3 / $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), l'amination réductrice pour préparer une amine primaire s'est avérée infructueuse.

L'action de la benzylamine et du triacétoxy-borohydrure de sodium¹⁷³ dans un mélange THF / acide acétique (3 / 1) conduit à l'amine désirée **rac-111** avec un bon rendement (74%) (tableau 24, entrée 1). L'allylamine **rac-112** est également obtenue avec un bon rendement (67%) (entrée 2). L'aniline **rac-113** est obtenue avec un faible rendement (10%), du fait vraisemblablement de la faible nucléophilie de l'aniline de départ (entrée 3). Enfin, pour les mêmes raisons, la phénylsulfonamide n'a pu être obtenue (entrée 4).

Tableau 24



Entrée	Amine (éq.)	$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (éq.)	t	Produit	R	Rendement isolé
1	BnNH_2 (2,0)	2,6	4h30	rac-111	Bn	75%
2	AllNH_2 (2,0)	2,2	3h30	rac-112	All	67%
3	PhNH_2 (2 x 2,2)	2 x 2,3	8h	rac-113	Ph	10% ^a
4	PhSO_2NH_2 (2,0)	2,1	8h30	-	-	-

(a) 17% de l'amine dans le brut réactionnel avant purification (d'après la RMN ^{19}F).

L'amino-éther **rac-111**, obtenu avec un très bon rendement, a été utilisé comme substrat de départ pour la préparation des divers hétérocycles trifluorométhylés (morpholines, oxazépanes, aziridines).

4.1.2 Application aux aldéhydes (**R**)-27 et (**R**)-57 énantipurs

Les amines (**R**)-111 et (**R**)-114 sont préparées à partir des aldéhydes énantipurs (**R**)-27 et (**R**)-57 obtenus au chapitre 2 (schéma 63). L'amine (**R**)-114 (R = Et) est toutefois obtenue avec un rendement inférieur.

¹⁷³ Abdel-Magid, A.F., Carson, K.G., Harris, B.D., Maryanoff, C.A., Shah, R.D. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3849-3862.

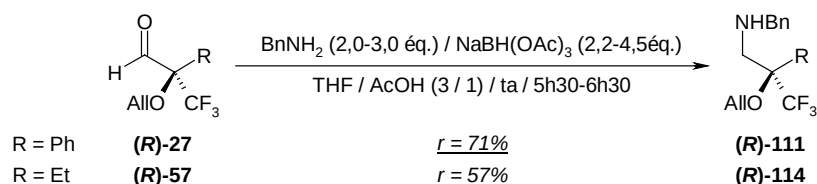


Schéma 63

4.2 Synthèse de 2-alkyl(aryl)-2-trifluorométhyl-morpholines

4.2.1 Introduction bibliographique

Peu de composés trifluorométhylés sont à ce jour décrits en série morpholinique.

Des composés contenant un motif *N*-aryl- ou *N*-benzyl-2-trifluorométhyl-morpholines ont été brevetés comme agents antibactériens,¹⁷⁴ comme herbicides¹⁷⁵ ou comme médicaments contre les maladies neuro-dégénératives.¹⁷⁶ Leur préparation n'est cependant pas décrites.

Cheng et ses collaborateurs ont publié la synthèse d'un analogue à conformation bloquée d'un α-hydroxy-α-trifluorométhylamide hypotenseur synthétisé par Astra Zeneca.¹⁷⁷ Il s'agit d'une morpholinone obtenue par cyclisation entre le composé parent et le 1-bromo-2-chloro-éthane avec des rendements moyens (36-47%) (schéma 64).

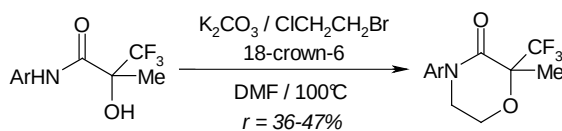


Schéma 64

La condensation du phényl-glycinol sur des α-céto-esters conduit à des imino-lactones optiquement pures. Ces dernières sont ensuite trifluorométhylées diastéréosélectivement par le CF₃TMS en présence de TASF et des imino-lactols α-trifluorométhylés sont isolés avec des rendements moyens (32-75%) (schéma 65).¹⁷⁸

¹⁷⁴ Barbachyn, M.R., Dobrowolski, P.J., Hurd, A.R., McNamara, D.J., Palmer, J.R., Romero, A.G., Ruble, J.C., Sherry, D.A., Thomasco, L.M., Toogood, P.L. Patent WO 2004/031195, 2004.

¹⁷⁵ (a) Luethy, C., Edmunds, A., Beaudegnies, R., Wendeborn, S., Schaetzer, J., Lutz, W. Patent WO 2005/058037, 2005. (b) Luethy, C., Edmunds, A., Beaudegnies, R., Wendeborn, S., Schaetzer, J., Lutz, W. Patent WO 2005/058830, 2005.

¹⁷⁶ Fukunaga, K., Toshiyuki, K., Watanabe, K., Usui, Y., Uehara, F., Yokoshima, S., Sakai, D., Kusaka, S.-I., Nakayama, K. Patent WO 2007/119463, 2007.

¹⁷⁷ Liang, P.-H., Hsin, L.-W., Cheng, C.-Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3267-3276.

¹⁷⁸ Fustero, S., Albert, L., Aceña, J.L., Sanz-Cervera, J.F., Asensio, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 605-608.

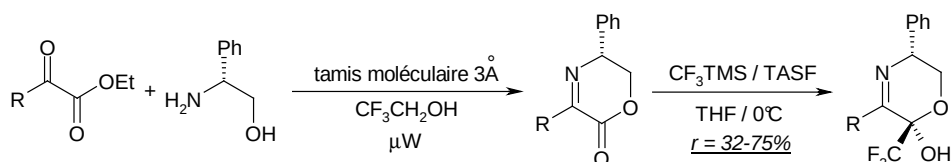


Schéma 65

La trifluorométhylation d'autres morpholinones, obtenues par cyclisation d'un amino-alcool chiral et d'un α -bromo-ester,¹⁷⁹ conduit à la 2-hydroxy-2-trifluorométhyl-morpholine optiquement pure (schéma 66).¹⁸⁰

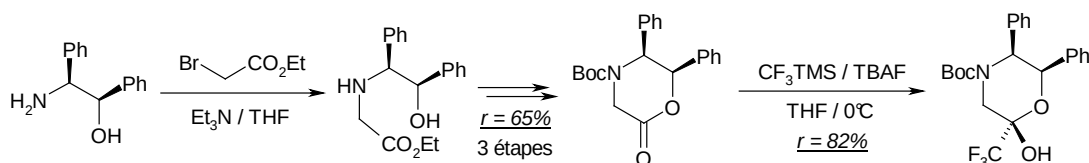


Schéma 66

Des molécules contenant un noyau morpholinique porteur du groupement trifluorométhyle en α de l'azote ont été utilisées comme anti-bactériens,¹⁸¹ agents-anti-tumoraux,¹⁸² ou pour la régulation hormonale¹⁸³ ou comme matériau en opto-électronique.¹⁸⁴ Comme précédemment, leur préparation n'est pas décrite.

Des acétals dérivés de morpholines présentant des propriétés anti-fongiques ont été préparés en série racémique par amination réductrice d'un β -trifluorométhyl- β -amino-alcool (schéma 67).¹⁸⁵

¹⁷⁹ Williams, R.M., Sinclair, P.J., Zhai, D., Chen, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1547-1557.

¹⁸⁰ Walter, M.W., Thaker, N., Baldwin, J.E., Muller, M., Schofield, C.J. *J. Chem. Res., Synopses* **2000**, 310-311.

¹⁸¹ Eberle, M., Ziegler, H., Cederbaum, F., Ackermann, P. Patent WO 2002/053560, 2002.

¹⁸² Kawashima, S., Matsuno, T., Yaguchi, S., Watanabe, T., Inaba, M. Patent WO 9905138, 1999.

¹⁸³ Higuchi, R.I., Zhi, L., Karanewsky, D.S., Thompson, A.W., Caferro, T.R., Mani, N.S., Chen, J.-H., Cummings, M.L., Edwards, J.P., Adams, M.E., Deckhut, C.L.F. Patent WO 2002/068427, 2002.

¹⁸⁴ Tamura, M., Santo, T., Mihara, C. Patent JP 06024145, 1994.

¹⁸⁵ Serrano-Wu, M.H., St. Laurent, D.R., Carroll, T.M., Dodier, M., Gao, Q., Gill, P., Quesnelle, C., Marinier, A., Mazzucco, C.E., Regueiro-Ren, A., Stickle, T.M., Wu, D., Yang, H., Yang, Z., Zheng, M., Zoeckler, M.E., Vyas, D.M., Balasubramanian, B.N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1419-1423.

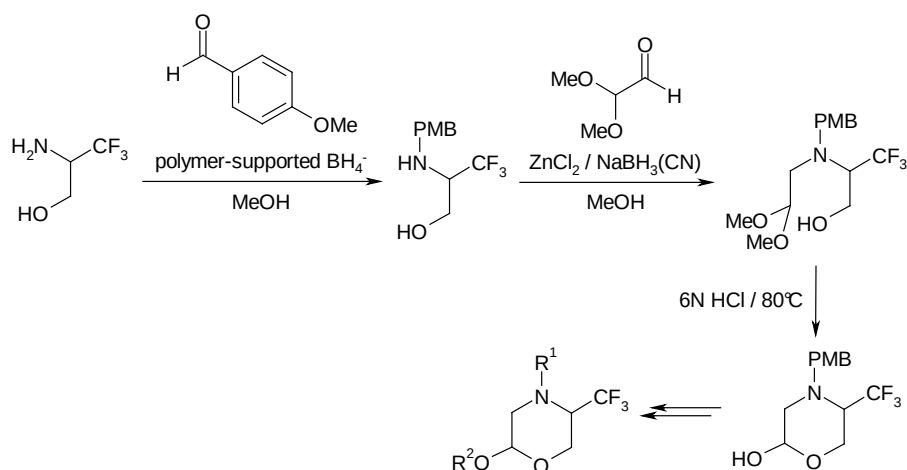


Schéma 67

La transformation du trifluoropyruvate d'éthyle en imine ou en oxazolidine chirales, suivie de leur allylation diastéréosélective conduit à des acides α -aminés α -trifluorométhylés. Leur cyclisation est finalement réalisée au moyen du TBAF ou de l'APTS (schéma 68).¹⁸⁶

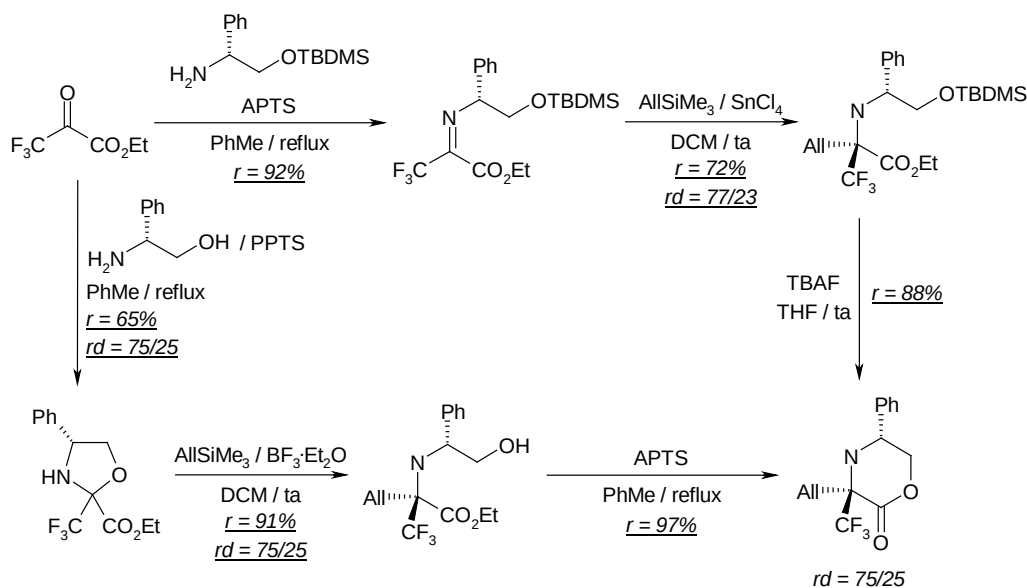


Schéma 68

4.2.2 Etude préliminaire en série racémique

4.2.2.1 Essais de préparation de 2-phényl-2-trifluorométhyl-morpholines

Nos travaux se sont tout d'abord portés sur la préparation de morpholines porteuses d'un carbone quaternaire trifluorométhylé en α de l'oxygène et non substituées sur les autres positions du

¹⁸⁶ Chaume, G., Van Severen, M.-C., Marinkovic, S., Brigaud, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 6123-6126.

cycle. Plusieurs schémas rétrosynthétiques peuvent être envisagés pour la construction du cycle morpholinique.¹⁸⁷ Les trois voies envisagées sont décrites sur le schéma 69.

- Il peut être construit par une réaction d'amination réductrice intramoléculaire, entre l'amine et un aldéhyde provenant de la coupure oxydante du groupement allyle (voie 1).
- Une autre voie consiste à fonctionnaliser l'amine sous forme d' α -halo-amide, qui pourrait, via une S_N2 intramoléculaire, mener au cycle morpholinique (voie 2).
- Enfin, la cyclisation entre l'alcool tertiaire déprotégé et un groupe partant porté par la chaîne de l'amine devrait également permettre d'accéder à ces synthons (voie 3).

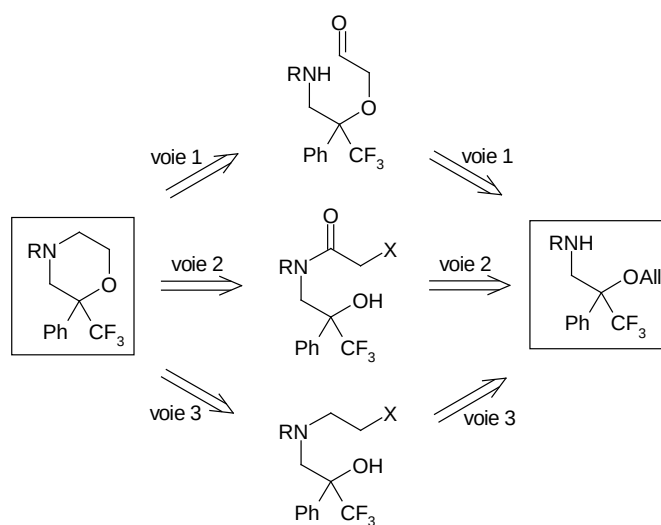


Schéma 69

4.2.2.1.1 Voie 1

La voie 1 n'a pas donné de résultats satisfaisants, malgré les diverses approches testées (schéma 70). Les difficultés pouvant être dues à une oxydation de l'azote, nous avons tenté, sans succès, de désactiver préalablement la fonction amine sous forme de carbamate.

¹⁸⁷ Pour des revues sur les méthodes de préparation des morpholines et leur rôle dans les composés bioactifs, voir : Wijtman, R., Vink, M.K.S., Schoemaker, H.E., van Delft, F.L., Blaauw, R.H., Rutjes, F.P.J.T. *Synthesis* **2004**, 641-662.

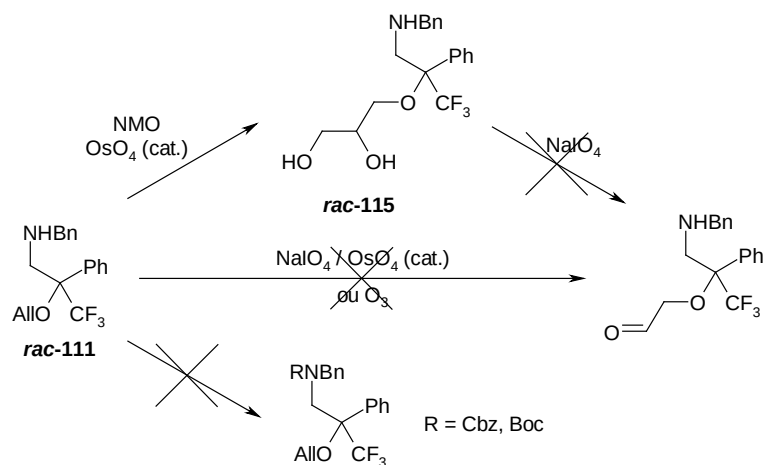


Schéma 70

4.2.2.1.2 Voie 2

• L'amine **rac-111** est dans un premier temps acylée en présence d'un excès de chlorure d'acyle et d'hydruure de sodium, pour conduire à l'hydroxy-amide **rac-116** avec un rendement de 90%. Ce dernier est déallylé pour conduire à l'hydroxy-amide **rac-117**, qui s'est avéré impossible à purifier (schéma 71). Ces difficultés nous ont amenés à inverser les étapes d'acylation et de déprotection de l'alcool.

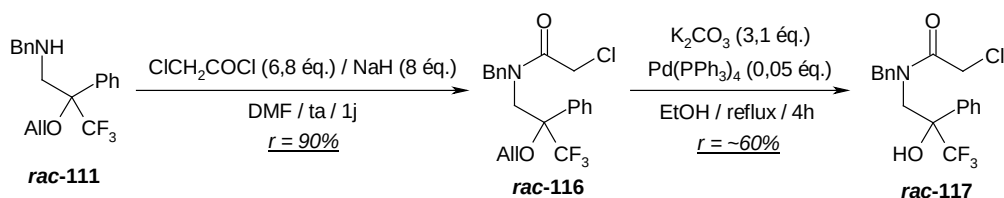
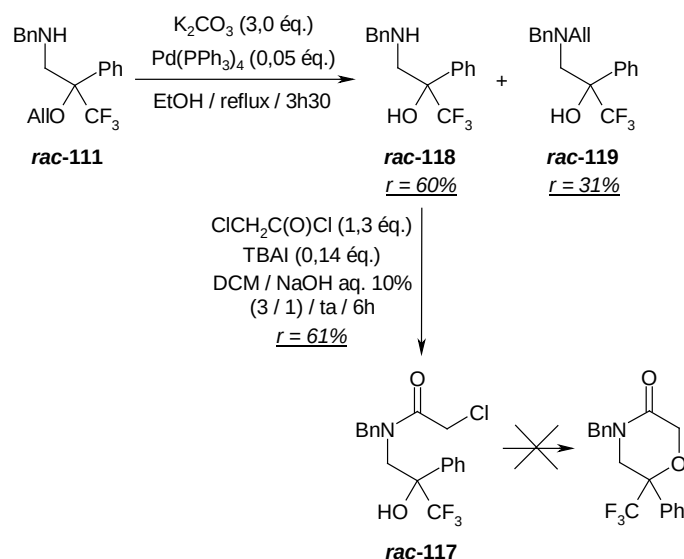


Schéma 71

• La déallylation conduit à l'amino-alcool attendu **rac-118** avec un rendement correct (60%), accompagné d'une quantité modérée du produit de transfert du groupement allyle **rac-119** (31%). Ce dernier provient de l'attaque nucléophile concurrente de l'amine sur le complexe π -allyle intermédiaire. L'amino-alcool **rac-118** est ensuite chloroacétylé dans des conditions biphasiques¹⁸⁸ pour donner l'hydroxy-amide **rac-117**, isolé également avec un bon rendement (61%) (schéma 72).

¹⁸⁸ Dijkstra, D., Rodenhuis, N., Vermeulen, E.S., Pugsley, T.A., Wise, L.D., Wikström, H.V. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3022-3031.



Diverses conditions ont été testées pour réaliser la cyclisation du composé **rac-117** (tableau 25). Celui-ci s'est avéré inerte dans les conditions de transfert de phase (entrée 1) pourtant déjà utilisées avec succès avec les trifluorométhylcarbinols (**R**)-18-(**R**)-20 en présence de bromure d'allyle (cf. § 2.3.4). Des conditions plus classiques (entrées 2 et 3) donnent un mélange de produits avec une faible conversion (17%).

Tableau 25

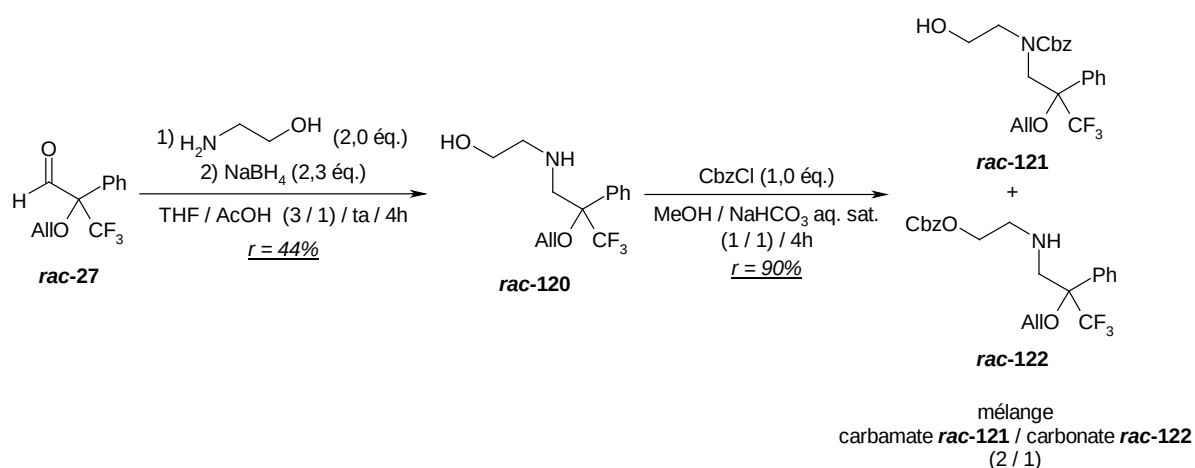
Entrée	Réactifs (éq.)	Solvant	T (°C)	t	Conversion
1	TBAH (0,11 éq.) / TBAI (0,14) / NaOH aq. 40%		ta	4h	0%
2	<i>t</i> -BuOK (1,6 éq.) / TBAI (0,10)	<i>t</i> -BuOH	ta	4j	0%
3	<i>t</i> -BuOK (2,4 éq.) / TBAI (1,2)	DMF	ta → 120°C	48h	17%

Cette réactivité limitée est probablement due à la faible nucléophilie de l'alcoolate trifluorométhylé et/ou à la faible réactivité de la liaison C-Cl. Cette dernière hypothèse semble être confirmée, puisqu'il n'a pas été possible de remplacer le chlore par un groupement acétoxy (AcONa excès / TBABr / toluène / 110°C) ou par un iode (KI excès / DMF / 110°C).

4.2.2.1.3 Voie 3

- La réaction de l'amino-alcool **rac-118** avec le dibromoéthane conduit à la formation de plusieurs produits, et ceci avec une conversion moyenne (66%). Une variante basée sur la cyclisation entre le trifluorométhylcarbinol et une amine tertiaire fonctionnalisée, portant un groupe partant sur la chaîne aliphatique, a de ce fait été étudiée.

• Introduction de la fonction alcool, précurseur du groupe partant : Nous avons cherché à préparer l'amine porteuse d'un groupement alcool directement à partir de l'aldéhyde **rac-27**, via une réaction d'amination réductrice avec un amino-alcool.¹⁸⁹ L'amination réductrice de l'aldéhyde **rac-27** en présence d'éthanolamine permet d'isoler l'amino-alcool attendu **rac-120**, mais avec un rendement moyen (44%). En raison de la présence d'une fonction amine secondaire, l'activation de la fonction alcool (tosylation ou triflylation) s'est avérée problématique. La protection préalable sous forme de carbamate s'est également avérée peu sélective, conduisant à un mélange non séparable du carbamate **rac-121** et de carbonate **rac-122** (schéma 73).



Cette voie de synthèse est donc elle aussi difficilement exploitable pour la préparation de morpholines trifluorométhylées.

4.2.2.1.4 Conclusion

Aucune des trois voies envisagées pour préparer la 2-phényl-2-trifluorométhyl-morpholine n'a finalement abouti, à cause de problèmes liés à un manque de réactivité du trifluorométhylcarbinol ou de sélectivité. Nous nous sommes alors orientés vers l'exploitation du groupement O-allyle de l'amino-éther **rac-111** pour la synthèse de 2-alkyl(aryl)-2-trifluorométhyl-morpholines substituées en position 5.

¹⁸⁹ Rosenström, U., Sköld, C., Lindeberg, G., Botros, M., Nyberg, F., Karlén, A., Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6133-6137.

4.2.2.2 Préparation de la 5-méthyl-2-phényl-2-trifluorométhyl-morpholine **rac-123**

La méthyl-morpholine **rac-123** est préparée à partir de l'amino-éther **rac-111** par une réaction d'amino-mercuration, suivie d'une réduction par le borohydrure de sodium.¹⁹⁰ Le rendement et la diastéréosélectivité de la réaction sont moyens et les couples de diastéréoisomères n'ont pu être séparés (schéma 74).

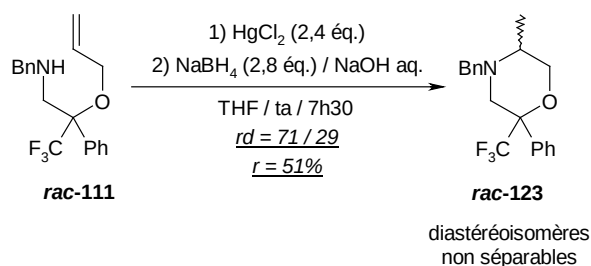


Schéma 74

4.2.2.3 Préparation et transformation de la 5-iodométhyl-2-phényl-2-trifluorométhyl-morpholine **rac-124**

L'iodométhyl-morpholine **rac-124** est préparée par une réaction d'iodocyclisation de l'amino-éther **rac-111** avec de l'iode dans l'isopropanol (tableau 26, entrée 1)¹⁹¹ ou du *N*-iodosuccinimide dans le chloroforme (entrée 2).¹⁹²

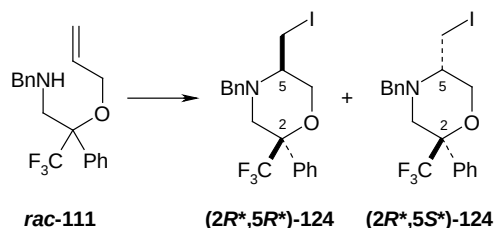
Les rendements globaux sont moyens dans les deux cas, ce qui peut s'expliquer par la formation de petites quantités de produits secondaires. La diastéréosélectivité observée est médiocre aussi bien avec l'iode qu'avec le NIS. La stéréochimie du nouveau centre asymétrique formé a été déterminée par analyse par diffraction des rayons X (cf. § 5.2.3).

¹⁹⁰ Dobrev, A., Perie, J.J., Lattes, A. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 4013-4016.

¹⁹¹ Knight, D.W., Redfern, A.L., Gilmore, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2874-2883.

¹⁹² Arunachalam, T., Fan, H., Pillai, K.M.R., Ranganathan, R.S. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4428-4438.

Tableau 26



Entrée	Réactif (éq.)	Solvant	T (°C)	t	rd ^a	Rendement	
						(2R*,5R*)-124	(2R*,5S*)-124
1	I ₂ (2,0)	<i>i</i> PrOH	ta	6h	66 / 34	41%	19%
2	<i>N</i> -iodo-succinimide (2,1)	CHCl ₃	ta	1h30	52 / 48	32%	22%

(a) déterminé par RMN ¹⁹F sur brut réactionnel avant purification.

L'iodométhyl-morpholine **(2R*,5R*)-124** est d'abord transformée en hydroxyméthyl-morpholine **(2R*,5S*)-125** avec un bon rendement (74%), par action du formiate d'ammonium au reflux du méthanol. La débenzylation de cette hydroxyméthylmorpholine **(2R*,5S*)-125** en présence de palladium sur charbon et de formiate d'ammonium¹⁹³ conduit finalement à l'hydroxyméthyl-morpholine déprotégée **(2R*,5S*)-126** (74%) (schéma 75).

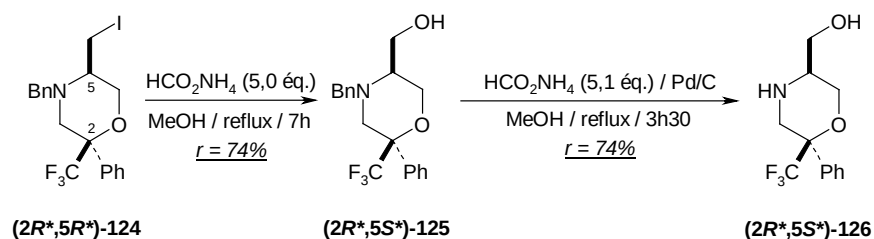


Schéma 75

Des essais d'élimination de HI ont été réalisés en vue d'accéder à une énamine à double liaison exocyclique, qui pourrait constituer un précurseur de morpholinone par coupure oxydante de la double liaison. L'action du DBU¹⁹⁴ conduit au composé isomérisé **rac-127**, où la double liaison est endocyclique et conjuguée aux deux hétéroatomes, et ce avec un excellent rendement (92%) (schéma 76). La réduction diastéréosélective de l'insaturation de ce produit pourrait toutefois permettre d'accéder à la méthyl-morpholine **123**.

¹⁹³ Ram, S., Spicer, L.D. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 515-516.

¹⁹⁴ Chen, L., Kim, Y.M., Kucera, D.J., Harrison, K.E., Bahmanyar, S., Scott, J.M., Yazbeck, D. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5468-5473.

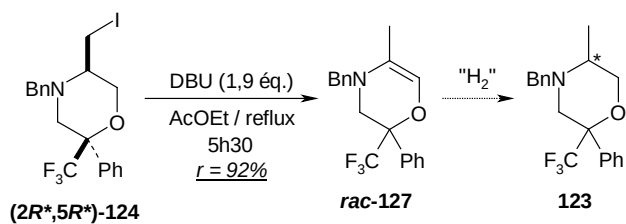
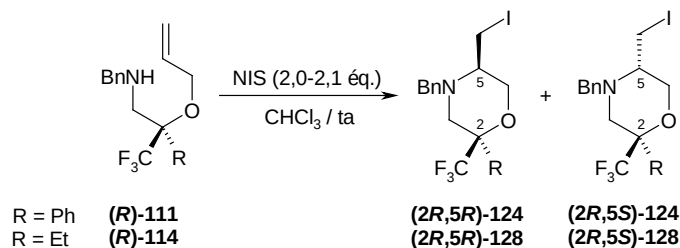


Schéma 76

4.2.3 Application aux amino-éthers énantiopurs (**(R)**-111 et (**(R)**-114

La réaction d'iodocyclisation à partir du NIS dans le chloroforme étant la plus reproductible, elle a été appliquée aux substrats énantiopurs (**(R)**-111 et (**(R)**-114 (tableau 27). Les morpholines (**(2R,5R)**-124, (**(2R,5S)**-124, (**(2R,5R)**-128 et (**(2R,5S)**-128 sont isolées comme précédemment avec des rendements moyens (40-54%), le dérivé **128** porteur d'un groupement éthyle conduisant à un rendement global inférieur (entrée 2).

Tableau 27



Entrée	Substrat	R	t	rd	Produit	Rendement	Produit	Rendement
1	(R) -111	Ph	1h30	52/48 ^a	(2R,5R) -124	33%	(2R,5S) -124	23%
2	(R) -114	Et	4h	60/40 ^b	(2R,5R) -128	23%	(2R,5S) -128	17%

(a) déterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel avant purification. (b) déterminé par CPG sur le brut réactionnel avant purification.

L'analyse par diffraction des rayons X du diastéréoisomère minoritaire de l'iodométhylmorpholine (**(2R,5R)**-124 a permis de déterminer sans ambiguïté la stéréochimie du nouveau carbone asymétrique formé (figure 28).

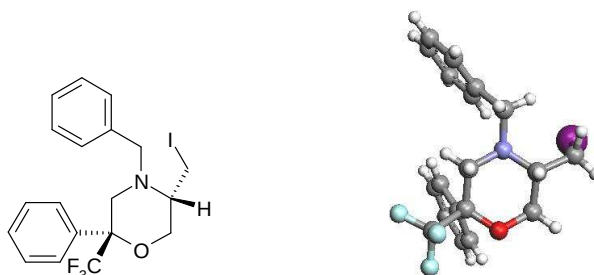


Figure 28

D'après les corrélations observées entre les déplacements chimiques des carbones non aromatiques des deux diastéréoisomères de l'iodométhyl-morpholine **128** et ceux de l'iodométhyl-morpholine **124**, il semblerait que les diastéréoisomères majoritaires des deux iodométhyl-morpholines **124** et **128** possèdent tous les deux la même stéréochimie.

Les iodométhyl-morpholines **(2*R*,5*R*)-124** et **(2*R*,5*R*)-128** sont ensuite converties en hydroxyméthyl-morpholines **(2*R*,5*S*)-125** et **(2*R*,5*S*)-129**,¹⁹⁵ puis débenzylées avec de très bons rendements (74-91%) (schéma 77).

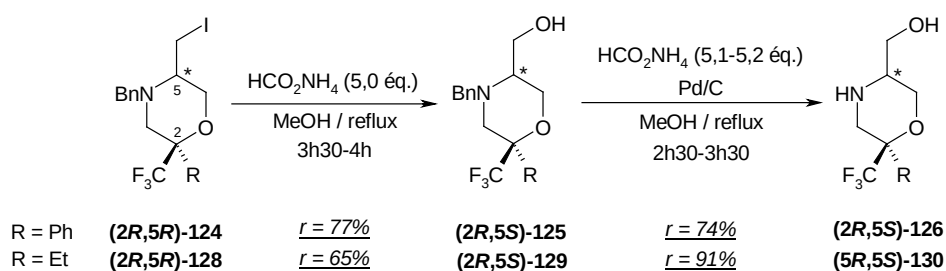


Schéma 77

4.2.4 Conclusion

Malgré les difficultés rencontrées lors de la préparation de morpholines trifluorométhylées non substituées en position 5, l'exploitation du groupement allyle nous a permis de préparer des méthyl-morpholines fonctionnalisées (schéma 78).

En série racémique uniquement, la 5-méthyl-2-phényl-2-trifluorométhyl-morpholine a été préparée par une séquence « aminomercuration – réduction ». La diastéréosélectivité est médiocre et les diastéréoisomères n'ont pas pu être séparés.

Par contre, les 5-iodométhyl-2-phényl(éthyl)-2-trifluorométhyl-morpholines ont été préparées en série énantipure, puis ont été transformées en hydroxyméthyl-morpholines avec de très bons rendements. Les 5-iodométhyl-2-phényl-2-trifluorométhyl-morpholines peuvent également être considérées comme des précurseurs de 5-méthyl-2-phényl-2-trifluorométhyl-morpholines énantipures.

¹⁹⁵ Aucune inversion de la stéréochimie du carbone en position 5 n'est observée. Seul l'ordre de priorité des substituants change.

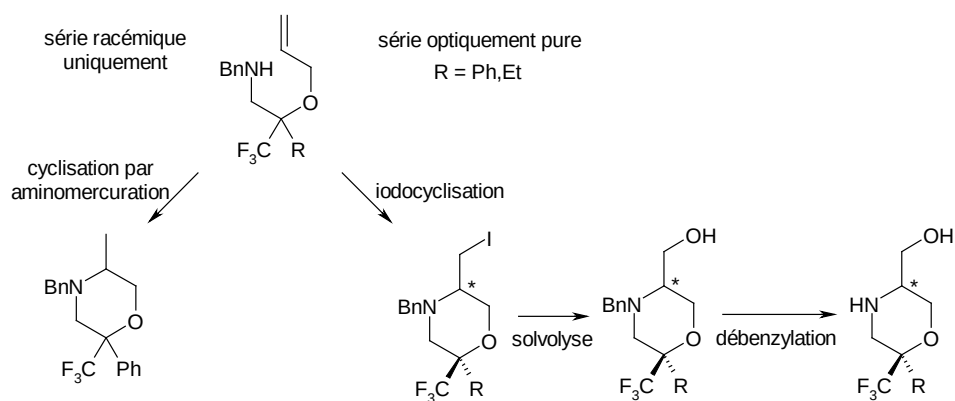


Schéma 78

4.3 Synthèse de 2-alkyl(aryl)-2-trifluorométhyl-[1,4]oxazépanes

4.3.1 Introduction bibliographique : préparation d'oxazépanes

A notre connaissance, les oxazépanes trifluorométhylés n'ont jamais été décrits dans la littérature. En série non fluorée en revanche, diverses méthodes ont été utilisées pour leur préparation, comme des extensions de cycle à partir de morpholines fonctionnalisées,¹⁹⁶ l'iodocyclisation d'amides ω-insaturés,¹⁹⁷ ou la cyclisation d'une amine sur un composé dialdéhydrique.¹⁹⁸ D'autres méthodes basées sur l'addition de la fonction hydroxyle d'un amino-alcool sur un époxyde¹⁹⁹ ou sur une cétone α,β-insaturée²⁰⁰ ont également été décrites.

4.3.2 Préparation de 2-alkyl(aryl)-2-trifluorométhyl-[1,4]oxazépanes à partir des amino-éthers (R)-111 et (R)-114

Bien que la réaction d'hydrozirconation à partir de réactif de Schwartz²⁰¹ (hydrure de bis(cyclopentadiényl)chloro-zirconium (IV)), suivie d'une iodation et d'une cyclisation (selon la méthode mise au point au sein de l'équipe « Synthèse par Voie Organométallique » de notre UMR),²⁰² n'ait jamais été utilisée pour la synthèse de cycles à 7 chaînons, nous avons appliqué cette méthode

¹⁹⁶ Brown, G.R., Foubister, A.J., Wright, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 553-555.

¹⁹⁷ Hu, T., Shen, M., Chen, Q., Li, C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2647-2650.

¹⁹⁸ Clark, S.M., Osborn, H.M.I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3643-3652.

¹⁹⁹ Albanese, D., Salsa, M., Landini, D., Lupi, V., Penso, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2107-2113.

²⁰⁰ Grinsteiner, T.J., Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8337-8340.

²⁰¹ Pour une revue sur la réaction d'hydrozirconation, voir : Wipf, P., Jahn, H. *Tetrahedron* **1996**, 52, 12853-12910.

²⁰² Pour l'utilisation de cette méthode pour la préparation de pyrrolidines ou de pipéridines, voir : (a) Ahari, M., Perez, A., Menant, C., Vasse, J.-L., Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2473-2476. (b) Ahari, M., Joosten, A., Vasse, J.-L., Szymoniak, J. *Synthesis* **2008**, 61-68.

aux amino-éthers **(R)-111** et **(R)-114**. L'oxazépane trifluorométhylé porteur d'un groupement phényle **(R)-131** est isolé avec un bon rendement (66%). En revanche, le dérivé **(R)-132** porteur d'un groupement éthyle est isolé avec un rendement médiocre (38%) du fait de la formation d'un produit secondaire dont la structure n'a pas été déterminée (schéma 79). L'oxazépane **(R)-131** est ensuite débenzylé selon la procédure habituelle et l'oxazépane libre **(R)-133** est isolé avec un très bon rendement (79%).

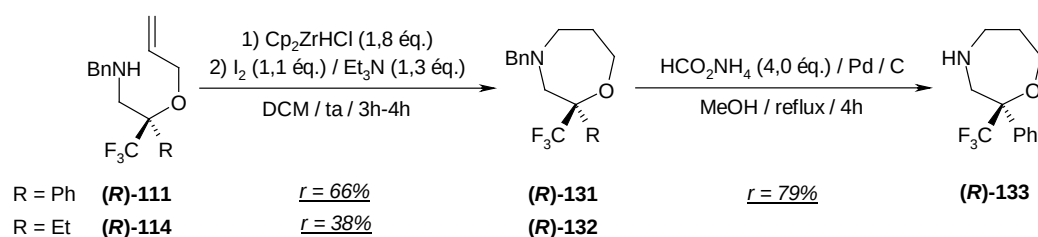


Schéma 79

D'après le mécanisme proposé,²⁰² le réactif de Schwartz s'additionne sur la double liaison avec le zirconium en position terminale, puis l'iodation conduit au dérivé iodé. La substitution intramoléculaire de l'iode par l'amine conduit finalement à l'oxazépane (schéma 80).

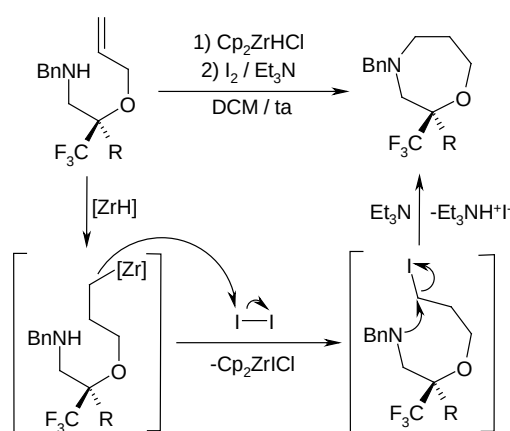


Schéma 80

4.3.3 Conclusion

Cette méthode permet d'accéder en une étape aux oxazépanes à partir des amino-éthers correspondants avec des rendements moyens. Cette réaction correspond formellement à une iodocyclisation possédant une régiosélectivité inverse de celle observée dans les conditions classiques, via l'ouverture d'un iodonium (cf. § 4.2.3).

4.4 Synthèse et réactivité de 2-alkyl(aryl)-2-trifluorométhyl-aziridines

4.4.1 Introduction bibliographique

Les aziridines²⁰³ constituent des building-blocks de choix pour la synthèse d'amino-alcools, d'amino-acides, de diamines ou d'hétérocycles.²⁰⁴ Nous ne traiterons ici que de la préparation et de la réactivité des aziridines mono-trifluorométhylées.

4.4.1.1 Préparation des aziridines trifluorométhylées

4.4.1.1.1 Préparation d'aziridines porteuses d'un carbone tertiaire trifluorométhylé

Des 2-aryl(alkyl)-3-trifluorométhyl-aziridines ont été préparées par une réaction de chloro-Pummerer. Les β -chloro-carbamates énantiopurs obtenus cyclisent sous l'action d'une base suivant un mécanisme S_N2 . L'aziridine porteuse d'un groupement trifluorométhyle est isolée avec de très bons rendements (70-79%) (schéma 81).²⁰⁵

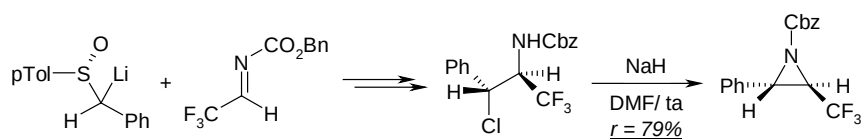


Schéma 81

Des 2-carboxylates-3-trifluorométhyl-aziridines peuvent être obtenus par la réaction de diazo-esters sur des aldimines²⁰⁶ ou des héli-aminals²⁰⁷ trifluorométhylés. L'emploi d'acides de Lewis à basse température permet d'obtenir majoritairement les 2-carboxylates-3-trifluorométhyl-aziridines *cis* correspondantes en série racémique (schéma 82).²⁰⁶ La diastéréosélectivité dépend fortement de l'acide de Lewis utilisé, les meilleurs résultats étant obtenus avec BF_3 -éthérate.

²⁰³ Pour la préparation d'aziridines, voir : Yudin, A.K. *Aziridines and epoxides in organic synthesis*, chap. 4, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.

²⁰⁴ Pour une revue sur l'ouverture des aziridines, voir : Hu, X.E. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2701-2743.

²⁰⁵ (a) Volonterio, A., Bravo, P., Pesenti, C., Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3985-3988. (b) Volonterio, A., Bravo, P., Panzeri, W., Pesenti, C., Zanda, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3336-3340.

²⁰⁶ (a) Crousse, B., Narizuka, S., Bonnet-Delpon, D., Bégué, J.-P. *Synlett* **2001**, 679-681. (b) Spanedda, M.V., Crousse, B., Narizuka, S., Bonnet-Delpon, D., Bégué, J.-P. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2002**, 67, 1359-1365.

²⁰⁷ Akiyama, T., Ogi, S., Fuchibe, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4011-4013.

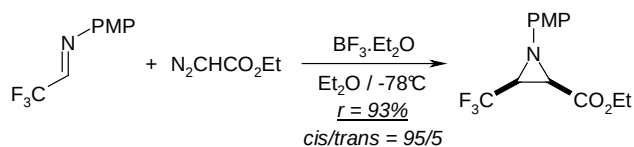


Schéma 82

En série énantiopure, l'utilisation d'une copule chirale sur l'ester permet d'isoler l'aziridine *cis* optiquement pure (schéma 83).²⁰⁷

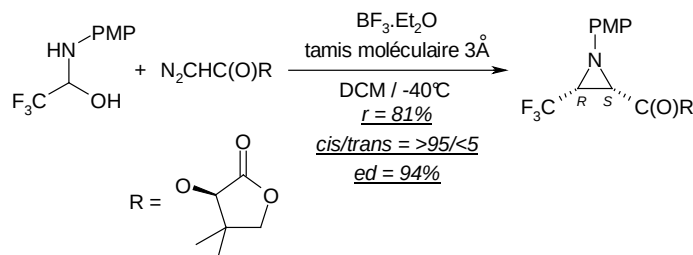


Schéma 83

Les 2-carboxylates-3-trifluorométhyl-aziridines *trans* peuvent être préparées grâce à une variante passant par la bromation de l'insaturation d'un acrylate β -trifluorométhylé, suivie par la cyclisation avec une amine (schéma 84).²⁰⁸

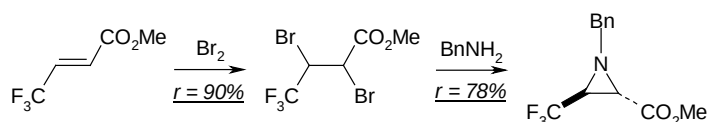


Schéma 84

Le réarrangement thermique d'isoxazolines trifluorométhylées génère les 2-carbonyl-3-trifluorométhyl-aziridines *cis*. Celles-ci peuvent être converties en diastéréoisomères *trans* par épimérisation du carbone en α du carbonyle dans des conditions basiques (schéma 85).²⁰⁹

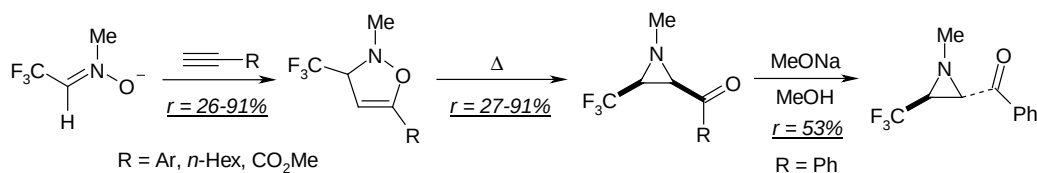


Schéma 85

²⁰⁸ (a) Prati, F., Forni, A., Moretti, I., Torre, G., Rozhkov, V.V., Makarov, K.N., Chervin, I.I., Kostyanovsky, R.G. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 89, 177-181. (b) Davoli, P., Forni, A., Franciosi, C., Moretti, I., Prati, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2361-2371.

²⁰⁹ Tanaka, K., Ohsuga, M., Sugimoto, Y., Okafuji, Y., Mitsuhashi, K. *J. Fluorine Chem.* **1988**, 39, 39-45.

Enfin, le groupe de Laurent a décrit la synthèse d'oximes trifluorométhylées, qui, soumises à l'action d'un organomagnésien, conduisent aux aziridines *cis* via une azirine intermédiaire (schéma 86).²¹⁰

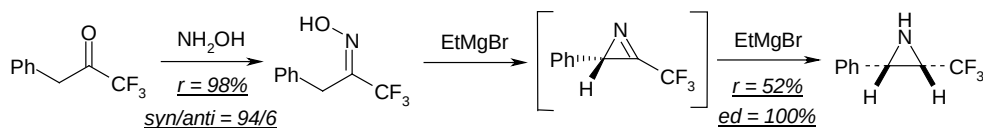


Schéma 86

4.4.1.1.2 Préparation d'aziridines porteuses d'un carbone quaternaire trifluorométhylé

Des aziridines porteuses d'un groupement CF_3 sur un carbone quaternaire ont également été préparées par le groupe de Laurent, par addition de CF_3SiMe_3 sur des azirines (cf. § 1.3.3.3, schéma 22).⁹⁶ Les additions sont diastéréosélectives, et l'addition du groupement CF_3 conduit à une aziridine *trans*.

Palacios a décrit la synthèse du même type de composés par cyclisation d'un trifluorométhyl-tosyloximate γ -phosphoré, suivie par l'addition sur l'azirine d'un nucléophile (schéma 87).²¹¹ Les rendements obtenus sont moyens (44-69%) et la diastéréosélectivité dépend fortement du nucléophile et des groupements portés par le phosphore.

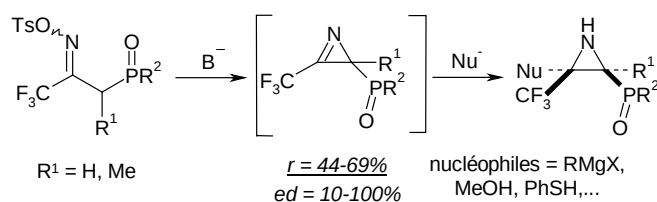


Schéma 87

Des 2-carboxylates-2-trifluorométhyl-aziridines ont été préparées par addition de Michael de nosyloxycarbamates sur des acrylates α -trifluorométhylés, suivie par la cyclisation de l'intermédiaire dans des conditions basiques ou en présence d'oxyde de calcium.²¹² La réaction est diastéréosélective lorsque l'ester est porteur d'une copule chirale comme l'auxiliaire d'Helmchen (schéma 88).

²¹⁰ Quinze, K., Laurent, A., Mison, P. *J. Fluorine Chem.* **1989**, 44, 211-232.

²¹¹ Palacios, F., Ochoa de Retana, A.M., Alonso, J.M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6141-6148.

²¹² (a) Colantoni, D., Fioravanti, S., Pellacani, L., Tardella, P.A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 197-200. (b) Fioravanti, S., Colantoni, D., Pellacani, L., Tardella, P.A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3296-3298.

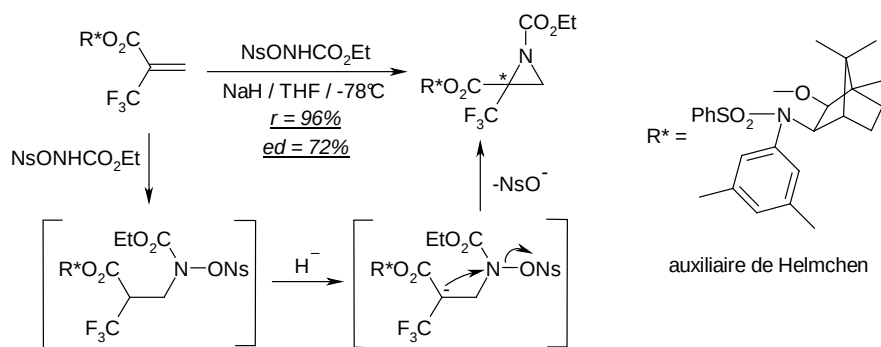


Schéma 88

L'équipe d'Uneyama a effectué divers travaux sur les trifluorométhyl-aziridines activées et non-activées (schéma 89).²¹³ Leur préparation repose sur une séquence combinant l'ouverture du S-trifluoro-époxypropane et la cyclisation de l'amino-alcool formé après activation de l'hydroxyle (sous forme de phosphonium ou de sulfonate). Il y a alors inversion de la configuration du carbone porteur du CF₃. Ces aziridines sont ensuite fonctionnalisées par formation d'un carbanion au pied du CF₃, qui réagit avec des électrophiles, comme des carbonyles énolisables ou non-énolisables, du bromure de benzyle, du disulfure de phényle, du TMSCl, ... avec des rendements variables (le bromure de benzyle conduit à une faible rendement). La fonctionnalisation du carbone tertiaire conduit à un carbone quaternaire avec rétention de configuration, du fait de la stabilisation du carbanion par le groupement trifluorométhyle (schéma 89).

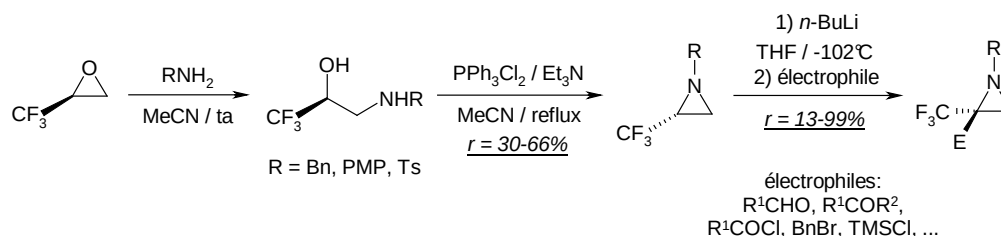


Schéma 89

4.4.1.2 Ouverture des aziridines trifluorométhylées

Les aziridines sont plus stables que les époxydes aux réactions d'ouverture nucléophile et leur activation est souvent nécessaire, soit par substitution de l'azote par un groupement électroattracteur, soit par une activation acide ou nucléophile.²⁰⁴

²¹³ (a) Katagiri, T., Ihara, H., Takahashi, M., Kashino, S., Furuhashi, K., Uneyama, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2933-2937. (b) Yamauchi, Y., Kawate, T., Itahashi, H., Katagiri, T., Uneyama, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6319-6322. (c) Yamauchi, Y., Kawate, T., Katagiri, T., Uneyama, K. *Tetrahedron* **2003**, 59, 9839-9847.

Dans le cas des aziridines trifluorométhylées non activées, l'ouverture par des nucléophiles halogénés, oxygénés, soufrés, ou encore phosphorés avec une catalyse par des acides de Brønstedt est possible (schéma 90).^{206a,208b,214}

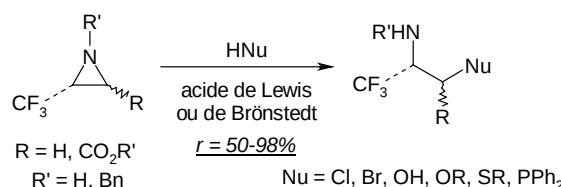


Schéma 90

Alors que des aziridines non trifluorométhylées non-activées réagissent avec des nucléophiles azotés ou carbanioniques, leurs analogues trifluorométhylés ne peuvent être ouverts par ce type de nucléophiles.²¹⁴ L'ouverture par des nucléophiles basiques (amines, thiolates, carbanions) nécessite le passage par la quaternisation de l'aziridine (schéma 91)²¹⁴ ou l'utilisation d'une aziridine activée (schémas 92 et 93).^{214,215}

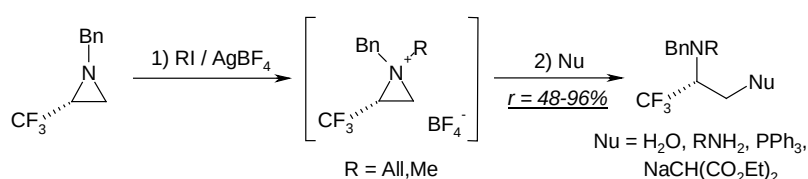


Schéma 91

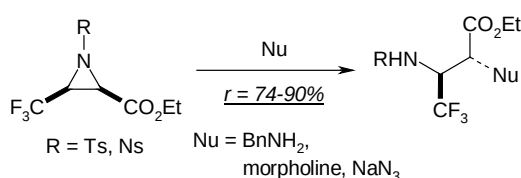


Schéma 92

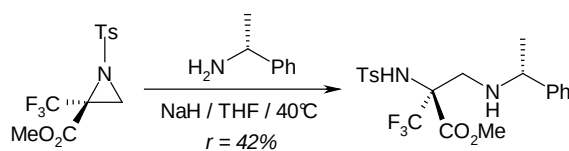


Schéma 93

L'ouverture des 2-carboxylates-3-trifluorométhyl-aziridines est régiosélective en position 2 (schémas 90 et 92), du fait de l'effet stérique et de la répulsion électrostatique du CF₃ qui gênent

²¹⁴ Katagiri, T., Takahashi, M., Fujiwara, Y., Ihara, H., Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7323-7329.

²¹⁵ Rinaudo, G., Narizuka, S., Askari, N., Crousse, B., Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2065-2068.

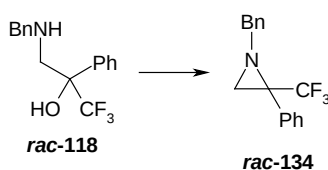
l'approche des nucléophiles. La régiosélectivité de l'attaque sur ces aziridines est l'inverse de celle observée avec les analogues non trifluorométhylés.^{206a,215} L'ouverture de la 2-carboxylate-2-trifluorométhyl-*N*-tosyl-aziridine par la (*R*)-méthylbenzylamine se produit sur la position la moins substituée (schéma 93).²¹⁴

4.4.2 Synthèse de 2-phényl-2-trifluorométhyl-aziridines : étude préliminaire en série racémique

4.4.2.1 Préparation de la *N*-benzyl-2-phényl-trifluorométhyl-aziridine **rac-134**

Afin de permettre la cyclisation par substitution nucléophile intramoléculaire, la fonction alcool de l'amino-alcool **rac-118** a été transformée en un bon groupe partant de type phosphonium (tableau 28). Dans les conditions classiques de Mitsunobu,¹⁷⁰ l'aziridine **rac-134** est isolée avec un rendement moyen (<40%), du fait de la présence de produits secondaires (entrée 1). En revanche, l'utilisation de CCl₄ avec la triphénylphosphine²¹⁶ conduit à la *N*-benzyl-aziridine **rac-134** avec un bon rendement (67%) (entrée 2).

Tableau 28



Entrée	Réactifs (éq.)	Solvant	T (°C)	t	Rendement
1	PPh ₃ (2,0) / DEAD (2,0) / Et ₃ N (2,9)	THF	ta	6h	~39% ^a
2	PPh ₃ (4,0) / CCl ₄ (10,0) / Et ₃ N (5,0)	MeCN	ta	5h	67%

(a) rendement corrigé (88% de pureté après chromatographie sur gel de silice, d'après la RMN ¹⁹F.)

4.4.2.2 Préparation de la *N*-tosyl-2-phényl-trifluorométhyl-aziridine **rac-135**

Nous avons envisagé de préparer l'aziridine activée **rac-135** par cyclisation de l' α -hydroxy-tosylamide **rac-136**. Celui-ci pourrait être obtenu en deux étapes à partir de l'amino-éther **rac-111**, soit par tosylation, suivie des étapes de déprotection (déallylation et débenzylation), soit par tosylation chimiosélective de l'amino-alcool déjà déprotégé (schéma 94).

²¹⁶ Kohrt, J.T., Gu, J.-X., Johnson, C.R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5088-5093.

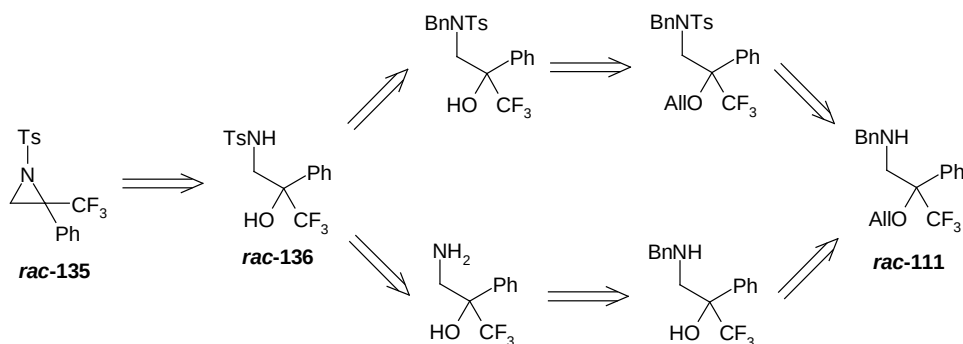


Schéma 94

La tosylation de l'amino-éther **rac-111** par le chlorure de tosyloxy dans la pyridine en présence de DMAP et la déallylation du tosylamide formé **rac-137** dans les conditions habituelles sont effectuées sans difficulté et le composé **rac-138** est isolé avec un excellent rendement (schéma 95). Par contre, les conditions habituelles de débenzylation (HCO_2NH_4 / Pd/C) s'avèrent infructueuses : aucune conversion n'est observée. Ceci est vraisemblablement dû à la diminution de la réactivité de la liaison N-benzyle, liée à la désactivation de l'azote par le groupement tosyloxy.

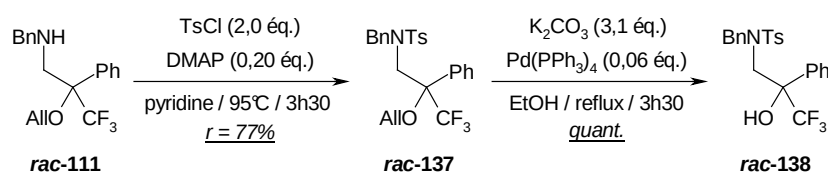


Schéma 95

Afin de contourner ce problème, nous avons inversé les étapes de tosylation et de déprotection. L'amino-alcool **rac-118** est débenzylé dans les mêmes conditions avec un bon rendement (75%) pour conduire au produit **rac-139** (schéma 96), à partir duquel un essai de cyclisation suivant les conditions mises au point précédemment (PPh_3 / CCl_4 / Et_3N / MeCN) a été tenté. Malheureusement, nous n'avons pas pu déterminer la structure du produit majoritaire qui s'est dégradé sur silice. En revanche, la tosylation de l'amino-alcool **rac-139** dans les mêmes conditions que précédemment conduit chimiosélectivement à la formation du tosylamide attendu **rac-136**, et ce, avec un très bon rendement (79%) (schéma 96).

