

Agrandissement de cycle de pyrrolidines et de pipéridines : Synthèse d'alpha-fluoroalkyl-azépanes et azocanes

Guillaume Masson

▶ **To cite this version:**

Guillaume Masson. Agrandissement de cycle de pyrrolidines et de pipéridines : Synthèse d'alpha-fluoroalkyl-azépanes et azocanes. Chimie organique. Université Paris sciences et lettres, 2019. Français. NNT : 2019PSLET041 . tel-03591986

HAL Id: tel-03591986
https://pastel.hal.science/tel-03591986

Submitted on 1 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

PSL
UNIVERSITÉ PARIS

THÈSE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITÉ PSL

Préparée à l'Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la ville de Paris

Agrandissement de cycle de pyrrolidines et de pipéridines : Synthèse d'alpha-fluoroalkyl-azépanes et azocanes

Soutenue par
Guillaume MASSON
Le 29 Novembre 2019

Ecole doctorale n° 406
Chimie moléculaire de Paris-Centre

Spécialité
Chimie Moléculaire

Composition du jury :

Emmanuel, MAGNIER Directeur de recherche Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines	*Président*
Gwilherm, EVANO Professeur Université Libre de Bruxelles	*Rapporteur*
Emmanuel, ROULLAND Chargé de recherche Université Paris Descartes	*Rapporteur*
Phannarath, PHANSAVATH Maître de conférences Chimie ParisTech	*Examinateur*
Domingo, GOMEZ PARDO Maître de Conférences ESPCI Paris	*Examinateur*
Janine, COSSY Professeur ESPCI Paris	*Directrice de thèse*

ESPCI PARIS | PSL

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier l'ensemble des membres du jury : le Pr. Gwilherm Evano, et le Dr Emmanuel Roulland d'avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse, ainsi que le Pr. Emmanuel Magnier en tant que président du jury et le Dr. Phannarath Phanssavath pour avoir examiné ce travail. Merci à tous d'avoir pris de votre temps pour évaluer mon travail, ainsi que pour l'enrichissante discussion que nous avons pu avoir lors de ma soutenance.

Je souhaite également remercier le Pr. Janine Cossy pour m'avoir accueilli et offert l'opportunité d'effectuer ma thèse au sein de son laboratoire. Merci pour la confiance que vous m'avez accordé dès le début de ma thèse, ainsi que tous les conseils que vous m'avez apportés tout au long de ces trois années. Je tiens aussi à vous remercier pour le temps passé lors de la correction de mon manuscrit.

Je poursuis ces remerciements avec mon encadrant, Domingo. Je te remercie de m'avoir accueilli au sein de ton équipe. Merci pour ton soutien tout au long de cette thèse, et pour avoir toujours trouvé du temps dans les moments où la chimie a été la plus capricieuse. Je tiens également à te remercier pour la confiance et la liberté que tu m'as laissées durant ces trois années.

Je ne peux pas continuer ces remerciements sans citer Christophe. Tu as été un soutien énorme pendant ces trois années. Ce fut un plaisir d'avoir passé ma thèse dans la pièce à côté de ton équipe, d'avoir pu profiter de temps en temps de tes anecdotes, blagues, et plus généralement de ta bonne humeur. Merci pour tout le temps que tu m'as accordé pour me partager ton immense savoir ; j'espère en avoir assimilé une partie.

Je souhaiterais également remercier les autres membres permanents du laboratoire : Véronique, Thomas et Amandine avec qui j'ai notamment eu le plaisir d'encadrer les TPs. Merci également à Isa et Hélène qui ont été de supers gestionnaires !

Une thèse c'est une aventure qui se partage aussi, et surtout, avec les post-docs et les thésards qui font vivre le labo au quotidien.

Commençons par l'équipe qui m'a accueillie et dont je suis le dernier représentant, les DGP : Sarah, pour tous les conseils qui m'ont permis de poursuivre au mieux ton sujet, Zeina pour les deux ans qu'on a passé au laboratoire, pour tes playlists de qualités, pour m'avoir fait découvrir que le citron pouvait être un aliment à part entière et redécouvrir l'existence des Bretzels. Enfin Alexandra, ce fut un véritable plaisir d'avoir passé cette première année à tes côtés, merci de m'avoir donné un peu du temps très précieux d'une troisième année pour me montrer comment fonctionnait le labo. Merci pour toutes les discussions qu'on a eues, ainsi que les rudiments de grecque que tu m'as inculqués.

Merci également à la feu SA Team, Johan pour ta bonne humeur et tes connaissances impressionnantes que tu as su partager, Tao premier du nom, Morgan DJ résident au foyer et à l'humour cinglant, Marllon pour avoir amené le soleil brésilien au labo, et pour m'avoir partagé tes connaissances sur la chimie du Pd.

Passons maintenant aux Guerinots, merci à Baptiste pour ta bonne humeur et ton soutien, Laurine, Etienne pour ta gentillesse, Claire slik eller ballade (j'espère que je l'ai bien écrit), la seule chose que tu m'as appris en Danois, oui ça y est je crois que j'ai assimilé que tu étais Danoise et pas Suédoise, Ondine pour tous les très bons moments qu'on a passés à discuter de tout et de rien, et surtout nos superbes interprétations des meilleures musiques de Disney, Nicolas ça a été un plaisir de t'avoir rencontré, heureusement que tu as été là pour garder un peu de sérieux dans cette équipe, et enfin l'équipe des polymères Marta, Olivia et Nam.

Je finirais par mon équipe d'adoption, les Meyers, Ernouf, Florence la comtesse, et surtout ceux qui m'ont accueilli au sein de l'équipe lorsque je me suis retrouvé seul dans mon bureau/labo, Alexandre ce fut un plaisir d'avoir passé ces trois années au labo avec toi, je n'oublierai jamais ce moment où nous avons pu lever ensemble un César et un Oscar, Aziz pour m'avoir fait découvrir les arancinis de Golo, nos discussions sur les jeux de société et nos multiples galères en RMN, Khalil aka Khalboss du 92 contrairement à ce que ton pseudo laisse penser là où tu brilles vraiment c'est dans les bars du 5ème, Tomas le condensé du meilleur de ce que peut fournir l'Argentine, Guillaume qui je suis sûr va continuer à faire briller les team barbus, et le petit dernier Thomas je suis sûr que tu vas très vite t'intégrer à cette superbe équipe et je te souhaite bon courage pour ta thèse.

Merci aussi à toute la team des post-docs : Marion, Aurélie, Kevin, Andréa, Geoffrey, Bertrand, Mélanie et Pauline.

Et puis un merci général à tous ceux qui m'ont accompagné en de très rares occasions pour boire juste UNE bièreS.

Enfin merci à tous mes proches, mes amis bien sûr Fred, Floria, Maxime, mes amis castelroussins Ben et Oliver fellow docteur, Alex, Antoine, Julien, Adrien, Manon, LV. Merci à toute la famille de Yolaine, et évidemment à mes parents et ma sœur pour leur soutien.

Je vais finir par remercier la personne la plus importante, Yolaine. Tu as toujours été présente et savoir que je t'avais à mes côtés m'a permis d'aller au bout de cette thèse. Ça a été trois années difficiles pour tous les deux et on peut être fièr d'avoir fait ça ensemble. Merci pour tout.

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS 6

AVANT-PROPOS 8

INTRODUCTION GENERALE 10

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE 12

Chapitre I Le fluor en chimie médicinale 14

I.1. Le fluor et les molécules bioactives 16
I.1.1 La liaison C-F 16
I.1.2 Modifications conformationnelles apportées par une liaison C-F 17
I.1.3 Influence du fluor sur le pKa 19
I.1.4 Influence du fluor sur la perméabilité membranaire 20
I.1.5 Influence du fluor sur la stabilité métabolique 21
I.2. Groupements polyfluorés 22
I.2.1 Molécules bioactives contenant un groupement trifluorométhyle 22
I.2.2 Molécules bioactives contenant un groupement difluorométhyle 27
I.2.3 Molécules bioactives contenant un groupement perfluoroalkyle 28

Chapitre II Agrandissement de cycle *via* un azétidinium intermédiaire 30

II.1. Introduction 32
II.2. Synthèse de pyrrolidines par agrandissement de cycle 34
II.2.1 Agrandissement de cycle par un nucléophile généré in-situ 34
II.2.2 Agrandissement de cycle par un nucléophile externe 44
II.2.3 Agrandissement de cycle de l'ylure d'azétidinium 53
II.3. Synthèse de pipéridines par agrandissement de cycle 62
II.3.1 A l'aide d'un nucléophile généré *in situ* 62
II.3.2 A l'aide d'un nucléophile externe 62
II.4. Synthèse d'azépanes par agrandissement de cycle 64
II.4.1 A l'aide d'un nucléophile généré *in situ* 64
II.4.2 A l'aide d'un nucléophile externe 67
II.4.3 Agrandissement de cycle d'ylures d'azétidinium 70
II.5. Synthèse d'azocanes par agrandissement de cycle 71
II.5.1 Agrandissement de cycle de pipéridines 71
II.5.2 Agrandissement de cycle d'azétidines 72
II.6. Conclusion 74

RESULTATS ET DISCUSSION 76

Chapitre III Synthèse d'azépanes et d'azocanes par agrandissement de cycle 78

III.1. Rappels et objectifs 80
III.2. Résultats 83
III.2.1 Synthèse de trifluorométhyl-pyrrolidines 83
III.2.2 Homologation d'Arndt-Eistert/trifluorométhylation d'un amide de Weinreb 83
III.2.3 Homologation de Kowalski/trifluorométhylation d'un amide de Weinreb 87
III.2.4 Agrandissement de cycle en azépanes 89
III.2.5 Homologation de Arndt-Eistert/trifluorométhylation d'un ester. 92
III.2.6 Optimisation et étendue de la réaction d'agrandissement de cycle 96
III.3. Agrandissent de cycle de dérivés de la 4-hydroxy-L-proline 106
III.4. Limite de la réaction 111
III.5. Variation du groupement fluoroalkyle 114
III.5.1 Groupement perfluoroalkyle 114
III.5.2 Groupement difluorométhyle 119
III.6. Application : Synthèse d'un analogue de l'azélastine 123
III.7. Synthèse d'azocanes par agrandissement de cycle 128
III.7.1 Synthèse d'azocanes énantio-enrichis 128
III.7.2 Synthèse d'azocanes racémique 132
III.8. Conclusion 136
III.9. Perspectives 137

PARTIE EXPERIMENTALE 138

General information 140
Synthesis of trifluoromethyl pyrrolidines by Arndt-Eister/Weinreb amide trifluoromethylation 141
Kowalski homologation 144
General procedure for the synthesis of 2-trifluoromethyl-4-substituted azepanes 150
Synthesis of trifluoromethyl pyrrolidines by Arndt-Eister homologation/Ester trifluoromethylation 186
General procedure for the synthesis of 6-methoxy 4-substituted azepanes 199
Synthesis of benzoazepanes 205
Synthesis of perfluorobutyl pyrrolidines 210
General procedure for the synthesis of perfluorinated substituted azepanes 216
Synthesis of difluoromethyl pyrrolidines 222
General procedure for the synthesis of difluoromethylated-4-substituted azepanes 228
Synthesis of Azelastine 234
Synthesis of azocanes 240

BIBLIOGRAPHIE 254

Liste des abréviations

Å : Angstrom

Bn : Benzyle

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

Brsm Based on recovery of the starting material

Cat. : catalyseur/catalytique

Cbz : carboxybenzyle

CCM : chromatographie sur couche mince

DAST : trifluorure de diéthylaminosulfure

DMF : *N,N*-diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

DIBAL-H : hydrure de diisobutylaluminium

ed : excès diastéréoisomérique

ee : excès énantiomérique

équiv : équivalent

EtOAc : acétate d'éthyle

GC/MS : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

GP : groupement protecteur

h : heure

*i*Bu *: iso*butyle

*i*Pr : *iso*propyle

HMDS : bis(triméthylsilyl)amine

Nu : nucléophile

OTf : triflate (trifluorométhanesulfonate)

PMP : *para*méthoxyphényle

Py : Pyridine

t : temps

T : température

t.a. : température ambiante

TBAF : fluorure de *n*-tétrabutylammonium

TBAI : Iodure de *n*-tétrabutylammonium

TFA : acide trifluoroacétique

Tf_2O : anhydride triflique

THF : tétrahydrofurane

TMS : triméthylsilyle

$TMSCF_3$: trifluorométhyltriméthylsilane

Tol : Toluène

rd : rapport diastéréomérique

SFC : Supercritical Fluid Chromatography

Avant-propos

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

- Le numéro des molécules se rapportant à des résultats exposés dans la bibliographie seront précédés de la lettre **B**. (Chapitre I et Chapitre II)
- Les composés synthétisés lors de nos travaux seront numérotés à partir de **1**. (Chapitre III)

Les schémas, figures et tableaux seront numérotés par ordre d'apparition croissant pour chaque chapitre. Les numéros de schémas, figures et tableaux seront précédés du numéro de chapitre I, II ou III. (Exemple schéma I-1 pour le chapitre I).

Introduction générale

La synthèse de cycles de taille moyenne (entre 7 et 13 chaînons) a toujours été un défi majeur rencontré par les chimistes organiciens. En effet, à cause de la haute barrière enthalpique et entropique, la construction de ces cycles se fait souvent avec de faibles rendements. Bien que ces cycles soient difficilement accessibles, ils sont très intéressants puisque présents dans de nombreuses molécules bioactives comme l'ont montré Taylor *et al*.[1]

Nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux aza-hétérocycles à 7 et 8 chaînons, appelés respectivement azépanes et azocanes. Ces cycles sont présents dans de nombreuses molécules bioactives naturelles et synthétiques. On peut par exemple citer le balanol et l'azélastine pour les azépanes, et la balasubramide et l'otonecine pour les azocanes (Schéma I-1).

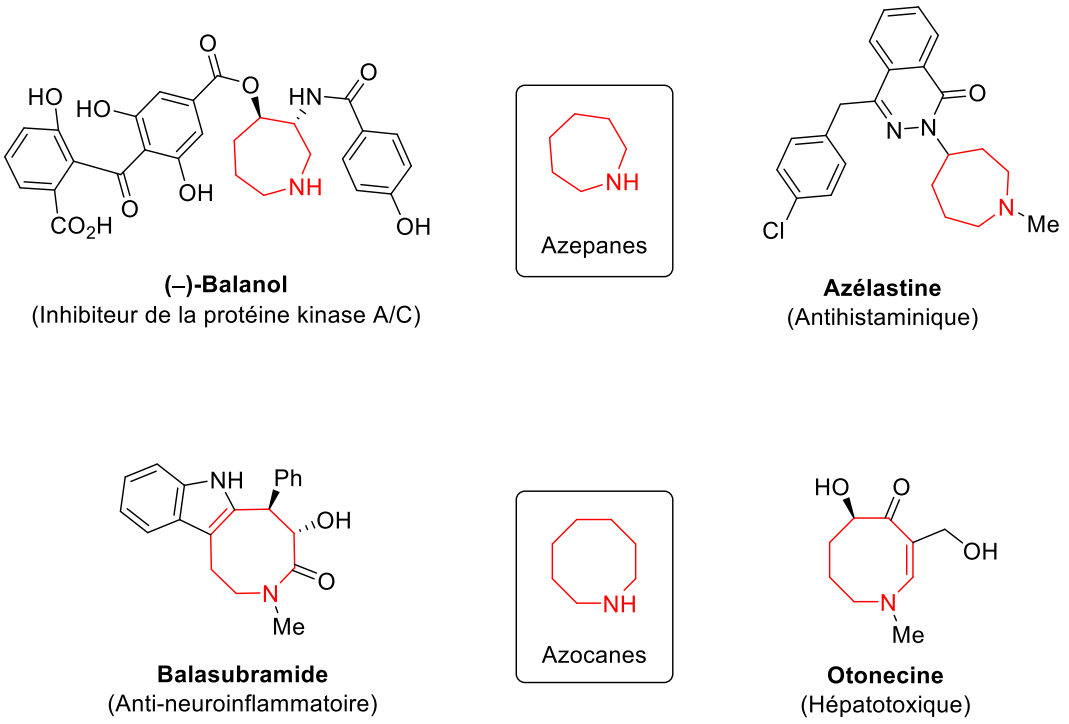


Schéma I-1

Par ailleurs le développement de molécules bioactives fluorées a connu ces dernières années un essor important. En effet, l'introduction d'un fluor sur une molécule bioactive peut avoir divers effets positifs sur sa bioactivité, en influençant sa conformation, sa stabilité métabolique, sa lipophilie, ou son pKa.

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

Pour notre part, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'azépanes et d'azocanes trifluorométhylés par une réaction d'agrandissement de cycle d'un azétidinium bicyclique (Schéma I-2).



Schéma I-2

Ce manuscrit est divisé en trois chapitres :

- Le premier chapitre est une étude bibliographique portant sur l'intérêt du fluor en chimie médicinale.
- Le deuxième chapitre est une étude bibliographique sur les réactions d'agrandissement de cycle impliquant un azétidinium.
- Le troisième et dernier chapitre est consacré à la partie résultats et discussion.

Etude bibliographique

Chapitre I

Le fluor en chimie médicinale

I.1. Le fluor et les molécules bioactives

Depuis l'isolement du fluor par Henri Moissan en 1886, les composés organofluorés ont ouvert de nouvelles opportunités à la chimie médicinale grâce aux différentes propriétés de cet atome. En effet, l'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor sur une molécule bioactive peut avoir un impact déterminant sur l'activité de cette molécule. Le fluor, de par sa petite taille, ne va pas modifier significativement la taille de la molécule mais va pouvoir affecter de manière déterminante ses propriétés physico-chimiques, comme par exemple : sa conformation, son pKa, sa stabilité métabolique ou encore sa capacité à traverser la membrane cellulaire.

I.1.1 La liaison C-F

L'atome de fluor, avec un rayon de Van Der Waals de 1,47 Å, est proche de celui de l'oxygène, ce qui en fait donc un petit atome.[2] Selon Pauling, l'atome de fluor est le plus électronégatif du tableau périodique. La liaison C-F est ainsi très polarisée, avec une charge partielle négative sur l'atome de fluor et partielle positive sur l'atome de carbone, conférant un caractère ionique à cette liaison.[1,3] L'attraction de ces deux charges résulte en une liaison C-F très courte et elle est l'une des liaisons les plus fortes en chimie organique (105 kcal/mol) (Tableau I-1).

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

Tableau I-1

Cette forte électronégativité va aussi conférer à l'atome de fluor son inertie malgré ses trois doublets d'électrons libres. En effet ces derniers sont fortement attirés par le noyau du fluor et donc très peu réactifs. Une autre conséquence de la forte polarité de la liaison C-F est la présence d'une orbitale σ anti-liante (σ*) de faible énergie qui se trouve dans le plan de la liaison C-F (Figure I-1).[1,2]

[2] Hunter, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 38.
[3] O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308–319.

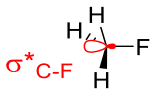


Figure I-1

I.1.2 Modifications conformationnelles apportées par une liaison C-F

La nature ionique de la liaison C-F donne lieu à un fort moment dipolaire (μ C-F = 1,41 D),[4] ce qui suggère que l'interaction de la liaison C-F avec son environnement devrait se faire principalement de manière électrostatique avec des interactions dipôle-dipôle et charge-dipôle intermoléculaires ou intramoléculaires.

Un exemple d'interaction dipôle-dipôle intermoléculaire a été montré par le groupe de Müller lors d'une étude sur la conformation des médicaments fluorés dans des protéines cibles. Ils ont montré l'existence d'une interaction entre la liaison C-F et la liaison C=O d'un amide améliorant d'un facteur 6 l'affinité de la molécule fluorée pour son récepteur par rapport à l'analogue non fluoré (Figure I-2).[5]

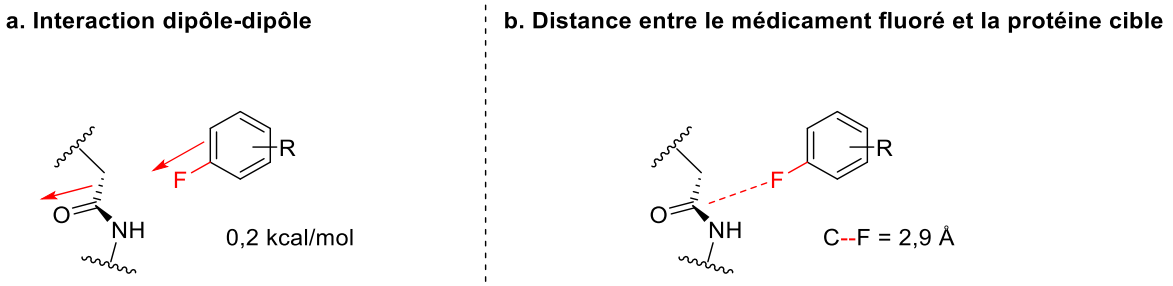


Figure I-2

Ces interactions intermoléculaires sont souvent faibles du fait de la faible capacité du fluor à faire des liaisons hydrogène. En effet, une interaction C-F---H-O est environ 75% plus faible qu'une liaison hydrogène « normale » (5 kcal/mol).[2] Dans le cas de la liaison C-F les interactions intramoléculaires sont prédominantes. Par exemple, pour des composés α-fluorocarbonylés, la liaison C-F est positionnée préférentiellement de manière antiparallèle et opposée au C=O (Schéma I-1a).[2] Signalons que plus la liaison C=O est polarisée, plus la conformation antiparallèle est favorisée. Cette préférence conformationnelle est importante dans le cas des amides,[6] et diminue progressivement pour les

[4] Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315–8359.
[5] Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881–1886.
[6] Banks, J. W.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K.; O'Hagan, D.; Rzepa, H. S.; Martin-Santamaria, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, *11*, 2409–2411.

esters[7], les cétones[8] et les aldéhydes[9]. Cet effet est aussi observé dans les 1,3-difluoroalkanes pour lesquels il existe une pénalité énergétique lorsque les deux atomes de fluors sont en *syn* (Schéma I-1b).[1]

Interaction dipôle-dipôle intramoléculaire

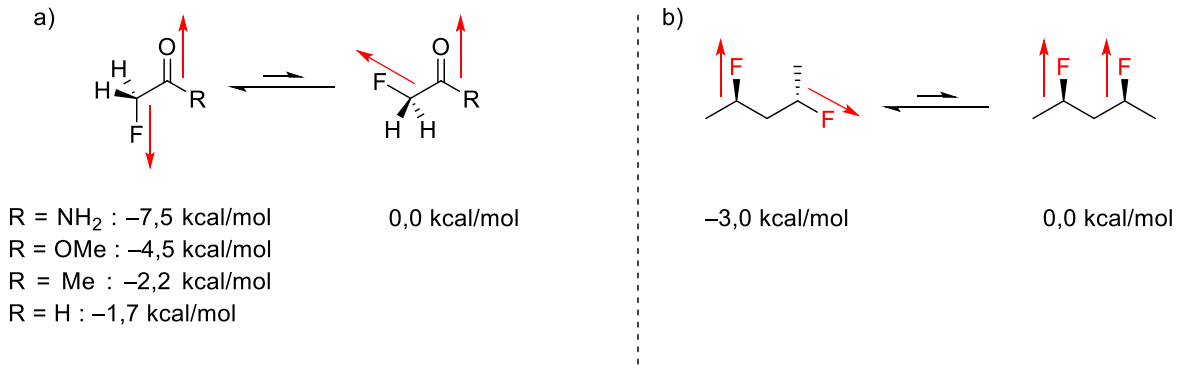


Schéma I-1

Une autre interaction intramoléculaire importante est l'interaction charge-dipôle entre la liaison C-F et un groupement chargé. Lorsqu'un atome de fluor est situé en alpha d'un groupe chargé positivement, comme pour les 2-fluoroéthylammoniums, la conformation gauche est favorisée grâce au rapprochement de la charge partiellement négative du fluor et de la charge positive de l'ammonium, induisant une stabilisation. Cette interaction intramoléculaire prend place également avec des oxoniums ou des 1-pyridiniums (Schéma I-2).[10,11]

[7] van der Veken, B. J.; Truyen, S.; Herrebout, W. A.; Watkins, G. *J. Mol. Struc.* **1993**, *293*, 55–58.
[8] Abraham, R. J.; Jones, A. D.; Warne, M. A.; Rittner, R.; Tormena, C. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, *4*, 533–539.
[9] Phan, H. V.; Durig, J. R. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **1990**, *209*, 333–347.
[10] Briggs, C. R. S.; Allen, M. J.; O'Hagan, D.; Tozer, D. J.; Slawin, A. M. Z.; Goeta, A. E.; Howard, J. A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 732–740.
[11] Gooseman, N. E. J.; O'Hagan, D.; Peach, M. J. G.; Slawin, A. M. Z.; Tozer, D. J.; Young, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5904–5908.

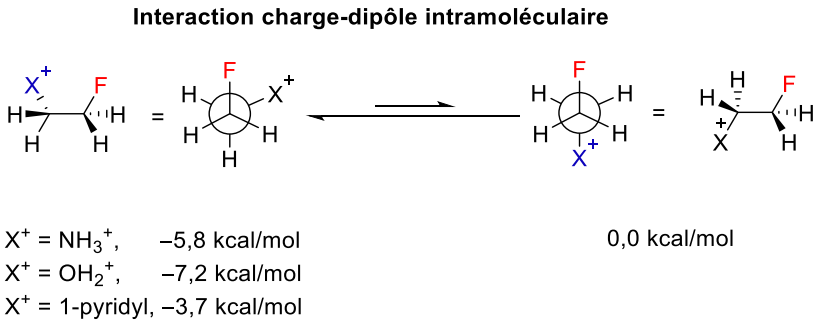


Schéma I-2

Un dernier effet affectant la conformation d'une molécule est l'hyperconjugaison. Cet effet est facilement observable dans le 1,2-difluoroéthane ou la conformation gauche est favorisée. Cette hyperconjugaison s'explique par la présence de l'orbitale anti-liante $\sigma^*_{C\text{-}F}$ de faible énergie, qui est stabilisée par la densité électronique de la liaison C-H adjacente (Schéma I-3).[1,2]

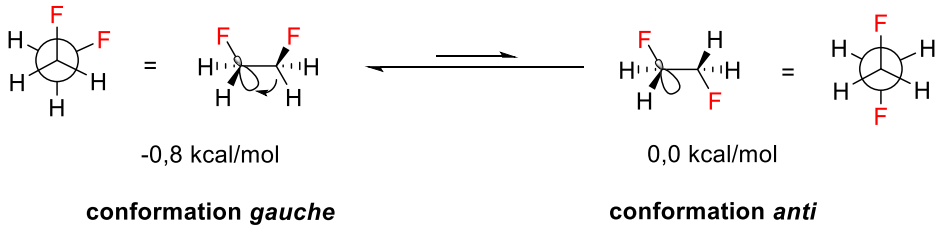


Schéma I-3

Toutes ces propriétés de la liaison C-F, affectant la conformation d'une molécule cible, ont été mises à profit notamment dans le développement de médicaments et de nouveaux catalyseurs.

I.1.3 Influence du fluor sur le pKa

La très forte électronégativité du fluor permet de moduler efficacement le pKa de fonctions adjacentes. Cet effet est facilement observable pour l'acide acétique, où le remplacement d'un atome d'hydrogène par un fluor conduit à une diminution du pKa (Figure I-3a).[3] Le même phénomène est observé avec les amines (Figure I-3b)[3] et a été utilisé en chimie médicinale. Il a été montré qu'une α-trifluoro méthylamine est un isostère d'une liaison peptidique.[12] Ce point sera discuté plus tard dans ce chapitre.

[12] Sani, M.; Volonterio, A.; Zanda, M. *ChemMedChem* **2007**, *2*, 1693–1700.

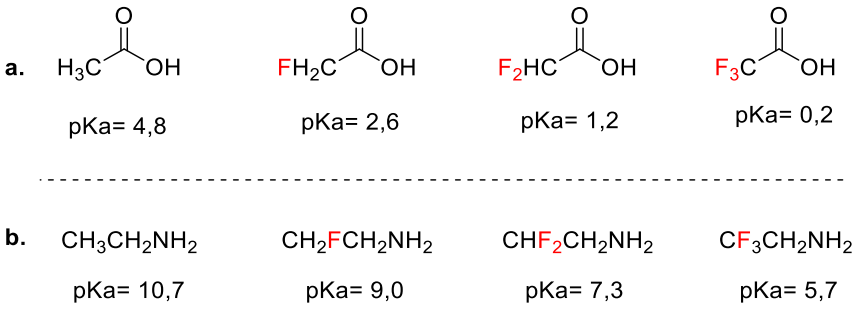


Figure I-3

Il faut noter qu'en chimie médicinale la modulation du pKa d'un centre ionisable induit des changements sur la solubilité, la perméabilité et la capacité de la molécule à se lier à son récepteur, trois facteurs qui sont déterminants pour l'activité d'un médicament.

I.1.4 Influence du fluor sur la perméabilité membranaire

Le fluor permet de moduler la capacité d'une molécule à pénétrer la membrane cellulaire, un facteur primordial en chimie médicinale pour avoir une molécule bioactive. Cette perméabilité est affectée par deux facteurs : la taille de la molécule (plus la molécule est grosse, moins elle pénètrera la membrane) et la lipophilie (plus la lipophilie est élevée, plus la molécule pénètrera la membrane). Le fluor peut donc être introduit sur une molécule pour augmenter sa lipophilie, souvent en masquant une liaison hydrogène ou en diminuant la basicité des fonctions aminées. En revanche, la petite taille du fluor n'influence pas significativement la taille de la molécule modifiée. Cependant, l'augmentation de lipophilie doit être contrôlée car une molécule trop lipophile sera très peu soluble et elle ne sera donc pas absorbée par l'organisme.

La lipophilie d'une molécule est mesurée avec un coefficient de répartition logarithmique entre l'octanol et l'eau (le log *P*); plus le log *P* est grand, plus la lipophilie est importante.[13] Par exemple, lorsqu'un atome de fluor est proche d'une amine, le pKa de cette amine va diminuer comme expliqué précédemment. Cette diminution de pKa va favoriser la forme neutre de l'amine vis-à-vis de sa forme protonée, augmentant ainsi sa concentration dans l'octanol et donc son log *P.*

[13] Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330.

I.1.5 Influence du fluor sur la stabilité métabolique

La substitution d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor peut aussi permettre d'augmenter la stabilité métabolique d'une molécule en bloquant une position d'oxydable. En effet, l'une des principales voies métaboliques d'un médicament passe par l'oxydation des molécules par les cytochromes P450. Ainsi, un atome de fluor présent sur une position oxydable bloque la possibilité de métaboliser le médicament et permet ainsi d'augmenter sa biodisponibilité dans le temps.[12]

Un très bon exemple du potentiel du fluor pour améliorer la stabilité métabolique d'une molécule est celui de l'ezetimib®, un médicament contre le cholestérol. L'étude métabolique de la première génération de ce médicament, SCH-48461, a permis de déterminer les principales positions qui menaient à la métabolisation du médicament. Pour contrer ces voies métaboliques, l'un des changements principaux a été de bloquer deux des positions oxydables par un atome de fluor. Ainsi, l'ezetimib® obtenu, SCH 58235, s'est montré 50 fois plus efficace que le SCH-48461, permettant d'utiliser une dose bien plus faible que le produit de première génération (0,4 mg/Kg). Cette efficacité est due à l'augmentation de la stabilité métabolique *in vivo* de SCH-58235 (Figure I-4).[14]

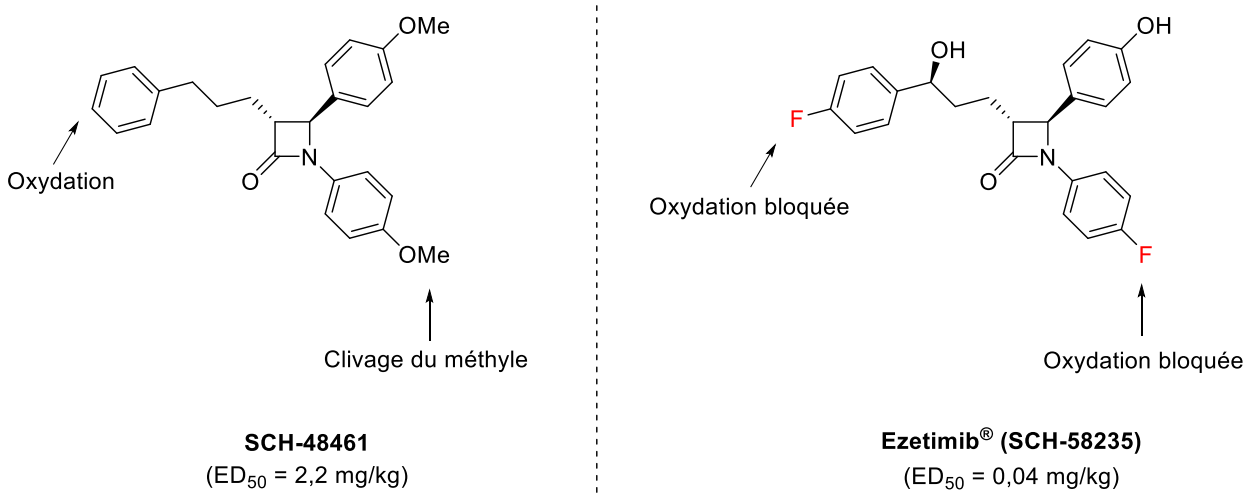


Figure I-4

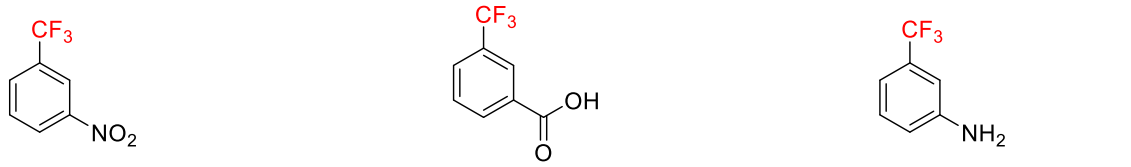
[14] Rosenblum, S. B.; Huynh, T.; Afonso, A.; Davis, H. R.; Yumibe, N.; Clader, J. W.; Burnett, D. A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 973–980.

I.2. Groupements polyfluorés

I.2.1 Molécules bioactives contenant un groupement trifluorométhyle

Comme discuté précédemment, le remplacement d'une liaison C-H par une liaison C-F peut avoir des effets bénéfiques sur l'activité biologique d'une molécule. Il existe cependant d'autres groupements fluorés qui présentent également un intérêt en chimie médicinale. Dans cette partie nous nous focaliserons principalement sur les groupes fluoroalkyles. Parmi les différents groupements fluorés, celui qui a été le plus étudié durant la dernière décennie est le groupement trifluorométhyle (CF_3).[3,15]

Les premières molécules bioactives trifluorométhylées ont été découvertes par Lehmann en 1928. Cet auteur a montré que l'acide *m*-trifluorométhyl benzoïque et le *m*-nitro-trifluorométhyl benzène sont actifs sur le système nerveux (SN) des grenouilles, tandis que le *m*-amino-trifluorométhyl benzène est un narcotique (Figure I-5).[16]



***m*-Nitro-trifluorométhylbenzène**
(stimulant du SN)

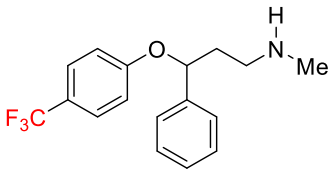
Acide *m*-trifluorométhylbenzoïque
(stimulant du SN)

***m*-Amino-trifluorométhylbenzène**
(narcotique)

Figure I-5

Malgré cette découverte, il a fallu attendre les années 1950 pour que le groupement trifluorométhyle soit reconnu pour induire des propriétés biologiques intéressantes.[17] Ce n'est qu'en 1987 que le premier médicament contenant un groupement trifluorométhyle a été mis sur le marché. Il s'agit d'un antidépresseur, connu sous le nom de prozac®, (Figure I-6).[12]

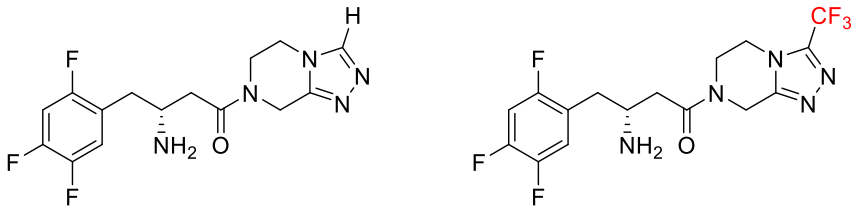
[15] a) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432–2506. b) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422–518.
[16] Lehmann, F. *Arch. Exp. Path. Pharmakol.* **1928**, *130*, 250–255
[17] a)Heidelberger, C.; Chaudhuri, N. K.; Danneberg, P.; Mooren, D.; Griesbach, L.; Duschinsky, R.; Schnitzer, R. J.; Pleven, E.; Scheiner, J. *Nature* **1957**, *179*, 663. b) Yale, H. L. *J. Med. Chem.* **1959**, *1*, 121–133.