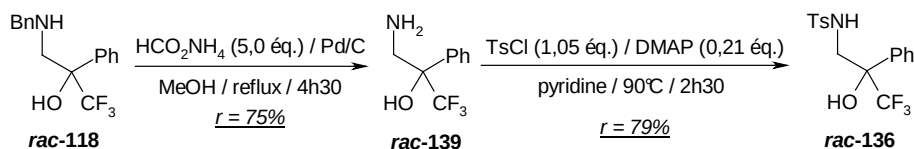
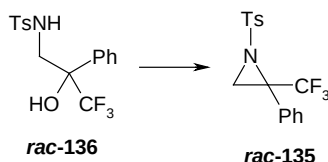


Schéma 96

Des essais de cyclisation ont été réalisés avec **rac-136**. Seule une faible quantité de la *N*-tosyl-aziridine **rac-135** (20%) est formée avec le système PPh₃ / CCl₄ / Et₃N, contrairement à ce qui avait été observé lors de la préparation de l'aziridine benzylée, alors que les conditions de Mitsunobu donnent un excellent rendement (94%) (tableau 29).

Tableau 29



Entrée	Conditions réactionnelles (éq.)	Solvant	T (°C)	t	Rendement isolé
1	PPh ₃ (3,2) / CCl ₄ (8,1) / Et ₃ N (4,0)	MeCN	ta → 85°C	24h	0% ^a
2	PPh ₃ (1,6) / DEAD (1,6) / Et ₃ N (2,5)	THF	ta	6h	94%

(a) Brut réactionnel contenant 20% du produit attendu.

Le schéma 97 récapitule les essais effectués pour accéder à la *N*-tosyl-aziridine **rac-135**.

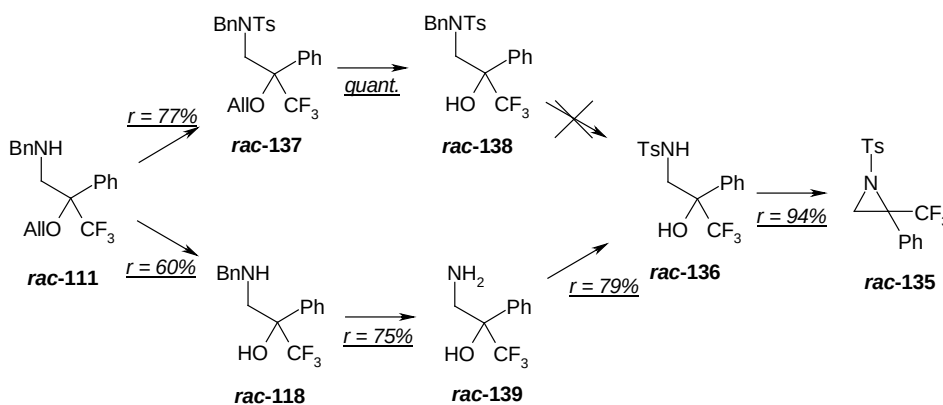


Schéma 97

4.4.3 Ouvertures nucléophiles de 2-phényl-2-trifluorométhyl-aziridines : étude préliminaire en série racémique

4.4.3.1 Intérêt et préparation des β-trifluorométhyl-β-amino-alcools et des diamines trifluorométhylés : rappels bibliographiques

Nous avons choisi de tester l'ouverture des aziridines par l'eau et la benzylamine, ce qui devrait permettre d'accéder à des β-trifluorométhyl-β-amino-alcools et à des α,β-diamines trifluorométhylées.

Préparation de β -trifluorométhyl- β -amino-alcools à partir d'imines trifluorométhylées :

L'addition d'une aldimine trifluorométhylée sur un cétène conduit à une azétidinone, qui peut être ouverte par un nucléophile pour conduire à un β -trifluorométhyl- β -amino-alcool *syn* α -fonctionnalisé (schéma 98).²¹⁷

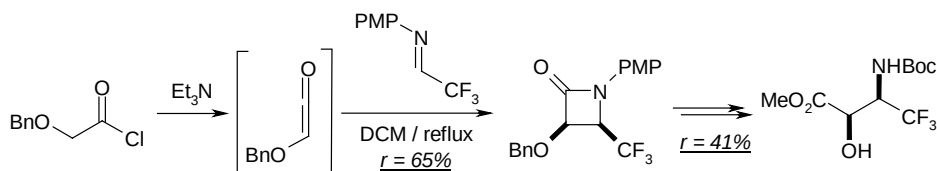


Schéma 98

La substitution nucléophile d'un α -hydroxy-ester sur une chloro-imine conduit à un imino-éther qui se réarrange sous l'action d'une base pour former l' α -hydroxy-imine. Cette dernière peut être réduite pour conduire au β -trifluorométhyl- β -amino-alcool *anti* (schéma 99).²¹⁸

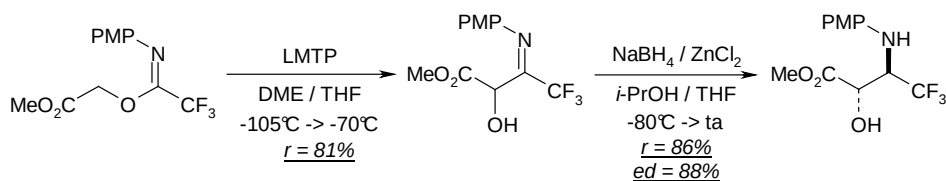


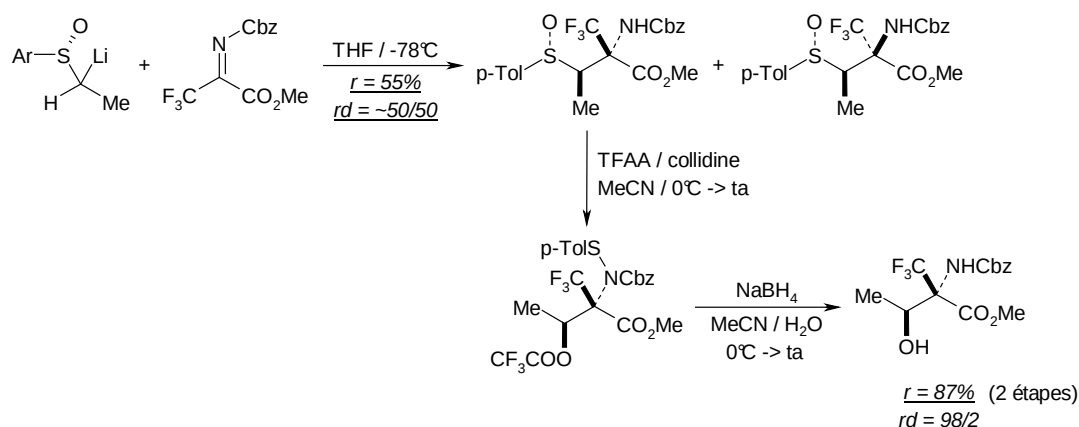
Schéma 99

Zanda et son groupe ont décrit l'utilisation d'une réaction de chloro-Pummerer, qui, à partir de sulfoxydes α -lithiés et d'imines trifluorométhylées, permet d'accéder aux β -trifluorométhyl- β -amino-alcools *anti* racémiques *via* le réarrangement d'une β -sulfoxyde-trifluorométhylamine intermédiaire (schéma 100).²¹⁹

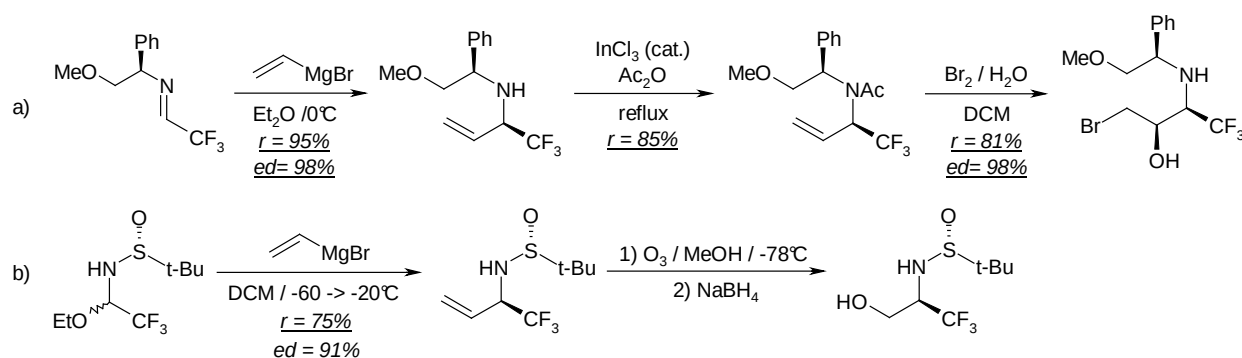
²¹⁷ Abouabdellah, A., Bégué, J.-P., Bonnet-Delpon, D., Thanh Nga, T.T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8826-8833.

²¹⁸ Uneyama, K., Hao, J., Amii, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4079-4082.

²¹⁹ Crucianelli, M., Bravo, P., Arnone, A., Corradi, E., Meille, S.V., Zanda, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2965-2971.



Les β -trifluorométhyl- β -amino-alcools peuvent être préparés par addition d'un organomagnésien vinylique sur une aldimine trifluorométhylée. La présence d'une copule chirale sur cette dernière permet d'accéder à la vinyl-trifluorométhylamine optiquement pure (schéma 101). La bromation de l'insaturation et la substitution de l'un des bromes par l'eau conduisent finalement au composé attendu (schéma 101a).²²⁰ L'oléfine peut aussi être soumise à une réaction de coupure oxydante pour conduire à l'alcool primaire (schéma 101b).²²¹



Autres méthodes :

Une variante également développée par Zanda et son équipe passe par l'alkylation diastérosélective d'un aldéhyde β -aminé β -trifluorométhylé optiquement pur. L'amino-alcool est ensuite soumis à une désulfénylation réductrice stéréosélective (schéma 102).²²²

²²⁰ Ngoc Tam, N.T., Magueur, G., Ourévitch, M., Crousse, B., Bégue, J.-P., Bonnet-Delpon, D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 699-702.

²²¹ Kuduk, S.D., Di Marco, C.N., Pitzenger, S.M., Tsou, N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2377-2381.

²²² (a) Volonterio, A., Vergani, B., Crucianelli, M., Zanda, M., Bravo, P. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7236-7243. (b) Volonterio, A., Bravo, P., Corradi, E., Fronza, G., Meille, S.V., Vergani, B., Zanda, M. *J. Fluorine Chem.* **2000**, 108, 245-252.

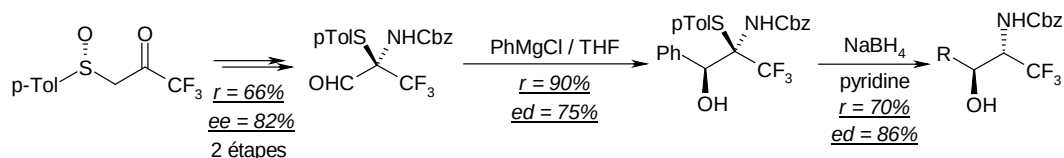


Schéma 102

La réduction d'α-amino-acides α-trifluorométhylés ou de dérivés carbonylés est également une méthode de choix pour synthétiser ces composés (schéma 103).^{186,223}

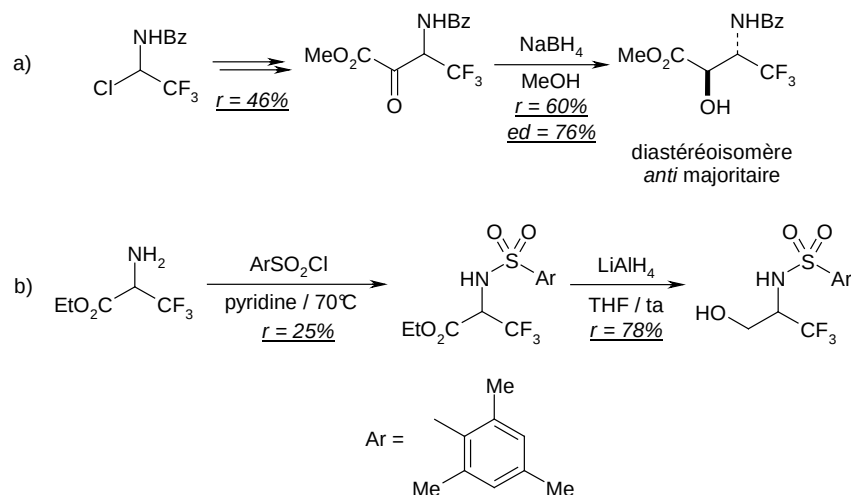


Schéma 103

La substitution nucléophile de l'un des hydroxyles d'un diol optiquement pur (préparé par dihydroxylation asymétrique de Sharpless d'un dérivé trifluorométhylvinyle) permet de préparer un β-trifluorométhyl-β-amino-alcool syn énantipur (schéma 104).²²⁴

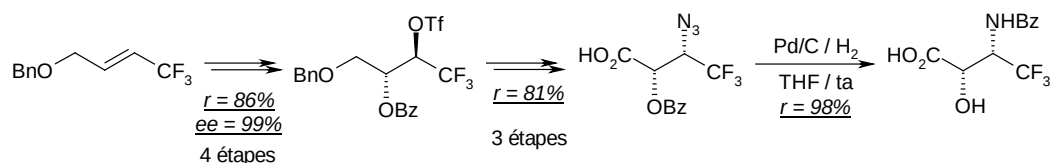


Schéma 104

Enfin, la transformation du groupement amine d'une diamine chirale en alcool via une réaction de diazotisation avec NaNO₂ conduit à l'α-amino-alcool optiquement pur (schéma 105).²²⁵

²²³ (a) Sergeeva, N.N., Golubev, A.S., Hennig, L., Burger, K. *Synthesis* **2002**, 2579-2584. (b) Disalvo, D., Thomson, D.S., Kuzmich, D., Regan, J., Kowalski, J. Patent WO 2006/071609, 2006.

²²⁴ Jiang, Z.-X., Qing, F.-L. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5486-5489.

²²⁵ Huguenot, F., Brigaud, T. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7075-7078.

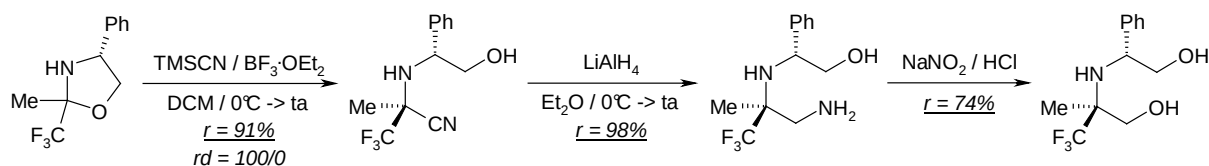


Schéma 105

• Les α,β -diamines sont elles aussi des précurseurs-clé pour la synthèse d'hétérocycles ou de dérivés d'acides aminés.²²⁶ Les diamines chirales sont en outre très utilisées en synthèse asymétrique.²²⁷ Les composés trifluorométhylés sont en revanche moins connus, notamment en série optiquement pure.

La trifluorométhylation d'imines activés β -aminées a été décrite par Prakash, *via* des sulfinylimines chirales (cf. § 1.3.3.3.3).⁹⁹

Une des méthodes les plus classiques pour obtenir ces synthons consiste à réduire une β -cyano-amine (schéma 105).²²²

Une réaction d'aza-aldol de complexes chiraux du Ni(II) de glycine avec des aldimines trifluorométhylées permet d'obtenir l' α,β -diamino-acide β -trifluorométhylé avec un excellent rendement (91%) et une excellente diastéréosélectivité (98%) (schéma 106).²²⁸

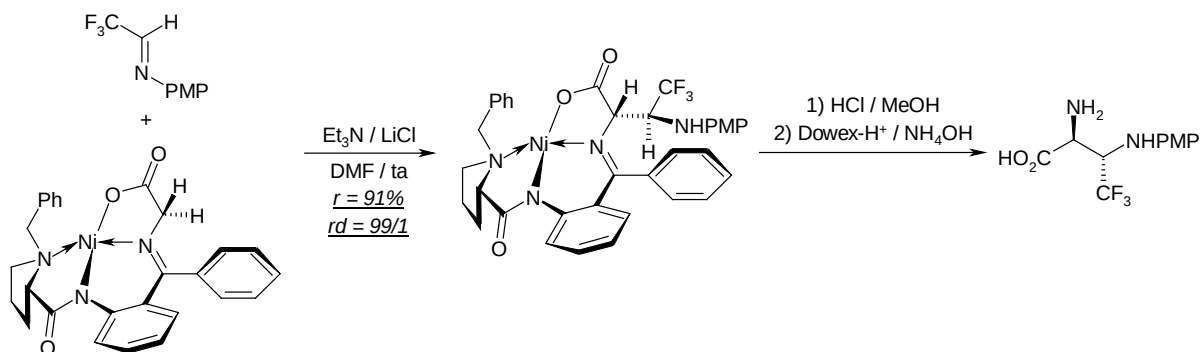


Schéma 106

L'addition de Michael diastéréosélective d'amines chirales sur des trifluoro-nitropropènes constitue également une méthode efficace pour obtenir des éthylène-diamines trifluorométhylées énantiopures (schéma 107).²²⁹

²²⁶ Bergmeier, S.C. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2561-2576.

²²⁷ Kizirian, J.-C. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 140-205.

²²⁸ Soloshonok, V.A., Avilov, D.V., Kukhar, V.P., Van Meerwelt, L., Mischenko, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4671-4674.

²²⁹ (a) Molteni, M., Volonterio, A., Zanda, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3887-3890. (b) Turconi, J., Lebeau, L., Paris, J.-M., Mioskowski, C. *Tetrahedron* **2006**, 62, 8109-8114.

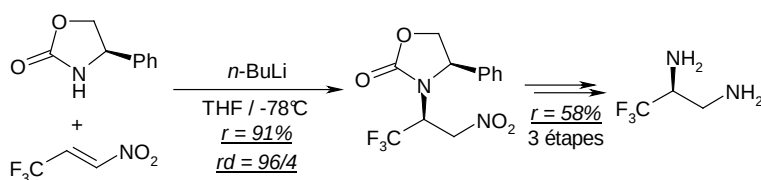


Schéma 107

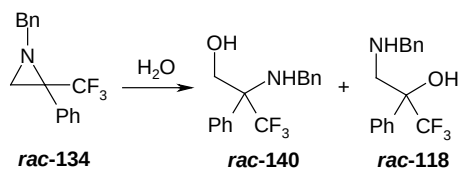
Enfin, l'ouverture d'aziridines par des amines constitue une méthode de choix pour la préparation de ces synthons (cf. § 4.4.1.2).^{213c,214}

4.4.3.2 Ouverture par l'eau

La présence d'un centre quaternaire encombré rend difficile l'ouverture de l'aziridine non activée **rac-134**. De manière prévisible, le chauffage d'une solution d'aziridine **rac-134** dans l'eau sans activation ne donne aucune résultat (tableau 30, entrée 1). De même, une très faible conversion est observée en présence d'acide sulfurique (entrée 2). En revanche, avec un mélange d'acide perchlorique / eau (1/4) à chaud,²³⁰ l'ouverture est effective et régiosélective, bien qu'une faible quantité de l'amino-alcool **rac-118** soit obtenue (entrée 3). Le produit majoritaire **rac-140** correspond, comme on pouvait l'attendre, au produit résultant de l'attaque de l'eau sur le carbone le moins encombré (la régiosélectivité de l'ouverture sera discutée au § 5.4.4.2).

Cette méthode permet d'accéder au β -trifluorométhyl- β -amino-alcool **rac-140**, régioisomère du β -amino-trifluorométhylcarbinol **rac-118**.

Tableau 30



Entrée	Acide (équ.)	T (°C)	t	(140/118) ^a	Rendement ^b	
					rac-140	rac-118
1	/	85°C	24h	-	0% ^c	
2	H ₂ SO ₄ (3,9)	ta	7h	-	0% ^d	
3	HClO ₄ (excès)	90°C	5h30	90/10	78%	4%

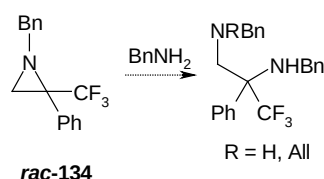
(a) déterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel avant purification. (b) rendements en produits isolés, séparés par chromatographie sur gel de silice. (c) aucune conversion. (d) 6% de **rac-140** dans le brut réactionnel (d'après la RMN ¹⁹F).

²³⁰ Alezra, V., Bonin, M., Micouin, L., Policar, C., Husson, H.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2589-2594.

4.4.3.3 Ouverture par la benzylamine

L'ouverture de l'aziridine non-activée **rac-134** par des amines pour former des diamines devait présenter des difficultés supplémentaires, l'utilisation d'acides de Brönstedt ou de Lewis diminuant la nucléophilie de l'amine.²⁰⁴ Malgré tout, des essais d'ouverture de l'aziridine **rac-134** par la benzylamine ont été effectués (tableau 31). Les diverses conditions utilisées (activation nucléophile,²³¹ acide²³² ou quaternisation de l'amine²¹⁴) se sont cependant avérées infructueuses. Ce résultat confirme donc ceux observés précédemment.²¹⁴

Tableau 31



Entrée	Conditions réactionnelles (équ.)	Solvant	T (°C)	t	Conversion
1	BnNH ₂ (3,9) / P(<i>n</i> -Bu) ₃ (1,2)	MeCN	ta → reflux	24h	0%
2	BnNH ₂ (4,4) / LiNTf ₂ (1,2)	DCM	ta → reflux	24h	< 5%
3	1) AgBF ₄ (1,1) / All-I (1,4) 2) BnNH ₂ (14)	DCM	1) 0°C 2) ta	3j	13%

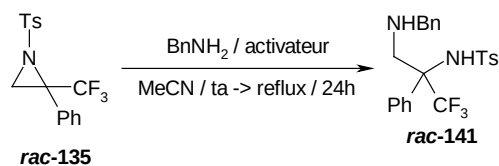
La réaction d'ouverture par la benzylamine a par conséquent été testée sur la *N*-tosyl-aziridine **rac-135** en présence de divers activateurs (tableau 32). Quel que soit l'activateur utilisé (acides de Lewis ou nucléophiles auxiliaires), les réactions sont propres. Dans le cas de l'activation par la tri-butyl-phosphine, l' α,β -diamine **rac-141** est isolée avec un excellent rendement (entrée 3).

L'utilisation de la tri-butyl-phosphine en quantité sub-stoechiométrique avec la benzylamine constitue des conditions réactionnelles intéressantes, moins dangereuses que l'utilisation de LiClO₄, moins coûteuses que les sels de bismuth, et plus efficaces que le DABCO ou l'absence d'activation. Ces conditions ont donc été choisies pour l'ouverture des substrats énantio-purs (cf. § 4.4.4.3).

²³¹ Hou, X.-L., Fan, R.-H., Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5295-5300.

²³² Cossy, J., Bellosta, V., Alauze, V., Desmurs, J.-R. *Synthesis* **2002**, 2211-2214.

Tableau 32



Entrée	BnNH ₂ (éq.)	Activateur (éq.)	Pourcentage du produit dans le brut réactionnel ^a
1	3,7	BiCl ₃ (0,16) ²³³	95%
2	3,8	LiClO ₄ (1,1) ²³⁴	96%
3	2,3	P(<i>n</i> -Bu) ₃ (0,6)	92% (89%) ^b
4	2,8	DABCO (0,8) ²³⁵	88%

(a) pourcentage déterminé par RMN ¹⁹F. (b) rendement isolé.

Les synthèses et les conditions d'ouverture nucléophiles mises au point en série racémique ont ensuite été appliquées aux amino-alcools énantiopurs (**R**)-111 et (**R**)-114.

4.4.4 Synthèse et ouverture nucléophile de 2-phényl(éthyl)-2-trifluorométhyl-aziridines chirales

4.4.4.1 Préparation des aziridines (**S**)-134, (**S**)-143, (**S**)-135

Les amino-éthers optiquement purs (**R**)-111 et (**R**)-114 sont déallylés pour conduire aux précurseurs des aziridines, les β-amino-trifluorométhylcarbinols (**R**)-118 et (**R**)-142 avec de bons rendements (respectivement 60% et 77%) (schéma 108).

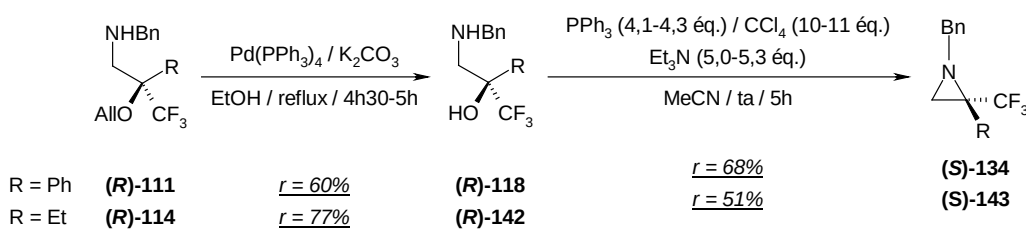


Schéma 108

Les *N*-benzyl-aziridines (**S**)-134 et (**S**)-143 et la *N*-tosyl-aziridine (**S**)-135 sont préparées selon les conditions mises au point en série racémique. Dans le cas des *N*-benzyl-aziridines, un meilleur rendement est obtenu à partir de l'amino-alcool (**R**)-118 qu'à partir de l'analogue porteur d'une chaîne éthyle (**R**)-144 (51%) (schéma 108).

²³³ Swamy, N.R., Venkateswarlu, Y. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 547-554.

²³⁴ (a) Anaya de Parrodi, C., Moreno, G.E., Quintero, L., Juaristi, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2093-2099. (b) Anaya de Parrodi, C., Vazquez, V., Quintero, L., Juaristi, E. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 3295-3302.

²³⁵ Wu, J., Sun, X., Li, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4271-4275.

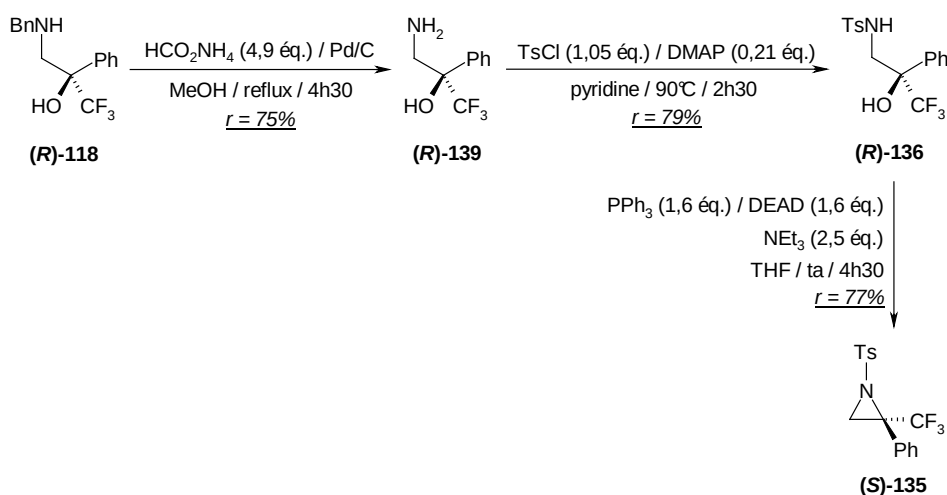


Schéma 109

Des essais pour déterminer la pureté optique des aziridines **(S)-134** et **(S)-135** ont été effectués par analyse par HPLC sur colonne chirale. Aucune séparation n'a été obtenue avec les colonnes disponibles au laboratoire pour l'aziridine **rac-134**. Par contre, dans le cas de l'aziridine **(S)-135**, l'excès énantiomérique a pu être déterminé comme étant supérieur à 99% car un seul énantiomère a été détecté (Pour plus de précisions, voir la partie expérimentale).

La stéréochimie du carbone quaternaire trifluorométhylé de l'aziridine n'a pour l'instant pas pu être déterminée par diffraction des rayons X, car aucune aziridine n'a pu être recristallisée sous forme de mono-cristal. Toutefois, les travaux d'Uneyama ont montré que la cyclisation d'amino-alcools *via* le passage par des phosphoniums conduisait à des trifluorométhyl-aziridines selon un mécanisme S_N2 .^{213a,b} Bien que cette étude ait été menée sur des aziridines porteuses d'un carbone trifluorométhylé tertiaire, d'autres exemples en série non fluorée sur des aziridines porteuses cette fois d'un carbone quaternaire ont été décrits. Dans ce cas, les auteurs ont montré que la cyclisation d' α,β -amino-alcools, où l'alcool est tertiaire, dans les conditions de Mitsunobu conduisaient à la formation de l'aziridine énantiopure avec inversion de configuration.²³⁶ Il est donc raisonnable d'attribuer aux produits finaux les configurations **(S)-134**, **(S)-143** et **(S)-135** résultant d'un processus S_N2 , bien que cela reste à prouver.

4.4.4.2 Ouverture des *N*-benzyl-aziridines **(S)-134** et **(S)-143** par l'eau

L'ouverture par l'acide perchlorique aqueux a été réalisée sur les aziridines **(S)-134** et **(S)-143**. Une meilleure régiosélectivité (>99/1) et un meilleur rendement (94%) ont été obtenus avec l'aziridine

²³⁶ (a) Li, P., Evans, C.D., Joullié, M.M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5325-5327. (b) Forbeck, E.M., Evans, C.D., Gilleran, J.A., Li, P., Joullié, M.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14463-14469. (c) Caldwell, J.J., Craig, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2631-2634.

(S)-143 porteuse d'un groupement éthyle qu'avec celle porteuse d'un groupement phényle (90/10 ; 78%) (tableau 33).

Tableau 33

R = Ph **(S)-134**
 R = Et **(S)-143**

(S)-140 **118**
(S)-144 **142**

Entrée	Substrat	R	Régiosélectivité ^a	Produit	Rendement isolé
1	(S)-134	Ph	(S)-140 / 118 : 90/10	(S)-140^b	78%
5	(S)-143	Et	(S)-144 / 142 : >99/1	(S)-144	94%

(a) déterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel avant purification. (b) excès énantiomérique : >98%, déterminé par HPLC sur colonne chirale.

La régiosélectivité observée est celle attendue : l'ouverture des aziridines par des nucléophiles est connue pour procéder *via* une réaction S_N2 sur le carbone le moins substitué, y compris pour les aziridines trifluorométhylées.^{208b} Dans le cas de la 2-phénylaziridine **(S)-134**, la formation d'une quantité appréciable (10%) du régioisomère **118** pourrait être expliquée par l'ouverture réversible de l'aziridinium **145** (schéma 110), le caractère benzylique du carbocation contrecarrant l'effet déstabilisant du CF₃.²³⁷

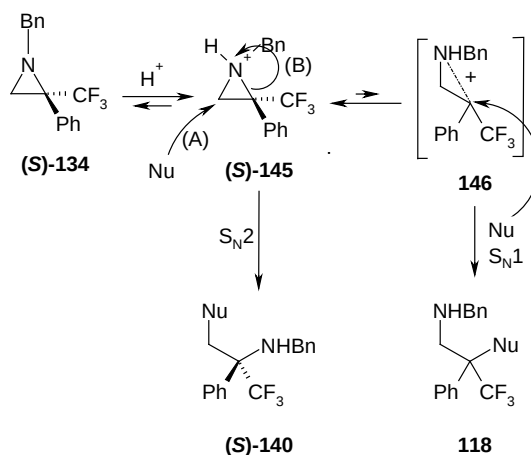


Schéma 110

Comme l'ion aziridinium est susceptible de s'ouvrir réversiblement *via* la formation d'un carbocation, sa racémisation était envisageable. La pureté optique de l'amino-alcool **140** (et donc de l'aziridine **134**) a été déterminée par HPLC sur colonne chirale (colonne OD-H ;

²³⁷ Pour une revue sur la déstabilisation des carbocations par les groupements électroattracteurs, voir : Creary, X. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1625-1678.

Hexane/Isopropanol = 96/4). L'excès énantiomérique observé est supérieur à 98% ((**S**)-**140**, t_R = 14,1 min. (**R**)-**140**, t_R = 15,5 min). Ce résultat confirme par ailleurs la pureté optique de l'aziridine de départ.

4.4.4.3 Ouverture de la *N*-tosyl-aziridine (**S**)-**135** par la (*S*)-méthylbenzylamine

L'utilisation de la tri-butyl-phosphine en quantité substoechiométrique avec la benzylamine constitue des conditions réactionnelles intéressantes (cf. § 4.4.3.3). Elles ont de ce fait été appliquées à l'ouverture des *N*-tosyl-aziridines **rac**-**135** et (**S**)-**135** par une autre amine, la (*S*)-méthylbenzylamine, afin de confirmer la pureté optique de l'aziridine (**S**)-**135**, déterminée par HPLC sur colonne chirale (cf. § 4.4.4.1).

Dans le cas de l'aziridine racémique **rac**-**135**, la diamine chirale **147** est observée dans le brut réactionnel sous forme d'un mélange des deux diastéréoisomères (*R,S*) et (*S,S*) (δ -68,97 et -69,01 ppm, d'après la RMN ^{19}F). Dans le cas de l'aziridine énantiopure (**S**)-**135** (schéma 111), seul l'un de ces diastéréoisomères est observé dans le brut réactionnel (δ -68,96 ppm, d'après la RMN ^{19}F). La diamine optiquement pure (**S,S**)-**147** est cependant isolée avec un rendement moyen (52%).

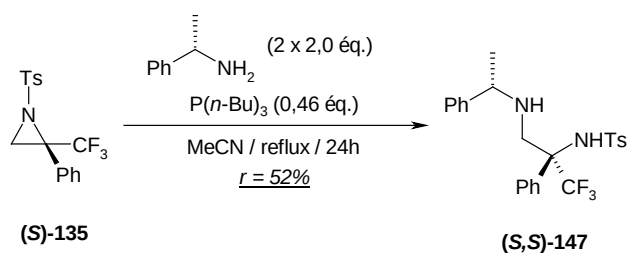


Schéma 111

4.4.5 Conclusion

Les β -amino-trifluorométhylcarbinols (**R**)-**118** et (**R**)-**142** nous ont permis de préparer des aziridines trifluorométhylées optiquement pures non-activées (en une étape) et activées (en trois étapes). Des β -trifluorométhyl- β -amino-alcools ont pu être synthétisés par ouverture de la *N*-benzyl-aziridine par l'acide perchlorique aqueux, avec une très bonne régiosélectivité. La *N*-tosyl-aziridine est quant à elle un bon précurseur pour accéder à des diamines α -trifluorométhylées α -substituées (schéma 112).

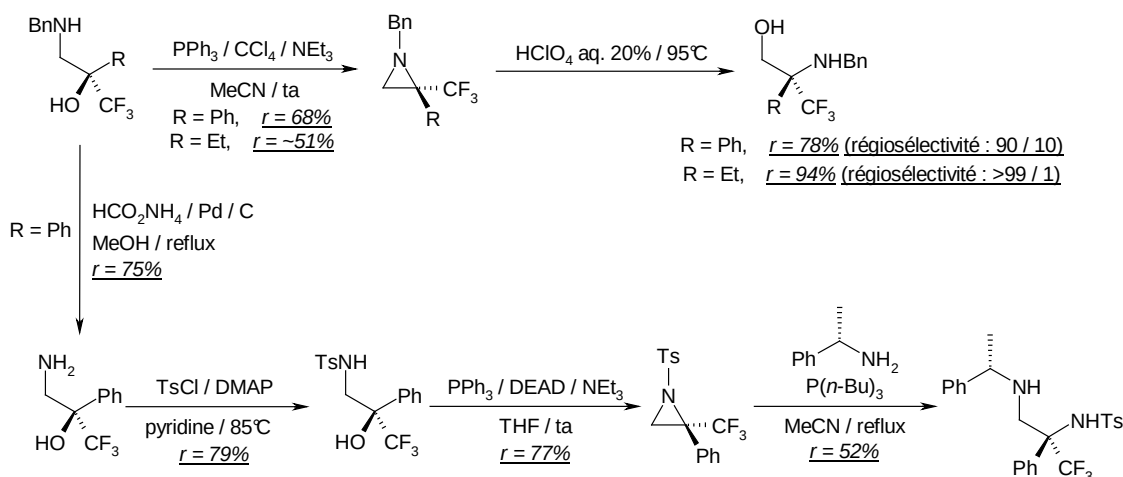


Schéma 112

Les rendements sont très bons et d'autres nucléophiles – thiols, carbanions, halogénures,... – pourraient également être testés. Enfin, l'inversion de stéréochimie du carbone quaternaire lors de la cyclisation en aziridine reste à confirmer.

4.5 Conclusion

Les aldéhydes α -trifluorométhylés α -alkoxylés (**R**)-27 et (**R**)-57 obtenus par une synthèse diastéréosélective à partir du (*L*)-diméthyl-tartrate constituent des précurseurs de choix pour la préparation d'hétérocycles azotés substitués énantio-purs. Des amino-éthers ont d'abord été préparés à partir des aldéhydes par une réaction d'amination réductrice avec de bons rendements. Ces synthons ont ensuite été exploités comme précurseurs de *N*-hétérocycles.

Une première étude visant à synthétiser des 2-phényl-2-trifluorométhyl-morpholines non substituées en position 5 a montré que la présence du groupement trifluorométhyle modifie considérablement la réactivité chimique de ces composés. Nous avons rencontré de nombreux problèmes avec des réactions *a priori* classiques. Les effets additifs de l'encombrement et de l'effet attracteur du groupement CF_3 , désactivant la nucléophilie du carbinol, associé à l'aptitude de ce même groupement CF_3 à contrarier l'approche du nucléophile sont probablement co-responsables des problèmes rencontrés.

Les amino-éthers allyliques ont donc été utilisés pour préparer des morpholines substituées en position 5, comme des méthyl-morpholines, des iodométhyl-morpholines ou des hydroxyméthyl-morpholines. Ces produits ont été synthétisés avec de bons rendements. Les deux diastéréoisomères des iodométhyl-morpholines sont facilement séparables et constituent des intermédiaires élaborés susceptibles de subir diverses transformations.

Des 2-trifluorométhyl-[1,4]oxazépanes ont été également obtenus avec des rendements moyens en exploitant une séquence hydrozirconation – iodolyse cyclisante de l' amino-éther précédent.

La déallylation des amino-éthers précédents conduit à des β -amino-trifluorométhylcarbinols. Ces synthons intéressants ont été convertis en *N*-benzyl- et *N*-tosyl-aziridines énantiopures avec de très bons rendements. Ces dernières ont été soumises à des réactions d'ouverture nucléophile avec l'eau et la benzylamine pour conduire à des β -trifluorométhyl- β -amino-alcools et à des α,β -diamines chirales. Ces travaux sur les aziridines porteuses d'un carbone quaternaire trifluorométhylé n'en sont qu'à un stade préliminaire. L'accès au précurseur tosylamino-alcool pourrait encore être amélioré en partant d'un *O*-benzylcarbinol, ce qui permettrait probablement de déprotéger l'amine et l'alcool en une seule étape. Les quelques réactions d'ouverture réalisées mériteraient d'être optimisées, voire diversifiées. Enfin, la configuration du carbone asymétrique doit être confirmée.

CONCLUSION

La chimie organique du fluor a connu un essor considérable ces dernières années, du fait des nombreuses applications des produits organofluorés. Les méthodes d'introduction de fluor et notamment du groupement trifluorométhyle dans une molécule ont été particulièrement étudiées. L'intérêt des composés trifluorométhylés, chiraux en particulier, comme intermédiaires de synthèse ou comme composés bioactifs justifie largement l'engouement qu'ont suscité les travaux sur la réaction de trifluorométhylation nucléophile (chapitre I).

Les travaux antérieurs du laboratoire sur les agroressources régionales et plus spécifiquement sur l'acide tartrique avaient montré la possibilité de synthétiser, à partir d'une seule molécule de celui-ci, deux synthons optiquement purs, un aldéhyde α -trifluorométhylé α -alkoxylé et un acide α -alkoxylé non fluoré. Cette méthode reposait sur la trifluorométhylation diastéréosélective de 1,4-dicétones dérivées de l'acide tartrique. Elle présentait néanmoins quelques limites : elle n'était pas applicable aux dicétones aliphatiques et passait par un intermédiaire de type « amide de Weinreb », difficilement exploitable à une échelle de plusieurs dizaines de grammes. L'un des principaux objectifs de cette thèse consistait donc à aménager la méthode pour la rendre à la fois plus pratique et plus générale.

Notre première étude a consisté à exploiter une voie de synthèse s'appuyant sur des γ -cétoamides dérivés d'acide tartrique (chapitre II). Leur structure a été optimisée, ainsi que les conditions de leur trifluorométhylation à l'aide de CF_3TMS : (i) l'utilisation d'une fonction diméthylamide permet de pallier les inconvénients liés au coût et à la préparation des amides de Weinreb ; (ii) un dérivé di-*O*-isopropylidène s'avère plus performant que l'analogue benzylidène (meilleure diastéréosélectivité de la trifluorométhylation nucléophile, meilleurs rendements des étapes ultérieures) ; (iii) une trifluorométhylation dans le diméthylformamide, amorcée par le carbonate de potassium, donne le meilleur compromis efficacité/diastéréosélectivité, et le trifluorométhylcarbinol obtenu peut être alkylé en « one-pot ». L'intermédiaire trifluorométhylé est transformé en une étape en l'aldéhyde cible.

Cette méthodologie a été appliquée avec succès à une gamme de substrats aromatiques, hétéro-aromatique et aliphatiques, y compris sur une échelle « multigramme », et ce avec de bons rendements et diastéréosélectivités (schéma 113).

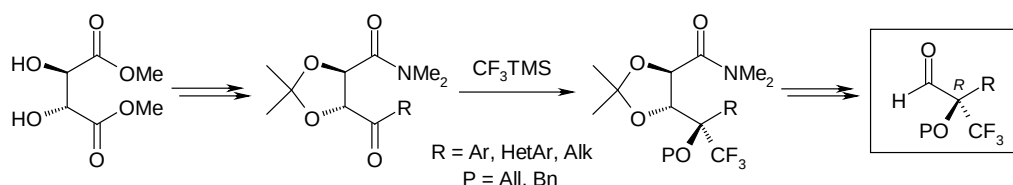


Schéma 113

Afin de valoriser la fonction amide résiduelle du trifluorométhylcarbinol intermédiaire, diverses transformations fonctionnelles ont ensuite été envisagées (chapitre III). La conversion de l'amide en cétone, suivie de l'addition diastéréosélective de nucléophiles variés (hydrures, organomagnésiens, CF_3TMS) a permis d'obtenir des alcools secondaires, tertiaires et des trifluorométhylcarbinols (schéma 114).

Dans le cas de la réduction par des hydrures, les alcools secondaires sont préparés avec des diastéréosélectivités et des rendements variables. Après protection sous forme de benzoate, ces composés sont soumis aux étapes de décétalisation et de coupure oxydante. Deux aldéhydes peuvent ainsi être obtenus, un aldéhyde trifluorométhylé et un aldéhyde non fluoré. Cette synthèse présente néanmoins des limites : seuls des groupements aliphatiques peuvent être réduits efficacement et le trifluorométhylcarbinol doit être protégé par une fonction allyle.

Des alcools tertiaires ont également pu être préparés par une addition hautement diastéréosélective d'organomagnésiens sur la cétone. Toutefois, l'impossibilité de protéger ceux-ci, du fait de la faible nucléophilie du groupement hydroxyle, ne nous a pas permis de mener la synthèse à son terme.

Enfin, l'introduction d'un second groupement CF_3 nous a permis de synthétiser des bis(trifluorométhyl)carbinols. Cependant, d'importants problèmes ont été rencontrés lors de cette réaction. Des excès de réactifs doivent être utilisés et les produits s'avèrent difficiles à purifier. Cette étude n'a donc pas été poursuivie.

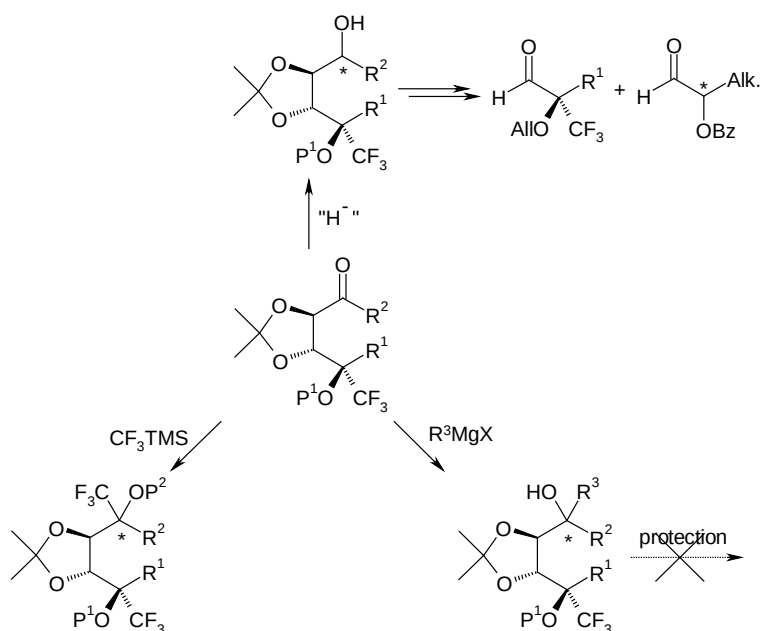


Schéma 114

Les aldéhydes trifluorométhylés difonctionnels présentent un grand intérêt en synthèse. Ils constituent des précurseurs de choix pour la préparation de divers hétérocycles. Nous nous sommes

intéressés plus particulièrement à des *N*-hétérocycles, comme des morpholines, des oxazépanes et des aziridines (schéma 115 et chapitre IV). Ceux-ci sont obtenus *via* deux types d'intermédiaires clés : des O-allyl- α,β -amino-éthers et des α,β -amino-alcools. Ces synthèses ont été mises au point en série racémique puis appliquées à des substrats énantiopurs décrits précédemment.

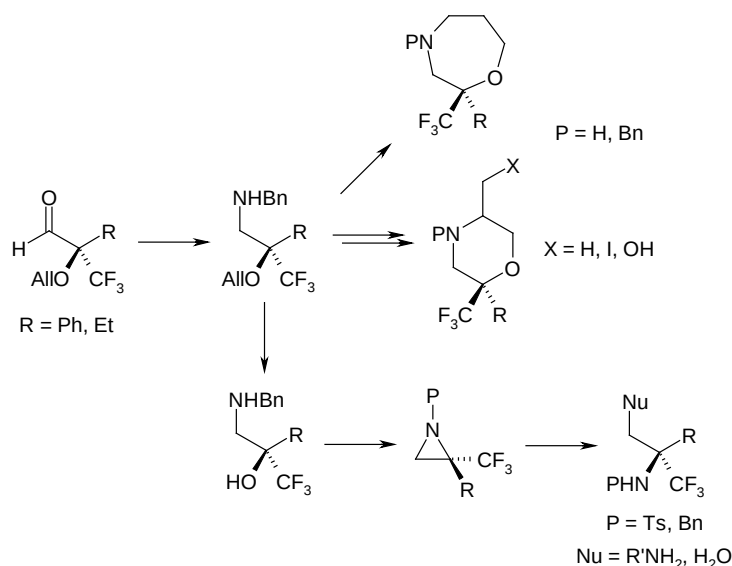


Schéma 115

Nous n'avons pas réussi à préparer des 2-phényl-2-trifluorométhyl-morpholines malgré les diverses voies envisagées pour construire le cycle morpholinique. La faible réactivité de la fonction hydroxyle du trifluorométhylcarbinol ou des problèmes de sélectivité lors de certaines réactions sont à l'origine de ces résultats négatifs.

En revanche, les amino-éthers allyliques permettent de préparer en une étape des analogues 5-substitués : des méthyl-morpholines et des iodométhyl-morpholines (*via* respectivement une aminomercuration et une iodocyclisation) et des oxazépanes (*via* une hydrozirconation suivie d'une iodolyse cyclisante). Les iodométhyl-morpholines ont ensuite été soumises à diverses transformations fonctionnelles pour conduire notamment à des hydroxyméthyl-morpholines. Ces transformations se font en général avec de bons rendements.

Des aziridines *N*-benzylées et *N*-tosylées ont enfin été synthétisées à partir des amino-alcools par des réactions de Mitsunobu. Elles ont été soumises à diverses conditions d'ouverture nucléophiles. Les *N*-benzylaziridines, activées par un acide de Brönstedt ($HClO_4$), sont ouvertes par l'eau avec une excellente régiosélectivité pour obtenir d'autres amino-alcools. En revanche, elles sont inertes vis-à-vis des amines. Les *N*-tosylaziridines réagissent bien avec la benzylamine dans des conditions d'activation acide ou nucléophile.

Certains de ces travaux méritent d'être approfondis. Des possibilités d'optimisation de certaines étapes ou séquences ont été signalées. Plus particulièrement, les résultats exposés dans le dernier chapitre révèlent la faisabilité de préparation de systèmes hétérocycliques azotés divers, énantio-purs, substitués par un trifluorométhyle quaternaire et comportant éventuellement une fonctionnalité complémentaire amino-alcool ou diamine. Ces composés peuvent constituer des building-blocks intéressants, y compris pour créer des chimiothèques par synthèse parallèle.

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales

Purification des solvants et réactifs :

Le THF et l'éther sont séchés et distillés sur sodium et benzophénone sous atmosphère d'argon. Le DCM est séché et distillé sur CaH_2 sous argon. Les réactifs de Grignard sont dosés au moyen du (+)-menthol et de la (1,10)-phénanthroline comme indicateur coloré.²³⁸ Le trifluorométhyl(triméthyl)silane est distillé sous Argon avant usage (Eb 56°C). Les autres réactifs et solvants sont commerciaux et utilisés tels quels.

Chromatographies :

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont faites sur des plaques d'aluminium recouvertes de silice (Merck Kieselgel 60F254) et visualisées par une lampe UV et une solution éthanolique d'acide phosphomolybdique ou une solution aqueuse de permanganate de potassium.

Les purifications par chromatographie flash sont réalisées sur gel de silice (Macherey-Nagel GmbH & Co KG - (0,040-0,063mm, ASTM for column chromatography).

L'avancement des réactions est suivi par RMN ^{19}F ou par chromatographie en phase gazeuse (CPG) sur un chromatographe HP 5890 avec une colonne capillaire de type polyméthylsiloxane DB-1 (30m x 0.25 mm ID x 0.25 μm).

Caractérisation des produits :

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire sont enregistrés dans le chloroforme deutéré. Les spectres sont enregistrés à 235,3 MHz pour le fluor à l'aide d'un spectromètre Bruker AC 250. Pour le proton, sauf spécification, les spectres sont enregistrés à 250 MHz, et, pour le carbone, à 62,9 MHz. Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en ppm, par rapport au Me_4Si comme référence interne pour les spectres ^1H et ^{13}C , et CFCl_3 comme référence interne pour les spectres ^{19}F . Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz et la multiplicité des signaux est représentée comme suit : s : singulet, sl : singulet large, d : doublet, dd : doublet dédoublé, t : triplet, q : quadruplet, sept : septuplet, m : multiplet, ... La multiplicité des signaux en RMN ^{13}C correspond aux couplages carbone-fluor. Les rapports diastéréoisomériques sont déterminés par RMN ^{19}F .

Les spectres de masse basse résolution sont enregistrés sur un spectromètre couplé à la chromatographie en phase gazeuse (GC-MS, THERMOQUEST Trace GC 2000 Series), en ionisation chimique (IC) avec de l'ammoniac. La colonne est une colonne capillaire de type TR 1 MS (Thermo Electron) – polyméthylsiloxane, 30m x 0,25 mm ID x 0,25 μm .

Les spectres de masse haute résolution (HRMS) sont enregistrés sur un spectromètre Q-TOF micro de Micromass en électrospray, mode positif (ES^+ , EC = 30 V).

²³⁸ Pour le dosage des réactifs de Grignard, voir : Lin, H.-S., Paquette, L.A. *Synth. Comm.* **1994**, 24, 2503-2506.

Les chromatographies liquides haute performance (HPLC) sur colonne chirale ont été réalisées sur un chromatographe HP Series 1100 (pompe quaternaire basse pression ; détecteur UV, $\lambda = 254$ nm). La colonne utilisée pour l'analyse de la pureté optique des composés **rac-140**, **(S)-140** et **rac-135** et **(S)-135** est une colonne de type OD-H (DAICEL) – cellulose tris(3,5-diméthylphénylcarbamate) sur gel de silice, 25cm x 0,46 cm x ID 5 μ m. Les éluants utilisés sont l'hexane et l'isopropanol ($d = 0,8\text{mL.s}^{-1}$) et la longueur d'onde du détecteur 254 nm.

Les pouvoirs rotatoires sont déterminés à 20-25°C au moyen d'un polarimètre Perkin-Elmer Model 341.

Les points de fusion F (non corrigés) sont mesurés sur un appareil Tottoli Electrothermal RCM 1311.

Les diesters protégés **2**¹⁵⁰ et **3**¹⁵¹ ont été préparés selon les procédures décrites dans la littérature à partir du tartrate de méthyle **1**. Les tartramides **4**,^{149b} **6**¹⁵⁴ et **7**¹⁵⁵ ont été préparés à partir des diesters protégés correspondants. Les céto-amides **8**,^{156b} **9**,^{156c} **11**^{156c} et **31**^{156c} et les dicétones **14**¹⁵⁷ et **39**¹⁵⁷ sont également décrits.

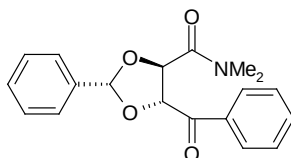
2.3 Préparation de céto-amides

2.3.3 Préparation des céto-amides

Procédure générale de préparation des céto-amides (8-13, 31-38, 60) :

A une solution de l'amide **4**, **6-7** (1 éq.) dans du THF est ajouté, à -10°C et sous argon, le réactif de Grignard (1,1-1,5 éq.). Après conversion totale de l'amide de départ (suivi CPG), la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extraite deux fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées deux fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO₄ et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt) et/ou recristallisé (dans le cas des composés solides).

(-)-(2*S*,4*R*,5*R*)-5-Benzoyl-2-phenyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (**10**)



Une solution de l'amide **7** (10,1 g, 34,4 mmol) et de bromure de phénylmagnésium (20 mL, 44 mmol, 1,3 éq.) dans du THF (130 mL) est agitée à -10°C pendant 2 h. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 75/25) et recristallisé (Et₂O). Le céto-amide **10** est obtenu sous forme d'un solide jaune clair (10,6 g, 95 %) ; F 104°C ; [α]_D = -31,9 (c 1,01 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 17,5 min.

RMN ¹H : δ (ppm) 2,98 (s, 3H, NCH₃), 3,13 (s, 3H, NCH₃), 5,24 (d, ³J_{HH} = 4,5 Hz, 1H, CH), 6,07 (s, 1H), 6,25 (d, ³J_{HH} = 4,5 Hz, 1H, CH), 7,38 (m, 3H, H arom.), 7,48-7,60 (m, 5H, H arom.), 8,13 (d, ³J_{HH} = 8,0 Hz, 2H, H arom.).

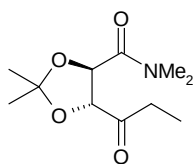
RMN ¹³C : δ (ppm) 36,2 (NCH₃), 37,4 (NCH₃), 76,2 (CH), 79,4 (CH), 106,3 (CHPh), 127,2 (2 CH arom.), 128,4 (2 CH arom.), 128,9 (2 CH arom.), 129,4 (2 CH arom.), 129,9 (CH arom.), 134,1 (CH arom.), 134,6 (C_{IV} arom.), 136,1 (C_{IV} arom.), 167,0 (C(O)N), 196,7 (C=O).

HRMS (ES⁺) pour [C₁₉H₁₉NO₄+K]⁺ :

m/z calculée : 364,0951

m/z trouvée : 364,0946

(+)-(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-propionyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (12)



Une solution de l'amide **6** (4,96 g, 20,3 mmol) et de bromure d'éthylmagnésium (8 mL, 22 mmol, 1,1 éq.) dans du THF (20 mL) est agitée à -10°C pendant 2 h. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 85/15). La dicétone **14**¹⁵⁷ est obtenue sous forme d'une huile jaune clair (415 mg, 10 %) ; le céto-amide **12** est obtenu sous forme d'un liquide incolore (2,44 g, 52 %) ; $[\alpha]_D = +15,2$ (c 1,00 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 7,5 min.

RMN ¹H : δ (ppm) 1,07 (t, $^3J_{HH} = 7,5$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,42 (s, 6H, 2 CH₃), 2,60 (qd, $^3J_{HH} = 18,5$ Hz, $^3J_{HH} = 7,5$ Hz, 1H, CH_aH_b), 2,70 (qd, $^3J_{HH} = 18,5$ Hz, $^3J_{HH} = 7,5$ Hz, 1H, CH_aH_b), 2,98 (s, 3H, NCH₃), 3,13 (s, 3H, NCH₃), 4,79 (d, $^3J_{HH} = 6,0$ Hz, 1H, CH), 5,14 (d, $^3J_{HH} = 6,0$ Hz, 1H, CH).

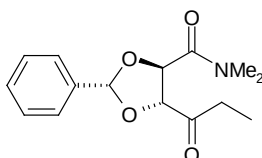
RMN ¹³C : δ (ppm) 7,1 (CH₂CH₃), 26,0 (CH₃), 26,4 (CH₃), 32,8 (CH₂), 36,0 (NCH₃), 37,0 (NCH₃), 75,0 (CH), 82,0 (CH), 112,1 (C(CH₃)₂), 168,1 (C(O)N), 209,8 (C=O).

HRMS (ES⁺) pour [C₁₁H₁₉NO₄+Na]⁺ :

m/z calculée : 252,1212

m/z trouvée : 252,1221

(+)-(2*S*,4*R*,5*R*)-2-Phenyl-5-propionyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (13)



Une solution de l'amide **7** (3,02 g, 10,3 mmol) et de bromure d'éthylmagnésium (6 mL, 12,6 mmol, 1,2 éq.) dans du THF (40 mL) est agitée à -10°C pendant 3 h. Le solide obtenu est recristallisé (EP/Et₂O). Le céto-amide **13** est obtenu sous forme d'un solide jaune (2,68 g, 94 %) ; F 48°C ; $[\alpha]_D = +7,9$ (c 1,02 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 12,8 min.

RMN ¹H : δ (ppm) 1,12 (t, $^3J_{HH} = 7,5$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 2,75 (q, $^3J_{HH} = 7,5$ Hz, 2H, CH₂), 2,97 (s, 3H, NCH₃), 3,16 (s, 3H, NCH₃), 5,02 (d, $^3J_{HH} = 5,0$ Hz, 1H, CH), 5,30 (d, $^3J_{HH} = 5,0$ Hz, 1H, CH), 5,92 (s, 1H, CHPh), 7,39-7,42 (m, 3H, H arom.), 7,49-7,52 (m, 2H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 7,2 (CH_2CH_3), 33,3 (CH_2), 36,2 (NCH_3), 37,3 (NCH_3), 76,1 (CH), 82,2 (CH), 106,0 (CHPh), 127,1 (2 CH arom.), 128,9 (2 CH arom.), 130,0 (CH arom.), 136,0 (C_{IV} arom.), 167,0 ($\text{C}(\text{O})\text{N}$), 210,4 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS (ES+) pour $[\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4+\text{Na}]^+$:

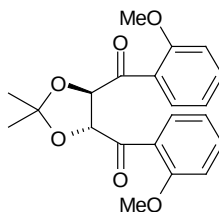
m/z calculée : 300,1212

m/z trouvée : 300,1219

(-)-(4*R*,5*R*)-5-(2-Methoxy-benzoyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (32)

Une solution de l'amide **6** (1,0 g, 4,09 mmol) et de bromure de *o*-méthoxyphénylmagnésium (6,4 mL, 4,5 mmol, 1,1 éq.) dans du THF (10 mL) est agitée à -10°C pendant 1 h 30. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 60/40). La dicétone **40** est isolée sous forme d'un solide jaune (147 mg, 10 %), suivie par le céto-amide **32**, isolé sous forme d'un solide jaune clair (840 mg, 67 %).

(-)-(4*R*,5*R*)-(5-(2-Methoxy-benzoyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-(2-methoxy-phenyl)-methanone (40)



F 82°C (Et_2O)

$[\alpha]_{\text{D}} = -63,8$ (c 0,98 ; CHCl_3)

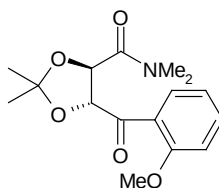
CPG (100°C à 250°C ; $10^\circ\text{C}/\text{min}$; 5 min à 250°C) : 17,8 min.

RMN ^1H : δ (ppm) 1,43 (s, 6H, 2 CH_3), 3,67 (s, 6H, 2 OCH_3), 5,81 (s, 2H, 2 CH), 6,90 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz, 2H, H arom.), 7,03 (t, $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz, 2H, H arom.), 7,48 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, 2H, H arom.), 7,80 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, 2H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 27,3 (2 CH_3), 55,2 (2 OCH_3), 82,2 (2 CH), 111,5 (2 CH arom.), 113,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 120,9 (2 CH arom.), 125,9 (2 C_{IV} arom.), 131,2 (2 CH arom.), 134,3 (2 CH arom.), 158,6 (2 C_{IV} arom.), 198,7 (2 $\text{C}=\text{O}$).

GC/MS (IC) (200°C à 250°C ; $10^\circ\text{C}/\text{min}$; 8min à 250°C) $t_{\text{R}} = 12,5$ min, m/z 371,5 $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6+\text{H}]^+$.

(-)-(4*R*,5*R*)-5-(2-Methoxy-benzoyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (32)



F 95°C (EP/Et₂O)

[α]_D = -52,0 (c 1,00 ; CHCl₃)

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 13,5 min.

RMN ¹H : δ (ppm) 1,43 (s, 6H, 2 CH₃), 3,01 (s, 3H, NCH₃), 3,12 (s, 3H, NCH₃), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 5,04 (d, ³J_{HH} = 4,0 Hz, 1H, CH), 5,97 (d, ³J_{HH} = 4,0 Hz, 1H, CH), 6,96 (d, ³J_{HH} = 8,5 Hz, 1H, H arom.), 7,03 (t, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 1H, H arom.), 7,50 (td, ³J_{HH} = 8,5 Hz, ⁴J_{HH} = 1,5 Hz, 1H, H arom.), 7,78 (dd, ³J_{HH} = 8,5 Hz, ⁴J_{HH} = 1,5 Hz, 1H, H arom.).