Prozac®
(antidépresseur)

Figure I-6

Depuis le prozac, la Food and Drug Administration (FDA) a autorisé la mise sur le marché de nombreux médicaments contenant un groupement trifluorométhyle, dont certains parmi les 200 les plus vendus.[14a] Par exemple, la sitagliptine®, un médicament développé par Merck pour le traitement du diabète, est commercialisée sous le nom de januvia®. Lors du développement de ce médicament, il a été montré que la présence du groupement trifluorométhyle était primordiale pour son activité car celui-ci interagit électrostatiquement avec des résidus arginines et sérines au sein du site actif de la cible, multipliant par 4 l'efficacité de cette molécule par rapport à son analogue non trifluorométhylé (Figure I-7).[18]



IC_{50} : 68 nM

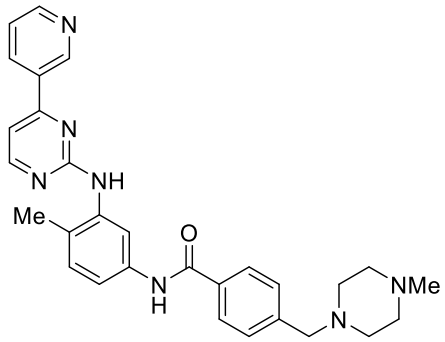
Sitagliptine®
(anti-diabétique)
IC_{50} : 18 nM

Figure I-7

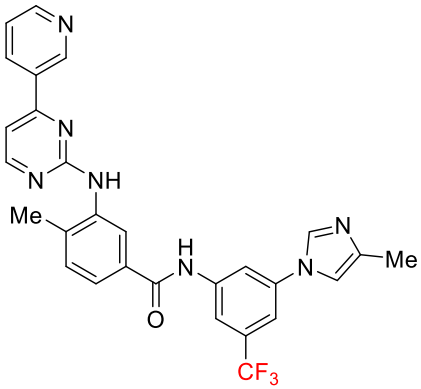
Le nilotinib®, un médicament développé par Novartis pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique, est un autre exemple de l'apport positif d'un groupement trifluorométhyle sur l'activité biologique d'une molécule. Ce médicament a été développé pour résoudre les problèmes de résistance ou d'intolérance à l'imatinib®. Dans ce cas, l'introduction d'un groupement trifluorométhyle sur l'un des noyaux aromatiques de l'imatinib a permis de multiplier son activité par 5, grâce à des interactions

[18] Kim, D.; Wang, L.; Beconi, M.; Eiermann, G. J.; Fisher, M. H.; He, H.; Hickey, G. J.; Kowalchick, J. E.; Leiting, B.; Lyons, K.; Marsilio, F.; McCann, M. E.; Patel, R. A.; Petrov, A.; Scapin, G.; Patel, S. B.; Roy, R. S.; Wu, J. K.; Wyvratt, M. J.; Zhang, B. B.; Zhu, L.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 141–151.

du groupement CF_3 avec la chaine latérale d'une histidine et d'une isoleucine au sein du site actif de la protéine (Figure I-8).[14a]



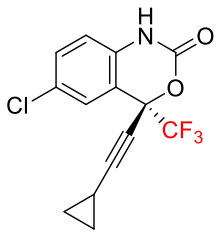
Imatinib®
(Traitement contre la leucémie myéloïde chronique)



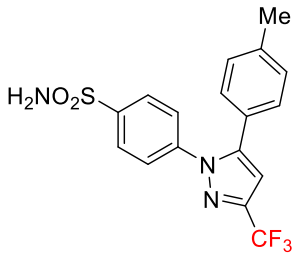
Nilotinib®
(Traitement contre la leucémie myéloïde chronique)

Figure I-8

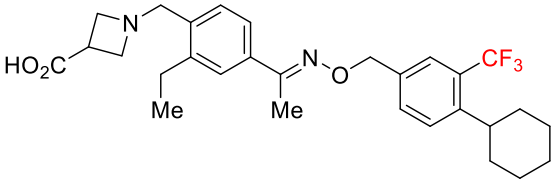
Il existe beaucoup d'autres médicaments contenant un groupement trifluorométhyle ; nous pouvons citer par exemple l'efavirenz®, un médicament utilisé dans le traitement du VIH et le celecoxib® un anti-inflammatoire non-stéroïdien (Figure I-9).[14a] Signalons que ce groupe CF_3 suscite toujours un grand intérêt en chimie médicinale, comme en témoigne le nombre important de molécules trifluorométhylées actuellement en phase II-III d'essais clinique. Par exemple le siponimod® un composé en phase II, actif dans le traitement de la sclérose en plaques ou encore l'éthyle teloristat®, actuellement en phase III pour le traitement potentiel du syndrome carcinoïde (Figure I-9).[14b]



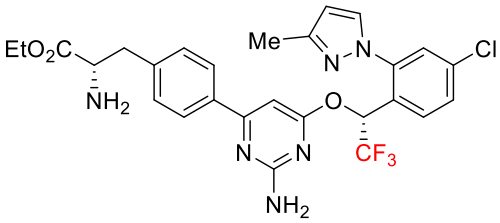
Efavirenz®
(anti-VIH)



Celecoxib®
(anti-inflammatoire non stéroïdien)



Siponimod®
(Traitement de la sclérose en plaque)
Test clinique phase II

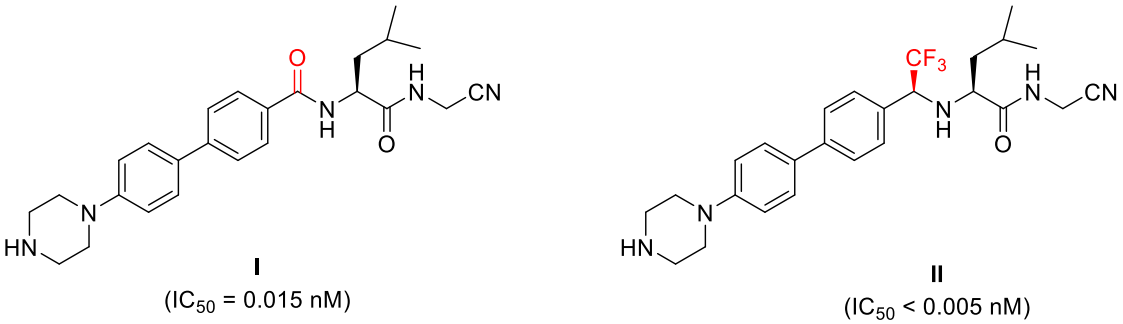


Ethyle teloristat®
(traitement du syndrome carcinoïde)
Test clinique phase III

Figure I-9

L'introduction d'un groupement trifluorométhyle peut donc améliorer significativement la bioactivité d'une molécule en augmentant les interactions électrostatiques avec le site actif de la protéine. Cependant, il peut aussi être considéré comme un isostère d'une liaison peptidique comme il a été évoqué dans le paragraphe I-3. Un parfait exemple de ce phénomène a été observé lors de l'étude d'un inhibiteur de la cathepsin K. Lors de cette étude il a été montré que le remplacement du groupement carbonyle de la liaison peptidique par un groupement trifluorométhyle permettait d'obtenir un composé plus efficace (IC_{50} = 0.015 nM versus IC_{50} < 0.005 nM) et 10000 fois plus sélective (molécule **II**) (Figure I-10). L'inhibition de la cathepsin pourrait permettre d'avoir un traitement efficace de l'ostéoporose.[19]

[19] a)Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359–4369. b) Black, W. C.; Bayly, C. I.; Davis, D. E.; Desmarais, S.; Falgueyret, J.-P.; Léger, S.; Li, C. S.; Massé, F.; McKay, D. J.; Palmer, J. T.; Percival, M. D.; Robichaud, J.; Tsou, N.; Zamboni, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4741–4744.

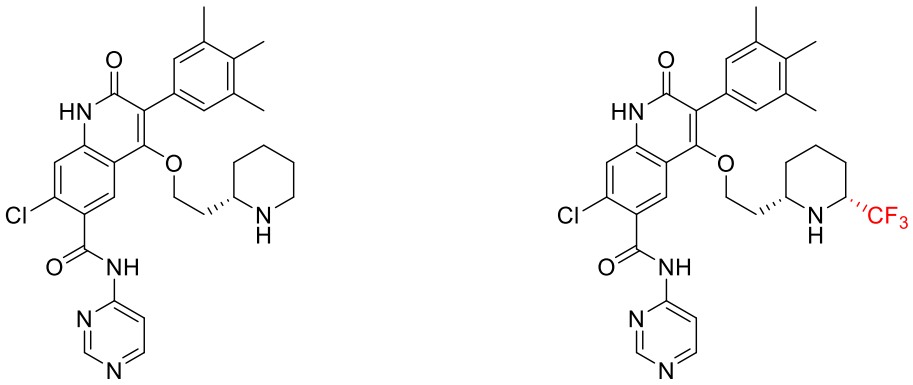


I
(IC_{50} = 0.015 nM)

II
(IC_{50} < 0.005 nM)

Figure I-10

La présence d'un trifluorométhyle peut être bénéfique en alpha d'un atome d'azote hétérocyclique. Dans le cas du développement d'un antagoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH), il a été montré que l'introduction d'un groupement trifluorométhyle en alpha de l'atome d'azote de la pipéridine permettait d'augmenter son efficacité. Bien que la pipéridine trifluorométhylée **IV** montre une plus faible inhibition que sa version non trifluorométhylée **III**, elle possède une bien meilleure biodisponibilité orale (F), ce qui en fait un meilleur candidat médicament (Figure I-11).[20]



III
(IC_{50} (GnRH) = 0.3 nM)
(F (dog) = 4.4 %)

IV
(IC_{50} (GnRH) = 2 nM)
(F (dog) = 14.6 %)

Figure I-11

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

I.2.2 Molécules bioactives contenant un groupement difluorométhyle

Nous avons vu précédemment l'intérêt biologique que pouvait apporter un groupement CF_3 dans le développement de molécules bioactives. Le groupe difluorométhyle est également intéressant car il peut remplacer un donneur d'hydrogène tel qu'un alcool ou un thiol au sein d'une molécule et former des liaisons hydrogène.[21] L'un des premiers exemples qui a permis de montrer la capacité de ce groupe à former des liaisons hydrogène a été l'étude du pyrazole **VI**, possédant une activité fongicide. Il a été montré qu'une liaison hydrogène existait entre l'hydrogène du difluorométhyle et le carbonyle adjacent. Bien que cette liaison hydrogène soit considérée comme faible, avec une distance CF_2H---O=C de 2,4 Å, et une faible énergie de 1,52 kcal/mol, elle est malgré tout déterminante puisque l'analogue trifluorométhylé **V** de cette molécule présente une bien plus faible activité fongicide (Figure I-12).[22]



V **VI**

Figure I-12

Au vu de cet exemple, il semble que le groupe difluorométhyle soit lipophile et ait la capacité de réaliser des liaisons hydrogène et qui pourrait donc constituer un outil très efficace en chimie médicinale. Cependant, bien que souvent comparé à un alcool lipophile, il a récemment été montré que ce groupe est plus proche d'un thiol ou d'une amine permettant de réaliser des liaisons hydrogène.[20a] Un exemple convainquant de cette analogie a été mis en évidence lors de l'étude d'un inhibiteur de la protéase HCV NS3. Dans cette étude, les auteurs ont montré que le groupement difluorométhyle pouvait remplacer efficacement la chaine latérale de la cystéine (Figure I-13).[23]

[21] a) Zafrani, Y.; Yeffet, D.; Sod-Moriah, G.; Berliner, A.; Amir, D.; Marciano, D.; Gershonov, E.; Saphier, S. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 797–804. b) Sessler, C. D.; Rahm, M.; Becker, S.; Goldberg, J. M.; Wang, F.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9325–9332.

[22] Erickson, J. A.; McLoughlin, J. I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1626–1631.

[23] Narjes, F.; Koehler, K. F.; Koch, U.; Gerlach, B.; Colarusso, S.; Steinkühler, C.; Brunetti, M.; Altamura, S.; De Francesco, R.; Matassa, V. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 701–704.

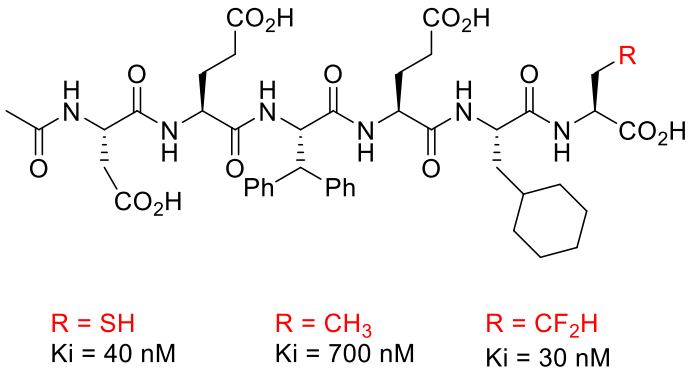
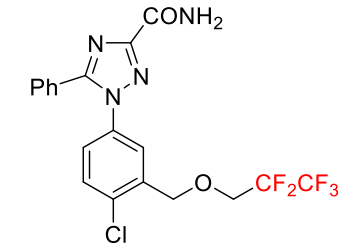


Figure I-13

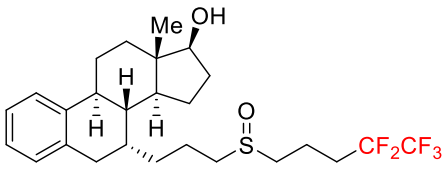
I.2.3 Molécules bioactives contenant un groupement perfluoroalkyle

Comme il a été présenté précédemment, la lipophilie est un facteur important dans le développement de nouvelles molécules bioactives. Une manière d'augmenter cette lipophilie est l'utilisation d'un groupement perfluoroalkyle. Cependant, peu de molécules bioactives, contenant ce type de groupement, sont sur le marché. Malgré tout, certaines molécules existent tels que le flupoxam®, un herbicide, ou le fulvestrant® et ses analogues, qui sont des antagonistes de récepteurs d'œstrogènes. Le vilaprisan®, un modulateur sélectif du récepteur de la progestérone, s'est montré très efficace contre la croissance du tissu du leimyome utérin. Nous pouvons citer également le pefcalcitol®, un analogue de la vitamine D_3, qui présente un potentiel d'anti-psoriasique (Figure I-14).[24]

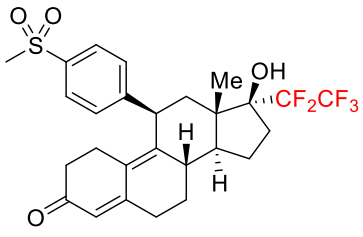
[24] a) Bassetto, M.; Ferla, S.; Pertusati, F. *Future Med. Chem.* **2015**, *7*, 527–546. b) Jeffries, B.; Wang, Z.; Graton, J.; Holland, S. D.; Brind, T.; Greenwood, R. D. R.; Le Questel, J.-Y.; Scott, J. S.; Chiarparin, E.; Linclau, B. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 10602–10618.



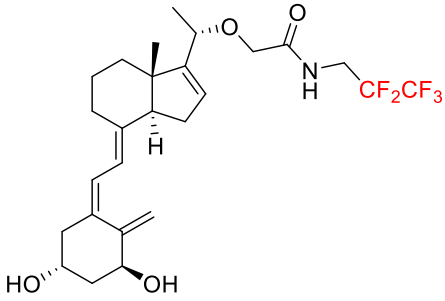
Flupoxam®



Fulvestrant®



Vilaprisan®



Pefcalcitol®

Figure I-14

Signalons que le nombre restreint de molécules bioactives contenant un groupe perfluoroalkyle peut s'expliquer par les rapports contradictoires entre les effets bénéfiques et les effets nocifs, l'effet le plus préoccupant étant le problème de bioaccumulation.

Chapitre II

Agrandissement de cycle *via* un azétidinium intermédiaire

II.1. Introduction

Parmi les petits cycles azotés, les azétidines sont des synthons très intéressants en synthèse. En effet comme leurs homologues plus petits, les aziridines, les azétidines ont une forte tension de cycle ce qui en font de très bons candidats pour être ouvert par des nucléophiles (Figure II-1).[25]

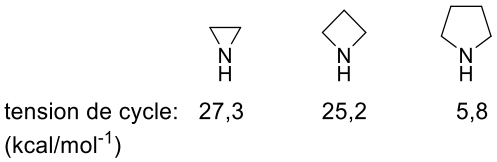


Figure II-1

Cependant, pour effectuer l'ouverture des azétidines il est nécessaire de les activer et l'un des moyens les plus efficaces pour y parvenir, est par leurs transformation en azétidinium soit par protonation à l'aide d'un acide de Brønsted soit par acylation ou alkylation de l'atome d'azote. Un autre moyen d'activation des azétidines s'effectue avec un acide de Lewis ; cependant cet aspect ne sera pas traité dans ce manuscrit, nous nous concentrerons sur l'activation sous la forme d'azétidinium.

L'utilité des azétidiniums en synthèse a d'abord été montré par le travail pionnier de Gaertner[26] et Leonard[27] à la fin des années 60. Ces auteurs ont rapporté que ces cycles contraints pouvaient réagir avec différents types de nucléophiles. Ce n'est qu'en 1981, que le groupe d'Illuminati[28] a mis en lumière la réactivité particulière des azétidiniums comparés à leurs homologues plus grands. Dû à leur contrainte de cycle, il est habituellement observée l'ouverture des azétidiniums, par rapport à la une élimination d'Hofmann.

Bien que les aziridiniums et les azétidiniums aient une contrainte de cycle très proche, le groupe de Couty a montré qu'un azétidinium était 17000 fois moins réactif que son homologue plus petit, l'aziridinium. Ces études montrent que la plus faible réactivité de l'azétidinium en fait un substrat plus facile à manipuler que l'aziridinium, tout en gardant une réactivité suffisante pour être intéressant d'un point de vue synthétique.

[25]Dudev, T.; Lim, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4450–4458.
[26]Gaertner, V. R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 523–530.; Gaertner, V. R. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 343–347.
[27] Leonard, N. J.; Durand, D. A. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1322–1333.
[28] Cospito, G.; Illuminati, G.; Lillocci, C.; Petride, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2944–2947.

Les azétidiniums ont été utilisés principalement de deux manières différentes :

- Synthétiser des amines acycliques, par attaque nucléophile d'un azétidinium pour effectuer son ouverture (Schéma II-1)[29]

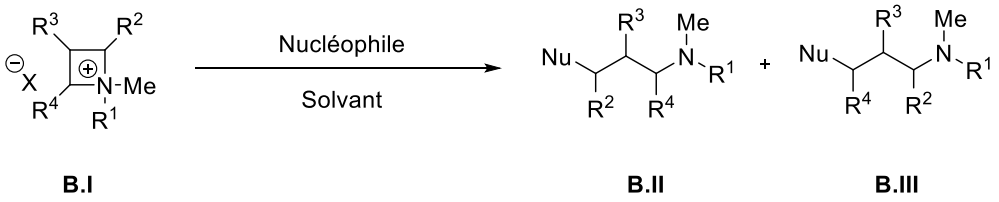


Schéma II-1

- Effectuer des agrandissements de cycles par attaque nucléophile d'un azétidinium bicyclique et permettre la synthèse de cycles azotés de différentes tailles (Schéma II-2).

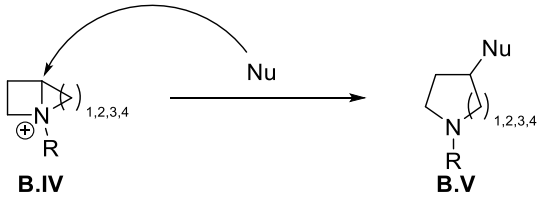


Schéma II-2

Dans la suite de ce manuscrit seul les agrandissements de cycle *via* un azétidinium bicyclique seront décrits. Les ouvertures d'azétidiniums pour donner des amines acycliques se seront pas traitées.

L'étude bibliographique sera organisée en fonction de la taille des cycles obtenus à savoir, l'obtention de pyrrolidines, de pipéridines, d'azépanes et d'azocanes.

[29] Selected examples : a) Couty, F.; David, O.; Durrat, F.; Evano, G.; Lakhdar, S.; Marrot, J.; Vargas-Sanchez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 3479–3490. b) Leng, D.-H.; Wang, D.-X.; Pan, J.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6077–6082. c) Drouillat, B.; Wright, K.; David, O.; Couty, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6005–6012. d) Kenis, S.; D'hooghe, M.; Verniest, G.; Dang Thi, T. A.; Pham The, C.; Van Nguyen, T.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5982–5992. For a review see : Bott, T. M.; West F. G. *Heterocycles*, **2012**, *84*, 223-264.

II.2. Synthèse de pyrrolidines par agrandissement de cycle

La synthèse de pyrrolidines par agrandissement de cycle fait intervenir un 1-alkyl-1-azabicyclo[2.1.0]pentane, nous avons considéré, dans la suite, ce bicycle comme un azétidinium, cependant il peut aussi être abordé comme un aziridinium, ce dernier étant aussi un cycle tendu. En effet, dans ce cas particulier les deux cycles tendus sont présents.

II.2.1 Agrandissement de cycle par un nucléophile généré in-situ

L'agrandissement de cycle d'azétidines en pyrrolidines *via* un azétidinium intermédiaire est connu depuis 1970, suite à l'étude effectuée par Matsuda *et al*. Les auteurs ont observé que l'azétidine **B.1** n'était pas stable à température ambiante et se réarrangeait en pyrrolidine **B.3** *via* un azétidinium bicyclique intermédiaire **B.2** (Schéma II-3).[30]

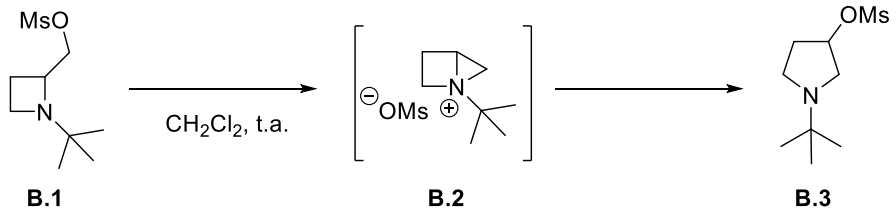


Schéma II-3

Suite à ce résultat, différents groupes se sont intéressés à l'agrandissement de cycle d'azétidines en pyrrolidines. Pour effectuer cette transformation, l'intermédiaire clef est un azétidinium bicyclique de type **B.4**. Pour accéder à cet azétidinium, trois voies distinctes ont été mises en place. La première a été réalisée à partir d'un 1-azabicyclo[2.1.0]pentane **B.7** qui a été transformé en azétidinium par protonation ou alkylation (Voie a). Les deux autres voies consistent à former un azétidinium bicyclique par fermeture de cycle, soit à partir d'une aziridine **B.5** (Voie b) et formation du cycle à 4 chaînons, soit à partir d'une azétidine **B.6** puis formation du cycle à 3 chaînons (Voie c) (Schéma II-4).

[30] Masuda, T.; Chinone, A.; Ohta, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 3287–3288.

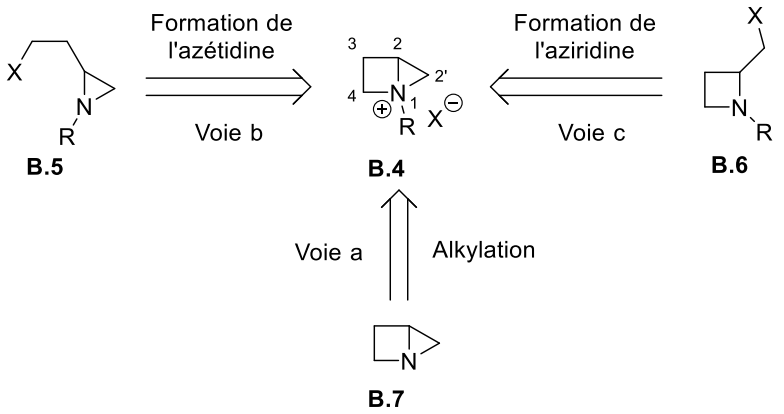


Schéma II-4

Lorsque l'azétidinium bicyclique **B.4** est traité par un nucléophile, ce dernier peut attaquer le bicycle soit en position C2, pour former le produit d'agrandissement de cycle **B.8** (Schéma II-5, Voie a), soit en position C2' pour conduire à l'azétidine **B.9** (Schéma II-5, Voie b).

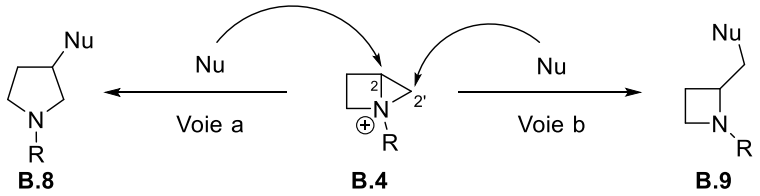


Schéma II-5

Dans le cas des agrandissements de cycle en pyrrolidine, en raison de la grande différence de tension de cycle entre l'azétidine et la pyrrolidine (environ 20 kcal/mol), la Voie a est favorisée cinétiquement et thermodynamiquement par rapport à la Voie b.[31]

Parmi les trois voies d'accès à l'azétidinium bicyclique **B.4** décrites, la voie la plus communément utilisée est la formation du cycle à trois chaînons à partir d'azétidines **B.6** diversement substituées. En effet, peu d'exemples d'agrandissement de cycle à partir de composés de type 1-azabicyclo|2.1.0|pentane **B.7** ont été rapportés. L'un des seuls exemples rapportés dans la bibliographie sur l'agrandissement de cycle d'un 1-aza-bicyclopentane est celui rapporté par le groupe de Joucla.[32] L'activation du composé **B.10** par l'acide bromhydrique conduit à l'azétidinium intermédiaire **B.11** qui est, par la suite, attaqué par l'ion bromure en C2 pour conduire à la pyrrolidine **B.12** (Schéma II-6).

[31] Banks, H. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8089–8097.
[32] Joucla, M.; Fouchet, B.; Hamelin, J. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2707–2715.

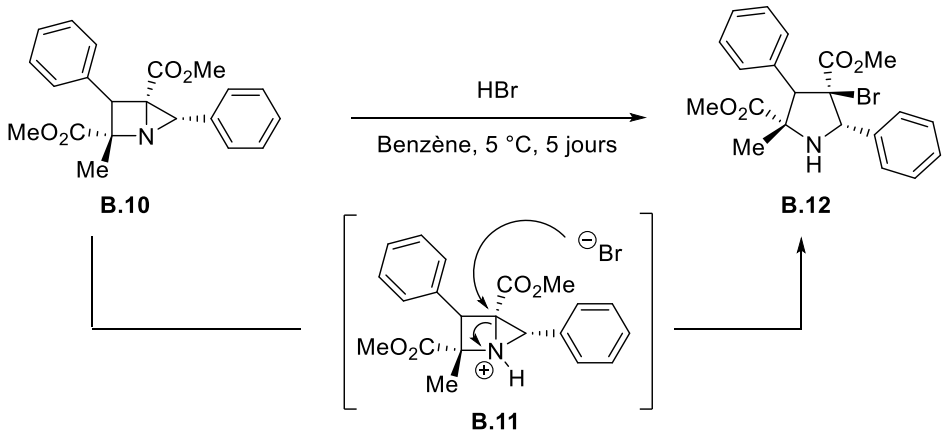


Schéma II-6

Des 3-bromopyrrolidines ont été obtenues à partir d'aziridines par De Kimpe *et al*. C'est ainsi que lorsque les aziridines **B.14** ont été traitées dans les conditions de Mitsunobu (PPh_3, NBS, THF), les pyrrolidines **B.16** ont été obtenues *via* la formation d'un azétidinium intermédiaire **B.15** (Schéma II-7). On notera que cet exemple est l'un des seuls rapportant la formation d'un azétidinium à partir d'une aziridine.

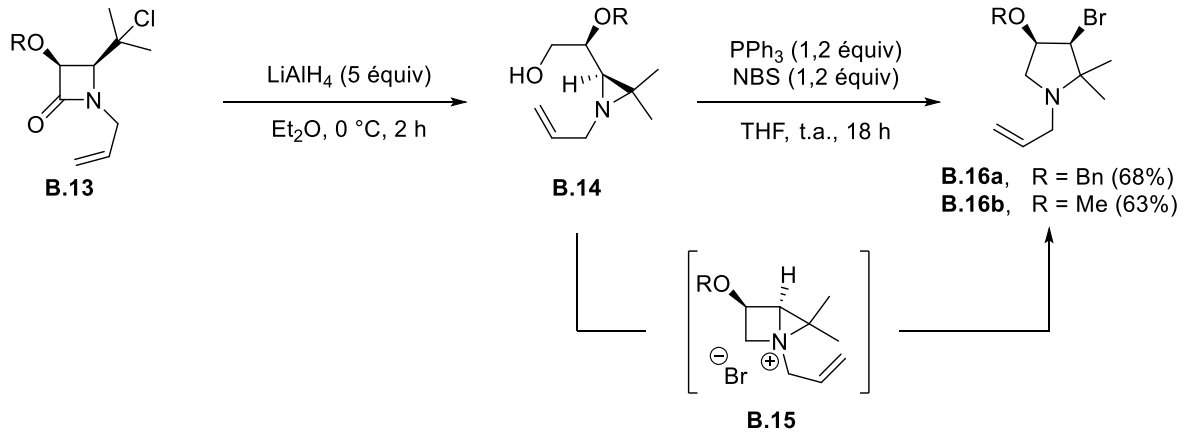


Schéma II-7

Cette méthode a été utilisée par les mêmes auteurs pour réaliser la synthèse de 3-bromo-2-méthylpyrrolidines. Le traitement de l'aziridine **B.17**, dans les conditions précédemment décrites, permet de former l'azétidinium bicyclique intermédiaire qui est attaqué par l'ion bromure libéré dans le milieu réactionnel. Les pyrrolidines correspondantes *trans*-**B.19** et *cis*-**B.19**, sont alors isolées avec des rendements modestes (Schéma II-8).[33]

[33] D'hooghe, M.; Aelterman, W.; De Kimpe, N. D. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *7*, 135–141.

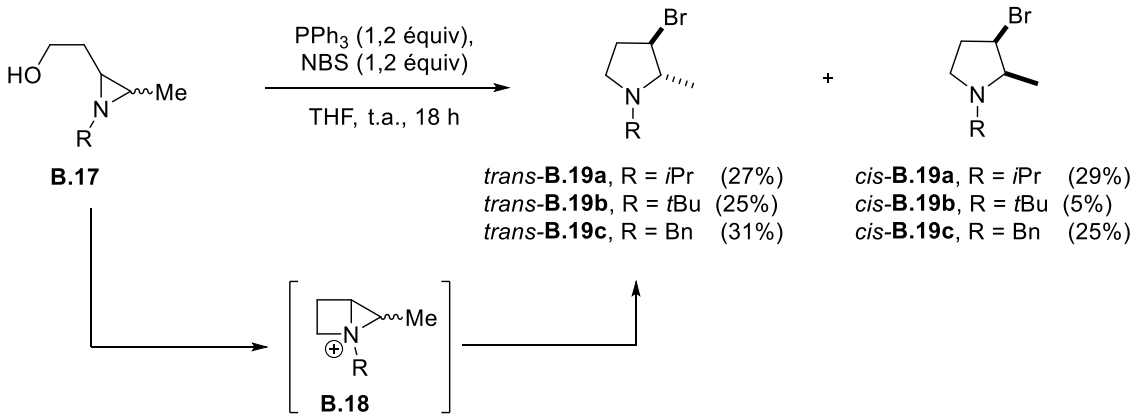


Schéma II-8

Il faut noter que la principale méthode utilisée pour synthétiser l'azétidinium intermédiaire est la formation du cycle à 3 chaînons à partir d'une azétidine. Le moyen le plus efficace pour accéder aux azétidiniums bicycliques est d'avoir un groupe partant sur le carbone C2' (Schéma II-9). Une attaque nucléophile intramoléculaire de l'azote sur le carbone substitué par le groupe partant prend place et permet d'accéder à l'azétidinium **B.4**.

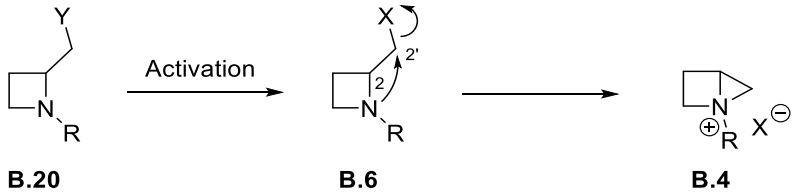


Schéma II-9

Après les premiers résultats obtenus par Matsuda *et al.* en 1970,[30] il faut attendre 2002 pour que le groupe de Outurquin publie la formation de 3-halogéno-pyrrolidines[34] à partir des halogéno-azétidines **B.22a** et **B.22b** obtenues à partir des séléno-azétidines **B.21**. Après chauffage dans l'acétonitrile, ces 2'-halogéno-azétidines **B.22** subissent une réaction d'agrandissement de cycle pour former les pyrrolidines **B.23** (Schéma II-10).

[34] Outurquin, F.; Pannecoucke, X.; Berthe, B.; Paulmier, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1007–1014.

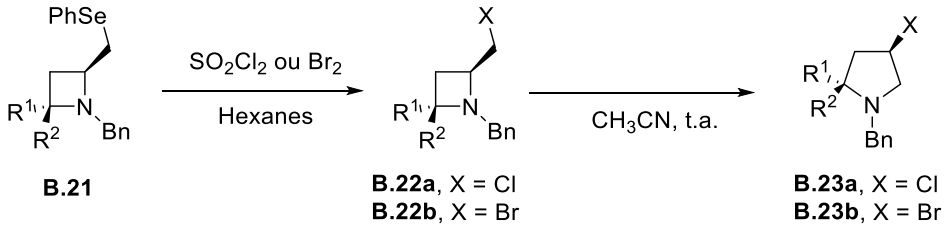


Schéma II-10

Signalons que la transformation d'azétidines en pyrrolidines était limitée par la difficulté à synthétiser les azétidines **B.21**. Suite à la méthode de synthèse d'azétidines, mise au point par Couty *et al.*,[35] cette réaction d'agrandissement de cycle d'azétidiniums en pyrrolidines a pris toute son ampleur. C'est ainsi que les 2'-hydroxyazétidines **B.24** ont été transformées aisément en mésylate. Le traitement des 2'-hydroxy-azétidines **B.24** par du chlorure du mésyle en présence de triéthylamine, dans le dichlorométhane à température ambiante, permet d'obtenir le mésylate souhaité **B.25**. Si des traces de produit d'agrandissement **B.26** ont été détectées, il a fallu chauffer le mésylate au reflux du $CHCl_3$ pour obtenir uniquement du produit d'agrandissement de cycle **B.26** avec un bon rendement (76%) (Schéma II-11).[36]

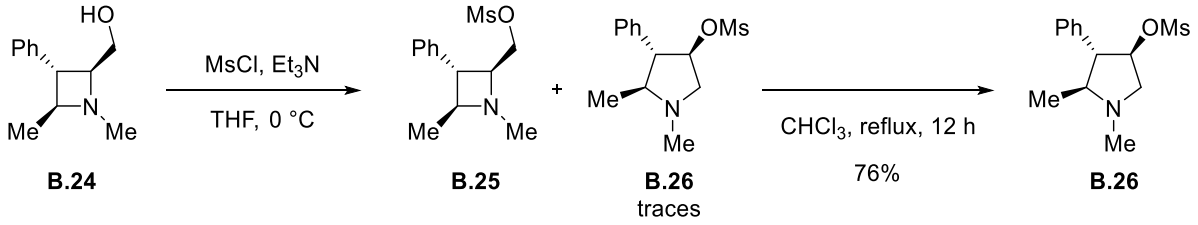


Schéma II-11

La généralisation de cette réaction d'agrandissement de cycle à des azétidines diversement substituées a été réalisée. Il est apparu que le succès de cet agrandissement de cycle dépendait de la nature de la fonction hydroxyle. Lorsque les azétidines de type **B.27**, substituées par un alcool primaire, ont été utilisées comme substrat, les 3-mésylpyrrolidines correspondantes **B.28a-e** ont été isolées avec de bons rendements (Schéma II-12).

[35] P. Quinodoz, B. Drouillat, K. Wright, J. Marrot, F. Couty, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 2899-2910
[36] Couty, F.; Durrat, F.; Prim, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5209–5212.

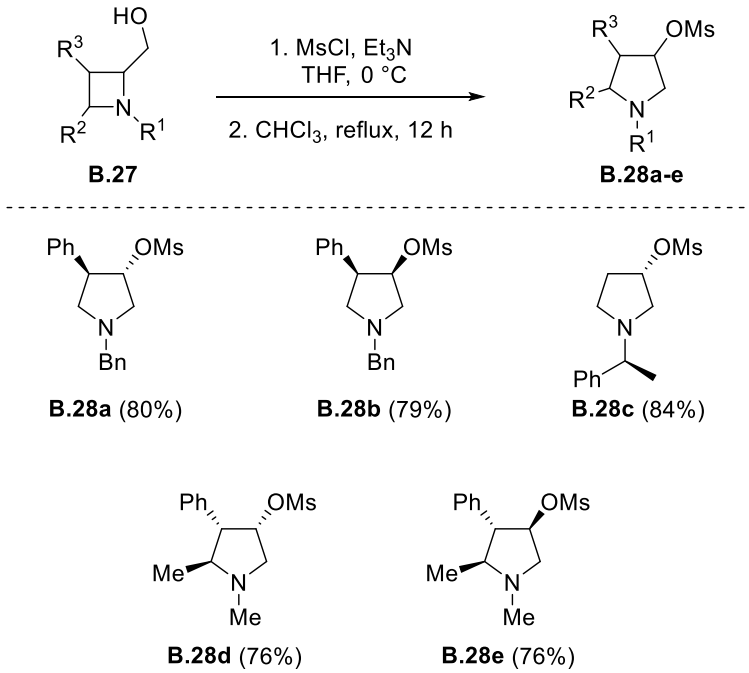


Schéma II-12

Dans le cas d'azétidines **B.29** substituées en C2 par un alcool benzylique secondaire, les pyrrolidines chlorées correspondantes **B.30a** et **B.30b** ont été isolées avec des rendements de 77% et 65% respectivement (Schéma II-13).

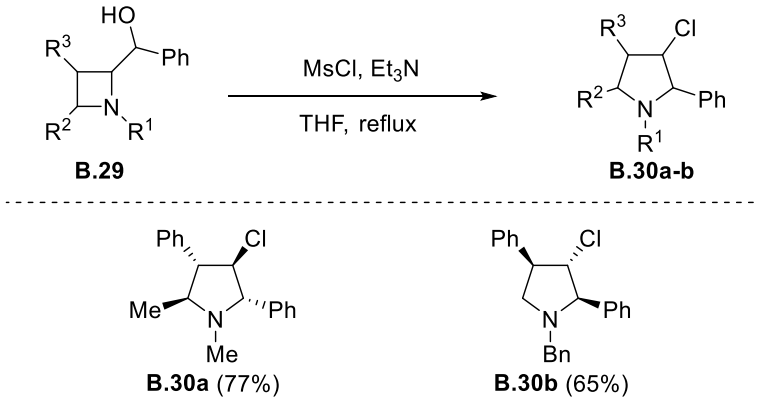


Schéma II-13

Il est possible d'accéder à la 3-mésyloxypyrrolidine **B.33**, en réalisant la mésylation de **B.31** dans le THF à 0 °C et non au reflux. C'est ainsi que le composé **B.33** a pu être obtenu, mais la 2'-mesyloxy-azétidine **B.32** a été formée majoritairement (Schéma II-14). Porter ce mélange au reflux du chloroforme devrait donc former exclusivement la pyrrolidine **B.33**. Cette expérience n'a cependant pas été rapportée par les auteurs.

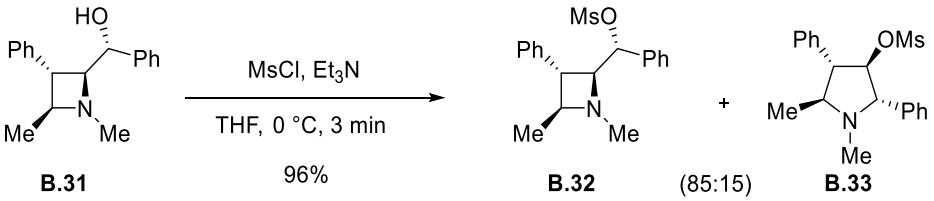


Schéma II-14

Pour accéder à un précurseur d'agrandissement de cycle stable, Couty *et al*. ont synthétisé des 2'-chloro-azétidines **B.35**. Ainsi le traitement de la 2'-hydroxy-azétidine **B.34** par du chlorure de thionyle dans le dichlorométhane permet d'accéder à des 2'-chloroazétidines stables **B.35a-d**. Les azétidines **B.34**, possédant un alcool primaire en C2', sont donc transformées en 2'-chloro-azétidines correspondantes **B.35a-d** avec de bons rendements (79% à 98%) (Schéma II-15).

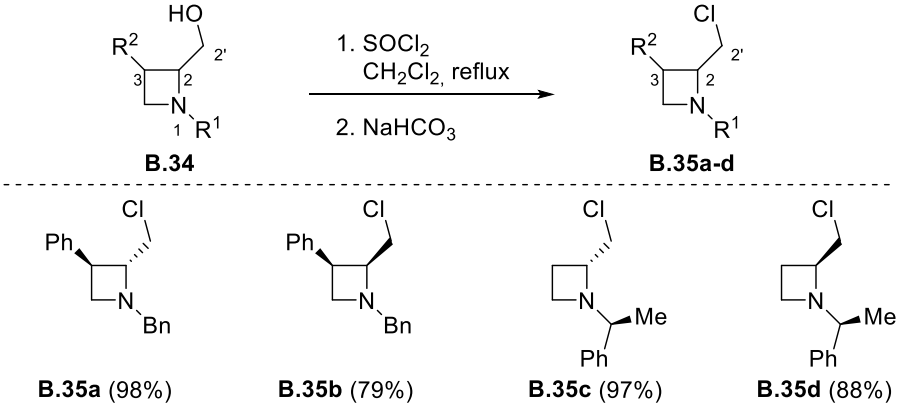


Schéma II-15

Les azétidines substituées par un alcool secondaire en C2' ont également été transformées en 2'-chloro-azétidines. Signalons que l'azétidine **B.36** a été transformée en 2'-chloro-azétidine **B.37** de manière hautement stéréosélective avec un rendement quantitatif. Les azétidines **B.38** et **B.40** ont permis d'obtenir les dérivés chlorés **B.39** et **B.40** sous la forme de deux diastéréoisomères dans un rapport 80:20 (Schéma II-16).

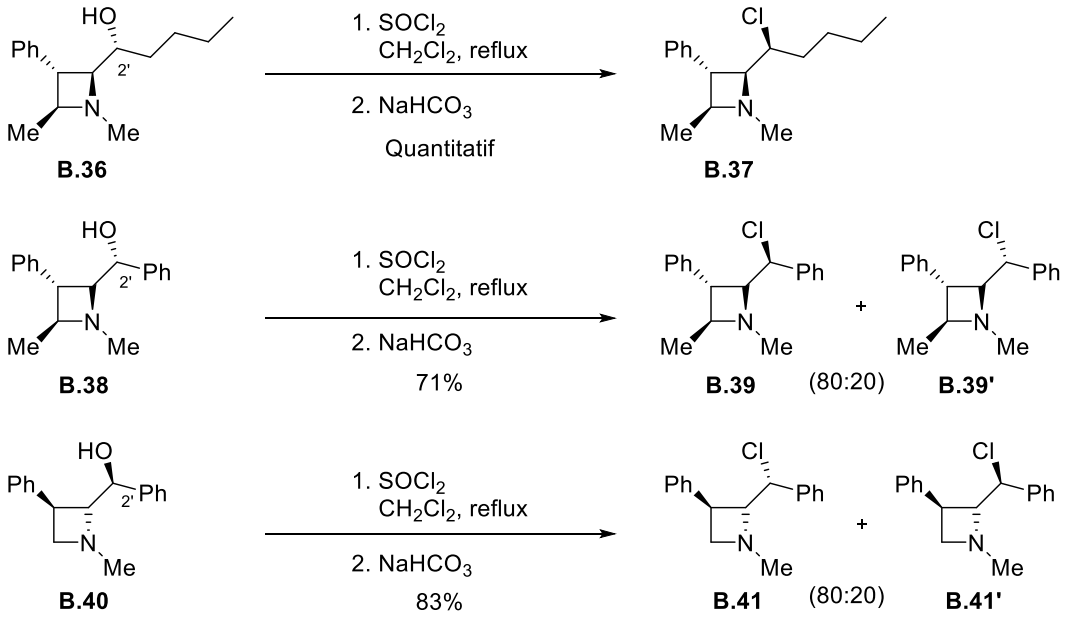
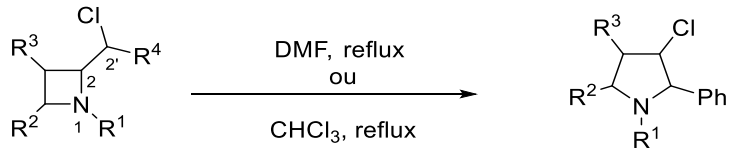


Schéma II-16

L'agrandissement de cycle des azétidines chlorées en C2' est possible lorsqu'elles sont chauffées au reflux du DMF ou du chloroforme. Cependant la faisabilité du réarrangement dépend de la configuration relative des substituants en C2 et C2' de l'azétidine de départ (*syn* ou *anti*) ainsi que du nombre de substituants portés par le carbone C2' (carbone primaire ou secondaire). Ainsi les azétidines chlorés primaires **B.35a** et **B.35b** fournissent les pyrrolidines **B.42** et **B.43** avec des rendements de 75% et 39% respectivement (Tableau II-1, entrée 1 et 2). Les composés **B.41** et **B.41'** se réarrangent en pyrrolidines **B.44** et **B.45** avec des rendements de 65% et 94% respectivement (Tableau II-1, entrée 3 et 4). Dans le cas des azétidines trisubstituées **B.39** et **B.39'**, seule l'azétidine **B.39'** fournit la pyrrolidine **B.47** correspondante, l'azétidine **B.39** ne fournit que des traces de pyrrolidine (Tableau II-1, entrée 5 et 6). On notera que les composés *syn*-**B.41** et *syn*-**B.39** semblent être moins réactifs que leurs homologues *anti*.



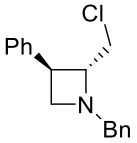
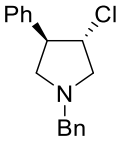
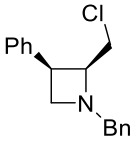
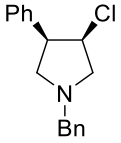
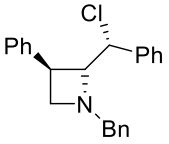
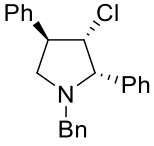
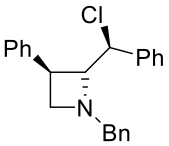
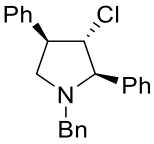
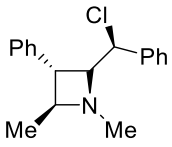
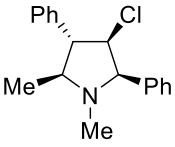
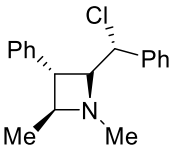
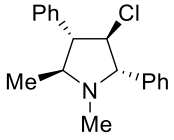
Entrée	Azétidine	Conditions	Produit	Rendement
1	 **B.35a**	DMF, reflux	 **B.42**	75%
2	 **B.35b**	DMF, reflux	 **B.43**	39%
3	 **B.41**	DMF, reflux	 **B.44**	65%
4	 **B.41'**	$CHCl_3$, reflux	 **B.45**	94%
5	 **B.39**	DMF, reflux	 **B.46**	traces
6	 **B.39'**	$CHCl_3$, reflux	 **B.47**	95%

Tableau II-1

Cette différence de réactivité entre les isomères *syn* et *anti* peut être due à des interactions stériques qui prennent place au niveau de l'azétidinium bicyclique (Schéma II-17). Dans le cas de l'azétidinium bicyclique provenant de *syn*-**B.41**, le groupe phényle se trouve en *endo*, ce qui entraine une importante gêne stérique. Cette gêne rend la formation de l'azétidinium intermédiaire difficile comparé à celle de

l'azétidinium bicyclique formé à partir de l'azétidine *anti*-**B.41'** où le phényle est en position *exo*, entrainant donc moins d'interactions stériques (Schéma II-17).

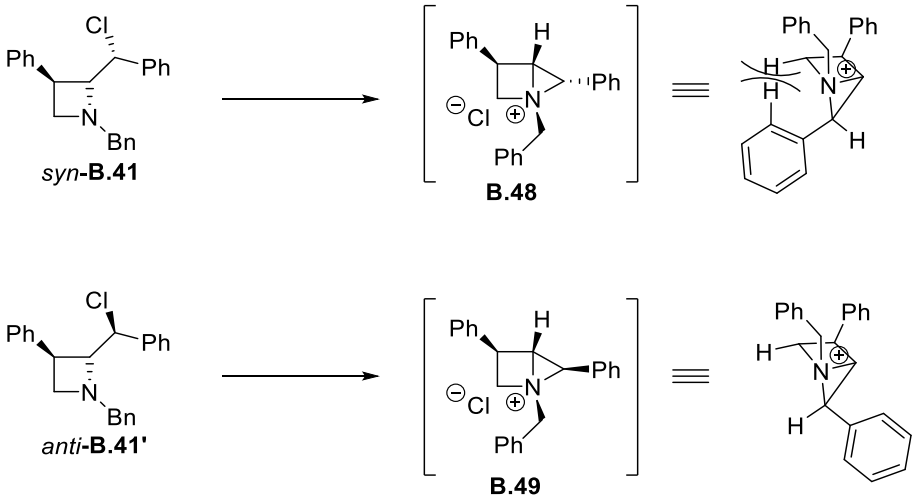


Schéma II-17

En 2010, De Kimpe *et al.* ont rapporté l'agrandissement de cycle de chloro-azétidines **B.51** en chloro-pyrrolidines **B.53**. Les précurseurs énantio-enrichis ont été obtenus par réduction de β-lactames **B.50** en présence d'AlH_2Cl. Par la suite la réaction d'agrandissement de cycle de l'azétidine en pyrrolidine a été effectuée en chauffant les 2'-chloro-azétidines **B.51** au reflux de l'acétonitrile (Schéma II-18).[37]

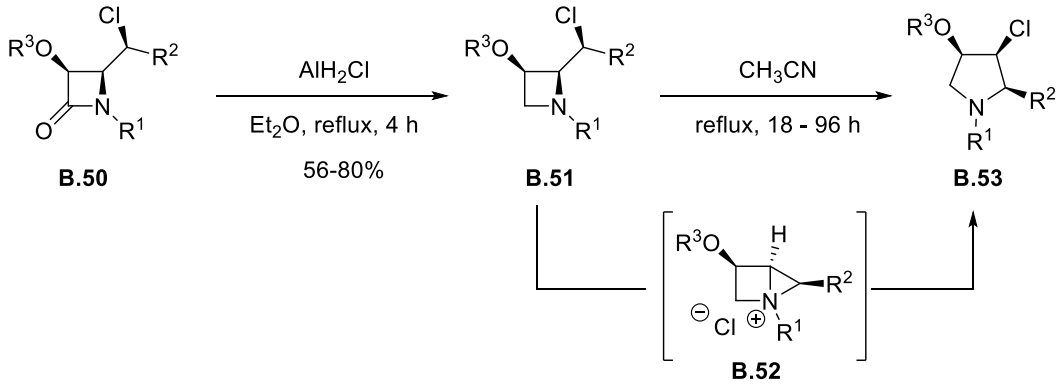


Schéma II-18

Un transfert de chiralité de l'azétidine à la pyrrolidine prend place lors de l'agrandissement de cycle. C'est ainsi que **B.51**, avec un excès énantiomérique de 61% à 100%, conduit aux 3-chloro-pyrrolidines

[37] Dekeukeleire, S.; D'hooghe, M.; Törnroos, K. W.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5934–5940.

énantio-enrichies **B.53a-g** avec des rendements allant de 52% à 75% et des excès énantiomérique de 61% à 100% (Schéma II-19).

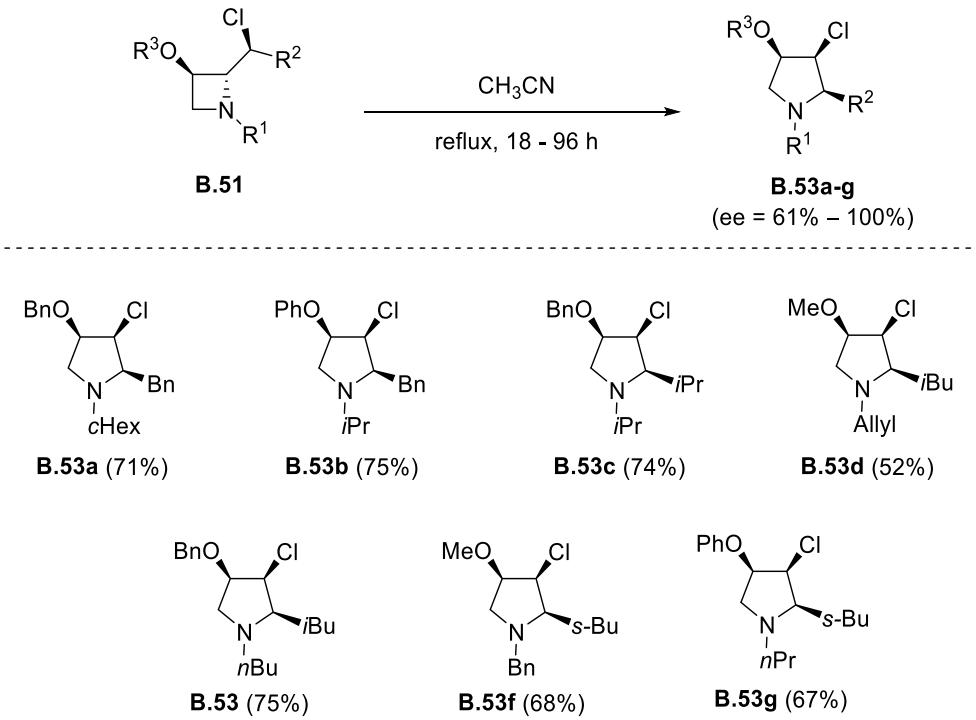


Schéma II-19

Ces différentes études montrent que l'agrandissement de cycle d'azétidines en pyrrolidines est possible. En revanche, dans tous les cas décris jusqu'à présent, le nucléophile permettant à l'agrandissement de cycle de se faire, est aussi le groupe partant permettant de former l'azétidinium bicyclique intermédiaire (*e.g* chlorure ou mésylate). De ce fait, la diversité des substituants présent sur les pyrrolidines, autre que le chlorure ou le mésylate, vient des azétidines de départ et non de ces nucléophiles.

II.2.2 Agrandissement de cycle par un nucléophile externe

Afin de pouvoir accéder à une plus grande diversité de pyrrolidines à partir d'azétidines, le groupe de Couty s'est intéressé à l'ajout d'un nucléophile externe, à la place du nucléophile formé *in situ* lors de la formation de l'azétidinium bicyclique. Pour ce faire, quatre nucléophiles ont été sélectionnés : l'hydroxyde de sodium (NaOH), le cyanure de potassium (KCN), l'acétate de sodium (NaOAc) et l'azoture de sodium (NaN_3).

Lorsque l'hydroxyde de sodium a été utilisé comme nucléophile, les meilleures conditions permettant de réaliser la transformation de l'azétidine **B.35c** en pyrrolidine **B.55** ont été l'utilisation de 10

équivalents de nucléophile (DMSO, 50°C) (Schéma II-20). Le contrôle de la température est primordial pour obtenir de bons rendements en pyrrolidines. Une température trop basse (40 °C) induit la formation de la chloro-pyrrolidine **B.54** comme seul produit tandis qu'une température trop élevée (60 °C) entraîne des réactions d'élimination et entraine la formation du déhydropyrrole **B.56** (Schéma II-20).[38]

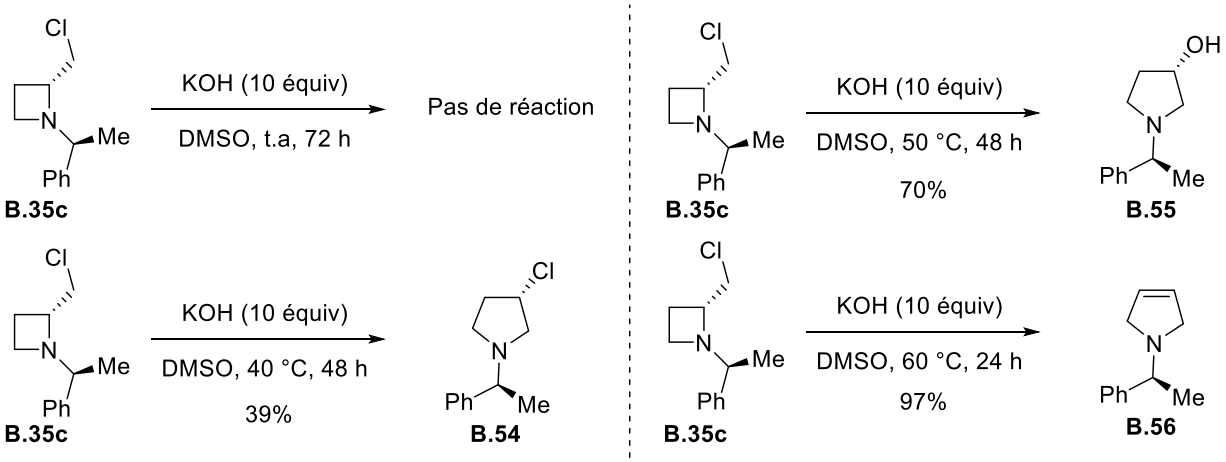


Schéma II-20

Une fois les conditions optimales trouvées, les auteurs ont fait varier les nucléophiles et une variété d'azétidines ont été étudiées comme substrats (Tableau II-2). Les auteurs ont remarqué rapidement que la réaction était substrat dépendant. En effet, les rendements en pyrrolidines sont très variés allant de 26% à 87%, et sont souvent accompagnés de sous-produits. Lorsque l'azétidine **B.57** a été traitée par du KOH dans le DMSO à 50 °C, la pyrrolidine **B.58** a été l'unique produit obtenu et cette pyrrolidine a été isolée avec un rendement de 47% (Tableau II-2, entrée 1). La 2-cyano-pyrrolidine **B.59** a été obtenue par traitement de l'azétidine **B.35c** par du cyanure de potassium dans le DMSO à 50 °C. Cependant, dans ce cas la chloro-pyrrolidine **B.60** a également été obtenu (8%) (Tableau II-2, entrée 2). La cyano-pyrrolidine **B.61** a été l'unique produit isolé, lorsque l'azétidine **B.57** a été traitée par le KCN (DMSO, 50 °C) (Tableau II-2, entrée 3). La pyrrolidine **B.62** a pu être isolée avec un rendement de 87% en traitant l'azétidine **B.35d** par de l'azoture de sodium (Tableau II-2, entrée 4). Cependant, lorsque l'azétidine **B.57** a été traitée dans les même conditions, la pyrrolidine **B.63** a été obtenue avec un rendement de 26%, accompagné du sous-produit **B.64** correspondant à la substituions nucléophile du mésylate par l'azoture. Les acétoxy-pyrrolidines **B.65** et **B.66** ont été isolées avec des rendements de 68% et 64% respectivement en utilisant l'acétate de sodium comme nucléophile (Tableau II-2, entrée 6 et 7).

[38] Durrat, F.; Sanchez, M. V.; Couty, F.; Evano, G.; Marrot, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 3286–3297.

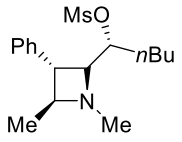
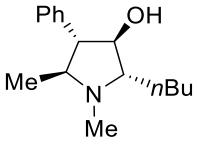
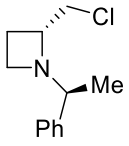
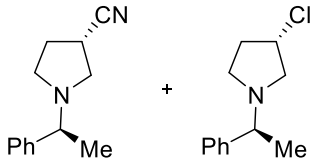
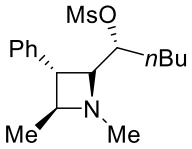
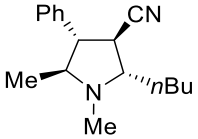
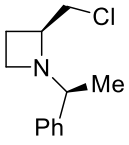
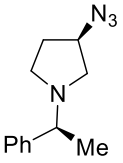
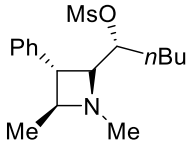
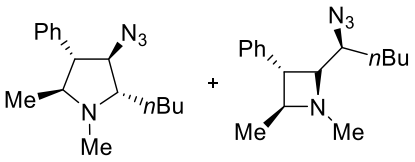
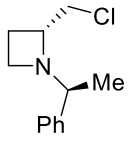
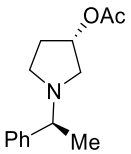
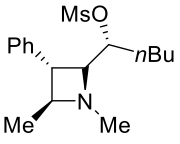
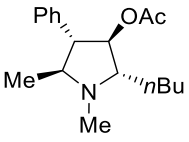
Entrée	Azétidine	**Produit** (rendement)
Conditions : KOH, DMSO, 50 °C, 72 h		
1	 **B.57**	 **B.58** (47%)
Conditions : KCN, DMSO, 50 °C, 72 h		
2	 **B.35c**	 **B.59** (77%) **B.60** (8%)
3	 **B.57**	 **B.61** (82%)
Conditions : NaN_3, DMSO, 50 °C, 72 h		
4	 **B.35d**	 **B.62** (87%)
5	 **B.57**	 **B.63** (26%) **B.64** (16%)
Conditions : NaOAc, DMSO, 50 °C, 72 h		
6	 **B.35c**	 **B.65** (68%)
7	 **B.57**	 **B.66** (64%)

Tableau II-2

Ces différentes études ont permis, avec l'aide de calculs théoriques, de proposer un mécanisme pour rationaliser l'agrandissement de cycle d'azétidines en pyrrolidines et de confirmer le passage par un azétidinium bicyclique intermédiaire (Schéma II-21). Une fois l'azétidinium **B.VI** formé, il peut être ouvert par un chlorure ou un mésylate généré *in situ*, l'attaque se faisant sur le carbone C2 de l'azétidine ce qui entraine la formation de la pyrrolidine **B.IX**. Cette réaction est réversible puisque la pyrrolidine **B.IX** est capable de générer l'azétidinium bicyclique intermédiaire **B.VI**, par substitution nucléophile intramoléculaire, le chlorure et le mésylate étant de bons nucléofuges. Autrement dit, les deux espèces **B.VI** et **B.IX** sont en équilibre. La pyrrolidine **B.IX** peut alors subir une réaction d'élimination, ce qui explique la formation de sous-produits comme des pyrroles. Cependant, l'ouverture par un nucléophile externe moins bon nucléofuge, est irréversible et l'équilibre est déplacé vers la formation de la pyrrolidine **B.XI**. On peut donc supposer que l'attaque régiosélective du nucléophile et l'ouverture de cycle sont sous contrôle cinétique (Schéma II-21).

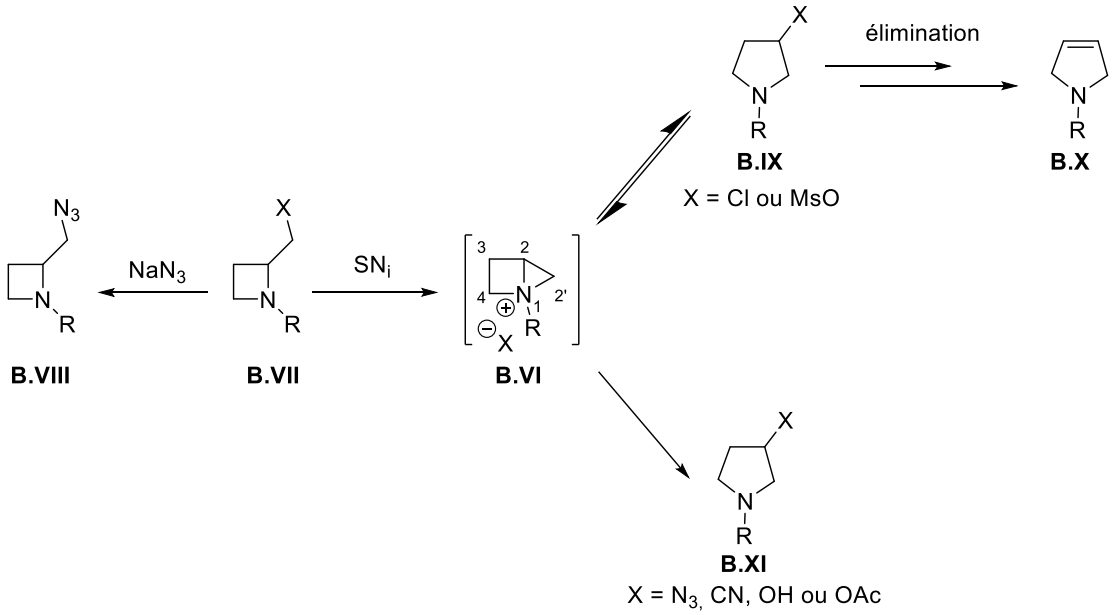


Schéma II-21

Il est à noter que cette étude a été guidée en partie par le travail de De Kimpe *et al.*, publié en 2006 et portant sur ce même type d'agrandissement de cycle.[39] En effet, les auteurs avaient montré que lorsque des 2'-chloro-azétidines **B.67** étaient chauffées dans le DMSO en présence d'un nucléophile externe, les pyrrolidines correspondantes **B.68a-c** étaient formées avec des rendement modestes (Schéma II-22).

[39] Van Brabandt, W.; Van Landeghem, R.; De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1105–1108.

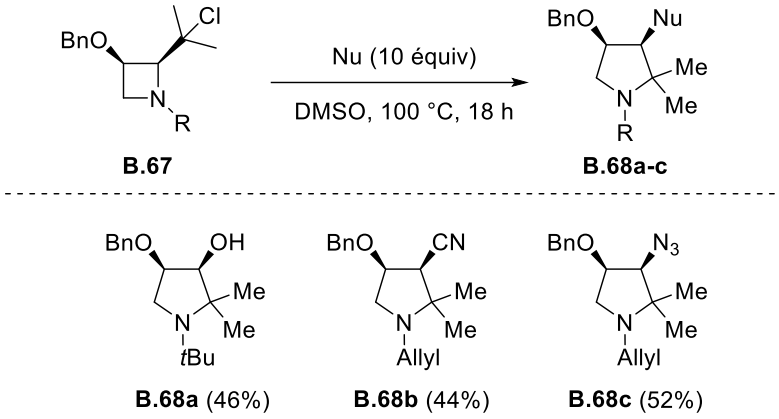


Schéma II-22

Signalons que le nucléophile peut être un hydrure et De Kimpe *et al.* ont montré que la pyrrolidine **B.71** pouvait être synthétisée directement par traitement du β-lactame **B.69** par AlH_2Cl. Cette réduction mène à l'azétidine intermédiaire **B.67** qui par une substitution nucléophile intramoléculaire (S_Ni) permet d'accéder à l'azétidinium intermédiaire **B.70** qui est alors ouvert par un hydrure (Schéma II-23).

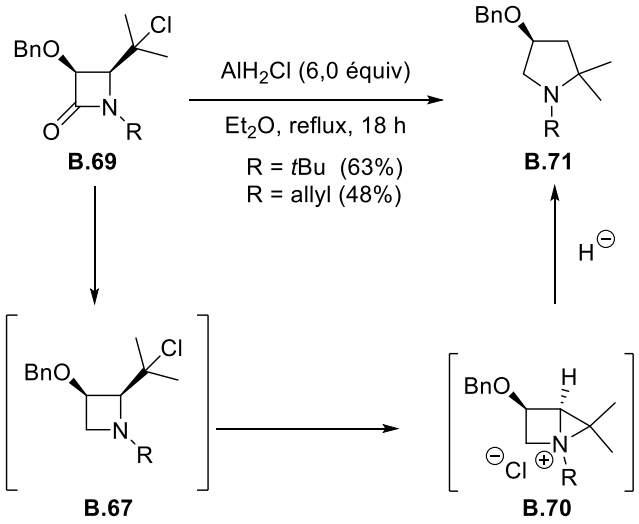


Schéma II-23

L'agrandissement de cycle d'azétidines a été utilisée par le groupe de Couty pour accéder à des 3-fluoro-pyrrolidines.[40] Une large gamme d'azétidines **B.72** a été traitées par du trifluorure de diéthylaminosulfure (DAST) dans le dichlorométhane à 0 °C, et les fluoro-pyrrolidines **B.73a-i** correspondantes ont été isolées avec des rendements allant de 45% à 81% (Schéma II-24). Une grande

[40] Drouillat, B.; Couty, F.; David, O.; Evano, G.; Marrot, J. *Synlett* **2008**, *2008*, 1345–1348.

variété d'azétidines a été transformée en pyrrolidines correspondantes avec de bons rendements et a un parfait transfert de chiralité des azétidines **B.72** vers les pyrrolidines **B.73**.

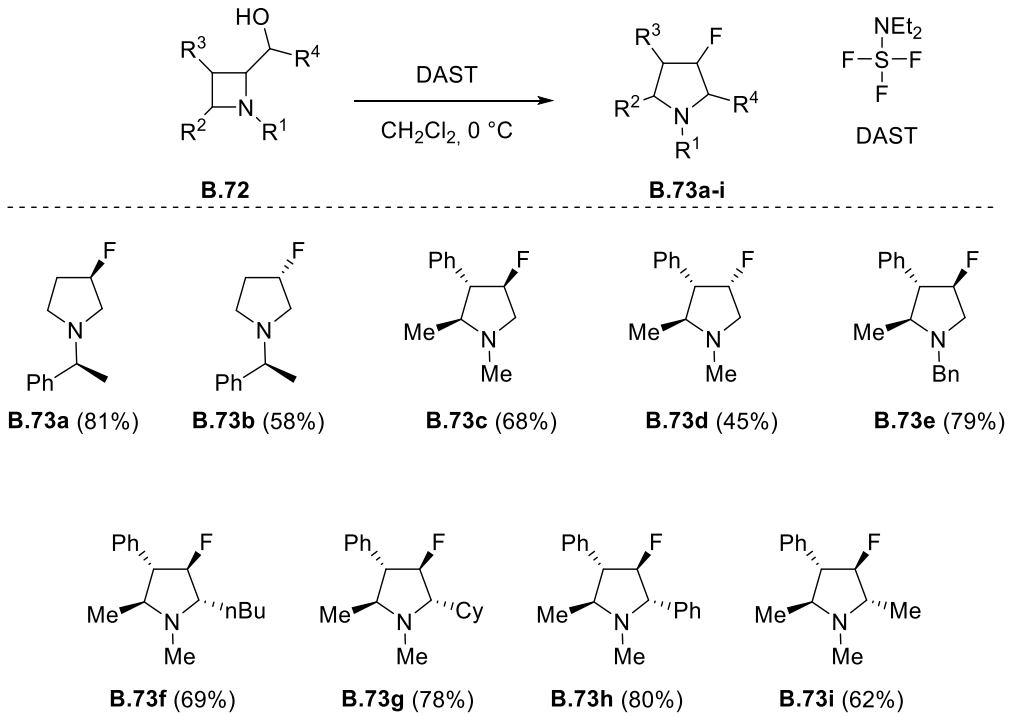


Schéma II-24

La seule limite observée pour l'agrandissement de cycle d'azétidines en 3-fluoro-pyrrolidines, lors du traitement avec le DAST, est lorsque les azétidines sont substituées par un alcool tertiaire en C2'. En effet, le traitement des azétidines **B.74** et **B.77** par le DAST, conduit à un mélange d'azétidines fluorées **B.75** et **B.78** et de produits d'élimination **B.76** et **B.79** quant au le traitement de l'azétidine **B.80** par le DAST, il conduit à un mélange complexe de produits (Schéma II-25).

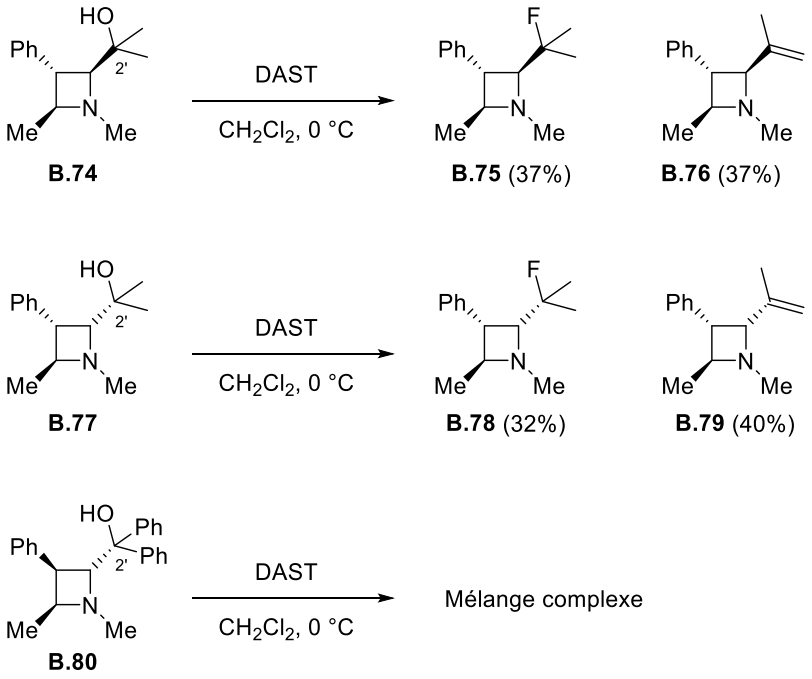


Schéma II-25

La transformation d'azétidines **B.XII** en 3-fluoro-pyrrolidines peut être rationalisée par le fait que le DAST réagit avec l'alcool libre présent sur l'azétidine **B.XII** pour former un alcool activé **B.XIII** et que le groupement hydroxy devient un très bon groupe partant. Une S_Ni va alors pouvoir avoir lieu, et permette la formation de l'azétidinium bicyclique intermédiaire **B.XIV**. Dans le même temps, l'ion fluorure libéré dans le milieu réactionnel va attaquer régiosélectivement l'azétidinium bicyclique en C2'pour former la 3-fluoro-pyrrolidine **B.XV** (Schéma II-26).

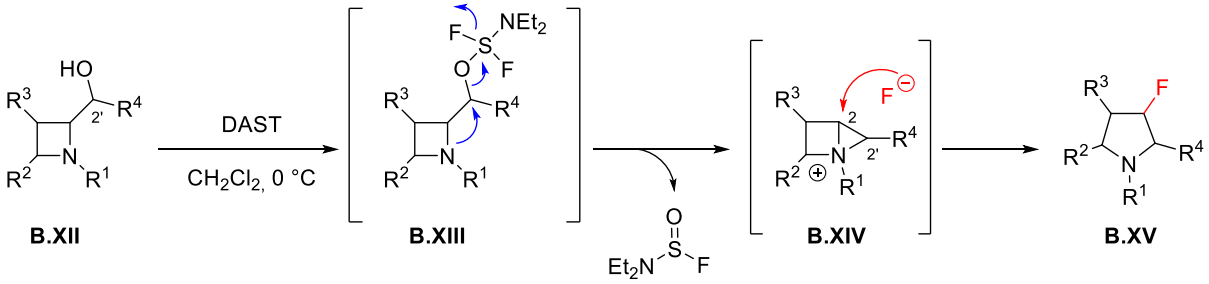


Schéma II-26

Très récemment, le groupe de De Kimpe a rapporté la synthèse de 2-trifluorométhyle-pyrrolidines **B.84** par agrandissement de cycle de trifluorométhyle azétidines **B.81**. Les azétidiniums bicycliques **B.83** sont formés par activation de l'alcool en présence d'anhydride triflique (Tf_2O). Les triflates

correspondants sont alors chauffés au reflux de l'acétonitrile en présence d'un nucléophile pour former les 3-trifluorométhyl-pyrrolidines **B.84** (Schéma II-27).[41]

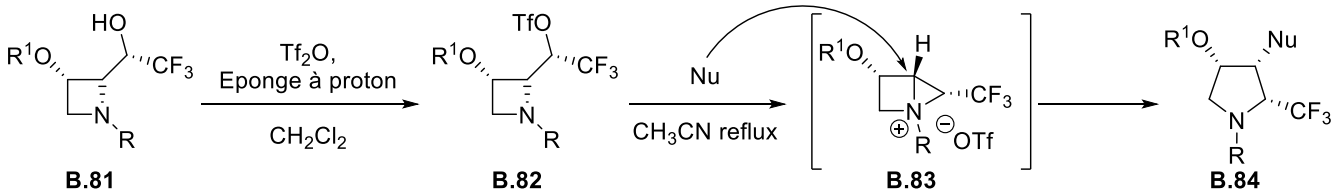


Schéma II-27

La réaction a été développée de manière monotope, et elle permet d'obtenir de bons rendements en trifluorométhyle-pyrrolidines **B.84a-g** lorsque des amines primaires et secondaires sont utilisées comme nucléophiles (Schéma II-28).