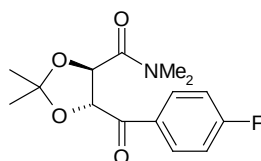
RMN ¹³C : δ (ppm) 26,76 (CH₃), 26,84 (CH₃), 35,9 (NCH₃), 37,1 (NCH₃), 55,4 (OCH₃), 75,7 (CH), 82,8 (CH), 111,6 (CH arom.), 112,7 (C(CH₃)₂), 120,8 (CH arom.), 125,4 (C_{IV} arom.), 130,8 (CH arom.), 134,3 (CH arom.), 158,7 (C_{IV} arom.), 168,6 (C(O)N), 199,1 (C=O).

HRMS (ES⁺) pour [C₁₆H₂₁NO₅+Na]⁺ :

m/z calculée : 330,1317

m/z trouvée : 330,1321

(-)-(4*R*,5*R*)-5-(4-Fluoro-benzoyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (33)



Une solution de l'amide **6** (2,01 g, 8,23 mmol) et de bromure de *p*-fluorophénylmagnésium (4,9 mL, 9,1 mmol, 1,1 éq.) dans du THF (15 mL) est agitée à -10°C pendant 1 h 30. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 75/25) et recristallisé (EP). Le céto-amide **33** est obtenu sous forme d'un solide jaune clair (1,82 g, 75 %) ; F 62°C ; [α]_D = -19,9 (c 1,01 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 11,8 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -104,2 (tt, ³J_{FH} = 14,0 Hz, ⁴J_{FH} = 5,0 Hz, 1F, CF).

RMN ^1H : δ (ppm) 1,40 (s, 3H, CH_3), 1,48 (s, 3H, CH_3), 2,99 (s, 3H, NCH_3), 3,17 (s, 3H, NCH_3), 5,15 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, CH), 5,88 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, CH), 7,14 (m, 2H, H arom.), 8,14 (m, 2H, H arom.).

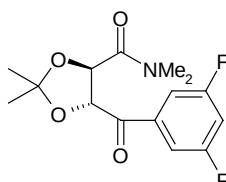
RMN ^{13}C : δ (ppm) 26,4 (2 CH_3), 36,0 (NCH_3), 37,1 (NCH_3), 75,1 (CH), 79,4 (CH), 112,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 115,7 (d, $^2J_{\text{FC}} = 22,0$ Hz, 2 CH arom.), 131,5 (d, $^4J_{\text{FC}} = 3,0$ Hz, C_{IV} arom.), 132,3 (d, $^3J_{\text{FC}} = 9,5$ Hz, 2 CH arom.), 166,0 (d, $^1J_{\text{FC}} = 256,0$ Hz, C_{IV} arom.), 168,2 ($\text{C}(\text{O})\text{N}$), 194,8 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS (ES+) pour $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FNO}_4 + \text{Na}]^+$:

m/z calculée : 318,1118

m/z trouvée : 318,1126

(-)-(4R,5R)-5-(3,5-Difluoro-benzoyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic dimethylamide (34) acid



Une solution de l'amide **6** (4,07 g, 16,7 mmol) et de bromure de *m*-difluorophénylmagnésium (50 mL, 25 mmol, 1,5 éq.) dans du THF (10 mL) est agitée à -10°C pendant 2 h 30. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 75/25). Le céto-amide **34** est obtenu sous forme d'une huile jaune (4,36 g, 84 %) ; $[\alpha]_{\text{D}} = -14,5$ (c 0,97 ; CHCl_3).

CPG (100°C à 250°C ; $10^\circ\text{C}/\text{min}$) : 11,2 min.

RMN ^{19}F : δ (ppm) -108,3 (t, $^3J_{\text{FH}} = 8,0$ Hz, 2F, 2 CF).

RMN ^1H : δ (ppm) 1,38 (s, 3H, CH_3), 1,47 (s, 3H, CH_3), 2,99 (s, 3H, NCH_3), 3,17 (s, 3H, NCH_3), 5,15 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, CH), 5,81 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, CH), 7,03 (tt, $^3J_{\text{HF}} = 8,5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2,5$ Hz, 1H, H arom.), 7,64 (m, 2H, H arom.).

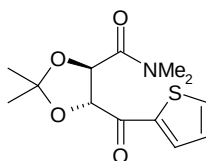
RMN ^{13}C : δ (ppm) 26,29 (CH_3), 26,31 (CH_3), 36,0 (NCH_3), 37,1 (NCH_3), 75,1 (CH), 79,6 (CH), 109,0 (t, $^2J_{\text{FC}} = 25,5$ Hz, CH arom.), 112,5 (dd, $^2J_{\text{FC}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{FC}} = 9,0$ Hz, 2 CH arom.), 112,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 137,7 (t, $^3J_{\text{FC}} = 8,0$ Hz, C_{IV} arom.), 162,9 (dd, $^1J_{\text{FC}} = 256,0$ Hz, $^2J_{\text{FC}} = 11,5$ Hz, 2 C_{IV} arom.), 168,0 ($\text{C}(\text{O})\text{N}$), 194,2 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS (ES+) pour $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_4 + \text{Na}]^+$:

m/z calculée : 336,1023

m/z trouvée : 336,1021

(-)-(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-(thiophene-2-carbonyl)-[1,3]dioxolane-4-carboxylic dimethylamide (35) **acid**



Une solution de l'amide **6** (4,01 g, 16,4 mmol) et de bromure de thiophén-2-ylmagnésium (20 mL, 20 mmol, 1,2 équ.) dans du THF (20 mL) est agitée à -10°C pendant 1 h. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 76/24). Le céto-amide **35** est obtenu sous forme d'une huile jaune (3,95 g, 85 %) ; $[\alpha]_D = -63,9$ (c 1,00 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 12,6 min.

RMN ¹H : δ (ppm) 1,45 (s, 3H, CH₃), 1,49 (s, 3H, CH₃), 2,99 (s, 3H, NCH₃), 3,15 (s, 3H, NCH₃), 5,10 (d, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, CH), 5,79 (d, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, CH), 7,15 (dd, ³J_{HH} = 5,0 Hz, ³J_{HH} = 4,0 Hz, 1H, H arom.), 7,70 (d, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, H arom.), 8,06 (d, ³J_{HH} = 4,0 Hz, 1H, H arom.).

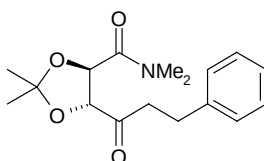
RMN ¹³C : δ (ppm) 26,4 (2 CH₃), 36,1 (NCH₃), 37,2 (NCH₃), 75,7 (CH), 80,3 (CH), 112,9 (C(CH₃)₂), 128,4 (CH arom.), 135,0 (CH arom.), 135,1 (CH arom.), 141,6 (C_{IV} arom.), 168,1 (C(O)N), 189,9 (C=O).

HRMS (ES⁺) pour C₁₃H₁₇NO₄S+Na]⁺ :

m/z calculée : 306,0776

m/z trouvée : 306,0775

(+)-(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-(3-phenyl-propionyl)-[1,3]dioxolane-4-carboxylic dimethylamide (36) **acid**



Une solution de l'amide **6** (4,04 g, 16,5 mmol) et de chlorure de phénéthylmagnésium (20 mL, 18 mmol, 1,1 équ.) dans du THF (20 mL) est agitée à -10°C pendant 1 h. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 76/24). Le céto-amide **36** est obtenu sous forme d'un solide blanc (2,87 g, 57 %) ; F 52°C (EP/Et₂O) ; $[\alpha]_D = +7,3$ (c 1,00 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 13,7 min.

RMN ¹H : δ (ppm) 1,39 (s, 3H, CH₃), 1,41 (s, 3H, CH₃), 2,95 (m, 4H, CH₂CH₂), 2,98 (s, 3H, NCH₃), 3,09 (s, 3H, NCH₃), 4,69 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH), 5,16 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH), 7,20 (m, 2H, H arom.), 7,25-7,27 (m, 3H, H arom.).

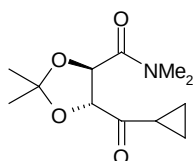
RMN ^{13}C : δ (ppm) 26,0 (CH_3), 26,3 (CH_3), 29,1 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$), 36,0 (NCH_3), 37,1 (NCH_3), 41,0 (CH_2Ph), 74,9 (CH), 82,1 (CH), 112,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 126,1 (CH arom.), 128,4 (2 CH arom.), 128,5 (2 CH arom.), 140,9 (C_{IV} arom.), 168,0 ($\text{C}(\text{O})\text{N}$), 208,3 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS (ES+) pour $[\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4+\text{Na}]^+$:

m/z calculée : 328,1525

m/z trouvée : 328,1515

(+)-(4*R*,5*R*)-5-Cyclopropanecarbonyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (37) **acid**



Une solution de l'amide **6** (188 mg, 0,77 mmol) et de bromure de cyclopropylmagnésium (2 mL, 1 mmol, 1,3 éq.) dans du THF (5 mL) est agitée à -10°C pendant 6 h. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 74/26). Le céto-amide **37** est obtenu sous forme d'une huile incolore (86 mg, 46 %) ; $[\alpha]_{\text{D}} = +6,2$ (c 1,05 ; CHCl_3).

CPG (100°C à 250°C ; $10^\circ\text{C}/\text{min}$) : 8,8 min.

RMN ^1H : δ (ppm) 0,97 (m, 2H, CH_2), 1,09 (m, 2H, CH_2), 1,42 (s, 3H, CH_3), 1,43 (s, 3H, CH_3), 2,39 (m, 1H, CHCH_2), 2,96 (s, 3H, NCH_3), 3,11 (s, 3H, NCH_3), 4,84 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, CH), 5,26 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, CH).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 12,0 (CH_2), 12,4 (CH_2), 17,4 (CHCH_2), 26,2 (CH_3), 26,3 (CH_3), 36,0 (NCH_3), 37,0 (NCH_3), 75,3 (CH), 82,5 (CH), 112,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 168,2 ($\text{C}(\text{O})\text{N}$), 209,2 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS (ES+) pour $[\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4+\text{Na}]^+$:

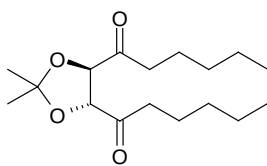
m/z calculée : 264,1212

m/z trouvée : 264,1210

(+)-(4*R*,5*R*)-5-Hexanoyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (38)

Une solution de l'amide **6** (35,1 g, 143 mmol) et de bromure de *n*-pentylmagnésium (89 mL, 169 mmol, 1,2 éq.) dans du THF (170 mL) est agitée à -10°C pendant 2 h. Le liquide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 84/16). La dicétone **41** est isolée sous forme d'un liquide jaune (3,09 g, 7 %), suivie par le céto-amide **38**, isolé sous forme d'un liquide jaune (14,2 g, 36 %).

(+)-(4R,5R)-(1-(5-Hexanoyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-hexan-1-one (41)



$[\alpha]_D = +5,8$ (c 1,01 ; CHCl₃)

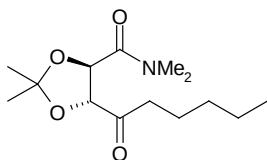
CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 12,1 min.

RMN ¹H : δ (ppm) 0,88 (t, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 6H, 2 CH₂CH₃), 1,25-1,30 (m, 8H, 4 CH₂), 1,42 (s, 6H, 6 CH₃), 1,60 (m, 4H, 2 CH₂), 2,63 (td, ³J_{HH} = 7,5 Hz, ³J_{HH} = 2,5 Hz, 2H, 2 CH₂), 4,55 (s, 2H, 2 CH).

RMN ¹³C : δ (ppm) 14,0 (2 CH₂CH₃), 22,5 (2 CH₂CH₃), 22,8 (2 CH₂), 26,2 (2 CH₃), 31,4 (2 CH₂), 39,1 (2 CH₂C(O)), 81,5 (2 CH), 112,4 (C(CH₃)₂), 208,8 (2 C=O).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min ; 5min à 250°C) $t_R = 7,7$ min, m/z 299,4 [C₁₁H₁₈O₄+H]⁺.

(+)-(4R,5R)-5-Hexanoyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (38)



$[\alpha]_D = +17,0$ (c 1,01 ; CHCl₃)

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 11,2 min.

RMN ¹H : δ (ppm) 0,86 (t, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,26-1,28 (m, 4H, 2 CH₂), 1,40 (s, 6H, 2 CH₃), 1,59 (m, 2H, CH₂), 2,56 (dd, ²J_{HH} = 17,5 Hz, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 1H, CH_aH_b), 2,68 (dd, ²J_{HH} = 17,5 Hz, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 1H, CH_aH_b), 2,96 (s, 3H, NCH₃), 3,12 (s, 3H, NCH₃), 4,78 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH), 5,11 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH).

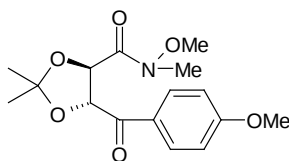
RMN ¹³C : δ (ppm) 13,8 (CH₂CH₃), 22,4 (CH₂CH₃), 22,7 (CH₂), 26,0 (CH₃), 26,3 (CH₃), 31,2 (CH₂), 35,9 (NCH₃), 37,0 (NCH₃), 39,4 (CH₂C(O)), 74,0 (CH), 82,0 (CH), 112,0 (C(CH₃)₂), 168,1 (C(O)N), 208,8 (C=O).

HRMS (ES+) pour [C₁₄H₂₅NO₄+Na]⁺ :

m/z calculée : 294,1681

m/z trouvée : 294,1674

(-)-(4*R*,5*R*)-5-(4-Methoxy-benzoyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid methoxy-methyl-amide (60)



Une solution de l'amide **4** (4,98 g, 18,0 mmol) et de bromure de *p*-méthoxyphénylmagnésium (47 mL, 24 mmol, 1,3 éq.) dans du THF (60 mL) est agitée à -10°C pendant 2 h. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 75/25). Le céto-amide **60** est isolé sous forme d'une huile incolore (5,06 g, 87 %) ; $[\alpha]_D = -53,6$ (c 0,97 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 14,7 min.

RMN ¹H : δ (ppm) 1,21 (s, 3H, CH₃), 1,33 (s, 3H, CH₃), 3,15 (s, 3H, NCH₃), 3,59 (s, 3H, N-OCH₃), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 5,37 (d, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, CH), 5,46 (d, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, CH), 6,89 (dd, ³J_{HH} = 9,5 Hz, ⁴J_{HH} = 2,0 Hz, 2H, H arom.), 8,00 (dd, ³J_{HH} = 9,5 Hz, ⁴J_{HH} = 2,0 Hz, 2H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 26,5 (CH₃), 26,6 (CH₃), 32,4 (NCH₃), 55,5 (OCH₃), 61,4 (N-OCH₃), 74,2 (CH), 79,4 (CH), 113,0 (C(CH₃)₂), 113,8 (2 CH arom.), 128,0 (C_{IV} arom.), 131,7 (2 CH arom.), 164,0 (C_{IV} arom.), 170,4 (C(O)N), 193,6 (C=O).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min ; 5min à 250°C) $t_R = 11,7$ min, m/z 324,4 [C₁₆H₂₁NO₆+H]⁺.

2.4 Etude des paramètres de la réaction de trifluorométhylation

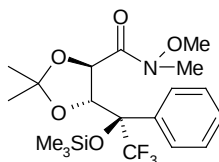
Procédure générale de préparation des éthers trifluorométhylés silylés ((*R*)-15-(*R*)-17, (*R*)-61, (*R,S*)-62) :

Méthode A : A une solution du céto-amide **8-11**, **60** (1 éq.) dans du THF sont ajoutés, à température ambiante et sous argon, le trifluorométhyl(triméthyl)silane (1,2 éq.) et le fluorure de *n*-tétrabutylammonium (0,05-0,15 éq.). Après conversion totale du céto-amide de départ (suivi CPG), la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées deux fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO₄ et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt).

Méthode B : A une solution du céto-amide **8-10** (1 éq.) dans du DMF sont ajoutés, à température ambiante et sous argon, le trifluorométhyl(triméthyl)silane (1,2 éq.) et le carbonate de potassium (0,05-0,15 éq.). Après conversion totale du céto-amide de départ (suivi CPG), la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en

chlorure de sodium, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt).

(-)-(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-1-trimethylsilanyloxy-ethyl)-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid methoxy-methyl-amide (*R*)-15



Méthode B : Une solution du céto-amide **8** (164 mg, 0,56 mmol), de CF_3TMS (0,10 mL, 0,68 mmol, 1,3 éq.) et de K_2CO_3 (8 mg, 0,06 mmol, 0,10 éq.) dans du DMF (5 mL) est agitée pendant 2 h 30. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 94/6) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10). Le diastéréoisomère majoritaire silylé (**R**)-**15** est obtenu sous forme d'une huile incolore (218 mg, 90 %) ; $[\alpha]_D = -17,2$ (c 0,97 ; CHCl_3).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 11,7 min.

RMN ^{19}F : δ (ppm) -75,3 (s, 3F).

RMN ^1H : δ (ppm) 0,18 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1,34 (s, 3H, CH_3), 1,47 (s, 3H, CH_3), 3,24 (s, 3H, NCH_3), 3,67 (s, 3H, OCH_3), 4,71 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, 1H, CH), 5,34 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, 1H, CH), 7,37-7,39 (m, 3H, H arom.), 7,66 (m, 2H, H arom.).

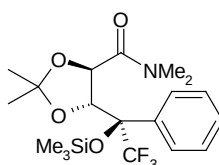
RMN ^{13}C : δ (ppm) 1,9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 26,0 (CH_3), 26,4 (CH_3), 32,4 (NCH_3), 61,9 (OCH_3), 72,1 (CH), 78,3 (CH), 80,1 (q, $^2J_{\text{CF}} = 27,5$ Hz, C- CF_3), 111,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 124,8 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288,0$ Hz, CF_3), 127,8 (2 CH arom.), 128,2 (2 CH arom.), 128,9 (CH arom.), 135,4 (C_{IV} arom.), 169,8 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS (ES+) pour $[\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_5\text{Si}+\text{Na}]^+$:

m/z calculée : 458,1587

m/z trouvée : 458,1577

(-)-(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-1-trimethylsilanyloxy-ethyl)-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (*R*)-16



Méthode B : Une solution du céto-amide **9** (197 mg, 0,71 mmol), de CF_3TMS (0,13 mL, 0,88 mmol, 1,2 éq.) et de K_2CO_3 (11 mg, 0,08 mmol, 0,11 éq.) dans du DMF (3 mL) est agitée pendant 2 h 30. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 93/7) est purifiée par chromatographie sur gel

de silice (EP/AcOEt : 90/10). Le diastéréoisomère majoritaire silylé (**R**)-**16** est obtenu sous forme d'une huile incolore (231 mg, 78 %) ; $[\alpha]_D = -20,4$ (c 1,04 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 11,5 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -75,5 (s, 3F).

RMN ¹H : δ (ppm) 0,17 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1,33 (s, 3H, CH₃), 1,43 (s, 3H, CH₃), 2,97 (s, 3H, NCH₃), 3,03 (s, 3H, NCH₃), 4,55 (d, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, CH), 5,50 (d, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, CH), 7,35-7,38 (m, 3H, H arom.), 7,66 (m, 2H, H arom.).

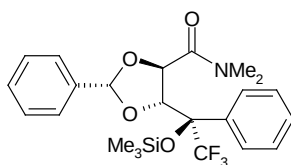
RMN ¹³C : δ (ppm) 1,8 (Si(CH₃)₃), 25,8 (CH₃), 26,1 (CH₃), 35,8 (NCH₃), 36,9 (NCH₃), 73,0 (CH), 78,5 (CH), 80,1 (q, ²J_{CF} = 27,5 Hz, C-CF₃), 111,3 (C(CH₃)₂), 124,7 (q, ¹J_{CF} = 287,5 Hz, CF₃), 127,7 (2 CH arom.), 128,1 (2 CH arom.), 128,8 (CH arom.), 135,5 (C_{IV} arom.), 168,8 (C=O).

HRMS (ES+) pour [C₁₉H₂₈F₃NO₄Si+Na]⁺ :

m/z calculée : 442,1637

m/z trouvée : 442,1639

(-)-(2S,4R,5R)-2-Phenyl-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-1-trimethylsilyloxy-ethyl)-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (R)-17



Méthode B : Une solution du céto-amide **10** (103 mg, 0,32 mmol), de CF₃TMS (0,06 mL, 0,41 mmol, 1,3 éq.) et de K₂CO₃ (3 mg, 0,02 mmol, 0,07 éq.) dans du DMF (5 mL) est agitée pendant 4 h. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 87/13) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10). Le diastéréoisomère majoritaire silylé (**R**)-**17** est obtenu sous forme d'un solide jaune (100 mg, 68 %) ; F 78°C ; $[\alpha]_D = -56,8$ (c 0,97 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min ; 5 min à 250°C) : 16,2 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -73,6 (s, 3F).

RMN ¹H : δ (ppm) 0,24 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 2,97 (s, 3H, NCH₃), 3,11 (s, 3H, NCH₃), 4,87 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH), 5,48 (s, 1H, CHPh), 5,50 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH), 7,32-7,46 (m, 8H, H arom.), 7,73 (m, 2H, H arom.).

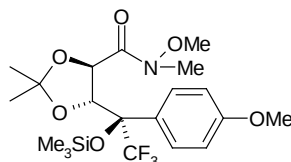
RMN ¹³C : δ (ppm) 1,8 (Si(CH₃)₃), 36,0 (NCH₃), 37,1 (NCH₃), 74,8 (d, ³J_{CF} = 1,5 Hz, CH-C-CF₃), 79,7 (CH-C=O), 80,5 (q, ²J_{CF} = 27,5 Hz, C-CF₃), 106,4 (CHPh), 124,7 (d, ⁴J_{CF} = 2,0 Hz, 2 CH arom.), 125,1 (q, ¹J_{CF} = 288,0 Hz, CF₃), 126,9 (2 CH arom.), 128,2 (2 CH arom.), 128,4 (2 CH arom.), 129,0 (CH arom.), 129,7 (CH arom.), 135,3 (C_{IV} arom.), 136,8 (C_{IV} arom.), 166,8 (C=O).

HRMS (ES⁺) pour [C₂₃H₂₈F₃NO₄Si+Na]⁺ :

m/z calculée : 490,1637

m/z trouvée : 490,1647

(-)-(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-(4-methoxy-phenyl)-1-trimethylsilyloxy-ethyl)-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid methoxy-methyl-amide (*R*)-61



Méthode A : Une solution du céto-amide **60** (400 mg, 1,24 mmol), de CF₃TMS (0,24 mL, 1,62 mmol, 1,3 éq.) et de TBAF, 3H₂O (14 mg, 0,04 mmol, 0,04 éq.) dans du THF (15 mL) est agitée à -20°C pendant 7 h 30. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 95/5) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 80/20). Le diastéréoisomère majoritaire silylé (**R**)-**61** est isolé sous forme d'une huile incolore (410 mg, 71 %) ; [α]_D = -19,2 (c 1,13 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 13,5 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -75,6 (s, 3F, CF₃).

RMN ¹H : δ (ppm) 0,17 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1,36 (s, 3H, CH₃), 1,47 (s, 3H, CH₃), 3,24 (s, 3H, NCH₃), 3,68 (s, 3H, N-OCH₃), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 4,70 (d, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 1H, CH), 5,31 (d, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 1H, CH), 6,91 (d, ³J_{HH} = 9,0 Hz, 2H, H arom.), 7,57 (d, ³J_{HH} = 9,0 Hz, 2H, H arom.).

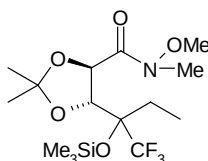
RMN ¹³C : δ (ppm) 2,0 (Si(CH₃)₃), 26,0 (CH₃), 26,5 (CH₃), 32,4 (NCH₃), 55,3 (OCH₃), 62,0 (N-OCH₃), 72,1 (CH), 78,3 (CH), 79,8 (q, ²J_{CF} = 27,5 Hz, C-CF₃), 111,7 (C(CH₃)₂), 113,1 (2 CH arom.), 124,8 (q, ¹J_{CF} = 288,0 Hz, CF₃), 127,4 (C_{IV} arom.), 129,6 (2 CH arom.), 159,9 (C_{IV} arom.), 169,8 (C=O).

HRMS (ES⁺) pour [C₂₀H₃₀F₃NO₆Si+Na]⁺ :

m/z calculée : 488,1692

m/z trouvée : 488,1687

(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-(1-trifluoromethyl-1-trimethylsilyloxy-propyl)-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid methoxy-methyl-amide (*R,S*)-62



Méthode A : Une solution du céto-amide **11** (1,95 g, 7,95 mmol), de CF₃TMS (1,57 mL, 10,6 mmol, 1,3 éq.) et de TBAF, 3H₂O (103 mg, 0,33 mmol, 0,04 éq.) dans du THF (40 mL) est agitée à -

20°C pendant 2 h 30. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 82/18) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 85/15). L'éther silylé (**(R,S)**-62) est isolé sous forme d'une huile incolore (2,66 mg, 86 %) – diastéréoisomères non séparés –.

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 8,3 min.

RMN ^{19}F : δ (ppm) -74,5 (s, 3F, CF_3 , diastéréoisomère minoritaire), -76,3 (s, 3F, CF_3 , diastéréoisomère majoritaire).

RMN ^1H : δ (ppm) 0,11 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, diastéréoisomère minoritaire), 0,15 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, diastéréoisomère majoritaire), 0,95 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 3H, CH_2CH_3 , diastéréoisomère minoritaire), 1,02 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, $^5J_{\text{HF}} = 1,0$ Hz, 3H, CH_2CH_3 , diastéréoisomère majoritaire), 1,37 (s, 3H, CH_3 , diastéréoisomère majoritaire), 1,42 (s, 3H, CH_3 , diastéréoisomère minoritaire), 1,43 (s, 3H, CH_3), 1,95 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3,19 (s, 3H, NCH_3), 3,70 (s, 3H, OCH_3 , diastéréoisomère majoritaire), 3,72 (s, 3H, OCH_3 , diastéréoisomère minoritaire), 4,86 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ Hz, 1H, CH), 4,92 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ Hz, 1H, CH).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 1,8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, diastéréoisomère minoritaire), 2,1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, diastéréoisomère majoritaire), 7,5 (CH_2CH_3 , diastéréoisomère minoritaire), 8,4 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2,0$ Hz, CH_2CH_3 , diastéréoisomère majoritaire), 25,9 (CH_3 , diastéréoisomère majoritaire), 26,1 (2 CH_3 , diastéréoisomère minoritaire), 26,8 (CH_3 , diastéréoisomère majoritaire), 26,9 (CH_2CH_3), 32,3 (NCH_3), 61,7 (OCH_3 , diastéréoisomère majoritaire), 62,0 (OCH_3 , diastéréoisomère minoritaire), 71,3 (CH, diastéréoisomère majoritaire), 71,9 (CH, diastéréoisomère minoritaire), 77,0 (CH, diastéréoisomère majoritaire), 78,5 (q, $^2J_{\text{CF}} = 26,5$ Hz, C- CF_3 , diastéréoisomère minoritaire), 78,57 (CH, diastéréoisomère minoritaire), 78,63 (q, $^2J_{\text{CF}} = 26,0$ Hz, C- CF_3 , diastéréoisomère majoritaire), 110,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$, diastéréoisomère majoritaire), 111,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$, diastéréoisomère minoritaire), 125,5 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288,0$ Hz, CF_3 , diastéréoisomère majoritaire), 125,8 (q, $^1J_{\text{CF}} = 289,5$ Hz, CF_3 , diastéréoisomère majoritaire), 169,9 (C=O).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) $t_{\text{R}} = 5,2$ min, m/z 388,7 [$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_5\text{Si}+\text{H}$] $^+$.

2.5 Transformations des trifluorométhylcarbinols en aldéhydes trifluorométhylés

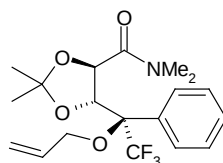
2.5.2 Réaction « one-pot » séquentielle : Trifluorométhylation nucléophile – O-alkylation

Procédure générale de préparation des éthers trifluorométhylés ((R)-21-(R)-24 et (R)-42-(R)-48, (R,S)-49-(R,S)-51) :

A une solution du céto-amide **9-10**, **12-13** et **31-38** (1 éq.) dans du DMF sont ajoutés, à température ambiante et sous argon, le trifluorométhyl(triméthyl)silane (1,2-2,4 éq.) et le carbonate de potassium (0,09-0,21 éq.). Après conversion totale du céto-amide de départ (suivi CPG), le *t*-butylate de potassium (1,2-4,0 éq.), l'iodure de *n*-tétrabutylammonium (0,09-0,10 éq.), et le réactif d'alkylation (chlorure d'allyle ou de benzyle) (1,2-3,8 éq.) sont ajoutés. Après conversion totale de l'intermédiaire

(suivi CPG), la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt).

(-)-(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenylethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (*R*)-21



Une solution du céto-amide **9** (1,04 g, 3,74 mmol), de CF_3TMS (0,66 mL, 4,5 mmol, 1,2 éq.) et de K_2CO_3 (27 mg, 0,2 mmol, 0,05 éq.) dans du DMF (40 mL) est agitée pendant 24 h. Le *t*-BuOK (564 mg, 4,77 mmol, 1,3 éq.), le TBAI (136 mg, 0,37 mmol, 0,10 éq.) et le chlorure d'allyle (0,40 mL, 4,91 mmol, 1,3 éq.) sont ajoutés et la réaction est agitée pendant 3 h. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 93/7) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10) et recristallisée (EP). Le diastéréoisomère majoritaire (**R**)-**21** est obtenu sous forme d'un solide blanc (1,06 g, 73 %) ; F 91°C ; $[\alpha]_D = -35,0$ (c 0,97 ; CHCl_3).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 11,6 min.

RMN ^{19}F : δ (ppm) -74,2 (s, 3F).

RMN ^1H : δ (ppm) 1,28 (s, 3H, CH_3), 1,40 (s, 3H, CH_3), 2,98 (s, 3H, NCH_3), 3,14 (s, 3H, NCH_3), 4,15 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4,5$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,26 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 4,5$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,96 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 1H, O-CH), 5,21 (tdd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{cis}}$), 5,37 (tdd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 5,74 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 1H, O-CH), 5,94 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7,39-7,44 (m, 3H, H arom.), 7,61 (m, 2H, H arom.).

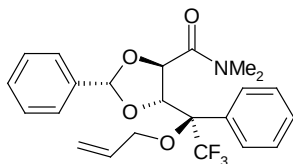
RMN ^{13}C : δ (ppm) 25,5 (CH_3), 26,4 (CH_3), 36,1 (NCH_3), 37,2 (NCH_3), 67,0 (OCH_2), 72,9 (d, $^3J_{\text{CF}} = 2,0$ Hz, $\text{CH}-\text{C}-\text{CF}_3$), 78,3 ($\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 82,4 (q, $^2J_{\text{CF}} = 26,0$ Hz, $\text{C}-\text{CF}_3$), 111,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 116,1 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 124,3 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288,0$ Hz, CF_3), 128,2 (2 CH arom.), 129,0 (2 CH arom.), 129,1 (CH arom.), 132,6 (C_{IV} arom.), 134,4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 168,9 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS (ES+) pour $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_4+\text{Na}]^+$:

m/z calculée : 410,1555

m/z trouvée : 410,1545

(-)-(2*S*,4*R*,5*R*)-5-((*R*)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenylethyl)-2-phenyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (*R*)-22



Une solution du céto-amide **10** (165 mg, 0,51 mmol), de CF₃TMS (0,09 mL, 0,61 mmol, 1,2 équ.) et de K₂CO₃ (7 mg, 0,05 mmol, 0,1 équ.) dans du DMF (2 mL) est agitée pendant 2 h. Le *t*-BuOK (119 mg, 1,01 mmol, 2,0 équ.), le TBAI (19 mg, 0,05 mmol, 0,1 équ.) et le chlorure d'allyle (0,07 mL, 0,86 mmol, 1,7 équ.) sont ajoutés et la réaction est agitée pendant 3 h 30. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 86/14) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 85/15) et recristallisée (EP). Le diastéréoisomère majoritaire (**R**)-**22** est obtenu sous forme d'un solide blanc (129 mg, 58 %) ; F 79°C ; [α]_D = -52,8 (c 1,03 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min ; 5 min à 250°C) : 16,1 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -69,9 (s, 3F).

RMN ¹H : δ (ppm) 2,96 (s, 3H, NCH₃), 3,17 (s, 3H, NCH₃), 4,21 (d, ³J_{HH} = 4,0 Hz, 2H, OCH₂), 5,17 (d, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, O-CH), 5,26 (tdd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ⁴J_{HH} = 3,0 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,32 (s, 1H, CHPh), 5,38 (tdd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ⁴J_{HH} = 3,5 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,51 (d, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, O-CH), 5,98 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 4,5 Hz, 1H, CH=CH₂), 7,33 (sl, 5H, H arom.), 7,45-7,47 (m, 3H, H arom.), 7,63 (m, 2H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 36,0 (NCH₃), 37,3 (NCH₃), 66,6 (OCH₂), 74,2 (CH), 79,6 (CH), 83,3 (q, ²J_{CF} = 25,5 Hz, C-CF₃), 106,1 (CHPh), 116,3 (CH=CH₂), 125,1 (q, ¹J_{CF} = 290,5 Hz, CF₃), 126,9 (2 CH arom.), 128,2 (2 CH arom.), 128,4 (2 CH arom.), 128,5 (2 CH arom.), 129,2 (CH arom.), 129,7 (CH arom.), 132,1 (C_{IV} arom.), 134,0 (CH=CH₂), 136,6 (C_{IV} arom.), 166,9 (C=O).

HRMS (ES⁺) pour [C₂₃H₂₄F₃NO₄+Na]⁺ :

m/z calculée : 458,1555

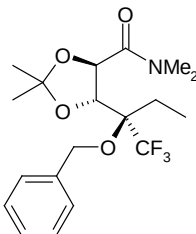
m/z trouvée : 458,1565

(4*R*,5*R*)-5-(1-Benzyl-1-trifluoromethyl-propyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (23**)**

Une solution du céto-amide **12** (1,88 g, 8,20 mmol), de CF₃TMS (1,5 mL, 10,1 mmol, 1,2 équ.) et de K₂CO₃ (100 mg, 0,72 mmol, 0,09 équ.) dans du DMF (15 mL) est agitée pendant 2 h. Le *t*-BuOK (1,25 g, 10,6 mmol, 1,3 équ.), le TBAI (304 mg, 0,82 mmol, 0,1 équ.) et le chlorure de benzyle (1,2 mL, 10,4 mmol, 1,3 équ.) sont ajoutés et la réaction est agitée pendant 3 h. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 82/18) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 88/12). Le diastéréoisomère majoritaire (**R**)-**23** est isolé sous forme d'une huile jaune (2,15 g, 67 %), suivi par

le diastéréoisomère minoritaire (**S**)-**23**, isolé sous forme d'une huile jaune (318 mg, 10 % ; pureté : 87%, d'après la RMN ^{19}F).

(-)-(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-1-Benzoyloxy-1-trifluoromethyl-propyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (*R*)-23****



$[\alpha]_{\text{D}} = -24,5$ (c 1,04 ; CHCl_3)

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 12,4 min.

RMN ^{19}F : δ (ppm) -73,4 (s, 3F).

RMN ^1H : δ (ppm) 1,13 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1,39 (s, 3H, CH_3), 1,48 (s, 3H, CH_3), 2,45 (m, 2H, CH_2CH_3), 2,93 (s, 3H, NCH_3), 3,03 (s, 3H, NCH_3), 4,71 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11,5$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,80 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11,5$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,94 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 1H, O-CH), 5,28 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 1H, O-CH), 7,31-7,34 (m, 5H, H arom.).

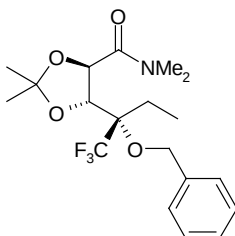
RMN ^{13}C : δ (ppm) 7,9 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1,5$ Hz, CH_2CH_3), 22,0 (CH_2CH_3), 25,6 (CH_3), 26,7 (CH_3), 35,9 (NCH_3), 37,0 (NCH_3), 66,4 (OCH_2), 72,7 (d, $^3J_{\text{CF}} = 2,0$ Hz, CH-C-CF_3), 77,8 (CH-C=O), 79,8 (q, $^2J_{\text{CF}} = 25,0$ Hz, C-CF_3), 110,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 125,6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 289,5$ Hz, CF_3), 127,2 (2 CH arom.), 127,7 (CH arom.), 128,4 (2 CH arom.), 138,3 (C_{IV} arom.), 169,1 (C=O).

HRMS (ES+) pour $[\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_4 + \text{Na}]^+$:

m/z calculée : 412,1712

m/z trouvée : 412,1703

(-)-(4*R*,5*R*)-5-((*S*)-1-Benzoyloxy-1-trifluoromethyl-propyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (*S*)-23****



RMN ^{19}F : δ (ppm) -70,1 (s, 3F).

RMN ^1H : δ (ppm) 1,07 (m, 3H, CH_2CH_3), 1,41 (s, 3H, CH_3), 1,45 (s, 3H, CH_3), 1,99 (m, 2H, CH_2CH_3), 2,86 (s, 3H, NCH_3), 2,98 (s, 3H, NCH_3), 4,71 (s, 2H, OCH_2), 4,91 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 1H, O-CH), 5,16 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 1H, O-CH), 7,30 (sl, 5H, H arom.).

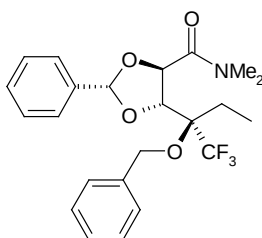
RMN ^{13}C : δ (ppm) 7,2 (CH_2CH_3), 23,1 (CH_2CH_3), 26,0 (CH_3), 26,7 (CH_3), 36,0 (NCH_3), 37,1 (NCH_3), 66,4 (d, $^3J_{\text{CF}} = 1,5$ Hz, OCH_2), 72,9 (d, $^3J_{\text{CF}} = 2,0$ Hz, CH-C-CF_3), 78,5 (CH-C=O), 79,9 (q, $^2J_{\text{CF}} = 24,5$ Hz, C-CF_3), 111,5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 125,4 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291,5$ Hz, CF_3), 127,2 (2 CH arom.), 127,6 (CH arom.), 128,4 (2 CH arom.), 138,0 (C_{IV} arom.), 169,4 (C=O).

HRMS (ES+) pour $[\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_4+\text{H}]^+$:

m/z calculée : 390,1893

m/z trouvée : 390,1887

(-)-(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(1-Benzoyloxy-1-trifluoromethyl-propyl)-2-phenyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (*R*)-24



Une solution du céto-amide **13** (0,568 mg, 2,05 mmol), de CF_3TMS (0,36 mL, 2,44 mmol, 1,2 éq.) et de K_2CO_3 (26,3 mg, 0,19 mmol, 0,09 éq.) dans du DMF (3 mL) est agitée pendant 3 h. Le *t*-BuOK (486 mg, 4,11 mmol, 2,0 éq.), le TBAI (70 mg, 0,19 mmol, 0,09 éq.) et le chlorure de benzyle (0,47 mL, 4,08 mmol, 2,0 éq.) sont ajoutés et la réaction est agitée pendant 2 h. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 79/21) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 86/14). Le diastéréoisomère majoritaire (*R*)-**24** est obtenu sous forme d'une huile jaune (471 mg, 53 %) ; $[\alpha]_{\text{D}} = -31,4$ (c 1,04 ; CHCl_3).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min ; 5 min à 250°C) : 17,3 min.

RMN ^{19}F : δ (ppm) -71,1 (s, 3F).

RMN ^1H : δ (ppm) 1,20 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2,26 (m, 2H, CH_2CH_3), 2,95 (s, 3H, NCH_3), 3,12 (s, 3H, NCH_3), 4,73 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11,0$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,82 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11,0$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 5,31 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, O-CH), 5,34 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, O-CH), 6,04 (s, 1H, CHPh), 7,36-7,40 (m, 3H, H arom.), 7,46 (m, 2H, H arom.).

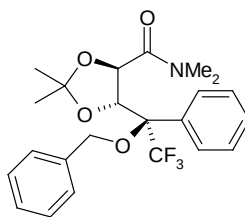
RMN ^{13}C : δ (ppm) 8,4 (CH_2CH_3), 23,0 (CH_2CH_3), 35,8 (NCH_3), 37,1 (NCH_3), 66,3 (OCH_2), 73,9 (d, $^3J_{\text{CF}} = 2,5$ Hz, CH-C-CF_3), 78,4 (CH-C=O), 80,9 (q, $^2J_{\text{CF}} = 24,0$ Hz, C-CF_3), 106,1 (CHPh), 125,8 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291,5$ Hz, CF_3), 127,1 (2 CH arom.), 127,3 (2 CH arom.), 127,8 (CH arom.), 128,4 (2 CH arom.), 128,5 (2 CH arom.), 129,7 (CH arom.), 136,8 (C_{IV} arom.), 138,1 (C_{IV} arom.), 167,0 (C=O).

HRMS (ES+) pour $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_4+\text{Na}]^+$:

m/z calculée : 460,1712

m/z trouvée : 460,1706

(-)-(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-1-Benzoyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenylethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (*R*)-42



Une solution du céto-amide **9** (21,2 g, 76,4 mmol), de CF₃TMS (14 mL, 94,7 mmol, 1,2 éq.) et de K₂CO₃ (1,01 g, 7,31 mmol, 0,10 éq.) dans du DMF (100 mL) est agitée pendant 2 h. Le *t*-BuOK (18,1 g, 153 mmol, 2,0 éq.), le TBAI (2,80 g, 7,58 mmol, 0,10 éq.) et le chlorure de benzyle (29 mL, 244 mmol, 3,2 éq.) sont ajoutés et la réaction est agitée pendant 2 h 30. Le liquide obtenu (mélange de deux diastéréoisomères 93/7) est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 85/15). Le diastéréoisomère majoritaire (**R**)-**42** est obtenu sous forme d'une huile jaune (23,9 g, 71 %) ; [α]_D = -31,2 (c 1,02 ; CHCl₃).

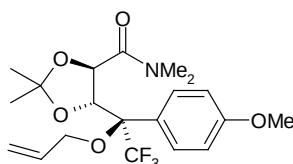
CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min ; 5 min à 250°C) : 15,5 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -73,6 (s, 3F).

RMN ¹H : δ (ppm) 1,26 (s, 3H, CH₃), 1,44 (s, 3H, CH₃), 2,96 (s, 3H, NCH₃), 3,03 (s, 3H, NCH₃), 4,71 (d, ²J_{HH} = 12,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,83 (d, ²J_{HH} = 12,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,96 (d, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, O-CH), 5,76 (d, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, O-CH), 7,36-7,44 (m, 8H, H arom.), 7,65 (m, 2H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 25,7 (CH₃), 26,4 (CH₃), 36,0 (NCH₃), 37,0 (NCH₃), 67,6 (OCH₂), 72,8 (d, ³J_{CF} = 1,5 Hz, CH-C-CF₃), 78,3 (CH-C=O), 82,6 (q, ²J_{CF} = 26,0 Hz, C-CF₃), 111,3 (C(CH₃)₂), 124,5 (q, ¹J_{CF} = 288,0 Hz, CF₃), 127,0 (2 CH arom.), 127,7 (CH arom.), 128,2 (2 CH arom.), 128,6 (2 CH arom.), 129,0 (2 CH arom.), 129,1 (CH arom.), 132,3 (C_{IV} arom.), 138,0 (C_{IV} arom.), 168,8 (C=O).

(-)-(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (*R*)-43



Une solution du céto-amide **31** (1,78 g, 5,8 mmol), de CF₃TMS (1,04 mL, 7,03 mmol, 1,2 éq.) et de K₂CO₃ (81 mg, 0,59 mmol, 0,1 éq.) dans du DMF (15 mL) est agitée pendant 1 h 30. Le *t*-BuOK (1,38 g, 12,3 mmol, 2,0 éq.), le TBAI (216 mg, 0,59 mmol, 0,10 éq.) et le chlorure d'allyle (0,95 mL, 11,7 mmol, 2,0 éq.) sont ajoutés et la réaction est agitée pendant 1 h. Des quantités supplémentaires de *t*-BuOK (680 mg, 6,06 mmol, 1,0 éq.) et de chlorure d'allyle (0,50 mL, 6,1 mmol, 1,0 éq.) sont ensuite ajoutées et le mélange agité pendant 2 h 30. L'huile obtenue (mélange de deux

diastéréoisomères 94/6) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10). Le diastéréoisomère majoritaire (**R**)-**43** est obtenu sous forme d'une huile incolore (1,74 g, 72 %) ; $[\alpha]_D = -34,2$ (c 1,01 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 13,7 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -74,7 (s, 3F).

RMN ¹H : δ (ppm) 1,31 (s, 3H, CH₃), 1,40 (s, 3H, CH₃), 2,99 (s, 3H, NCH₃), 3,15 (s, 3H, NCH₃), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 4,12 (m, 1H, OCH_aH_b), 4,25 (dd, ²J_{HH} = 13,0 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,95 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, O-CH), 5,20 (dd, ²J_{HH} = 1,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,36 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 17,0 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,71 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, O-CH), 5,93 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, CH=CH₂), 6,93 (d, ³J_{HH} = 9,0 Hz, 2H, H arom.), 7,53 (d, ³J_{HH} = 9,0 Hz, 2H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 25,3 (CH₃), 26,3 (CH₃), 35,8 (NCH₃), 37,0 (NCH₃), 55,1 (OCH₃), 66,7 (OCH₂), 72,8 (d, ³J_{CF} = 2,5 Hz, CH-C-CF₃), 78,1 (CH-C=O), 81,9 (q, ²J_{CF} = 26,0 Hz, C-CF₃), 110,8 (C(CH₃)₂), 113,4 (C_{IV} arom.), 115,9 (CH=CH₂), 124,2 (2 CH arom.), 124,3 (q, ¹J_{CF} = 287,5 Hz, CF₃), 130,2 (2 CH arom.), 134,4 (CH=CH₂), 160,0 (C_{IV} arom.), 168,8 (C=O).

HRMS (ES⁺) pour [C₂₀H₂₆F₃NO₅+Na]⁺ :

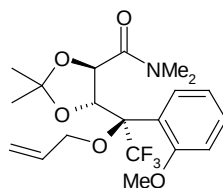
m/z calculée : 440,1661

m/z trouvée : 440,1667

(4R,5R)-5-(1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-(2-methoxy-phenyl)-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide **44**

Une solution du céto-amide **32** (191 mg, 0,62 mmol), de CF₃TMS (0,11 mL, 0,74 mmol, 1,2 équ.) et de K₂CO₃ (8 mg, 0,06 mmol, 0,09 équ.) dans du DMF (5 mL) est agitée pendant 2 h. Des quantités supplémentaires de CF₃TMS (0,11 mL, 0,74 mmol, 1,2 équ.) et de K₂CO₃ (9 mg, 0,07 mmol, 0,10 équ.) sont ensuite ajoutées et le mélange agité pendant 2 h. Le *t*-BuOK (99 mg, 0,84 mmol, 1,3 équ.), le TBAI (22 mg, 0,06 mmol, 0,10 équ.) et le chlorure d'allyle (0,07 mL, 0,86 mmol, 1,4 équ.) sont ajoutés et la réaction est agitée pendant 2 h. Des quantités supplémentaires de *t*-BuOK (92 mg, 0,8 mmol, 1,3 équ.) et de chlorure d'allyle (0,07 mL, 0,86 mmol, 1,4 équ.) sont ensuite ajoutées et le mélange agité pendant 1 h. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 79/21) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 80/20). Le diastéréoisomère majoritaire (**R**)-**44** est isolé sous forme d'une huile jaune (137 mg, 53 %), suivi par le diastéréoisomère minoritaire (**S**)-**44**, isolé sous forme d'une huile jaune (36 mg, 14 %).

(-)-(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-(2-methoxy-phenyl)-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (*R*)-44



$[\alpha]_D = -32,4$ (c 1,04 ; CHCl₃)

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 13,1 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -76,8 (s, 3F).

RMN ¹H : δ (ppm) 1,36 (s, 3H, CH₃), 1,40 (s, 3H, CH₃), 3,00 (s, 3H, NCH₃), 3,17 (s, 3H, NCH₃), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 4,17 (dd, ²J_{HH} = 13,5 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,36 (dd, ²J_{HH} = 13,5 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 5,03 (d, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, O-CH), 5,22 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,40 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 17,0 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,98 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, CH=CH₂), 6,32 (d, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, O-CH), 6,99 (m, 2H, H arom.), 7,38 (dt, ³J_{HH} = 8,0 Hz, ⁴J_{HH} = 1,5 Hz, 1H, H arom.), 7,54 (d, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 1H, H arom.).

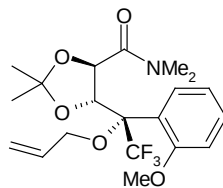
RMN ¹³C : δ (ppm) 24,8 (CH₃), 26,5 (CH₃), 35,9 (NCH₃), 37,1 (NCH₃), 55,8 (OCH₃), 66,5 (OCH₂), 72,3 (d, ³J_{CF} = 2,5 Hz, CH-C-CF₃), 78,8 (CH-C=O), 82,2 (q, ²J_{CF} = 27,0 Hz, C-CF₃), 109,7 (C(CH₃)₂), 113,0 (CH arom.), 115,9 (CH=CH₂), 120,2 (CH arom.), 120,5 (C_{IV} arom.), 124,2 (q, ¹J_{CF} = 286,5 Hz, CF₃), 130,7 (CH arom.), 130,8 (CH arom.), 134,5 (CH=CH₂), 159,0 (C_{IV} arom.), 169,3 (C=O).

HRMS (ES⁺) pour [C₂₀H₂₆F₃NO₅+Na]⁺ :

m/z calculée : 440,1661

m/z trouvée : 440,1649

(-)-(4*R*,5*R*)-5-((*S*)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-(2-methoxy-phenyl)-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (*S*)-44



$[\alpha]_D = +20,0$ (c 0,38 ; CHCl₃)

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 12,6 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -65,2 (s, 3F).

RMN ¹H : δ (ppm) 1,42 (s, 3H, CH₃), 1,49 (s, 3H, CH₃), 2,67 (s, 3H, NCH₃), 2,92 (s, 3H, NCH₃), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 4,16 (dd, ²J_{HH} = 13,0 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,28 (tdd, ²J_{HH} = 13,0 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, ⁵J_{HF} = 1,5 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,86 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, O-CH), 5,22 (tdd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ⁴J_{HH} = 3,5 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,42 (tdd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ⁴J_{HH} = 3,5 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,98 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, CH=CH₂), 6,32 (d, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, O-CH), 6,99 (m, 2H, H arom.), 7,38 (dt, ³J_{HH} = 8,0 Hz, ⁴J_{HH} = 1,5 Hz, 1H, H arom.), 7,54 (d, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 1H, H arom.).

CH=CH_{trans}), 5,50 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 1H, O-CH), 6,00 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, CH=CH₂), 6,92 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 9,0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, 2H, H arom.), 7,31 (m, 1H, H arom.), 7,43 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,0$ Hz, 1H, H arom.).

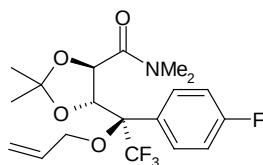
RMN ^{13}C : δ (ppm) 26,7 (CH₃), 26,9 (CH₃), 35,7 (NCH₃), 37,1 (NCH₃), 55,6 (OCH₃), 66,6 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2,0$ Hz, OCH₂), 72,7 (CH-C-CF₃), 79,7 (CH-C=O), 83,7 (q, $^2J_{\text{CF}} = 27,0$ Hz, C-CF₃), 112,5 (C(CH₃)₂ et CH arom.), 115,9 (CH=CH₂), 120,3 (C_{IV} arom.), 121,8 (CH arom.), 125,2 (q, $^1J_{\text{CF}} = 292,0$ Hz, CF₃), 128,8 (CH arom.), 130,7 (CH arom.), 134,5 (CH=CH₂), 158,2 (C_{IV} arom.), 168,5 (C=O).

HRMS (ES+) pour [C₂₀H₂₆F₃NO₅+H]⁺ :

m/z calculée : 418,1842

m/z trouvée : 418,1836

(-)-(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-phenyl)-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (*R*)-45



Une solution du céto-amide **33** (966 mg, 3,27 mmol), de CF₃TMS (0,58 mL, 3,92 mmol, 1,2 équ.) et de K₂CO₃ (46,8 mg, 0,34 mmol, 0,1 équ.) dans du DMF (10 mL) est agitée pendant 2 h. Des quantités supplémentaires de CF₃TMS (0,58 mL, 3,92 mmol, 1,2 équ.) et de K₂CO₃ (42,3 mg, 0,31 mmol, 0,09 équ.) sont ensuite ajoutées et le mélange agité pendant 2 h. Le *t*-BuOK (474 mg, 4,01 mmol, 1,2 équ.), le TBAI (131 mg, 0,36 mmol, 0,11 équ.) et le chlorure d'allyle (0,32 mL, 3,93 mmol, 1,2 équ.) sont ajoutés et la réaction est agitée pendant 1 h. Des quantités supplémentaires de *t*-BuOK (464 mg, 3,93 mmol, 1,2 équ.) et de chlorure d'allyle (0,32 mL, 3,93 mmol, 1,2 équ.) sont ensuite ajoutées et le mélange agité pendant 1 h. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 91/9) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10) et recristallisée (EP). Le diastéréoisomère majoritaire (**R**)-45 est obtenu sous forme d'un solide blanc (296 mg, 22 %) ; F 81°C ; $[\alpha]_{\text{D}} = -31,5$ (c 0,98 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 11,4 min.

RMN ^{19}F : δ (ppm) -74,7 (s, 3F, CF₃), -113,1 (tt, $^3J_{\text{FH}} = 14,0$ Hz, $^4J_{\text{FH}} = 5,0$ Hz, 1F, CF).

RMN ^1H : δ (ppm) 1,31 (s, 3H, CH₃), 1,39 (s, 3H, CH₃), 3,00 (s, 3H, NCH₃), 3,15 (s, 3H, NCH₃), 4,12 (m, 1H, OCH_aH_b), 4,26 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 13,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,93 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 1H, O-CH), 5,22 (d, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,36 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,74 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 1H, O-CH), 5,93 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, CH=CH₂), 7,11 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz, 2H, H arom.), 7,60 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 5,5$ Hz, 2H, H arom.).

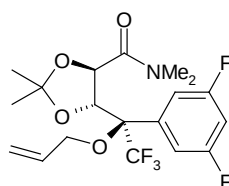
RMN ^{13}C (125,8 MHz) : δ (ppm) 25,4 (CH_3), 26,3 (CH_3), 36,0 (NCH_3), 37,1 (NCH_3), 66,9 (OCH_2), 73,0 (d, $^3J_{\text{CF}} = 1,5$ Hz, CH-C-CF_3), 77,9 (CH-C=O), 81,9 (q, $^2J_{\text{CF}} = 26,0$ Hz, C-CF_3), 110,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 115,1 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21,5$ Hz, 2 CH arom.), 116,2 (CH=CH_2), 124,1 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288,0$ Hz, CF_3), 128,4 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2,5$ Hz, C_{IV} arom.), 130,9 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8,5$ Hz, 2 CH arom.), 134,2 (CH=CH_2), 163,1 (d, $^1J_{\text{CF}} = 248,5$ Hz, CF), 168,8 (C=O).

HRMS (ES⁺) pour $[\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_4 + \text{Na}]^+$:

m/z calculée : 428,1461

m/z trouvée : 428,1458

(-)-(4R,5R)-5-((R)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-(3,5-difluoro-phenyl)-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (R)-46



Une solution du céto-amide **34** (1,20 g, 3,83 mmol), de CF_3TMS (0,68 mL, 4,6 mmol, 1,2 éq.) et de K_2CO_3 (52,9 mg, 0,38 mmol, 0,1 éq.) dans du DMF (15 mL) est agitée pendant 2 h. Des quantités supplémentaires de CF_3TMS (0,68 mL, 4,6 mmol, 1,2 éq.) et de K_2CO_3 (60,8 mg, 0,44 mmol, 0,11 éq.) sont ensuite ajoutées et le mélange agité pendant 2 h. Le *t*-BuOK (905 mg, 7,66 mmol, 2,0 éq.), le TBAI (142 mg, 0,38 mmol, 0,1 éq.) et le chlorure d'allyle (0,60 mL, 7,36 mmol, 1,9 éq.) sont ajoutés et la réaction est agitée pendant 1 h. Des quantités supplémentaires de *t*-BuOK (920 mg, 7,79 mmol, 2,0 éq.) et de chlorure d'allyle (0,61 mL, 7,48 mmol, 1,9 éq.) sont ensuite ajoutées et le mélange agité pendant 3 h. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 77/23) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10) et recristallisée (EP). Le diastéréoisomère majoritaire **(R)-46** est obtenu sous forme d'un solide blanc (534 mg, 33 %) ; F 113°C ; $[\alpha]_{\text{D}} = -35,6$ (c 1,03 ; CHCl_3).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 10,7 min.

RMN ^{19}F : δ (ppm) -74,1 (s, 3F, CF_3), -109,7 (t, $^3J_{\text{FH}} = 8,5$ Hz, 2F, 2 CF).

RMN ^1H : δ (ppm) 1,33 (s, 3H, CH_3), 1,39 (s, 3H, CH_3), 3,00 (s, 3H, NCH_3), 3,15 (s, 3H, NCH_3), 4,16 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4,5$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,28 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4,5$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,87 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 1H, O-CH), 5,24 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, 1H, $\text{CH=CH}_{\text{cis}}$), 5,38 (tdd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3,0$ Hz, 1H, $\text{CH=CH}_{\text{trans}}$), 5,69 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 1H, O-CH), 5,93 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, CH=CH_2), 6,84 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 9,0$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 17,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2,0$ Hz, 1H, H arom.), 7,18 (m, 1H, H arom.).

RMN ^{13}C (125,8 MHz) : δ (ppm) 25,4 (CH_3), 26,3 (CH_3), 36,0 (NCH_3), 37,2 (NCH_3), 67,2 (OCH_2), 73,2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 2,0$ Hz, CH-C-CF_3), 77,6 (CH-C=O), 81,7 (q, $^2J_{\text{CF}} = 26,0$ Hz, C-CF_3), 104,7 (t, $^2J_{\text{CF}} = 25,0$ Hz, CH arom.), 111,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 112,3 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 17,5$ Hz, $^4J_{\text{CF}} = 8,5$ Hz, 2 CH arom.), 116,6

(CH=CH₂), 124,8 (q, ¹J_{CF} = 288,0 Hz, CF₃), 133,8 (CH=CH₂), 136,9 (t, ³J_{CF} = 9,0 Hz, C_{IV} arom.), 162,7 (dd, ¹J_{CF} = 248,5 Hz, ²J_{CF} = 12,0 Hz, 2 CF), 168,6 (C=O).

HRMS (ES⁺) pour [C₁₉H₂₂F₅NO₄+Na]⁺ :

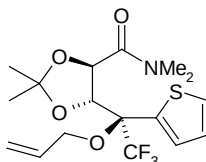
m/z calculée : 446,1367

m/z trouvée : 446,1372

(4R,5R)-5-(1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-thiophen-2-yl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide 47

Une solution du céto-amide **35** (2,0 g, 7,07 mmol), de CF₃TMS (1,25 mL, 8,46 mmol, 1,2 éq.) et de K₂CO₃ (88 mg, 0,64 mmol, 0,09 éq.) dans du DMF (10 mL) est agitée pendant 3 h. Le *t*-BuOK (1,07 g, 9,07 mmol, 1,3 éq.), le TBAI (255 mg, 0,69 mmol, 0,10 éq.) et le chlorure d'allyle (0,75 mL, 9,2 mmol, 1,3 éq.) sont ajoutés et la réaction est agitée pendant 1 h 30. Des quantités supplémentaires de *t*-BuOK (1,01 g, 8,51 mmol, 1,2 éq.) et de chlorure d'allyle (0,75 mL, 9,2 mmol, 1,3 éq.) sont ensuite ajoutées et le mélange agité pendant 18 h. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 89/11) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 86/14). Le diastéréoisomère majoritaire (**R**)-**47** est isolé sous forme d'une huile orange (1,99 g, 72 %), suivi par le diastéréoisomère minoritaire (**S**)-**47**, isolé sous forme d'une huile jaune (122 mg, 4 % ; pureté : 97%, d'après la RMN ¹⁹F).

(-)-(4R,5R)-5-((R)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-thiophen-2-yl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (R)-47



[α]_D = -32,2 (c 0,99 ; CHCl₃)

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 11,5 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -73,4 (s, 3F).

RMN ¹H : δ (ppm) 1,32 (s, 3H, CH₃), 1,41 (s, 3H, CH₃), 2,97 (s, 3H, NCH₃), 3,09 (s, 3H, NCH₃), 4,28 (d, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 2H, OCH₂), 4,79 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, O-CH), 5,17 (dd, ²J_{HH} = 1,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,31 (dd, ²J_{HH} = 1,0 Hz, ³J_{HH} = 17,0 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,55 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, O-CH), 5,87 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, CH=CH₂), 7,06 (m, 1H, H arom.), 7,32 (d, ³J_{HH} = 3,0 Hz, 1H, H arom.), 7,40 (d, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, H arom.).

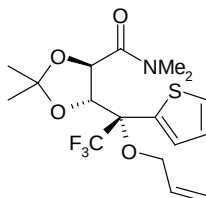
RMN ¹³C : δ (ppm) 25,8 (CH₃), 26,4 (CH₃), 36,0 (NCH₃), 37,2 (NCH₃), 67,4 (d, ⁴J_{CF} = 1,0 Hz, OCH₂), 73,3 (d, ³J_{CF} = 1,5 Hz, CH-C-CF₃), 78,1 (CH-C=O), 81,2 (q, ²J_{CF} = 27,0 Hz, C-CF₃), 111,9 (C(CH₃)₂), 116,4 (CH=CH₂), 125,1 (q, ¹J_{CF} = 289,0 Hz, CF₃), 126,8 (CH arom.), 127,0 (CH arom.), 129,0 (d, ⁴J_{CF} = 1,0 Hz, CH arom.), 133,9 (CH=CH₂), 135,6 (C_{IV} arom.), 168,7 (C=O).