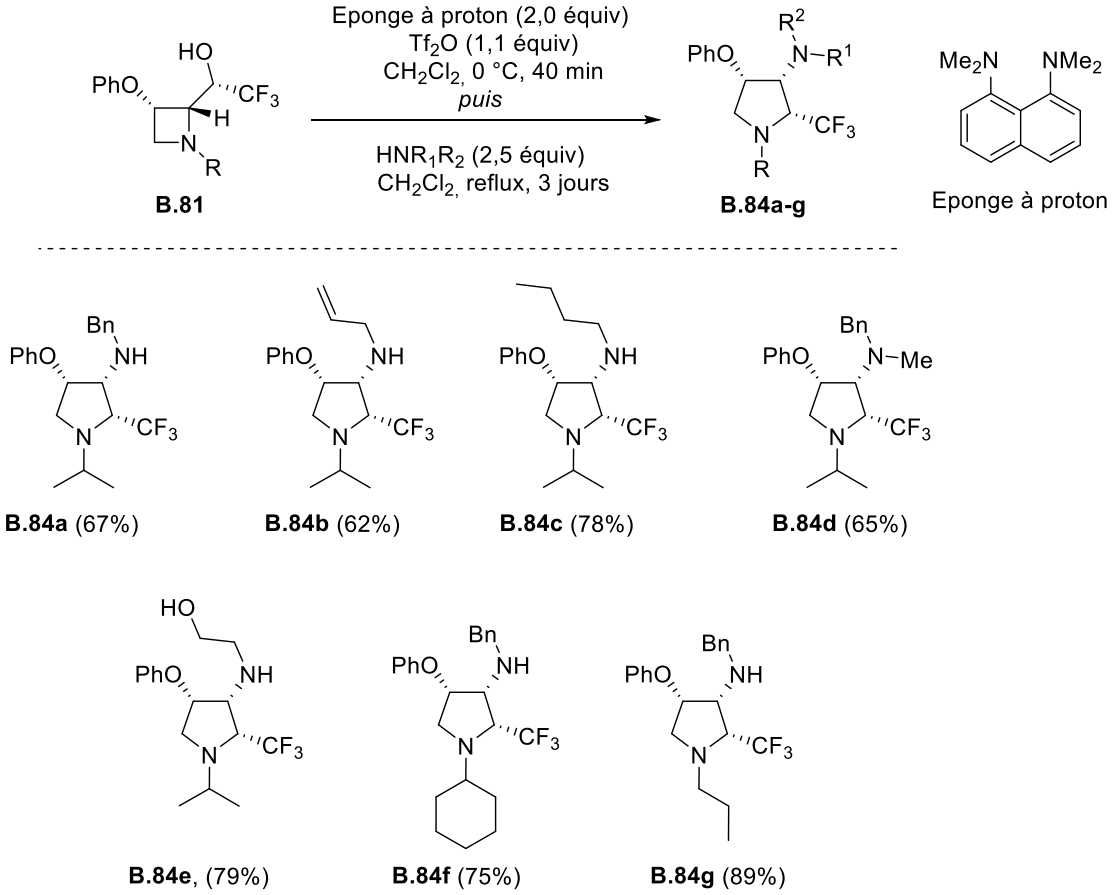


Schéma II-28

[41] Dolfen, J.; Boydas, E. B.; Van Speybroeck, V.; Catak, S.; Van Hecke, K.; D'hooghe, M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10092–10109.

Il faut signaler que la réaction d'agrandissement de cycle ne s'effectue pas lorsqu'un groupement *N*-benzyle est présent sur l'azétidine. Pour surmonter cet obstacle, De Kimpe *et al.* ont opté pour une séquence en deux étapes, ce qui leur a permis d'utiliser un solvant de plus haut point d'ébullition que le CH_2Cl_2 pour réaliser l'agrandissement de cycle. C'est ainsi que l'utilisation de l'acétonitrile permet de transformer des *N*-benzylazétidines **B.85** en *N*-benzylpyrrolidines **B.86** avec de bons rendements et des temps de réaction plus court (2 h à 24 h au lieu de 3 jours). De plus, les auteurs ont pu réaliser l'agrandissement de cycle de **B.85** en utilisant une variété de nucléophiles, et les trifluorométhyles pyrrolidines **B.86a-g** ont été isolées avec des rendements compris entre 96% et 99% (Schéma II-29).

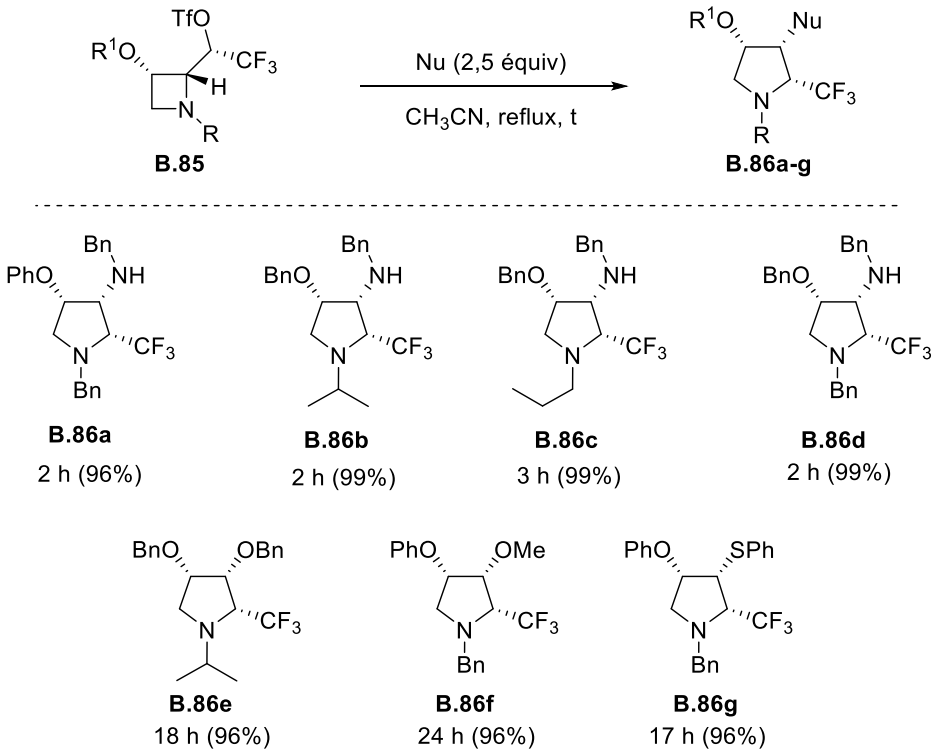
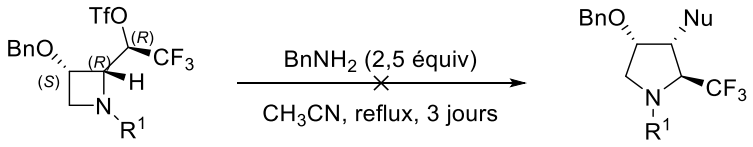


Schéma II-29

Il est à noter que la limite majeure de cet agrandissement est la non réactivité des azétidines **B.87**. Malgré différents essais, les auteurs ne sont jamais parvenus à transformer l'azétidine (*2R,3S,1'R*)-**B.87** en pyrrolidines correspondantes **B.88a** et **B.88b**. Des calculs DFT sont venus appuyer cette observation et ont permis de confirmer la plus grande difficulté à former l'azétidinium bicyclique intermédiaire dans le cas des (*2R,3S,1'R*)-azétidines (Schéma II-30).



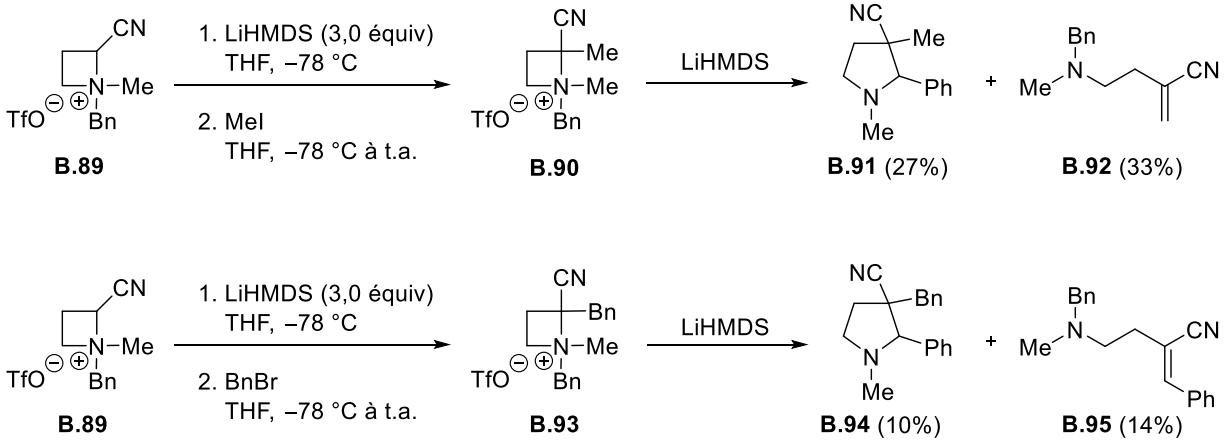
B.87

B.88a, R^1 = *n*-Pr
B.88b, R^1 = Bn

Schéma II-30

II.2.3 Agrandissement de cycle de l'ylure d'azétidinium

Le groupe de Couty a montré que les ylures d'azétidinium étaient des substrats très intéressants, et que leurs ouvertures permettaient d'accéder à des époxydes,[42] des cyclopropanes[43] ou des acrylates[44]. Si des composés linéaires sont obtenus par ouverture d'ylures d'azétidinium, Couty *et al.* ont montré que ces derniers pouvaient subir des réactions d'agrandissement de cycle selon un réarrangent de type Stevens. Ce réarrangement a été observé, pour la première fois, par le groupe de Couty lors de leur étude sur la formation d'acrylonitrile. Le traitement de l'azétidine **B.89** par LiHMDS, forme un ylure d'azétidinium qui réagit avec un halogénure d'alkyle pour former les azétidiniums **B.90** et **B.93**. La réaction de **B.90** et **B.93** avec un autre équivalent de LiHMDS mène soit à un mélange des pyrrolidines **B.91** et **B.94** par un réarrangement de Stevens, soit aux acrylonitriles **B.92** et **B.95** par une réaction d'élimination. (Schéma II-31).[44]



B.89 **B.90** **B.91** (27%) **B.92** (33%)

B.89 **B.93** **B.94** (10%) **B.95** (14%)

Schéma II-31

[42] Alex, A.; Larmanjat, B.; Marrot, J.; Couty, F.; David, O. *Chem. Comm.* **2007**, *24*, 2500–2502.
[43] Couty, F.; David, O.; Larmanjat, B.; Marrot, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1058–1061.
[44] Lo, C.; David, O.; Couty, F. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 535–537.

Le réarrangement de Stevens des ylures d'azétidinium a été mis à profit par les Couty *et al.* pour former des pyrrolidines à partir d'ylure d'azétidinium. C'est ainsi que le traitement de l'azétidinium **B.96** par KHMDS ou par PhLi à −78 °C, permet d'accéder aux pyrrolidines **B.97a-d** correspondantes avec des rendements allant de 39% à 94%. Cependant une faible diastéréosélectivité est obtenue, à l'exception de celle observée pour le composé **B.97b** (Schéma II-32).[45]

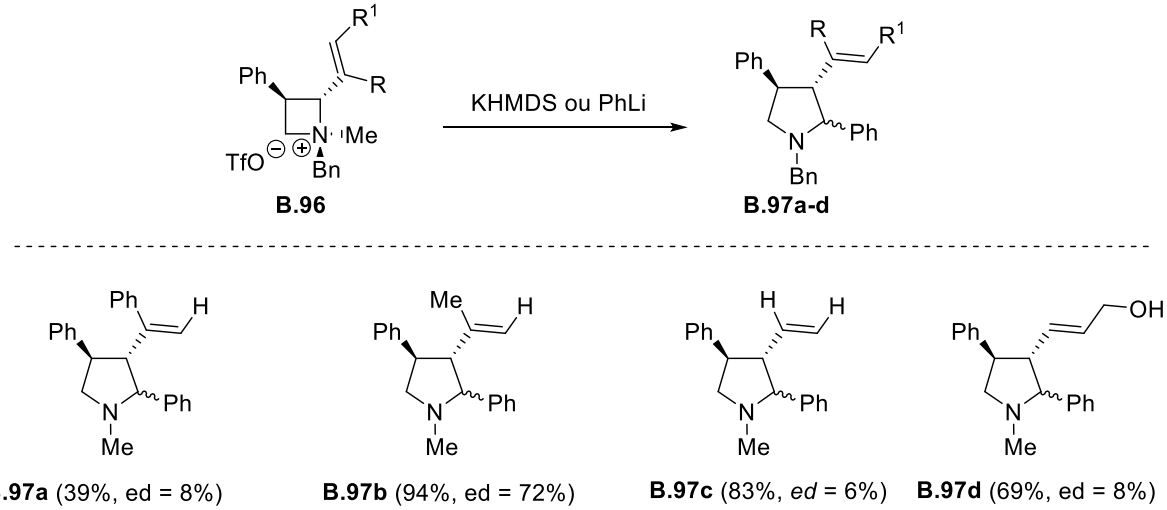


Schéma II-32

Le réarrangement de Stevens d'un ylure d'azétidinium passe par la formation d'un diradical **B.XVII**, qui est piégé au sein d'une cage de solvant, et qui se recombine pour former les pyrrolidines **B.97a-d**. La chimiosélectivité de la déprotonation et la rétention de configuration du groupement migrant sont en accord avec le mécanisme du réarrangement de Stevens et ce qui permet d'expliquer la formation des pyrrolidines **B.97a-d** (Schéma II-33). Il est important de noter que la configuration *trans* (déterminée par effet nOe) entre le *N*-benzyle et l'alcène adjacent, est primordiale pour éviter un réarrangement sigmatropique compétitif qui mènerait à la formation de l'azépane **B.99** (Schéma II-33).

[45] Couty, F.; Durrat, F.; Evano, G.; Prim, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7525–7528.

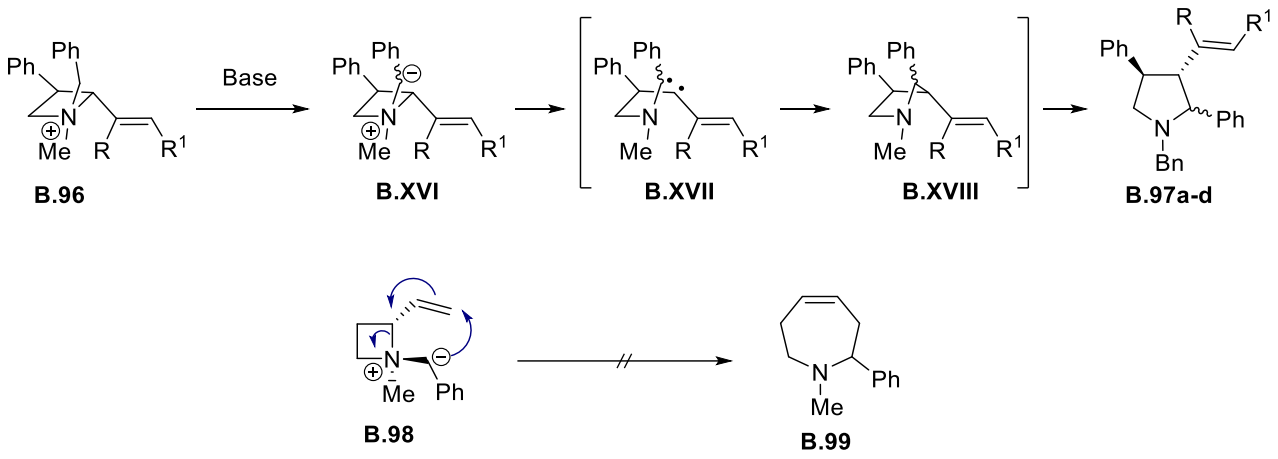


Schéma II-33

Couty *et al.* ont étendu, d'une part, le réarrangement de Stevens à d'autres azétidiniums diversement substitués, et d'autre part à la synthèse de 2,2-diaryl-pyrrolidines **B.102** et **B.105** (Schéma II-34).[46]

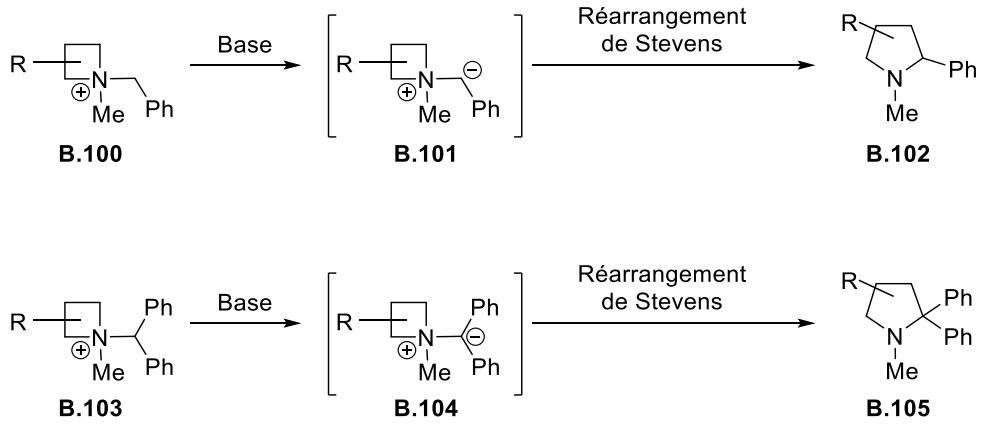


Schéma II-34

Les auteurs ont montré que le réarrangement de Stevens appliqué à des *N*-benzyl azétidiniums était grandement influencé par le substituant présent en position C2. Alors que la présence d'un phényle fournit la 2,3-diphénylpyrrolidine **B.107** avec un excellent rendement de 96%, sous la forme de deux distéréoisomères **B.107** et **B.107'**, la présence d'un carbone quaternaire en C2 induit de faibles rendements en pyrrolidines **B.109** et **B.112**. C'est ainsi que les azétidiniums **B.108** et **B.111** sont transformés en pyrrolidines **B.109** et **B.112** avec des rendements de 18% et 15% respectivement. Les faibles rendements obtenus à partir des azétidiniums **B.108** et **B.111** peuvent, en partie, être expliqués

[46] Drouillat, B.; d'Aboville, E.; Bourdreux, F.; Couty, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1103–1109.

par la présence de sous-produits d'élimination de type Hofmann, **B.110** et **B.113**, l'élimination devenant compétitive dans ces deux cas (Schéma II-35).

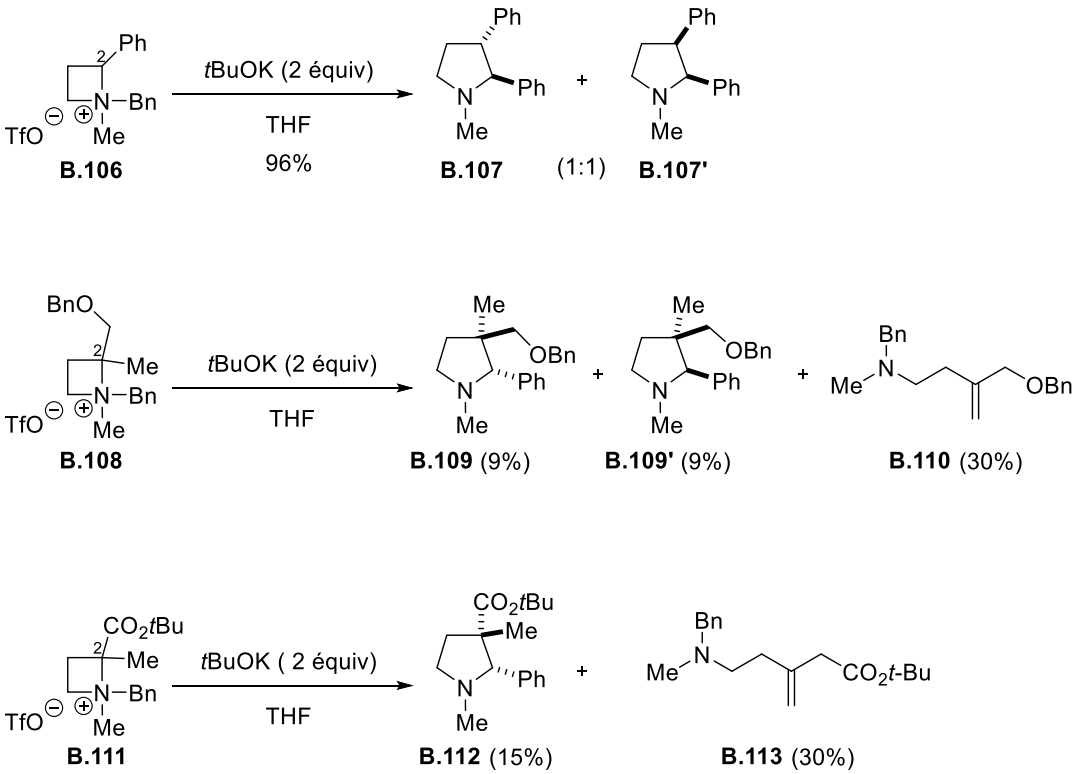


Schéma II-35

Comme précédemment, le réarrangement des *N*-benzydryl-azétidinium **B.114** est sensible à la nature des substituants présent en C2, puisque ce groupe détermine l'issue de la réaction. C'est ainsi que l'absence de substituants en C2 permet d'accéder aux 2,2-diarylpyrrolidines **B.115a-d** avec de bons rendements allant de 55% à 90% (Schéma II-36).

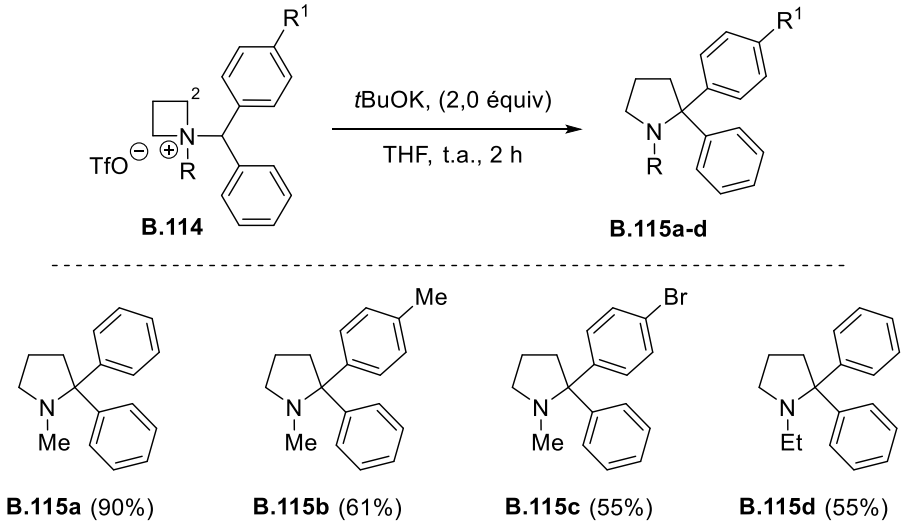


Schéma II-36

En revanche, si un méthyle en C2 (**B.116**) permet d'accéder à la pyrrolidine **B.117** correspondante avec un rendement de 54%, l'apparition du produit **B.118,** issu de l'élimination d'Hofmann, limite le rendement en pyrrolidine. La présence d'un ester en C2 comme dans le cas du composé **B.119**, va inverser la régiosélectivité de la déprotonation et mener exclusivement à l'azétidine **B.120** avec un rendement de 52%. Signalons que la présence d'un groupement CH_2OH va conduire à l'époxyde **B.122** si l'alcool n'est pas protégé, mais si celui-ci est protégé sous la forme d'éther de benzyle, la pyrrolidine **B.124** est obtenue avec un faible rendement (25%) (Schéma II-37).

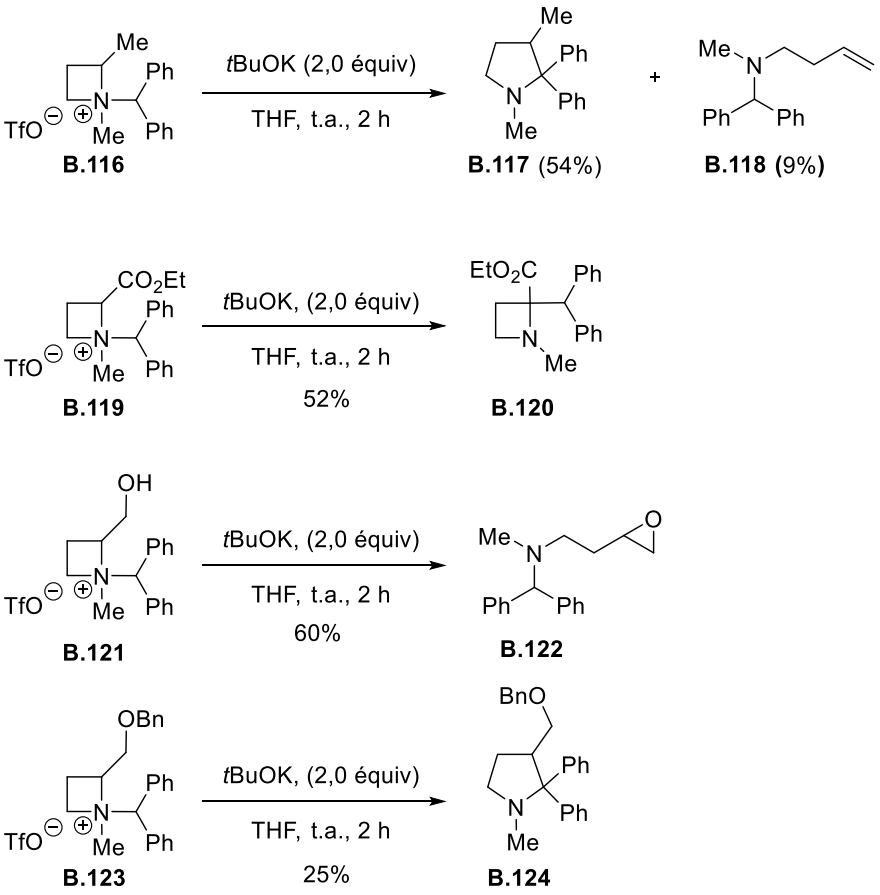


Schéma II-37

En 2005, le groupe de West a montré qu'il était possible de générer le précurseur d'agrandissement de cycle différemment, en faisant réagir un métallo-carbène sur une azétidine. Un ylure d'azétidinium **B.126** est formé *in situ* et le réarrangement de Stevens prend alors place pour former la pyrrolidine **B.127**. Ainsi, lorsque la benzylazétidine-2-carboxylate **B.125** est mise en réaction avec le diazoacétate d'éthyle, en présence d'un catalyseur au cuivre, la pyrrolidine **B.127** est obtenue avec un bon rendement de 82% (Schéma II-38).[47]

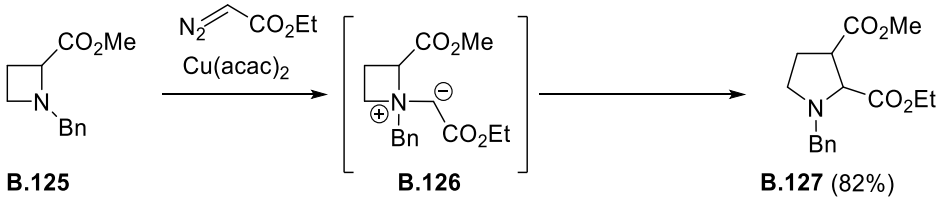


Schéma II-38

[47] Bott, T. M.; Vanecko, J. A.; West, F. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2832–2836.

En général lors du réarrangement de Stevens le groupe migrant est celui qui stabilise le plus l'intermédiaire radicalaire. Dans un système non contraint, tel que **B.128,** cela résulterait en la migration du groupement benzyle et à la formation de **B.130** (Schéma II-39, eq. 1). Si l'on suit cette règle, dans le cas de l'azétidine **B.125**, le composé **B.131** devrait donc être formé selon la Voie a (Schéma II-39b, eq. 2). Cependant dans ces conditions seul le produit d'agrandissement de cycle **B.127** est obtenu selon la Voie b (Schéma II-39b, eq. 2). Ce résultat peut s'expliquer par la forte contrainte de cycle présente dans les azétidines, ce qui favorise la Voie b au lieu de la Voie a normalement attendue.

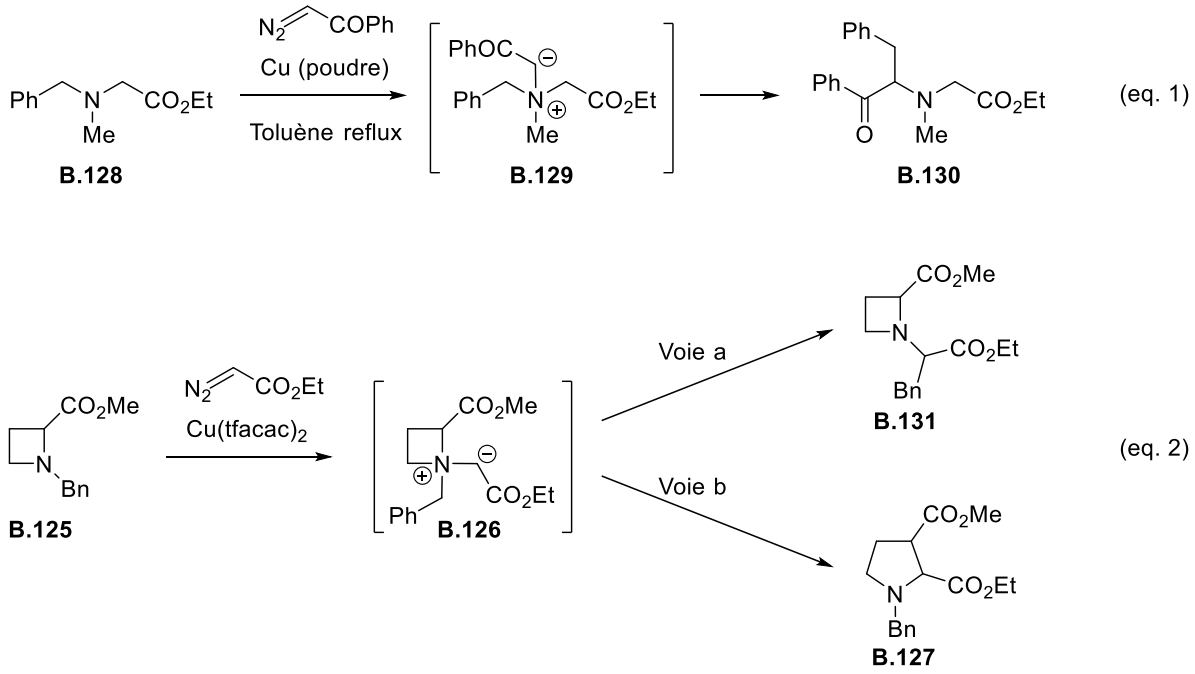


Schéma II-39

Suite à ces résultats, West *et al.* ont développé une méthode permettant d'accéder à une large gamme de pyrrolidines diversement substituées grâce à un agrandissement de cycle de type Stevens (Schéma II-40). Le traitement des azétidines **B.132** en présence d'une diazocétone, et d'un catalyseur au cuivre, ou par chauffage au micro-onde, fournit les pyrrolidines **B.133** après réarrangement de Stevens. La méthode utilisée, méthode A (diazocétone, cat. au cuivre) ou méthode B (diazocétone, µW), dépend du substrat de départ et fournit les pyrrolidines correspondantes **B.133a-l** avec des rendements variant de 20% à 81% (Schéma II-40).

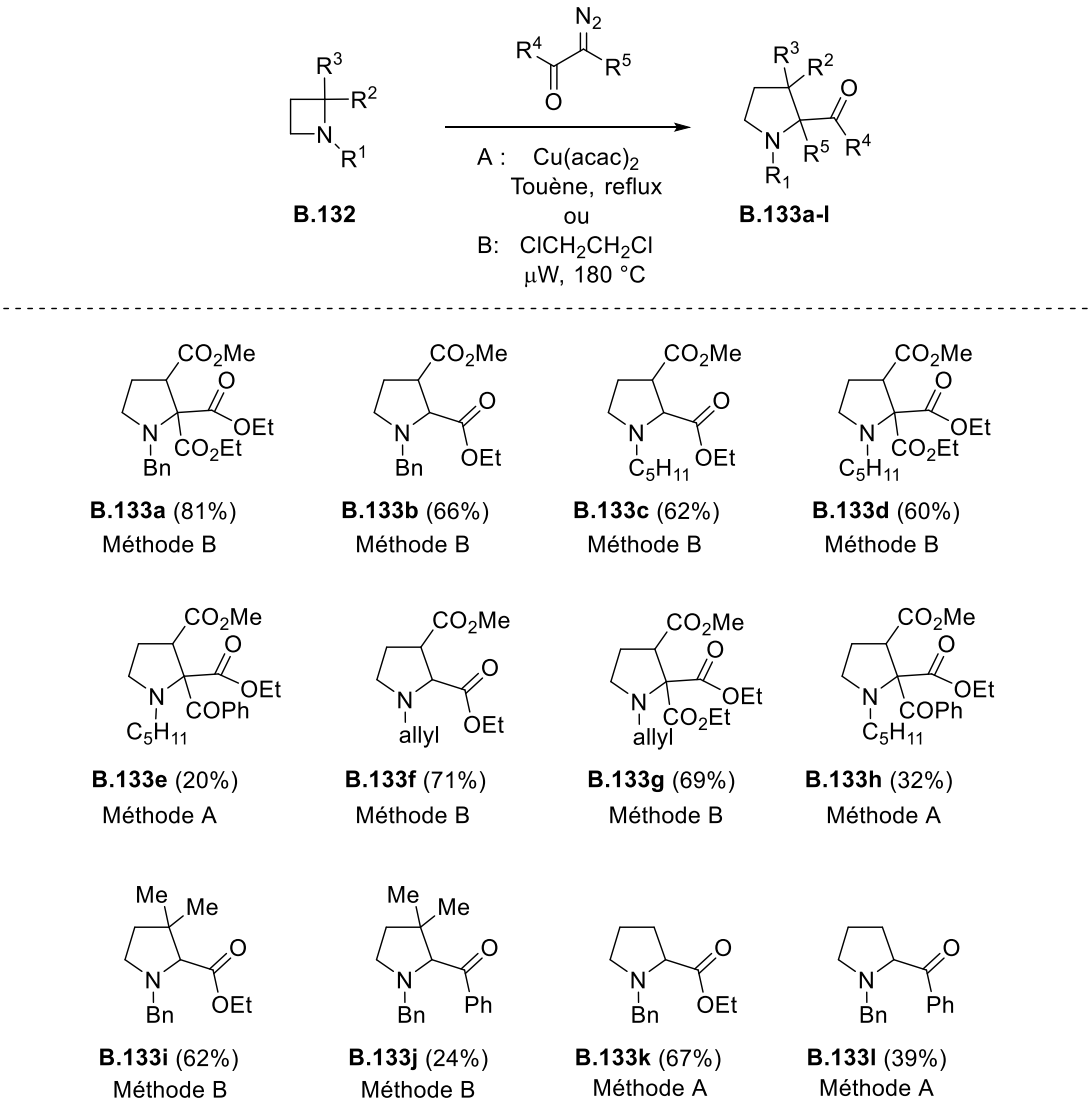


Schéma II-40

Une version intramoléculaire de cette réaction a permis d'accéder à deux produits naturels : la tumeforcidine et la platynecyne.[48] A partir de l'azétidine **B.134**, il a été possible d'obtenir le dérivé diazo **B.136** après hydrogénolyse du *N*-benzyle et *N*-alkylation avec une bromo-diazocétone. La diazo-azétidine **B.136** a été ensuite traitée avec $Cu(acac)_2$ (10 mol %) pour former l'ylure intermédiaire **B.137**. Ce dernier se réarrange alors en pyrrolidines diastéréoisomères, **B.138** et **B.138'**, dans un rapport 3,6:1. Les pyrrolidines **B.138** ont ensuite été réduites (H_2, PtO_2) pour former respectivement l'hydroxyester **B.139** et la lactone **B.140**. Après séparation des deux composés **B.139** et **B.140** et réduction par $LiAlH_4$, les deux produits naturels racémiques ont été obtenus respectivement avec des rendements de 91% et 96% (Schéma II-41).

[48] Vanecko, J. A.; West, F. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2949–2952.