HRMS (ES⁺) pour [C₁₇H₂₂F₃NO₄S+Na]⁺ :

m/z calculée : 416,1119

m/z trouvée : 416,1111

(4*R*,5*R*)-5-((*S*)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-thiophen-2-yl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (*S*)-47



CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 11,4 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -70,4 (s, 3F).

RMN ¹H : δ (ppm) 1,43 (s, 3H, CH₃), 1,49 (s, 3H, CH₃), 2,81 (s, 3H, NCH₃), 2,97 (s, 3H, NCH₃), 4,30 (dd, ²J_{HH} = 13,0 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,30 (dd, ²J_{HH} = 13,0 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,82 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, O-CH), 5,17 (tdd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ⁴J_{HH} = 3,0 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,37 (tdd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ⁴J_{HH} = 3,5 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,47 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, O-CH), 5,93 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, CH=CH₂), 7,01 (dd, ³J_{HH} = 4,0 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, H arom.), 7,17 (d, ³J_{HH} = 1,5 Hz, 1H, H arom.), 7,34 (d, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, H arom.).

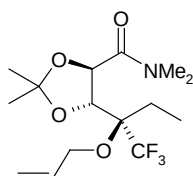
RMN ¹³C : δ (ppm) 26,2 (CH₃), 26,5 (CH₃), 35,8 (NCH₃), 37,1 (NCH₃), 67,7 (d, ⁴J_{CF} = 1,5 Hz, OCH₂), 73,2 (d, ³J_{CF} = 1,0 Hz, CH-C-CF₃), 80,5 (q, ²J_{CF} = 27,0 Hz, C-CF₃), 80,9 (CH-C=O), 112,6 (C(CH₃)₂), 116,4 (CH=CH₂), 124,5 (q, ¹J_{CF} = 290,5 Hz, CF₃), 126,9 (CH arom.), 127,1 (CH arom.), 127,7 (d, ⁴J_{CF} = 1,5 Hz, CH arom.), 134,0 (CH=CH₂), 136,6 (C_{IV} arom.), 168,5 (C=O).

HRMS (ES⁺) pour [C₁₇H₂₂F₃NO₄S+H]⁺ :

m/z calculée : 394,1301

m/z trouvée : 394,1294

(-)-(4*R*,5*R*)-5-((*R*)-1-Allyloxy-1-trifluoromethyl-propyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (*R*)-48



Une solution du céto-amide **12** (474 mg, 2,07 mmol), de CF₃TMS (0,37 mL, 2,5 mmol, 1,2 éq.) et de K₂CO₃ (35 mg, 0,25 mmol, 0,12 éq.) dans du DMF (3 mL) est agitée pendant 2 h 30. Des quantités supplémentaires de CF₃TMS (0,37 mL, 2,5 mmol, 1,2 éq.) et de K₂CO₃ (37 mg, 0,27 mmol, 0,13 éq.) sont ensuite ajoutées et le mélange agité pendant 1 h. Le *t*-BuOK (297 mg, 2,51 mmol, 1,2

éq.), le TBAI (82 mg, 0,22 mmol, 0,11 éq.) et le chlorure d'allyle (0,20 mL, 2,5 mmol, 1,2 éq.) sont ajoutés et la réaction est agitée pendant 2 h. Des quantités supplémentaires de *t*-BuOK (288 mg, 2,44 mmol, 1,2 éq.) et de chlorure d'allyle (0,20 mL, 2,5 mmol, 1,2 éq.) sont ensuite ajoutées et le mélange agité pendant 1 h. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 82/18) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10). Le diastéréoisomère majoritaire (**R**)-**48** est obtenu sous forme d'une huile jaune (362 mg, 52 %) ; $[\alpha]_D = -30,0$ (c 1,01 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 9,1 min.

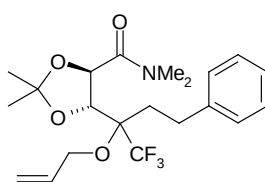
RMN ¹⁹F : δ (ppm) -73,7 (s, 3F).

RMN ¹H : δ (ppm) 1,08 (td, $^3J_{HH} = 7,5$ Hz, $^5J_{HF} = 1,5$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,36 (s, 3H, CH₃), 1,46 (s, 3H, CH₃), 1,94-2,18 (m, 2H, CH₂CH₃), 2,98 (s, 3H, NCH₃), 3,14 (s, 3H, NCH₃), 4,18 (dd, $^2J_{HH} = 13,0$ Hz, $^3J_{HH} = 5,0$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,28 (dd, $^2J_{HH} = 13,0$ Hz, $^3J_{HH} = 5,0$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,92 (d, $^3J_{HH} = 6,0$ Hz, 1H, O-CH), 5,14 (tdd, $^2J_{HH} = 1,5$ Hz, $^3J_{HH} = 10,5$ Hz, $^4J_{HH} = 3,0$ Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,21 (d, $^3J_{HH} = 6,0$ Hz, 1H, O-CH), 5,30 (tdd, $^2J_{HH} = 1,5$ Hz, $^3J_{HH} = 17,0$ Hz, $^4J_{HH} = 3,5$ Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,88 (tdd, $^3J_{HH} = 17,0$ Hz, $^3J_{HH} = 10,5$ Hz, $^3J_{HH} = 5,0$ Hz, 1H, CH=CH₂).

RMN ¹³C : δ (ppm) 7,8 (d, $^4J_{CF} = 2,0$ Hz, CH₂CH₃), 22,0 (CH₂CH₃), 25,6 (CH₃), 26,6 (CH₃), 35,9 (NCH₃), 37,1 (NCH₃), 65,3 (OCH₂), 72,7 (d, $^3J_{CF} = 2,0$ Hz, CH-C-CF₃), 77,8 (CH-C=O), 79,5 (q, $^2J_{CF} = 24,5$ Hz, C-CF₃), 110,6 (C(CH₃)₂), 115,9 (CH=CH₂), 125,5 (q, $^1J_{CF} = 289,0$ Hz, CF₃), 134,6 (CH=CH₂), 169,1 (C=O).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) $t_R = 5,0$ min, m/z 340,5 [C₁₅H₂₄F₃NO₄+H]⁺.

(4R,5R)-5-(1-Allyloxy-3-phenyl-1-trifluoromethyl-propyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (R,S)-49



Une solution du céto-amide **36** (1,23 g, 4,03 mmol), de CF₃TMS (0,72 mL, 4,87 mmol, 1,2 éq.) et de K₂CO₃ (56,9 mg, 0,41 mmol, 0,10 éq.) dans du DMF (10 mL) est agitée pendant 1 h 30. Le *t*-BuOK (943 mg, 7,98 mmol, 2,0 éq.), le TBAI (149 mg, 0,40 mmol, 0,10 éq.) et le chlorure d'allyle (0,66 mL, 8,1 mmol, 2,0 éq.) sont ajoutés et la réaction est agitée pendant 4 h. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 78/22) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10). L'éther allylique (**R,S**)-**49** est obtenu sous forme d'une huile incolore (1,10 g, 66 %) (mélange de deux diastéréoisomères : 79 / 21).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 13,7 min (diastéréoisomère majoritaire), 13,0 min (diastéréoisomère majoritaire).

RMN ^{19}F : δ (ppm) -70,4 (s, 3F, diastéréoisomère minoritaire), -73,6 (s, 3F, diastéréoisomère minoritaire)

RMN ^1H : δ (ppm) 1,37 (s, 3H, CH_3), 1,48 (s, 3H, CH_3), 2,28 (m, 2H, CH_2), 2,82 (m, 2H, CH_2), 2,99 (s, 3H, NCH_3), 3,15 (s, 3H, NCH_3), 4,27 (m, 2H, OCH_2), 4,92 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 1H, CH), 5,16 (tdd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{cis}}$), 5,29 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 1H, CH), 5,32 (tdd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 5,90 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7,21-7,31 (m, 5H, H arom.).

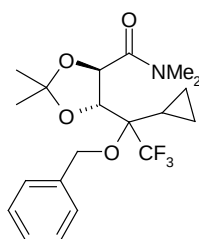
RMN ^{13}C : δ (ppm) 25,6 (CH_3 , diastéréoisomère majoritaire), 25,9 (CH_3 , diastéréoisomère minoritaire), 26,6 (CH_3 , diastéréoisomère minoritaire), 26,7 (CH_3 , diastéréoisomère majoritaire), 28,8 (CH_2 , diastéréoisomère minoritaire), 29,4 (CH_2 , diastéréoisomère majoritaire), 31,3 (CH_2 , diastéréoisomère majoritaire), 32,5 (CH_2 , diastéréoisomère minoritaire), 36,0 (NCH_3 , diastéréoisomère majoritaire), 36,1 (NCH_3 , diastéréoisomère minoritaire), 37,1 (NCH_3 , diastéréoisomère minoritaire), 37,2 (NCH_3 , diastéréoisomère majoritaire), 65,5 (OCH_2 , diastéréoisomère majoritaire), 72,8 (d, $^3J_{\text{CF}} = 2,0$ Hz, $\text{CH}-\text{C}-\text{CF}_3$, diastéréoisomère majoritaire), 73,0 (d, $^3J_{\text{CF}} = 2,0$ Hz, $\text{CH}-\text{C}-\text{CF}_3$, diastéréoisomère minoritaire), 77,9 ($\text{CH}-\text{C}=\text{O}$, diastéréoisomère majoritaire), 78,4 ($\text{CH}-\text{C}=\text{O}$, diastéréoisomère minoritaire), 79,3 (q, $^2J_{\text{CF}} = 25,0$ Hz, $\text{C}-\text{CF}_3$, diastéréoisomère majoritaire), 110,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$, diastéréoisomère majoritaire), 111,5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$, diastéréoisomère minoritaire), 116,1 ($\text{CH}=\text{CH}_2$, diastéréoisomère majoritaire), 124,5 (q, $^1J_{\text{CF}} = 289,0$ Hz, CF_3 , diastéréoisomère majoritaire), 126,2 (CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 128,4 (CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 128,6 (CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 134,2 ($\text{CH}=\text{CH}_2$, diastéréoisomère minoritaire), 134,4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$, diastéréoisomère majoritaire), 141,5 (C_{IV} arom., diastéréoisomère minoritaire), 141,9 (C_{IV} arom., diastéréoisomère majoritaire), 169,0 ($\text{C}=\text{O}$, diastéréoisomère majoritaire), 169,3 ($\text{C}=\text{O}$, diastéréoisomère minoritaire).

HRMS (ES $^+$) pour $[\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_4+\text{Na}]^+$:

m/z calculée : 454,1608

m/z trouvée : 454,1610

(4R,5R)-5-(1-Allyloxy-3-phenyl-1-trifluoromethyl-propyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (R,S)-50



Une solution du céto-amide **37** (1,8 g, 7,47 mmol), de CF_3TMS (1,32 mL, 8,93 mmol, 1,2 éq.) et de K_2CO_3 (107 mg, 0,77 mmol, 0,10 éq.) dans du DMF (15 mL) est agitée pendant 1 h. Le *t*-BuOK (1,66 g, 14,8 mmol, 2,0 éq.), le TBAI (300 mg, 0,81 mmol, 0,10 éq.) et le chlorure de benzyle (1,73 mL, 15 mmol, 2,0 éq.) sont ajoutés et la réaction est agitée pendant 15 h. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 70/30 ; déterminé par RMN ^1H) est purifiée par chromatographie sur gel de

silice (EP/AcOEt : 92/8). L'éther allylique (**R,S**)-**50** est obtenu sous forme d'une huile orange (2,0 g, 82 % ; pureté : 97%, d'après la RMN ^{19}F) (mélange de deux diastéréoisomères : 70 / 30).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 13,0 min (diastéréoisomère majoritaire), 13,1 min (diastéréoisomère majoritaire).

RMN ^{19}F : δ (ppm) -72,05 (s, 3F, diastéréoisomère majoritaire), -72,06 (s, 3F, diastéréoisomère minoritaire)

RMN ^1H : δ (ppm) 0,56 (m, 2H, CH_2), 0,77 (m, 2H, CH_2), 1,40 (s, 3H, CH_3 , diastéréoisomère minoritaire), 1,42 (s, 4H, CH_3 , diastéréoisomère majoritaire et CHCH_2), 1,49 (s, 3H, CH_3), 2,82 (s, 3H, NCH_3 , diastéréoisomère majoritaire), 2,92 (s, 3H, NCH_3 , diastéréoisomère minoritaire), 3,03 (s, 3H, NCH_3 , diastéréoisomère majoritaire), 3,04 (s, 3H, NCH_3 , diastéréoisomère minoritaire), 4,66 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, 1H, OCH_aH_b , diastéréoisomère majoritaire), 4,78 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, 1H, OCH_aH_b , diastéréoisomère majoritaire), 4,82 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 1H, CH , diastéréoisomère minoritaire), 4,85 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11,0$ Hz, 1H, OCH_aH_b , diastéréoisomère minoritaire), 4,97 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 1H, CH , diastéréoisomère majoritaire), 5,11 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11,0$ Hz, 1H, OCH_aH_b , diastéréoisomère minoritaire), 5,16 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 1H, CH , diastéréoisomère minoritaire), 5,48 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 1H, CH , diastéréoisomère majoritaire), 7,17-7,37 (m, 5H, H arom.).

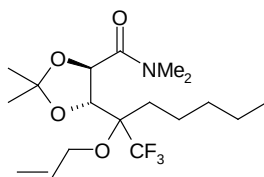
RMN ^{13}C : δ (ppm) -0,1 (CHCH_2 , diastéréoisomère majoritaire), 0,66 (CHCH_2 , diastéréoisomère minoritaire), 0,75 (CHCH_2 , diastéréoisomère minoritaire), 1,2 (CHCH_2 , diastéréoisomère majoritaire), 10,2 (CHCH_2 , diastéréoisomère majoritaire), 12,6 (CHCH_2 , diastéréoisomère minoritaire), 25,6 (CH_3 , diastéréoisomère minoritaire), 26,0 (CH_3 , diastéréoisomère majoritaire), 26,7 (CH_3 , diastéréoisomère minoritaire), 26,8 (CH_3 , diastéréoisomère majoritaire), 35,8 (NCH_3 , diastéréoisomère minoritaire), 35,9 (NCH_3 , diastéréoisomère majoritaire), 37,0 (NCH_3 , diastéréoisomère minoritaire), 37,1 (NCH_3 , diastéréoisomère majoritaire), 66,9 (OCH_2 , diastéréoisomère majoritaire), 68,4 (OCH_2 , diastéréoisomère minoritaire), 72,5 (CH-C-CF_3 , diastéréoisomère minoritaire), 73,2 (CH-C-CF_3 , diastéréoisomère majoritaire), 76,6 (CH-C=O , diastéréoisomère majoritaire), 77,6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 24,5$ Hz, C-CF_3 , diastéréoisomère majoritaire), 79,0 (CH-C=O , diastéréoisomère minoritaire), 111,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$, diastéréoisomère minoritaire), 112,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$, diastéréoisomère majoritaire), 125,9 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291,5$ Hz, CF_3 , diastéréoisomère majoritaire), 126,2 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291,5$ Hz, CF_3 , diastéréoisomère minoritaire), 127,1 (CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 127,2 (CH arom., diastéréoisomère minoritaire), 127,5 (CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 127,6 (CH arom., diastéréoisomère minoritaire), 128,2 (CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 128,4 (CH arom., diastéréoisomère minoritaire), 138,2 (C_{IV} arom., diastéréoisomère majoritaire), 138,6 (C_{IV} arom., diastéréoisomère minoritaire), 168,9 (C=O).

HRMS (ES+) pour $[\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_4 + \text{Na}]^+$:

m/z calculée : 424,1712

m/z trouvée : 424,1701

(4*R*,5*R*)-5-(1-Allyloxy-1-trifluoromethyl-hexanoyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carboxylic acid dimethylamide (*R,S*)-51



Une solution du céto-amide **38** (13,9 g, 51,3 mmol), de CF₃TMS (9,2 mL, 62,2 mmol, 1,2 éq.) et de K₂CO₃ (709 mg, 5,13 mmol, 0,10 éq.) dans du DMF (50 mL) est agitée pendant 1 h 30. Le *t*-BuOK (7,29 g, 61,7 mmol, 1,2 éq.), le TBAI (959 mg, 2,60 mmol, 0,05 éq.) et le chlorure d'allyle (5,0 mL, 61,3 mmol, 1,2 éq.) sont ajoutés et la réaction est agitée pendant 2 h. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 80/20) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10). L'éther allylique (***R,S***-51) est obtenu sous forme d'un liquide jaune (13,5 g, 69 %) (mélange de deux diastéréoisomères : 84 / 16).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 11,5 min (diastéréoisomère majoritaire), 11,3 min (diastéréoisomère majoritaire).

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -70,7 (s, 3F, diastéréoisomère minoritaire), -73,8 (s, 3F, diastéréoisomère majoritaire).

RMN ¹H : δ (ppm) **Diastéréoisomère majoritaire** : 0,90 (t, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,25-1,38 (m, 4H, CH₂CH₂), 1,35 (s, 3H, CH₃), 1,45 (m, 2H, CH₂), 1,45 (s, 3H, CH₃), 1,95 (m, 2H, CH₂), 2,97 (s, 3H, NCH₃), 3,13 (s, 3H, NCH₃), 4,16 (dd, ²J_{HH} = 12,5 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,27 (dd, ²J_{HH} = 12,5 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,90 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH), 5,13 (m, 1H, CH=CH_{cis}), 5,17 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH), 5,28 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 17,0 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,87 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, CH=CH₂).

RMN ¹³C : δ (ppm) 14,0 (CH₂CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 22,4 (CH₂, diastéréoisomère majoritaire), 22,5 (CH₂, diastéréoisomère majoritaire), 25,6 (CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 25,9 (CH₃, diastéréoisomère minoritaire), 26,6 (CH₃, diastéréoisomère minoritaire), 26,7 (CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 29,0 (CH₂, diastéréoisomère majoritaire), 29,9 (CH₂, diastéréoisomère minoritaire), 32,3 (CH₂, diastéréoisomère minoritaire), 32,5 (CH₂, diastéréoisomère majoritaire), 35,9 (NCH₃, diastéréoisomère majoritaire), 36,1 (NCH₃, diastéréoisomère minoritaire), 37,1 (NCH₃, diastéréoisomère majoritaire), 37,2 (NCH₃, diastéréoisomère minoritaire), 65,9 (OCH₂, diastéréoisomère majoritaire), 72,7 (d, ³J_{CF} = 2,0 Hz, CH-C-CF₃, diastéréoisomère majoritaire), 72,9 (d, ³J_{CF} = 2,0 Hz, CH-C-CF₃, diastéréoisomère minoritaire), 78,0 (CH-C=O, diastéréoisomère majoritaire), 78,7 (CH-C=O, diastéréoisomère minoritaire), 79,4 (q, ²J_{CF} = 25,0 Hz, C-CF₃, diastéréoisomère majoritaire), 79,5 (q, ²J_{CF} = 24,5 Hz, C-CF₃, diastéréoisomère minoritaire), 110,6 (C(CH₃)₂, diastéréoisomère majoritaire), 111,4 (C(CH₃)₂, diastéréoisomère minoritaire), 115,8 (CH=CH₂, diastéréoisomère majoritaire), 125,5 (q, ¹J_{CF} = 289,0 Hz, CF₃, diastéréoisomère majoritaire), 126,0 (q, ¹J_{CF} = 291,5 Hz, CF₃, diastéréoisomère minoritaire), 134,3 (CH=CH₂, diastéréoisomère minoritaire), 134,6 (CH=CH₂, diastéréoisomère majoritaire), 169,1 (C=O, diastéréoisomère majoritaire), 169,4 (C=O, diastéréoisomère minoritaire).

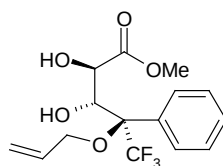
GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) $t_R = 7,0$ min, m/z 382,7 [$C_{18}H_{30}F_3NO_4 + H$]⁺.

2.5.3 Déprotection de la fonction cétal

(-)-(2*R*,4*R*,5*R*)-4-Allyloxy-5,5,5-trifluoro-2,3-dihydroxy-4-phenyl-pentanoic acid dimethylamide (*R*)-26

Du chlorure d'acétyle (1,5mL) est ajouté goutte à goutte, à 0°C et sous argon, dans du méthanol (15 mL). Le mélange est ensuite ajouté à l'éther trifluorométhylé (**(*R*)-21**) (270mg, 0,70 mmol). Le montage est surmonté d'un réfrigérant et chauffé au reflux pendant 6 jours (suivi CPG). Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée au chromatotron sur gel de silice (EP/AcOEt : 75/25). L'ester (**(*R*)-25**) est isolé sous forme d'une huile jaune (117 mg, 50 % ; pureté : 97%, d'après la RMN ¹⁹F), suivi par l'amide (**(*R*)-26**, isolé sous forme d'une huile incolore (90 mg, 37 %).

(-)-(2*R*,4*R*,5*R*)-4-Allyloxy-5,5,5-trifluoro-2,3-dihydroxy-4-phenyl-pentanoic acid methyl ester (*R*)-25



$[\alpha]_D = -4,1$ (c 0,97 ; $CHCl_3$)

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 10,3 min.

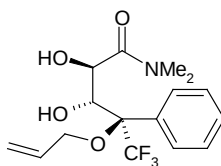
RMN ¹⁹F : δ (ppm) -68,2 (s, 3F).

RMN ¹H : δ (ppm) 2,87 (s, 1H, OH), 3,18 (s, 1H, OH), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 4,14 (d, ³ $J_{HH} = 5,0$ Hz, 2H, OCH₂), 4,39 (s, 1H, CH), 4,79 (s, 1H, CH), 5,26 (dd, ² $J_{HH} = 1,0$ Hz, ³ $J_{HH} = 10,5$ Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,40 (dd, ² $J_{HH} = 1,5$ Hz, ³ $J_{HH} = 17,0$ Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,98 (tdd, ³ $J_{HH} = 17,0$ Hz, ³ $J_{HH} = 10,5$ Hz, ³ $J_{HH} = 5,0$ Hz, 1H, CH=CH₂), 7,39-7,43 (m, 3H, H arom.), 7,53 (m, 2H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 53,1 (OCH₃), 67,1 (d, ³ $J_{CF} = 1,5$ Hz, OCH₂), 69,7 (CH), 73,0 (CH), 84,3 (q, ² $J_{CF} = 24,5$ Hz, C-CF₃), 117,0 (CH=CH₂), 125,5 (q, ¹ $J_{CF} = 292,0$ Hz, CF₃), 127,9 (d, ⁴ $J_{CF} = 1,5$ Hz, 2 CH arom.), 128,2 (2 CH arom.), 129,0 (CH arom.), 131,6 (C_{IV} arom.), 133,6 (CH=CH₂), 173,3 (C=O).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) $t_R = 7,1$ min, m/z 352,5 [$C_{15}H_{17}F_3O_5 + H$]⁺.

(-)-(2R,4R,5R)-4-Allyloxy-5,5,5-trifluoro-2,3-dihydroxy-4-phenyl-pentanoic acid dimethylamide (R)-26



$[\alpha]_D = -2,8$ (c 0,99 ; CHCl₃)

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 12,7 min.

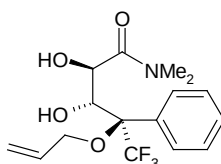
RMN ¹⁹F : δ (ppm) -69,1 (s, 3F).

RMN ¹H : δ (ppm) 3,00 (s, 3H, NCH₃), 3,09 (s, 3H, NCH₃), 4,18 (m, 3H, OCH₂ et CH), 5,13 (s, 1H, CH), 5,26 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,38 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 17,0 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,99 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 4,5 Hz, 1H, CH=CH₂), 7,40-7,47 (m, 4H, H arom.), 7,49-7,60 (m, 2H, H arom. et OH), 8,10 (m, 1H, OH).

RMN ¹³C : δ (ppm) 36,3 (NCH₃), 36,5 (NCH₃), 64,8 (OCH₂), 67,2 (d, ³J_{CF} = 2,5 Hz, CH-C-CF₃), 71,3 (CH-C=O), 83,7 (q, ²J_{CF} = 24,5 Hz, C-CF₃), 117,2 (CH=CH₂), 125,7 (q, ¹J_{CF} = 292,5 Hz, CF₃), 128,0 (d, ⁴J_{CF} = 2,0 Hz, 2 CH arom.), 128,2 (2 CH arom.), 129,1 (CH arom.), 130,8 (C_{IV} arom.), 133,8 (CH=CH₂), 172,3 (C=O).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) *t_R* = 9,3 min, *m/z* 348,5 [C₁₆H₂₀F₃NO₄+H]⁺.

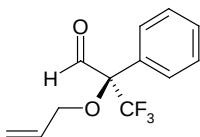
(-)-(2R,4R,5R)-4-Allyloxy-5,5,5-trifluoro-2,3-dihydroxy-4-phenyl-pentanoic acid dimethylamide (R)-26.



Une solution de l'éther trifluorométhylé **(R)-21** (151mg, 0,39 mmol) dans un mélange TFA / eau (10/1 ; 3,0 mL / 0,3 mL) est agitée 6 h à température ambiante (suivi CPG). La réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium et extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO₄ et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 70/30). Le diol **(R)-26** est obtenu sous forme d'une huile incolore (132 mg, 85 %) (*vide supra* pour la description).

2.5.4 Coupure oxydante du diol

(-)-(R)-2-Allyloxy-3,3,3-trifluoro-2-phenylpropanal (R)-27



A une solution du diol **(R)-26** (184 mg, 0,53 mmol) dans l'éther (10 mL) est ajouté, à 0°C et sous argon, de l'acide périodique (151 mg, 0,66 mmol, 1,3 éq.). Après 3 h d'agitation à 0°C, le mélange est ramené à température ambiante et agité pendant 8 h (suivi CPG). La réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO₄ et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le liquide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 95/5). L'aldéhyde **(R)-27** est obtenu sous forme d'une huile incolore (122 mg, 94 %) ; $[\alpha]_D = -31,7$ (c 1,06 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 3,0 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -71,7 (s, 3F).

RMN ¹H : δ (ppm) 4,16 (dd, ²J_{HH} = 13,0 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,24 (dd, ²J_{HH} = 13,0 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 5,27 (tdd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ⁴J_{HH} = 3,0 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,41 (tdd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ⁴J_{HH} = 3,0 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,98 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, CH=CH₂), 7,44-7,54 (m, 5H, H arom.), 9,74 (q, ⁴J_{HF} = 2,0 Hz, 1H, CHO).

RMN ¹³C : δ (ppm) 68,1 (OCH₂), 85,1 (q, ²J_{CF} = 26,5 Hz, C-CF₃), 117,6 (CH=CH₂), 123,3 (q, ¹J_{CF} = 288,5 Hz, CF₃), 128,0 (2 CH arom.), 129,1 (CH arom.), 129,8 (C_{IV} arom.), 130,1 (2 CH arom.), 133,1 (CH=CH₂), 193,2 (C=O).

HRMS (ES⁺) pour [C₁₂H₁₁F₃O₂+H]⁺ :

m/z calculée : 245,0790

m/z trouvée : 245,0784

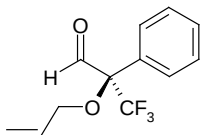
2.5.5 Réaction « one-pot » : Décétalisation – Coupure oxydante

Procédure générale de préparation des aldéhydes trifluorométhylés ((R)-27-(R)-28 et (R)-52-(R)-57, (R,S)-58) et des bicycles (1S*,2R*)-59 et (1R*,2R*)-59 :

A une solution de l'éther trifluorométhylés **(R)-21**, **(R)-23**, **(R)-43-(R)-48**, **(R,S)-49-(R,S)-50** (1 éq.) dans un mélange TFA / eau (10/1) est ajouté de l'acide périodique (1,1-1,5 éq.) à température ambiante. Après conversion totale de l'éther de départ (suivi CPG), la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium et extraite trois fois par de l'éther. Les phases

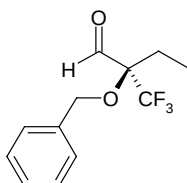
organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O).

(-)-(R)-2-Allyloxy-3,3,3-trifluoro-2-phenylpropanal (R)-27



Une solution de l'éther **(R)-21** (341 mg, 0,88 mmol) et d'acide périodique (258 mg, 1,13 mmol, 1,2 éq.) dans un mélange TFA / eau (2,0 mL / 0,2 mL) est agitée pendant 2 h. Après traitement, l'aldéhyde **(R)-27** est obtenu sous forme d'un liquide incolore (203 mg, 94 %) (*vide supra* pour la description).

(+)-(R)-2-Benzoyloxy-3,3,3-trifluoro-butanal (R)-28



Une solution de l'éther **(R)-23** (404 mg, 1,04 mmol) et d'acide périodique (358 mg, 1,57 mmol, 1,5 éq.) dans un mélange TFA / eau (2,0 mL / 0,2 mL) est agitée pendant 1 h 30. Le liquide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 94/6). L'aldéhyde **(R)-28** est obtenu sous forme d'un liquide incolore (182 mg, 71 %) ; $[\alpha]_D = +2,5$ (c 0,91 ; CHCl_3).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 5,0 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -71,7 (s, 3F).

RMN ¹H : δ (ppm) 1,00 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 3H, CH_3), 2,09 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 2H, CH_2), 4,68 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,78 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 7,33-7,40 (m, 5H, H arom.), 9,65 (s, 1H, CHO).

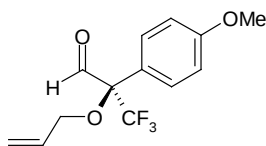
RMN ¹³C : δ (ppm) 6,6 (CH_3), 22,1 (CH_2), 68,0 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1,5$ Hz, OCH_2), 84,5 (q, $^2J_{\text{CF}} = 25,5$ Hz, C- CF_3), 124,2 (q, $^1J_{\text{CF}} = 290,0$ Hz, CF_3), 127,7 (2 CH arom.), 128,2 (CH arom.), 128,6 (2 CH arom.), 137,1 (C_{IV} arom.), 196,4 (C=O).

HRMS (ES+) pour $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2 + \text{K}]^+$:

m/z calculée : 285,0505

m/z trouvée : 285,0506

(+)-(R)-2-Allyloxy-3,3,3-trifluoro-2-(4-methoxy-phenyl)-propanal (R)-52



Une solution de l'éther **(R)-43** (582 mg, 1,37 mmol) et d'acide périodique (383 mg, 1,68 mmol, 1,2 éq.) dans un mélange TFA / eau (3,0 mL / 0,3 mL) est agitée pendant 1 h. Le liquide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 94/6). L'aldéhyde **(R)-52** est obtenu sous forme d'une huile orange (186 mg, 49 %) ; $[\alpha]_D = +7,8$ (c 0,99 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 7,1 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -71,9 (s, 3F).

RMN ¹H : δ (ppm) 3,91 (s, 3H, CH₃), 4,12 (dd, ²J_{HH} = 13,0 Hz, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,19 (dd, ²J_{HH} = 13,0 Hz, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, OCH_aH_b), 5,24 (d, ³J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,38 (d, ³J_{HH} = 17,0 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,96 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, CH=CH₂), 6,96 (d, ³J_{HH} = 9,0 Hz, 2H, H arom.), 7,43 (d, ³J_{HH} = 9,0 Hz, 2H, H arom.), 9,71 (q, ⁴J_{HF} = 2,5 Hz, 1H, CHO).

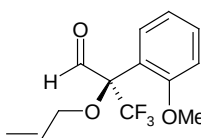
RMN ¹³C : δ (ppm) 55,5 (CH₃), 68,0 (OCH₂), 85,0 (q, ²J_{CF} = 26,5 Hz, C-CF₃), 114,5 (2 CH arom.), 117,6 (CH=CH₂), 121,3 (C_{IV} arom.), 123,4 (q, ¹J_{CF} = 288,5 Hz, CF₃), 129,5 (2 CH arom.), 133,5 (CH=CH₂), 160,9 (C_{IV} arom.), 193,3 (C=O).

HRMS (ES⁺) pour [C₁₃H₁₃F₃O₃+Na]⁺ :

m/z calculée : 297,0714

m/z trouvée : 297,0710

(-)-(R)-2-Allyloxy-3,3,3-trifluoro-2-(2-methoxy-phenyl)-propanal (R)-53



Une solution de l'éther **(R)-44** (414 mg, 0,99 mmol) et d'acide périodique (329 mg, 1,44 mmol, 1,5 éq.) dans un mélange TFA / eau (2,0 mL / 0,2 mL) est agitée pendant 1 h 30. Le liquide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 94/6). L'aldéhyde **(R)-53** est obtenu sous forme d'un liquide incolore (118 mg, 43 %) ; $[\alpha]_D = -14,2$ (c 1,04 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 6,6 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -72,4 (s, 3F).

RMN ^1H : δ (ppm) 3,79 (s, 3H, CH_3), 4,05 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 2H, OCH_2), 5,17 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{cis}}$), 5,29 (tdd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 3,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 5,88 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,96 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz, 1H, H arom.), 7,07 (t, $^3J_{\text{HH}} = 8,0$ Hz, 1H, H arom.), 7,44 (td, $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, 1H, H arom.), 7,58 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,0$ Hz, 1H, H arom.), 9,83 (q, $^4J_{\text{HF}} = 2,0$ Hz, 1H, CHO).

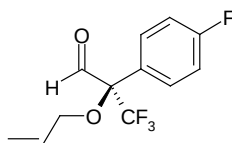
RMN ^{13}C : δ (ppm) 56,0 (CH_3), 67,6 (OCH_2), 83,5 (q, $^2J_{\text{CF}} = 26,5$ Hz, $\text{C}-\text{CF}_3$), 112,3 (CH arom.), 117,0 (CH arom.), 120,8 (C_{IV} arom.), 121,5 (CH arom.), 124,0 (q, $^1J_{\text{CF}} = 289,0$ Hz, CF_3), 130,3 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1,5$ Hz, CH arom.), 131,8 (CH arom.), 133,9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 157,2 (C_{IV} arom.), 194,0 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS (ES+) pour $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3+\text{Na}]^+$:

m/z calculée : 297,0714

m/z trouvée : 297,0706

(+)-(R)-2-Allyloxy-3,3,3-trifluoro-2-(4-fluoro-phenyl)-propanal (R)-54



Une solution de l'éther **(R)-45** (201 mg, 0,50 mmol) et d'acide périodique (137 mg, 0,60 mmol, 1,2 éq.) dans un mélange TFA / eau (2,0 mL / 0,2 mL) est agitée pendant 4 h 30. Après traitement, l'aldéhyde **(R)-54** est obtenu sous forme d'un liquide incolore (121 mg, 93 %) ; $[\alpha]_{\text{D}} = +50,8$ (c 1,03 ; CHCl_3).

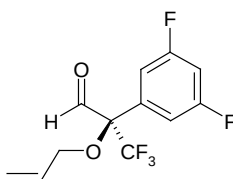
CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 4,3 min.

RMN ^{19}F : δ (ppm) -72,1 (s, 3F, CF_3), -111,0 (tt, $^3J_{\text{FH}} = 14,0$ Hz, $^4J_{\text{FH}} = 5,0$ Hz, 1F, CF).

RMN ^1H : δ (ppm) 4,15 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,22 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 5,27 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{cis}}$), 5,40 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 5,97 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7,14 (tt, $^3J_{\text{HH}} = 9,0$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 5,0$ Hz, 2H, H arom.), 7,52 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9,0$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 9,0$ Hz, 2H, H arom.), 9,71 (q, $^4J_{\text{HF}} = 2,5$ Hz, 1H, CHO).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 68,2 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1,0$ Hz, OCH_2), 84,6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 27,0$ Hz, $\text{C}-\text{CF}_3$), 116,2 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22,0$ Hz, 2 CH arom.), 117,9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 123,1 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288,5$ Hz, CF_3), 125,5 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3,0$ Hz, 2 CH arom.), 130,3 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1,0$ Hz, C_{IV} arom.), 133,2 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 163,7 (d, $^2J_{\text{CF}} = 250,5$ Hz, CF), 193,1 ($\text{C}=\text{O}$).

(+)-(R)-2-Allyloxy-3,3,3-trifluoro-2-(3,5-difluoro-phenyl)-propanal (R)-55



Une solution de l'éther **(R)-46** (534 mg, 1,26 mmol) et d'acide périodique (394 mg, 1,37 mmol, 1,4 éq.) dans un mélange TFA / eau (3,0 mL / 0,3 mL) est agitée pendant 6 h. Le liquide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 96/4). L'aldéhyde **(R)-55** est obtenu sous forme d'un liquide incolore (160 mg, 45 %) ; $[\alpha]_D = +31,0$ (c 0,82 ; CHCl₃).

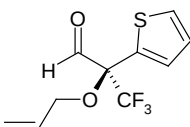
CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 3,9 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -71,9 (s, 3F, CF₃), -107,7 (t, ³J_{FH} = 8,5 Hz, 2F, 2 CF).

RMN ¹H : δ (ppm) 4,20 (m, 2H, OCH₂), 5,31 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,42 (tdd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ⁴J_{HH} = 3,0 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,98 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, CH=CH₂), 6,92 (tt, ³J_{HH} = 8,5 Hz, ³J_{HF} = 2,5 Hz, 1H, H arom.), 7,10 (d, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 2H, H arom.), 9,68 (q, ⁴J_{HF} = 2,5 Hz, 1H, CHO).

RMN ¹³C : δ (ppm) 68,6 (OCH₂), 84,4 (q, ²J_{CF} = 27,0 Hz, C-CF₃), 105,8 (t, ²J_{CF} = 25,0 Hz, CH arom.), 111,5 (dd, ²J_{CF} = 17,5 Hz, ³J_{CF} = 9,0 Hz, 2 CH arom.), 118,4 (CH=CH₂), 122,7 (q, ¹J_{CF} = 288,5 Hz, CF₃), 132,8 (CH=CH₂), 133,5 (t, ³J_{CF} = 8,5 Hz, C_{IV} arom.), 163,3 (dd, ¹J_{CF} = 250,5 Hz, ²J_{CF} = 12,5 Hz, 2 CF), 192,3 (C=O).

(+)-(R)-2-Allyloxy-3,3,3-trifluoro-2-thiophen-2-yl-propanal (R)-56



Une solution de l'éther **(R)-47** (385 mg, 0,98 mmol) et d'acide périodique (268 mg, 1,18 mmol, 1,2 éq.) dans un mélange TFA / eau (2,0 mL / 0,2 mL) est agitée pendant 1 h. Le liquide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 96/4). L'aldéhyde **(R)-56** est obtenu sous forme d'un liquide incolore (179 mg, 73 %) ; $[\alpha]_D = +28,4$ (c 1,01 ; CHCl₃).

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -72,9 (s, 3F).

RMN ¹H : δ (ppm) 4,13 (dd, ²J_{HH} = 13,0 Hz, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,21 (dd, ²J_{HH} = 13,0 Hz, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, OCH_aH_b), 5,25 (tdd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ⁴J_{HH} = 2,5 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,37 (tdd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, 1H, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ⁴J_{HH} = 3,5 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,94 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, CH=CH₂), 7,11 (dd, ³J_{HH} = 5,0 Hz, ³J_{HH} = 3,5 Hz, 1H, H arom.),

7,26 (s, 1H, H arom.), 7,52 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1,0$ Hz, 1H, H arom.), 9,72 (q, $^4J_{\text{HF}} = 2,0$ Hz, 1H, CHO).

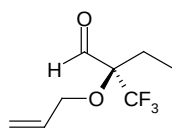
RMN ^{13}C (125,8 MHz) : δ (ppm) 68,1 (OCH₂), 83,8 (q, $^2J_{\text{CF}} = 27,5$ Hz, C-CF₃), 118,0 (CH arom.), 122,8 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288,0$ Hz, CF₃), 127,5 (CH arom.), 129,0 (CH arom.), 129,5 (CH arom.), 131,5 (C_{IV} arom.), 133,1 (CH=CH₂), 191,6 (C=O).

HRMS (ES⁺) pour [C₁₀H₉F₃O₂S+Na]⁺ :

m/z calculée : 273,0173

m/z trouvée : 273,0168

(R)-2-Allyloxy-3,3,3-trifluoro-2-butanal (R)-57



Une solution de l'éther **(R)-48** (10,4 g, 30,6 mmol) et d'acide périodique (8,38 g, 36,8 mmol, 1,2 éq.) dans un mélange TFA / eau (25 mL / 2,5 mL) est agitée pendant 4 h 30. Après traitement, l'aldéhyde **(R)-57** est obtenu sous forme d'un liquide brun (7,76 g, ~88 % ; « pureté » : 68%, d'après la RMN ^{19}F).

CPG (50°C à 150°C ; 10°C/min) : 4,3 min.

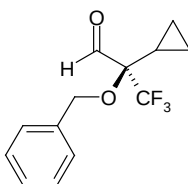
RMN ^{19}F : δ (ppm) -72,2 (s, 3F).

RMN ^1H : δ (ppm) 0,95 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 3H, CH₃), 2,01 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 2H, CH₂), 4,16 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,24 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12,0$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 5,24 (tdd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3,0$ Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,37 (tdd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3,5$ Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,96 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, CH=CH₂), 9,59 (q, $^4J_{\text{HF}} = 2,0$ Hz, 1H, CHO).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 6,4 (CH₃), 21,8 (CH₂), 66,8 (OCH₂), 84,2 (q, $^2J_{\text{CF}} = 25,5$ Hz, C-CF₃), 117,3 (CH=CH₂), 124,1 (q, $^1J_{\text{CF}} = 290,0$ Hz, CF₃), 133,5 (CH=CH₂), 196,5 (C=O).

GC/MS (IC) (50°C à 150°C ; 10°C/min) $t_{\text{R}} = 4,2$ min, m/z 214,0 [C₈H₁₁F₃O₂+NH₄]⁺.

2-Benzoyloxy-3,3,3-trifluoro-2-butanal (R,S)-58



Une solution de l'éther **(R,S)-50** (525 mg, 1,31 mmol, 2 diastéréoisomères : 70/30) et d'acide périodique (410 mg, 1,81 mmol, 1,3 éq.) dans un mélange TFA / eau (4,0 mL / 0,4 mL) est agitée pendant 1 h 30. Le liquide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 96/4). L'aldéhyde **(R,S)-58** est obtenu sous forme d'un liquide incolore (170 mg, 50 %).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 6,0 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -72,1 (s, 3F).

RMN ¹H : δ (ppm) 0,61 (m, 2H, CH₂), 0,81 (m, 2H, CH₂), 1,22 (m, 1H, CHCH₂), 4,77 (s, 2H, OCH₂), 7,35 (sl, 5H, H arom.), 9,64 (q, ⁴J_{HF} = 2,0 Hz, 1H, CHO).

RMN ¹³C (125,8 MHz) : δ (ppm) -0,1 (CH₂), 0,5 (CH₂), 10,9 (d, ³J_{CF} = 1,5 Hz, CHCH₂), 69,0 (OCH₂), 82,0 (q, ²J_{CF} = 26,0 Hz, C-CF₃), 124,4 (q, ¹J_{CF} = 289,5 Hz, CF₃), 127,5 (2 CH arom.), 128,2 (CH arom.), 128,6 (2 CH arom.), 137,3 (C_{IV} arom.), 195,2 (C=O).

HRMS (ES+) pour [C₁₃H₁₃F₃O₂+H]⁺ :

m/z calculée : 259,0947

m/z trouvée : 259,0940

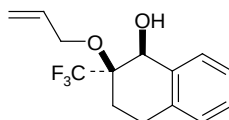
2.6.4 Cas du trifluorométhylcarbinol **(R,S)-49** : Formation de dérivés tétrahydronaphtaléniques

(-)-2-Allyloxy-2-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ol (59)

Une solution de l'éther **(R,S)-49** (454 mg, 1,09 mmol, 2 diastéréoisomères : 79/21) et d'acide périodique (337 mg, 1,48 mmol, 1,4 éq.) dans un mélange TFA / eau (2,0 mL / 0,2 mL) est agitée pendant 6 h 30. Le liquide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 97/3). Le bicycle **cis-59** est isolé sous forme d'une huile jaune (91 mg, 31 %), suivi par le bicycle **trans-59**, isolé sous forme d'une huile jaune (153 mg, ~45 %).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 7,96 et 8,04 min.

2-Allyloxy-2-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-1-ol **cis-59**



RMN ¹⁹F : δ (ppm) -73,5 (s, 3F).

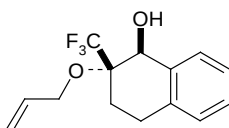
RMN ¹H : δ (ppm) 1,99 (ddd, ²J_{HH} = 14,5 Hz, ³J_{HH} = 11,0 Hz, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, CH_aH_b-CH₂Ph), 2,48 (ddd, ²J_{HH} = 14,5 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, ³J_{HH} = 4,0 Hz, 1H, CH_aH_b-CH₂Ph), 2,5 (sl, 1H, OH), 2,74-2,96 (m, 2H, CH₂Ph), 4,23 (d, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 2H, OCH₂), 4,94 (s, 1H, CHOH), 5,10 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} =

10,5 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,15 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, 1H, ³J_{HH} = 17,0 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,83 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, CH=CH₂), 7,10 (d, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, H arom.), 7,18-7,28 (m, 2H, H arom.), 7,64 (d, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, H arom.).

RMN ¹³C (125,8 MHz) : δ (ppm) 22,8 (CH₂), 24,4 (CH₂), 65,6 (OCH₂), 69,7 (OCH), 77,1 (q, ²J_{CF} = 25,0 Hz, C-CF₃), 117,0 (CH=CH₂), 125,9 (q, ¹J_{CF} = 290,5 Hz, CF₃), 126,7 (CH arom.), 127,5 (CH arom.), 127,7 (CH arom.), 128,1 (CH arom.), 133,7 (CH=CH₂), 134,5 (C_{IV} arom.), 136,8 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (100°C à 200°C ; 10°C/min) *t_R* = 9,4 min, *m/z* 290,3 [C₁₄H₁₅F₃O₂+NH₄]⁺.

2-Allyloxy-2-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-ol *trans*-59



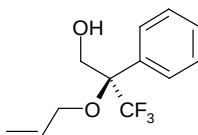
RMN ¹⁹F : δ (ppm) -73,3 (s, 3F).

RMN ¹H : δ (ppm) 1,9 (sl, 1H, OH), 2,18 (m, 1H, CH_aH_b-CH₂Ph), 2,38 (m, 1H, CH_aH_b-CH₂Ph), 2,89-2,98 (m, 2H, CH₂Ph), 4,12 (d, ²J_{HH} = 13,0 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,19 (d, ²J_{HH} = 13,0 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,91 (s, 1H, CHOH), 5,00 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,02 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, 1H, ³J_{HH} = 17,0 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,69 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, CH=CH₂), 7,13-7,38 (m, 4H, H arom.).

RMN ¹³C (125,8 MHz) : δ (ppm) 21,1 (CH₂), 24,3 (CH₂), 65,7 (d, ⁴J_{CF} = 2,0 Hz, OCH₂), 69,1 (OCH), 78,1 (q, ²J_{CF} = 25,0 Hz, C-CF₃), 116,3 (CH=CH₂), 126,4 (q, ¹J_{CF} = 290,0 Hz, CF₃), 126,7 (CH arom.), 128,4 (CH arom.), 128,7 (CH arom.), 130,0 (CH arom.), 134,1 (CH=CH₂), 135,2 (C_{IV} arom.), 135,4 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (100°C à 200°C ; 10°C/min) *t_R* = 9,5 min, *m/z* 290,3 [C₁₄H₁₅F₃O₂+NH₄]⁺.

(2R)-2-Allyloxy-3,3,3-trifluoro-2-phenyl-propan-1-ol (R)-29



A une solution de l'aldéhyde **(R)-27** (2,04 g, 8,35 mmol) dans l'éthanol (10 mL) est ajouté, à 0°C et sous argon, le borohydrure de sodium (456 mg, 11,7 mmol, 1,4 éq.). Après 3 h 30 d'agitation (suivi CPG), la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de sulfate de sodium, suivie par de l'eau, et une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 4M. La solution est extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, séchées sur MgSO₄ et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le liquide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 90/10). L'alcool

(R)-29 est obtenu sous forme d'un liquide incolore (1,25 g, ~58 % ; pureté : 95%, d'après la RMN ^{19}F).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 6,6 min.

RMN ^{19}F : δ (ppm) -71,7 (s, 3F).

RMN ^1H : δ (ppm) 2,13 (sl, 1H, OH), 4,01 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,5$ Hz, 1H, HOCH_aH_b), 4,09 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 2H, $\text{C-OCH}_a\text{H}_b$), 4,19 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,5$ Hz, 1H, HOCH_aH_b), 5,25 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{cis}}$), 5,39 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 5,99 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7,36-7,47 (m, 5H, H arom.).

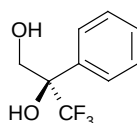
RMN ^{13}C : δ (ppm) 64,8 (CH_2), 66,0 (CH_2), 82,3 (q, $^2J_{\text{CF}} = 25,5$ Hz, C-CF_3), 116,0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 124,2 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288,5$ Hz, CF_3), 127,3 (2 CH arom.), 128,7 (2 CH arom.), 129,1 (CH arom.), 133,4 (C_{IV} arom.), 133,9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$).

HRMS (ES+) pour $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2+\text{Na}]^+$:

m/z calculée : 269,0765

m/z trouvée : 269,0759

(-)-(2R)-3,3,3-trifluoro-2-phenylpropane-1,2-diol (R)-30.



A une solution de l'alcool **(R)-29** (244 mg, 0,99 mmol) dans l'éthanol (5 mL) est ajouté sous argon le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (66,7 mg, 0,06 mmol, 0,06 éq.) et le carbonate de potassium (518 mg, 3,75 mmol, 3,8 éq.). Le mélange est chauffé au reflux pendant 3 h (suivi CPG), puis ramené à température ambiante, et filtré sur Célite (Et_2O). La phase organique est ensuite lavée deux fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur MgSO_4 et filtrée. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le liquide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 70/30). Le diol **(R)-30** est obtenu sous forme d'une huile jaune (147 mg, 58 %) ; $[\alpha]_{\text{D}} = -15,3$ (c 1,64 ; MeOH) (litt. -18 (c 0,35 ; MeOH).^{142,143a}

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 5,2 min.

RMN ^{19}F : δ (ppm) -77,6 (s, 3F, CF_3).

RMN ^1H : δ (ppm) 2,95 (sl, 1H, OH), 3,89 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,0$ Hz, 1H, CH_aH_b), 4,27 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,0$ Hz, 1H, CH_aH_b), 4,33 (sl, 1H, OH), 7,35-7,43 (m, 3H, H arom.), 7,57 (m, 2H, H arom.).

RMN ^{13}C (62,9 MHz) : δ (ppm) 64,7 (CH_2), 76,5 (q, $^2J_{\text{CF}} = 27,5$ Hz, C-CF_3), 124,1 (q, $^1J_{\text{CF}} = 286,0$ Hz, CF_3), 126,2 (2 CH arom.), 128,7 (2 CH arom.), 129,1 (CH arom.), 135,2 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (50°C à 200°C ; 10°C/min) $t_{\text{R}} = 10,0$ min, m/z 224,1 $[\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2+\text{NH}_4]^+$.

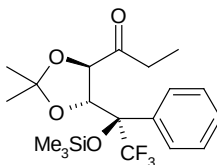
3.1 Conversion des amides en cétones et en aldéhydes

3.1.1 Conversion des amides en cétone

Procédure générale de préparation des cétones (63-76, 80) :

A une solution de l'amide (**R**)-15, (**R**)-16, (**R**)-21, (**R**)-23, (**R**)-42, (**R**)-61, (**R,S**)-62 (1 éq.) dans du THF est ajouté, à -10°C et sous argon, le réactif de Grignard (1,1-5,5 éq.). Après conversion totale de l'amide de départ (suivi CPG), la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extraite deux fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées deux fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO₄ et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O) et / ou recristallisé (dans le cas des composés solides).

(-)-(4*R*,5*R*)-1-[2,2-Diméthyl-5-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-1-triméthylsilanyloxy-éthyl)-[1,3]dioxolan-4-yl]-propanone (63)



Une solution de l'amide (**R**)-15 (975 mg, 2,24 mmol) et de bromure d'éthylmagnésium (1,6 mL, 3,4 mmol, 1,5 éq.) dans du THF (20 mL) est agitée à -10°C pendant 2 h 30. Une quantité supplémentaire de bromure d'éthylmagnésium (1,0 mL, 2,1 mmol, 0,9 éq.) est ensuite ajoutée et le mélange agité pendant 2 h. Une quantité supplémentaire de bromure d'éthylmagnésium (1,0 mL, 2,1 mmol, 0,9 éq.) est ensuite ajoutée et le mélange agité pendant 2 h. Après traitement, la cétone **63** est isolée sous forme d'une huile incolore (885 mg, 98 %) ; $[\alpha]_D = -27,7$ (c 0,99 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 10,3 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -74,0 (s, CF₃).

RMN ¹H : δ (ppm) 0,20 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1,08 (t, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,25 (s, 3H, CH₃), 1,26 (s, 3H, CH₃), 2,52 (qd, ²J_{HH} = 18,5 Hz, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 1H, CH_aH_bCH₃), 2,72 (qd, ²J_{HH} = 18,5 Hz, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 1H, CH_aH_bCH₃), 4,22 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH), 5,04 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH), 7,37-7,39 (m, 3H, H arom.), 7,64 (m, 2H, H arom.).

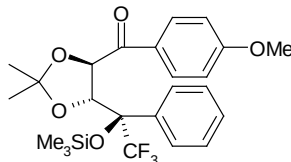
RMN ¹³C : δ (ppm) 1,8 (Si(CH₃)₃), 7,4 (CH₂CH₃), 25,8 (CH₃), 26,0 (CH₃), 33,3 (CH₂), 77,9 (CH), 80,1 (q, ²J_{CF} = 28,0 Hz, C-CF₃), 80,5 (CH), 111,6 (C(CH₃)₂), 125,0 (q, ¹J_{CF} = 288,5 Hz, CF₃), 127,8 (2 CH arom.), 128,0 (2 CH arom.), 128,9 (CH arom.), 135,0 (C_{IV} arom.), 208,7 (C=O).

HRMS (ES⁺) pour [C₁₉H₂₇F₃O₄Si+Na]⁺ :

m/z calculée : 427,1528

m/z trouvée : 427,1525

(-)-(4*R*,5*R*)-[2,2-Dimethyl-5-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-1-trimethylsilanyloxy-ethyl)-[1,3]dioxolan-4-yl]-(4-methoxy-phenyl)-methanone (64)



Une solution de l'amide (**R**)-**16** (332 mg, 0,79 mmol) et de bromure de *p*-méthoxyphénylmagnésium (5,6 mL, 1,2 mmol, 1,5 éq.) dans du THF (10 mL) est agitée à -10°C pendant 3 h 30. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 95/5). La cétone **64** est isolée sous forme d'un solide blanc (370 mg, 97 %) ; F 73-74°C (MeOH) ; [α]_D = -66,7 (c 0,95 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min ; 5 min à 250°C) : 16,3 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -74,9 (s, CF₃).

RMN ¹H : δ (ppm) 0,13 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1,31 (s, 3H, CH₃), 1,35 (s, 3H, CH₃), 3,88 (s, 3H OCH₃), 5,04 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH), 5,51 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH), 6,95 (dd, ³J_{HH} = 7,0 Hz, ⁴J_{HH} = 2,0 Hz, 2H, H_{C6H4-OMe}), 7,39-7,42 (m, 3H, H_{Ph}), 7,67 (m, 2H, H_{Ph}), 8,00 (dd, ³J_{HH} = 7,0 Hz, ⁴J_{HH} = 2,0 Hz, 2H, H_{C6H4-OMe}).

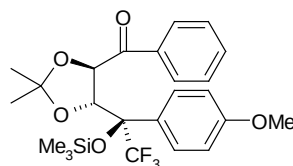
RMN ¹³C : δ (ppm) 1,9 (Si(CH₃)₃), 25,7 (CH₃), 26,2 (CH₃), 55,4 (OCH₃), 76,3 (CH), 77,3 (CH), 80,2 (q, ²J_{CF} = 27,5 Hz, C-CF₃), 111,8 (C(CH₃)₂), 113,9 (2 CH arom.), 114,2 (C_{IV} arom.), 124,9 (q, ¹J_{CF} = 287,5 Hz, CF₃), 127,8 (2 CH arom.), 128,2 (CH arom.), 128,8 (2 CH arom.), 131,8 (2 CH arom.), 135,4 (C_{IV} arom.), 164,0 (C_{IV} arom.), 194,1 (C=O).

GC/MS (IC) (200°C à 300°C ; 10°C/min) *t*_R = 8,1 min, *m/z* 483,9 [C₂₄H₂₉F₃O₅Si+H]⁺.

(-)-(4*R*,5*R*)-[2,2-Dimethyl-5-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-(4-methoxy-phenyl)-1-trimethylsilanyloxy-ethyl)-[1,3]dioxolan-4-yl]-phenyl-methanone (65)

Une solution de l'amide (**R**)-**63** (300 mg, 0,64 mmol) et de bromure de phénylmagnésium (2,8 mL, 2,0 mmol, 3,0 éq.) dans du THF (10 mL) est agitée à -10°C pendant 2 jours. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 75/25). La cétone **65** est isolée sous forme d'un solide blanc (190 mg, 61 %), suivie par la cétone **78**, isolée sous forme d'un solide blanc (70 mg, 26 %).

(–)-(4*R*,5*R*)-[2,2-Dimethyl-5-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-(4-methoxy-phenyl)-1-trimethylsilanyloxy-ethyl)-[1,3]dioxolan-4-yl]-phenyl-methanone (65)



F 43-44°C

$[\alpha]_D = -51,3$ (c 1,02 ; CHCl₃)

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min ; 5 min à 250°C) : 15,8 min.

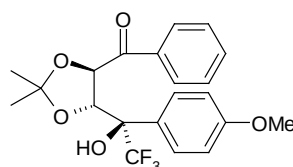
RMN ¹⁹F : δ (ppm) -75,2 (s, CF₃).

RMN ¹H : δ (ppm) 0,13 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1,31 (s, 3H, CH₃), 1,38 (s, 3H, CH₃), 3,85 (s, 3H OCH₃), 5,04 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH), 5,49 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH), 6,94 (d, ³J_{HH} = 8,5 Hz, 2H, H_{C6H4-OMe}), 7,48 (m, 2H, H_{Ph}), 7,57-7,61 (m, 3H, H_{Ph}), 8,02 (d, ³J_{HH} = 8,5 Hz, 2H, H_{C6H4-OMe}).

RMN ¹³C : δ (ppm) 1,9 (Si(CH₃)₃), 25,7 (CH₃), 26,3 (CH₃), 55,2 (OCH₃), 76,5 (CH), 77,5 (CH), 79,9 (q, ²J_{CF} = 27,5 Hz, C-CF₃), 111,9 (C(CH₃)₂), 113,2 (2 CH arom.), 124,9 (q, ¹J_{CF} = 287,5 Hz, CF₃), 127,3 (C_{IV} arom.), 128,7 (2 CH arom.), 129,45 (2 CH arom.), 129,52 (2 CH arom.), 133,7 (CH arom.), 135,8 (C_{IV} arom.), 160,0 (C_{IV} arom.), 195,9 (C=O).

GC/MS (IC) (200°C à 300°C ; 10°C/min) $t_R = 7,7$ min, m/z 393,2 [C₂₄H₂₉F₃O₅Si-Me₃SiOH+H]⁺.

(–)-(4*R*,5*R*)-[2,2-Dimethyl-5-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-[1,3]dioxolan-4-yl]-phenyl-methanone (78)



F 115-116°C (MeOH)

$[\alpha]_D = -54,1$ (c 1,00 ; CHCl₃)

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min ; 5 min à 250°C) : 15,3 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -77,9 (s, CF₃).

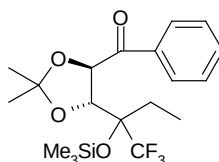
RMN ¹H : δ (ppm) 1,22 (s, 3H, CH₃), 1,40 (s, 3H, CH₃), 3,84 (s, 3H OCH₃), 4,3 (sl, 1H, OH), 4,76 (d, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, CH), 5,16 (d, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, CH), 6,94 (d, ³J_{HH} = 9,0 Hz, 2H, H arom.), 7,47 (t, ³J_{HH} = 8,5 Hz, 2H, H_{C6H4-OMe}), 7,61 (m, 1H, H_{Ph}), 7,73 (d, ³J_{HH} = 8,5 Hz, 2H, H_{Ph}), 8,09 (d, ³J_{HH} = 8,5 Hz, 2H, H_{C6H4-OMe}).

RMN ¹³C : δ (ppm) 25,5 (CH₃), 26,3 (CH₃), 55,3 (OCH₃), 75,5 (q, ²J_{CF} = 28,2 Hz, C-CF₃), 77,7 (CH), 79,2 (CH), 112,0 (C(CH₃)₂), 113,5 (2 CH arom.), 125,0 (q, ¹J_{CF} = 286,0 Hz, CF₃), 126,0 (C_{IV} arom.),

128,6 (2 CH arom.), 129,2 (2 CH arom.), 130,2 (2 CH arom.), 134,3 (CH arom.), 134,9 (C_{IV} arom.), 160,2 (C_{IV} arom.), 200,0 (C=O).

GC/MS (IC) (200°C à 250°C ; 10°C/min ; 5min à 250°C) $t_R = 8,2$ min, m/z 411,7 [C₂₁H₂₁F₃O₅+H]⁺.