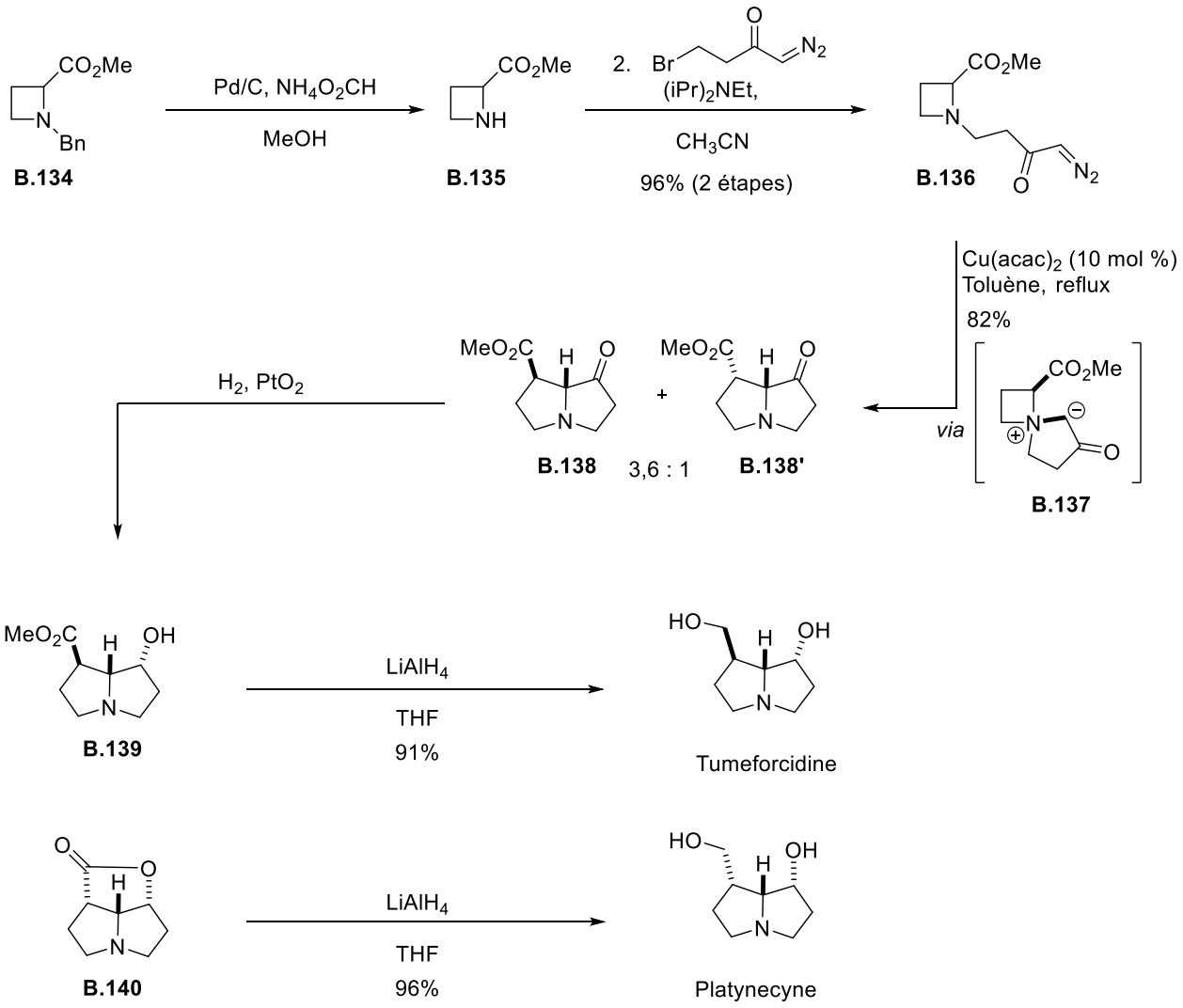

CO2Me
N
Bn
B.134
Pd/C, NH4O2CH
MeOH
CO2Me
NH
B.135
2. Br
O
N2
(iPr)2NEt,
CH3CN
96% (2 étapes)
CO2Me
N
O
N2
B.136
Cu(acac)2 (10 mol %)
Toluène, reflux
82%
via
CO2Me
N
O
B.137
MeO2C
H
O
N
B.138
+
MeO2C
H
O
N
B.138'
3,6 : 1
H2, PtO2
MeO2C
H
OH
N
B.139
LiAlH4
THF
91%
HO
H
OH
N
Tumeforcidine
O
O
H
N
B.140
LiAlH4
THF
96%
HO
H
OH
N
Platynecyne

Schéma II-41

II.3. Synthèse de pipéridines par agrandissement de cycle

II.3.1 A l'aide d'un nucléophile généré *in situ*

Il est possible d'accéder à des cycles à 6 chaînons à partir d'azétidiniums. Le premier article traitant de l'obtention de pipéridines par agrandissement de cycle d'azétidiniums a été rapporté par De Kimpe *et al*. Les auteurs ont observé que lorsque les bromo-azétidines **B.141** sont chauffées au reflux de l'acétonitrile, les bromo-pipéridines correspondantes **B.143a-e** sont obtenues avec d'excellents rendements (95% à 98%) (Schéma II-42).[39]

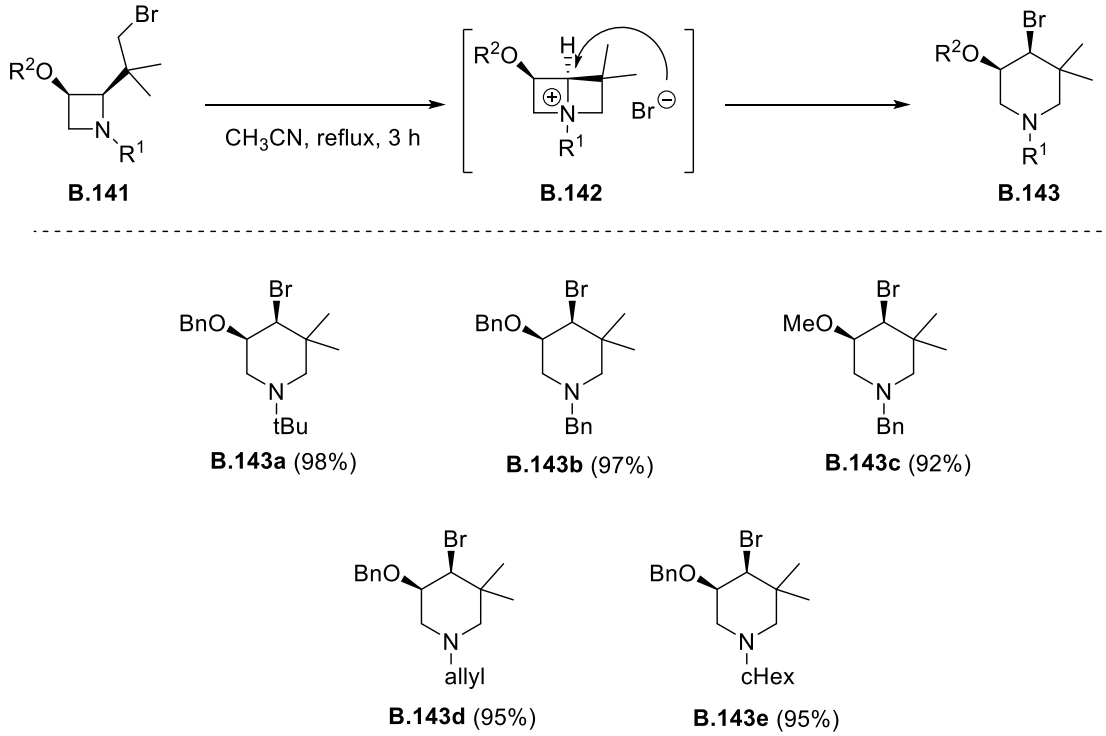


Schéma II-42

II.3.2 A l'aide d'un nucléophile externe

Une diversité de pipéridines a pu être synthétisées à partir d'azétidines, en ajoutant un nucléophile externe dans le milieu réactionnel. Ainsi des pipéridines substituées par un groupe hydroxy, cyano, azoture, fluorure et acétate ont pu être obtenues à partir des azétidines **B.144** en ajoutant un nucléophile externe. Lorsque la réaction a été effectuée à 100 °C dans le DMSO, les pipéridines **B.145a-e** ont été isolées avec de bons rendements (56% à 92%) (Schéma II-43).[49]

[49] Mollet, K.; Catak, S.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8364–8375.

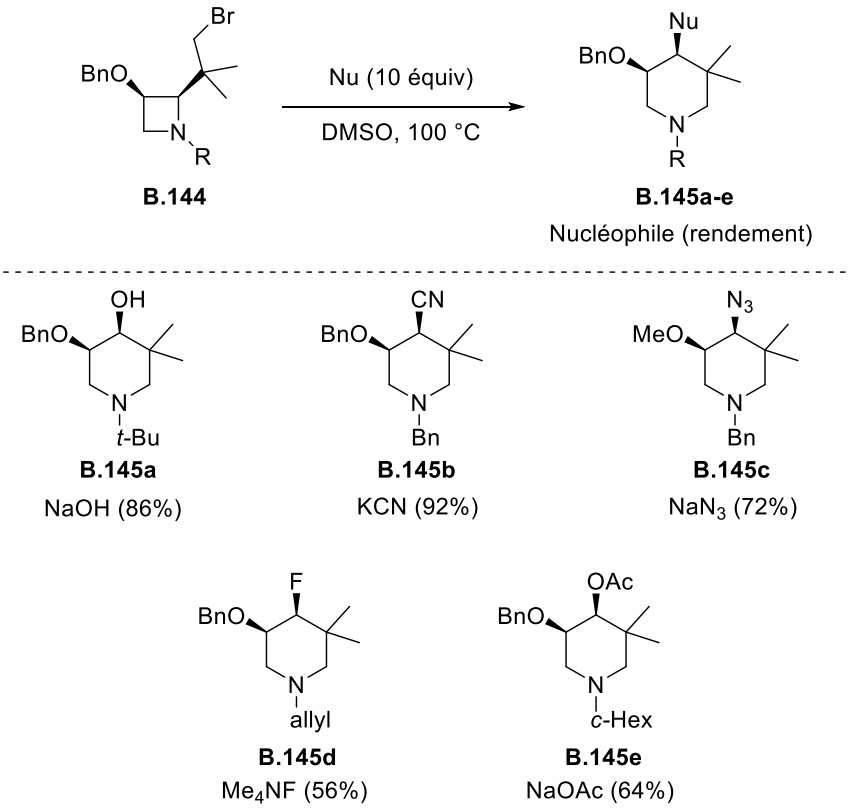


Schéma II-43

La réaction d'agrandissement de cycle des azétidines **B.146** substituées par un mésylate a été effectuée en ajoutant un nucléophile externe comme LiBr, NaOAc ou du DMF au milieu réactionnel. Les pipéridines **B.148**, **B.149** et **B.150** correspondantes ont été obtenues dans des rendements modestes (Schéma II-44). Des calculs théoriques ont permis de confirmer le passage par un azétidinium bicyclique intermédiaire **B.147**, qui est d'une stabilité comparable à celle du produit de départ.

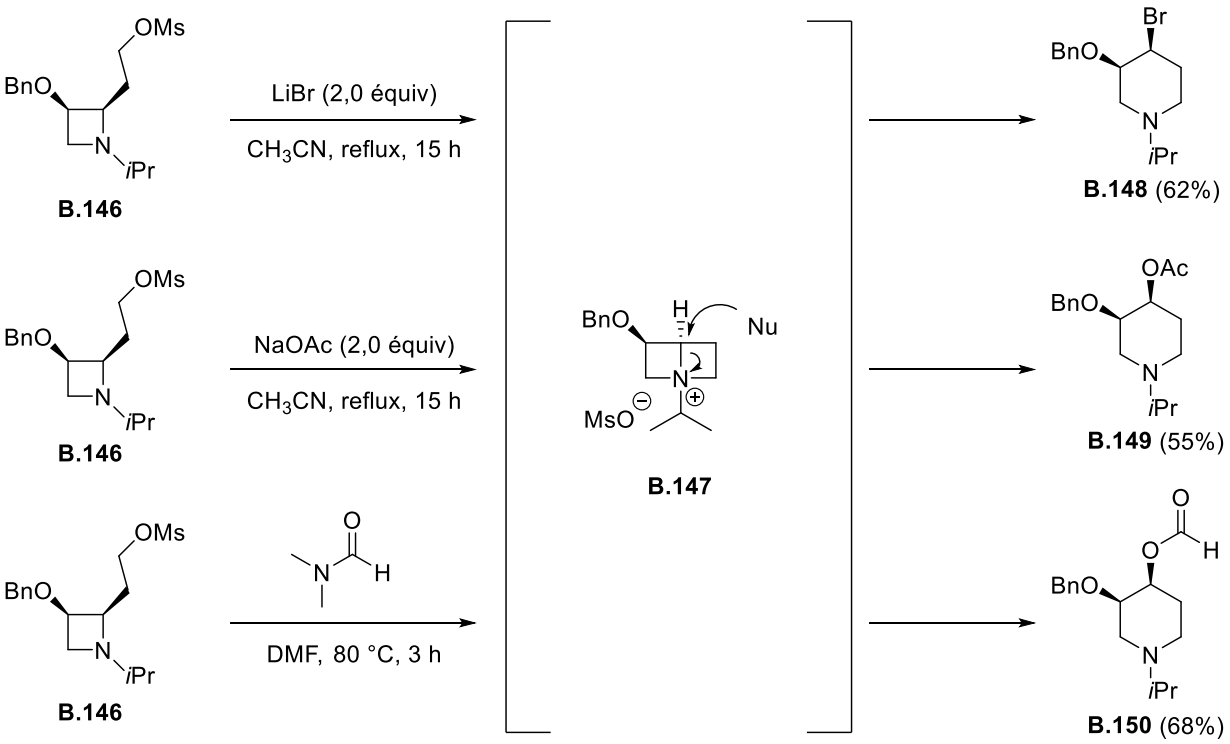


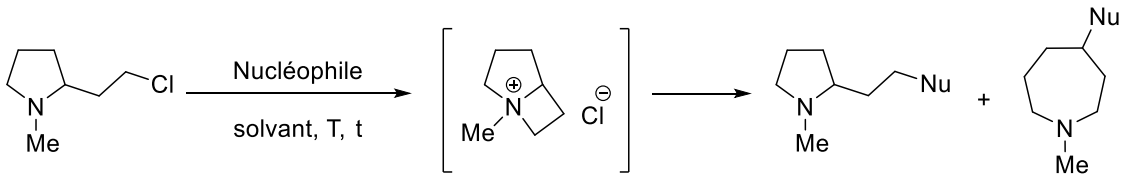
Schéma II-44

II.4. Synthèse d'azépanes par agrandissement de cycle

II.4.1 A l'aide d'un nucléophile généré *in situ*

La première étude de la réaction d'agrandissement de cycle de pyrrolidines en azépanes, *via* un azétidinium bicyclique intermédiaire, a été effectuée par l'équipe de Junker. L'agrandissement de cycle de la chloro-pyrrolidine **B.151** a été obtenu lorsque celle-ci est chauffée soit en présence de soude, d'un alcoolate, d'un carboxylate ou d'un amidure. Cependant il faut signaler qu'un mélange de cycles à 5 et à 7 chaînons est obtenu. Ainsi les pyrrolidines **B.153** et les azépanes **B.154** ont été isolés avec des rendements allant de 45% à 85% et avec un rapport en pyrrolidines/azépanes de l'ordre de 50:50 (Tableau II-3). Cependant on notera que lorsque la réaction est réalisée dans le benzène avec un alcoolate secondaire, la pyrrolidine est formée majoritairement (78:22) (Tableau II-3, entrée 2).[50]

[50] Ebnöther, A.; Juncker, E. *Helv. Chim. Acta.* **1964**, *47*, 745–756.

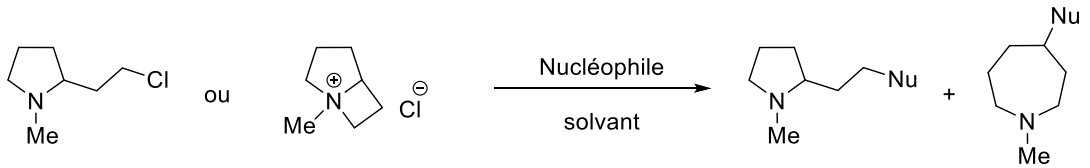


B.151 **B.152** **B.153** **B.154**

Entrée	Nucléophile	Solvant	T (°C)	T (h)	Rendement	B.153/B.154
1	NaOH (2 équiv)	H_2O	100	5	45%	56:44
2	$NaOCH(Ph)_2$ (0.9 équiv)	Benzène	80	16	73%	78:22
3	$PhCO_2Na$ (0.8 équiv)	iPrOH	83	5	85%	47:53
4	NaNHBn (2 équiv)	H_2O	70	22	68%	57:43

Tableau II-3

Les auteurs ont prouvé que les pyrrolidines et les azépanes étaient issues exclusivement de l'attaque d'un nucléophile sur l'azétidinium bicyclique **B.152** généré *in situ* en isolant l'azétidinium **B.152** et en le soumettant aux mêmes conditions réactionnelles que celles utilisées pour la transformation de la chloro-pyrrolidine **B.151** en un mélange des cycles à 5 et 7 chaînons. Les rendements et les rapports obtenus pour le mélange de cycles à 5 et à 7 chaînons sont sensiblement identiques à ceux obtenus à partir de l'azétidinium généré *in situ*. Une seule exception a été notée lors de l'utilisation du diphénylméthanolate de sodium ou la formation de la pyrrolidine est prédominante par rapport à l'azépane, mais ceci est probablement dû à l'utilisation du $CHCl_3$ au lieu du benzène (Tableau II-4). Les auteurs ont ainsi montré que les produits obtenus étaient bien issus de la formation de l'azétidinium **B.152** intermédiaire.



B.151 **B.152** **B.153** **B.154**

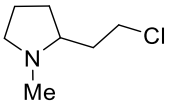
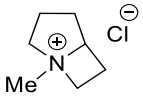
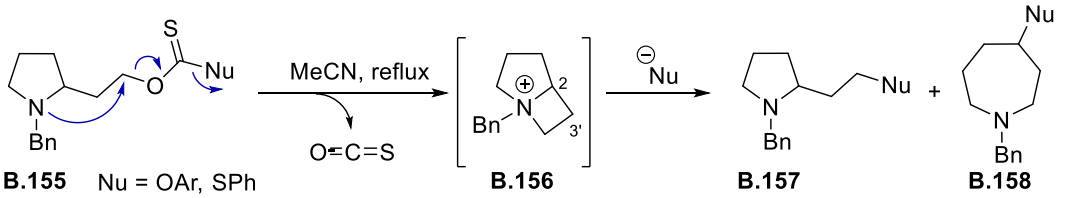
Substrats	**Nucléophiles**							
	NaOH Benzène		$NaOCH(Ph)_2$ $CHCl_3$		NaOC(O)Ph Benzène		NaNHBn Benzène	
	Rdt	**B.153/B.154**	Rdt	**B.153/B.154**	Rdt	**B.153/B.154**	Rdt	**B.153/B.154**
 **B.151**	45%	56:44	73%	78:22	85 %	47:53	68%	57:43
 **B.152**	48%	55:45	30%	71:29	76%	45:55	71%	54:46

Tableau II-4

L'équipe de Kurihara a observé la formation d'un mélange de pyrrolidine et d'azépane à partir de la pyrrolidine **B.155** dont le groupement partant est un thiocarbonate. Au reflux de l'acétonitrile, l'azétidinium **B.156** est formé, libérant de l'oxysulfure de carbone (O=C=S) et une espèce nucléophile. Ce nucléophile réagit alors avec l'azétidinium **B.156** pour former la pyrrolidine **B.157** et l'azépane **B.158** (Schéma II-45).[51]



B.155 Nu = OAr, SPh **B.156** **B.157** **B.158**

Schéma II-45

La régiosélectivité de l'attaque du nucléophile sur l'azétidinium dépend du nucléophile utilisé. Dans le cas de nucléophiles oxygénés (phénolate et 2-pyridinolate), les azépanes **B.158a** et **B.158b** ont été obtenus majoritairement par rapport aux pyrrolidines **B.157a** et **B.157b**. A l'inverse, la formation de la

[51] Sakanoue, S.; Harusawa, S.; Yamazaki, N.; Yoneda, R.; Kurihara, T. *Chem. Pharm. Bull.***1990**, *38*, 2981–2985.

pyrrolidine **B.157c** est favorisée par rapport à l'azépane **B.158c** lorsqu'un nucléophile soufré est utilisé (thiophénolate) (Schéma II-46).

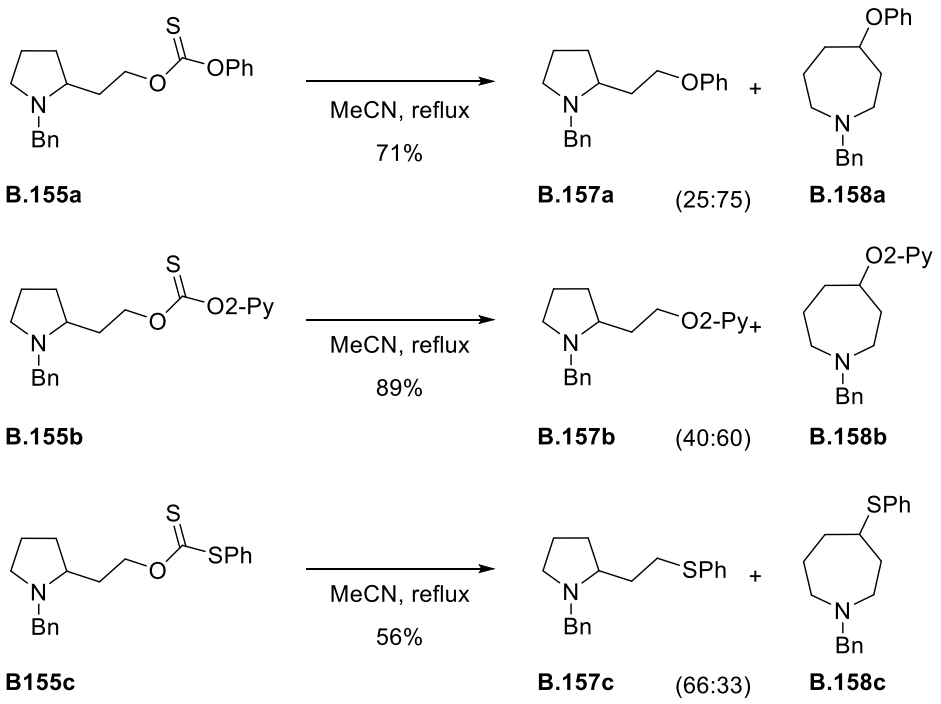


Schéma II-46

II.4.2 A l'aide d'un nucléophile externe

Récemment le groupe de Couty a étudié la réaction d'agrandissement d'un azétidinium bicyclique intermédiaire en utilisant des nucléophiles externes (Schéma II-47).[52] L'azétidinium est formé à partir de l'hydroxy-azétidine **B.159** par traitement avec le chlorure de thionyle. L'azétidinium bicyclique **B.160**, mis en présence d'acétate de sodium, de cyanure de potassium ou d'azoture de sodium, a conduit à des mélanges inséparables de pyrrolidines **B.161** et d'azépanes **B.162**, isolés avec des rendements moyens compris entre 37% et 58%, et des rapports **B.161**/**B.162** variant de 13:87 à 73:27 selon le nucléophile utilisé. L'acétate et l'azoture de sodium conduisent majoritairement aux azépanes **B.162a** et **B.162c**, tandis que le cyanure de potassium produit majoritairement à la pyrrolidine **B.161b** (Schéma II-47).

[52] Drouillat, B.; Dorogan, I. V.; Kletskii, M.; Burov, O. N.; Couty, F. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6677–6685.

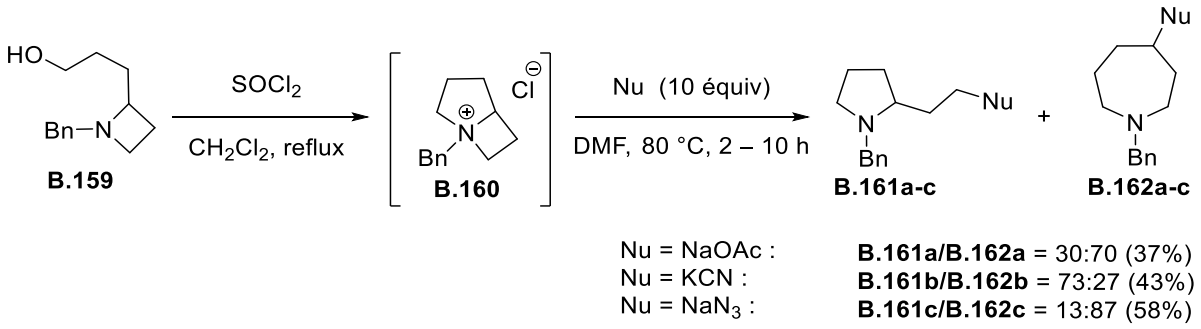


Schéma II-47

En 2007, les mêmes auteurs ont réalisé la première ouverture régiosélective d'un azétidinium bicyclique, permettant la formation exclusive d'azépane. Les auteurs ont étudié la réactivité de l'azétidinium bicyclique énantiopure **B.164** provenant de la *N*-méthylation de l'azabicyclo[3.2.0]heptane **B.163** énantio-enrichi (Schéma II-48).[53]

Lorsque l'azétidinium **B.164** est mis en réaction avec des ions azotures, cyanures et acétates, les azépanes **B.165a**, **B.165b** et **B. 165c** sont formés exclusivement. La régiosélectivité de l'ouverture peut s'expliquer par une gêne stérique induite par le groupement (méthyl)oxy-benzyle présent en C3' et par l'effet électronique de l'ester méthylique en C2 qui augmente l'électrophilie de ce carbone. Signalons que la réaction s'effectue avec un excellent transfert de chiralité (dr > 95:5)(Schéma II-48).

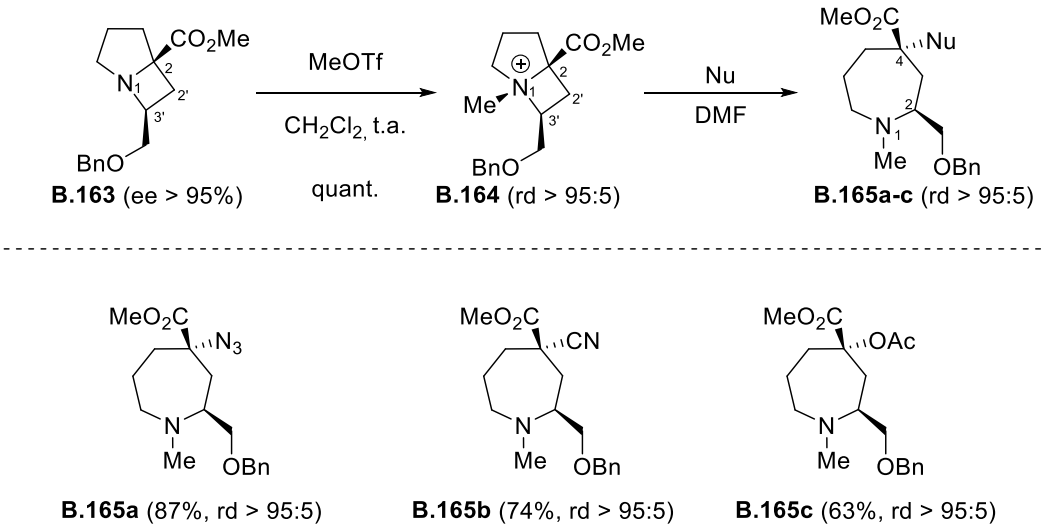
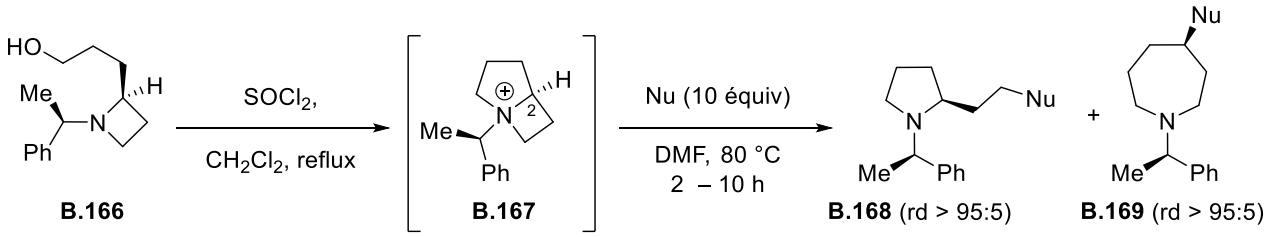


Schéma II-48

[53] Sivaprakasam, M.; Couty, F.; David, O.; Marrot, J.; Sridhar, R.; Srinivas, B.; Rao, K. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5734–5739.

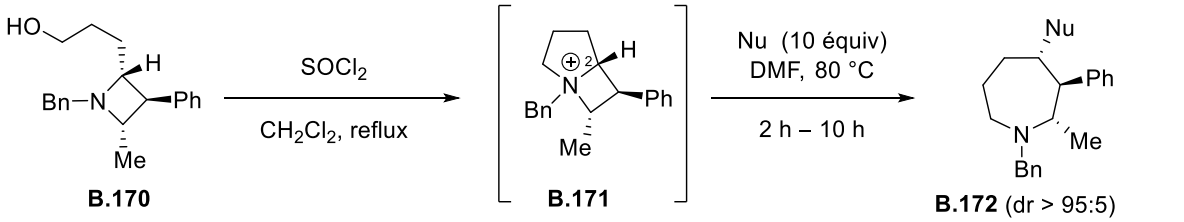
L'équipe de Couty a également montré que la réaction d'agrandissement de cycle d'azétidiniums bicycliques était stéréospécifique (Schéma II-49).[54] C'est ainsi que le traitement de **B.166** par $SOCl_2$ en présence de nucléophiles a permis d'obtenir les pyrrolidines **B.168** et les azépanes **B.169** sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Cette observation confirme que l'ouverture de l'azétidinium bicyclique intermédiaire **B.167** se fait selon une attaque nucléophile de type S_N2. On notera que l'utilisation de l'acétate de sodium et de l'azoture de sodium conduit à une attaque régiosélective du nucléophile en C2 en faveur des azépanes **B.169a** et **B.169c** (azépanes/pyrrolidines = 98 :2) (Schéma II-49).



Nu = NaOAc : **B.168a** / **B.169a** (2:98), 46%
KCN : **B.168b** / **B.169b** (68:32) 90%
NaN_3 : **B.168c** / **B.169c** (2:98), 75%

Schéma II-49

Lorsque les azétidines énantio-enrichies et trisubstituées **B.170** ont été soumises à l'agrandissement de cycle, Couty *et al.* ont montré qu'il était possible d'obtenir des azépanes trisubstitués **B.172a-c** majoritairement sous la forme d'un seul diastéréoisomère, par un mécanisme hautement stéréospécifique, avec des rendements moyens compris entre 13% et 60% (Schéma II-50).



Nu : NaOAc, **B.172a** (13%)
Nu : KCN, **B.172b** (26%)
Nu : NaN_3, **B.172c** (60%)

Schéma II-50

[54] Drouillat, B.; Dorogan, I. V.; Kletskii, M.; Burov, O. N.; Couty, F. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6677–6685.

II.4.3 Agrandissement de cycle d'ylures d'azétidinium

Toujours les mêmes auteurs, Couty *et al.*, ont montré d'autre part que des azépanes pouvaient être formés à partir d'azétidiniums grâce au réarrangement sigmatropique [2,3] d'un ylure intermédiaire. Le traitement de l'azétidinium **B.172** par KHMDS conduit à sa déprotonation en générant l'ylure qui subit alors un réarrangement sigmatropique et l'azépane est formé. C'est ainsi que les azétidiniums **B.172**, **B.174**, **B.176** et **B.178** ont été transformés en des azépanes correspondants **B.173**, **B.175**, **B.177** et **B.179** avec de bons rendements et avec des excès diastéréoisomériques allant de 20% à 80% (Schéma II-51).[55]

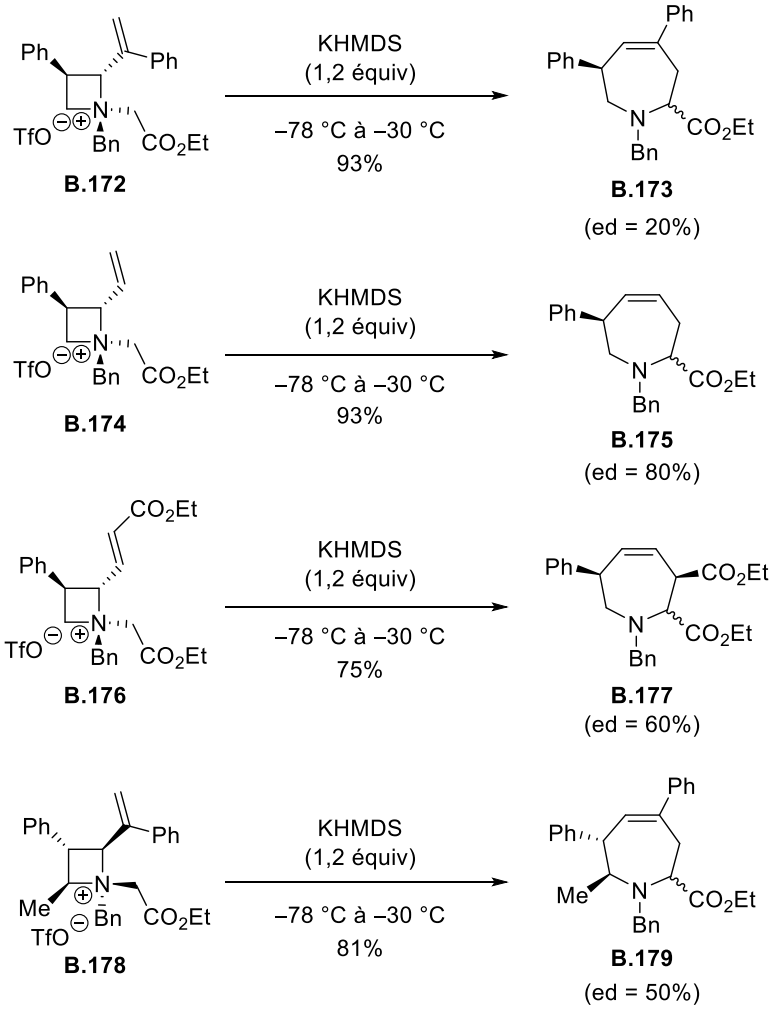


Schéma II-51

Il est important de noter que la stéréochimie *cis* ou *trans* de l'ylure avec le substituant en C2 est déterminante et gouverne la formation des produits. Alors que l'azétidine **B.172** est transformé en

[55] Couty, F.; Durrat, F.; Evano, G.; Marrot, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4214–4223.

l'azépane **B.173** *via* un ylure *cis*, en revanche l'azétidine **B.180** se réarrange en pyrrolidine **B.181** *via* un réarrangement de Stevens du fait la stéréochimie *trans* de l'ylure intermédiaire par rapport au substituant en C2 (Schéma II-52).

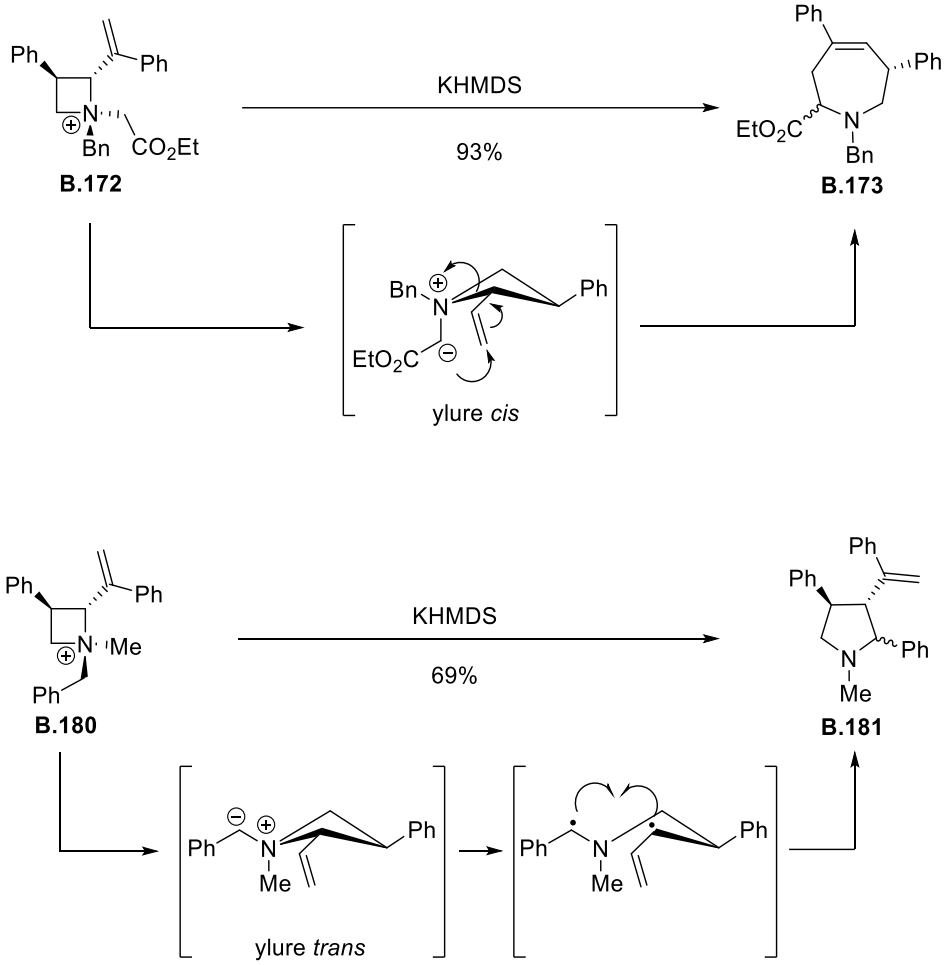


Schéma II-52

II.5. Synthèse d'azocanes par agrandissement de cycle

II.5.1 Agrandissement de cycle de pipéridines

A ce jour, seule la formation d'azocanes par ouverture nucléophile d'un azétidinium bicyclique intermédiaire a été rapportée par l'équipe de Kurihara en 1990.[51] Les pipéridines **B.182** et **B.185** ont été chauffées au reflux de l'acétonitrile et un mélange d'azocanes **B.183** et de pipéridines **B.184** a été obtenu. A partir de **B.182**, ce rapport entre le cycle à 6 et 8 chaînons est de 20:80, et à partir de **B.185** le rapport est de 3 :97, toujours en faveur des pipéridines **B.184**. La formation des azocanes **B.183** est donc largement minoritaire par rapport à la celle des pipéridines (Schéma II-53).

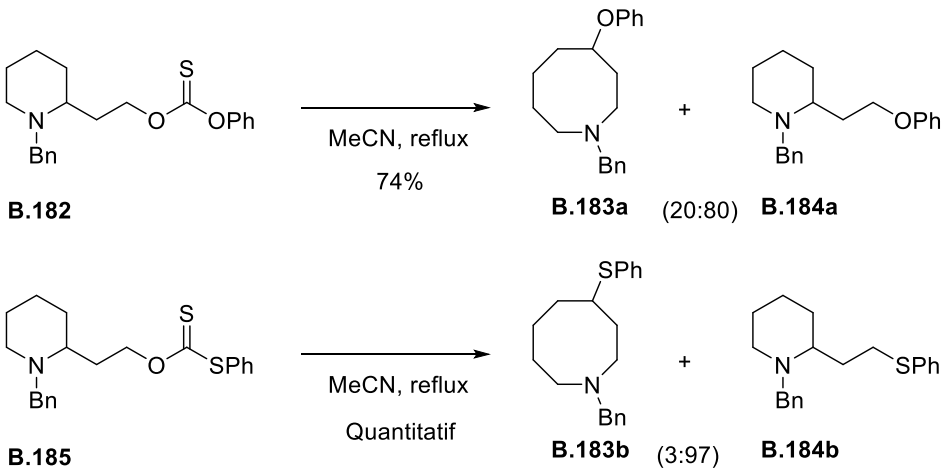


Schéma II-53

II.5.2 Agrandissement de cycle d'azétidines

En 2009, le groupe de Couty a montré qu'il était possible d'obtenir des azocènes à partir d'azétidines en effectuant le réarrangement sigmatropique d'un ylure intermédiaire. L'ylure est engendré par addition de Michael des azétidines **B.185** sur un acryloyle pour former le zwitterion intermédiaire **B.187**, qui se réarrange alors en azocène **B.188** (Schéma II-54).[56] Ces auteurs ont montré qu'il était possible d'obtenir les azocènes **B.188a-h** avec des rendements allant de 8% à 82%, à partir des azétidines **B.185** (Schéma II-54).

[56] Drouillat, B.; Couty, F.; Razafimahaléo, V. *Synlett* **2009**, *2009*, 3182–3186.

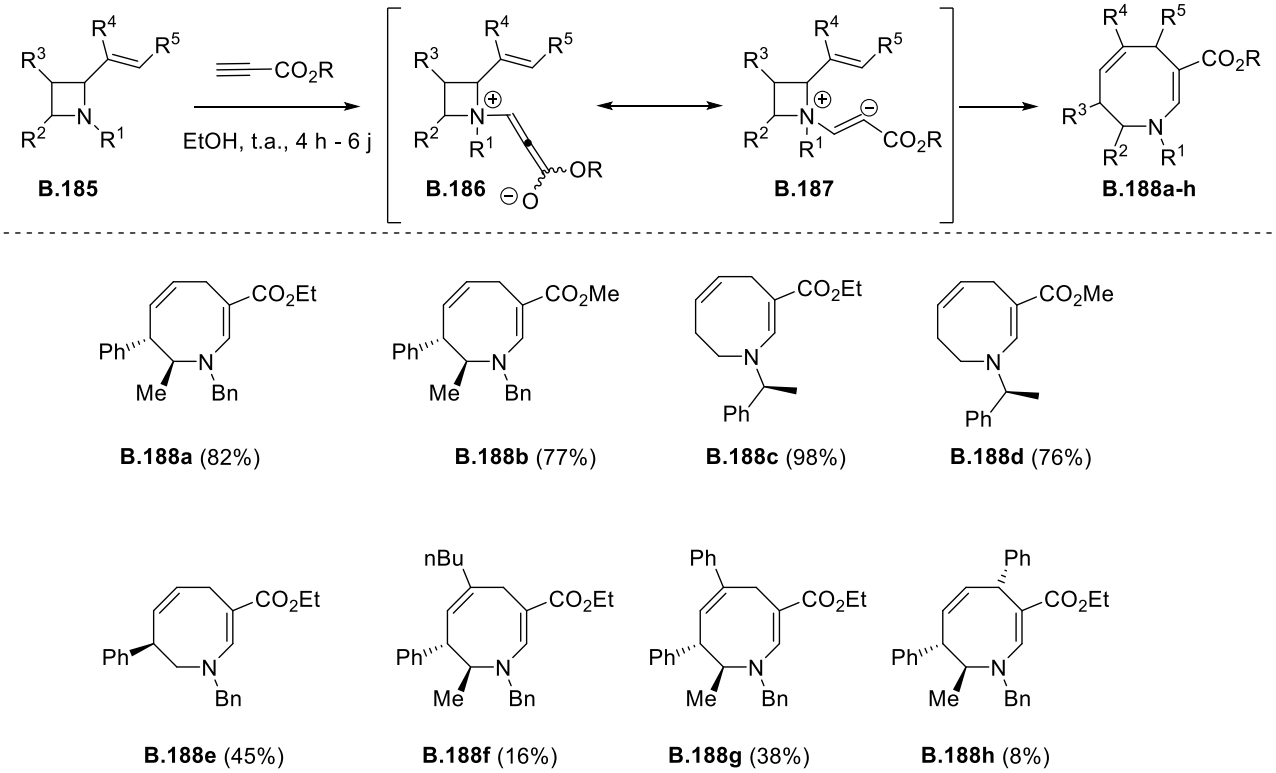


Schéma II-54

Malheureusement, cet agrandissement de cycle d'azétidines en cycle à 8 est assez limité. Comme précédemment la configuration relative des substituants du zwitterion **B.186a** intermédiaire est cruciale pour l'obtention de l'azocène **B.188a** souhaité. La stéréochimie relative *cis* entre l'énolate et l'alcène présent en C2 est indispensable pour que le réarrangement puisse prendre place, selon un état de transition à 6 chaînons de type chaise, **B.186a** (Schéma II-55).

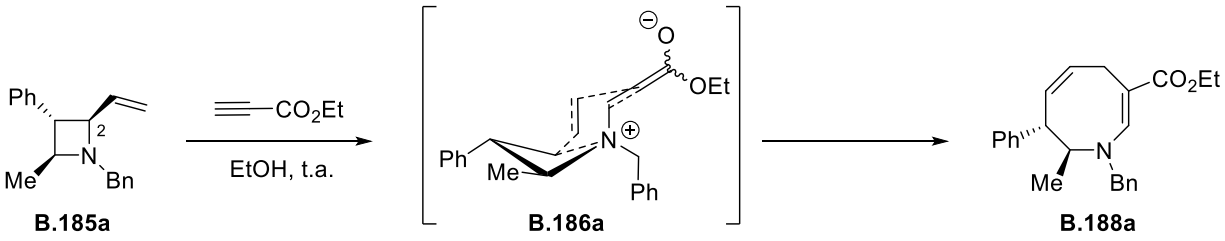


Schéma II-55

II.6. Conclusion

La synthèse d'hétérocycles azotés a toujours été un domaine d'intérêt pour les chimistes organiciens. En effet ces hétérocycles présentent un grand intérêt en chimie médicinale puisque certains d'entre eux font partie des motifs les plus couramment présents dans les principes actifs des médicaments approuvés par la FDA, comme l'ont constaté Taylor *et. al*.[1]

Bien que de nombreuses méthodes permettent d'accéder à des hétérocycles azotés, cette étude bibliographique montre que la réaction d'agrandissement de cycle passant par un azétidinium intermédiaire est un moyen efficace pour accéder à une grande variété d'hétérocycles azotés allant des pyrrolidines aux azocanes.

Cependant bien que cette réaction fonctionne efficacement pour accéder à des pyrrolidines et des pipéridines, elle souffre de limites quand il s'agit d'hétérocycles de taille moyenne (*e.g.* azépanes et azocanes). En effet, comme l'a montré le groupe de Couty, la formation d'azépanes par agrandissement de cycle nécessite la maitrise de la régiosélectivité de l'ouverture d'un azétidinium intermédiaire afin d'obtenir uniquement l'azépane avec de bons rendements. Le même problème se pose pour la formation d'azocanes, ces derniers n'était obtenus qu'avec des rendements très faibles comme l'ont montré Kurihara *et al*.

La maîtrise de la régiosélectivité de l'attaque d'un nucléophile sur un azétidinium est donc un facteur déterminant pour réaliser sélectivement l'agrandissement de cycle. L'attaque régiosélective d'un nucléophile sur un azétidinium bicyclique mérite d'être explorée plus profondément pour former des hétérocycles de taille moyenne avec de bons rendements en particulier pour obtenir des azépanes et des azocanes.

Résultats et discussion

Chapitre III

Synthèse d'azépanes et d'azocanes par agrandissement de cycle

III.1. Rappels et objectifs

Notre laboratoire a montré que la formation de pyrrolidines et de pipéridines fonctionnalisées pouvait être réalisée, respectivement, à partir de pipéridinols par contraction de cycle et à partir de d'hydroxy-méthyl-pyrrolidines par agrandissement de cycle, par l'attaque régiosélective d'un nucléophile sur un aziridinium bicyclique intermédiaire. La régiosélectivité de l'attaque du nucléophile est excellente lorsqu'un groupement trifluorométhyle est présent sur l'aziridinium bicyclique. C'est ainsi que des 2-trifluorométhyl-pipéridines **A** ont été obtenues à partir du prolinol **1**,[57] et que les 2-trifluorométhyl-pyrrolidines **B** ont pu être synthétisées à partir de l'hydroxy-pipéridine **3**[58] (Schéma III-1).

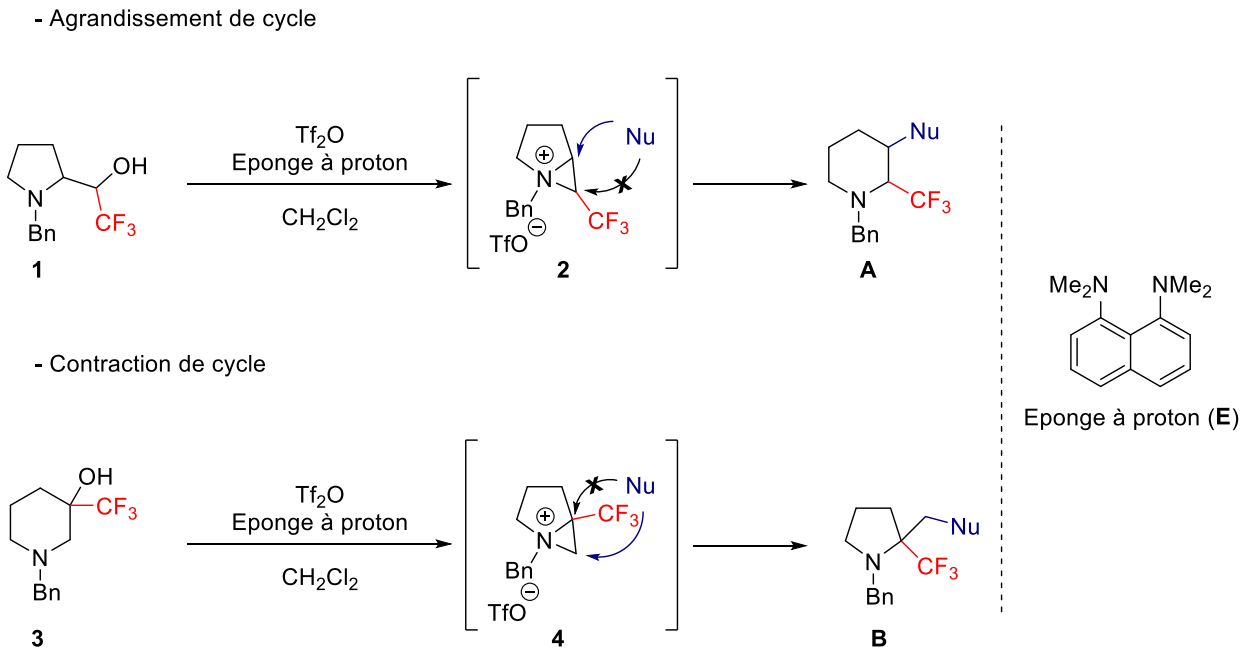


Schéma III-1

De plus, au cours de ses travaux de thèse, S. Rioton a montré que des azépanes de type (±)-**C** et (±)-**D** pouvaient être obtenus par attaque régiosélective d'un nucléophile sur un azétidinium bicyclique intermédiaire.[59] C'est ainsi qu'en partant de la D,L-proline, S. Rioton a été capable de synthétiser les trifluorométhyl-pyrrolidines (±)-**5** et (±)-**7** substituées par un *gem*-diméthyle en C3'. Quand ont été traités ces composés par de l'anhydride triflique (Tf_2O) en présence d'une éponge à proton **E** à 40 °C dans le dichlorométhane, et qu'ensuite un nucléophile est ajouté à t.a. au milieu réactionnel, les

[57] Rioton, S.; Orliac, A.; Antoun, Z.; Bidault, R.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2916–2919.
[58] Feraldi-Xypolia, A.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J.; *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12876–12880.
[59] Sarah Rioton, « *agrandissement de cycle : synthèse de pipéridines et d'azépanes α-trifluorométhyles* » Soutenue le 5/05/2017 au laboratoire de Chimie Organique de l'ESPCI Paris, dans le cadre de l'Ecole Doctorale Chimie Moléculaire Paris Centre

azépanes (±)-**C** et (±)-**D** ont été obtenus avec des rendements de moyens à bons selon le nucléophile employé. Signalons qu'en raison de la présence du groupement trifluorométhyle, l'attaque du nucléophile sur l'azétidinium bicyclique intermédiaire (±)-**6**/(±)-**8** est régiosélective, et qu'un unique diastéréoisomère est obtenu. (Schéma III-2).

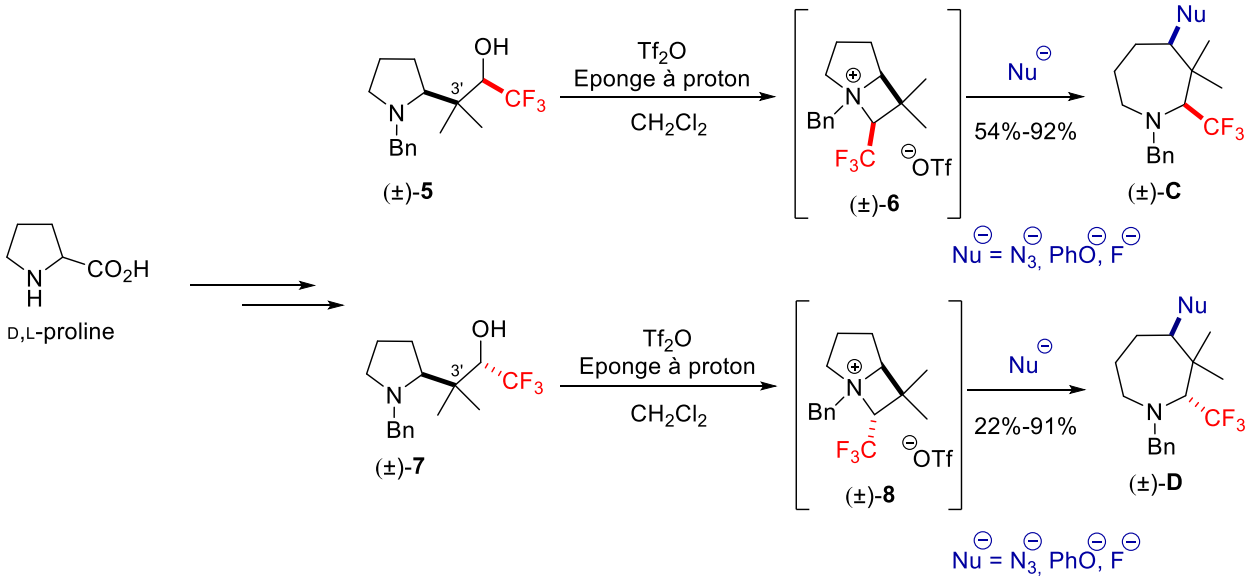


Schéma III-2

Notons que la formation de l'azétidinium bicyclique est probablement favorisée par la présence du groupement *gem*-diméthyle en C3' grâce à l'effet Thorpe-Ingold, et que la synthèse des pyrrolidines (±)-**6** et (±)-**7** a été réalisée en série racémique.

Pour notre part, nous avons d'abord voulu savoir si le groupement *gem*-diméthyle, présent sur les pyrrolidines (±)-**5** et (±)-**7**, était nécessaire à la formation des azétidiniums bicycliques intermédiaires. De plus, nous voulions avoir accès à des azépanes **H** et **H'** optiquement actifs à partir de pyrrolidines optiquement actives **F** et **F'**, en espérant qu'un transfert de chiralité puisse prendre place lors de la réaction d'agrandissement de cycle des pyrrolidines (Schéma III-3, eq. 1 et eq. 2).

Par ailleurs comme la synthèse d'azocanes, qui sont des cycles à 8 chaînons, représente un véritable défi. De fait, l'accès à ces composés optiquement actifs en utilisant, par analogie, une réaction d'agrandissement de cycle d'un azétidinium bicyclique provenant d'une pipéridine optiquement active **I**, pourrait être une solution intéressante pour accéder à ces cycles moyens (Schéma III-3, eq.3).

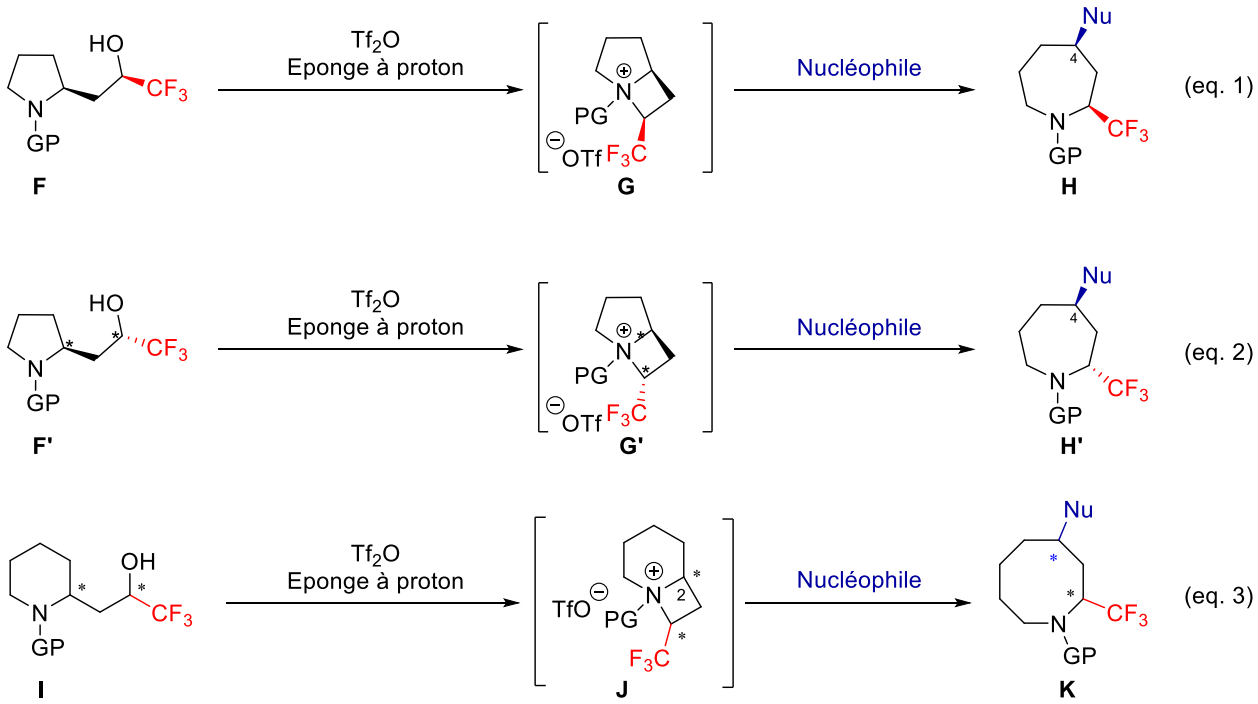


Schéma III-3

Notre intérêt s'est dans un premier temps porté sur la synthèse de 2-trifluorométhyl-azépanes **H/H'**. Pour ce faire, afin d'accéder aux azépanes **H/H'** énantio-enrichis, les précurseurs des produits d'agrandissement de cycle, à savoir les hydroxy-pyrrolidines **F/F'**, pourraient provenir de la L-proline. Ainsi, si un transfert complet de chiralité s'avère possible, nous pourrions accéder à des azépanes **H/H'** avec de bons excès énantiomériques (Schéma III-4).

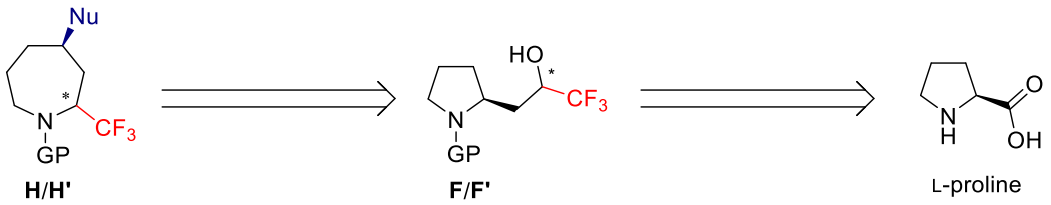


Schéma III-4

III.2. Résultats

III.2.1 Synthèse de trifluorométhyl-pyrrolidines

La synthèse des précurseurs des azétidiniums bicycliques, les trifluorométhyl-pyrrolidines **F/F'**, a été envisagée à partir de la L-proline. Les composés **F/F'**, pourraient résulter de la trifluorométhylation d'un composé carbonylé **L**, qui serait obtenu grâce à une réaction d'homologation de la L-proline (Schéma III-5).

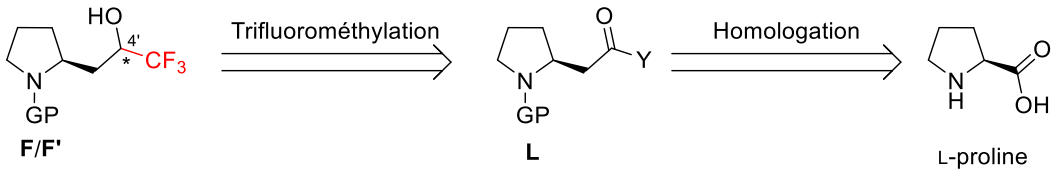


Schéma III-5

III.2.2 Homologation d'Arndt-Eistert/trifluorométhylation d'un amide de Weinreb

Afin d'accéder aux composés carbonylés de type **L**, une homologation de Arndt-Eistert nous a semblé être un moyen simple pour accéder au pyrrolidino-ester **11** à partir de la L-proline. Le composé **11** pourrait être synthétisé grâce à un réarrangement de Wolff appliqué à la diazocétone **10** formée à partir de la L-proline (Schéma III-6).

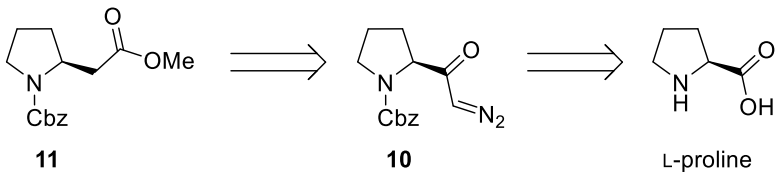


Schéma III-6

La L-proline a été transformée en pyrrolidino-ester **11** en 4 étapes. C'est ainsi qu'après protection de la L-proline sous la forme d'un carbamate de benzyle (CbzCl, 1M NaOH), la *N*-carboxybenzyle proline **9** a été isolée avec un rendement de 63%. L'utilisation d'un réarrangement de Wolff pour transformer **9** en pyrrolidino-ester nécessite la synthèse d'une diazocétone. La diazocétone **10** désirée a été obtenue en traitant la *N*-carboxybenzyle proline par du chlorure d'oxalyle, et le chlorure d'acide résultant a été transformé en diazocétone **10** par addition de Me_3SiCHN_2 (Et_3N, THF/MeCN = 1:1, 0 °C, 5 h). afin de réaliser le réarrangement de Wolff, la diazocétone a été soumise à l'action du benzoate d'argent ($PhCO_2Ag$) en présence de MeOH, et le pyrrolidino-ester **11** a été isolé avec un rendement de 90%.

Signalons qu'au cours de ce réarrangement de Wolff, le cétène **12** formé est piégé par le MeOH (Schéma III-7).[60]

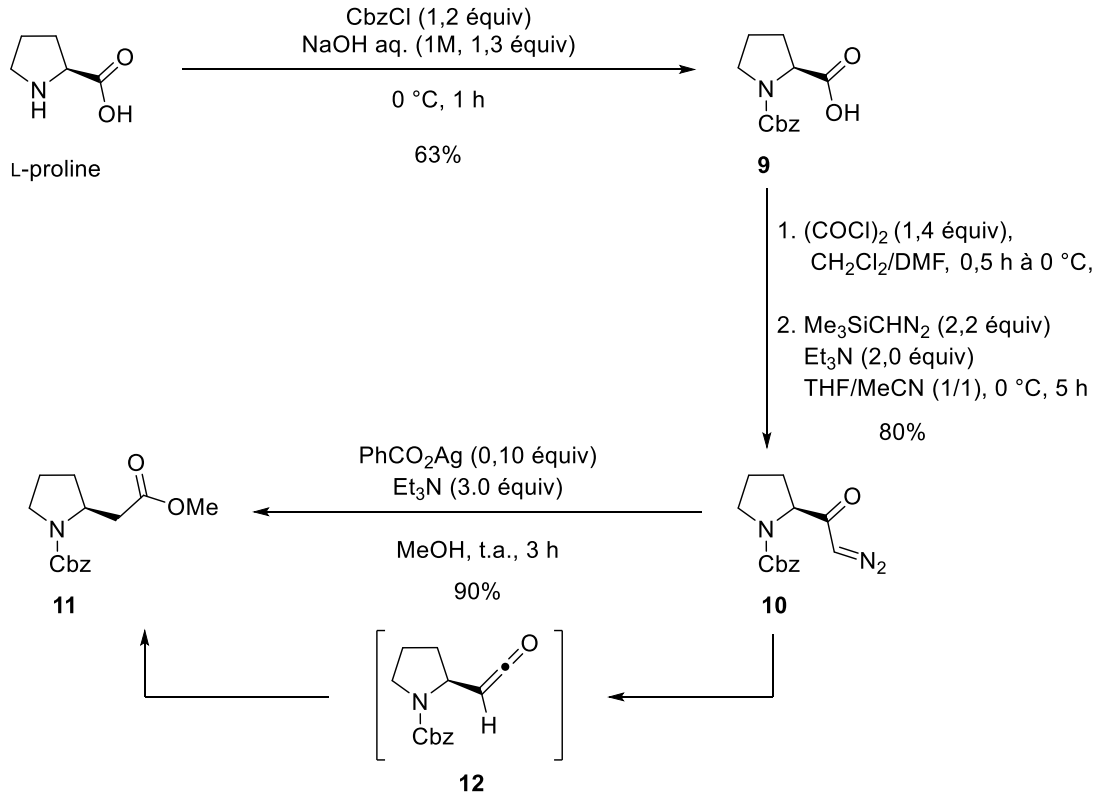


Schéma III-7

Une fois l'ester **11** en main, un changement de groupement protecteur de l'azote de la pyrrolidine est nécessaire pour pouvoir avoir accès aux azépanes. En effet, l'agrandissement de cycle passant par la formation d'un azétidinium bicycle intermédiaire, l'atome d'azote de la pyrrolidine doit être rendu nucléophile le former. Le carbamate de *N*-benzyle a donc été remplacé par un groupement benzyle, grâce à une hydrogénolyse (H_2, Pd/C, MeOH), suivie d'une benzylation (BnBr, Et_3N, CH_2Cl_2). Le composé **13** a été isolé avec un rendement de 86% (Schéma III-8).

[60] Fournier, M.; Brown, R. A.; Farnaby, W.; Miyatake-Ondozabal, H.; Clayden, J. *Org. Lett*. **2010**, *12*, 2222−2225.

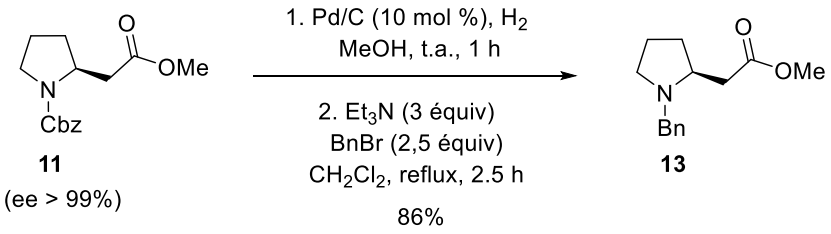
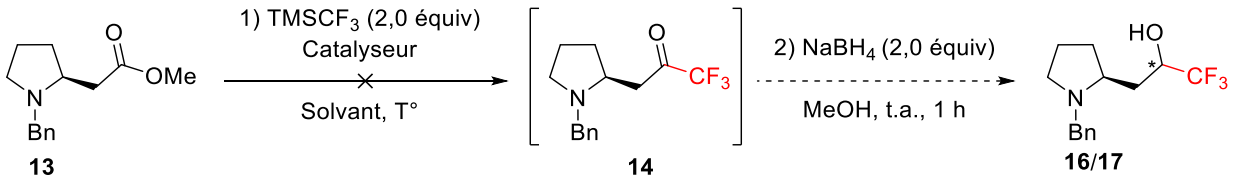


Schéma III-8

L'excès énantiomérique du composé **11** a été mesuré par SFC (Supercritical Fluid Chromatography) « chirale » et cet excès s'est révélé être supérieur à 99%.

Pour accéder aux percusseurs des azépanes trifluorométhylés, la transformation de **13** en composés **16/17** est nécessaire. Malheureusement, suite aux différents essais de trifluorométhylation effectués sur la pyrrolidine **13** nous n'avons pas été capable d'accéder aux pyrrolidines **16/17** souhaitées. En effet, le traitement de **13** par le $TMSCF_3$ dans différentes conditions (CsF ou TBAF, DME ou THF), suivi d'une réduction par $NaBH_4$, n'a jamais fourni les pyrrolidines **16/17** désirées et seul le produit de départ **13** a été récupéré (Tableau III-1).



Entrée	Catalyseur	Solvant	Température	Rendement
1	CsF (0,1 équiv)	DME	0 °C à t.a.	-
2	TBAF (0,1 équiv)	THF	−78 °C à t.a.	-

Tableau III-1

Suite à ces résultats décevants, la trifluorométhylation d'un amide de Weinreb, plus réactif qu'un ester, a été envisagée afin de former la trifluorométhyl-cétone **14**. En 2012, le groupe de Leadbeater[61] a montré que la mono-trifluorométhylation d'amides de Weinreb, par le réactif de Ruppert-Prakash ($TMSCF_3$), permettait d'accéder à une trifluorométhyl-cétone. Nous avons donc envisagé de synthétiser les pyrrolidines trifluorométhylées **16** et **17** par addition du réactif de Ruppert-Prakash sur l'amide de Weinreb **15** qui serait issu de l'ester *N*-benzylé **13** (Schéma III-9).

[61] Rudzinski, D. M.; Kelly, C. B.; Leadbeater, N. E. *Chem. Comm.* **2012**, *77*, 9610 – 9612.

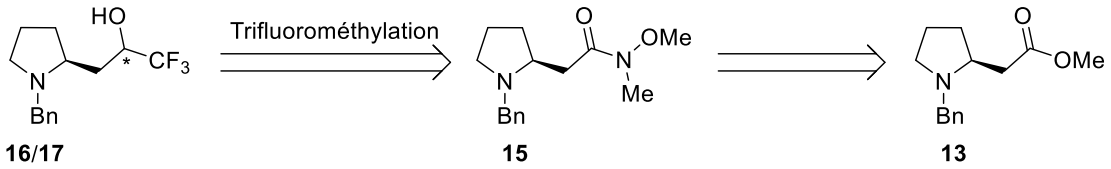


Schéma III-9

L'amide de Weinreb **15** a été synthétisé à partir de l'ester *N*-benzylé **13**, en utilisant le chlorhydrate de *N*,*O*-diméthylhydroxylamine, en présence de triméthylaluminium (CH_2Cl_2, t.a., 3h). Dans ces conditions, l'amide **15** a été isolé avec un rendement de 76% (Schéma III-10).

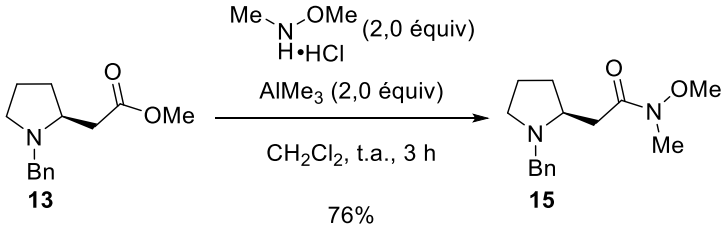


Schéma III-10

Lorsque l'amide **15** a été traité dans les conditions de trifluorométhylation décrites par Leadbeater *et al.* ($TMSCF_3$, CsF, toluène), la trifluorométhyl-cétone **14** obtenue intermédiairement n'a pas été purifiée, mais directement engagée dans une étape de réduction par $NaBH_4$ (MeOH, t.a., 1 h) et les pyrrolidines trifluorométhylées **16** et **17** ont été isolées avec des rendements respectifs de 22% et 23%. A ce stade, les excès énantiomériques de **15** et **16/17** n'ont pas été déterminés à cause de difficultés de séparation des énantiomères par SFC « chirale ». (Schéma III-11).

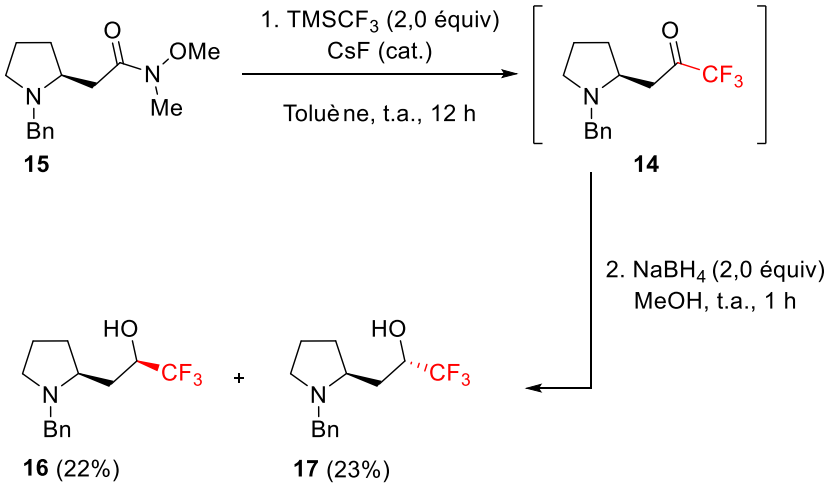


Schéma III-11

Ainsi une première synthèse des pyrrolidines trifluorométhylées **16** et **17** a été réalisée en 8 étapes à partir de la *N*-carboxybenzyl-L-proline **9** avec un rendement global d'environ 10 % (Schéma III-12).

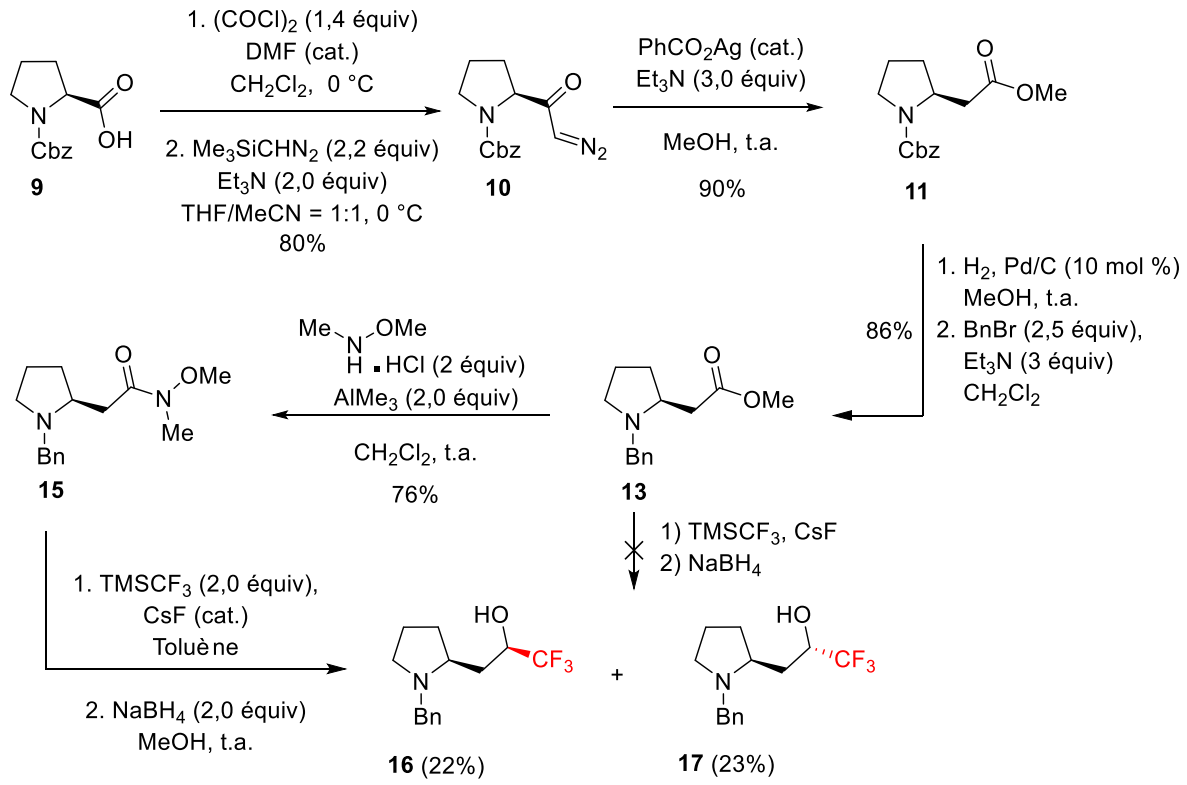


Schéma III-12

Signalons que la configuration relative et absolue des centres stéréogènes des pyrrolidines **16** et **17** a été déterminée par la suite.

III.2.3 Homologation de Kowalski/trifluorométhylation d'un amide de Weinreb

Bien que la voie de synthèse utilisant la séquence homologation de Arndt-Eistert/trifluorométhylation d'un amide de Weinreb nous permette d'accéder aux pyrrolidines **16** et **17** souhaitées, elle présente l'inconvénient d'être relativement longue. Nous avons alors décidé d'étudier une voie de synthèse plus rapide pour préparer les pyrrolidines **16** et **17**.

Après une étude bibliographique, il semblait qu'une l'homologation de Kowalski[62] puisse nous permettre d'accéder au composé **13** grâce à une séquence monotope à partir de l'ester méthylique de la *N*-benzyle L-proline **18** commercial. C'est ainsi que l'ester **18**, traité par l'anion du dibromométhane formé *in-situ* par déprotonation avec LiTMP (THF, –78 °C), fournit la cétone *gem*-dibromée

[62] a) Kowalski, C. J. ; Reddy, R. E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7194–7208; b) Gray, D.; Concéllon, C.; Gallagher, T. *J. Org. Chem*, **2004**, *69*, 4849–4851

intermédiaire **19**. Le traitement de cette dernière en milieu basique conduit à l'ynolate intermédiaire **20** qui après méthanolyse acide, permet d'accéder à la pyrrolidine souhaitée **13** avec un rendement de 51% (Schéma III-13).

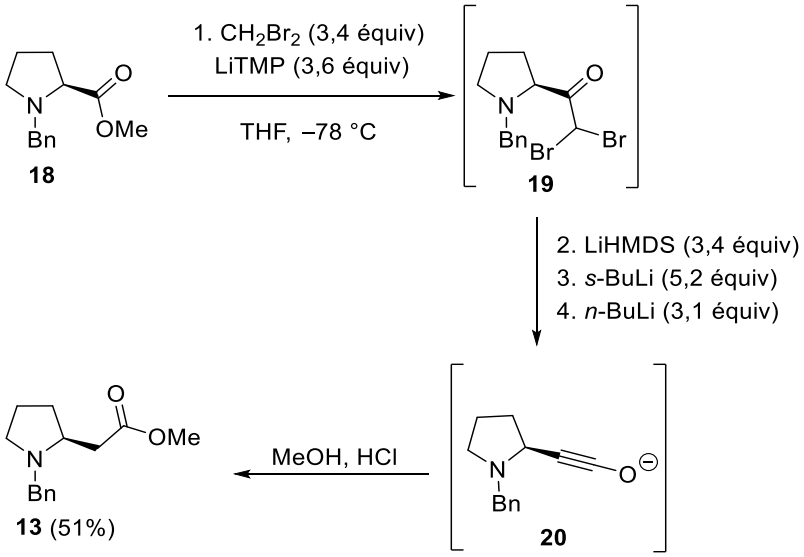


Schéma III-13

L'accès aux pyrrolidines **16/17** à partir de **13**, a été effectué comme précédemment *via* l'amide de Weinreb **15**. Ainsi l'ester **13**, issu de l'homologation de Kowalski, a été traité par le chlorhydrate de la *N*,*O*-diméthylhydroxylamine en présence de $AlMe_3$ et l'amide de Weinreb résultant a été transformé en pyrrolidines **16/17** par la séquence réactionnelle trifluorométhylation/réduction. Les composés **16** et **17** ont été obtenus dans un rapport 50:50 avec un rendement de 46% (Schéma III-14).