(4R,5R)-[2,2-Dimethyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-trimethylsilyloxy-propyl)-[1,3]dioxolan-4-yl]-phenyl-methanone (66)



Une solution de l'amide **(R,S)-62** (923 mg, 2,38 mmol) et de bromure de phénylmagnésium (1,2 mL, 2,8 mmol, 1,2 éq.) dans du THF (30 mL) est agitée à -10°C pendant 2 h 30. La conversion n'étant pas totale, une quantité supplémentaire de bromure de phénylmagnésium (0,88 mL, 2,0 mmol, 0,8 éq.) est alors ajoutée et le mélange agité pendant 2 h. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 90/10). La cétone **66** est isolée sous forme d'un liquide incolore (855 mg, 89 % ; mélange de deux diastéréoisomères : 77/23).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 10,9 min pour les deux diastéréoisomères.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -74,1 (s, CF₃, diastéréoisomère minoritaire), -76,2 (s, CF₃, diastéréoisomère majoritaire)

RMN ¹H : δ (ppm) 0,12 (s, 9H, Si(CH₃)₃, diastéréoisomère minoritaire), 0,21 (s, 9H, Si(CH₃)₃, diastéréoisomère majoritaire), 1,04 (t, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 3H, CH₂CH₃, diastéréoisomère minoritaire), 1,12 (t, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 2H, CH₂CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 1,26 (s, 3H, CH₃), 1,52 (s, 3H, CH₃), 2,03 (m, 2H, CH₂CH₃), 5,08 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH, diastéréoisomère minoritaire), 5,14 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH, diastéréoisomère majoritaire), 5,27 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH, diastéréoisomère minoritaire), 5,32 (d, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, CH, diastéréoisomère majoritaire), 7,49 (m, 2H, H arom.), 7,59 (m, 1H, H arom.), 8,09 (d, ³J_{HH} = 8,0 Hz, 2H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 1,8 (Si(CH₃)₃, diastéréoisomère minoritaire), 2,2 (Si(CH₃)₃, diastéréoisomère majoritaire), 7,6 (CH₂CH₃, diastéréoisomère minoritaire), 8,6 (CH₂CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 25,7 (CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 26,0 (2 CH₃, diastéréoisomère minoritaire), 26,4 (CH₂, diastéréoisomère minoritaire), 26,8 (CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 26,8 (CH₂, diastéréoisomère majoritaire), 76,1 (CH, diastéréoisomère majoritaire), 76,2 (CH, diastéréoisomère majoritaire), 77,2 (CH, diastéréoisomère minoritaire), 78,0 (CH, diastéréoisomère minoritaire), 78,8 (q, ²J_{CF} = 26,5 Hz, C-CF₃, diastéréoisomère minoritaire), 79,0 (q, ²J_{CF} = 26,0 Hz, C-CF₃, diastéréoisomère majoritaire), 110,8 (C(CH₃)₂, diastéréoisomère majoritaire), 111,9 (C(CH₃)₂, diastéréoisomère minoritaire), 124,9 (q, ¹J_{CF} = 289,0 Hz, CF₃, diastéréoisomère majoritaire), 125,3 (q, ¹J_{CF} = 288,0 Hz, CF₃, diastéréoisomère minoritaire), 127,3 (2 CH arom., diastéréoisomère minoritaire), 128,7 (2 CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 128,9 (2 CH arom., diastéréoisomère minoritaire), 129,6 (2 CH arom.,

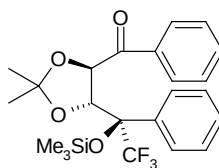
diastéréoisomère majoritaire), 133,6 (CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 133,7 (CH arom., diastéréoisomère minoritaire), 135,7 (C_{IV} arom., diastéréoisomère minoritaire), 135,9 (C_{IV} arom., diastéréoisomère majoritaire), 196,3 (C=O, diastéréoisomère majoritaire), 196,9 (C=O, diastéréoisomère minoritaire).

HRMS (ES⁺) pour [C₁₉H₂₇F₃O₄Si+Na]⁺ :

m/z calculée : 427,1528

m/z trouvée : 427,1526

(–)-(4*R*,5*R*)-[2,2-Diméthyl-5-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-phényl-1-triméthylsilanyloxy-éthyl)-[1,3]dioxolan-4-yl]-phényl-méthanone (67)



Une solution de l'amide (**R**)-**16** (1,22 g, 2,91 mmol) et de bromure de phénylmagnésium (1,5 mL, 4,5 mmol, 1,5 éq.) dans du THF (10 mL) est agitée à -10°C pendant 3 h. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 93/7). La cétone **67** est isolée sous forme d'une huile incolore (1,21 g, 92 %) ; [α]_D = -47,7 (c 0,96 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 14,1 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -74,9 (s, CF₃).

RMN ¹H : δ (ppm) 0,14 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1,31 (s, 3H, CH₃), 1,36 (s, 3H, CH₃), 5,06 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH), 5,53 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH), 7,40-7,51 (m, 5H, H arom.), 7,59 (m, 1H, H arom.), 7,70 (m, 2H, H arom.), 8,02 (m, 2H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 1,9 (Si(CH₃)₃), 25,8 (CH₃), 26,3 (CH₃), 76,6 (d, ³J_{CF} = 1,5 Hz, O-CH-C-CF₃), 77,5 (CH-C=O), 80,2 (q, ²J_{CF} = 27,5 Hz, C-CF₃), 112,0 (C(CH₃)₂), 124,9 (q, ¹J_{CF} = 288,0 Hz, CF₃), 127,9 (2 CH arom.), 128,2 (d, ⁴J_{CF} = 1,5 Hz, 2 CH arom. ortho), 128,7 (2 CH arom.), 129,0 (CH arom.), 129,5 (2 CH arom.), 133,7 (CH arom.), 135,4 (C_{IV} arom.), 135,7 (C_{IV} arom.), 195,9 (C=O).

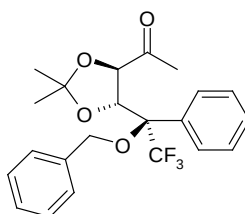
GC/MS (IC) (200°C à 250°C ; 10°C/min ; 5min à 250°C) t_R = 6,3 min, m/z 453,8 [C₂₃H₂₇F₃O₄Si+H]⁺.

(–)-(4*R*,5*R*)-1-[5-((*R*)-1-Benzyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phényl-éthyl)-2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-éthanone (68)

Une solution de l'amide (**R**)-**42** (6,2 g, 14,2 mmol) et de bromure de méthylmagnésium (6,2 mL, 15,5 mmol, 1,1 éq.) dans du THF (120 mL) est agitée à -10°C pendant 45 min. La conversion n'étant pas totale, une quantité supplémentaire de bromure de méthylmagnésium (5,7 mL, 14,3 mmol, 1,0 éq.)

est ensuite ajoutée et le mélange agité pendant 45 min. La réaction n'étant toujours pas complète, une quantité supplémentaire de bromure de méthylmagnésium (5,7 mL, 14,3 mmol, 1,0 éq.) est ensuite ajoutée et le mélange agité pendant 1 h 30. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 90/10). La cétone **68** est isolée sous forme d'une huile incolore (3,21 g, 55 %), suivie par l'alcool **79**, isolé sous forme d'une huile incolore (1,71 g, 28 % ; pureté : 97%, d'après la RMN ¹⁹F).

(-)-(4*R*,5*R*)-[5-((*R*)-1-Benzoyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-ethanone (68**)**



$[\alpha]_D = -17,4$ (c 1,00 ; CHCl₃)

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 13,7 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -72,1 (s, CF₃).

RMN ¹H : δ (ppm) 1,17 (s, 3H, CH₃), 1,25 (s, 3H, CH₃), 2,22 (s, 3H, C(O)-CH₃), 4,69 (d, ²J_{HH} = 12,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,75 (d, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, CH), 4,78 (d, ²J_{HH} = 12,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 5,31 (d, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, CH), 7,35-7,39 (m, 8H, H arom.), 7,60 (m, 2H, H arom.).

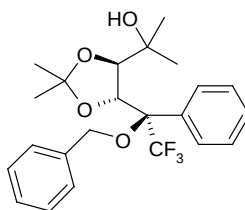
RMN ¹³C : δ (ppm) 25,5 (CH₃), 26,0 (CH₃), 27,4 (C(O)-CH₃), 67,7 (OCH₂), 77,2 (CH), 80,5 (CH), 82,9 (q, ²J_{CF} = 25,5 Hz, C-CF₃), 111,4 (C(CH₃)₂), 124,7 (q, ¹J_{CF} = 289,5 Hz, CF₃), 127,1 (2 CH arom.), 127,8 (2 CH arom.), 128,2 (2 CH arom.), 128,6 (2 CH arom.), 128,8 (CH arom.), 129,1 (CH arom.), 131,8 (C_{IV} arom.), 137,6 (C_{IV} arom.), 206,0 (C=O).

HRMS (ES⁺) pour [C₂₂H₂₃F₃O₄+Na]⁺ :

m/z calculée : 431,1446

m/z trouvée : 431,1449

(+)-(4*R*,5*R*)-2-[5-((*R*)-1-Benzoyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-propan-2-ol (79**)**



$[\alpha]_D = +27,2$ (c 1,02 ; CHCl₃)

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 13,9 min.

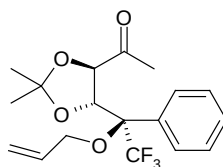
RMN ^{19}F : δ (ppm) -68,1 (s, CF_3).

RMN ^1H : δ (ppm) 0,37 (s, 3H, CH_3), 1,12 (s, 3H, CH_3), 1,18 (s, 3H, CH_3), 1,31 (s, 3H, CH_3), 2,70 (s, 1H, OH), 4,01 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, 1H, CH), 4,54 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, 1H, CH), 4,60 (d, $^2J_{\text{HH}} = 16,0$ Hz, 1H, CH_aCH_b), 4,62 (d, $^2J_{\text{HH}} = 16,0$ Hz, 1H, CH_aCH_b), 7,40-7,49 (m, 8H, H arom.), 7,63 (m, 2H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 26,0 (CH_3), 26,1 (CH_3), 27,6 (CH_3), 28,2 (CH_3), 69,1 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2,0$ Hz, OCH_2), 70,5 (C-OH), 78,0 (CH), 83,5 (CH), 84,5 (q, $^2J_{\text{CF}} = 25,0$ Hz, C- CF_3), 110,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 125,8 (q, $^1J_{\text{CF}} = 292,5$ Hz, CF_3), 128,3 (2 CH arom.), 128,8 (CH arom.), 128,9 (2 CH arom.), 129,0 (4 CH arom.), 129,1 (CH arom.), 131,5 (C_{IV} arom.), 136,0 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min ; 5min à 250°C) $t_{\text{R}} = 10,8$ min, m/z 407,7 [$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_4\text{-H}_2\text{O+H}$] $^+$.

(-)-(4R,5R)-1-[5-((R)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-ethanone (69)



Une solution de l'amide (**R**)-**21** (211 mg, 0,55 mmol) et de bromure de méthylmagnésium (0,80 mL, 1,8 mmol, 3,4 éq.) dans du THF (10 mL) est agitée à -10°C pendant 1 h 30. La réaction n'étant pas complète, une quantité supplémentaire de bromure de méthylmagnésium (0,50 mL, 1,2 mmol, 2,1 éq.) est ensuite ajoutée et le mélange agité pendant 2 h. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 90/10). La cétone **69** est isolée sous forme d'une huile incolore (0,106 g, 54 %) ; $[\alpha]_{\text{D}} = -22,5$ (c 1,03 ; CHCl_3).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 9,5 min.

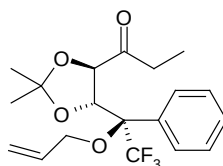
RMN ^{19}F : δ (ppm) -72,3 (s, CF_3).

RMN ^1H : δ (ppm) 1,17 (s, 3H, CH_3), 1,26 (s, 3H, CH_3), 2,31 (s, 3H, C(O)- CH_3), 4,12 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,23 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,68 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, O-CH), 5,20 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, O-CH), 5,23 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{cis}}$), 5,36 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 5,95 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7,40-7,43 (m, 3H, H arom.), 7,57 (m, 2H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 25,6 (CH_3), 26,0 (CH_3), 27,5 (CH_3), 67,1 (OCH_2), 77,3 (CH), 80,6 (CH), 82,8 (q, $^2J_{\text{CF}} = 25,5$ Hz, C- CF_3), 111,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 116,7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 124,6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 289,5$ Hz, CF_3), 128,2 (2 CH arom.), 128,7 (2 CH arom.), 129,2 (CH arom.), 132,0 (C_{IV} arom.), 134,0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 206,2 (C=O).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) $t_{\text{R}} = 6,3$ min, m/z 359,3 [$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_4\text{+H}$] $^+$.

(-)-(4*R*,5*R*)-1-[5-((*R*)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-propanone (70)



A une solution de l'amide (**R**)-**21** (6,27 g, 16,2 mmol) dans du THF (70 mL) est ajouté, sous argon et à -10°C, du bromure d'éthylmagnésium (12,4 mL, 24,3 mmol, 1,5 éq.). Le mélange est ramené lentement à température ambiante et agité pendant 15 h. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 80/20). La cétone **70** est isolée sous forme d'une huile incolore (4,82 g, 80 %) ; $[\alpha]_D = -27,6$ (c 0,98 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 10,3 min.

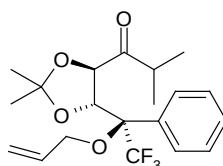
RMN ¹⁹F : δ (ppm) -72,6 (s, CF₃).

RMN ¹H : δ (ppm) 1,09 (t, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,18 (s, 3H, CH₃), 1,26 (s, 3H, CH₃), 2,56 (qd, ²J_{HH} = 18,5 Hz, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 1H, CH_aH_b CH₃), 2,78 (qd, ²J_{HH} = 18,5 Hz, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 1H, CH_aH_b CH₃), 4,12 (dd, ²J_{HH} = 13,0 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,22 (dd, ²J_{HH} = 13,0 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,69 (d, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, CH), 5,24 (d, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, CH), 5,22 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,36 (tdd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ⁴J_{HH} = 3,0 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,92 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, CH=CH₂), 7,40-7,44 (m, 3H, H arom.), 7,57 (m, 2H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 7,4 (CH₂CH₃), 25,6 (CH₃), 26,1 (CH₃), 33,5 (CH₂CH₃), 67,1 (OCH₂), 77,3 (CH), 79,7 (CH), 82,7 (q, ²J_{CF} = 25,5 Hz, C-CF₃), 111,3 (C(CH₃)₂), 116,7 (CH=CH₂), 124,6 (q, ¹J_{CF} = 289,0 Hz, CF₃), 128,2 (2 CH arom.), 128,8 (2 CH arom.), 129,1 (CH arom.), 132,1 (C_{IV} arom.), 134,0 (CH=CH₂), 208,6 (C=O).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) *t*_R = 7,0 min, *m/z* 373,3 [C₁₉H₂₃F₃O₄+H]⁺.

(-)-(4*R*,5*R*)-1-[5-((*R*)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-2-methyl-propanone (71)



Une solution de l'amide (**R**)-**21** (4,01 g, 10,4 mmol) et de chlorure d'isopropylmagnésium (7,4 mL, 15,5 mmol, 1,5 éq.) dans du THF (15 mL) est agitée à -10°C pendant 2 h. La réaction n'étant pas complète, une quantité supplémentaire de bromure d'éthylmagnésium (7,4 mL, 15,5 mmol, 1,5 éq.) est ensuite ajoutée et le mélange agité pendant 2 h 30. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie

sur gel de silice (EP/Et₂O : 95/5). La cétone **71** est isolée sous forme d'une huile incolore (1,99 g, ~44 % ; pureté : 89%, d'après la RMN ¹⁹F).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 11,6 min.

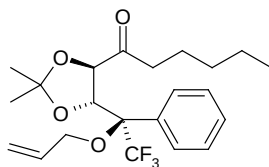
RMN ¹⁹F : δ (ppm) -73,0 (s, CF₃).

RMN ¹H : δ (ppm) 1,13 (d, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 3H, CHCH₃), 1,14 (d, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 3H, CHCH₃), 1,21 (s, 3H, CH₃), 1,24 (s, 3H, CH₃), 3,06 (hept, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 1H, CHCH₃), 4,12 (dd, ²J_{HH} = 13,0 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,23 (dd, ²J_{HH} = 13,0 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,84 (d, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, O-CH), 5,23 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,30 (d, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, O-CH), 5,36 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 17,0 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,94 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, CH=CH₂), 7,40-7,44 (m, 3H, H arom.), 7,56 (m, 2H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 17,7 (CHCH₃), 18,7 (CHCH₃), 25,5 (CH₃), 26,2 (CH₃), 38,1 (CHCH₃), 67,1 (OCH₂), 77,1 (CH), 78,1 (CH), 82,7 (q, ²J_{CF} = 25,5 Hz, C-CF₃), 111,2 (C(CH₃)₂), 116,6 (CH=CH₂), 124,5 (q, ¹J_{CF} = 288,5 Hz, CF₃), 128,2 (2 CH arom.), 128,8 (2 CH arom.), 129,1 (CH arom.), 132,2 (C_{IV} arom.), 134,1 (CH=CH₂), 211,5 (C=O).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) *t*_R = 7,2 min, *m/z* 387,3 [C₂₀H₂₅F₃O₄+H]⁺.

(-)-(4*R*,5*R*)-1-[5-((*R*)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-hexanone (72)



Une solution de l'amide (**R**)-**21** (3,99 g, 10,3 mmol) et de bromure de *n*-pentylmagnésium (6,5 mL, 12,4 mmol, 1,2 éq.) dans du THF (15 mL) est agitée à -10°C pendant 4 h. Une quantité supplémentaire de bromure de *n*-pentylmagnésium (2,1 mL, 4,0 mmol, 0,39 éq.) est ensuite ajoutée et le mélange agité pendant 1 h. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 95/5). La cétone **72** est isolée sous forme d'une huile incolore (2,19 g, ~49 % ; pureté : 95%, d'après la RMN ¹⁹F) ; [α]_D = -27,7 (c 0,70 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 14,0 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -72,6 (s, CF₃).

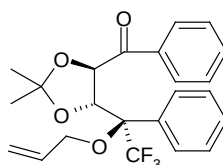
RMN ¹H : δ (ppm) 0,90 (t, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,18 (s, 3H, CH₃), 1,25 (s, 3H, CH₃), 1,28-1,34 (m, 4H, CH₂CH₂CH₃), 1,60 (q, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 2H, C(O)CH₂CH₂), 2,57 (td, ²J_{HH} = 17,5 Hz, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 1H, C(O)CH_aH_b), 2,71 (td, ²J_{HH} = 17,5 Hz, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, C(O)CH_aH_b), 4,12 (dd, ²J_{HH} = 13,0 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,22 (dd, ²J_{HH} = 13,0 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,67 (d, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, O-CH), 5,22 (tdd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ⁴J_{HH} = 3,0 Hz, 1H, CH=CH_{cis}),

5,24 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, O-CH), 5,36 (tdd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3,5$ Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,94 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, CH=CH₂), 7,42 (m, 3H, H arom.), 7,56 (m, 2H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 14,0 (CH₂CH₃), 22,5 (CH₂CH₃), 23,0 (CH₂CH₂CH₃), 25,6 (CH₃), 26,1 (CH₃), 31,4 (C(O)CH₂CH₂), 40,2 (C(O)CH₂), 67,1 (OCH₂), 77,2 (CH-C(O)), 79,9 (d, $^3J_{\text{CF}} = 1,5$ Hz, O-CH-C-CF₃), 82,8 (q, $^2J_{\text{CF}} = 25,5$ Hz, C-CF₃), 111,3 (C(CH₃)₂), 116,7 (CH=CH₂), 124,6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 289,0$ Hz, CF₃), 128,2 (2 CH arom.), 128,8 (2 CH arom.), 129,1 (CH arom.), 132,1 (C_{IV} arom.), 134,0 (CH=CH₂), 208,1 (C=O).

GC/MS (IC) (200°C à 250°C ; 10°C/min ; 5min à 250°C) $t_{\text{R}} = 5,1$ min, m/z 415,8 [C₂₂H₂₉F₃O₄+H]⁺.

(-)-(4R,5R)-[5-((R)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-phenyl-methanone (73)



Une solution de l'amide **(R)-21** (4,97 g, 12,6 mmol) et de bromure de phénylmagnésium (7,0 mL, 19 mmol, 1,5 éq.) dans du THF (40 mL) est agitée à -10°C pendant 3 h. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 94/6). La cétone **73** est isolée sous forme d'une huile incolore (4,90 g, 85 % ; pureté : 94%, d'après la RMN ^{19}F) ; $[\alpha]_{\text{D}} = -55,5$ (c 0,98 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min ; 5 min à 250°C) : 15,3 min.

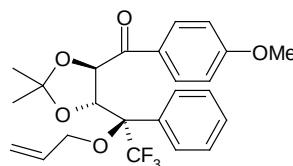
RMN ^{19}F : δ (ppm) -73,6 (s, CF₃).

RMN ^1H : δ (ppm) 1,29 (s, 3H, CH₃), 1,30 (s, 3H, CH₃), 4,18 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,33 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 5,19 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,35 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,51 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 1H, O-CH), 5,75 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 1H, O-CH), 5,91 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, CH=CH₂), 7,42-7,54 (m, 5H, H arom.), 7,58-7,65 (m, 3H, H arom.), 8,11 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz, 2H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 25,3 (CH₃), 26,4 (CH₃), 67,1 (OCH₂), 76,4 (d, $^3J_{\text{CF}} = 2,0$ Hz, CH-C-CF₃), 76,9 (CH-C=O), 82,6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 25,5$ Hz, C-CF₃), 111,5 (C(CH₃)₂), 116,3 (CH=CH₂), 124,5 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288,0$ Hz, CF₃), 128,2 (2 CH arom.), 128,7 (2 CH arom.), 129,2 (CH arom.), 129,6 (2 CH arom.), 129,9 (2 CH arom.), 132,3 (CH arom.), 133,7 (C_{IV} arom.), 135,6 (C_{IV} arom.), 134,1 (CH=CH₂), 195,9 (C=O).

GC/MS (IC) (200°C à 300°C ; 10°C/min) $t_{\text{R}} = 6,3$ min, m/z 421,3 [C₂₃H₂₃F₃O₄+H]⁺.

(-)-(4*R*,5*R*)-[5-((*R*)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-(4-methoxy-phenyl)-methanone (74)



Une solution de l'amide (**R**)-**21** (136 mg, 0,35 mmol) et de bromure de *p*-méthoxyphénylmagnésium (1,8 mL, 0,41 mmol, 1,2 éq.) dans du THF (5 mL) est agitée à -10°C pendant 1 h 30. La conversion n'étant pas totale, une quantité supplémentaire de bromure de *p*-méthoxyphénylmagnésium (1,5 mL, 0,35 mmol, 1,0 éq.) est ensuite ajoutée et le mélange agité pendant 1 h. La réaction n'étant pas complète, une quantité supplémentaire de bromure de *p*-méthoxyphénylmagnésium (0,50 mL, 1,0 mmol, 2,4 éq.) est ensuite ajoutée et le mélange agité pendant 1 h. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 90/10). La cétone **74** est isolée sous forme d'une huile jaune (134 mg, 85 %) ; $[\alpha]_D = -67,8$ (c 0,98 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min ; 5 min à 250°C) : 16,5 min.

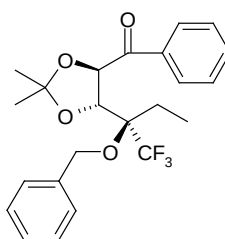
RMN ¹⁹F : δ (ppm) -73,7 (s, CF₃).

RMN ¹H : δ (ppm) 1,28 (s, 3H, CH₃), 1,30 (s, 3H, CH₃), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 4,18 (dd, ²*J*_{HH} = 13,0 Hz, ³*J*_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,34 (dd, ²*J*_{HH} = 13,0 Hz, ³*J*_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 5,20 (tdd, ²*J*_{HH} = 1,5 Hz, ³*J*_{HH} = 10,5 Hz, ⁴*J*_{HH} = 3,0 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,36 (tdd, ²*J*_{HH} = 1,5 Hz, ³*J*_{HH} = 17,0 Hz, ⁴*J*_{HH} = 3,0 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,48 (d, ³*J*_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH), 5,77 (d, ³*J*_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH), 5,93 (tdd, ³*J*_{HH} = 17,0 Hz, ³*J*_{HH} = 10,5 Hz, ³*J*_{HH} = 5,0 Hz, 1H, CH=CH₂), 6,98 (d, ³*J*_{HH} = 9,0 Hz, 2H, H arom.), 7,42-7,51 (m, 3H, H arom.), 7,65 (m, 2H, H arom.), 8,11 (d, ³*J*_{HH} = 9,0 Hz, 2H, H arom.).

RMN ¹³C (125,8 MHz) : δ (ppm) 25,4 (CH₃), 26,4 (CH₃), 55,6 (OCH₃), 67,1 (OCH₂), 76,2 (CH), 76,8 (CH), 82,6 (q, ²*J*_{CF} = 26,0 Hz, C-CF₃), 111,3 (C(CH₃)₂), 113,9 (2 CH arom.), 116,3 (CH=CH₂), 124,4 (q, ¹*J*_{CF} = 288,0 Hz, CF₃), 128,2 (2 CH arom.), 128,7 (C_{IV} arom.), 128,9 (2 CH arom.), 129,1 (CH arom.), 132,0 (2 CH arom.), 132,4 (C_{IV} arom.), 134,2 (CH=CH₂), 164,0 (C_{IV} arom.), 194,3 (C=O).

GC/MS (IC) (200°C à 300°C ; 10°C/min) *t*_R = 8,3 min, *m/z* 451,3 [C₂₄H₂₅F₃O₅+H]⁺.

(-)-(4*R*,5*R*)-[5-((*R*)-1-Benzoyloxy-1-trifluoromethyl-propyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-phenyl-methanone (75)



Une solution de l'amide **(R)-23** (1,01 g, 2,59 mmol) et de bromure de phénylmagnésium (1,1 mL, 3,0 mmol, 1,1 éq.) dans du THF (10 mL) est agitée à -10°C pendant 2 h. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 94/6). La cétone **75** est isolée sous forme d'une huile incolore (800 mg, 73 %) ; $[\alpha]_D = -52,4$ (c 1,05 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 14,9 min.

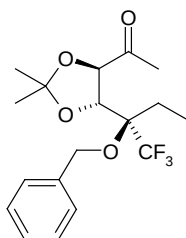
RMN ¹⁹F : δ (ppm) -73,3 (s, CF₃).

RMN ¹H : δ (ppm) 1,17 (t, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,25 (s, 3H, CH₃), 1,53 (s, 3H, CH₃), 2,15 (m, 2H, CH₂CH₃), 4,76 (d, ²J_{HH} = 11,5 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,87 (d, ²J_{HH} = 11,5 Hz, 1H, O-CH_aH_b), 5,33 (d, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, CH), 5,49 (d, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, CH), 7,29-7,35 (m, 5H, H arom.), 7,46 (t, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 2H, H arom.), 7,58 (tt, ³J_{HH} = 7,5 Hz, ⁴J_{HH} = 1,5 Hz, 1H, H arom.), 8,07 (m, 2H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 8,0 (d, ⁴J_{CF} = 1,0 Hz, CH₂CH₃), 22,1 (CH₂CH₃), 25,4 (CH₃), 26,8 (CH₃), 66,5 (OCH₂), 76,4 (2 CH), 80,0 (q, ²J_{CF} = 24,5 Hz, C-CF₃), 111,2 (C(CH₃)₂), 125,7 (q, ¹J_{CF} = 289,5 Hz, CF₃), 127,2 (2 CH arom.), 127,7 (CH arom.), 128,5 (2 CH arom.), 128,6 (2 CH arom.), 129,6 (2 CH arom.), 133,6 (CH arom.), 135,7 (C_{IV} arom.), 138,2 (C_{IV} arom.), 196,5 (C=O).

GC/MS (IC) (200°C à 250°C ; 10°C/min ; 5min à 250°C) *t*_R = 7,4 min, *m/z* 423,8 [C₂₃H₂₅F₃O₄+H]⁺.

(-)-(4R,5R)-1-[5-((R)-1-Benzylxy-1-trifluoromethyl-propyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-ethanone (76)



Une solution de l'amide **(R)-23** (5,25 g, 13,5 mmol) et de bromure de méthylmagnésium (5,5 mL, 14,0 mmol, 1,0 éq.) dans du THF (20 mL) est agitée à -10°C pendant 3 h. La réaction n'étant pas complète, une quantité supplémentaire de bromure de méthylmagnésium (2,0 mL, 5,1 mmol, 0,38 éq.) est ensuite ajoutée et le mélange agité pendant 1 h 30. La conversion n'étant pas totale, une quantité supplémentaire de bromure de méthylmagnésium (2,0 mL, 5,1 mmol, 0,38 éq.) est ensuite ajoutée et le mélange agité pendant 1 h. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 90/10). La cétone **76** est isolée sous forme d'un liquide incolore (2,98 g, 61 %) ; $[\alpha]_D = -0,9$ (c 0,99 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 11,5 min.

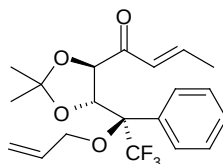
RMN ¹⁹F : δ (ppm) -72,8 (s, CF₃).

RMN ^1H : δ (ppm) 1,12 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1,27 (s, 3H, CH_3), 1,51 (s, 3H, CH_3), 2,12 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 2,27 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 4,69 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, CH), 4,72 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,0$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,77 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,0$ Hz, 1H, $\text{O-CH}_a\text{H}_b$), 4,91 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, CH), 7,33 (m, 5H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 7,8 (CH_2CH_3), 21,8 (CH_2CH_3), 25,4 (CH_3), 26,5 (CH_3), 27,5 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 66,5 (OCH_2), 76,2 (CH), 80,0 (q, $^2J_{\text{CF}} = 24,5$ Hz, C- CF_3), 80,6 (CH), 110,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 125,7 (q, $^1J_{\text{CF}} = 290,0$ Hz, CF_3), 127,4 (2 CH arom.), 127,7 (CH arom.), 128,5 (2 CH arom.), 138,0 (C_{IV} arom.), 207,2 ($\text{C}=\text{O}$).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) $t_{\text{R}} = 7,1$ min, m/z 378,7 [$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_4 + \text{NH}_4$] $^+$.

(-)-(4R,5R)-1-[5-((R)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-but-2-en-1-one (R)-80



Une solution de l'amide **(R)-21** (218 mg, 0,56 mmol) et de bromure d'allylmagnésium (1,8 mL, 0,90 mmol, 1,6 éq.) dans du THF (5 mL) est agitée à -10°C pendant 3 h 30. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 98/2). La cétone **(R)-80** est isolée sous forme d'une huile incolore (100 mg, 46 %) ; $[\alpha]_{\text{D}} = -35,4$ (c 1,01 ; CHCl_3).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 11,3 min.

RMN ^{19}F : δ (ppm) -72,6 (s, CF_3).

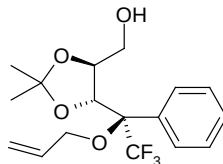
RMN ^1H : δ (ppm) 1,20 (s, 3H, CH_3), 1,25 (s, 3H, CH_3), 1,95 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, 3H, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 4,14 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,24 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,89 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, O-CH), 5,22 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{cis}}$), 5,34 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, O-CH), 5,37 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 5,94 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,46 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 15,5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}$), 7,08 (qd, $^3J_{\text{HH}} = 15,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$), 7,40-7,43 (m, 3H, H arom.), 7,58 (m, 2H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 18,6 ($\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 25,6 (CH_3), 26,2 (CH_3), 67,0 (OCH_2), 77,3 ($\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 78,6 (d, $^3J_{\text{CF}} = 1,5$ Hz, $\text{CH}-\text{C}-\text{CF}_3$), 82,7 (q, $^2J_{\text{CF}} = 25,5$ Hz, C- CF_3), 111,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 116,4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 124,6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 289,0$ Hz, CF_3), 128,2 (2 CH arom.), 128,8 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1,0$ Hz, 2 CH arom.), 128,9 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$), 129,1 (CH arom.), 132,2 (C_{IV} arom.), 134,1 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 145,6 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$), 196,2 ($\text{C}=\text{O}$).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) $t_{\text{R}} = 8,2$ min, m/z 385,3 [$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_4 + \text{H}$] $^+$.

3.1.2 Conversion de l'amide **(R)-21** en aldéhyde

(-)-(4*R*,5*R*)-[5-((*R*)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-methanol (**82**)



A une solution de l'amide **(R)-21** (220 mg, 0,57 mmol) dans du THF (5 mL) est ajouté, à température ambiante et sous argon, l'hydruide d'aluminium lithium (0,21 mL, 0,84 mmol, 1,5 éq.). La réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, suivie par de l'eau et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1M. Après filtration du mélange sur Célite, la phase aqueuse est extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées deux fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10). L'alcool **82** est isolé sous forme d'une huile incolore (82 mg, 42 %) ; $[\alpha]_D = 26,0$ (c 0,97 ; CHCl_3).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 9,1 min.

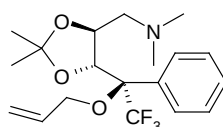
RMN ^{19}F : δ (ppm) -68,7 (s, CF_3).

RMN ^1H : δ (ppm) 0,75 (s, 3H, CH_3), 1,35 (s, 3H, CH_3), 2,07 (sl, 1H, OH), 3,60 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 3,79 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,12 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 2H, CH_2OH), 4,19 (q, $^3J_{\text{HH}} = 4,0$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$), 4,34 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,0$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{C}-\text{CF}_3$), 5,26 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{cis}}$), 5,35 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 5,96 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7,40-7,52 (m, 5H, H arom.).

RMN ^{13}C (125,8 MHz) : δ (ppm) 25,9 (CH_3), 27,5 (CH_3), 63,4 (CH_2OH), 67,2 (OCH_2), 77,7 (CH), 77,8 (CH), 83,6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 26,0$ Hz, $\text{C}-\text{CF}_3$), 110,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 117,7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 125,3 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291,5$ Hz, CF_3), 128,3 (2 CH arom.), 128,4 (2 CH arom.), 129,1 (CH arom.), 131,5 (C_{IV} arom.), 133,5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$).

GC/MS (IC) (100°C à 200°C ; 10°C/min ; 5min à 200°C) $t_R = 11,5$ min, m/z 347,5 [$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_4 + \text{H}$] $^+$.

(-)-(4*R*,5*R*)-[5-((*R*)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]methyl]-dimethyl-amine (**83**)



A une solution de l'amide **(R)-21** (202 mg, 0,52 mmol) dans du THF (5 mL) est ajouté, à -78°C et sous argon, l'hydruure de diisobutylaluminium (0,63 mL, 0,63 mmol, 1,2 éq.). Après 1h à -78°C, le mélange est ramené à température ambiante et est agité pendant 2 h 30. La conversion étant moyenne, une quantité supplémentaire d'hydruure de diisobutylaluminium (1,2 mL, 1,2 mmol, 2,3 éq.) est ensuite ajoutée et le mélange agité pendant 3 h. La réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, suivie par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1M. Après filtration du mélange sur Célite, la phase aqueuse est extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO₄ et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10). L'amine **83** est isolée sous forme d'une huile jaune (70 mg, ~36 % ; pureté : 87%, d'après la RMN ¹⁹F).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 9,8 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -68,9 (s, CF₃).

RMN ¹H (500 MHz) : δ (ppm) 0,71 (s, 3H, C-CH₃), 1,32 (s, 3H, C-CH₃), 2,26 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2,44 (dd, ²J_{HH} = 13,0 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 2,53 (d, ²J_{HH} = 12,5 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,09 (m, 3H, NCH₂ et CH-C-CF₃), 4,25 (t, ³J_{HH} = 8,0 Hz, 1H, CH-CH₂N), 5,23 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,35 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 17,0 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,95 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, CH=CH₂), 7,36-7,41 (m, 3H, H arom.), 7,50 (m, 2H, H arom.).

RMN ¹³C (125,8 MHz) : δ (ppm) 25,8 (CH₃), 27,7 (CH₃), 46,2 (N(CH₃)₂), 63,5 (CH₂N), 67,1 (OCH₂), 75,7 (CH), 79,7 (CH), 83,9 (q, ²J_{CF} = 26,0 Hz, C-CF₃), 110,4 (C(CH₃)₂), 117,2 (CH=CH₂), 125,3 (q, ¹J_{CF} = 291,5 Hz, CF₃), 128,2 (2 CH arom.), 128,4 (2 CH arom.), 128,9 (CH arom.), 131,7 (C_{IV} arom.), 133,7 (CH=CH₂).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) *t*_R = 6,7 min, *m/z* 334,5 [C₁₉H₂₆F₃NO₃+H]⁺.

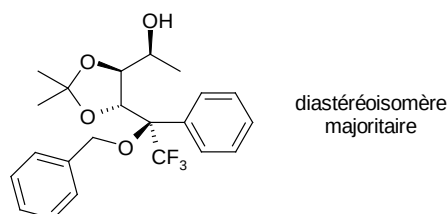
3.2 Conversion des cétones en alcools

3.2.1 Réduction de la fonction cétone

Procédure générale de préparation des alcools (84-90) :

A une solution d'éther-couronne (18-C-6) (2,2-6,2 éq.) dans du THF est ajouté, à -78°C et sous argon, le K-Sélectride[®] (2-4,5 éq.). Une solution de la cétone **68-72**, **74-76** (1 éq.) dans du THF est ajoutée. Après conversion totale de la cétone de départ (réaction suivie par RMN ¹⁹F), la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2M, puis par une solution aqueuse d'eau oxygénée 30% m/v et le mélange agité à température ambiante. Le mélange est filtré sur Célite, puis la phase aqueuse extraite deux fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO₄ et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt).

(+)-(4*R*,5*R*)-1-[5-((*R*)-1-Benzoyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-ethanol (84)



Une solution de la cétone **68** (9,02 g, 22,1 mmol), d'éther-couronne (13,0 g, 49,3 mmol, 2,2 éq.) et de K-Sélectride® (44 mL, 44 mmol, 2,0 éq.) dans du THF (30 mL) est agitée à -78°C pendant 2 h 30. La soude aqueuse et l'eau oxygénée sont ensuite ajoutées et le mélange agité pendant 2 h 30. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 95/5) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 92/8). L'alcool **84** (mélange 98/2 de deux diastéréoisomères) est isolé sous forme d'une huile jaune (6,09 g, 67 %) ; $[\alpha]_D = +26,8$ (c 1,01 ; CHCl₃).

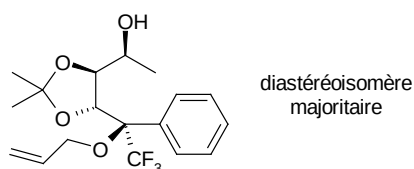
RMN ¹⁹F : δ (ppm) -68,0 (s, CF₃, diastéréoisomère majoritaire).

RMN ¹H : δ (ppm) 0,60 (s, 3H, CH₃), 1,18 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 3H, CHCH₃), 1,30 (s, 3H, CH₃), 2,37 (sl, 1H, OH), 3,80 (qd, ³J_{HH} = 5,5 Hz, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CHOH), 4,01 (dd, ³J_{HH} = 7,0 Hz, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, CH-CHOH), 4,34 (d, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 1H, CH-C-CF₃), 4,64 (d, ²J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,68 (d, ²J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, OCH_aH_b), 7,40-7,46 (m, 8H, H arom.), 7,59 (m, 2H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 18,5 (CHCH₃), 25,8 (CH₃), 27,6 (CH₃), 68,6 (d, ⁴J_{CF} = 2,0 Hz, OCH₂), 68,9 (CH-OH), 79,8 (CH), 80,9 (CH), 84,1 (q, ²J_{CF} = 25,5 Hz, C-CF₃), 110,5 (C(CH₃)₂), 125,5 (q, ¹J_{CF} = 292,0 Hz, CF₃), 128,1 (2 CH arom.), 128,2 (2 CH arom.), 128,5 (CH arom.), 128,6 (2 CH arom.), 128,8 (2 CH arom.), 129,1 (CH arom.), 131,1 (C_{IV} arom.), 136,4 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min ; 2min à 250°C) $t_R = 10,7$ min, m/z 428,8 [C₂₂H₂₅F₃O₄+NH₄]⁺.

(-)-(4*R*,5*R*)-1-[5-((*R*)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-ethanol (85)



Une solution de la cétone **69** (1,82 g, 5,08 mmol), d'éther-couronne (4,07 g, 15,4 mmol, 3,0 éq.) et de K-Sélectride® (10 mL, 10 mmol, 2,0 éq.) dans du THF (8 mL) est agitée à -78°C pendant 2 h 30. La réaction n'étant pas complète, une quantité supplémentaire de K-Sélectride® (10 mL, 10 mmol, 2,0 éq.) est ensuite ajoutée et le mélange agité pendant 2 h. La soude aqueuse et l'eau oxygénée sont

ensuite ajoutées et le mélange agité pendant 1 h 30. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 91/9) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 95/5). L'alcool **85** (mélange 91/9 de deux diastéréoisomères) est isolé sous forme d'une huile incolore (1,68 g, 92 %) ; $[\alpha]_D = -26,3$ (c 1,01 ; CHCl₃).

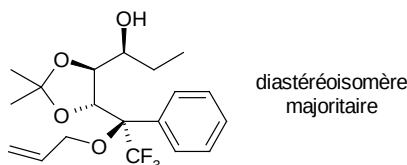
RMN ¹⁹F : δ (ppm) -68,4 (s, CF₃, diastéréoisomère minoritaire), -68,6 (s, CF₃, diastéréoisomère majoritaire).

RMN ¹H : δ (ppm) 0,60 (s, 3H, CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 0,74 (s, 3H, CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 1,25 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 3H, CHCH₃), 1,29 (s, 3H, CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 1,34 (s, 3H, CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 2,87 (d, ³J_{HH} = 4,0 Hz, 1H, OH), 3,84 (dq, ³J_{HH} = 4,0 Hz, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CHOH), 3,94 (dd, ³J_{HH} = 7,0 Hz, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, CH-CHOH), 4,15 (m, 2H, OCH₂), 4,28 (d, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 1H, CH-C-CF₃, diastéréoisomère majoritaire), 4,48 (d, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 1H, CH-C-CF₃, diastéréoisomère majoritaire), 5,24 (tdd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ⁴J_{HH} = 3,0 Hz, 1H, CH=CH_{cis}, diastéréoisomère minoritaire), 5,31 (tdd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ⁴J_{HH} = 3,0 Hz, 1H, CH=CH_{cis}, diastéréoisomère majoritaire), 5,39 (tdd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ⁴J_{HH} = 3,0 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,99 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH=CH₂), 7,40-7,43 (m, 3H, H arom.), 7,51 (m, 2H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 18,9 (CHCH₃, diastéréoisomère majoritaire), 21,1 (CHCH₃, diastéréoisomère minoritaire), 25,8 (CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 26,2 (CH₃, diastéréoisomère minoritaire), 27,6 (CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 27,8 (CH₃, diastéréoisomère minoritaire), 66,7 (OCH₂, diastéréoisomère minoritaire), 67,0 (CH-OH, diastéréoisomère minoritaire), 67,8 (d, ⁴J_{CF} = 2,0 Hz, OCH₂, diastéréoisomère majoritaire), 69,2 (CH-OH, diastéréoisomère majoritaire), 78,1 (CH, diastéréoisomère minoritaire), 80,1 (CH, diastéréoisomère majoritaire), 80,7 (CH, diastéréoisomère minoritaire), 81,0 (CH, diastéréoisomère majoritaire), 83,8 (q, ²J_{CF} = 25,5 Hz, C-CF₃), 110,5 (C(CH₃)₂), 117,1 (CH=CH₂, diastéréoisomère minoritaire), 119,3 (CH=CH₂, diastéréoisomère majoritaire), 125,4 (q, ¹J_{CF} = 291,5 Hz, CF₃), 128,2 (2 CH arom.), 128,5 (d, ⁴J_{CF} = 1,5 Hz, 2 CH arom.), 128,9 (CH arom., diastéréoisomère minoritaire), 129,1 (CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 130,9 (C_{IV} arom.), 132,7 (CH=CH₂, diastéréoisomère majoritaire), 133,7 (CH=CH₂, diastéréoisomère minoritaire).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) $t_R = 6,7$ min, m/z 361,6 [C₁₈H₂₃F₃O₄+H]⁺.

(-)-(4R,5R)-1-[5-((R)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-propan-1-ol (86)



Une solution de la cétone **70** (181 mg, 0,49 mmol), d'éther-couronne (387 mg, 1,46 mmol, 3,0 équ.) et de K-Sélectride® (0,97 mL, 0,97 mmol, 2,0 équ.) dans du THF (7 mL) est agitée à -78°C pendant 5 h. La conversion n'étant pas totale, des quantités supplémentaires d'éther-couronne (410 mg, 1,55 mmol, 3,2 équ.) et de K-Sélectride® (1,2 mL, 1,2 mmol, 2,5 équ.) sont ensuite ajoutées et le mélange agité pendant 1 h. Le mélange est ramené à température ambiante, et, après 15 h d'agitation, la soude aqueuse et l'eau oxygénée sont ajoutées et le mélange agité encore pendant 4 h. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 91/9) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 92/8). L'alcool **86** (mélange 94/6 de deux diastéréoisomères) est isolé sous forme d'une huile incolore (85 mg, 47 %) ; $[\alpha]_D = -39,2$ (c 0,77 ; CHCl₃).

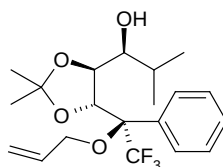
RMN ¹⁹F : δ (ppm) -68,4 (s, CF₃, diastéréoisomère minoritaire), -68,6 (s, CF₃, diastéréoisomère majoritaire).

RMN ¹H : δ (ppm) 0,60 (s, 3H, CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 0,73 (s, 3H, CH₃, diastéréoisomère minoritaire), 0,96 (t, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 3H, CH₂CH₃, diastéréoisomère minoritaire), 1,00 (t, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 3H, CH₂CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 1,25 (s, 3H, CH₃, diastéréoisomère minoritaire), 1,28 (s, 3H, CH₃, diastéréoisomère minoritaire), 1,45 (m, 1H, CH_aH_b CH₃), 1,73 (m, 1H, CH_aH_bCH₃), 2,88 (sl, 1H, OH), 3,57 (td, ³J_{HH} = 7,0 Hz, ⁴J_{HH} = 3,0 Hz, 1H, CHOH), 3,97 (t, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 1H, CH-CHOH), 4,15 (d, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 2H, OCH₂), 4,37 (d, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 1H, CH-C-CF₃, diastéréoisomère majoritaire), 4,52 (d, ³J_{HH} = 8,0 Hz, 1H, CH-C-CF₃, diastéréoisomère minoritaire), 5,24 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, CH=CH_{cis}, diastéréoisomère minoritaire), 5,32 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, CH=CH_{cis}, diastéréoisomère majoritaire), 5,39 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 17,0 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,99 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH=CH₂), 7,40-7,52 (m, 5H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 9,8 (CH₂CH₃, diastéréoisomère minoritaire), 25,9 (CH₃), 26,1 (CH₂CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 27,7 (CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 28,5 (CH₂CH₃, diastéréoisomère minoritaire), 29,8 (CH₃, diastéréoisomère minoritaire), 67,1 (OCH₂, diastéréoisomère minoritaire), 67,9 (d, ⁴J_{CF} = 1,5 Hz, OCH₂, diastéréoisomère majoritaire), 71,7 (CH, diastéréoisomère minoritaire), 74,4 (CH, diastéréoisomère majoritaire), 77,9 (CH, diastéréoisomère minoritaire), 79,0 (CH, diastéréoisomère minoritaire), 80,0 (CH, diastéréoisomère majoritaire), 80,4 (CH, diastéréoisomère majoritaire), 83,8 (q, ²J_{CF} = 25,5 Hz, C-CF₃), 110,6 (C(CH₃)₂), 117,2 (CH=CH₂, diastéréoisomère minoritaire), 119,4 (CH=CH₂, diastéréoisomère majoritaire), 125,4 (q, ¹J_{CF} = 291,5 Hz, CF₃), 128,2 (2 CH arom.), 128,5 (d, ⁴J_{CF} = 1,5 Hz, 2 CH arom.), 129,1 (CH arom.), 131,0 (C_{IV} arom.), 132,7 (CH=CH₂, diastéréoisomère majoritaire), 133,7 (CH=CH₂, diastéréoisomère minoritaire).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) $t_R = 7,2$ min, m/z 375,6 [C₁₉H₂₅F₃O₄+H]⁺.

(-)-(4R,5R)-1-[5-((R)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-2-methyl-propan-1-ol (S)-87



Une solution de la cétone **71** (1,85 g, 4,79 mmol), d'éther-couronne (3,79 g, 14,3 mmol, 3,0 éq.) et de K-Sélectride® (10 mL, 10 mmol, 2,1 éq.) dans du THF (8 mL) est agitée à -78°C pendant 2 h, puis est ramenée à température ambiante et est agitée pendant 2 h. Une quantité supplémentaire de K-Sélectride® (7 mL, 7 mmol, 1,5 éq.) sont ensuite ajoutées et le mélange agité pendant 2 h. La soude aqueuse et l'eau oxygénée sont ensuite ajoutées et le mélange agité pendant 2 h. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 85/15) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 95/5). Le diastéréoisomère majoritaire (**S**)-**87** est isolé sous forme d'une huile incolore (920 mg, 49 %) ; $[\alpha]_D = -48,3$ (c 0,96 ; CHCl₃).

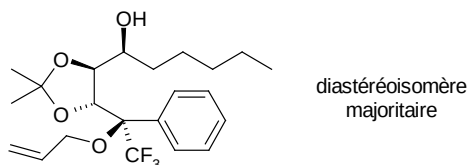
RMN ¹⁹F : δ (ppm) -68,2 (s, CF₃, diastéréoisomère majoritaire), -68,7 (s, CF₃, diastéréoisomère minoritaire).

RMN ¹H : δ (ppm) 0,70 (s, 3H, CH₃), 0,91 (d, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 3H, CHCH₃), 0,91 (d, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 3H, CHCH₃), 1,34 (s, 3H, CH₃), 1,67 (hept, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, CHCH₃), 1,91 (d, ³J_{HH} = 10,0 Hz, 1H, OH), 3,21 (dd, ³J_{HH} = 10,0 Hz, ³J_{HH} = 8,5 Hz, 1H, CHOH), 4,09 (d, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 2H, OCH₂), 4,21 (d, ³J_{HH} = 8,0 Hz, 1H, OCH), 4,51 (d, ³J_{HH} = 8,0 Hz, 1H, OCH), 5,24 (dd, ²J_{HH} = 1,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,32 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 17,0 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,95 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, CH=CH₂), 7,39-7,44 (m, 3H, H arom.), 7,49 (m, 2H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 19,1 (CHCH₃), 19,3 (CHCH₃), 26,1 (CH₃), 27,6 (CH₃), 32,8 (CHCH₃), 67,2 (d, ⁴J_{CF} = 1,5 Hz, OCH₂), 74,9 (CH), 77,0 (CH), 78,0 (CH), 84,1 (q, ²J_{CF} = 25,5 Hz, C-CF₃), 110,4 (C(CH₃)₂), 117,6 (CH=CH₂), 125,5 (q, ¹J_{CF} = 291,5 Hz, CF₃), 128,2 (2 CH arom.), 128,4 (2 CH arom.), 128,9 (CH arom.), 131,9 (C_{IV} arom.), 133,7 (CH=CH₂).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) $t_R = 7,5$ min, m/z 389,7 [C₂₀H₂₇F₃O₄+H]⁺.

(-)-(4R,5R)-1-[5-((R)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-hexan-1-ol (88**)**



Une solution de la cétone **72** (1,64 g, 3,96 mmol), d'éther-couronne (3,14 g, 11,9 mmol, 3,0 éq.) et de K-Sélectride® (8,0 mL, 8,0 mmol, 2,0 éq.) dans du THF (8 mL) est agitée à -78°C pendant 2 h. Une quantité supplémentaire de K-Sélectride® (8,0 mL, 8,0 mmol, 2,0 éq.) est ensuite ajoutée et le mélange agité pendant 2 h. Le mélange est ramené à -30°C, et, après 2 h d'agitation, la soude aqueuse et l'eau oxygénée sont ajoutées et le mélange agité encore pendant 14 h. L'huile obtenue (mélange de

deux diastéréoisomères 82/18) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt/Et₃N: 95/5/0,5). L'alcool **88** est isolé sous forme d'une huile incolore (1,00 g, 61 %) – diastéréoisomères non séparés –.

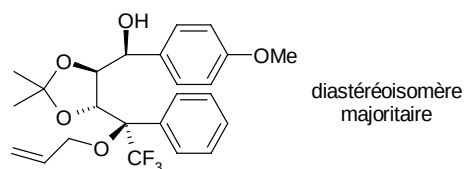
RMN ¹⁹F : δ (ppm) -68,3 (s, CF₃, diastéréoisomère minoritaire), -68,5 (s, CF₃, diastéréoisomère majoritaire).

RMN ¹H : δ (ppm) 0,61 (s, 3H, CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 0,74 (s, 3H, CH₃, diastéréoisomère minoritaire), 0,89 (t, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,28 (s, 3H, CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 1,31-1,70 (m, 8H, 4 CH₂), 1,62 (s, 3H, CH₃, diastéréoisomère minoritaire), 2,80 (d, ³J_{HH} = 4,0 Hz, 1H, OH), 3,49 (m, 1H, CHOH, diastéréoisomère minoritaire), 3,63 (m, 1H, CHOH, diastéréoisomère majoritaire), 3,96 (dd, ³J_{HH} = 7,0 Hz, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, CH-CHOH), 4,15 (d, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 2H, OCH₂), 4,36 (d, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 1H, CH-C-CF₃, diastéréoisomère majoritaire), 4,52 (d, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 1H, CH-C-CF₃, diastéréoisomère minoritaire), 5,23 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, CH=CH_{cis}, diastéréoisomère minoritaire), 5,32 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, CH=CH_{cis}, diastéréoisomère majoritaire), 5,38 (tdd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ⁴J_{HH} = 3,0 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,99 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, CH=CH₂), 7,39-7,43 (m, 3H, H arom.), 7,49 (m, 2H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 14,1 (CH₂CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 14,2 (CH₂CH₃, diastéréoisomère minoritaire), 22,7 (CH₂CH₃, diastéréoisomère minoritaire), 22,8 (CH₂CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 25,2 (CH₂, diastéréoisomère majoritaire), 25,6 (CH₂, diastéréoisomère minoritaire), 25,8 (CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 26,2 (CH₃, diastéréoisomère minoritaire), 27,7 (CH₃), 31,7 (CH₂, diastéréoisomère minoritaire), 32,0 (CH₂, diastéréoisomère majoritaire), 33,2 (CH₂, diastéréoisomère majoritaire), 35,5 (CH₂, diastéréoisomère minoritaire), 67,0 (d, ⁴J_{CF} = 1,5 Hz, OCH₂, diastéréoisomère minoritaire), 67,9 (d, ⁴J_{CF} = 2,0 Hz, OCH₂, diastéréoisomère majoritaire), 70,1 (CH, diastéréoisomère minoritaire), 73,1 (CH, diastéréoisomère majoritaire), 77,9 (CH, diastéréoisomère minoritaire), 79,5 (CH, diastéréoisomère minoritaire), 80,27 (CH, diastéréoisomère majoritaire), 80,34 (CH, diastéréoisomère majoritaire), 83,8 (q, ²J_{CF} = 25,5 Hz, C-CF₃, diastéréoisomère majoritaire), 84,0 (q, ²J_{CF} = 25,5 Hz, C-CF₃, diastéréoisomère minoritaire), 110,4 (C(CH₃)₂, diastéréoisomère minoritaire), 110,5 (C(CH₃)₂, diastéréoisomère majoritaire), 117,2 (CH=CH₂, diastéréoisomère minoritaire), 119,4 (CH=CH₂, diastéréoisomère majoritaire), 125,4 (q, ¹J_{CF} = 291,5 Hz, CF₃), 128,2 (2 CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 128,3 (2 CH arom., diastéréoisomère minoritaire), 128,5 (d, ⁴J_{CF} = 1,5 Hz, 2 CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 128,9 (CH arom., diastéréoisomère minoritaire), 129,1 (CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 131,0 (C_{IV} arom., diastéréoisomère majoritaire), 131,9 (C_{IV} arom., diastéréoisomère minoritaire), 132,7 (CH=CH₂, diastéréoisomère majoritaire), 133,7 (CH=CH₂, diastéréoisomère minoritaire).

GC/MS (IC) (200°C à 250°C ; 10°C/min ; 5min à 250°C) *t*_R = 5,2 min, *m/z* 417,8 [C₂₂H₃₁F₃O₄+H]⁺.

(4*R*,5*R*)-1-[5-((*R*)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-(4-methoxy-phenyl)-methanol (89)



Une solution de la cétone **74** (226 mg, 0,50 mmol) et de trichlorure de cérium trihydraté (377 mg, 1,01 mmol, 2,0 éq.) dans un mélange méthanol / THF (2 / 1 : 6 mL / 3 mL) est agitée à -78°C pendant 45 min. Le borohydrure de sodium (79 mg, 2,03 mmol, 4,0 éq.) est ensuite ajouté et le mélange agité pendant 3 h (suivi RMN ^{19}F). La réaction est hydrolysée par de l'acétone et une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, puis la phase aqueuse extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'alcool **89** (mélange de deux diastéréoisomères 61/39) est obtenu sous forme d'une huile incolore (217 mg, 96%).

RMN ^{19}F : δ (ppm) -68,3 (s, CF_3 , diastéréoisomère majoritaire), -68,8 (s, CF_3 , diastéréoisomère minoritaire).

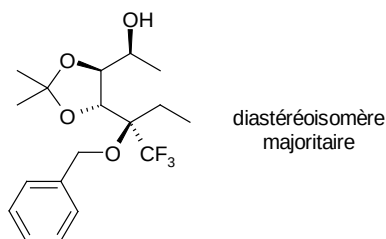
RMN ^1H : δ (ppm) 0,59 (s, 3H, CH_3 , diastéréoisomère minoritaire), 0,69 (s, 3H, CH_3 , diastéréoisomère majoritaire), 1,18 (s, 3H, CH_3 , diastéréoisomère minoritaire), 1,38 (s, 3H, CH_3 , diastéréoisomère majoritaire), 2,80 (sl, 1H, OH), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 4,16 (m, 3H, OCH_2 , CHOH diastéréoisomère minoritaire), 4,32 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 1H, CH-CHOH, diastéréoisomère minoritaire), 4,34 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 1H, CH-CHOH, diastéréoisomère majoritaire), 4,60 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,0$ Hz, 1H, CH-C- CF_3 , diastéréoisomère majoritaire), 4,67 (s, 1H, CH, diastéréoisomère majoritaire), 4,78 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, CH-C- CF_3 , diastéréoisomère minoritaire), 5,28 (tdd, $^2J_{\text{HH}} = 1,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{cis}}$, diastéréoisomère minoritaire), 5,31-5,40 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{cis}}$, diastéréoisomère minoritaire, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$, diastéréoisomère majoritaire), 5,46 (tdd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$, diastéréoisomère minoritaire), 5,99 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, diastéréoisomère majoritaire), 6,05 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, diastéréoisomère minoritaire), 6,89 (m, 2H, H arom.), 7,29-7,53 (m, 7H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 25,9 (CH_3 , diastéréoisomère minoritaire), 26,2 (CH_3 , diastéréoisomère majoritaire), 27,5 (CH_3 , diastéréoisomère minoritaire), 27,6 (CH_3 , diastéréoisomère majoritaire), 55,3 (OCH_3), 67,3 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1,5$ Hz, OCH_2 , diastéréoisomère majoritaire), 67,7 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1,5$ Hz, OCH_2 , diastéréoisomère minoritaire), 71,6 (CH, diastéréoisomère majoritaire), 75,0 (CH, diastéréoisomère minoritaire), 78,1 (CH, diastéréoisomère majoritaire), 79,3 (CH, diastéréoisomère minoritaire), 80,2 (CH, diastéréoisomère minoritaire), 80,4 (CH, diastéréoisomère majoritaire), 84,0 (q, $^2J_{\text{CF}} = 25,5$ Hz, C- CF_3 , diastéréoisomère minoritaire), 84,1 (q, $^2J_{\text{CF}} = 25,5$ Hz, C- CF_3 , diastéréoisomère majoritaire), 110,91 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$, diastéréoisomère majoritaire), 110,94 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$, diastéréoisomère minoritaire), 113,5 (2 CH arom., diastéréoisomère minoritaire), 113,8 (2 CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 118,0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$, diastéréoisomère majoritaire), 118,7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$, diastéréoisomère minoritaire), 125,5 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291,5$ Hz, CF_3), 127,7 (2 CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 128,2 (2 CH arom., diastéréoisomère minoritaire), 128,3 (2 CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 128,35 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1,5$ Hz, 2 CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 128,4 (CH arom., diastéréoisomère minoritaire), 128,98 (CH arom., diastéréoisomère minoritaire), 129,02 (CH arom., diastéréoisomère minoritaire),

129,2 (CH arom., diastéréoisomère minoritaire), 131,0 (CH arom., diastéréoisomère minoritaire), 131,7 (CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 132,5 (C_{IV} arom., diastéréoisomère minoritaire), 133,1 (CH=CH₂, diastéréoisomère minoritaire), 134,3 (C_{IV} arom., diastéréoisomère majoritaire), 133,5 (CH=CH₂), 159,1 (C_{IV} arom., diastéréoisomère majoritaire), 159,4 (C_{IV} arom., diastéréoisomère minoritaire).

GC/MS (IC) (200°C à 250°C ; 10°C/min ; 6min à 250°C) t_R = 10,0 min, m/z 435,8 [C₂₄H₂₇F₃O₅-H₂O+H]⁺.

(+)-(4*R*,5*R*)-1-[5-((*R*)-1-Benzoyloxy-1-trifluoromethyl-1-propyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-ethanol (90)



Une solution de la cétone **76** (2,94 g, 8,16 mmol), d'éther-couronne (6,36 g, 24,1 mmol, 2,9 éq.) et de K-Sélectride[®] (16 mL, 16 mmol, 2,0 éq.) dans du THF (15 mL) est agitée à -78°C pendant 2 h. Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant 2 h. La réaction n'étant pas complète, une quantité supplémentaire de K-Sélectride[®] (11,0 mL, 11,0 mmol, 1,3 éq.) est ensuite ajoutée et le mélange agité pendant 2 h 30. La soude aqueuse et l'eau oxygénée sont ensuite ajoutées et le mélange agité pendant 2 h. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 72/28) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 90/10). L'alcool **90** (mélange 93/7 des deux diastéréoisomères) est isolé sous forme d'une huile jaune (1,05 g, 35 %) ; $[\alpha]_D = +10,3$ (c 1,04 ; CHCl₃).