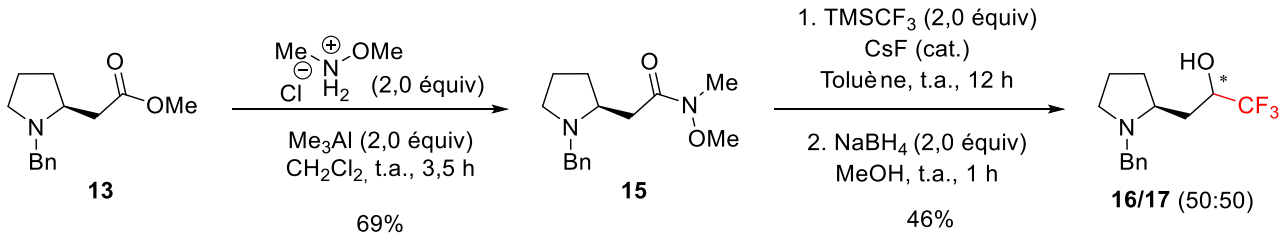


Schéma III-14

Si la réaction de Kowalski nous permet d'obtenir **13** à partir de l'ester méthylique de la L-proline **18** commerciale, grâce à une séquence monotope, le rendement reste modeste (51%) par rapport à la voie de Arndt-Eistert qui permet d'accéder au composés **13** en 5 étapes à partir de la *N*-Cbz-L-proline commerciale mais avec un rendement global de 62% (Schéma III-15).

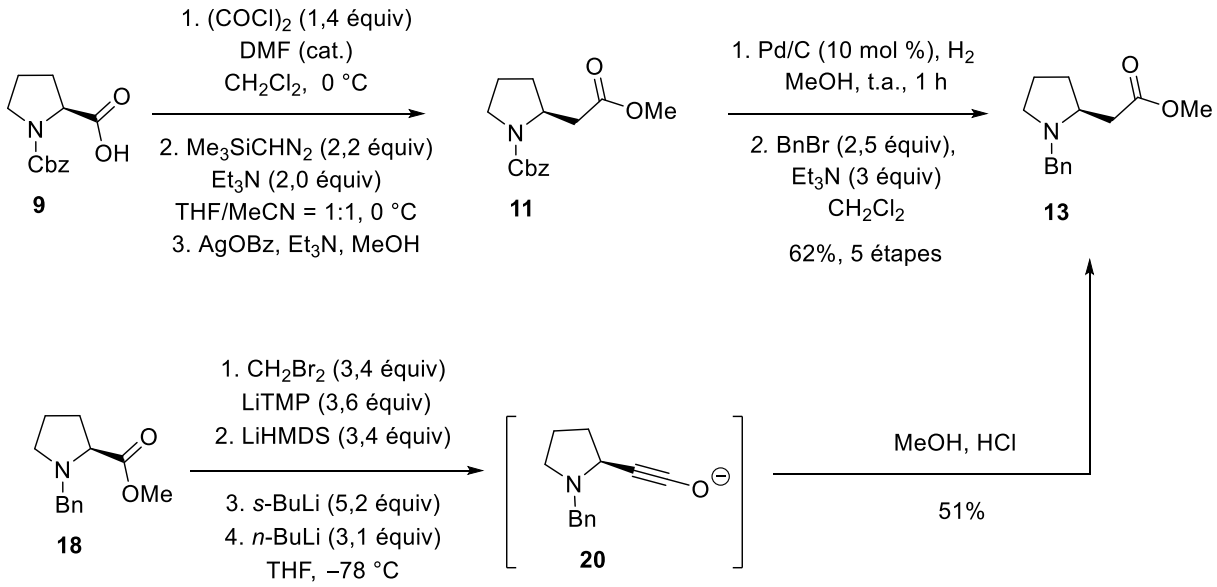


Schéma III-15

L'utilisation de l'homologation de Kowalski s'est révélée délicate lors de la montée en échelle. En plus de la nécessité d'utiliser de grandes quantités de bases lithiées, difficilement manipulables à l'échelle du laboratoire, les rendements en **13** sont faibles, en moyenne de 20%, lorsque la réaction est réalisée sur plusieurs grammes de la *N*-benzyl-proline **18**.

III.2.4 Agrandissement de cycle en azépanes

Même si nous n'avons pas été capable de déterminer les excès énantiomériques des pyrrolidines **16** et **17**, les premiers essais d'agrandissement de cycle ont été réalisés avec les pyrrolidines trifluorométhylées ayant été synthétisées en utilisant l'homologation de Arndt-Eistert. Les pyrrolidines **16** et **17** ont été soumises aux conditions d'agrandissement de cycle mises au point par S. Rioton durant sa thèse,[59] à savoir l'utilisation de de Tf_2O (1,1 équiv) en présence de l'éponge à proton **E** (2,5 équiv) et un chauffage au reflux du dichlorométhane (40 °C). Après 5 h, la solution a été refroidie à température ambiante, et le nucléophile a été ajouté au milieu réactionnel et après 12 h, les azépanes **20a-f** ont été isolés. C'est ainsi que la pyrrolidine **16** a pu être transformée en azépane **21a** avec un rendement de 81%, lorsque le nucléophile utilisé est l'allylamine. L'utilisation d'une amine secondaire, telle que la morpholine, a permis d'isoler l'azépane **21b** (87%). Un nucléophile oxygéné, tel que le benzoate de *n*-tétrabutylammonium, a permis d'accéder à l'azépane **21c** (72%). L'éthanethiol conduit à l'azépane **21d** (51%), et le fluorure de *n*-tétrabutylammonium permet de convertir le pyrrolidine **16** en 4-fluoro azépane **21e** (71%). Si des hétéroatomes peuvent être introduits en position C4 de l'azépane, des substituants carbonés, tel qu'un cyano, peut être introduits en C4 grâce au traitement

de la pyrrolidine **16** par le cyanure de *n*-tétrabutylammonium. C'est ainsi que l'azépane **21f** a pu être isolé avec un rendement de 89%.

Signalons que tous les azépanes ont été obtenus sous la forme d'un seul diastéréoisomère et que la configuration relative des substituants a été établie à l'aide d'un cliché de diffraction des rayons X du composé **21c**.

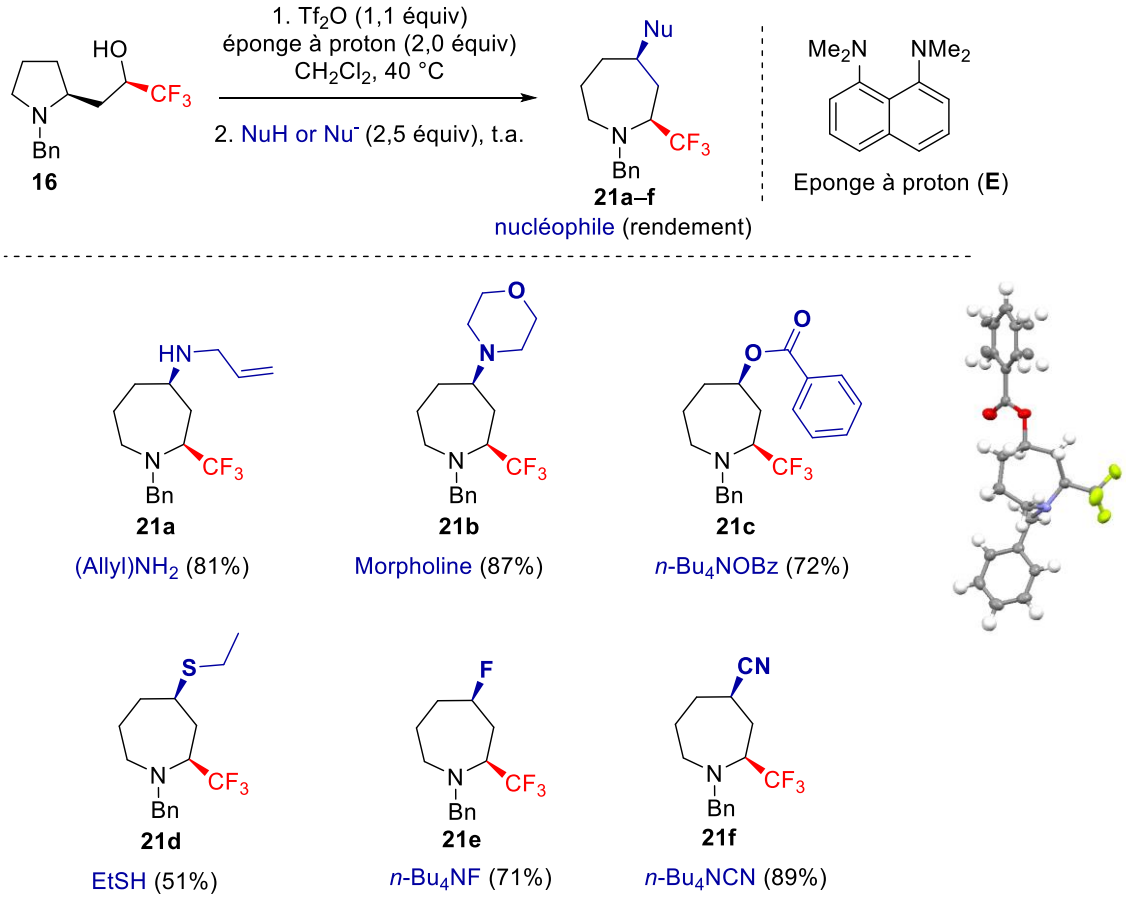


Schéma III-16

Les même conditions et l'utilisation des mêmes nucléophiles ont permis de transformer la pyrrolidine **17** en azépanes **22a-f** avec des rendements équivalents à ceux obtenus pour les azépanes **21a-f** (Schéma III-17).

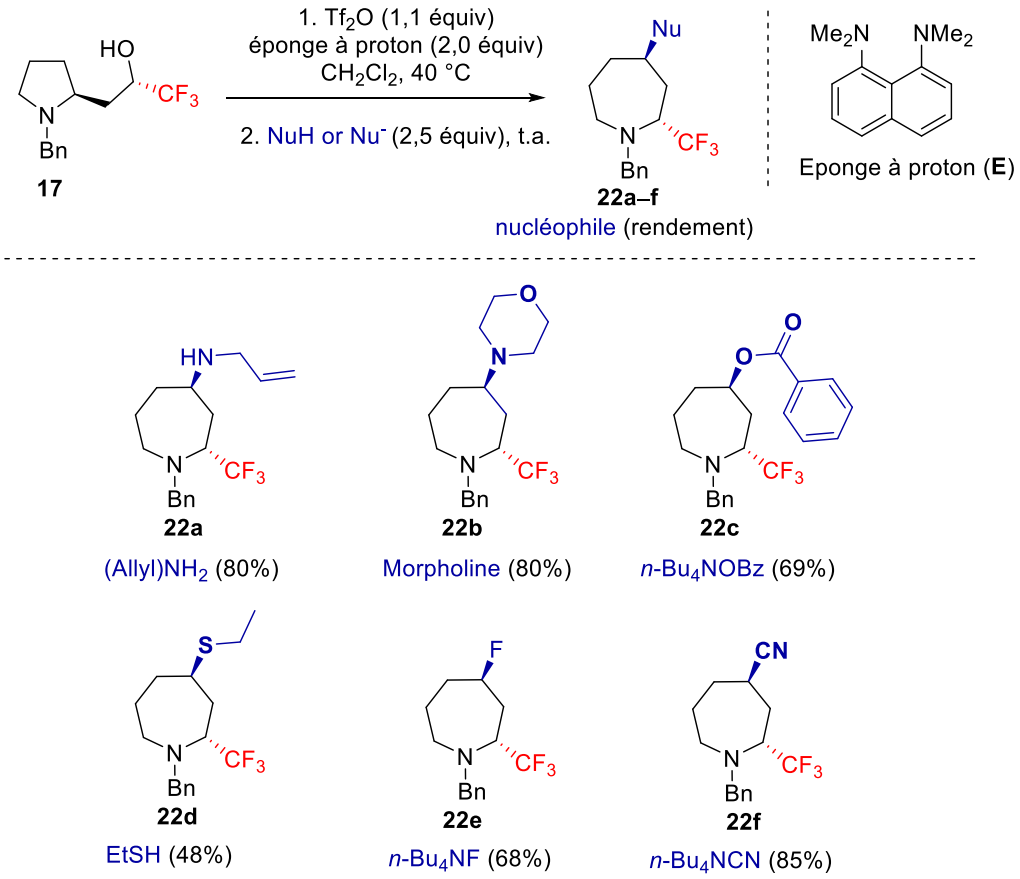


Schéma III-17

Comme les énantiomères de **16** et **17** n'étaient pas séparables par SFC « chirale », nous avons considéré qu'ils avaient été obtenus avec de bons excès énantiomériques et que l'agrandissement de cycle se faisait avec un bon transfert de chiralité. Après mise au point des conditions de SFC « chirale » permettant de séparer les énantiomères de **21f** et **22f**, nous avons pu constater que l'excès énantiomérique de **21f** n'était que de 30% et celui de **22f** n'était que de 23% (Schéma III-18).

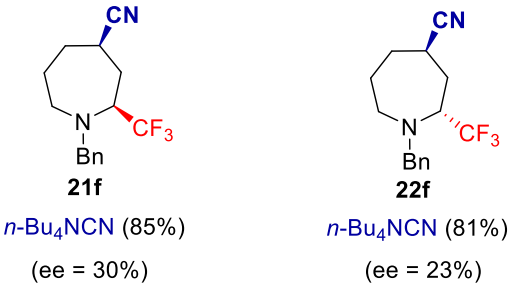


Schéma III-18

Une racémisation partielle semble donc avoir lieu soit au cours du réarrangement soit au cours de la synthèse des pyrrolidines **16** et **17**. Comme signalé précédemment, si l'excès énantiomérique de **11**

avait pu être déterminé par SFC « chirale », les excès énantiomériques de l'amide de Weinreb **15** et des trifluorométhyles pyrrolidines **16** et **17** n'avaient pas pu être mesurés par SFC chirale. L'hypothèse d'une racémisation lors du passage de **13** à **16**/**17** nous a semblé la plus probable et en particulier la transformation de **13** en amide de Weinreb **15**. En effet, la présence d'une large quantité de triméthylaluminium ($AlMe_3$, 2,0 équiv) pour obtenir l'amide **15** pourrait entrainer une réaction de rétro-Michael/Michael et une racémisation partielle du pyrrolidino-ester **13** avant qu'il ne puisse réagir avec la *N*,*O*-diméthylhydroxylamine pour conduire à l'amide de Weinreb **15**. (Schéma III-19).

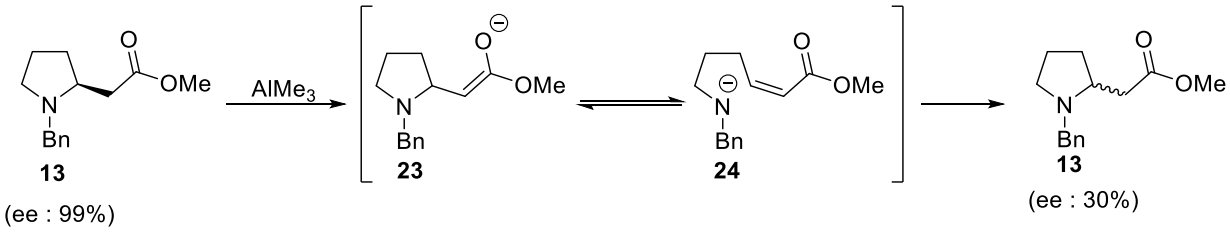


Schéma III-19

En considérant cette hypothèse, il est donc nécessaire de mettre au point une voie de synthèse de **16**/**17** qui ne passe pas par l'amide de Weinreb **15** si nous voulons obtenir des pyrrolidines **16** et **17** avec de bons excès énantiomériques. Une troisième voie de synthèse utilisant la *N*-carboxybenzyl-pyrrolidine **11**, issue l'homologation de Arndt-Eister a donc été envisagée.

III.2.5 Homologation de Arndt-Eistert/trifluorométhylation d'un ester.

La synthèse de **16** et **17** a donc été reprise à partir du produit **11** issue de l'homologation de la *N*-Cbz-L-proline **9**. Au lieu de réaliser la trifluorométhylation de l'ester sur la pyrrolidine *N*-benzylée comme précédemment, nous avons réalisé la trifluorométhylation sur la pyrrolidine **11** *N*-carboxybenzylée. Le traitement de **11** dans les conditions décrites par Prakash *et al.* ($TMSCF_3$, TBAF (cat.), pentane, −78 °C)[63] a conduit à la trifluorométhyl-cétone intermédiaire **25** (détectée par GC-MS) et celle-ci a été directement réduite par $NaBH_4$ (2 équiv, MeOH, t.a., 1 h), pour donner les trifluorométhyles pyrrolidines **26** et **26'** dans un rapport 40:60 en faveur de **26'** avec un rendement global de 43% (Schéma III-20).

[63] Wiedemann, J.; Heiner, T.; Mloston, G.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1998**, *37*, 820-821

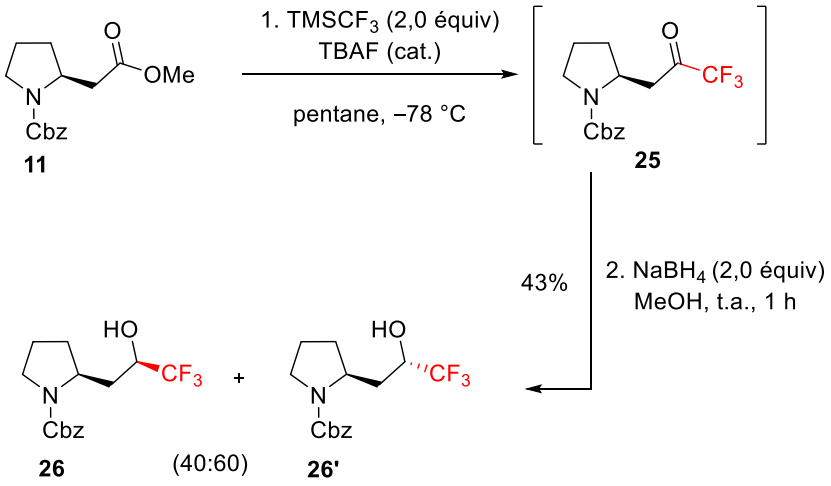
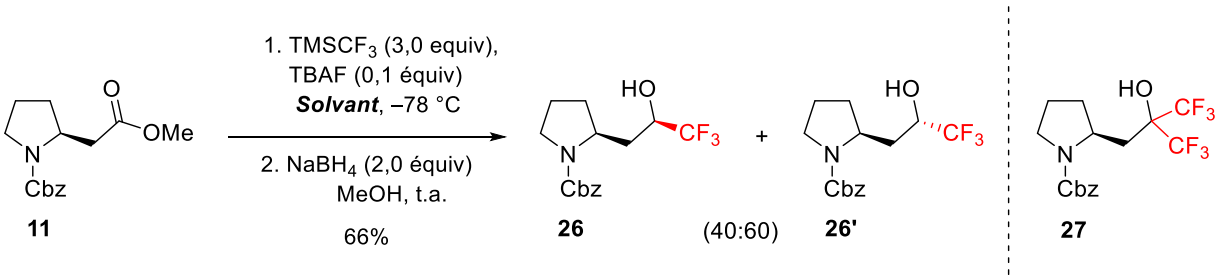


Schéma III-20

Afin d'optimiser le rendement en **26**/**26'**, l'utilisation de 3 équivalents de $TMSCF_3$ au lieu de 2 équivalents en présence de TBAF, ainsi qu'un criblage de solvant a été réalisé. Le remplacement du pentane par le dichlorométhane n'a pas permis de convertir le pyrrolidino-ester **11** en trifluorométhyl-pyrrolidines **26**/**26'** et le pyrrolidino-ester **11** est entièrement récupéré (Tableau III-2, entrée 2). En revanche, l'utilisation du toluène a permis d'obtenir les produits **26** et **26'** avec un rendement de 63% (Tableau III-2, entrée 3). A ce stade, la pyrrolidine **27**, correspondant à une double addition du CF_3, a pu être identifiée par GC-MS comme sous-produit de la réaction de trifluorométhylation. Afin de minimiser la formation de ce produit secondaire, la quantité de $TMSCF_3$ introduite a été réduite à 2 équivalents et la température de la réaction a été maintenue à −78 °C. Dans ces conditions il a été possible d'isoler les pyrrolidines **26** et **26'** avec un rendement de 73% dans un rapport 60:40 en faveur de **26'** (Tableau III-2, entrée 4). Signalons que quel que soit la température utilisée pour réaliser la réduction, −78°C ou 25 °C, le rapport **26**/**26'** ne varie pas.



Entrée	Solvant	Rendement
1	Pentane	43%
2	CH_2Cl_2	-
3	Toluène	63%
4	Toluène*	73%

* $TMSCF_3$ (2,0 équiv)

Tableau III-2

A ce stade la configuration relative des centres stéréogènes C2 et C4' présents dans les pyrrolidines **26** et **26'** a été déterminée. La configuration du carbone C2 étant déterminée par la proline de départ, nous devions établir la configuration du carbone C4'. Pour ce faire, les pyrrolidines **26** et **26'** ont été traitées par du DAST en présence de pyridine dans le dichlorométhane et les bicycles **28** et **29**, et ont été isolés avec des rendements de 71% et 67% respectivement. Une analyse des effets nOe par RMN nous a permis d'attribuer les configurations relatives des centres C2 et C4' (Schéma III-21). Pour le bicycle **28**, obtenu à partir de **26**, on constate un effet Overhauser nucléaire entre les protons C2 et C4' et l'analyse réalisée sur le bicycle **29** synthétisé à partir de **26'**, ne montre pas d'effet Overhauser nucléaire entre les protons en C2 et C4'. Cette analyse nous indique que dans le bicycle **28**, les protons C2 et C4' sont en *cis*, et donc par déduction nous pouvons dire que les protons C2 et C4' sont en *syn* dans la pyrrolidine **26**. Dans le cas du bicycle **29**, les protons C2 et C4' sont en *trans*, et donc en *anti* dans le composé **26'**.

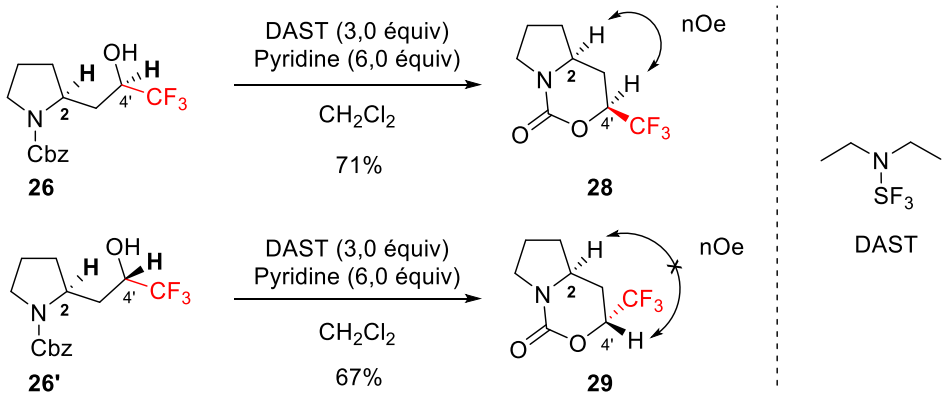


Schéma III-21

Ayant maintenant une méthode efficace de trifluorométhylation, et connaissant la configuration relative et absolue des centres stéréogènes des composés **26** et **26'**, le groupement *N*-Cbz des pyrrolidines doit être remplacé par un groupement *N*-benzyle pour pouvoir réaliser l'agrandissement de cycle. Une hydrogénolyse (H_2, Pd/C, MeOH) des carbamates **26** et **26'** a été effectuée, suivie d'une benzylation (BnBr, Et_3N, CH_2Cl_2). Les composés **16** et **17** ont été obtenus avec des rendements de 66% et 78% respectivement (Schéma III-22).

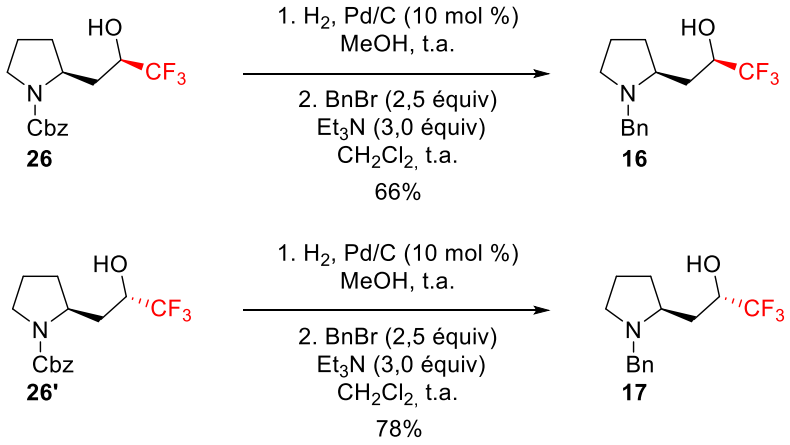


Schéma III-22

En résumé, le succès de la trifluorométhylation de la pyrrolidino-ester **11**, a permis d'accéder aux précurseurs d'agrandissement de cycle **16** et **17** en 7 étapes à partir de la *N*-carboxybenzyl-L-proline commerciale **9** (Schéma III-23). Là encore, les excès énantiomériques de **15** et **16** n'ont pas été mesurés, mais les étapes d'accès à ces composés ne sont pas racémisantes et les composés **15** et **16** ont donc été obtenus, a priori, avec de bons excès énantiomériques.

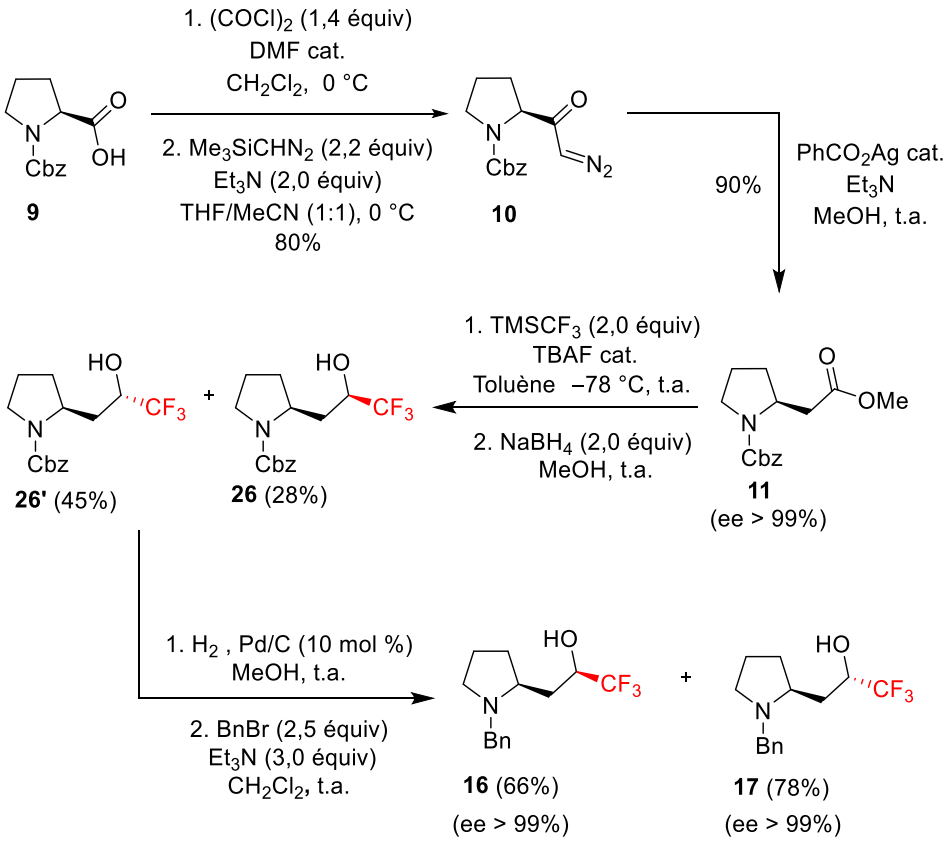


Schéma III-23

III.2.6 Optimisation et étendue de la réaction d'agrandissement de cycle

L'optimisation et l'étendue de la réaction d'agrandissement de cycle ont été réalisées sur le composé **16**. Afin de vérifier que **16** est obtenu avec un bon excès énantiomérique, un test d'agrandissement de cycle a été effectué sur ce composé en utilisant le cyanure de *n*-tétrabutylammonium comme nucléophile. L'azépane **21f** a été isolé avec un rendement de 89% et après analyse par SFC « chirale » nous avons été ravis de constater que l'azépane **21f** avait été obtenu avec un excès énantiomérique supérieur à 99% (Schéma III-24). Il semble donc que notre hypothèse, concernant les mauvais excès énantiomériques obtenus pour les azépanes **21f** et **22f** provenant de l'agrandissement de cycle de la pyrrolidine synthétisée à partir de l'amide de Weinreb **15**, soit vérifiée. L'amide de Weinreb a probablement été obtenu avec un mauvais excès énantiomérique dû à l'utilisation d'un excès de Me_3Al qui entraine une racémisation du pyrrolidino-ester **13**.

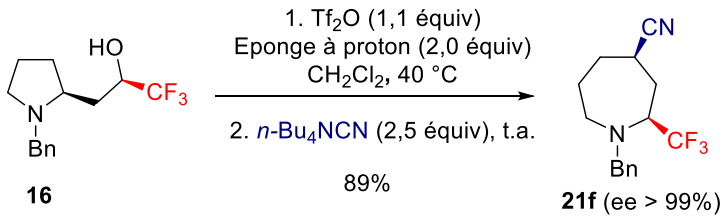
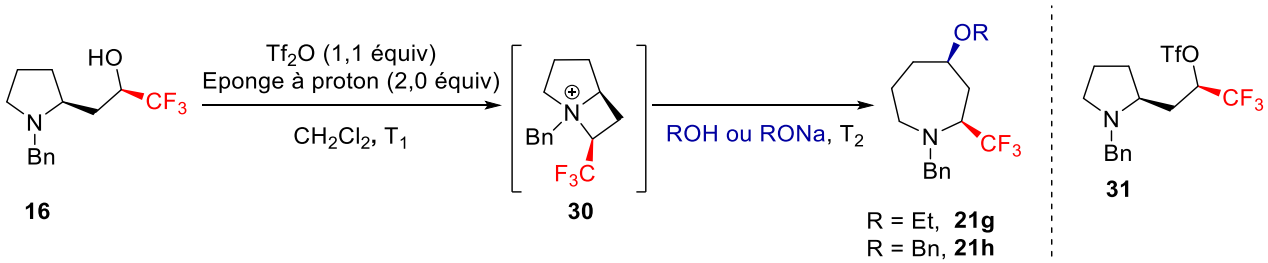


Schéma III-24

Suite à ce résultat, la synthèse d'azépanes substitués par un substituant oxygéné en C4 a été envisagée. Lorsque **16** a été traité par de l'anhydride triflique (1.1 équiv) en présence de l'éponge à proton **E** à température ambiante, après 5 h de réaction, l'azétidinium intermédiaire n'est pas détecté, le seul produit pouvant être identifié par CCM et GC-MS est le triflate **31** (Tableau III-3, entrée 1). En revanche, au reflux du dichlorométhane, une disparition complète du triflate **31** a été observée après 5 h, et nous avons supposé que l'azétidinium **30** était formé. Un alcool (éthanol ou alcool benzylique ; 2,5 équiv) a alors été ajouté au milieu réactionnel comme nucléophile, à température ambiante, afin d'obtenir l'azépane**.** Dans ces conditions aucun produit n'a été détecté, même après avoir porté la réaction au reflux du dichlorométhane après l'ajout du nucléophile oxygéné (Tableau III-3, entrée 2 à 5). Afin d'augmenter la nucléophilicité de l'éthanol et de l'alcool benzylique, les alcoolates de sodium ont été utilisés. En utilisant l'éthylate de sodium et le benzylate de sodium (CH_2Cl_2, t.a.), les azépanes **21g** et **21h** ont été respectivement isolés comme seuls régioisomères et sous la forme d'un seul diastéréoisomère, avec d'excellents rendements de 86% et 95% (Tableau III-3, entrée 6 et 7).



Entrée	Nucléophile	T_1	T_2	Rendement
1	-	rt	-	-
2	EtOH	40 °C	t.a.	-
3	BnOH	40 °C	t.a.	-
4	EtOH	40 °C	40 °C	-
5	BnOH	40 °C	40 °C	-
6	EtONa	40 °C	t.a.	86% (rd > 98:2)
7	BnONa	40 °C	t.a.	95% (rd > 98:2)

Tableau III-3

Il faut noter que les résultats obtenus avec l'alcool éthylique et l'alcool benzylique ne sont pas surprenants (Tableau III-3, entrée 2 à 5). En effet, lors de l'étude réalisée par S. Rioton,[59] le traitement de l'azétidinium bicyclique intermédiaire (±)-**7** par le phénolate de sodium trihydraté ($NaOPh{\cdot}3H_2O$), avait conduit uniquement à la formation de l'azépane (±)-**33a**. Aucune trace de l'azépane hydroxylé (±)-**33b**, provenant de l'attaque de H_2O sur l'azétidinium (±)-**32**, n'avait été observée (Schéma III-25).

De plus, la présence du groupement *gem*-diméthyle sur la chaîne latérale de la pyrrolidine, facilite la formation de l'azétidinium intermédiaire, grâce à un effet Thorpe-Ingold. En effet, lorsque la pyrrolidine (±)-**7**, avait été traitée par le phénolate de sodium, l'azépane (±)-**33a** a été obtenu à température ambiante.

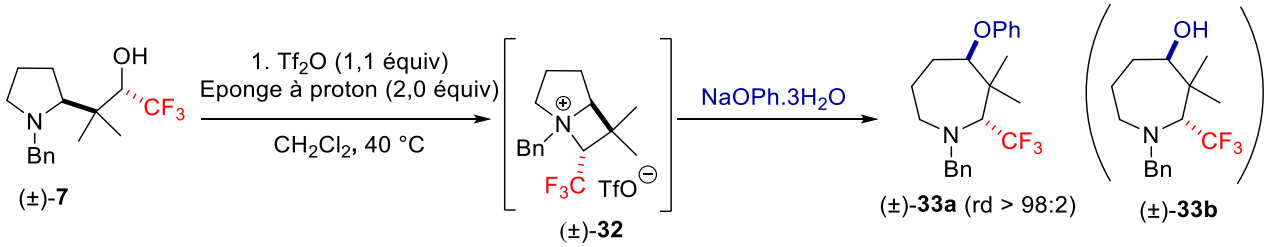


Schéma III-25

Ayant optimisé les conditions d'agrandissement de cycle de pyrrolidine pour accéder aux azépanes substitués par un substituant oxygéné en C4, la généralisation de la réaction d'agrandissement de cycle a été entreprise. L'agrandissement de cycle de **16** par différents nucléophiles oxygénés s'est avéré très efficace. L'utilisation de l'éthanolate de sodium et l'alcoolate de sodium benzylique a permis d'accéder aux azépanes **21g** et **21h** avec des rendements de 86% et 95% respectivement. Les azépanes **21i** et **21j** ont été isolés avec des bons rendements de 77% et 87%, respectivement, lorsque **16** a été traité par le phénolate de sodium et l'acétate de *n*-tétrabutylammonium (Schéma III-26).

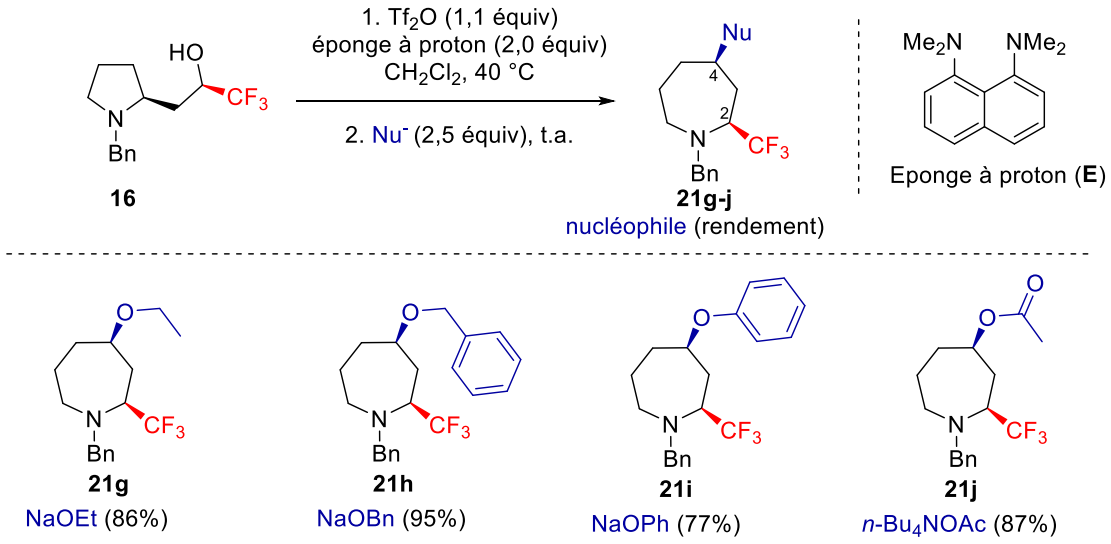


Schéma III-26

Des nucléophiles azotés ont ensuite été impliqué dans cette réaction d'agrandissement de cycle. Les amines primaires et secondaires se sont avérées être d'excellents nucléophiles pour transformer **16** en azépanes fonctionnalisés par une amine en C4. Lorsque **16** a été traité par l'aniline et la benzylamine, les azépanes correspondants **21k** et **21l** ont été isolés avec des rendements de 85% et 95% respectivement. Les amines secondaires, meilleures nucléophiles que les amines primaires, ont permis d'accéder aux azépanes **21m**, **21b** et **21n** en utilisant respectivement la diallylamine, la morpholine et l'ester de benzyle de la L-proline et les rendements en azépanes sont dans chacun des cas supérieurs à 79% (Schéma III-27).