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -71,4 (s, CF₃, diastéréoisomère minoritaire), -72,9 (s, CF₃, diastéréoisomère majoritaire).

RMN ¹H : δ (ppm) 1,16 (t, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,20 (d, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 3H, CHCH₃), 1,37 (s, 3H, CH₃), 1,43 (s, 3H, CH₃), 2,19 (sl, 1H, OH), 2,16 (q, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 1H, CH₂CH₃), 3,74 (qd, ³J_{HH} = 6,5 Hz, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, CHOH), 4,18 (dd, ³J_{HH} = 6,5 Hz, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, CH-CHOH), 4,29 (d, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, CH-C-CF₃, diastéréoisomère majoritaire), 4,39 (d, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, CH-C-CF₃, diastéréoisomère minoritaire), 4,68 (d, ²J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,73 (d, ²J_{HH} = 13,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 7,34 (sl, 5H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 7,9 (CH₂CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 8,1 (CH₂CH₃, diastéréoisomère minoritaire), 19,3 (CHCH₃, diastéréoisomère majoritaire), 20,9 (CH₂CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 21,1 (CHCH₃, diastéréoisomère minoritaire), 22,0 (CH₂CH₃, diastéréoisomère minoritaire), 27,2 (CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 27,3 (CH₃), 27,6 (CH₃, diastéréoisomère minoritaire), 66,3 (CH-OH, diastéréoisomère minoritaire), 66,5 (OCH₂, diastéréoisomère minoritaire),

67,1 (OCH₂, diastéréoisomère majoritaire), 69,5 (CH-OH, diastéréoisomère majoritaire), 76,8 (CH, diastéréoisomère minoritaire), 78,8 (CH, diastéréoisomère majoritaire), 80,2 (CH, diastéréoisomère minoritaire), 80,4 (q, ²J_{CF} = 24,5 Hz, C-CF₃), 81,2 (CH, diastéréoisomère majoritaire), 109,8 (C(CH₃)₂, diastéréoisomère minoritaire), 110,2 (C(CH₃)₂, diastéréoisomère majoritaire), 125,1 (q, ¹J_{CF} = 291,5 Hz, CF₃), 127,7 (2 CH arom., diastéréoisomère minoritaire), 127,8 (CH arom., diastéréoisomère minoritaire), 128,0 (2 CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 128,2 (CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 128,4 (2 CH arom., diastéréoisomère minoritaire), 128,7 (2 CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 136,9 (C_{IV} arom., diastéréoisomère majoritaire), 137,7 (C_{IV} arom., diastéréoisomère minoritaire).

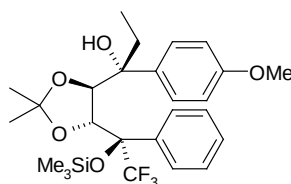
GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) *t_R* = 7,7 min, *m/z* 380,7 [C₁₈H₂₅F₃O₄+NH₄]⁺.

3.2.2 Addition d'organomagnésiens sur les cétones

Procédure générale de préparation des alcools (91-92) :

A une solution de la cétone **63-64, 70, 74** (1 éq.) dans du THF est ajouté, à -10°C et sous argon, le réactif de Grignard (1,4-2,9 éq.). Après conversion totale de la cétone de départ (suivi CPG ou RMN ¹⁹F), le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et extrait deux fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées deux fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO₄ et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O).

(+)-(4*R*,5*R*)-[2,2-Diméthyl-5-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-phényl-1-triméthylsilanyloxy-éthyl)-[1,3]dioxolan-4-yl]-(1*R*)-1-(4-méthoxy-phényl)-propan-1-ol (*R*)-91



Une solution de la cétone **63** (250 mg, 0,62 mmol) et de bromure de *p*-méthoxyphénylmagnésium (3,1 mL, 0,93 mmol, 1,5 éq.) dans du THF (10 mL) est agitée pendant 3 h 30 (suivi RMN ¹⁹F). L'huile obtenue (rapport diastéréoisomérique >99/1) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 95/5). L'alcool (**R**)-**91** est isolé sous forme d'un solide blanc (194 mg, 61 %) ; F 130-133°C ; [α]_D = 17,9 (c 0,98 ; CHCl₃).

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -71,4 (s, CF₃).

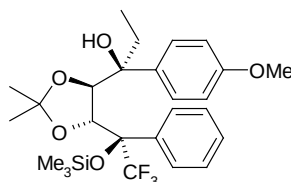
RMN ¹H : δ (ppm) 0,24 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0,47 (s, 3H, CH₃), 0,83 (t, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 3H, CH₃), 1,12 (s, 3H, CH₃), 1,95 (m, 2H, CH₂), 3,83 (s, 3H OCH₃), 3,99 (d, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 1H, CH), 4,10 (d, ³J_{HH} = 7,5

Hz, 1H, CH), 4,23 (s, 1H, OH), 6,90 (d, $^3J_{\text{HH}} = 9,0$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{C}_6\text{H}_4\text{-OMe}}$), 7,38-7,51 (m, 5H, H_{Ph}), 7,59 (m, 2H, $\text{H}_{\text{C}_6\text{H}_4\text{-OMe}}$).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 1,8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 7,5 (CH_2CH_3), 26,2 (CH_3), 27,7 (CH_3), 33,3 (CH_2CH_3), 55,2 (OCH_3), 75,5 (CH), 78,7 (CH), 81,6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 27,0$ Hz, C- CF_3), 82,2 (C-OH), 110,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 113,0 (2 CH arom.), 125,5 (q, $^1J_{\text{CF}} = 289,5$ Hz, CF_3), 127,8 (2 CH arom.), 128,2 (2 CH arom.), 128,5 (2 CH arom.), 129,0 (C_{IV} arom.), 134,2 (CH arom.), 135,3 (C_{IV} arom.), 158,6 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (250°C à 300°C ; 10°C/min ; 5min à 300°C) $t_{\text{R}} = 4,3$ min, m/z 423,3 [$\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{O}_5\text{Si-Me}_3\text{SiOH}+\text{H}$] $^+$.

(-)-(4R,5R)-[2,2-Dimethyl-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-1-trimethylsilanyloxy-ethyl)-[1,3]dioxolan-4-yl]- (1S)-1-(4-methoxy-phenyl)-propan-1-ol (S)-91



Une solution de la cétone **64** (194 mg, 0,40 mmol) et de bromure d'éthylmagnésium (0,25 mL, 0,58 mmol, 1,4 éq.) dans du THF (10 mL) est agitée pendant 3 h (suivi RMN ^{19}F). L'huile obtenue (rapport diastéréoisomérique >99/1) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 94/6). L'alcool **(S)-91** est isolé sous forme d'une pâte blanche (88 mg, ~43 %, mélange 84 / 16 avec la cétone de départ **63**).

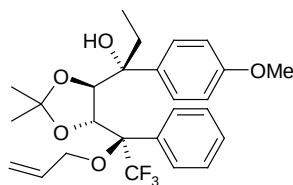
RMN ^{19}F : δ (ppm) -71,9 (s, CF_3).

RMN ^1H : δ (ppm) 0,15 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,49 (s, 3H, CH_3), 0,76 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 3H, CH_3), 1,31 (s, 3H, CH_3), 1,89 (qd, $^2J_{\text{HH}} = 14,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 1H, CH_aH_b), 2,17 (qd, $^2J_{\text{HH}} = 14,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 1H, CH_aH_b), 3,35 (s, 1H, OH), 3,81 (s, 3H OCH_3), 4,21 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 1H, CH), 4,75 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 1H, CH), 6,89 (d, $^3J_{\text{HH}} = 9,0$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{C}_6\text{H}_4\text{-OMe}}$), 7,33-7,51 (m, 7H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 1,8 (d, $^5J_{\text{CF}} = 1,5$ Hz, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 7,4 (CH_2CH_3), 26,9 (CH_3), 28,3 (CH_3), 29,1 (CH_2CH_3), 55,2 (OCH_3), 76,5 (CH), 79,2 (CH), 81,8 (q, $^2J_{\text{CF}} = 26,0$ Hz, C- CF_3), 84,6 (C-OH), 112,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 113,3 (2 CH arom.), 125,5 (q, $^1J_{\text{CF}} = 289,0$ Hz, CF_3), 127,9 (2 CH arom.), 128,0 (2 CH arom.), 128,2 ($^4J_{\text{CF}} = 2,0$ Hz, 2 CH arom.), 128,8 (C_{IV} arom.), 135,0 (CH arom.), 136,4 (C_{IV} arom.), 158,4 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (250°C à 300°C ; 10°C/min ; 5min à 300°C) $t_{\text{R}} = 4,2$ min, m/z 423,3 [$\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{O}_5\text{Si-Me}_3\text{SiOH}+\text{H}$] $^+$.

**(-)-(4*R*,5*R*)-1-[2,2-Dimethyl-5-((*R*)-1-allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-[1,3]dioxolan-4-yl]-
(1*R*)-1-(4-methoxy-phenyl)-propan-1-ol (*R*)-92**



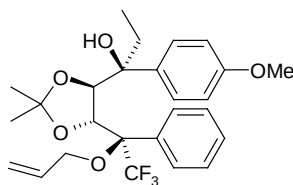
Une solution de la cétone **70** (4,82 g, 12,9 mmol) et de bromure de *p*-méthoxyphénylmagnésium (102 mL, 19,4 mmol, 1,5 éq.) dans du THF (40 mL) est agitée pendant 2 h 30 (suivi CPG). L'huile obtenue (rapport diastéréoisomérique >99/1) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 94/6). L'alcool (**R**)-92 est isolé sous forme d'une huile incolore (3,5 g, 57 %) ; $[\alpha]_D = -3,9$ (c 1,05 ; CHCl₃).

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -68,7 (s, CF₃).

RMN ¹H : δ (ppm) 0,32 (s, 3H, CH₃), 0,82 (t, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 3H, CH₃), 1,15 (s, 3H, CH₃), 1,92 (qd, ²J_{HH} = 13,5 Hz, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 1H, CH_aH_b), 1,98 (qd, ²J_{HH} = 13,5 Hz, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 1H, CH_aH_b), 3,80 (d, ³J_{HH} = 8,0 Hz, 1H, CH), 3,82 (s, 3H OCH₃), 4,12 (m, 2H, OCH₂), 4,13 (d, ³J_{HH} = 8,0 Hz, 1H, CH), 4,70 (sl, 1H, OH), 5,42 (m, 2H, CH=CH₂), 6,15 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, CH=CH₂), 6,88 (d, ³J_{HH} = 8,5 Hz, 2H, H arom.), 7,40-7,52 (m, 7H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 7,6 (CH₂CH₃), 25,5 (CH₃), 27,6 (CH₃), 33,4 (CH₂CH₃), 55,3 (OCH₃), 68,8 (d, ⁴J_{CF} = 2,0 Hz, OCH₂), 75,5 (C-OH), 77,7 (CH), 82,2 (CH), 84,1 (q, ²J_{CF} = 26,0 Hz, C-CF₃), 109,9 (C(CH₃)₂), 113,1 (2 CH arom.), 121,6 (CH=CH₂), 125,3 (q, ¹J_{CF} = 291,0 Hz, CF₃), 128,1 (2 CH arom.), 128,3 (2 CH arom.), 128,9 (2 CH arom.), 129,2 (C_{IV} arom.), 130,8 (CH arom.), 131,9 (CH=CH₂), 135,3 (C_{IV} arom.), 158,5 (C_{IV} arom.).

**(-)-(4*R*,5*R*)-1-[2,2-Dimethyl-5-((*R*)-1-allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-[1,3]dioxolan-4-yl]-
(1*S*)-1-(4-methoxy-phenyl)-propan-1-ol (*S*)-92**



Une solution de la cétone **74** (1,33 g, 2,95 mmol) et de bromure d'éthylmagnésium (1,6 mL, 4,48 mmol, 1,5 éq.) dans du THF (10 mL) est agitée pendant 3 h (suivi CPG). La conversion n'étant pas totale, une quantité supplémentaire de bromure d'éthylmagnésium (1,5 mL, 4,2 mmol, 1,4 éq.) est ensuite ajoutée et le mélange agité pendant 1 h. L'huile obtenue (rapport diastéréoisomérique >97/3) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 92/8). L'alcool (**S**)-92 est isolé sous forme d'une huile incolore (1,19 g, 84 %) ; $[\alpha]_D = -81,2$ (c 1,04 ; CHCl₃).

RMN ^{19}F : δ (ppm) -68,9 (s, CF_3).

RMN ^1H : δ (ppm) 0,29 (s, 3H, CH_3), 0,74 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 3H, CH_3), 1,31 (s, 3H, CH_3), 1,85 (qd, $^2J_{\text{HH}} = 14,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 1H, CH_aH_b), 2,11 (qd, $^2J_{\text{HH}} = 14,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 1H, CH_aH_b), 3,76 (s, 1H, OH), 3,82 (s, 3H OCH_3), 4,08 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, $^5J_{\text{HF}} = 1,0$ Hz, 1H, OCH_2), 4,32 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ Hz, 1H, CH), 4,73 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ Hz, 1H, CH), 5,28 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{cis}}$), 5,32 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 1,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 5,94 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,87 (m, 2H, H arom.), 7,40-7,44 (m, 7H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 7,4 (CH_2CH_3), 26,2 (CH_3), 28,3 (CH_3), 29,2 (CH_2CH_3), 55,2 (OCH_3), 68,1 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2,0$ Hz, OCH_2), 76,3 (C-OH), 78,2 (O-CH), 84,2 (O-CH), 84,3 (q, $^2J_{\text{CF}} = 25,5$ Hz, C- CF_3), 112,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 113,2 (2 CH arom.), 119,3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 125,5 (q, $^1J_{\text{CF}} = 292,0$ Hz, CF_3), 127,8 (2 CH arom.), 128,3 (2 CH arom.), 128,7 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1,0$ Hz, 2 CH arom.), 129,1 (C_{IV} arom.), 131,4 (CH arom.), 132,7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 137,1 (C_{IV} arom.), 158,4 (C_{IV} arom.).

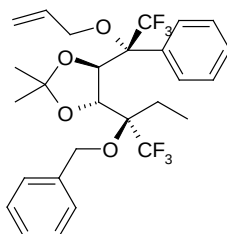
GC/MS (IC) (200°C à 300°C ; 10°C/min) $t_{\text{R}} = 8,4$ min, m/z 463,9 [$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{O}_5\text{-H}_2\text{O+H}$] $^+$.

3.2.3 Préparation de composés bis-trifluorométhylés par trifluorométhylation nucléophile de la cétone

Procédure générale de préparation des éthers bis-trifluorométhylés (93-94) :

A une solution de la cétone **70**, **73**, **75** (1 éq.) dans du DMF sont ajoutés, à température ambiante et sous argon, le trifluorométhyl(triméthyl)silane (2,0-4,0 éq.) et le carbonate de potassium (0,2-0,6 éq.). Après conversion totale de la cétone de départ (suivi CPG), le *t*-butylate de potassium (3,1-4,1 éq.), l'iodure de *n*-tétrabutylammonium (0,1-0,2 éq.), et le réactif d'alkylation (bromure d'allyle ou de benzyle) (3,0-4,5 éq.) sont ajoutés. Après conversion totale de l'intermédiaire (suivi CPG), la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/ Et_2O).

(-)-(4*R*,5*R*)-4-((*R*)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-5-((*R*)-1-benzyloxy-1-trifluoromethyl-propyl)-2,2-diméthyl-[1,3]dioxolane (*R*)-93



Une solution de la cétone **75** (186 mg, 0,44 mmol), de CF_3TMS (0,13 mL, 0,88 mmol, 2,0 éq.) et de K_2CO_3 (15 mg, 0,11 mmol, 0,25 éq.) dans du DMF (5 mL) est agitée pendant 2 h. La conversion

n'étant pas totale, des quantités supplémentaires de CF₃TMS (0,15 mL, 1,01 mmol, 2,3 éq.) et de K₂CO₃ (18 mg, 0,13 mmol, 0,30 éq.) sont ensuite ajoutées et le mélange agité pendant 1 h 30. Le *t*-BuOK (108 mg, 0,91 mmol, 2,1 éq.), le TBAI (27 mg, 0,07 mmol, 0,17 éq.) et le bromure d'allyle (0,07 mL, 0,80 mmol, 1,8 éq.) sont ajoutés et la réaction est agitée pendant 2 h 30. La réaction n'étant pas complète, des quantités supplémentaires de *t*-BuOK (188 mg, 1,59 mmol, 2,0 éq.) et de bromure d'allyle (0,08 mL, 0,92 mmol, 2,1 éq.) sont ensuite ajoutées et le mélange agité pendant 1 h. L'huile obtenue (rapport diastéréoisomérique >95/5) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 98/2). L'éther bis-trifluorométhylé (**R**)-**93** est isolé sous forme d'une huile jaune (187 mg, 80 %) ; [α]_D = -34,1 (c 1,02 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min ; 5 min à 250°C) : 15,4 min.

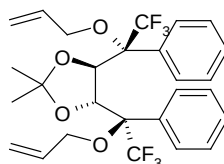
RMN ¹⁹F : δ (ppm) -68,7 (s, CF₃), -68,8 (s, CF₃).

RMN ¹H : δ (ppm) 0,36 (s, 3H, CH₃), 1,13 (t, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,16 (s, 3H, CH₃), 2,04 (m, 1H, CH_aH_bCH₃), 2,25 (m, 1H, CH_aH_bCH₃), 4,01 (m, 2H, OCH₂CH=CH₂), 4,61 (d, ²J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, OCH_aH_bPh), 4,73 (d, ²J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, OCH_aH_bPh), 5,00 (d, ³J_{HH} = 3,5 Hz, 1H, OCH), 5,16 (d, ³J_{HH} = 3,0 Hz, 1H, OCH), 5,21 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 17,0 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,22 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,96 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH=CH₂), 7,32-7,52 (m, 10H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 8,6 (d, ⁴J_{CF} = 1,0 Hz, CH₂CH₃), 22,9 (CH₂CH₃), 27,2 (CH₃), 28,2 (CH₃), 66,2 (OCH₂Ph), 67,9 (d, ⁴J_{CF} = 1,5 Hz, OCH₂CH=CH₂), 78,1 (CH), 78,8 (CH), 81,6 (q, ²J_{CF} = 23,5 Hz, C-CF₃), 84,0 (q, ²J_{CF} = 25,0 Hz, C-CF₃), 113,4 (C(CH₃)₂), 117,3 (CH=CH₂), 125,9 (q, ¹J_{CF} = 292,0 Hz, CF₃), 126,0 (q, ¹J_{CF} = 292,0 Hz, CF₃), 127,7 (CH arom.), 127,8 (2 CH arom.), 128,4 (2 CH arom.), 128,47 (2 CH arom.), 128,53 (2 CH arom.), 128,9 (CH arom.), 132,8 (C_{IV} arom.), 134,1 (CH=CH₂), 137,5 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (200°C à 250°C ; 10°C/min ; 5min à 250°C) *t*_R = 8,3 min, *m/z* 551,2 [C₂₇H₃₀F₆O₄+NH₄+H]⁺.

(4*R*,5*R*)-4,5-bis-((*R*)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane (**94**)



Une solution de la cétone **73** (327 mg, 0,78 mmol), de CF₃TMS (0,23 mL, 1,6 mmol, 2,0 éq.) et de K₂CO₃ (24 mg, 0,18 mmol, 0,23 éq.) dans du DMF (5 mL) est agitée pendant 2 h. La conversion n'étant pas totale, des quantités supplémentaires de CF₃TMS (0,23 mL, 1,6 mmol, 2,0 éq.) et de K₂CO₃ (19 mg, 0,14 mmol, 0,18 éq.) sont ensuite ajoutées et le mélange agité pendant 2 h. Le *t*-BuOK (195 mg, 1,65 mmol, 2,1 éq.), le TBAI (26 mg, 0,07 mmol, 0,09 éq.) et le chlorure d'allyle (0,13 mL, 1,60 mmol, 2,1 éq.) sont ajoutés et la réaction est agitée pendant 1 h 30. La réaction n'étant pas

complète, des quantités supplémentaires de *t*-BuOK (188 mg, 1,59 mmol, 2,0 éq.) et de chlorure d'allyle (0,15 mL, 1,8 mmol, 2,4 éq.) sont ensuite ajoutées et le mélange agité pendant 1 h 30. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 98/2). L'éther bis-trifluorométhylé **94** est isolé sous forme d'une huile incolore (244 mg, pureté : 74%, d'après la RMN ¹⁹F).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 14,6 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -67,2 (s, 2 CF₃).

RMN ¹H : δ (ppm) 0,56 (s, 6H, 2 CH₃), 4,10 (m, 4H, 2 OCH₂), 5,10 (s, 2H, 2 O-CH), 5,22 (dd, ²J_{HH} = 1,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, 2H, 2 CH=CH_{cis}), 5,37 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 17,0 Hz, 2H, 2 CH=CH_{trans}), 6,01 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 2H, 2 CH=CH₂), 7,36-7,42 (m, 6H, H arom.), 7,50 (m, 4H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 27,6 (2 CH₃), 67,6 (d, ⁴J_{CF} = 1,5 Hz, 2 OCH₂), 80,1 (2 CH), 84,4 (q, ²J_{CF} = 24,5 Hz, 2 C-CF₃), 114,1 (C(CH₃)₂), 117,2 (2 CH=CH₂), 125,8 (q, ¹J_{CF} = 292,5 Hz, 2 CF₃), 128,3 (4 CH arom.), 128,4 (4 CH arom.), 128,8 (2 CH arom.), 132,9 (2 C_{IV} arom.), 133,9 (2 CH=CH₂).

GC/MS (IC) (200°C à 250°C ; 10°C/min ; 5min à 250°C) *t*_R = 7,1 min, *m/z* 532,1 [C₂₇H₂₈F₆O₄+2H]⁺.

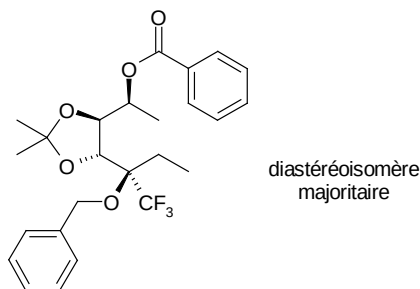
3.3 Protection des alcools

3.3.1 Protection de l'alcool secondaire sous forme de benzoate

Procédure générale de préparation des esters (95-99) :

A une solution de l'alcool **84-85**, **87-88**, **90** (1 éq.) dans de la pyridine est ajoutée, à température ambiante et sous argon, le chlorure de benzoyle (1,1-5,0 éq.). Après conversion totale de la cétone de départ (suivi CPG), la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO₄ et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O).

(–)-(4*R*,5*R*)-Benzoic acid 1-[5-((*R*)-1-Benzoyloxy-1-trifluoromethyl-1-propyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-ethyl ester (95)



Une solution de l'alcool **90** (951 mg, 2,62 mmol, mélange 93/7 de deux diastéréoisomères) et de chlorure de benzoyle (0,37 mL, 3,2 mmol, 1,2 éq.) dans la pyridine (5 mL) est agitée pendant 4 h. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O/Et₃N : 95/5/0,5). L'ester **95** (mélange 95/5 de deux diastéréoisomères) est isolé sous forme d'une huile incolore (1,11 g, 86 %) ; $[\alpha]_D = -19,5$ (c 0,98 ; CHCl₃) – mélange de deux diastéréoisomères 95/5 –.

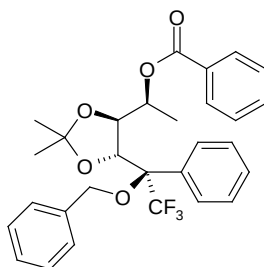
CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min ; 5 min à 250°C) : 18,2 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -71,0 (s, CF₃, diastéréoisomère majoritaire), -71,7 (s, CF₃, diastéréoisomère minoritaire).

RMN ¹H : δ (ppm) 1,11 (t, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,41 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 3H, CHCH₃), 1,41 (s, 3H, CH₃), 1,45 (s, 3H, CH₃), 2,04-2,27 (m, 2H, CH₂CH₃), 4,36 (d, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, CH-C-CF₃), 4,67 (m, 2H, OCH_aH_b, CH-CH-CH₃), 4,73 (d, ²J_{HH} = 11,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 5,29 (qd, ³J_{HH} = 6,5 Hz, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, CH-CH₃), 7,33-7,44 (m, 7H, H arom.), 7,55 (tt, ³J_{HH} = 7,0 Hz, ⁴J_{HH} = 2,5 Hz, 1H, H arom.), 8,03 (dd, ³J_{HH} = 8,5 Hz, ⁴J_{HH} = 1,5 Hz, 2H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 8,2 (CH₂CH₃), 15,9 (CHCH₃, diastéréoisomère majoritaire), 17,6 (CHCH₃, diastéréoisomère minoritaire), 21,8 (CH₂CH₃), 27,5 (CH₃), 28,3 (CH₃), 66,3 (OCH₂, diastéréoisomère majoritaire), 66,6 (OCH₂, diastéréoisomère minoritaire), 70,0 (CH, diastéréoisomère minoritaire), 71,8 (CH, diastéréoisomère majoritaire), 76,6 (CH, diastéréoisomère minoritaire), 78,6 (CH, diastéréoisomère majoritaire), 79,1 (CH, diastéréoisomère minoritaire), 79,8 (CH, diastéréoisomère majoritaire), 80,6 (q, ²J_{CF} = 23,5 Hz, C-CF₃), 111,1 (C(CH₃)₂, diastéréoisomère majoritaire), 126,1 (q, ¹J_{CF} = 291,5 Hz, CF₃), 127,5 (2 CH arom.), 127,7 (CH arom.), 128,3 (2 CH arom.), 128,4 (2 CH arom.), 129,7 (2 CH arom., diastéréoisomère minoritaire), 129,9 (2 CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 130,3 (C_{IV} arom.), 133,0 (C_{IV} arom.), 137,7 (C_{IV} arom.), 165,9 (C=O).

(–)-(4*R*,5*R*)-Benzoic acid 1-[5-((*R*)-1-Benzoyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-ethyl ester (*S*)-96



Une solution de l'alcool **84** (2,07g, 5,04 mmol, mélange 93/7 de deux diastéréoisomères) et de chlorure de benzoyle (0,71 mL, 6,1 mmol, 1,2 éq.) dans la pyridine (10 mL) est agitée pendant 4 h. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O/Et₃N : 95/5/0,5). Le diastéréoisomère majoritaire (**S**)-**96** est isolé sous forme d'un solide blanc (2,17 g, 84 %) ; F 96-98°C ; $[\alpha]_D = -18,0$ (c 1,03 ; CHCl₃). Pour l'analyse par diffraction des rayons X, un échantillon de (**S**)-**96** a été recristallisé dans un mélange EP/Et₂O.

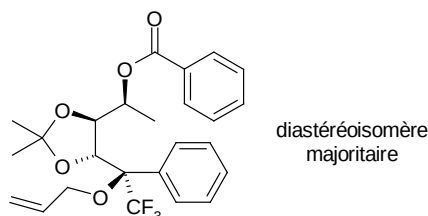
CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min ; 10 min à 250°C) : 24,0 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -68,2 (s, CF₃).

RMN ¹H : δ (ppm) 0,64 (s, 3H, CH₃), 1,36 (s, 3H, CH₃), 1,40 (d, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 3H, CHCH₃), 4,44 (d, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, CH-C-CF₃), 4,57 (dd, ³J_{HH} = 7,0 Hz, ³J_{HH} = 3,5 Hz, 1H, CH-CH-CH₃), 4,67 (s, 2H, OCH₂), 5,40 (qd, ³J_{HH} = 6,5 Hz, ³J_{HH} = 3,5 Hz, 1H, CH-CH-CH₃), 7,32-7,44 (m, 10H, H arom.), 7,52-7,60 (m, 3H, H arom.), 8,06 (dd, ³J_{HH} = 8,5 Hz, ³J_{HH} = 1,5 Hz, 2H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 14,5 (CHCH₃), 26,1 (CH₃), 28,0 (CH₃), 68,1 (OCH₂), 71,8 (CH), 79,0 (CH), 79,1 (CH), 84,4 (q, ²J_{CF} = 25,0 Hz, C-CF₃), 111,6 (C(CH₃)₂), 125,7 (q, ¹J_{CF} = 292,0 Hz, CF₃), 127,4 (2 CH arom.), 127,9 (CH arom.), 128,3 (4 CH arom.), 128,6 (4 CH arom.), 129,0 (CH arom.), 129,8 (2 CH arom.), 130,4 (CH arom.), 131,5 (C_{IV} arom.), 132,9 (C_{IV} arom.), 137,1 (C_{IV} arom.), 165,7 (C=O).

(–)-(4*R*,5*R*)-Benzoic acid 1-[5-((*R*)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-ethyl ester (97)



Une solution de l'alcool **85** (1,60 g, 4,44 mmol, mélange 91 / 9 de deux diastéréoisomères) et de chlorure de benzoyle (0,58 mL, 5,0 mmol, 1,1 éq.) dans la pyridine (12 mL) est agitée pendant 2 h 30. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O/Et₃N : 95/5/0,5). L'ester

97 (mélange 95/5 de deux diastéréoisomères) est isolé sous forme d'une huile jaune (1,73 g, 84 %) ; $[\alpha]_D = -57,7$ (c 1,04 ; CHCl_3).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min ; 5 min à 250°C) : 16,7 min.

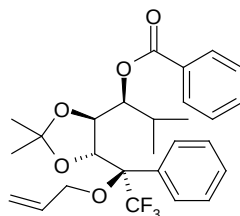
RMN ^{19}F : δ (ppm) -68,3 (s, CF_3 , diastéréoisomère minoritaire), -68,6 (s, CF_3 , diastéréoisomère majoritaire).

RMN ^1H : δ (ppm) 0,64 (s, 3H, CH_3), 1,35 (s, 3H, CH_3), 1,43 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ Hz, 3H, CHCH_3), 4,14 (d, $^2J_{\text{HH}} = 16,5$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,16 (sl, 1H, OCH_aH_b), 4,35 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, 1H, CH-C-CF_3), 4,46 (m, 1H, CH-CH-CH_3), 5,24 (d, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, 1H, $\text{CH=CH}_{\text{cis}}$), 5,35 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, 1H, $\text{CH=CH}_{\text{trans}}$), 5,46 (m, 1H, CH-CH_3), 6,06 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, CH=CH_2), 7,40-7,47 (m, 5H, H arom.), 7,53-7,59 (m, 3H, H arom.), 8,11 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 2H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 14,5 (CHCH_3), 26,1 (CH_3), 28,0 (CH_3), 67,5 (OCH_2), 71,7 (CH), 78,88 (CH), 78,90 (CH), 84,0 (q, $^2J_{\text{CF}} = 25,5$ Hz, C-CF_3), 111,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 117,3 (CH=CH_2), 125,6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 292,0$ Hz, CF_3), 128,26 (2 CH arom.), 128,32 (2 CH arom.), 128,5 (2 CH arom.), 128,9 (2 CH arom.), 129,0 (CH arom.), 130,6 (C_{IV} arom.), 131,4 (C_{IV} arom.), 133,0 (C_{IV} arom.), 133,8 (CH=CH_2), 165,9 (C=O).

GC/MS (IC) (200°C à 300°C ; 10°C/min) $t_R = 7,3$ min, m/z 465,9 [$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_5 + \text{H}$] $^+$.

(-)-(4R,5R)-Benzoic acid 1-[5-((R)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-2-methyl-propyl ester (S)-98



Une solution de l'alcool **(S)-87** (880 mg, 2,27 mmol) et de chlorure de benzoyle (0,32 mL, 2,8 mmol, 1,2 équ.) dans la pyridine (5 mL) est agitée pendant 3 h. Une quantité supplémentaire de chlorure de benzoyle (0,50 mL, 4,3 mmol, 1,9 équ.) est ensuite ajoutée et le mélange agité pendant 2 h. Une quantité supplémentaire de chlorure de benzoyle (0,50 mL, 4,3 mmol, 1,9 équ.) est ensuite ajoutée. Le montage est surmonté d'un réfrigérant et chauffé à 105°C pendant 17 h. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O/Et₃N : 95/5/0,5). L'ester **(S)-98** est isolé sous forme d'un solide blanc (873 mg, 78 %) ; F 45-47°C ; $[\alpha]_D = -41,0$ (c 1,02 ; CHCl_3).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min ; 5 min à 250°C) : 17,2 min.

RMN ^{19}F : δ (ppm) -68,2 (s, CF_3).

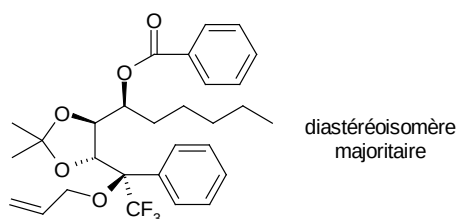
RMN ^1H : δ (ppm) 0,81 (s, 3H, CH_3), 0,95 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ Hz, 3H, CHCH_3), 1,02 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ Hz, 3H, CHCH_3), 1,36 (s, 3H, CH_3), 2,17 (m, 1H, CHCH_3), 4,10 (m, 2H, OCH_2), 4,27 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 1H,

CH-C-CF₃), 4,48 (dd, ³J_{HH} = 7,5 Hz, ⁴J_{HH} = 1,5 Hz, 1H, CH-CH-C-CF₃), 5,05 (dd, ³J_{HH} = 8,0 Hz, ⁴J_{HH} = 1,5 Hz, 1H, CH-OBz), 5,28 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,38 (tdd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ⁴J_{HH} = 3,0 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 6,05 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, CH=CH₂), 7,40-7,48 (m, 7H, H arom.), 7,57 (m, 1H, H arom.), 8,12 (d, ³J_{HH} = 8,5 Hz, 2H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 19,1 (CHCH₃), 19,2 (CHCH₃), 26,4 (CH₃), 27,7 (CH₃), 30,7 (CHCH₃), 67,3 (d, ⁴J_{CF} = 1,0 Hz, OCH₂), 76,6 (CH), 77,3 (CH), 78,0 (CH), 84,1 (q, ²J_{CF} = 25,5 Hz, C-CF₃), 110,9 (C(CH₃)₂), 117,5 (CH=CH₂), 125,4 (q, ¹J_{CF} = 291,5 Hz, CF₃), 128,2 (2 CH arom.), 128,4 (2 CH arom.), 128,5 (2 CH arom.), 128,9 (CH arom.), 129,9 (2 CH arom.), 130,3 (C_{IV} arom.), 131,7 (C_{IV} arom.), 133,0 (CH=CH₂), 133,8 (C_{IV} arom.), 166,1 (C=O).

GC/MS (IC) (200°C à 300°C ; 10°C/min) t_R = 7,7 min, m/z 494,0 [C₂₇H₃₁F₃O₅+2H]⁺.

(-)-(4R,5R)-Benzoic acid 1-[5-((R)-1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-hexyl ester (99)



Une solution de l'alcool **88** (900 mg, 2,16 mmol, mélange de deux diastéréoisomères 82 / 18) et de chlorure de benzoyle (0,28 mL, 2,4 mmol, 1,1 éq.) dans la pyridine (8 mL) est agitée pendant 2 h 30. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O/Et₃N : 95/5/0,5). L'ester **99** (mélange de deux diastéréoisomères 92/8) est isolé sous forme d'une huile incolore (769 mg, 68 %) ; [α]_D = -18,0 (c 1,03 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min ; 10 min à 250°C) : 20,0 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -68,2 (s, CF₃, diastéréoisomère minoritaire), -68,6 (s, CF₃, diastéréoisomère majoritaire).

RMN ¹H : δ (ppm) 0,64 (s, 3H, CH₃), 0,87 (m, 5H, CH₂ et CH₂CH₃), 1,27 (sl, 9H, 3 CH₂ et CH₃), 1,73-1,90 (m, 2H, CH₂), 4,07 (dd, ²J_{HH} = 12,0 Hz, ²J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,16 (dd, ²J_{HH} = 12,0 Hz, ²J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,42 (d, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, CH), 4,47 (d, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, CH), 5,24 (d, ³J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,35 (d, ³J_{HH} = 17,0 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,46 (td, ³J_{HH} = 7,5 Hz, ³J_{HH} = 4,0 Hz, 1H, CH-CH₂), 6,08 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, CH=CH₂), 7,38-7,47 (m, 5H, H arom.), 7,53-7,60 (m, 3H, H arom.), 8,11 (d, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 2H, H arom.).

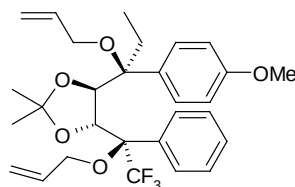
RMN ¹³C : δ (ppm) 14,1 (CH₂CH₃), 22,6 (CH₂CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 22,7 (CH₂CH₃, diastéréoisomère minoritaire), 25,3 (CH₂CH₂CH₃), 26,2 (CH₃, diastéréoisomère majoritaire), 26,4

(CH₃, diastéréoisomère minoritaire), 28,1 (CH₃), 28,1 (CH₃), 29,3 (CH(OH)CH₂CH₂), 31,7 (CH(OH)CH₂, diastéréoisomère majoritaire), 32,2 (CH(OH)CH₂, diastéréoisomère minoritaire), 67,6 (OCH₂), 73,2 (CH, diastéréoisomère minoritaire), 74,8 (CH, diastéréoisomère majoritaire), 78,6 (CH), 78,9 (CH), 83,9 (q, ²J_{CF} = 25,5 Hz, C-CF₃), 111,2 (C(CH₃)₂), 117,4 (CH=CH₂), 125,6 (q, ¹J_{CF} = 292,0 Hz, CF₃), 128,2 (2 CH arom.), 128,4 (2 CH arom.), 128,6 (2 CH arom.), 128,9 (CH arom.), 129,9 (2 CH arom., diastéréoisomère minoritaire), 130,0 (2 CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 130,5 (C_{IV} arom.), 131,6 (C_{IV} arom.), 133,0 (C_{IV} arom.), 133,9 (CH=CH₂), 166,3 (C=O).

GC/MS (IC) (200°C à 300°C ; 10°C/min ; 5min à 300°C) *t*_R = 9,0 min, *m/z* 522,1 [C₂₉H₃₅F₃O₅+2H]⁺.

3.3.2 Essais de protection de l'alcool tertiaire (**S**)-**92**

(-)-(4*R*,5*R*)-4-[(1*S*)-1-allyloxy-1-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-5-[(*R*)-1-allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane (**100**)



A une solution de l'alcool (**S**)-**92** (135 mg, 0,28 mmol) dans du DMF (2 mL) sont ajoutés, à température ambiante et sous argon, l'hydruure de sodium (33 mg, 0,83 mmol, 2,9 éq.) et le bromure d'allyle (0,05 mL, 0,57 mmol, 2,0 éq.). Le mélange est agité pendant 5 h (suivi CPG). La réaction n'étant pas complète, une quantité supplémentaire d'hydruure de sodium (41 mg, 1,03 mmol, 3,7 éq.) est ensuite ajoutée et le mélange agité pendant 1 h. La conversion n'étant toujours pas totale, une quantité supplémentaire de bromure d'allyle (0,07 mL, 0,80 mmol, 2,9 éq.) est ensuite ajoutée et le mélange agité pendant 18 h. La réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, puis la phase aqueuse extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO₄ et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 97/3). L'éther **100** est isolé sous forme d'une huile incolore (70 mg, 48 %) ; [α]_D = -58,8 (c 0,98 ; CHCl₃).

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -68,3 (s, CF₃).

RMN ¹H : δ (ppm) 0,37 (s, 3H, CH₃), 0,99 (t, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 3H, CH₃), 1,10 (s, 3H, CH₃), 2,05 (qd, ²J_{HH} = 14,5 Hz, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 1H, CH_aH_bCH₃), 2,38 (qd, ²J_{HH} = 14,5 Hz, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 1H, CH_aH_bCH₃), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 3,81-3,85 (m, 2H, OCH₂), 3,89 (m, 1H, CH=CH_{trans}), 3,98 (tdd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 12,5 Hz, ⁴J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 4,61 (d, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, CH), 4,64 (d, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, CH), 5,06-5,17 (m, 3H, OCH₂ et CH=CH_{cis}), 5,36 (tdd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ⁴J_{HH} = 3,5 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,73 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H,

CH=CH₂), 6,00 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 12,5 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, CH=CH₂), 6,87 (d, ³J_{HH} = 10,0 Hz, 2H, H arom.), 7,32-7,40 (m, 7H, H arom.).

RMN ¹³C (125,8 MHz) : δ (ppm) 9,3 (CH₂CH₃), 26,8 (CH₂CH₃), 27,1 (CH₃), 28,1 (CH₃), 55,2 (OCH₃), 63,7 (CH₂-C-OCH₂), 68,0 (CF₃-C-OCH₂), 79,1 (CH), 82,7 (CH₂-C-O), 83,9 (CH), 84,2 (q, ²J_{CF} = 25,0 Hz, C-CF₃), 112,3 (C(CH₃)₂), 113,3 (2 CH arom.), 115,6 (CH=CH₂), 117,6 (CH=CH₂), 125,8 (q, ¹J_{CF} = 292,5 Hz, CF₃), 128,2 (2 CH arom.), 128,69 (2 CH arom.), 128,74 (C_{IV} arom.), 129,4 (2 CH arom.), 132,89 (CH arom.), 132,93 (C_{IV} arom.), 134,1 (CH=CH₂), 135,5 (CH=CH₂), 158,7 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (200°C à 300°C ; 10°C/min) t_R = 9,1 min, m/z 463,9 [C₂₉H₃₅F₃O₅-CH₂=CHCH₂OH+H]⁺.

3.4 Déprotection de la fonction cétal et coupure oxydante

3.4.1 Déprotection de la fonction cétal et coupure oxydante sur les benzoates 95-99

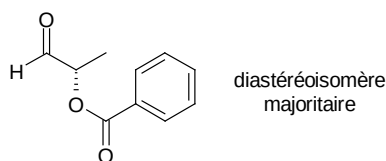
Procédure générale de préparation des deux aldéhydes ((R)-27, (R)-28, (R)-101, 102-104) :

A une solution de l'ester **95-99** (1 éq.) dans un mélange TFA / eau (10/1) est ajouté de l'acide périodique (1,2-1,3 éq.) à température ambiante. Après conversion totale de l'ester de départ (suivi CPG), la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium et extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO₄ et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O).

Coupure oxydante de l'ester (97) :

Une solution de l'ester **97** (748 mg, 1,61 mmol) et d'acide périodique (448 mg, 1,97 mmol, 1,2 éq.) dans un mélange TFA / eau (4,0 mL / 0,4 mL) est agitée pendant 7 h. Le liquide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 95/5). L'aldéhyde **(R)-27** est isolé sous forme d'un liquide jaune (239 mg, 61 %), suivi par l'aldéhyde **102**,²³⁹ obtenu sous forme d'une huile jaune (175 mg, produit non pur).

Benzoic acid 1-methyl-2-oxo-ethyl ester 102



CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 6,3 min.

²³⁹ Allevi, P., Anastasia, M., Ciuffreda, P., Sanvito, A.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 927-934.

RMN ^1H : δ (ppm) 1,54 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, 3H, CH_3), 5,30 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, 1H, CH), 7,47 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 2H, H arom.), 7,59 (m, 1H, H arom.), 8,09 (m, 2H, H arom.), 9,66 (s, 1H, CHO).

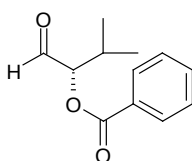
RMN ^{13}C : δ (ppm) 14,3 (CH_3), 75,2 (CHCH_3), 128,6 (2 CH arom.), 129,9 (2 CH arom.), 133,0 (CH arom.), 133,6 (C_{IV} arom.), 166,0 ($\text{C}=\text{O}$), 198,7 (CHO).

GC/MS (IC) (100°C à 200°C ; 10°C/min) $t_{\text{R}} = 6,5$ min, m/z 178,8 [$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$.

Coupure oxydante de l'ester (S)-98 :

Une solution de l'ester (S)-98 (653 mg, 1,33 mmol) et d'acide périodique (358 mg, 1,57 mmol, 1,2 éq.) dans un mélange TFA / eau (4,0 mL / 0,4 mL) est agitée pendant 4 h. Le liquide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 95/5). L'aldéhyde (R)-27 est isolé sous forme d'un liquide incolore (239 mg, ~50 % ; pureté : 95%, d'après la RMN ^{19}F), suivi par l'aldéhyde (S)-103, isolé sous forme d'un liquide incolore (119 mg, 44 %) ; $[\alpha]_{\text{D}} = +9,0$ (c 0,87 ; CHCl_3).

(+)-Benzoic acid 1-formyl-2-methyl-propyl ester (S)-103



CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 8,2 min.

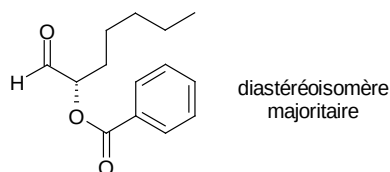
RMN ^1H : δ (ppm) 1,12 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ Hz, 3H, CH_3), 1,14 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ Hz, 3H, CH_3), 2,43 (m, 1H, CHCH_3), 5,08 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 4,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1,0$ Hz, 1H, CHCHO), 7,49 (m, 2H, H arom.), 7,62 (tt, $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, 1H, H arom.), 8,11 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, 2H, H arom.), 9,66 (d, $^3J_{\text{HH}} = 1,0$ Hz, 1H, CHO).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 17,3 (CH_3), 18,9 (CH_3), 29,3 (CHCH_3), 82,7 (CHCHO), 128,6 (2 CH arom.), 129,3 (CH arom.), 129,9 (2 CH arom.), 133,6 (C_{IV} arom.), 166,2 ($\text{C}=\text{O}$), 198,9 (CHO).

Coupure oxydante de l'ester (99) :

Une solution de l'ester 99 (640 mg, 1,23 mmol) et d'acide périodique (345 mg, 1,51 mmol, 1,2 éq.) dans un mélange TFA / eau (4,0 mL / 0,4 mL) est agitée pendant 7 h 30. Le liquide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 95/5). L'aldéhyde (R)-27 est isolé sous forme d'un liquide jaune (191 mg, 64 %), suivi par l'aldéhyde 104,²³⁶ obtenu sous forme d'un liquide jaune (161 mg, produit non pur).

(-)-Benzoic acid 1-formyl-hexyl ester 101



CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 10,6 min.

RMN ^1H : δ (ppm) 0,90 (s, 3H, CH_3), 1,26-1,35 (m, 4H, 2 CH_2), 1,52 (m, 2H, CH_2), 1,93 (m, 2H, CH_2CH), 5,22 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, CHCHO), 7,45 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 2H, H arom.), 7,61 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 1H, H arom.), 8,11 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, 2H, H arom.), 9,64 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 14,0 (CH_3), 22,4 (CH_2CH_3), 24,8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28,9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 31,5 (CH_2CH), 78,9 (CHCHO), 128,5 (2 CH arom.), 129,9 (3 CH arom.), 133,6 (C_{IV} arom.), 166,3 ($\text{C}=\text{O}$), 198,7 (CHO).

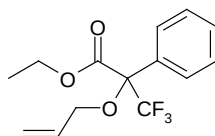
GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) $t_{\text{R}} = 6,3$ min, m/z 235,1 [$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$.

4.1 Préparation d'amino-éthers trifluorométhylés

4.1.1 Etude préliminaire en série racémique à partir du benzoyle formiate d'éthyle **105**

4.1.1.1 Préparation de l'alcool *rac*-29****

2-Allyloxy-3,3,3-Trifluoro-2-phenyl-propionic acid ethyl ester (*rac*-106**)**



A une solution de benzoyleformiate d'éthyle **105** (40,0 g, 213 mmol) dans du DMF (200 mL) sont ajoutés, à 0°C et sous argon, le trifluorométhyl(triméthyl)silane (42 mL, 284 mmol, 1,3 éq.) et le carbonate de potassium (3,25 g, 23,5 mmol, 0,11 éq.). Le mélange est agité 3 h à température ambiante (suivi CPG), puis le *t*-BuOK (33,7 g, 300 mmol, 1,4 éq.), le TBAI (8,64 g, 23,4 mmol, 0,11 éq.) et le bromure d'allyle (24,5 mL, 283 mmol, 1,3 éq.) sont ajoutés et la réaction est agitée pendant 1 h 30. La réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'éther *rac*-**106** est isolé sous forme d'un liquide orange (59,4 g, 97 %).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 7,7 min.

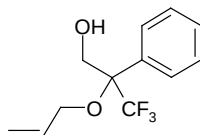
RMN ^{19}F : δ (ppm) -72,6 (s, 3F, CF_3).

RMN ^1H : δ (ppm) 1,33 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, 3H, CH_3), 4,12 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,33 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,38 (qd, $^2J_{\text{HH}} = 2,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 5,23 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{cis}}$), 5,39 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 5,98 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7,39-7,42 (m, 3H, H arom.), 7,55 (m, 2H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 14,0 (CH_3), 62,5 (CH_2), 68,8 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1,0$ Hz, OCH_2), 84,4 (q, $^2J_{\text{CF}} = 27,5$ Hz, C- CF_3), 117,2 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 123,4 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288,0$ Hz, CF_3), 127,3 (2 CH arom.), 128,5 (2 CH arom.), 129,7 (CH arom.), 132,6 (C_{IV} arom.), 133,7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 166,7 ($\text{C}=\text{O}$).

GC/MS (IC) (100°C à 200°C ; 10°C/min) $t_{\text{R}} = 7,9$ min, m/z 306,4 [$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3 + \text{NH}_4$] $^+$.

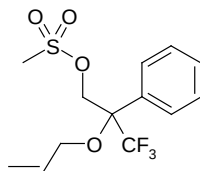
2-Allyloxy-3,3,3-trifluoro-2-phenyl-propan-1-ol (*rac*-29)



A une solution de l'éther ***rac*-106** (59,4 g, 206 mmol) dans du THF (250 mL) est ajouté, à -10°C et sous argon, l'hydruure d'aluminium lithium (77 mL, 308 mmol, 1,5 éq.). Après 2 h (suivi CPG), la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M et extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'alcool ***rac*-29** est isolé sous forme d'un liquide orange (49,4 g, 97 %). Pour la description, voir (***R***)-29.

4.1.1.2 Voie 1

Methanesulfonic acid 2-allyloxy-3,3,3-trifluoro-2-phenyl-propyl ester (*rac*-107)



A une solution de l'alcool ***rac*-29** (230 mg, 0,934 mmol) dans du DCM (3 mL) sont ajoutés, à -20°C et sous argon, la triéthylamine (0,26 mL, 1,85 mmol, 2,0 éq.) et le chlorure de méthanesulfonyle (0,08 mL, 1,0 mmol, 1,1 éq.). Le mélange est agité 3 h (suivi CPG), puis la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le liquide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/ Et_2O / Et_3N : 84/16/0,5).

Le mésylate **rac-107** est isolé sous forme d'un liquide jaune (274 mg, 90 %, pureté : 96%, d'après la RMN ^{19}F).

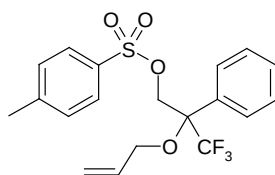
CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 10,6 min.

RMN ^{19}F : δ (ppm) -71,5 (s, 3F, CF_3).

RMN ^1H : δ (ppm) 3,03 (t, $^5J_{\text{HH}} = 2,5$ Hz, 3H, CH_3), 4,06 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 2H, OCH_2CH), 4,63 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,0$ Hz, 1H, S- OCH_aH_b), 4,69 (qd, $^2J_{\text{HH}} = 12,0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, 1H, S- OCH_aH_b), 5,25 (tdd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{cis}}$), 5,41 (tdd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 5,95 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7,43-7,49 (m, 5H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 38,0 (CH_3), 66,3 (OCH_2), 69,0 (OCH_2), 81,4 (q, $^2J_{\text{CF}} = 27,0$ Hz, C- CF_3), 117,3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 124,3 (q, $^1J_{\text{CF}} = 289,0$ Hz, CF_3), 127,3 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1,0$ Hz, 2 CH arom.), 129,0 (2 CH arom.), 129,8 (CH arom.), 131,7 (C_{IV} arom.), 133,2 ($\text{CH}=\text{CH}_2$).

Toluene-4-sulfonic acid 2-allyloxy-3,3,3-trifluoro-2-phenyl-propyl ester (**rac-108**)



A une solution de l'alcool **rac-29** (1,92 g, 7,80 mmol) dans du DCM (15 mL) sont ajoutés, à température ambiante et sous argon, le tert-butyrate de potassium (1,09 g, 9,19 mmol, 1,2 éq.) et le chlorure de *p*-toluènesulfonyle (2,16 g, 11,3 mmol, 1,5 éq.). Le mélange est agité 1 h à température ambiante (suivi CPG), puis la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/ Et_2O / Et_3N : 88/12/0,5). Le tosylate **rac-108** est isolé sous forme d'un solide blanc (2,09 g, 67 %) ; F 68-70°C.

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min ; 5 min à 250°C) : 15,9 min.

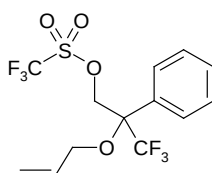
RMN ^{19}F : δ (ppm) -74,1 (s, 3F, CF_3).

RMN ^1H : δ (ppm) 2,47 (s, 3H, CH_3), 3,96 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, C- OCH_aH_b), 4,01 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, C- OCH_aH_b), 4,50 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11,5$ Hz, 1H, S- OCH_aH_b), 4,55 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11,5$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 1,0$ Hz, 1H, S- OCH_aH_b), 5,19 (tdd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{cis}}$), 5,32 (tdd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 5,88 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7,33-7,38 (m, 7H, H arom.), 7,75 (m, 2H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 21,7 (CH_3), 66,2 (OCH_2), 68,4 (OCH_2), 80,9 (q, $^2J_{\text{CF}} = 27,5$ Hz, C- CF_3), 116,9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 124,0 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288,0$ Hz, CF_3), 127,5 (d, $^4J_{\text{CF}} = 0,5$ Hz, 2 CH arom.), 128,1 (2 CH arom.), 128,8 (2 CH arom.), 129,6 (CH arom.), 130,1 (2 CH arom.), 131,7 (C_{IV} arom.), 132,1 (C_{IV} arom.), 133,4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 145,5 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (200°C à 250°C ; 10°C/min ; 5 min à 250°C) $t_{\text{R}} = 7,1$ min, m/z 418,2 [$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}+\text{NH}_4$] $^+$.

Trifluoro-methanesulfonic acid 2-allyloxy-3,3,3-trifluoro-2-phenyl-propyl ester (*rac*-109)



A une solution de l'alcool ***rac*-29** (171 mg, 0,69 mmol) dans du DCM (3 mL) sont ajoutés, à 0°C et sous argon, le tert-butylate de potassium (102 mg, 0,86 mmol, 1,2 éq.) et l'anhydride triflique (0,17 mL, 1,0 mmol, 1,5 éq.). Le mélange est ramené à température ambiante, du DCM est rajouté (3 mL) et le mélange agité 3 h à température ambiante (suivi CPG). Des quantités supplémentaires de *t*-BuOK (93 mg, 0,79 mmol, 1,1 éq.) et d'anhydride triflique (0,08 mL, 0,48 mmol, 0,69 éq.) sont ensuite ajoutées à 0°C et le mélange agité à température ambiante pendant 1 h. La réaction est alors hydrolysée par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/ Et_2O : 80/20). Le triflate ***rac*-109** est isolé sous forme d'une huile incolore (0,128 g, 49 %).

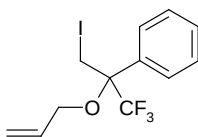
CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 6,9 min.

RMN ^{19}F : δ (ppm) -70,5 (s, 3F, S- CF_3), -74,9 (s, 3F, C- CF_3).

RMN ^1H : δ (ppm) 4,02 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, C- OCH_aH_b), 4,09 (qdd, $^2J_{\text{HH}} = 12,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, $^5J_{\text{HF}} = 1,5$ Hz, 1H, C- OCH_aH_b), 4,75 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11,5$ Hz, 1H, S- OCH_aH_b), 4,80 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11,5$ Hz, 1H, S- OCH_aH_b), 5,26 (tdd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{cis}}$), 5,41 (tdd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 5,94 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7,48 (sl, 5H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 66,6 (C- OCH_2), 74,7 (S- OCH_2), 81,2 (q, $^2J_{\text{CF}} = 27,5$ Hz, C- CF_3), 117,3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 123,6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 301,0$ Hz, S- CF_3), 124,2 (q, $^1J_{\text{CF}} = 289,5$ Hz, C- CF_3), 127,3 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1,0$ Hz, 2 CH arom.), 129,3 (2 CH arom.), 130,2 (CH arom.), 130,8 (C_{IV} arom.), 133,0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$).

(1-Allyloxy-2,2,2-trifluoro-1-iodomethyl-ethyl)-benzene (*rac*-110)



A une solution de l'alcool ***rac*-29** (180 mg, 0,73 mmol) dans du toluène (6 mL) sont ajoutés, à température ambiante et sous argon, la triphénylphosphine (424 mg, 1,62 mmol, 2,2 équ.), l'imidazole (223 mg, 3,28 mmol, 4,5 équ.) et l'iode (0,385 mg, 1,52 mmol, 2,1 équ.). Le mélange chauffé au reflux pendant 4 h (suivi CPG). Le mélange est ramené à température ambiante et la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO₄ et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O/Et₃N : 95/5/0,5). L'iodure ***rac*-110** est isolé sous forme d'un liquide incolore (0,109 g, 42 %).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 8,2 min.

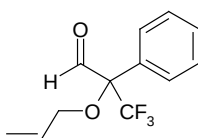
RMN ¹⁹F : δ (ppm) -72,3 (s, 3F, CF₃).

RMN ¹H : δ (ppm) 3,74 (dd, ²J_{HH} = 12,0 Hz, ⁴J_{HF} = 1,0 Hz, 1H, ICH_aH_b), 3,92 (d, ²J_{HH} = 12,0 Hz, 1H, ICH_aH_b), 4,17 (dd, ²J_{HH} = 12,0 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,23 (dd, ²J_{HH} = 12,0 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 5,27 (tdd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ⁴J_{HH} = 3,0 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,48 (tdd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ⁴J_{HH} = 3,5 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 6,02 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, CH=CH₂), 7,40-7,43 (m, 3H, H arom.), 7,53 (m, 2H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 4,9 (CH₂I), 65,6 (d, ⁴J_{CF} = 1,0 Hz, OCH₂), 79,9 (q, ²J_{CF} = 26,5 Hz, C-CF₃), 117,2 (CH=CH₂), 123,2 (q, ¹J_{CF} = 291,0 Hz, CF₃), 127,2 (d, ⁴J_{CF} = 0,5 Hz, 2 CH arom.), 128,5 (2 CH arom.), 129,2 (CH arom.), 135,2 (C_{IV} arom.), 133,5 (CH=CH₂).

4.1.1.3 Voie 2

2-Allyloxy-3,3,3-trifluoro-2-phenylpropanal (*rac*-27)



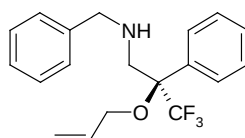
A une solution de chlorure d'oxalyle (9,9 mL, 115 mmol, 1,1 équ.) dans du THF (130 mL) est ajouté, à -78°C et sous argon, le DMSO (9,6 mL, 135 mmol, 1,3 équ.). Après 15 min d'agitation, une solution de l'alcool ***rac*-29** (25,7 g, 104 mmol) dans du THF (30 mL) est ajoutée. 30 min après, la triéthylamine est ajoutée (86 mL, 612 mmol, 5,9 équ.) et le mélange agité pendant 2 h. La réaction est hydrolysée par une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium et extraite trois fois par de

l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'aldéhyde **rac-27** est isolé sous forme d'un liquide orange (24,3 g, 95 %). Pour la description, voir **(R)-27**.

Procédure générale de préparation des amines ((R)-111-rac-112, (R)-114) :

A une solution de l'aldéhyde **27** (1 éq.) dans un mélange THF / acide acétique (3/1) est ajouté, à température ambiante et sous argon, l'amine (2,0-3,0 éq.) et le triacétoxyborohydrure de sodium (2,2-4,5 éq.) ou le borohydrure de sodium (2,3 éq.). Après conversion totale de l'aldéhyde de départ (suivi CPG), la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium et extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O/Et₃N).

(+)-(R)-Benzyl-(2-Allyloxy-3,3,3-trifluoro-2-phenyl-propyl)-amine (R)-111



Une solution de l'aldéhyde **(R)-27** (236 mg, 0,97 mmol), de benzylamine (0,21 mL, 1,9 mmol, 2,0 éq.) dans un mélange THF / acide acétique (3 mL / 1 mL) est agitée à température ambiante pendant 2 h. Le triacétoxyborohydrure de sodium (455 mg, 2,08 mmol, 2,2 éq.) est ajouté et le mélange agité pendant 4 h 30. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 98/2). L'amine **(R)-111** est isolée sous forme d'une huile incolore (229 mg, 71 %) ; $[\alpha]_D = +4,6$ (c 0,96 ; CHCl_3).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 13,2 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -73,1 (s, 3F, CF_3).

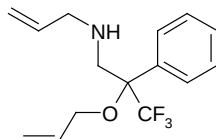
RMN ¹H : δ (ppm) 1,54 (sl, 1H, NH), 3,17 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 1,5$ Hz, 1H, $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{-C}$), 3,34 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, 1H, $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{-C}$), 3,77 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14,0$ Hz, 1H, $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3,83 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14,0$ Hz, 1H, $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 4,05 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,13 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 5,21 (tdd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{cis}}$), 5,38 (tdd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 5,98 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7,24-7,31 (m, 5H, H arom.), 7,36-7,39 (m, 3H, H arom.), 7,49 (m, 2H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 51,3 (NCH_2), 54,0 (NCH_2), 65,7 (OCH_2), 81,9 (q, $^2J_{\text{CF}} = 26,0$ Hz, C-CF_3), 116,5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 125,4 (q, $^1J_{\text{CF}} = 289,0$ Hz, CF_3), 127,2 (CH arom.), 127,4 (2 CH arom.), 128,2 (2 CH

arom.), 128,49 (2 CH arom.), 128,51 (2 CH arom.), 128,8 (CH arom.), 134,3 (CH=CH₂), 135,1 (C_{IV} arom.), 140,0 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) t_R = 8,7 min, m/z 336,3 [C₁₉H₂₀F₃NO+H]⁺.

Allyl-(2-Allyloxy-3,3,3-trifluoro-2-phenyl-propyl)-amine (*rac*-112)



Une solution de l'aldéhyde ***rac*-27** (1,98 g, 8,11 mmol), d'allylamine (1,2 mL, 16 mmol, 2,0 éq.) et de triacétoxyborohydrure de sodium (3,85 g, 17,6 mmol, 2,2 éq.) dans un mélange THF / acide acétique (9 mL / 3 mL) est agitée à température ambiante pendant 3 h 30. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O/Et₃N : 95/5/0,5). L'amine ***rac*-112** est isolée sous forme d'un liquide jaune (1,55 g, 67 %).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 8,3 min.

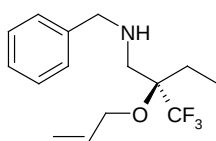
RMN ¹⁹F : δ (ppm) -73,0 (s, 3F, CF₃).

RMN ¹H : δ (ppm) 1,30 (sl, 1H, NH), 3,18 (dd, ² J_{HH} = 13,0 Hz, ⁴ J_{HF} = 1,0 Hz, 1H, NCH_aH_b-C-CF₃), 3,25 (d, ³ J_{HH} = 6,0 Hz, 2H, NCH_{2all}), 3,35 (d, ² J_{HH} = 13,0 Hz, 1H, NCH_aH_b-C-CF₃), 4,09 (dd, ² J_{HH} = 12,5 Hz, ³ J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,16 (dd, ² J_{HH} = 12,5 Hz, ³ J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, OCH_aH_b), 5,09 (d, ³ J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, N-CH₂-CH=CH_{cis}), 5,15 (d, ³ J_{HH} = 17,0 Hz, 1H, N-CH₂-CH=CH_{trans}), 5,21 (dd, ² J_{HH} = 1,5 Hz, ³ J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, O-CH₂-CH=CH_{cis}), 5,39 (dd, ³ J_{HH} = 17,0 Hz, 1H, O-CH₂-CH=CH_{trans}), 5,82 (tdd, ³ J_{HH} = 17,0 Hz, ³ J_{HH} = 10,5 Hz, ³ J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, N-CH₂-CH=CH₂), 5,99 (tdd, ³ J_{HH} = 17,0 Hz, ³ J_{HH} = 10,5 Hz, ³ J_{HH} = 5,0 Hz, 1H, O-CH₂-CH=CH₂), 7,38-7,43 (m, 3H, H arom.), 7,53 (m, 2H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 51,5 (NCH₂), 52,6 (NCH₂), 65,8 (OCH₂), 81,9 (q, ² J_{CF} = 26,0 Hz, C-CF₃), 116,4 (CH=CH₂), 116,5 (CH=CH₂), 125,4 (q, ¹ J_{CF} = 289,0 Hz, CF₃), 127,3 (2 CH arom.), 128,6 (2 CH arom.), 128,8 (CH arom.), 135,2 (C_{IV} arom.), 134,3 (CH=CH₂), 136,7 (CH=CH₂).

GC/MS (IC) (100°C à 200°C ; 10°C/min) t_R = 8,6 min, m/z 286,3 [C₁₅H₁₈F₃NO+H]⁺.

(-)-(R)-(2-Allyloxy-2-trifluoromethyl-butyl)-benzyl-amine (*R*)-114



Une solution de l'aldéhyde **(R)-57** (7,24 g, ~25 mmol, pureté : 68%), de benzylamine (8,1 mL, 74 mmol, ~3,0 éq.) dans un mélange THF / acide acétique (27 mL / 9 mL) est agitée à température ambiante pendant 30 min. Le triacétoxyborohydrure de sodium (17,2 g, 77 mmol, ~3,1 éq.) est ajouté et le mélange agité pendant 3 h. Une quantité supplémentaire de triacétoxyborohydrure de sodium (7,9 g, 35 mmol, 1,4 éq.) est ensuite ajoutée et le mélange agité pendant 2 h. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O/Et₃N : 95/5/0,5). L'amine **(R)-114** est isolée sous forme d'un liquide jaune (4,44 g, 57 %, pureté : 93%, d'après la RMN ¹⁹F).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 9,1 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -73,8 (s, 3F, CF₃).

RMN ¹H : δ (ppm) 0,94 (td, ³J_{HH} = 7,5 Hz, ⁵J_{HF} = 1,0 Hz, 3H, CH₃), 1,50 (sl, 1H, NH), 1,92 (q, ³J_{HH} = 7,5 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2,85 (d, ⁴J_{HF} = 1,0 Hz, 2H, NCH₂-C-O), 3,81 (s, 2H, CH₂Ph), 4,03 (dd, ²J_{HH} = 13,0 Hz, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,10 (dd, ²J_{HH} = 13,0 Hz, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, OCH_aH_b), 5,15 (tdd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ⁴J_{HH} = 3,0 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,29 (tdd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ⁴J_{HH} = 3,5 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,89 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, CH=CH₂), 7,32-7,34 (m, 5H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 7,4 (CH₃), 22,6 (CH₂CH₃), 49,3 (NCH₂-C), 54,3 (CH₂Ph), 64,8 (OCH₂), 79,9 (q, ²J_{CF} = 24,5 Hz, C-CF₃), 116,4 (CH=CH₂), 126,6 (q, ¹J_{CF} = 290,5 Hz, CF₃), 127,1 (CH arom.), 128,1 (2 CH arom.), 128,4 (2 CH arom.), 134,6 (CH=CH₂), 140,3 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (100°C à 200°C ; 10°C/min) *t*_R = 9,5 min, *m/z* 288,3 [C₁₅H₂₀F₃NO+H]⁺.

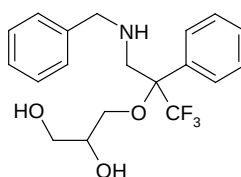
4.2 Synthèse de 2-alkyl(aryl)-2-trifluorométhyl-morpholines

4.2.2 Etude préliminaire en série racémique

4.2.2.1 Essais de préparation de 2-phényl-2-trifluorométhyl-morpholines non substituées

4.2.2.1.1 Voie 1

3-[1-(Benzylamino-méthyl)-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-ethoxy]-propane-1,2-diol (*rac*-115)



A une solution de l'oléfine ***rac*-111** (169 mg, 0,50 mmol) dans du DCM (3 mL) sont ajoutés, à température ambiante et sous argon, le *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine (0,31 mL, 1,50 mmol, 3,0

éq.) et le tétraoxyde d'osmium (0,32 mL, 0,03 mmol, 0,05 éq.). Le mélange est agité 5 h, puis la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 52/48) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt : 80/20, puis AcOEt 100%). Le produit **rac-115** est isolé sous forme d'une huile jaune (171 mg, 92 %) – diastéréoisomères non séparés –.

RMN ^{19}F : δ (ppm) -75,8 (s, 3F, CF_3 , diastéréoisomère minoritaire), -76,1 (s, 3F, CF_3 , diastéréoisomère majoritaire).

RMN ^1H : δ (ppm) 2,90-4,00 (sl, 3H, NH et 2 OH), 3,24 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, 1H, NCH_aCH_b), 3,49 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, 1H, NCH_aCH_b), 3,68-3,93 (m, 7H, 3 CH_2 et CHOH), 7,21-7,50 (m, 10H, H arom.).

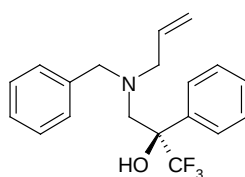
RMN ^{13}C : δ (ppm) 46,7 et 47,0 ($\text{NCH}_2\text{-C-O}$), 53,40 et 53,44 (NCH_2Ph), 63,3 et 63,4 (OCH_2), 66,0 et 66,5 (OCH_2), 70,8 et 71,1 (HOCH), 79,98 et 80,01 (q, $^2J_{\text{CF}} = 26,0$ Hz, C-CF_3), 124,9 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288,0$ Hz, CF_3), 127,1 et 127,2 (CH arom.), 128,4 (2 CH arom.), 128,6 (2 CH arom.), 128,65 (2 CH arom.), 128,69 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1,5$ Hz, 2 CH arom.), 129,1 et 129,2 (CH arom.), 134,38 et 134,41 (C_{IV} arom.), 137,95 et 137,98 (C_{IV} arom.).

4.2.2.1.2 Voie 2

(-)-(R)-3-Benzylamino-1,1,1-trifluoro-2-phenyl-propan-2-ol (R)-118

A une solution de l'éther **(R)-111** (5,10 g, 17 mmol) dans l'éthanol (15 mL) sont ajoutés, à température ambiante et sous argon, le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (846 mg, 0,73 mmol, 0,05 éq.) et le carbonate de potassium (6,12 g, 44,3 mmol, 3,0 éq.). Le mélange est chauffé au reflux pendant 5 h (suivi CPG), puis ramené à température ambiante, et filtré sur Célite (Et_2O). La phase organique est ensuite lavée deux fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur MgSO_4 et filtrée. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le liquide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/ Et_2O / Et_3N : 85/15/0,5). L'amino-alcool **(R)-119** est isolé sous forme d'un liquide incolore (1,55 g, 31 %), suivi par l'amino-alcool **(R)-118**, isolé sous forme d'un liquide jaune (2,62 g, 60 %) ; $[\alpha]_{\text{D}} = -11,9$ (c 0,99 ; CHCl_3) (litt. Composé S : +65,6 (c 0,52, CHCl_3)).¹¹⁴

(-)-(R)-3-(Allyl-benzyl-amino)-1,1,1-trifluoro-2-phenyl-propan-2-ol (R)-144.



$[\alpha]_D = -42,9$ (c 1,01 ; CHCl_3)

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 13,1 min.

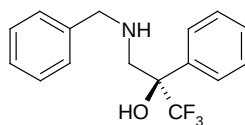
RMN ^{19}F : δ (ppm) -79,2 (s, 3F, CF_3).

RMN ^1H : δ (ppm) 2,94 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 14,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 1H, $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{CH}=\text{CH}_2$), 3,07 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 14,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 1H, $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{CH}=\text{CH}_2$), 3,14 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,5$ Hz, 1H, NCH_aH_b), 3,40 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,5$ Hz, 1H, NCH_aH_b), 3,49 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,5$ Hz, 1H, NCH_aH_b), 3,57 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,5$ Hz, 1H, NCH_aH_b), 5,06 (d, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 5,19 (d, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{cis}}$), 5,72 (sl, 1H, OH), 5,78 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7,18-7,21 (m, 2H, H arom.), 7,30-7,41 (m, 6H, H arom.), 7,64 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, 2H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 56,6 (NCH_2), 57,1 (NCH_2), 58,8 (NCH_2), 72,7 (q, $^2J_{\text{CF}} = 28,0$ Hz, $\text{C}-\text{CF}_3$), 119,7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 124,8 (q, $^1J_{\text{CF}} = 285,0$ Hz, CF_3), 126,3 (CH arom.), 127,7 (CH arom.), 128,40 (2 CH arom.), 128,44 (2 CH arom.), 128,7 (2 CH arom.), 129,2 (2 CH arom.), 133,2 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 137,5 (C_{IV} arom.), 139,4 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) $t_R = 8,9$ min, m/z 336,3 [$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}+\text{H}$] $^+$.

(-)-(R)-3-Benzylamino-1,1,1-trifluoro-2-phenyl-propan-2-ol (R)-118



CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 12,3 min.

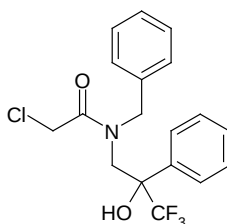
RMN ^{19}F : δ (ppm) -78,8 (s, 3F, CF_3).

RMN ^1H : δ (ppm) 1,56 (sl, 1H, NH), 3,01 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, 1H, $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{C}$), 3,47 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, 1H, $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{C}$), 3,78 (s, 2H, CH_2Ph), 5,40 (sl, 1H, OH), 7,23-7,38 (m, 8H, H arom.), 7,57 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz, 2H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 52,6 (NCH_2), 54,0 (NCH_2), 73,9 (q, $^2J_{\text{CF}} = 28,0$ Hz, $\text{C}-\text{CF}_3$), 125,7 (q, $^1J_{\text{CF}} = 285,0$ Hz, CF_3), 127,6 (CH arom.), 128,1 (2 CH arom.), 128,4 (4 CH arom.), 128,7 (CH arom.), 128,8 (2 CH arom.), 137,7 (C_{IV} arom.), 139,1 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) $t_R = 8,0$ min, m/z 296,3 [$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}+\text{H}$] $^+$.

N-Benzyl-2-chloro-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-phenyl-propyl)-acetamide (rac-117)



A une solution de l'amino-alcool **rac-118** (126 mg, 0,43 mmol) dans un mélange DCM / solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 10% (2/1 ; 2 mL / 1 mL) est ajouté, à température ambiante, le chlorure de chloroacétyle (0,04 mL, 0,50 mmol, 1,2 éq.). Le mélange est agité pendant 2 jours (suivi RMN ^{19}F). La réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extraite trois fois par du DCM. Les phases organiques sont ensuite lavées deux fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/ Et_2O / Et_3N : 85/15/0,5). L'alcool **rac-117** est isolé sous forme d'un solide blanc (98 mg, 62 %) ; F 82-85°C.

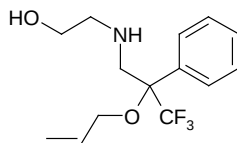
RMN ^{19}F : δ (ppm) -79,2 (s, 3F, CF_3).

RMN ^1H : δ (ppm) 1,64 (sl, 1H, OH), 3,84 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, 1H, CH_aH_b), 3,96 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, 1H, CH_aH_b), 4,20 (d, $^2J_{\text{HH}} = 16,5$ Hz, 1H, CH_aH_b), 4,26 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14,0$ Hz, 1H, CH_aH_b), 4,44 (d, $^2J_{\text{HH}} = 16,5$ Hz, 1H, CH_aH_b), 4,97 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14,0$ Hz, 1H, CH_aH_b), 7,15 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 2H, H arom.), 7,21-7,38 (m, 8H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 45,6 (CH_2), 49,7 (CH_2), 63,9 (CH_2), 77,3 (q, $^2J_{\text{CF}} = 29,0$ Hz, C- CF_3), 123,6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 284,5$ Hz, CF_3), 127,7 (2 CH arom.), 128,3 (CH arom.), 128,90 (2 CH arom.), 128,94 (2 CH arom.), 129,1 (2 CH arom.), 129,8 (CH arom.), 130,6 (C_{IV} arom.), 135,1 (C_{IV} arom.), 165,6 (C=O).

4.2.2.1.3 Voie 3

2-(2-Allyloxy-3,3,3-trifluoro-2-phenyl-propylamino)-ethanol (**rac-120**)



A une solution de l'aldéhyde **rac-27** (1,99 g, 8,15 mmol) dans un mélange THF / acide acétique (6,6 mL / 2,2 mL) est ajoutée, à température ambiante et sous argon, de l'éthanolamine (0,98 mL, 16,2 mmol, 2,0 éq.). Le mélange est agité pendant 1 h 15 (suivi CPG). Du borohydrure de sodium (718 mg, 18,4 mmol, 2,3 éq.) est ajouté et le mélange agité pendant 2 h 30. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/ AcOEt / Et_3N : 60/40/0,5). L'amino-alcool **rac-120** est isolé sous forme d'une huile jaune (1,05 g, 44 %).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 10,0 min.

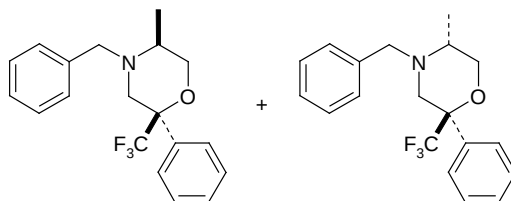
RMN ^{19}F : δ (ppm) -71,9 (s, 3F, CF_3).

RMN ^1H : δ (ppm) 1,97 (sl, 2H, OH et NH), 2,76 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 2H, NCH_2CH_2), 3,18 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1,0$ Hz, 1H, $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{-C}$), 3,35 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, 1H, $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{-C}$), 3,53 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 2H, HOCH_2), 4,09 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 2H, OCH_2), 5,23 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 1,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{cis}}$), 5,38 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 5,98 (tdd, $^3J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7,39-7,43 (m, 3H, H arom.), 7,51 (m, 2H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 51,3 (NCH_2), 52,5 (NCH_2), 60,6 (HOCH_2), 65,9 (OCH_2), 82,2 (q, $^2J_{\text{CF}} = 26,0$ Hz, C-CF_3), 116,7 (CH=CH_2), 125,4 (q, $^1J_{\text{CF}} = 289,5$ Hz, CF_3), 127,1 (2 CH arom.), 128,6 (2 CH arom.), 128,9 (CH arom.), 134,1 (CH=CH_2), 134,9 (C_{IV} arom.).

4.2.2.2 Préparation de la 5-méthyl-2-phényl-2-trifluorométhyl-morpholine **rac-123**

4-Benzyl-5-methyl-2-phenyl-2-trifluoromethyl-morpholine (**rac-123**)



A une solution de l'amino-éther **rac-111** (163 mg, 0,49 mmol) dans du THF (2 mL) est ajouté, à température ambiante et sous argon, le chlorure mercurique (131 mg, 0,48 mmol, 1,0 éq.). Le mélange est agité pendant 5 h 30 (suivi CPG). Une quantité supplémentaire de chlorure mercurique (185 mg, 0,68 mmol, 1,4 éq.) est ensuite ajoutée et le mélange agité pendant 1 h. La réaction est hydrolysée par une solution de borohydrure de sodium (53 mg, 1,35 mmol, 2,8 éq.) dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2,5 M. Le mélange est agité pendant 30 min, puis filtré sur Célite. La Célite est lavée à l'éther, les deux phases séparées, et la phase organique extraite deux fois à l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées deux fois par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1M, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 71/29) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 97/3). La morpholine **rac-123** est isolée sous forme d'une huile incolore (83 mg, 51 %) – diastéréoisomères non séparés –.

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 12,3 min.

RMN ^{19}F : δ (ppm) -79,1 (s, 3F, CF_3 , diastéréoisomère minoritaire), -80,2 (s, 3F, CF_3 , diastéréoisomère majoritaire).

RMN ^1H : δ (ppm) 0,96 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, 3H, CH_3 , diastéréoisomère majoritaire), 1,23 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ Hz, 3H, CH_3 , diastéréoisomère minoritaire), 2,55 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,0$ Hz, 1H, CH_aH_b , diastéréoisomère majoritaire), 2,62 (m, 1H, CH, diastéréoisomère majoritaire), 2,77 (m, 1H, CH, diastéréoisomère minoritaire), 2,99 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, 1H, CH_aH_b , diastéréoisomère majoritaire), 3,01 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,5$ Hz, 1H, CH_aH_b , diastéréoisomère minoritaire), 3,17 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,5$ Hz, 1H, CH_aH_b , diastéréoisomère minoritaire), 3,34 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11,0$ Hz, 1H, CH_aH_b , diastéréoisomère majoritaire), 3,39 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11,0$ Hz, 1H, CH_aH_b , diastéréoisomère majoritaire), 3,56 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,5$ Hz, 1H, CH_aH_b , diastéréoisomère minoritaire), 3,63 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,5$ Hz, 1H, CH_aH_b , diastéréoisomère minoritaire), 3,65 (m, 1H, CH_aH_b , diastéréoisomère minoritaire), 3,69 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3,5$ Hz, 1H, CH_aH_b , diastéréoisomère

majoritaire), 3,87 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3,5$ Hz, 1H, CH_aH_b , diastéréoisomère minoritaire), 4,18 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, 1H, CH_aH_b , diastéréoisomère majoritaire), 7,18-7,38 (m, 10H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 8,8 (CH_3 , diastéréoisomère minoritaire), 15,0 (CH_3 , diastéréoisomère majoritaire), 45,4 ($\text{NCH}_2\text{-C-O}$, diastéréoisomère minoritaire), 51,4 (d, $^3J_{\text{CF}} = 1,0$ Hz, $\text{NCH}_2\text{-C-O}$, diastéréoisomère majoritaire), 52,7 (CH, diastéréoisomère minoritaire), 56,1 (CH, diastéréoisomère majoritaire), 57,8 (CH_2Ph , diastéréoisomère majoritaire), 59,2 (CH_2Ph , diastéréoisomère minoritaire), 67,7 (CH_2O , diastéréoisomère minoritaire), 68,1 (CH_2O , diastéréoisomère majoritaire), 78,8 (q, $^2J_{\text{CF}} = 27,5$ Hz, C- CF_3), 124,1 (q, $^1J_{\text{CF}} = 284,0$ Hz, CF_3 , diastéréoisomère majoritaire), 124,5 (q, $^1J_{\text{CF}} = 284,5$ Hz, CF_3 , diastéréoisomère minoritaire), 127,5 (CH arom., diastéréoisomère minoritaire), 127,6 (CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 128,2 (2 CH arom.), 128,3 (2 CH arom.), 128,4 (2 CH arom., diastéréoisomère minoritaire), 128,7 (CH arom.), 128,8 (2 CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 129,3 (2 CH arom., diastéréoisomère minoritaire), 129,6 (2 CH arom., diastéréoisomère majoritaire), 133,5 (C_{IV} arom., diastéréoisomère majoritaire), 134,2 (C_{IV} arom., diastéréoisomère minoritaire), 138,1 (C_{IV} arom.).

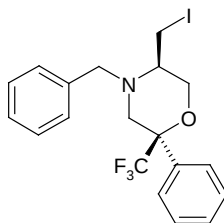
GC/MS (IC) (200°C à 250°C ; 10°C/min ; 3 min à 250°C) diastéréoisomère majoritaire : $t_{\text{R}} = 4,7$ min, m/z 336,4 [$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}+\text{H}$] $^+$; diastéréoisomère minoritaire : $t_{\text{R}} = 4,9$ min, m/z 336,3 [$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}+\text{H}$] $^+$.

4.2.3 Application aux amino-éthers énantiopurs (**R**)-111 et (**R**)-114

4-Benzyl-5-iodomethyl-2-phenyl-2-trifluoromethyl-morpholine 124

A une solution de l'amino-éther (**R**)-111 (2,46 g, 7,12 mmol) dans du chloroforme (8 mL) est ajouté, à température ambiante, à l'abri de la lumière et sous argon, le *N*-iodosuccinimide (3,31 g, 14,7 mmol, 2,1 éq.). Le mélange est agité pendant 1 h 30 (suivi CPG), puis la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium et extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 52/48) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/ Et_2O : 99/1). Le diastéréoisomère majoritaire (**2R,5R**)-124 est isolé sous forme d'une huile brune (1,08 g, 33 %), suivi par le diastéréoisomère minoritaire (**2R,5S**)-124, isolé sous forme d'un solide brun (746 mg, 23 %). Pour l'analyse par diffraction des rayons X, un échantillon de (**2R,5S**)-124 a été recristallisé dans un mélange EP/ Et_2O .

(+)-(2R,5R)-4-Benzyl-5-iodomethyl-2-phenyl-2-trifluoromethyl-morpholine (2R,5R)-124



$[\alpha]_D = +9,6$ (c 0,97 ; CHCl_3)

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min ; 5 min à 250°C) : 17,1 min.

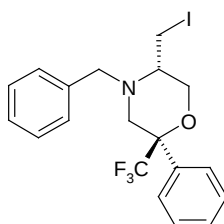
RMN ^{19}F : δ (ppm) -79,9 (s, 3F, CF_3).

RMN ^1H : δ (ppm) 3,06 (m, 1H, CH), 3,21 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-C-CF}_3$), 3,28 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-C-CF}_3$), 3,61 (d, $^2J_{\text{HH}} = 9,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{I}$), 3,76 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3,86 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3,88 (d, $^2J_{\text{HH}} = 9,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{I}$), 3,95 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11,5$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,28 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11,5$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 7,32-7,39 (m, 4H, H arom.), 7,44-7,49 (m, 6H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 1,0 (CH_2I), 44,2 ($\text{CH}_2\text{-C-CF}_3$), 59,4 (CH_2Ph), 60,0 (CH), 63,4 (OCH_2), 78,1 (q, $^2J_{\text{CF}} = 28,0$ Hz, C-CF_3), 124,1 (q, $^1J_{\text{CF}} = 284,5$ Hz, CF_3), 127,9 (CH arom.), 128,3 (2 CH arom.), 128,44 (2 CH arom.), 128,44 (2 CH arom.), 128,9 (CH arom.), 129,3 (2 CH arom.), 133,0 (C_{IV} arom.), 137,1 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (200°C à 300°C ; 10°C/min) $t_R = 7,7$ min, m/z 462,2 [$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{INO}+\text{H}$] $^+$.

(+)-(2R,5S)-4-Benzyl-5-iodomethyl-2-phenyl-2-trifluoromethyl-morpholine (2R,5S)-124



F 113-116°C

$[\alpha]_D = +18,1$ (c 1,03 ; CHCl_3)

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min ; 5 min à 250°C) : 16,8 min.

RMN ^{19}F : δ (ppm) -79,8 (s, 3F, CF_3).

RMN ^1H : δ (ppm) 2,30 (m, 1H, CH), 2,72 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-C-CF}_3$), 3,02 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3,12 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{I}$), 3,19 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{I}$), 3,38 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-C-CF}_3$), 3,63 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10,5$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 3,92 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3,5$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,12 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 7,20 (m, 2H, H arom.), 7,37 (sl, 8H, H arom.).

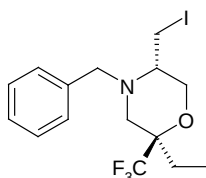
RMN ^{13}C : δ (ppm) 4,6 (CH_2I), 50,4 ($\text{CH}_2\text{-C-CF}_3$), 57,8 (CH_2Ph), 58,5 (CH), 67,0 (OCH_2), 78,8 (q, $^2J_{\text{CF}} = 28,0$ Hz, C-CF_3), 124,0 (q, $^1J_{\text{CF}} = 284,5$ Hz, CF_3), 128,0 (CH arom.), 128,2 (2 CH arom.), 128,5 (2 CH arom.), 128,6 (2 CH arom.), 128,9 (CH arom.), 129,6 (2 CH arom.), 133,1 ($\text{C}_{\text{IV arom.}}$), 137,0 ($\text{C}_{\text{IV arom.}}$).

GC/MS (IC) (200°C à 300°C ; 10°C/min) $t_{\text{R}} = 7,5$ min, m/z 462,1 [$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{INO}+\text{H}$] $^+$.

4-Benzyl-5-iodomethyl-2-ethyl-2-trifluoromethyl-morpholine 128

A une solution de l'amino-éther (**R**)-114 (2,40 g, 7,7 mmol) dans du chloroforme (8 mL) est ajouté, à température ambiante, à l'abri de la lumière et sous argon, le *N*-iodosuccinimide (3,50 g, 15,6 mmol, 2,0 éq.). Le mélange est agité pendant 4 h (suivi CPG), puis la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium et extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue (mélange de deux diastéréoisomères 60/40) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/ Et_2O : 99/1). Le diastéréoisomère minoritaire (**2R,5S**)-128 est isolé sous forme d'une huile rouge-brun (530 mg, 17 %), suivi par le diastéréoisomère majoritaire (**2R,5R**)-128, isolé sous forme d'une huile orange (750 mg, 23 %).

(+)-(2R,5S)-4-Benzyl-5-iodomethyl-2-ethyl-2-trifluoromethyl-morpholine (2R,5S)-128



CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 13,2 min.

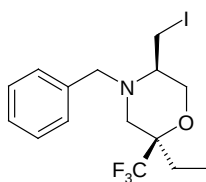
$[\alpha]_{\text{D}} = +4,0$ (c 0,99 ; CHCl_3)

RMN ^{19}F : δ (ppm) -78,37 (s, 3F, CF_3).

RMN ^1H : δ (ppm) 0,92 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, $^5J_{\text{HF}} = 1,0$ Hz, 3H, CH_3), 1,75 (qd, $^2J_{\text{HH}} = 15,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 2,17 (qdd, $^2J_{\text{HH}} = 15,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 1,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 2,24 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-C-CF}_3$), 2,82 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-C-CF}_3$), 2,85 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 10,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3,0$ Hz, 1H, CH), 3,41 (dt, $^2J_{\text{HH}} = 10,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{I}$), 3,56 (t, $^2J_{\text{HH}} = 10,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{I}$), 3,65 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3,73 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3,89 (m, 1H, OCH_aH_b), 4,09 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2,5$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 7,30-7,35 (m, 5H, H arom.).

RMN ^{13}C (500 MHz) : δ (ppm) 1,1 (CH_2I), 7,2 (CH_3), 22,3 (CH_2CH_3), 46,8 ($\text{CH}_2\text{-C-CF}_3$), 58,97 (CH_2Ph), 58,99 (CH), 63,7 (OCH_2), 75,8 (q, $^2J_{\text{CF}} = 27,0$ Hz, C-CF_3), 125,6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 286,0$ Hz, CF_3), 127,7 (CH arom.), 128,6 (2 CH arom.), 128,7 (2 CH arom.), 137,5 ($\text{C}_{\text{IV arom.}}$).

(-)-(2R,5R)-4-Benzyl-5-iodomethyl-2-ethyl-2-trifluoromethyl-morpholine (2R,5R)-128



CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 13,1 min.

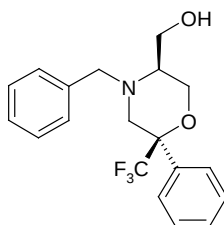
$[\alpha]_D = -45,8$ (c 0,99 ; CHCl₃)

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -78,35 (s, 3F, CF₃).

RMN ¹H : δ (ppm) 0,86 (td, ³J_{HH} = 7,5 Hz, ⁵J_{HF} = 1,5 Hz, 3H, CH₃), 1,79 (qdd, ²J_{HH} = 15,0 Hz, ³J_{HH} = 7,5 Hz, ⁴J_{HF} = 1,0 Hz, 1H, CH_aH_bCH₃), 2,16 (m, 2H, CH et CH_aH_bCH₃), 2,42 (d, ²J_{HH} = 12,0 Hz, 1H, CH_aH_b-C-CF₃), 2,58 (d, ²J_{HH} = 12,0 Hz, 1H, CH_aH_b-C-CF₃), 3,09 (d, ²J_{HH} = 13,0 Hz, 1H, CH_aH_bPh), 3,24 (dd, ²J_{HH} = 11,0 Hz, ³J_{HH} = 2,0 Hz, 1H, CH_aH_bI), 3,41 (d, ²J_{HH} = 11,0 Hz, ³J_{HH} = 6,5 Hz, 1H, CH_aH_bI), 3,84 (m, 2H, OCH₂), 4,07 (d, ²J_{HH} = 13,0 Hz, 1H, CH_aH_bPh), 7,28-7,40 (m, 5H, H arom.).

RMN ¹³C (500 MHz) : δ (ppm) 5,7 (CH₂I), 7,1 (CH₃), 22,7 (CH₂CH₃), 49,9 (CH₂-C-CF₃), 57,6 (CH), 57,7 (CH₂Ph), 65,8 (OCH₂), 76,8 (q, ²J_{CF} = 27,0 Hz, C-CF₃), 125,5 (q, ¹J_{CF} = 286,0 Hz, CF₃), 127,6 (CH arom.), 128,5 (2 CH arom.), 128,9 (2 CH arom.), 137,2 (C_{IV} arom.).

(+)-(2R,5S)-4-Benzyl-5-hydroxymethyl-2-phenyl-2-trifluoromethyl-morpholine (2R,5S)-125



A une solution de l'iodométhylmorpholine **(2R,5R)-124** (955 mg, 2,07 mmol) dans un mélange THF / eau (10/1 ; 5 mL / 0,5 mL) sont ajoutés, à température ambiante, à l'abri de la lumière et sous argon, la 2,6-lutidine (0,40 mL, 3,3 mmol, 1,6 éq.) et le triflate d'argent (606 mg, 2,36 mmol, 1,1 éq.). Le mélange est agité pendant 3 h (suivi CPG), puis la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M et le mélange filtré sur Célite. La phase aqueuse est extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, séchées sur MgSO₄ et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O : 75/25). L'hydroxyméthyl-morpholine **(2R,5S)-125** est isolée sous forme d'une huile jaune (558 mg, 77 %) ; $[\alpha]_D = +87,5$ (c 0,97 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min ; 5 min à 250°C) : 15,7 min.

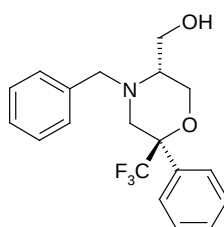
RMN ¹⁹F : δ (ppm) -79,2 (s, 3F, CF₃).

RMN ^1H : δ (ppm) 2,22 (sl, 1H, OH), 2,68 (m, 1H, CH), 3,13 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-C-CF}_3$), 3,37 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-C-CF}_3$), 3,69 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3,77 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3,90 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3,5$ Hz, 1H, HOCH_aH_b), 3,97-4,04 (m, 2H, $\text{C-OCH}_a\text{H}_b$ et $\text{C-OCH}_a\text{H}_b$), 4,07 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ Hz, 1H, HOCH_aH_b), 7,23 (m, 2H, H arom.), 7,31-7,39 (m, 8H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 46,3 ($\text{CH}_2\text{-C-CF}_3$), 57,2 (HOCH_2), 58,5 (CH), 59,4 (CH_2Ph), 62,3 (OCH_2), 77,6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 27,5$ Hz, C-CF_3), 124,4 (q, $^1J_{\text{CF}} = 285,0$ Hz, CF_3), 127,6 (CH arom.), 128,1 (2 CH arom.), 128,2 (2 CH arom.), 128,3 (2 CH arom.), 128,8 (CH arom.), 129,0 (2 CH arom.), 133,9 (C_{IV} arom.), 137,9 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (200°C à 300°C ; 10°C/min) $t_{\text{R}} = 6,6$ min, m/z 352,6 [$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_2 + \text{H}$] $^+$.

(+)-(2R,5R)-4-Benzyl-5-hydroxymethyl-2-phenyl-2-trifluoromethyl-morpholine (2R,5R)-125



A une solution de l'iodométhylmorpholine (**(2R,5S)-124**) (81 mg, 0,18 mmol) dans du méthanol (5 mL) est ajouté, à température ambiante et sous argon, le formiate d'ammonium (58 mg, 0,88 mmol, 5,0 éq.). Le mélange est chauffé au reflux pendant 7 h (suivi CPG), puis la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium et la phase aqueuse est extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/ Et_2O : 75/25). L'hydroxyméthyl-morpholine (**(2R,5R)-125**) est isolée sous forme d'un solide brun (48 mg, 74 %, pureté : 96%, d'après la RMN ^{19}F) ; F 77-80°C ; $[\alpha]_{\text{D}} = +71,5$ (c 0,81 ; CHCl_3).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min ; 5 min à 250°C) : 15,2 min.

RMN ^{19}F : δ (ppm) -80,2 (s, 3F, CF_3).

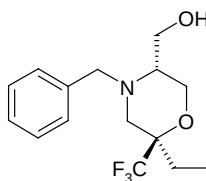
RMN ^1H : δ (ppm) 1,91 (sl, 1H, OH), 2,59 (m, 1H, CH), 2,61 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-C-CF}_3$), 3,04 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3,28 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12,0$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 2,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-C-CF}_3$), 3,37 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,0$ Hz, 1H, HOCH_aH_b), 3,65 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11,5$ Hz, 1H, COCH_aH_b), 3,76 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9,5$ Hz, 1H, COCH_aH_b), 3,76 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11,5$ Hz, 1H, HOCH_aH_b), 4,14 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 7,14 (m, 2H, H arom.), 7,21 (m, 2H, H arom.), 7,25-7,32 (m, 6H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 50,4 (q, $^3J_{\text{CF}} = 1,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-C-CF}_3$), 58,2 (CH_2Ph), 59,4 (HOCH_2), 60,8 (CH), 63,7 (COCH_2), 78,5 (q, $^2J_{\text{CF}} = 28,0$ Hz, C-CF_3), 124,0 (q, $^1J_{\text{CF}} = 284,0$ Hz, CF_3), 128,0 (CH arom.), 128,4 (2

CH arom.), 128,65 (2 CH arom.), 128,68 (2 CH arom.), 129,0 (CH arom.), 129,3 (2 CH arom.), 132,8 (C_{IV} arom.), 137,0 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (200°C à 300°C ; 10°C/min) t_R = 6,3 min, m/z 352,6 [C₁₉H₂₀F₃NO₂+H]⁺.

(-)-(2R,5S)-4-Benzyl-5-hydroxymethyl-2-ethyl-2-trifluoromethyl-morpholine (2R,5S)-129



A une solution de l'iodométhylmorpholine (**(2R,5R)-128**) (640 mg, 1,55 mmol) dans du méthanol (5 mL) est ajouté, à température ambiante et sous argon, le formiate d'ammonium (502 mg, 7,72 mmol, 5,0 éq.). Le mélange est chauffé au reflux pendant 4 h (suivi CPG), puis la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium et la phase aqueuse est extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées deux fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO₄ et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt/Et₃N : 80/20/0,5). L'hydroxyméthyl-morpholine (**(2R,5S)-129**) est isolée sous forme d'une huile jaune (315 mg, 65 %, pureté : 97%, d'après la RMN ¹⁹F) ; [α]_D = -33,9 (c 1,00 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 11,9 min.

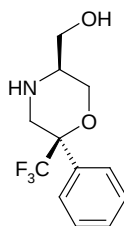
RMN ¹⁹F : δ (ppm) -79,0 (s, 3F, CF₃).

RMN ¹H : δ (ppm) 0,88 (td, ³J_{HH} = 7,5 Hz, ⁵J_{HF} = 1,5 Hz, 3H, CH₃), 1,79 (qdd, ²J_{HH} = 15,0 Hz, ³J_{HH} = 7,5 Hz, ⁴J_{HF} = 1,0 Hz, 1H, CH_aH_bCH₃), 2,12 (sl, 1H, OH), 2,20 (qdd, ²J_{HH} = 15,0 Hz, ³J_{HH} = 7,5 Hz, ⁴J_{HF} = 1,0 Hz, 1H, CH_aH_bCH₃), 2,56 (m, 1H, CH), 2,43 (d, ²J_{HH} = 12,0 Hz, 1H, CH_aH_b-C-CF₃), 2,65 (d, ²J_{HH} = 12,0 Hz, 1H, CH_aH_b-C-CF₃), 3,21 (d, ²J_{HH} = 13,5 Hz, 1H, CH_aH_bPh), 3,53 (dd, ²J_{HH} = 11,5 Hz, ³J_{HH} = 2,0 Hz, 1H, HOCH_aH_b), 3,87 (d, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 2H, OCH₂), 3,93 (dd, ²J_{HH} = 11,5 Hz, ³J_{HH} = 4,5 Hz, 1H, HOCH_aH_b), 4,17 (d, ²J_{HH} = 13,5 Hz, 1H, CH_aH_bPh), 7,28-7,38 (m, 5H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 7,1 (d, ⁴J_{CF} = 2,0 Hz, CH₃), 22,0 (CH₂CH₃), 50,9 (q, ³J_{CF} = 2,0 Hz, CH₂-C-CF₃), 58,4 (CH₂Ph), 60,1 (HOCH₂), 60,6 (CH), 63,1 (COCH₂), 76,5 (q, ²J_{CF} = 26,5 Hz, C-CF₃), 125,5 (q, ¹J_{CF} = 286,0 Hz, CF₃), 127,6 (CH arom.), 128,6 (2 CH arom.), 128,7 (2 CH arom.), 137,7 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) t_R = 7,4 min, m/z 304,4 [C₁₅H₂₀F₃NO₂+H]⁺.

(+)-(2R,5S)-5-hydroxymethyl-2-phenyl-2-trifluoromethyl-morpholine (2R,5S)-126



A une solution de l'hydroxyméthyl-morpholine **(2R,5S)-125** (414 mg, 1,18 mmol) dans du méthanol (5 mL) sont ajoutés, à température ambiante et sous argon, le palladium sur charbon (313 mg, 0,29 mmol, 0,25 éq.) et le formiate d'ammonium (389 mg, 5,98 mmol, 5,1 éq.). Le mélange est chauffé au reflux pendant 3 h (suivi CPG). Le mélange est ramené à température ambiante et filtré sur Célite (Et₂O). La phase organique est ensuite lavée trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur MgSO₄ et filtrée. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt/Et₃N : 50/50/0,5). L'hydroxyméthyl-morpholine **(2R,5S)-126** est isolée sous forme d'un solide blanc (227 mg, 74 %) ; F 76-78°C ; [α]_D = +24,1 (c 0,98 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 10,1 min.

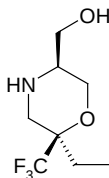
RMN ¹⁹F : δ (ppm) -78,5 (s, 3F, CF₃).

RMN ¹H : δ (ppm) 2,31 (sl, 2H, NH et OH), 2,81 (m, 1H, CH), 3,35 (d, ²J_{HH} = 14,5 Hz, 1H, NCH_aH_b), 3,57-3,93 (m, 5H, NCH_aH_b et 2 OCH₂), 7,43 (m, 3H, H arom.), 7,52 (m, 2H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 42,4 (NCH₂), 52,1 (CH), 60,2 (HOCH₂), 62,4 (OCH₂), 75,4 (q, ²J_{CF} = 27,5 Hz, C-CF₃), 124,7 (q, ¹J_{CF} = 286,0 Hz, CF₃), 127,7 (CH arom.), 128,7 (2 CH arom.), 129,0 (2 CH arom.), 133,9 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) t_R = 6,0 min, m/z 262,2 [C₁₂H₁₄F₃NO₂+H]⁺.

(+)-(2R,5S)-5-hydroxymethyl-2-ethyl-2-trifluoromethyl-morpholine (2R,5S)-130



A une solution de l'hydroxyméthyl-morpholine **(2R,5S)-129** (207 mg, 0,66 mmol) dans du méthanol (5 mL) sont ajoutés, à température ambiante et sous argon, le palladium sur charbon (187 mg, 0,18 mmol, 0,27 éq.) et le formiate d'ammonium (225 mg, 3,46 mmol, 5,2 éq.). Le mélange est chauffé au reflux pendant 3 h (suivi CPG). Le mélange est ramené à température ambiante et filtré sur Célite (Et₂O). La phase organique est ensuite lavée deux fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur MgSO₄ et filtrée. Le solvant est évaporé sous pression réduite.

L'hydroxyméthyl-morpholine (**2R,5S**)-**130** est isolée sous forme d'une huile incolore (130 mg, 91 %) ; $[\alpha]_D = +17,6$ (c 1,08 ; CHCl_3).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 5,6 min.

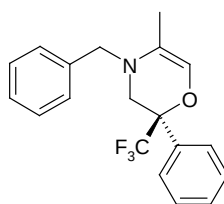
RMN ^{19}F : δ (ppm) -78,5 (s, 3F, CF_3).

RMN ^1H : δ (ppm) 0,98 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, $^5J_{\text{HF}} = 1,5$ Hz, 3H, CH_3), 1,81 (qd, $^2J_{\text{HH}} = 15,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 2,13 (m, 3H, NH et OH et $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 2,88 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, 1H, NCH_aH_b), 2,94 (m, 1H, CH), 3,05 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, 1H, NCH_aH_b), 3,48 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2,5$ Hz, 1H, HOCH_aH_b), 3,52 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, 1H, HOCH_aH_b), 3,60 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4,5$ Hz, 1H, COCH_aH_b), 3,74 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4,0$ Hz, 1H, COCH_aH_b).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 7,1 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1,0$ Hz, CH_3), 21,1 (CH_2CH_3), 45,5 (d, $^3J_{\text{CF}} = 1,0$ Hz, NCH_2), 54,5 (CH), 62,0 (HOCH_2), 62,9 (COCH_2), 74,5 (q, $^2J_{\text{CF}} = 26,5$ Hz, C-CF_3), 124,7 (q, $^1J_{\text{CF}} = 285,5$ Hz, CF_3).

GC/MS (IC) (100°C à 200°C ; 10°C/min) $t_R = 5,7$ min, m/z 214,0 [$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2 + \text{H}$] $^+$.

4-Benzyl-5-methyl-2-phenyl-2-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,4]oxazine (*rac*-**127**)



A une solution de l'iodométhyl-morpholine (**2R*,5R***)-**124** (144 mg, 0,31 mmol) dans de l'AcOEt (5 mL) est ajouté, à température ambiante et sous argon, le DBU (0,09 mL, 0,60 mmol, 1,9 éq.). Le mélange est chauffé au reflux pendant 20 h (suivi CPG). La réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extraite deux fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'oxazine *rac*-**127** est isolée sous forme d'une huile jaune (96 mg, 92 % ; pureté : 96%, d'après la RMN ^{19}F).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 13,3 min.

RMN ^{19}F : δ (ppm) -79,4 (s, 3F, CF_3).

RMN ^1H : δ (ppm) 1,65 (s, 3H, CH_3), 3,29 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,5$ Hz, 1H, CH_aH_b), 3,59 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,5$ Hz, 1H, CH_aH_b), 3,96 (s, 2H, CH_2), 5,88 (s, 1H, CH), 7,16 (m, 2H, H arom.), 7,30-7,39 (m, 8H, H arom.).

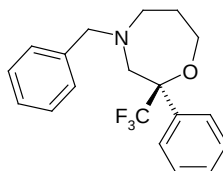
RMN ^{13}C : δ (ppm) 15,0 (CH_3), 48,1 (d, $^3J_{\text{CF}} = 1,0$ Hz, $\text{NCH}_2\text{-C-O}$), 53,7 (NCH_2Ph), 77,9 (q, $^2J_{\text{CF}} = 28,5$ Hz, C-CF_3), 119,4 (CH-O), 122,8 (C-CH_3), 124,8 (q, $^1J_{\text{CF}} = 284,5$ Hz, CF_3), 127,4 (2 CH arom.), 127,5 (CH arom.), 128,0 (2 CH arom.), 128,2 (2 CH arom.), 128,6 (2 CH arom.), 128,9 (CH arom.), 134,3 (C_{IV} arom.), 138,5 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (200°C à 250°C ; 10°C/min ; 3 min à 250°C) $t_R = 4,9$ min, m/z 334,4 [$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO} + \text{H}$] $^+$.

4.3 Synthèse de 2-alkyl(aryl)-2-trifluorométhyl-[1,4]oxazépanes

4.3.2 Préparation de 2-alkyl(aryl)-2-trifluorométhyl-[1,4]oxazépanes à partir des amino-éthers **(R)-111** et **(R)-114**

(+)-(R)-(4-Benzyl-2-phenyl-2-trifluorométhyl-[1,4]oxazépane (R)-131



A une solution de l'amino-éther **(R)-111** (788 mg, 2,28 mmol) dans du DCM (5 mL) est ajouté, à température ambiante, à l'abri de la lumière et sous argon, le réactif de Schwartz (1,34 g, ~4,2 mmol, ~1,8 éq.). Le mélange est agité pendant 45 min, puis l'iode (643 mg, 2,53 mmol, 1,1 éq.) et la triéthylamine (0,40 mL, 2,9 mmol, 1,3 éq.) sont ajoutés. Le mélange est agité pendant 2 h (suivi CPG), puis la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M et la phase aqueuse est extraite trois fois par du DCM. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en carbonate de sodium, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur Célite. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O/Et₃N : 98/2/0,5). L'oxazépane **(R)-131** est isolé sous forme d'un solide blanc (504 mg, 66 %) ; F 113-116°C ; [α]_D = +3,4 (c 0,98 ; CHCl₃).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 13,8 min.

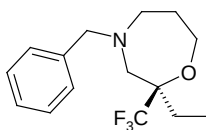
RMN ¹⁹F : δ (ppm) -77,4 (s, 3F, CF₃).

RMN ¹H : δ (ppm) 1,81 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2,53 (t, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 2H, NCH₂CH₂), 3,31 (d, ²J_{HH} = 15,0 Hz, 1H, CH_aH_bPh), 3,47 (d, ²J_{HH} = 15,0 Hz, 1H, CH_aH_bPh), 3,59 (d, ²J_{HH} = 13,0 Hz, 1H, CH_aH_b-C-CF₃), 3,69 (d, ²J_{HH} = 13,0 Hz, 1H, CH_aH_b-C-CF₃), 3,93 (ddd, ²J_{HH} = 13,0 Hz, ³J_{HH} = 7,0 Hz, ³J_{HH} = 2,5 Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,12 (ddd, ²J_{HH} = 13,0 Hz, ³J_{HH} = 7,0 Hz, ³J_{HH} = 2,5 Hz, 1H, OCH_aH_b), 7,07 (m, 2H, H arom.), 7,21-7,25 (m, 3H, H arom.), 7,32-7,34 (m, 3H, H arom.), 7,44 (m, 2H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 31,8 (CH₂CH₂CH₂), 56,3 (NCH₂), 59,0 (NCH₂), 64,4 (NCH₂), 66,0 (OCH₂), 82,1 (q, ²J_{CF} = 25,5 Hz, C-CF₃), 125,5 (q, ¹J_{CF} = 287,5 Hz, CF₃), 127,2 (3 CH arom.), 128,2 (3 CH arom.), 128,3 (2 CH arom.), 129,1 (2 CH arom.), 137,6 (C_{IV} arom.), 138,9 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (200°C à 300°C ; 10°C/min) *t*_R = 5,3 min, *m/z* 336,5 [C₁₉H₂₀F₃NO+H]⁺.

(-)-(R)-(4-Benzyl-2-ethyl-2-trifluoromethyl-[1,4]oxazepane (R)-132



A une solution de l' amino-éther **(R)-114** (630 mg, 2,04 mmol) dans du DCM (5 mL) est ajouté, à température ambiante, à l'abri de la lumière et sous argon, le réactif de Schwartz (1,17 g, ~3,6 mmol, ~1,8 éq.). Le mélange est agité pendant 1 h, puis l'iode (571 mg, 2,25 mmol, 1,1 éq.) et la triéthylamine (0,37 mL, 2,7 mmol, 1,3 éq.) sont ajoutés. Le mélange est agité pendant 3 h (suivi CPG), puis la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M et la phase aqueuse est extraite trois fois par du DCM. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en carbonate de sodium, séchées sur MgSO_4 et filtrées sur Célite. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O/Et₃N : 97/3/0,5). L'oxazépane **(R)-132** est isolé sous forme d'un liquide orange (224 mg, 38 %) ; $[\alpha]_D = -16,8$ (c 1,02 ; CHCl_3).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 9,8 min.

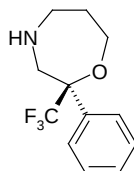
RMN ¹⁹F : δ (ppm) -77,0 (s, 3F, CF_3).

RMN ¹H : δ (ppm) 0,74 (tq, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, $^5J_{\text{HF}} = 1,5$ Hz, 3H, CH_3), 1,76 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$), 1,80 (qd, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 1,0$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 1,86 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$), 2,28 (td, $^2J_{\text{HH}} = 11,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4,0$ Hz, 1H, $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$), 2,81-2,92 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-C-CF}_3$ et $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$), 3,60 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3,73 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3,86 (m, 1H, OCH_aH_b), 3,98 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,5$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 7,28-7,35 (m, 5H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 7,9 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2,0$ Hz, CH_3), 27,2 (CH_2CH_3), 32,5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 55,7 ($\text{CH}_2\text{-C-CF}_3$), 57,4 (NCH_2CH_2), 64,8 (CH_2Ph), 65,6 (OCH_2), 80,4 (q, $^2J_{\text{CF}} = 24,0$ Hz, C-CF_3), 127,0 (q, $^1J_{\text{CF}} = 289,5$ Hz, CF_3), 127,4 (CH arom.), 128,4 (2 CH arom.), 129,3 (2 CH arom.), 139,1 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) $t_R = 5,7$ min, m/z 288,4 [$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}+\text{H}$]⁺.

(+)-(R)-(2-Phenyl-2-trifluoromethyl-[1,4]oxazepane (R)-133



A une solution de l'oxazépane **(R)-131** (390 mg, 1,16 mmol) dans du méthanol (5 mL) sont ajoutés, à température ambiante et sous argon, le palladium sur charbon (381 mg, 0,36 mmol, 0,31 éq.) et le formiate d'ammonium (304 mg, 4,68 mmol, 4,0 éq.). Le mélange est chauffé au reflux pendant 4 h (suivi CPG). Le mélange est ramené à température ambiante et filtré sur Célite (Et₂O). La phase organique est ensuite lavée deux fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée

sur MgSO_4 et filtrée. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le liquide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt/Et₃N : 60/40/0,5). L'oxazépane **(R)**-133 est isolé sous forme d'un liquide jaune (225 mg, 79 %) ; $[\alpha]_{\text{D}} = +10,6$ (c 1,07 ; CHCl_3).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 8,1 min.

RMN ^{19}F : δ (ppm) -78,7 (s, 3F, CF_3).

RMN ^1H : δ (ppm) 1,63 (sl, 1H, NH), 1,75 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$), 1,94 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$), 2,69 (m, 1H, $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$), 3,08 (m, 1H, $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$), 3,37 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 15,5$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 1,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-C-CF}_3$), 3,75 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 3,90 (d, $^2J_{\text{HH}} = 15,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-C-CF}_3$), 4,12 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2,0$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 7,36-7,45 (m, 3H, H arom.), 7,51 (m, 2H, H arom.).

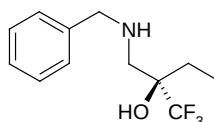
RMN ^{13}C : δ (ppm) 34,7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 50,3 (NCH_2), 53,4 (NCH_2), 66,2 (OCH_2), 82,7 (q, $^2J_{\text{CF}} = 25,0$ Hz, C-CF_3), 125,3 (q, $^1J_{\text{CF}} = 286,5$ Hz, CF_3), 127,2 (CH arom.), 128,4 (2 CH arom.), 128,6 (2 CH arom.), 137,1 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) $t_{\text{R}} = 4,4$ min, m/z 246,2 [$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}+\text{H}$]⁺.

4.4 Synthèse et réactivité de 2-alkyl(aryl)-2-trifluorométhyl-aziridines

4.4.3 Synthèse et ouverture nucléophile de 2-trifluorométhyl-aziridines chirales

(-)-(R)-2-(Benzylamino-méthyl)-1,1,1-trifluoro-butan-2-ol (R)-142



A une solution de l'éther **(R)**-114 (1,23 g, ~4,0 mmol) dans l'éthanol (7 mL) sont ajoutés, à température ambiante et sous argon, le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (224 mg, 0,19 mmol, ~0,05 éq.) et le carbonate de potassium (1,65 g, 11,9 mmol, ~3,0 éq.). Le mélange est chauffé au reflux pendant 4 h 30 (suivi CPG), puis ramené à température ambiante, et filtré sur Célite (Et_2O). La phase organique est ensuite lavée deux fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur MgSO_4 et filtrée. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le liquide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/ Et_2O /Et₃N : 80/20/0,5). L'amino-alcool **(R)**-142 est isolé sous forme d'un liquide jaune (802 mg, ~77 %, pureté : 95%, d'après la RMN ^{19}F) ; $[\alpha]_{\text{D}} = -11,3$ (c 1,17 ; CHCl_3) (litt. -10,7 (c 1,2 ; CHCl_3)).²⁴⁰

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 7,7 min.

²⁴⁰ Arnone, A., Bravo, P., Frigerio, Viani, F., Soloshonok, V.A. *Tetrahedron* **1998**, 54, 11841-11860.

RMN ^{19}F : δ (ppm) -80,0 (s, 3F, CF_3).

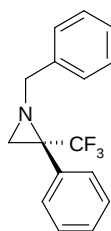
RMN ^1H : δ (ppm) 0,92 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 3H, CH_3), 1,54 (qd, $^3J_{\text{HH}} = 15,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 1,69 (sl, 1H, NH), 1,81 (qd, $^3J_{\text{HH}} = 15,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 2,53 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,5$ Hz, 1H, $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{C}$), 3,07 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,5$ Hz, 1H, $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{C}$), 3,82 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3,88 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 4,92 (sl, 1H, OH), 7,29-7,39 (m, 5H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 6,7 (CH_3), 25,7 (CH_2CH_3), 49,3 (NCH_2), 54,2 (NCH_2), 72,3 (q, $^2J_{\text{CF}} = 26,0$ Hz, C- CF_3), 127,1 (q, $^1J_{\text{CF}} = 287,5$ Hz, CF_3), 127,4 (CH arom.), 128,1 (2 CH arom.), 128,7 (2 CH arom.), 139,3 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (100°C à 200°C ; 10°C/min) $t_{\text{R}} = 8,0$ min, m/z 248,2 [$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}+\text{H}$] $^+$.

4.4.3.1 Préparation des aziridines (**S**)-134, (**S**)-143, (**S**)-135

(-)-(**S**)-1-Benzyl-2-phenyl-2-trifluoromethyl-aziridine (**S**)-134



A une solution de triphénylphosphine (5,34 g, 20,4 mmol, 4,1 éq.) dans l'acétonitrile (5 mL) est ajouté, à température ambiante et sous argon, le tétrachlorure de carbone (4,9 mL, 50,7 mmol, 10 éq.). Le mélange est agité pendant 1 h, puis une solution de l'amino-alcool (**R**)-118 (1,47 g, 4,98 mmol) dans l'acétonitrile (10 mL) et de la triéthylamine (3,5 mL, 25,1 mmol, 5,0 éq.) sont ajoutés. Le mélange est agité pendant 4 h (suivi RMN ^{19}F), puis filtré et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/ Et_2O / Et_3N : 96/4/0,5). L'aziridine (**S**)-134 est isolée sous forme d'un liquide jaune (939 mg, 68 %) ; $[\alpha]_{\text{D}} = -20,4$ (c 0,96 ; CHCl_3).

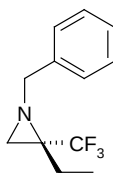
RMN ^{19}F : δ (ppm) -72,9 (s, 3F, CF_3).

RMN ^1H : δ (ppm) 2,04 (d, $^4J_{\text{HF}} = 1,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-C-N}$), 2,65 (s, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-C-N}$), 3,02 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 3,60 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14,0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ph}$), 7,29-7,40 (m, 10H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 35,3 ($^3J_{\text{CF}} = 1,0$ Hz, $\text{CH}_2\text{-C-N}$), 48,2 (q, $^2J_{\text{CF}} = 35,0$ Hz, C- CF_3), 58,0 (CH_2Ph), 124,7 (q, $^1J_{\text{CF}} = 276,0$ Hz, CF_3), 127,2 (2 CH arom.), 127,8 (2 CH arom.), 128,5 (2 CH arom.), 128,6 (2 CH arom.), 129,7 (CH arom.), 131,9 (CH arom.), 133,2 (C_{IV} arom.), 138,6 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) $t_{\text{R}} = 6,1$ min, m/z 278,3 [$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}+\text{H}$] $^+$.

(-)-(S)-1-Benzyl-2-ethyl-2-trifluoromethyl-aziridine (S)-143



A une solution de triphénylphosphine (2,16 g, 8,24 mmol, 4,3 éq.) dans l'acétonitrile (3 mL) est ajouté, à température ambiante et sous argon, le tétrachlorure de carbone (2,0 mL, 20,7 mmol, 11 éq.). Le mélange est agité pendant 1 h, puis une solution de l'amino-alcool **(R)-142** (497 mg, ~1,9 mmol, pureté : 95%) dans l'acétonitrile (5 mL) et de la triéthylamine (1,4 mL, 10,0 mmol, 5,3 éq.) sont ajoutés. Le mélange est agité pendant 4 h (suivi RMN ^{19}F), puis filtré et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O/Et₃N : 96/4/0,5). L'aziridine **(S)-143** est isolée sous forme d'un liquide orange (252 mg, ~51 %, pureté : 88%, d'après la RMN ^{19}F).

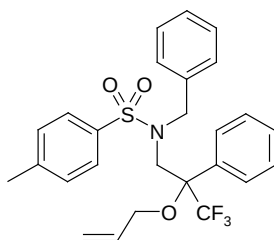
RMN ^{19}F : δ (ppm) -73,4 (s, 3F, CF₃).

RMN ^1H : δ (ppm) 1,10 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, 3H, CH₃), 1,46 (s, 1H, CH_aH_b-C-N), 1,84 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 2,29 (s, 1H, CH_aH_b-C-N), 3,70 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14,0$ Hz, 1H, CH_aH_bPh), 3,80 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14,0$ Hz, 1H, CH_aH_bPh), 7,25-7,39 (m, 5H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 11,5 (CH₃), 17,8 (CH₂CH₃), 35,3 (CH₂-C-N), 43,8 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34,0$ Hz, C-CF₃), 55,9 (CH₂Ph), 125,6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 277,0$ Hz, CF₃), 127,2 (2 CH arom.), 127,6 (CH arom.), 128,5 (2 CH arom.), 138,8 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (100°C à 200°C ; 10°C/min) $t_{\text{R}} = 6,1$ min, m/z 230,2 [C₁₂H₁₄F₃N+H]⁺.

N-(2-Allyloxy-3,3,3-trifluoro-2-phenyl-propyl)-N-benzyl-4-methyl-benzenesulfonamide (rac-137)



A une solution de l'amine **rac-111** (1,60 g, 4,77 mmol) dans la pyridine (6 mL) sont ajoutés, à température ambiante et sous argon, la DMAP (118 mg, 0,97 mmol, 0,20 éq.) et le chlorure de *p*-toluènesulfonyl (1,81 g, 9,49 mmol, 2,0 éq.). Le mélange est chauffé à 90°C pendant 3 h 30 (suivi RMN ^{19}F), puis la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO₄ et filtrées. Le solvant est évaporé sous

pression réduite. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/Et₂O/Et₃N : 90/10/0,5). Le tosylamide **rac-137** est isolé sous forme d'une huile jaune (1,79 g, 77 %).

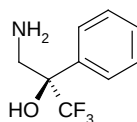
RMN ¹⁹F : δ (ppm) -67,5 (s, 3F, CF₃).

RMN ¹H : δ (ppm) 2,41 (s, 3H, CH₃), 3,68 (d, ²J_{HH} = 15,5 Hz, 1H, NCH_aH_bPh), 3,81 (d, ²J_{HH} = 15,5 Hz, 1H, NCH_aH_bPh), 3,92 (m, 2H, OCH₂), 4,35 (d, ²J_{HH} = 15,5 Hz, 1H, NCH_aH_b), 4,61 (d, ²J_{HH} = 15,5 Hz, 1H, NCH_aH_b), 5,20 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, 1H, CH=CH_{cis}), 5,30 (dd, ²J_{HH} = 1,5 Hz, ³J_{HH} = 17,0 Hz, 1H, CH=CH_{trans}), 5,86 (tdd, ³J_{HH} = 17,0 Hz, ³J_{HH} = 10,5 Hz, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1H, CH=CH₂), 7,03 (m, 2H, H arom.), 7,19-7,26 (m, 5H, H arom.), 7,37 (sl, 5H, H arom.), 7,59 (d, ³J_{HH} = 8,0 Hz, 2H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 21,5 (CH₃), 51,6 (NCH₂), 52,2 (NCH₂), 67,2 (d, ⁴J_{CF} = 1,0 Hz, OCH₂), 84,4 (q, ²J_{CF} = 24,5 Hz, C-CF₃), 117,4 (CH=CH₂), 125,2 (q, ¹J_{CF} = 292,0 Hz, CF₃), 127,0 (d, ⁴J_{CF} = 1,5 Hz, 2 CH arom.), 127,4 (2 CH arom.), 127,6 (CH arom.), 128,3 (2 CH arom.), 128,7 (2 CH arom.), 128,9 (CH arom.), 129,0 (2 CH arom.), 129,4 (2 CH arom.), 133,5 (C_{IV} arom.), 133,8 (CH=CH₂), 135,3 (C_{IV} arom.), 138,1 (C_{IV} arom.), 143,1 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (250°C à 300°C ; 10°C/min ; 5 min à 300°C) t_R = 7,5 min, m/z 490,3 [C₂₆H₂₆F₃NO₃S+H]⁺.

(-)-(R)-3-Amino-1,1,1-trifluoro-2-phenyl-propan-2-ol (**R**)-139



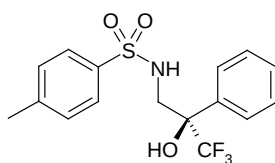
A une solution de l'amino-alcool (**R**)-118 (1,01 g, 3,42 mmol) dans le méthanol (5 mL) sont ajoutés, à température ambiante et sous argon, le palladium sur charbon (913 mg, 0,86 mmol, 0,25 éq.) et le formiate d'ammonium (1,10 g, 16,9 mmol, 4,9 éq.). Le mélange est chauffé au reflux pendant 4 h (suivi CPG). Le mélange est ramené à température ambiante et filtré sur Célite (DCM). La phase organique est ensuite lavée deux fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur MgSO₄ et filtrée. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'amino-alcool (**R**)-139 est isolé sous forme d'un solide blanc (542 mg, 75 % ; pureté : 97 %, d'après la RMN ¹⁹F) ; F 88-91°C (litt. Composé R : 70°C)²⁴¹ ; [α]_D = -42,2 (c 0,99 ; CHCl₃) (litt. Composé S (95% ee) : +40,5 (c 0,77 ; CHCl₃)²⁴² ; Composé R : -15,1 (c 0,76 ; CHCl₃)).²⁴⁰

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 5,6 min.

²⁴¹ Mioskowski, C., Solladié, G. *Tetrahedron* **1973**, 29, 3669-3674.

²⁴² Tur, F., Saá, J.M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5079-5082.

(+)-(R)-4-Methyl-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-phenyl-propyl)-benzenesulfonamide (R)-136



A une solution de l'amino-alcool **(R)-139** (420 mg, 1,99 mmol) dans la pyridine (5 mL) sont ajoutés, à température ambiante et sous argon, la DMAP (50 mg, 0,41 mmol, 0,21 éq.) et le chlorure de *p*-toluènesulfonyl (399 mg, 2,09 mmol, 1,05 éq.). Le mélange est chauffé à 85°C pendant 2 h 30 (suivi CPG), puis ramené à température ambiante et la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO₄ et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt/Et₃N : 84/16/0,5). Le tosylamide **(R)-136** est isolé sous forme d'un solide blanc (564 mg, 79 %) ; F 136°C (litt. Produit racémique : F 146-147°C)²⁴³ ; [α]_D = +40,4 (c 0,96 ; CHCl₃).

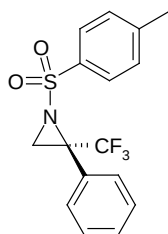
CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min ; 5 min à 250°C) : 16,6 min.

RMN ¹⁹F : δ (ppm) -78,4 (s, 3F, CF₃).

RMN ¹H : δ (ppm) 2,44 (s, 3H, CH₃), 3,52 (d, ²J_{HH} = 14,5 Hz, 1H, NCH_aH_b), 3,61 (d, ²J_{HH} = 14,5 Hz, 1H, NCH_aH_b), 3,95 (sl, 1H, NH), 4,74 (sl, 1H, OH), 7,32 (d, ³J_{HH} = 8,0 Hz, 2H, H arom.), 7,37-7,40 (m, 3H, H arom.), 7,50 (m, 2H, H arom.), 7,69 (d, ³J_{HH} = 8,0 Hz, 2H, H arom.).

RMN ¹³C : δ (ppm) 21,6 (CH₃), 47,4 (NCH₂), 75,9 (q, ²J_{CF} = 28,0 Hz, C-CF₃), 124,8 (q, ¹J_{CF} = 286,0 Hz, CF₃), 126,5 (2 CH arom.), 127,2 (2 CH arom.), 128,7 (2 CH arom.), 129,1 (CH arom.), 130,1 (2 CH arom.), 135,0 (C_{IV} arom.), 135,8 (C_{IV} arom.), 144,4 (C_{IV} arom.).

(-)-(S)-2-Phenyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-2-trifluoromethyl-aziridine (S)-135



A une solution du tosylamino-alcool **(R)-136** (458 mg, 1,27 mmol) dans le THF (5 mL) sont ajoutés, à température ambiante et sous argon, la triphénylphosphine (533 mg, 2,03 mmol, 1,6 éq.), l'azodicarboxylate de diéthyle (0,32 mL, 2,03 mmol, 1,6 éq.) et la triéthylamine (0,44 mL, 3,16 mmol, 2,5 éq.). Le mélange est agité pendant 4 h (suivi RMN ¹⁹F), puis le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt/Et₃N :

²⁴³ Németh, G., Poszavacz, L., Bózsing, D., Simig, G. *J. Fluorine Chem.* **1996**, 78, 87-89.

88/12/0,5). L'aziridine **(S)**-135 est isolée sous forme d'un solide blanc (347 mg, 77 %, pureté : 98%, d'après la RMN ^{19}F) ; F 124-126°C ; $[\alpha]_{\text{D}} = -95,6$ (c 0,97 ; CHCl_3).

HPLC (Hexane/*i*PrOH : 90/10) : **(S)**-135 : $t_{\text{R}} = 11,1$ min (**rac**-135 : $t_{\text{R}} = 11,1$ min et 16,6min).

RMN ^{19}F : δ (ppm) -74,0 (s, 3F, CF_3).

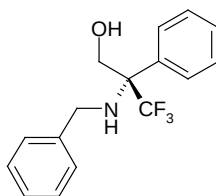
RMN ^1H : δ (ppm) 2,45 (s, 3H, CH_3), 2,86 (s, 1H, CH_aH_b), 3,22 (s, 1H, CH_aH_b), 7,31 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,0$ Hz, 2H, H arom.), 7,39-7,48 (m, 3H, H arom.), 7,61 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 2H, H arom.), 7,73 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,0$ Hz, 2H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 21,6 (CH_3), 34,3 ($^3J_{\text{CF}} = 2,0$ Hz, CH_2), 52,0 (q, $^2J_{\text{CF}} = 36,0$ Hz, C- CF_3), 122,7 (q, $^1J_{\text{CF}} = 278,0$ Hz, CF_3), 126,8 (CH arom.), 128,1 (2 CH arom.), 128,4 (2 CH arom.), 129,7 (2 CH arom.), 130,5 (C_{IV} arom.), 131,3 (2 CH arom.), 135,5 (C_{IV} arom.), 145,0 (C_{IV} arom.).

4.4.3.2 Ouverture nucléophile des aziridines **(S)**-134, **(S)**-143 et **(S)**-135

4.4.3.2.1 Ouverture des *N*-benzyl-aziridines **(S)**-134 et **(S)**-143 par l'eau

(-)-(S)-2-Benzylamino-3,3,3-trifluoro-2-phenyl-propan-1-ol **(S)**-140



A une solution de l'aziridine **(S)**-134 (469 mg, 1,69 mmol) dans l'eau (3,5 mL) est ajouté à température ambiante la solution aqueuse d'acide perchlorique à 70% (1,5 mL). Le mélange est chauffé à 90°C pendant 3 h 30 (suivi CPG), puis ramené à température ambiante et la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium et extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue (2 régioisomères 91/9) est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt/ Et_3N : 94/6/0,5). L'amino-alcool **(S)**-140 est isolé sous forme d'un solide blanc (396 mg, 78 %) ; F 66-68°C ; $[\alpha]_{\text{D}} = -8,1$ (c 1,01 ; CHCl_3).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 12,3 min.

HPLC (Hexane/*i*PrOH : 96/4) : **(S)**-140 : $t_{\text{R}} = 14,1$ min (**rac**-140 : $t_{\text{R}} = 14,1$ min et 15,5min).

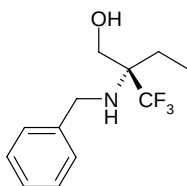
RMN ^{19}F : δ (ppm) -68,7 (s, 3F, CF_3).

RMN ^1H : δ (ppm) 2,37 (sl, 2H, OH et NH), 3,71 (s, 2H, NCH_2), 3,81 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,0$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 4,17 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,0$ Hz, 1H, OCH_aH_b), 7,22-7,43 (m, 8H, H arom.), 7,64 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 2H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 46,8 (NCH_2), 65,7 (OCH_2), 67,4 (q, $^2J_{\text{CF}} = 23,5$ Hz, C-CF_3), 126,9 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291,0$ Hz, CF_3), 127,3 (CH arom.), 127,6 (2 CH arom.), 128,0 (2 CH arom.), 128,56 (CH arom.), 128,60 (2 CH arom.), 128,7 (2 CH arom.), 134,7 (C_{IV} arom.), 140,1 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (150°C à 250°C ; 10°C/min) $t_{\text{R}} = 8,3$ min, m/z 296,3 [$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO} + \text{H}$] $^+$.

(+)-(S)-2-Benzylamino-2-trifluoromethyl-butan-1-ol (S)-144



A une solution de l'aziridine **(S)-143** (121 mg, 0,46 mmol) dans l'eau (3,5 mL) est ajouté à température ambiante la solution aqueuse d'acide perchlorique à 70% (1,5 mL). Le mélange est chauffé à 90°C pendant 4 h (suivi CPG), puis ramené à température ambiante et la réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium et extraite trois fois par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt/ Et_3N : 94/6/0,5). L'amino-alcool **(S)-144** est isolé sous forme d'une huile orange (123 mg, 94 %) ; $[\alpha]_{\text{D}} = +10,4$ (c 1,06 ; CHCl_3).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min) : 8,0 min.

RMN ^{19}F : δ (ppm) -72,5 (s, 3F, CF_3).

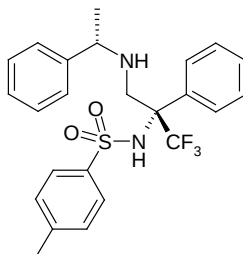
RMN ^1H : δ (ppm) 1,02 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 3H, CH_3), 1,70 (sl, 1H, NH), 1,81 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 2,27 (sl, 1H, OH), 3,67 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,0$ Hz, 1H, NCH_aH_b), 3,72 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12,0$ Hz, 1H, NCH_aH_b), 3,82 (s, 2H, OCH_2), 7,25-7,35 (m, 5H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 7,4 (CH_3), 22,3 (CH_2CH_3), 46,6 (NCH_2), 62,0 (d, $^2J_{\text{CF}} = 2,0$ Hz, OCH_2), 62,7 (q, $^2J_{\text{CF}} = 22,5$ Hz, C-CF_3), 127,9 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291,5$ Hz, CF_3), 127,4 (CH arom.), 128,2 (2 CH arom.), 128,7 (2 CH arom.), 140,1 (C_{IV} arom.).

GC/MS (IC) (100°C à 200°C ; 10°C/min) $t_{\text{R}} = 8,3$ min, m/z 248,2 [$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO} + \text{H}$] $^+$.

4.4.3.2.2 Ouverture de la *N*-tosyl-aziridine **135** par la (*S*)-méthylbenzylamine.

(*S*)-4-Methyl-*N*-{2,2,2-trifluoro-1-phenyl-1-[(1-*S*)-phenyl-ethylamino)-methyl]-ethyl}-benzenesulfonamide (**S,S**)-**147**



A une solution de l'aziridine (**S**)-**135** (122 mg, 0,35 mmol) dans l'acétonitrile (3 mL) est ajouté, à température ambiante et sous argon, la (*S*)-méthyl-benzylamine (0,09 mL, 0,70 mmol, 2,0 éq.) et la tri-*n*-butylphosphine (0,04 mL, 0,16 mmol, 0,46 éq.). Le mélange est chauffé au reflux pendant 6 h 30 (suivi CPG et RMN ^{19}F). Une quantité supplémentaire de (*S*)-méthyl-benzylamine (0,09 mL, 0,70 mmol, 2,0 éq.) est ensuite ajoutée et le mélange agité pendant 17 h. La réaction est hydrolysée par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extraite trois fois par du DCM. Les phases organiques sont ensuite lavées trois fois par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt/Et $_3$ N : 88/12/0,5). La diamine (**S,S**)-**147** est isolée sous forme d'une huile incolore (85 mg, 52 %, pureté : 98%, d'après la RMN ^{19}F).

CPG (100°C à 250°C ; 10°C/min ; 10 min à 250°C) : 20,6 min.

RMN ^{19}F : δ (ppm) -68,97 (s, 3F, CF_3) ; (ouverture de *rac*-**135** : 2 diastéréoisomères : -68,97 et -69,01 ppm).

RMN ^1H : δ (ppm) 1,37 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ Hz, 3H, CHCH_3), 1,6 (sl, 2H, 2 NH), 2,41 (s, 3H, CH_3), 2,90 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, 1H, CH_aH_b), 3,09 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13,0$ Hz, 1H, CH_aH_b), 3,69 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ Hz, 1H, CH), 7,18-7,43 (m, 12H, H arom.), 7,54 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,0$ Hz, 2H, H arom.).

RMN ^{13}C : δ (ppm) 21,6 (CH_3), 24,2 (CH_3), 53,4 (CH_2), 58,7 (CH), 66,3 (q, $^2J_{\text{CF}} = 26,5$ Hz, C- CF_3), 125,3 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288,5$ Hz, CF_3), 126,4 (2 CH arom.), 127,08 (2 CH arom.), 127,41 (2 CH arom.), 127,41 (CH arom.), 128,3 (2 CH arom.), 128,6 (CH arom.), 128,9 (2 CH arom.), 129,2 (2 CH arom.), 134,5 (C_{IV} arom.), 139,2 (C_{IV} arom.), 143,2 (C_{IV} arom.), 144,5 (C_{IV} arom.).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

2. (a) Coppola, G. M., Schuster, H. F. *α -Hydroxy Acids in Enantioselective Syntheses* VCH: Weinheim, 1997, chapitre 4. (b) Gawronski, J., Gawronska, K. *Tartaric and Malic Acids in Synthesis* Wiley & Sons, New York, 1999.
3. (a) Dang, T.P., Kagan, H.B. *J. Chem. Soc D: Chem. Commun.* **1971**, 481. (b) Kagan, H.B., Dang, T.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429-6433.
4. Katsuki, T., Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974-5976.
5. Rossiter, B.E., Katsuki, T., Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 464-465.
6. Burns, C.J., Martin, C.A., Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2826-2834.
7. (a) Pitchen, P., Kagan, H.B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1049-1052. (b) Pitchen, P., Dunach, E., Deshmukh, M.N., Kagan, H.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 8188-8193.
8. Seebach, D., Beck, A.K., Imwinkelried, R., Roggo, S., Wonnacott, A. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 954-974.
9. Pour des revues sur les TADDOLs, voir : (a) Seebach, D., Beck, A.K., Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 92-138. (b) Péllissier, H. *Tetrahedron* **2008**, 64, 10279-10317.
10. (a) Hintermann, L., Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4359-4362. (b) Frantz, R., Hintermann, L., Perseghini, M., Broggini, D., Togni, A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1709-1712.
11. (a) Sokeirik, Y.S., Mori, H., Omote, M., Sato, K., Tarui, A., Kumadaki, I., Ando, A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1927-1929. (b) Sokeirik, Y.S., Hoshina, A., Omote, M., Sato, K., Tarui, A., Kumadaki, I., Ando, A. *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 1850-1856.
12. Revue : Ghosh, A.K., Koltun, E.S., Bilcer, G. *Synthesis* **2001**, 1281-1301.
13. (a) Prasad, K.R., Anbarasan, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1146-1151. (b) Prasad, K.R., Anbarasan, P. *Synlett* **2006**, 2087-2088. (c) Prasad, K.R., Gholap, S.L. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3643-3645. (d) Prasad, K.R., Anbarasan, P. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1089-1092. (e) Prasad, K.R., Swain, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 1134-1138. (f) Prasad, K.R., Gholap, S.L. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2-11.
14. (a) Prasad, K.R., Chandrakumar, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1897-1900. (b) Prasad, K.R., Chandrakumar, A., Anbarasan, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1979-1984.
15. (a) Prasad, K.R., Anbarasan, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 3951-3953. (b) Prasad, K.R., Anbarasan, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2465-2467.
16. Massicot, F., Monnier-Benoit, N., Deka, N., Plantier-Royon, R., Portella, C. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1174-1180.
17. Tressaud, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6792-6796.
18. (a) « Fluors et produits fluorés à l'aube du XXI^{ème} siècle » *Actualité chimique* **2006**, 301/302. (b) Hiyama, T. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer-Verlag Berlin, 2000. (c) Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, Wiley-

- VCH, Weinheim, 2006. (d) Uneyama, K. *Organofluorine Chemistry*, Blackwell Publishing, Oxford, 2006.
19. (a) Mikami, K., Itoh, Y., Yamanaka, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1-16. (b) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308-319.
 20. Marais, J.S.C. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* **1944**, *20*, 67-73.
 21. (a) Bégué, J.P., Bonnet-Delpon, D. *Chimie bioorganique et médicinale du fluor*, CNRS Editions, Paris, 2004. (b) Kirk, K.L. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2006**, *6*, 1447-1456.
 22. Hoffmann, M., Rychlewski, J., Rychlewska, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1912-1921.
 23. Hagmann, W.K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359-4369.
 24. Creary, X. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5026-5030.
 25. Pour des revues récentes sur les molécules fluorées en chimie médicinale et en agrochimie, voir :
 (a) Jeschke, P. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570-589. (b) Böhm, H.-J., Banner, D., Bendels, S., Kansy, M., Kuhn, B., Müller, K., Obst-Sander, U., Stahl, M. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637-640. (c) Thayer, A.M. *Chem. Eng. News* **2006**, *84*, 23, 15-24. (d) Thayer, A.M. *Chem. Eng. News* **2006**, *84*, 23, 27-32. (e) Isanbor, C., O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303-319. (f) Bégué, J.-P., Bonnet-Delpon, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 992-1012. (g) Kirk, K.L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013-1029. (h) Purser, S., Moore, P.R., Swallow, S., Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330.
 26. (a) Wong, D.T., Bymaster, F.P., Engleman, E.A. *Life Sci.* **1995**, *57*, 411-441. (b) Roman, D.L., Walline, C.C., Rodriguez, G.J., Barker, E.L. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, *479*, 53-63.
 27. (a) Pinder, R.M., Burger, A. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 267-269. (b) Ohnmacht, C.J., Patel, A.R., Lutz, R.E. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 926-928.
 28. Young, S.D., Britcher, S.F., Tran, L.O., Payne, L.S., Lumma, W.C., Lyle, T.A., Huff, J.R., Anderson, P.S., Olsen, D.B., Carroll, S.S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 2602-2605.
 29. Tan, L., Chen, C., Tillyer, R.D., Grabowski, E.J.J., Reider, P.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 711-713.
 30. Rabel, S.R., Sun, S., Maurin, M.B. *AAPS PharmSci* **2001**, *3* (4), article 28, 1-4.
 31. (a) Rivkin, A., Biswas, K., Chou, T.C., Danishefsky, S.J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4081-4084. (b) Chou, T.C., Dong, H., Rivkin, A., Yoshimura, F., Gabarda, A.E., Cho, Y.S., Tong, W.P., Danishefsky, S.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4762-4767. (c) Rivkin, A., Yoshimura, F., Gabarda, A.E., Cho, Y.S., Chou, T.C., Dong, H., Danishefsky, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10913-10922.
 32. (a) Aicher, T.D., Anderson, R.C., Bebernitz, G.R., Coppola, G.M., Jewell, C.F., Knorr, D.C., Liu, C., Sperbeck, D.M., Brand, L.J., Strohschein, R.J., Gao, J., Vinluan, C.C., Shetty, S.S., Dragland, S., Kaplan, E.L., DelGrande, D., Islam, A., Liu, X., Lozito, R.J., Maniara, W.M., Walter, R.E., Mann, W.R. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2741-2746. (b) Aicher, T.D., Anderson, R.C., Gao, J., Shetty, S.S., Coppola, G.M., Stanton, J.L., Knorr, D.C., Sperbeck, D.M., Brand, L.J., Vinluan,

- C.C., Kaplan, E.L., Dragland, C.J., Tomaselli, H.C., Islam, A., Lozito, R.J., Liu, X., Maniara, W.M., Fillers, W.S., DelGrande, D., Walter, R.E., Mann, W.R. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 236–249.
33. Ma, J.-A., Cahard, D. *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 975-996.
34. Pour des revues sur les radicaux fluoroalkylés, voir : Dolbier, W.R. Jr. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1557-1584.
35. (a) Rasmusson, G.H., Brown, R.D., Arth, G.E. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 672-675. (b) Lan-Hargest, H.-Y., Elliott, J.D., Eggleston, D.S., Metcalf, B.W., *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6557-6560.
36. Foulard, G., Brigaud, T., Portella, C. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 9107-9113.
37. (a) Miura, K., Taniguchi, M., Nozaki, K., Oshima, K., Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6391-6394. (b) Miura, K., Takeyama, Y., Oshima, K., Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 1542-1553. (c) Iseki, K., Nagai, T., Kobayashi, Y. *Tetrahedron : Asymmetry* **1994**, 5, 961-975.
38. (a) Yajima, T., Nagano, H., Saito, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7027-7029. (b) Yajima, T., Saito, C., Nagano, H. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10203-10215.
39. Yoshida, M., Yoshida, T., Kobayashi, M., Kamigata, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 909-914.
40. Langlois, B.R., Laurent, E., Roidot, N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1291-1294.
41. (a) Kamigata, N., Fukushima, T., Terakawa, Y., Yoshida, M., Sawada, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 627-633. (b) Roques, N. Patent WO 2001/0158833, 2001.
42. Pour une revue sur les réactifs perfluoroalkylants, voir : Umemoto, T. *Chem.Rev.* **1996**, 96, 1757-1777.
43. Yagupolskii, L.M., Kondratenko, N.V., Timofeeva, G.N. *J. Org. Chem. USSR* **1984**, 20, 103.
44. (a) Umemoto, T., Ishihara, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3579-3582. (b) Umemoto, T., Ishihara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2156-2164. (c) Umemoto, T., Ishihara, S., Adachi, K. *J. Fluorine Chem.* **1995**, 74, 77-82. (d) Umemoto, T., Ishihara, S. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 92, 181-187.
45. (a) Yagupolskii, L.M., Maletina, I.I., Kondratenko, N.V., Orda, V.V. *Synthesis* **1978**, 835-837. (b) Yagupolskii, L.M. *J. Fluorine Chem.* **1987**, 36, 1-28.
46. (a) Umemoto, T., Kuriu, Y., Shuyama, H., Miyano, O., Nakayama, S.-I. *J. Fluorine Chem.* **1982**, 20, 695-698. (b) Umemoto, T., Kuriu, Y., Shuyama, H., Miyano, O., Nakayama, S.-I. *J. Fluorine Chem.* **1986**, 31, 37-56.
47. (a) Baumanns, J., Deneken, L., Naumann, D., Schmeisser, M. *J. Fluorine Chem.* **1973/1974**, 3, 323-327. (b) Naumann, D., Deneken, L., Renk, E. *J. Fluorine Chem.* **1975**, 5, 509-519. (c) Naumann, D., Baumanns, J. *J. Fluorine Chem.* **1976**, 8, 177-182.
48. Eisenberger, P., Gischig, S., Togni, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 2579-2586.
49. (a) Kieltsch, I., Eisenberger, P., Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 754-757. (b) Kieltsch, I., Eisenberger, P., Stanek, K., Togni, A. *Chimia* **2008**, 62, 260-263. (d) Eisenberger, P., Kieltsch, I., Armanino, N., Togni, A. *Chem. Commun.* **2008**, 1575-1577.

50. Burton, D.J., Yang, Z.Y. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 189-275.
51. (a) Wiemers, D.M., Burton, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 832-834. (b) McNeil, J.G. Jr., Burton, D.J. *J. Fluorine Chem.* **1991**, *55*, 225-227. (c) Chen, Q.Y., Duan, J.X. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4241-4244. (d) Duan, J.X., Chen, Q.Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 725-730. (e) Langlois, B.R., Roques, N. Patent WO 94/011383 1994. (f) Langlois, B.R., Roques, N. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1318-1325.
52. (a) Langlois, B.R., Billard, T. *Synthesis* **2003**, 185-194. (b) Langlois, B.R., Billard, T., Roussel, S. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 173-179.
53. (a) Shono, T., Ishifune, M., Okada, T., Kashimura, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2-4. (b) Folléas, B., Marek, I., Normant, J.-F., Saint-Jalmes, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2973-2976. (c) Russell, J., Roques, N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13771-13782. (d) Folléas, B., Marek, I., Normant, J.-F., Saint-Jalmes, L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 275-283. (e) Large, S., Roques, N., Langlois, B.R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8848-8856.
54. (a) Billard, T., Bruns, S., Langlois, B.R. *Org. Lett* **2000**, *2*, 2101-2103. (b) Billard, T., Langlois, B.R., Blond, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8777-8780. (c) Billard, T., Langlois, B.R., Blond, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1467-1471. (d) Blond, G., Billard, T., Langlois, B.R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2473-2475.
55. (a) Mispelaere, C., Roques, N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6411-6414. (b) Jablonski, L., Joubert, J., Billard, T., Langlois, B.R. *Synlett* **2003**, 230-232. (c) Inschauspe, D., Sortais, J.B., Billard, T., Langlois, B.R. *Synlett* **2003**, 233-235. (d) Jablonski, L., Billard, T., Langlois, B.R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1055-1057.
56. (a) Joubert, J., Roussel, S., Christophe, C., Billard, T., Langlois, B.R., Vidal, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3133-3136. (b) Roussel, S., Billard, T., Langlois, B.R., Saint-Jalmes, L. *Synlett* **2004**, 2119-2122.
57. Motherwell, W.B., Storey, L.J. *Synlett* **2002**, 646-648.
58. (a) Yokoyama, Y., Mochida, K. *Synlett* **1996**, 1191-1192. (b) Yokoyama, Y., Mochida, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3443-3446. (c) Yokoyama, Y., Mochida, K. *Synlett* **1997**, 907-908.
59. Prakash, G.K.S., Hu, J., Olah, G.A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3253-3256.
60. Pour des revues sur le trifluorométhyl(triméthyl)silane, sa préparation et ses applications, voir : (a) Prakash, G.K.S., Yudin, A.K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757-786. (b) Shreeve, J.M., Singh, R.P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7613-7632. (c) Prakash, G.K.S., Mandal, M. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 123-131. (d) Bastos, R.S. *Synlett* **2008**, *9*, 1425-1426.
61. (a) Ruppert, I., Schlich, K., Volbach, W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2195-2198. (b) Beckers, H., Bürger, H., Bursch, P., Ruppert, I. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *316*, 41-50.
62. Prakash, G.K.S., Krishnamurti, R., Olah, G.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 393-395.
63. Ramaiah, P., Krishnamurti, R., Prakash, G.K.S. *Org. Synth.* **1995**, *72*, 232-235.
64. Nelson, D.W., O'Reilly, N.J., Speier, J., Gassman, P.G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8157-8171.

65. Pawelke, G.J. *J. Fluorine. Chem.* **1989**, *42*, 429-433.
66. (a) Aiet-Mohand, S., Takechi, N., Medebielle, M., Dolbier Jr., W.R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4271-4273. (b) Petrov, V.A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3267-3269. (c) Takechi, N., Aiet-Mohand, S., Medebielle, M., Dolbier Jr., W.R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4671-4672. (d) Takechi, N., Aiet-Mohand, S., Medebielle, M., Dolbier Jr., W.R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4317-4319. (e) Pooput, C., Medebielle, M., Dolbier Jr., W.R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 301-303. (f) Xu, W., Dolbier Jr., W.R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4741-4745. (g) Pooput, C., Dolbier Jr., W.R., Medebielle, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3564-3568.
67. Prakash, G.K.S., Deffieux, D., Yudin, A.K., Olah, G.A. *Synlett* **1994**, 1057-1058.
68. Aymard, F., Nédélec, J.-Y., Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8623-8624.
69. Grobe, J., Hegge, J. *Synlett* **1995**, 641-642.
70. Prakash, G.K.S., Hu, J., Olah, G.A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4457-4463.
71. Pour la préparation et l'utilisation du réactif de Gingras comme source d'ions fluorure, voir : (a) Gingras, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7381-7384. (b) Gingras, M., Chabre, Y.M., Raimundo, J.-M. *Synthesis* **2006**, 182-185.
72. (a) Brigaud, T., Doussot, P., Portella, C. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, *18*, 2117-2118. (b) Lavaire, S., Plantier-Royon, R., Portella, C., *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 213-226. (c) Lefebvre, O., Brigaud, T., Portella, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4348-4351. (d) Berber, H., Brigaud, T., Lefebvre, O., Plantier-Royon, R., Portella, C. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 903-909.
73. Pour la préparation et l'utilisation du réactif de DeShong comme source d'ions fluorure, voir : (a) Albanese, D., Lanidini, D., Penso, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8865-8866. (b) Pilcher, A.S., Ammon, H.L., DeShong, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5166-5167. (c) Handy, C.J., Lam, Y.-F., DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3542-3543. (d) Prakash, G.K.S., Mandal, M., Olah, G.A. *Synlett* **2001**, 77-78. (e) Cayley, A. *Synlett* **2007**, 339-340.
74. Mizuta, S., Shibata, N., Hibino, M., Nagano, S., Nakamura, S., Toru, T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8521-8528.
75. (a) Adams, D.J., Clark, J.H., Hansen, L.B., Sanders, V.C., Taverner, S.J. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 123-125. (b) Panne, P., Naumann, D., Hoge, B. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 283-286.
76. (a) Mukaiyama, T., Kawano, Y., Fujisawa, H. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 88-89. (b) Kawano, Y., Fujisawa, H., Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 422-423. (c) Kawano, Y., Kaneko, N., Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 1133-1145.
77. Prakash, G.K.S., Panja, C., Vaghoo, H., Surampudi, V., Kultyshev, R., Mandal, M., Rasul, G., Mathew, T., Olah, G.A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6806-6813.
78. Prakash, G.K.S., Mandal, M., Panja, C., Mathew, T., Olah, G.A. *J. Fluorine. Chem.* **2003**, *123*, 61-63.
79. Iwanami, K., Oriyama, T. *Synlett* **2006**, 112-114.
80. Hagiwara, T., Kobayashi, T., Fuchikami, T. *Main group chemistry* **1997**, *2*, 13-15.

81. Mizuta, S., Shibata, N., Sato, T., Fujimoto, H., Nakamura, S., Toru, T. *Synlett* **2006**, 267-270.
82. Matsukawa, S., Saijo, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4655-4657.
83. Song, J.J., Tan, Z., Reeves, J.T., Gallou, F., Yee, N.K., Senanayake, C.H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2193-2196.
84. Mizuta, S., Shibata, N., Ogawa, S., Fujimoto, H., Nakamura, S., Toru, T. *Chem. Commun.* **2006**, 2575-2577.
85. Kaneko, S., Nakajima, N., Katoh, T., Terashima, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 43-47.
86. (a) Singh, R.P., Kirchmeier, R.L., Shreeve, J.M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2579-2581. (b) La, H., Silverman, R.B. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 7404-7412.
87. Qing, F.-L., Peng, S., Hu, C.-M. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 88, 79-81.
88. Ramaiah, R., Prakash, G.K.S. *Synlett* **1991**, 643-644.
89. Singh, R.J., Leitch, J.M., Twamley, B., Shreeve, J.M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1436-1440.
90. (a) Wiedemann, J., Heiner, T., Mlostoń, G., Prakash, G.K.S., Olah, G.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 820-821. (b) Singh, R.P., Cao, G., Kirchmeier, R.L., Shreeve, J.M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2873-2876.
91. Krishnamurti, R., Bellew, D.R., Prakash, G.K.S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 984-989.
92. Munier, P., Picq, D., Anker, D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8241-8244.
93. Hoffmann-Röder, A., Seiler, P., Diederich, F. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2267-2269.
94. Blazejewski, J.-C., Anselmi, E., Wilmschurst, M.P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5475-5478.
95. Prakash, G.K.S., Mogi, R., Olah, G.A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3589-3592.
96. Félix, C.P., Khatimi, N., Laurent, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3303-3304.
97. (a) Nelson, D.W., Easley, R.A., Pintea, B.N.V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 25-28. (b) Nelson, D.W., Owens, J., Hiraldo, D. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2572-2582.
98. Dilman, A.D., Arkhipov, D.E., Levin, V.V., Belyakov, P.A., Korlyukov, A.A., Struchkova, M.I., Tartakovsky, V.A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5643-5646.
99. (a) Prakash, G.K.S., Mandal, M., Olah, G.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 589-590. (b) Prakash, G.K.S., Mandal, M., Olah, G.A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2847-2850. (c) Prakash, G.K.S., Mandal, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6538-6539.
100. (a) Mlostoń, G., Prakash, G.K.S., Olah, G.A., Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 1644-1658. (b) Large-Radix, S., Billard, T., Langlois, B.R. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 124, 147-149.
101. Billard, T., Langlois, B.R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6865-6868.
102. Billard, T., Large, S., Langlois, B.R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 65-68.

103. (a) Houston, M.E. Jr., Vander Jagt, D.L., Honek, J.F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 623-628. (b) Bouchu, M.N., Large, S., Steng, M., Langlois, B.R., Praly, J.P. *Carbohydrate Res.* **1998**, *314*, 37-45.
104. (a) Kolomeitsev, A.A., Movchun, V.N., Kondratenko, N.V., Yagupolski, Y.L. *Synthesis* **1990**, 1151-1152. (b) Movchun, V.N., Kolomeitsev, A.A., Yagupolskii, Y.L. *J. Fluorine. Chem.* **1995**, *70*, 255-257.
105. Sevenard, D.V., Kirsch, P., Röschenthaler, G.V., Movchun, V.N., Kolomeitsev, A.A. *Synlett* **2001**, 379-381.
106. (a) Urata, H., Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 91-94. (b) Cottet, F., Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 327-330.
107. Revues sur les réactions de trifluorométhylation asymétrique : (a) Ma, J.-A., Cahard, D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, PR1-PR43. (b) Billard, T., Langlois, B.R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 891-897.
108. Roussel, S., Billard, T., Langlois, B.R., Saint-Jalmes, L. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 939-944.
109. Iseki, K., Nagai, T., Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3137-3138.
110. (a) Hagiwara, T., Mochizuki, H., Fuchikami, T. *Synlett* **1997**, 587-588. (b) Caron, S., Do, N.M., Arpin, P., Larivée, A. *Synthesis* **2003**, 1693-1698. (c) Caron, S., Do, N.M., Sieser, J.E., Arpin, P., Vazquez, E. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 1015-1024. (d) Nagao, H., Yamane, Y., Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 666-667.
111. Nagao, H., Kawano, Y., Mukaiyama, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 2406-2412.
112. Zhao, H., Qin, B., Liu, X., Feng, X. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6822-6826.
113. Kuroki, Y., Iseki, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8231-8234.
114. Mizuta, S., Shibata, N., Akiti, S., Fujimoto, H., Nakamura, S., Toru, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3707-3710.
115. Song, J.J., Tan, Z., Xu, J., Reeves, J.T., Yee, N.K., Ramdas, R., Gallou, F., Kuzmich, K., DeLattre, L., Lee, H., Feng, X., Senanayake, C.H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 292-294.
116. Kawano, Y., Kaneko, N., Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 304-305.
117. Pedrosa, R., Sayalero, S., Vicente, M., Maestro, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2177-2180.
118. Wang, Z., Ruan, B. *J. Fluorine Chem.* **1994**, *69*, 1-3.
119. Qiu, X.L., Qing, F.-L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7162-7164.
120. (a) Walter, M.W., Adlington, R.M., Baldwin, J.E., Chuhan, J., Schofield, C.J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7761-7764. (b) Walter, M.W., Adlington, R.M., Baldwin, J.E., Schofield, C.J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7275-7290.
121. Plantier-Royon, R., Portella, C. *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 119-146.
122. (a) Bansal, R.C., Dean, B., Hakomori, S.-I., Toyokuni, T. *Chem. Commun.* **1991**, 796-798. (b) Kozak, J., Johnson, C.R. *Nucleosides Nucleotides* **1998**, *17*, 2221.

123. (a) Schmit, C. *Synlett* **1994**, 241-242. (b) Johnson, C.R., Bhumralkar, D.R., De Clercq, E. *Nucleosides Nucleotides* **1995**, *14*, 185-194.
124. Lavaire, S., Plantier-Royon, R., Portella, C. *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, *15*, 361.
125. Lavaire, S., Plantier-Royon, R., Portella, C., de Monte, M., Kim, A., Aubertin, A.-M. *Nucleosides Nucleotides* **1998**, *17*, 2267-2280.
126. Eilitz, U., Böttcher, C., Hennig, L., Burger, K., Haas, A., Gockel, S., Sieler, J. *J. Heteroc. Chem.* **2003**, *40*, 329-335.
127. Enders, D., Herriger, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1085-1090.
128. (a) Quast, H., Becker, C., Witzel, M., Peters, E.-M., Peters, K., von Schnering, H.G. *Liebigs Ann.* **1996**, 985. (b) Romański, J., Młostoń, G. *ARKIVOC* **2007**, (vi), 179-187.
129. Sugimoto, H., Nakamura, S., Shibata, Y., Shibata, N., Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1337-1340.
130. (a) Dale, J.A., Dull, D.L., Mosher, H.S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549. (b) Hull, W.E. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 547-552.
131. Ohnmacht, C.J., Russell, K., Empfield, J.R., Frank, C.A., Gibson, K.H., Mayhugh, D.R., McLaren, F.M., Shapiro, H.S., Brown, F.J., Trainor, D.A., Ceccarelli, C., Lin, M.M., Masek, B.B., Forst, J.M., Harris, R.J., Hulsizer, J.M., Lewis, J.J., Silverman, S.M., Smith, R.W., Warwick, P.J., Kau, S.T., Chun, A.L., Grant, T.L., Howe, B.B., Li, J.H., Trivedi, S., Halterman, T.J., Yochim, C., Dyroff, M.C., Kirkland, M., Neilson, K.L. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4592-4601.
132. (a) Ohta, H., Miyamae, Y., Kimura, Y. *Chem. Lett.* **1989**, 379. (b) Feichter, C., Faber, K., Griengl, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 653. (c) Konigsberger, K., Prasad, K., Repič, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 679-687. (d) Satake, K. Patent 98-IB17049925714, 19981026, 1999. (e) Shaw, N.M., Naughton, Robins, K., Tinschert, A., Schmid, E., Hischier, M.-L., Venetz, V., Werlen, J., Zimmermann, T., Brieden, W., de Riedematten, P., Roduit, J.-P., Zimmermann, B., Neumüller, R. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 497-504. (f) Shaw, N.M., Naughton, A.B. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 747-752.
133. Gosselin, F., Britton, R.A., Mowat, J., O'Shea, P.D., Davies, I.W. *Synlett* **2007**, 2193-2196.
134. (a) Doherty, S., Knight, J.G., Smyth, C.H., Harrington, R.W., Clegg, W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9751-9764. (b) Doherty, S., Knight, J.G., Smyth, C.H., Harrington, R.W., Clegg, W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4925-4928. (c) Doherty, S., Knight, J.G., Smyth, C.H., Harrington, R.W., Clegg, W. *Organomet.* **2007**, *26*, 5961-5966. (d) Doherty, S., Knight, J.G., Smyth, C.H., Harrington, R.W., Clegg, W. *Organomet.* **2007**, *26*, 6453-6461.
135. (a) Aikawa, K., Kaikuma, S., Hatano, M., Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 183-185. (b) Mikami, K., Aikawa, K., Kainuma, S., Kawakami, Y., Saito, T., Sayo, N., Kumobayashi, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3885-3889. (c) Mikami, K., Kakuno, H., Aikawa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7257-7260. (d) Mikami, K., Kawakami, Y., Akiyama, K., Aikawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12950-12951.

136. (a) Török, B., Abid, M., London, G., Esquibel, J., Török, M., Mhadgut, S.C., Yan, P., Prakash, G.K.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3086-3089. (b) Zhao, J.-L., Liu, L., Gu, C.-L., Wang, D., Chen, Y.-J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1476-1479.
137. (a) Zhuang, W., Gathergood, N., Hazell, R.G., Jørgensen, K.A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1009-1013. (b) Zhao, J.-L., Liu, L., Sui, Y., Liu, Y.-L., Wang, D., Chen, Y.-J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6127-6130.
138. (a) Lu, S.-F., Du, D.-M., Zhang, S.-W., Xu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3433-3441. (b) Du, D.-M., Lu, S.-F., Fang, T., Xu, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3712-3715.
139. Moreno, M., Sani, M., Raos, G., Meille, S.V., Belotti, D., Giavazzi, R., Bellosta, S., Volonterio, A., Zanda, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10171-10181.
140. Eilitz, U., Böttcher, C., Sieler, J., Gockel, S., Haas, A., Burger, K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3921-3925.
141. Motoki, R., Tomita, D., Kanai, M., Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8083-8086.
142. (a) Fernández, R., Martín-Zamora, E., Pareja, C., Vázquez, J., Díez, E., Monge, A., Lassaletta, J.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3428-3430. (b) Pareja, C., Martín-Zamora, E., Fernández, R., Lassaletta, J.M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8846-8854.
143. Hundscheid, F.J.A., Tandon, V.K., Rouwette, P.H.F.M., van Leusen, A.M. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5073-5088.
144. Bravo, P., Frigerio, M., Resnati, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4216-4218.
145. Bennani, Y.L., Vanhessche, K.P.M., Sharpless, K.B. *Tetrahedron : Asymmetry* **1994**, *5*, 1473-1476.
146. (a) Moreno-Dorado, F.J., Guerra, F.M., Ortega, M.J., Zubia, E., Massanet, G.M. *Tetrahedron : Asymmetry* **2003**, *14*, 503-510. (b) Avenoza, A., Busto, J.H., Jiménez-Osés, G., Peregrina, J.M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5721-5724.
147. Greene, T.W., Wuts, P.G.M. *Protective groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, **1999**, p.217-224.
148. Prasad, K.R., Gholap, S.L. *Synlett* **2005**, *14*, 2260-2262.
149. (a) Basha, A., Lipton, M., Weinreb, S.M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *48*, 4171-4174. (b) Nugiel, D.A., Jacobs, K., Worley, T., Patel, M., Kaltenbach III, R.F., Meyer, D.T., Jadhav, P.K., De Lucca, G.V., Smyser, T.E., Klabe, R.M., Bacheler, L.T., Rayner, M.M., Seitz, S.P. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2156-2169.
150. (a) Carmack, M., Kelley, C.J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2171-2173. (b) Musich, J.A., Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4865-4872. (c) Mash, E.A., Nelson, K.A., Van Deusen, S., Hemperly, S.B. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 92-103.
151. (a) Wenger, R.M. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2308-2321. (b) Hobley, G., Stuttle, K., Wills, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4739-4748.

152. Jacobi, P.A., Blum, C.A., DeSimone, R.W., Udodong, U.E.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5384-5392.
153. (a) Williams, J.M., Jobson, R.B., Yasuda, N., Marchesini, G., Dolling, U.-H., Grabowski, E.J.J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461-5464. (b) Miller, A.K., Banghart, M.R., Beaudry, C.M., Suh, J.M., Trauner, D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8919-8930.
154. Seebach, D., Kalinowski, H.-O., Bastani, B., Crass, G., Daum, H., Dorr, H., DuPreez, N.P., Ehrig, V., Langer, W., Nüssler, C., Oei, H.-A., Schmidt, M. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 301-325.
155. (a) Aube, J., Heppert, J.A., Milligan, M.L., Smith, M.J., Zenk, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3563-3570. (b) Kondo, Y., Green, J.R., Ho, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6182-6189.
156. Pour l'utilisation des amides de Weinreb pour préparer des céto-amides ou des dicétones, voir : (a) Sibi, M.P., Sharma, R., Paulson, K.L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1941-1944. (b) McNulty, J., Grunner, V., Mao, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5609-5612. (c) Prasad, K.R., Chandrakumar, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1798-1805.
157. Prasad, K.R., Chandrakumar, A. *Synthesis* **2006**, 2159-2166.
159. Pour sécher le TMAF, 4 H₂O, voir : Christe, K.O., Wilson, W.W., Wilson, R.D., Bau, R., Feng, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7619-7625.
160. Ooi, T., Maruoka, K. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 526-533.
161. Pour des réactions d'alkylation d'alcools α -trifluorométhylés dans ces conditions, voir : Boutevin, B., Youssef, B., Boileau, S., Garnault, A.M. *J. Fluorine Chem.* **1987**, *35*, 399-410.
162. Pour la déprotection acide d'un dérivé de l'acide tartrique dans ces conditions, voir : Colobert, F., Obringer, M., Solladié, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1455-1467.
163. Seo, J., Fain, H., Blanc, J.-B., Montgomery, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6060-6065.
164. Vutukuri, D.R., Bharathi, P., Yu, Z., Rajasekaran, K., Tran, M.-H., Thayumanavan, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1146-1149.
165. (a) Rehwinkel, H., Bäurle, S., Berger, M., Schmees, N., Schäcke, H., Krolikiewicz, K., Mengel, A., Nguyen, D., Jaroch, S., Skuballa, W. Patent WO 2005/034969 A1 2005. (b) Bäurle, S., Schäcke, H., Berger, M., Mengel, A., Patent WO 2006/108714 A2 2006. (c) Huwe, C., Skuballa, W., Nguyen, D., Schäcke, H. Patent WO 2006/108712 A1 2006.
167. Larock, R.C. *Comprehensive Organic Transformations, Second Edition*, Wiley-VCH, Weinheim, 1999, 1269-1271.
168. (a) Gemal, A.L., Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.
169. Fletcher, S., Gunning, P.T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4817-4819.
170. Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.
171. Edwards, M.P., Ley, S.V., Lister, S.G., Palmer, B.D., Williams, D.J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3503-3516.
172. Mancuso, A.J., Huang, S.-L., Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.

173. Abdel-Magid, A.F., Carson, K.G., Harris, B.D., Maryanoff, C.A., Shah, R.D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849-3862.
174. Barbachyn, M.R., Dobrowolski, P.J., Hurd, A.R., McNamara, D.J., Palmer, J.R., Romero, A.G., Ruble, J.C., Sherry, D.A., Thomasco, L.M., Toogood, P.L. Patent WO 2004/031195, 2004.
175. (a) Luethy, C., Edmunds, A., Beaudegnies, R., Wendeborn, S., Schaetzer, J., Lutz, W. Patent WO 2005/058037, 2005. (b) Luethy, C., Edmunds, A., Beaudegnies, R., Wendeborn, S., Schaetzer, J., Lutz, W. Patent WO 2005/058830, 2005.
176. Fukunaga, K., Toshiyuki, K., Watanabe, K., Usui, Y., Uehara, F., Yokoshima, S., Sakai, D., Kusaka, S.-I., Nakayama, K. Patent WO 2007/119463, 2007.
177. Liang, P.-H., Hsin, L.-W., Cheng, C.-Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3267-3276.
178. Fustero, S., Albert, L., Aceña, J.L., Sanz-Cervera, J.F., Asensio, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 605-608.
179. Williams, R.M., Sinclair, P.J., Zhai, D., Chen, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1547-1557.
180. Walter, M.W., Thaker, N., Baldwin, J.E., Muller, M., Schofield, C.J. *J. Chem. Res., Synopses* **2000**, 310-311.
181. Eberle, M., Ziegler, H., Cederbaum, F., Ackermann, P. Patent WO 2002/053560, 2002.
182. Kawashima, S., Matsuno, T., Yaguchi, S., Watanabe, T., Inaba, M. Patent WO 9905138, 1999.
183. Higuchi, R.I., Zhi, L., Karanewsky, D.S., Thompson, A.W., Caferro, T.R., Mani, N.S., Chen, J.-H., Cummings, M.L., Edwards, J.P., Adams, M.E., Deckhut, C.L.F. Patent WO 2002/068427, 2002.
184. Tamura, M., Santo, T., Mihara, C. Patent JP 06024145, 1994.
185. Serrano-Wu, M.H., St. Laurent, D.R., Carroll, T.M., Dodier, M., Gao, Q., Gill, P., Quesnelle, C., Marinier, A., Mazzucco, C.E., Regueiro-Ren, A., Stickle, T.M., Wu, D., Yang, H., Yang, Z., Zheng, M., Zoeckler, M.E., Vyas, D.M., Balasubramanian, B.N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1419-1423.
186. Chaume, G., Van Severen, M.-C., Marinkovic, S., Brigaud, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6123-6126.
187. Pour des revues sur les méthodes de préparation des morpholines et leur rôle dans les composés bioactifs, voir : Wijtmans, R., Vink, M.K.S., Schoemaker, H.E., van Delft, F.L., Blaauw, R.H., Rutjes, F.P.J.T. *Synthesis* **2004**, 641-662.
188. Dijkstra, D., Rodenhuis, N., Vermeulen, E.S., Pugsley, T.A., Wise, L.D., Wikström, H.V. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3022-3031.
189. Rosenström, U., Sköld, C., Lindeberg, G., Botros, M., Nyberg, F., Karlén, A., Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6133-6137.
190. Dobrev, A., Perie, J.J., Lattes, A. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4013-4016.
191. Knight, D.W., Redfern, A.L., Gilmore, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2874-2883.

192. Arunachalam, T., Fan, H., Pillai, K.M.R., Ranganathan, R.S. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4428-4438.
193. Ram, S., Spicer, L.D. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 515-516.
194. Chen, L., Kim, Y.M., Kucera, D.J., Harrison, K.E., Bahmanyar, S., Scott, J.M., Yazbeck, D. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5468-5473.
196. Brown, G.R., Foubister, A.J., Wright, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 553-555.
197. Hu, T., Shen, M., Chen, Q., Li, C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2647-2650.
198. Clark, S.M., Osborn, H.M.I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3643-3652.
199. Albanese, D., Salsa, M., Landini, D., Lupi, V., Penso, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2107-2113.
200. Grinsteiner, T.J., Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8337-8340.
201. Pour une revue sur la réaction d'hydrozirconation, voir : Wipf, P., Jahn, H. *Tetrahedron* **1996**, 52, 12853-12910.
202. Pour l'utilisation de cette méthode pour la préparation de pyrrolidines ou de pipéridines, voir :
 (a) Ahari, M., Perez, A., Menant, C., Vasse, J.-L., Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2473-2476.
 (b) Ahari, M., Joosten, A., Vasse, J.-L., Szymoniak, J. *Synthesis* **2008**, 61-68.
203. Pour la préparation d'aziridines, voir : Yudin, A.K. *Aziridines and epoxides in organic synthesis*, chap. 4, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.
204. Pour une revue sur l'ouverture des aziridines, voir : Hu, X.E. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2701-2743.
205. (a) Volonterio, A., Bravo, P., Pesenti, C., Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3985-3988.
 (b) Volonterio, A., Bravo, P., Panzeri, W., Pesenti, C., Zanda, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3336-3340.
206. (a) Crousse, B., Narizuka, S., Bonnet-Delpon, D., Bégué, J.-P. *Synlett* **2001**, 679-681. (b) Spanedda, M.V., Crousse, B., Narizuka, S., Bonnet-Delpon, D., Bégué, J.-P. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2002**, 67, 1359-1365.
207. Akiyama, T., Ogi, S., Fuchibe, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4011-4013.
208. (a) Prati, F., Forni, A., Moretti, I., Torre, G., Rozhkov, V.V., Makarov, K.N., Chervin, I.I., Kostyanovsky, R.G. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 89, 177-181. (b) Davoli, P., Forni, A., Franciosi, C., Moretti, I., Prati, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2361-2371.
209. Tanaka, K., Ohsuga, M., Sugimoto, Y., Okafuji, Y., Mitsuhashi, K. *J. Fluorine Chem.* **1988**, 39, 39-45.
210. Quinze, K., Laurent, A., Mison, P. *J. Fluorine Chem.* **1989**, 44, 211-232.
211. Palacios, F., Ochoa de Retana, A.M., Alonso, J.M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6141-6148.

212. (a) Colantoni, D., Fioravanti, S., Pellacani, L., Tardella, P.A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 197-200. (b) Fioravanti, S., Colantoni, D., Pellacani, L., Tardella, P.A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3296-3298.
213. (a) Katagiri, T., Ihara, H., Takahashi, M., Kashino, S., Furuhashi, K., Uneyama, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2933-2937. (b) Yamauchi, Y., Kawate, T., Itahashi, H., Katagiri, T., Uneyama, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6319-6322. (c) Yamauchi, Y., Kawate, T., Katagiri, T., Uneyama, K. *Tetrahedron* **2003**, 59, 9839-9847.
214. Katagiri, T., Takahashi, M., Fujiwara, Y., Ihara, H., Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7323-7329.
215. Rinaudo, G., Narizuka, S., Askari, N., Crousse, B., Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2065-2068.
216. Kohrt, J.T., Gu, J.-X., Johnson, C.R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5088-5093.
217. Abouabdellah, A., Bégué, J.-P., Bonnet-Delpon, D., Thanh Nga, T.T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8826-8833.
218. Uneyama, K., Hao, J., Amii, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4079-4082.
219. Crucianelli, M., Bravo, P., Arnone, A., Corradi, E., Meille, S.V., Zanda, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2965-2971.
220. Ngoc Tam, N.T., Magueur, G., Ourévitch, M., Crousse, B., Bégué, J.-P., Bonnet-Delpon, D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 699-702.
221. Kuduk, S.D., Di Marco, C.N., Pitzenberger, S.M., Tsou, N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2377-2381.
222. (a) Volonterio, A., Vergani, B., Crucianelli, M., Zanda, M., Bravo, P. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7236-7243. (b) Volonterio, A., Bravo, P., Corradi, E., Fronza, G., Meille, S.V., Vergani, B., Zanda, M. *J. Fluorine Chem.* **2000**, 108, 245-252.
223. (a) Sergeeva, N.N., Golubev, A.S., Hennig, L., Burger, K. *Synthesis* **2002**, 2579-2584. (b) Disalvo, D., Thomson, D.S., Kuzmich, D., Regan, J., Kowalski, J. Patent WO 2006/071609, 2006.
224. Jiang, Z.-X., Qing, F.-L. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5486-5489.
225. Huguenot, F., Brigaud, T. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7075-7078.
226. Bergmeier, S.C. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2561-2576.
227. Kizirian, J.-C. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 140-205.
228. Soloshonok, V.A., Avilov, D.V., Kukhar, V.P., Van Meerwelt, L., Mischenko, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4671-4674.
229. (a) Molteni, M., Volonterio, A., Zanda, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3887-3890. (b) Turconi, J., Lebeau, L., Paris, J.-M., Mioskowski, C. *Tetrahedron* **2006**, 62, 8109-8114.
230. Alezra, V., Bonin, M., Micouin, L., Policar, C., Husson, H.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2589-2594.

231. Hou, X.-L., Fan, R.-H., Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5295-5300.
232. Cossy, J., Bellosta, V., Alauze, V., Desmurs, J.-R. *Synthesis* **2002**, 2211-2214.
233. Swamy, N.R., Venkateswarlu, Y. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 547-554.
234. (a) Anaya de Parrodi, C., Moreno, G.E., Quintero, L., Juaristi, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2093-2099. (b) Anaya de Parrodi, C., Vazquez, V., Quintero, L., Juaristi, E. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 3295-3302.
235. Wu, J., Sun, X., Li, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4271-4275.
236. (a) Li, P., Evans, C.D., Joullié, M.M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5325-5327. (b) Forbeck, E.M., Evans, C.D., Gilleran, J.A., Li, P., Joullié, M.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14463-14469. (c) Caldwell, J.J., Craig, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2631-2634.
237. Pour une revue sur la déstabilisation des carbocations par les groupements électroattracteurs, voir : Creary, X. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1625-1678.
238. Pour le dosage des réactifs de Grignard, voir : Lin, H.-S., Paquette, L.A. *Synth. Comm.* **1994**, 24, 2503-2506.
239. Allevi, P., Anastasia, M., Ciuffreda, P., Sanvito, A.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 927-934.
240. Arnone, A., Bravo, P., Frigerio, Viani, F., Soloshonok, V.A. *Tetrahedron* **1998**, 54, 11841-11860.
241. Mioskowski, C., Solladié, G. *Tetrahedron* **1973**, 29, 3669-3674.
242. Tur, F., Saá, J.M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5079-5082.
243. Németh, G., Poszavác, L., Bózsing, D., Simig, G. *J. Fluorine Chem.* **1996**, 78, 87-89.

Résumé

L'acide L-tartrique (AT) est un sous-produit abondant de l'industrie vinicole. Sa polyfonctionnalité, sa chiralité et son faible coût en font un précurseur de choix pour la préparation de produits optiquement purs. Les composés trifluorométhylés sont présents dans de nombreux domaines d'application, notamment dans les produits bioactifs où la chiralité doit être maîtrisée. Cette thèse a pour objectifs la préparation de synthons trifluorométhylés énantipurs à partir d'une plateforme AT.

La synthèse est basée sur la trifluorométhylation nucléophile chimio- et diastéréosélective de céto-amides dérivés de l'AT, suivie *in situ* par une O-alkylation conduisant aux alkoxy-trifluorométhylcarbinols correspondants. L'étape suivante est une séquence « one-pot » déprotection-oxydation, qui permet d'accéder à des aldéhydes α -trifluorométhylés α -alkoxylés de configuration définie.

La fonction amide résiduelle des trifluorométhylcarbinols intermédiaires a été convertie en fonction cétone, elle-même soumise à diverses additions nucléophiles diastéréosélectives (hydrures, organomagnésiens, CF_3TMS). Ces transformations, d'efficacité et généralité variables, permettent dans certains cas d'accéder à deux composés énantipurs différents à partir d'une molécule plateforme.

Les aldéhydes énantipurs fonctionnalisés ont été exploités, *via* des amino-éthers ou amino-alcools intermédiaires, pour la synthèse de divers N-hétérocycles originaux, énantipurs, porteurs d'un carbone chiral trifluorométhylé pseudo-quaternaire : morpholines, oxazépanes, aziridines.

Le processus global constitue une méthode intéressante pour convertir l'AT en une large gamme de building-blocks trifluorométhylés énantipurs possédant une forte valeur ajoutée, tout particulièrement en série hétérocyclique.

Mots-clés : Acide tartrique, Trifluorométhylation nucléophile, Synthèse asymétrique, α -Alkoxy-aldéhydes, Morpholines, Aziridines.

Abstract

L-Tartaric acid (TA) is an abundant natural by-product of the wine industry. It is a polyfunctional, chiral and low cost starting material particularly interesting for the preparation of optically pure products. On the other hand, trifluoromethyl compounds have important applications in various fields, in particular as bio-active products where chirality is often a central problem. This project was aimed towards the synthesis of enantiopure trifluoromethylated synthons based on TA scaffold.

The synthesis is based on the chemo- and diastereoselective nucleophilic trifluoromethylation of TA derived γ -keto-amides, followed *in-situ* by an alkylation affording the corresponding alkoxy-trifluoromethylcarbinol. The next key step is a one-pot deprotection-oxidation process leading to α -trifluoromethyl- α -alkoxy-aldehydes.

The residual amide moiety in the intermediate trifluoromethylcarbinols was converted into a ketone, which underwent various diastereoselective nucleophilic additions (hydrides, magnesium reagents, CF_3TMS). Some adducts were further converted into two different enantiopure compounds from one initial TA scaffold.

The functionalized enantiopure aldehydes were applied, *via* intermediate amino-ethers or amino-alcohols, to the preparation of a variety of original and enantiopure aza-heterocycles, bearing a pseudo-quaternary trifluoromethylated chiral carbon: morpholines, oxazepanes, aziridines.

The overall process is an interesting way to convert TA into a wide range of high-value added enantiopure trifluoromethyl containing building blocks, especially in heterocyclic series.

Keywords: Tartaric acid, Nucleophilic trifluoromethylation, Asymmetric synthesis, α -Alkoxy-aldehydes, Morpholines, Aziridines.