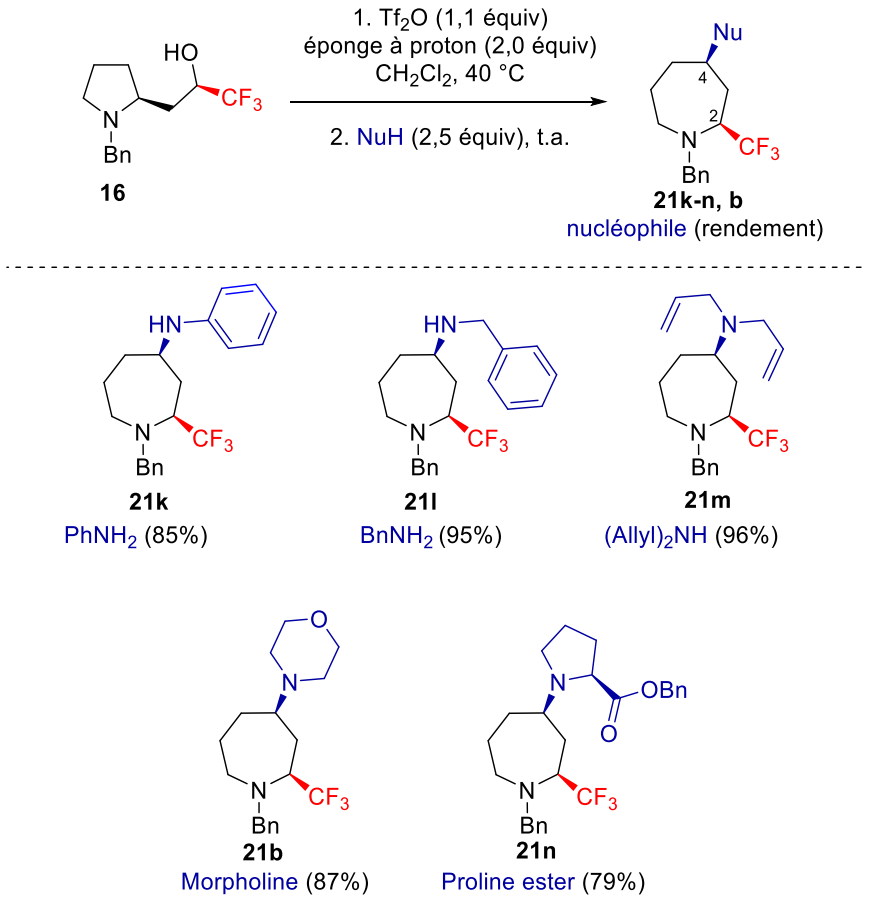


Schéma III-27

D'autres nucléophiles azotés peuvent également être utilisés pour accéder à des azépanes fonctionnalisés en C4. En effet, l'utilisation d'une hydrazine protégée, d'un azoture ou de l'anion du trifluorométhylamide ont permis d'obtenir les azépanes **21o**, **21p** et **21q** correspondants avec de bons rendements. L'utilisation du thiophénol et d'un hydrure ont eux aussi permis d'accéder aux azépanes **21r** et **21s**, avec des rendements de 78% et 76% (Schéma III-28).

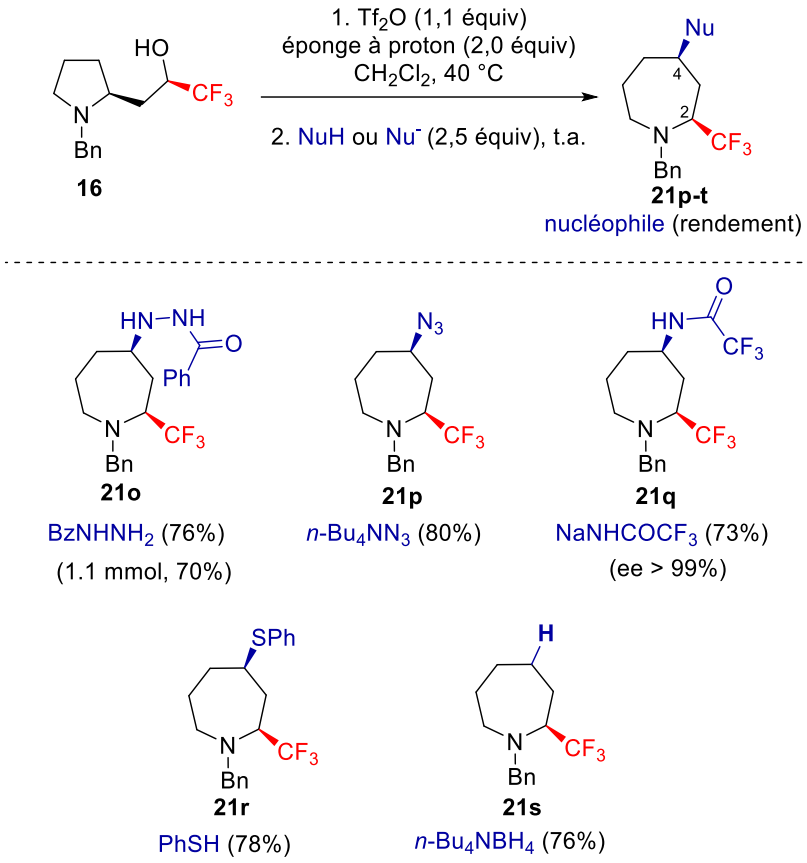


Schéma III-28

L'azépane **21q** fournissant des cristaux, une analyse des clichés de diffraction des rayons X a été effectuée sur ce substrat. Cette analyse confirme la structure des azépanes obtenus, ainsi que la configuration relative et absolue des centres stéréogènes (Figure III-1).

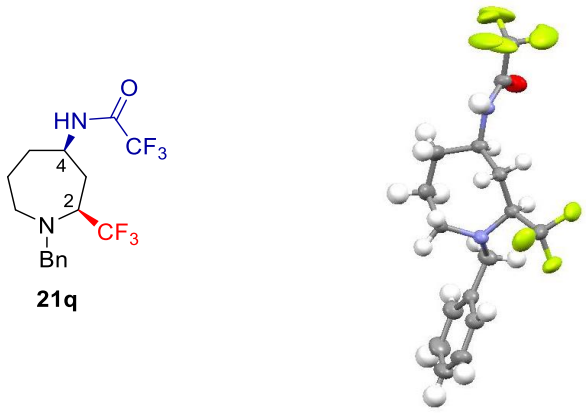


Figure III-1

Ainsi, cette réaction d'agrandissement de cycle permet d'obtenir des azépanes fonctionnalisés en C4 par des hétéroatomes (oxygène, azote, soufre). Des azépanes alkylés en C4 ont également pu être

synthétisés, c'est ainsi que le traitement de **16** dans les conditions d'agrandissement de cycle en utilisant le cyanure de *n*-tétrabutylammonium, l'anion du malonate de méthyle, ou un cupromagnésien a permis d'isoler les azépanes **21f**, **21t** et **21u** avec des rendements de 89%, 64% et 65% respectivement (Schéma III-29).

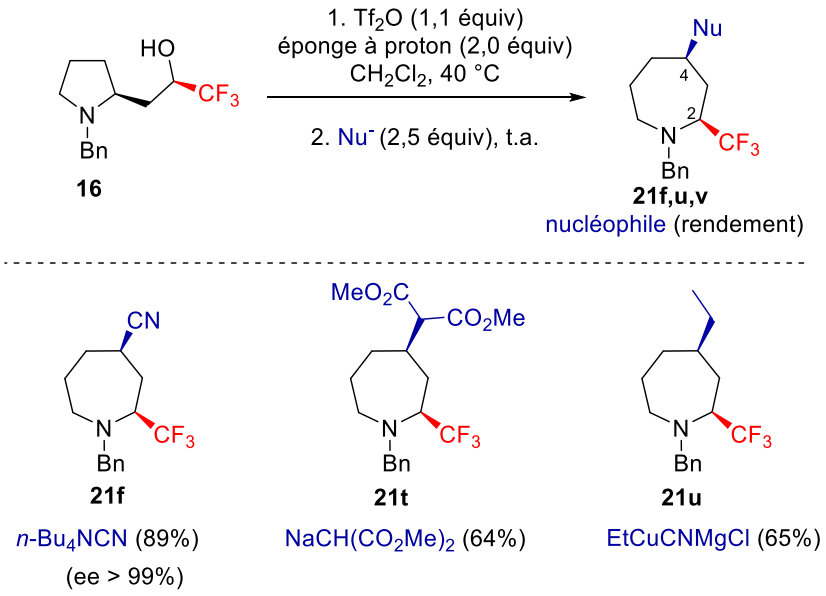


Schéma III-29

L'excès énantiomérique des azépanes obtenus a alors été mesuré en réalisant des analyses par SFC « chirale ». Les azépanes **21f** et **21q** ont montré un excès énantiomérique supérieur à 99%. Cela confirme le parfait transfert de chiralité de la L-proline de départ aux azépanes en particulier au cours de la réaction d'agrandissement de cycle.

Afin d'obtenir les azépanes *trans*-2,4-disubstitués, la pyrrolidine **17** a été traitée dans les conditions mises au point sur la pyrrolidine **16** en utilisant les mêmes nucléophiles que ceux utilisés pour transformer la pyrrolidine **16** en azépanes **21**. Quel que soit le nucléophile utilisé, il est possible d'accéder aux azépanes **22g-l** avec des rendements similaires que ceux obtenus pour les azépanes **21**. L'utilisation de nucléophiles oxygénés a permis d'obtenir les azépanes **22g**, **22h** et **22i** avec des rendements de 79%, 83% et 87%. L'aniline et la diallylamine ont fourni les azépanes **22j** et **22k** avec des rendements respectifs de 85% et 96% respectivement. L'anion du trifluorométhylamide a fourni l'azépane **22l** avec un rendement de 60%, et l'utilisation du cyanure de *n*-tétrabutylammonium a permis d'isoler l'azépane **22f** avec un rendement de 85% (Schéma III-30).

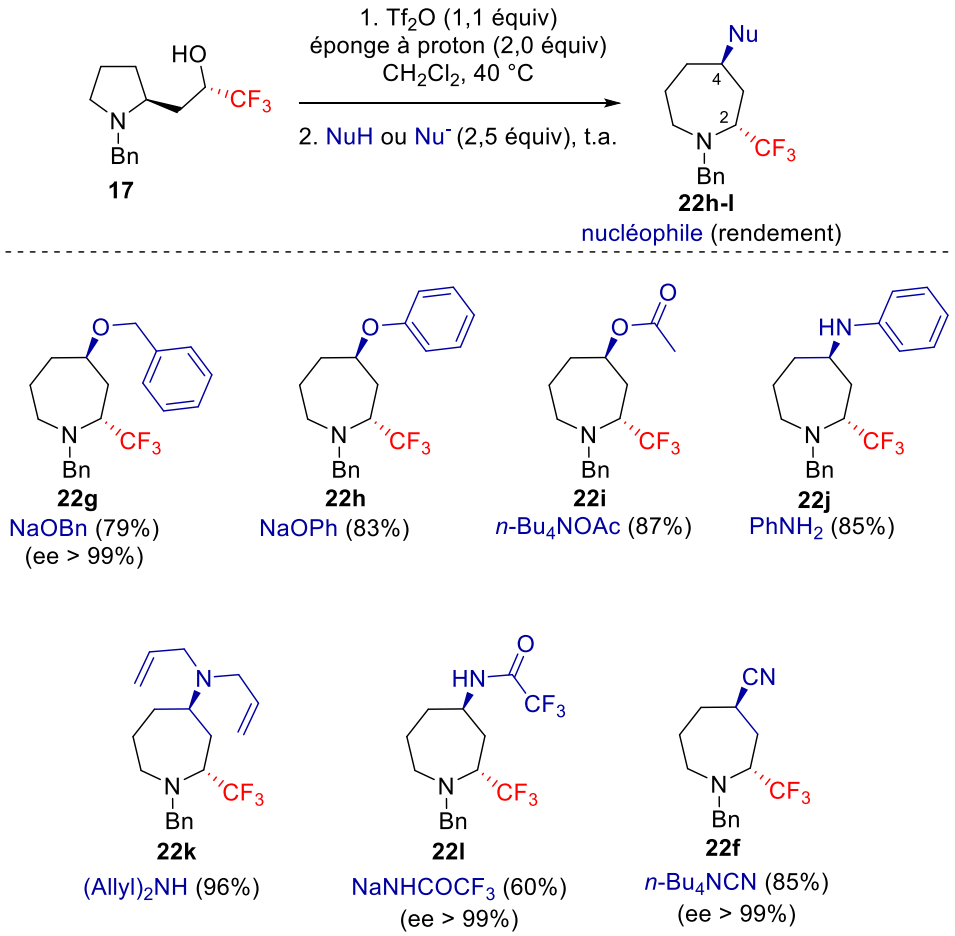


Schéma III-30

Les excès énantiomériques des azépanes **22g**, **22l** et **22f** ont été mesurés par SFC « chirale », et là encore ces azépanes ont été formé avec des excès énantiomériques supérieur à 99%. De plus, l'azépane **22l** fournissant des cristaux, l'analyse des clichés obtenus par diffraction des rayons X confirme la structure des azépanes obtenus à partir de **17**, ainsi que la configuration relative et absolue des centres stéréogènes en C2 et C4 (Figure III-2).

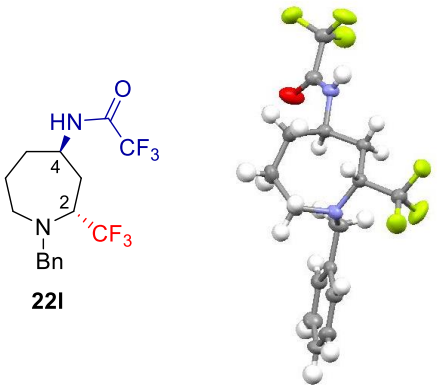


Figure III-2

Il est important de noter que lors de l'agrandissement de cycle des pyrrolidine **16** et **17**, le seul régioisomère d'ouverture de l'azétidinium observé est l'azépane. Ce résultat confirme que la présence du groupement trifluorométhyle sur l'azétidinium bicyclique intermédiaire permet d'induire une attaque régiosélective du nucléophile, menant uniquement au produit d'agrandissement de cycle.

Pour pouvoir inclure les azépanes au sein de molécules complexes, il est important de pouvoir déprotégé l'atome d'azote de ces dérivés. Le groupement *N*-benzyle des azépanes peut être facilement coupé. En effet, lorsque **21i** et **22h** ont été hydrogénolysés (H_2, Pd/C, MeOH), les composés débenzylés **34** et **35** ont été isolés avec un rendement de 98% (Schéma III-31).

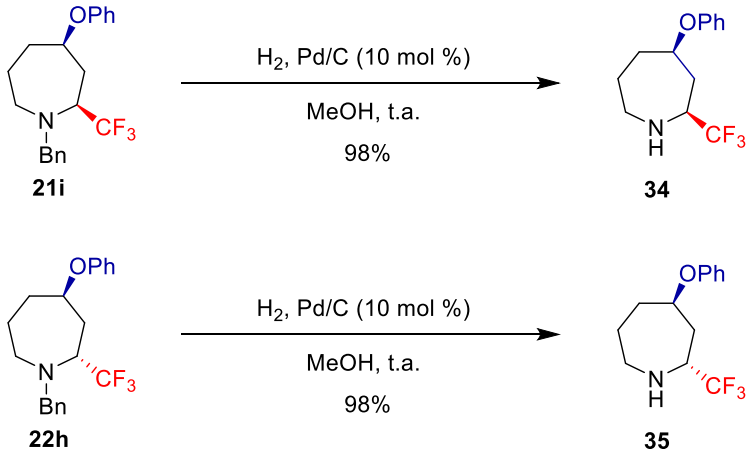


Schéma III-31

Par ailleurs, nous avons essayé de tirer profit de certains substituants introduits lors de l'agrandissement de cycle pour effectuer des post-fonctionnalisations et pouvoir ainsi accéder à des azépanes de plus grande complexité. Bien que différentes post-fonctionnalisations aient été infructueuses, la présence d'un groupement azide sur l'azépane **21p** en fait un parfait candidat pour

former des triazoles grâce à la mise en œuvre d'une réaction « click ». Ainsi le traitement de **21p** avec un alcyne, en présence d'iodure de cuivre, nous a permis de synthétiser le triazole **36** dans un excellent rendement de 92%. (Schéma III-32).

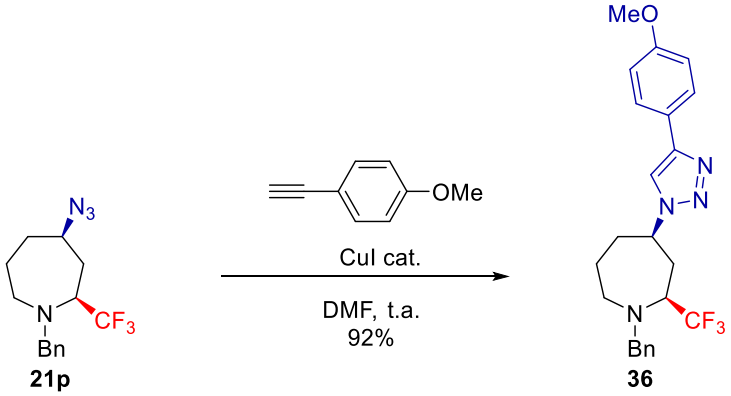


Schéma III-32

Nous avons donc mis au point une réaction d'agrandissement de cycle de pyrrolidines permettant d'obtenir une variété d'azépanes **21** et **22** trifluorométhylés, diversement substitués en C4 et, énantio-enrichis, via un azétidinium intermédiaire.

Afin d'augmenter la diversité fonctionnelle sur les azépanes, l'agrandissement de cycle a été appliqué à des pyrrolidines fonctionnalisées, et en particulier à des pyrrolidines substituées en C4.

III.3. Agrandissent de cycle de dérivés de la 4-hydroxy-L-proline

Afin d'accéder aux azépanes trisubstitués **N** par agrandissement de cycle, des pyrrolidines disubstituées de type **M** doivent être synthétisées. La synthèse de ces pyrrolidines a été envisagée à partir de la (*S*,*R*)-*trans*-4-hydroxy-L-proline commerciale en utilisant comme précédemment une réaction de Arndt-Eistert (Schéma III-33).

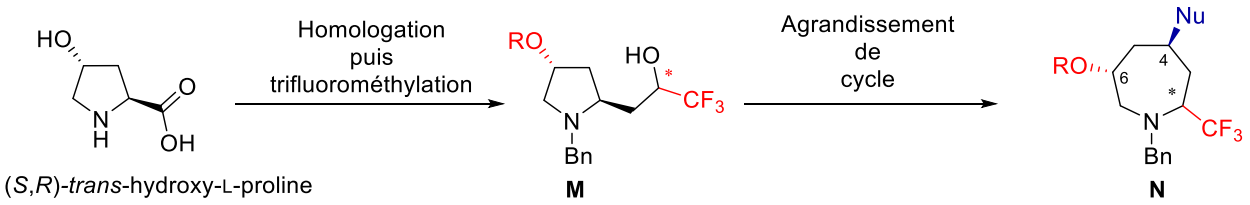


Schéma III-33

Après transformation de la *trans*-4-méthoxy-L-proline en diazocétone **38** [$(COCl)_2$, DMF puis Me_3SiCHN_2, Et_3N], cette dernière a été traitée dans les conditions du réarrangement de Wolff ($PhCO_2Ag$, Et_3N, MeOH) et le pyrrolidino-ester **39** a été isolé avec un rendement de 90%. La trifluorométhylation de **39** dans les conditions précédemment optimisées (*cf* Tableau III-3), suivie d'une réduction par $NaBH_4$, permet d'obtenir les pyrrolidines diastéréoisomères **40** et **40'** avec des rendements de 32% et 48% respectivement (Schéma III-34).

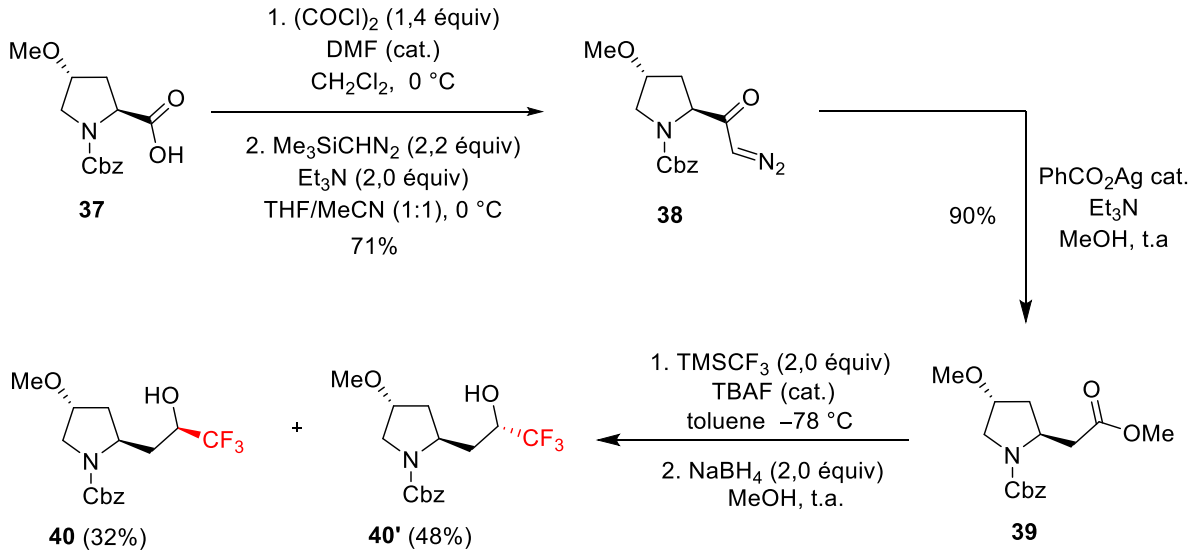


Schéma III-34

Afin de déterminer les configurations relatives des centres stéréogènes des pyrrolidines **40** et **40'**, celles-ci ont été transformées en bicycles **41** et **42** respectivement.

Lorsque les composés **40** et **40'** ont été traités par du DAST en présence de pyridine dans le dichlorométhane, les bicycles **41** et **42** ont été isolés avec des rendements de 65% et 46% respectivement (Schéma III-35). L'étude du spectre NOESY du bicyle **41** montre un effet nOe entre les protons en C2 et C4'. Ces protons ont donc une configuration relative *cis*, ce qui permet d'attribuer une relation *syn* entre ces protons en C2 et C4' de la pyrrolidine **40**. Pour le bicycle **42** aucun effet nOe n'a été observé entre les protons C2 et C4', ce qui permet d'attribuer une configuration *trans* entre ces protons et par conséquent une stéréochimie relative *anti* des protons en C2 et C4' de la pyrrolidine **40'**.

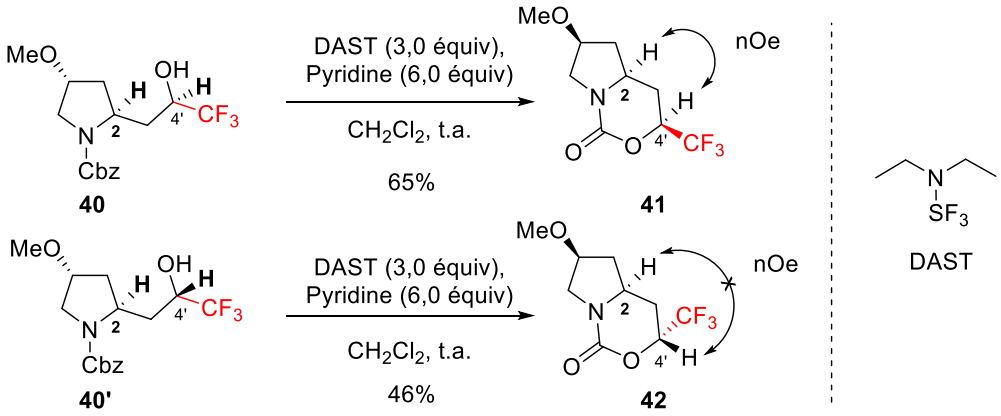
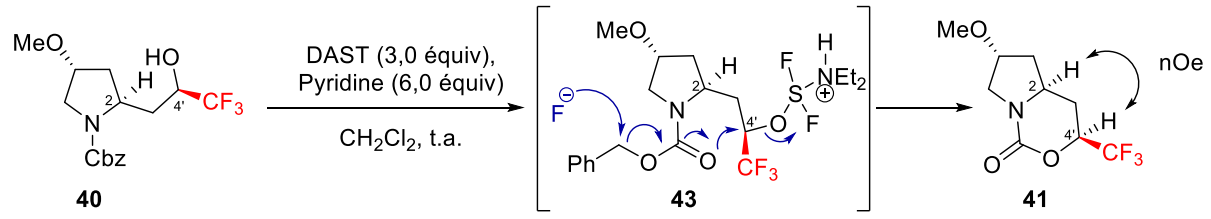
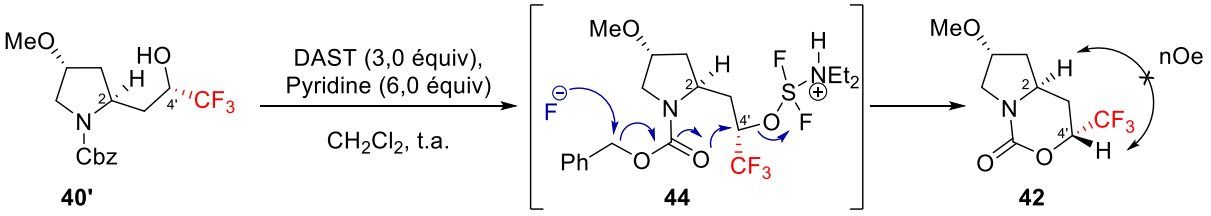


Schéma III-35

La formation des composés **41** et **42** s'explique par le fait que le DAST permet d'activer le groupement hydroxyle en C4' des pyrrolidines **40** et **40'** en groupe partant, le carbone C4' portant ce groupement peut alors être attaqué intramoléculairement par l'oxygène du carbonyle du carbamate pour conduire aux produits bicycliques **41** et **42**. Cette attaque nucléophile intramoléculaire de type S_Ni entraîne donc une inversion de configuration du carbone C4' portant le groupement trifluorométhyle.

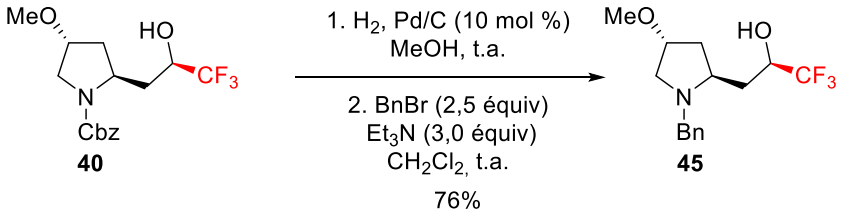


Inversion de configuration



Inversion de configuration

Afin de rendre l'azote des pyrrolidines **40** et **40'** nucléophile, une hydrogénolyse (H_2, Pd/C, MeOH) a été effectuée, et les pyrrolidines déprotégées intermédiaires ont été *N*-benzylées (BnBr, Et_3N, CH_2Cl_2) pour former les composés **45** et **46** avec des rendements de 76% et 84% respectivement (Schéma III-36).



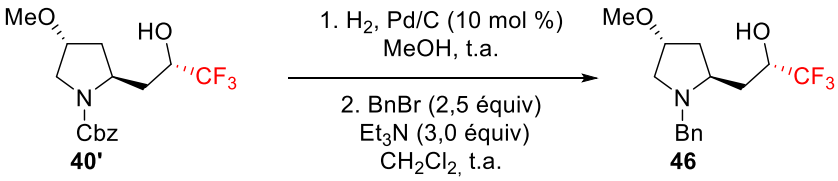


Schéma III-36

Avec les substrats **45** et **46** en main, ceux-ci ont été soumis aux conditions d'agrandissement de cycle mises au point précédemment. Ainsi, lorsque la pyrrolidine **45** a été traitée par Tf_2O (1,1 équiv), en présence de l'éponge à proton **E** (2,5 équiv) au reflux du dichlorométhane, suivi de l'ajout de la diallylamine (2,5 équiv) à température ambiante, l'azépane **47a** a été isolé avec un rendement de 51%. Ce rendement moyen peut être expliqué par la présence du triflate intermédiaire **48**, identifié par CCM et GC-MS, qui n'a pas été transformé totalement en azétidinium **49** (Schéma III-37).

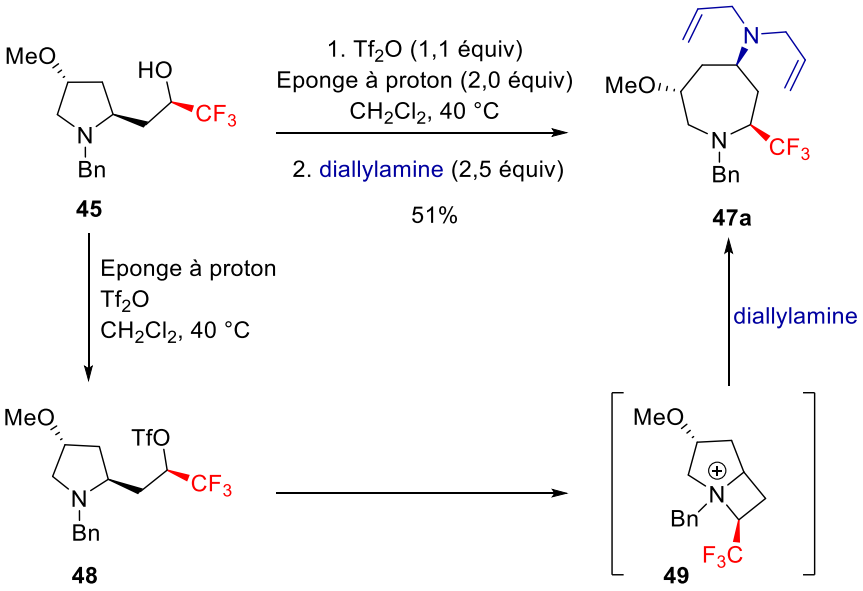


Schéma III-37

Il semble donc que l'azétidinium bicyclique intermédiaire **49** soit plus difficile à former à partir de la pyrrolidine **45** qu'à partir de la pyrrolidine **16**. Afin d'optimiser la formation de l'azétidinium bicyclique **49** à partir du triflate **48**, une augmentation de la température a été envisagée, et le dichlorométhane a été remplacé par l'acétonitrile afin de pouvoir chauffer le milieu réactionnel à 60 °C. A cette température, une disparition complète du triflate **48** a été observée par CCM, et après addition de la diallylamine, l'azépane **47a** a été formé avec un rendement de 86% (Schéma III-38).

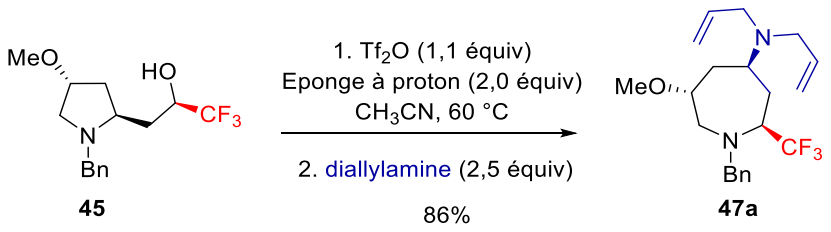


Schéma III-38

Comme l'utilisation de l'acétonitrile et un chauffage à 60 °C permettent de convertir la pyrrolidine **45** en azépane **47a** avec un bon rendement, d'autres nucléophiles que la diallylamine ont été utilisés pour accéder à une variété d'azépanes **47**. Lorsque le composé **45** a été traité par l'acétate de *n*-tétrabutylammonium ou le cyanure de *n*-tétrabutylammonium, les azépanes **47b** et **47c** ont été isolés avec des bons rendements respectifs de 75% et 86% (Schéma III-39).

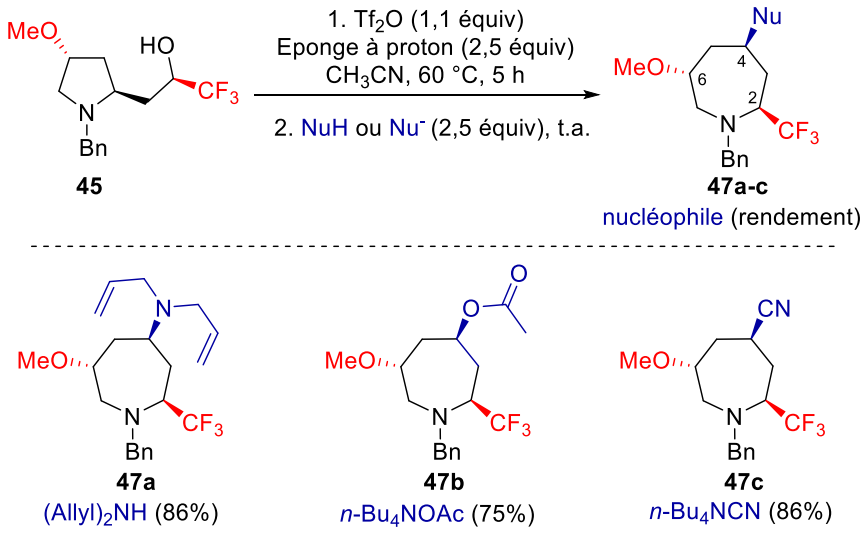


Schéma III-39

Les mêmes nucléophiles aminé, oxygéné, ou carboné ont été utilisés pour réaliser l'agrandissement de cycle de **46**, ce qui a permis d'obtenir les azépanes **50a**, **50b** et **50c** avec de bons rendements compris entre 70 % et 76% (Schéma III-40).

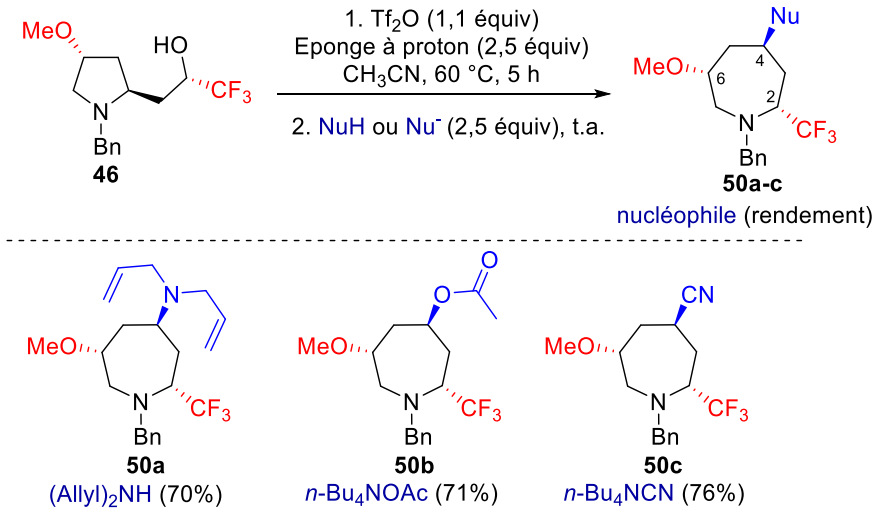


Schéma III-40

Signalons que dans chacun des cas, un seul diastéréoisomère a été obtenu. Ainsi les azépanes **47a-c** et **50a-c** substitués par un groupement méthoxy en C6 et substitués en C2 et C4 ont été synthétisés à partir des pyrrolidines **45** et **46** *via* un azétidinium bicyclique intermédiaire. Comme précédemment, l'ouverture du bicycle par un nucléophile se fait de manière régiosélective grâce à la présence du groupement trifluorométhyle, bloquant l'une des deux positions réactives de l'azétidinium bicyclique.

III.4. Limite de la réaction

Les benzoazépanes sont des composés intéressants en chimie médicinale, puisque que ce motif est présent dans différentes molécules bioactives. Cependant, peu de méthodes permettant d'accéder à ce type de composés sont décrites dans la bibliographie. La synthèse de benzoazépanes par agrandissement de cycle des benzopyrrolidines **54**/**55** devrait être possible dans les conditions d'agrandissement de cycle utilisées pour transformer une pyrrolidine en azépane, et pourrait permettre d'accéder aux benzoazépanes correspondants **O** (Schéma III-41). Cependant il est possible que la faible nucléophilie de l'atome d'azote de la benzopyrrolidine **54**/**55** rende cet agrandissement de cycle difficile.

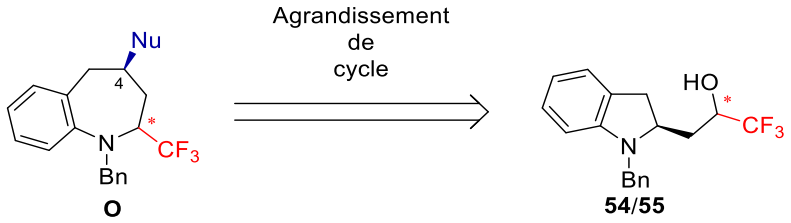


Schéma III-41

La faisabilité de l'agrandissement de cycle a été testée sur le composé **54** qui peut être synthétisé en 5 étapes à partir de l'oxindole **51**. Après réduction de l'oxindole **51** par le triéthylborohydrure de lithium, une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), fournit l'ester racémique **52** avec un rendement de 56%.[64] L'ester **52** a ensuite été traité par le réactif de Ruppert-Prakash ($TMSCF_3$, TBAF (cat.), pentane, −78 °C), et après réduction de la cétone intermédiairement formée par $NaBH_4$ (EtOH, t.a.), les diastéréoisomères **53** et **53'** ont été obtenus avec un rendement de 80% dans un rapport 40:60 en faveur de **53'** (Schéma III-42). Bien que les configurations relatives des composés **53** et **53'** n'aient pas été formellement déterminées, nous avons supposé que le composé majoritaire était le composé *syn*. Cette supposition est basée sur le fait que le traitement des pyrrolidino-esters par le réactif de Rupeprt-Prakash suivi de la réduction par $NaBH_4$ conduit toujours aux pyrrolidines *anti* majoritairement.

[64] Perron, J.; Joseph, B.; Mérour, J-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4606–4613

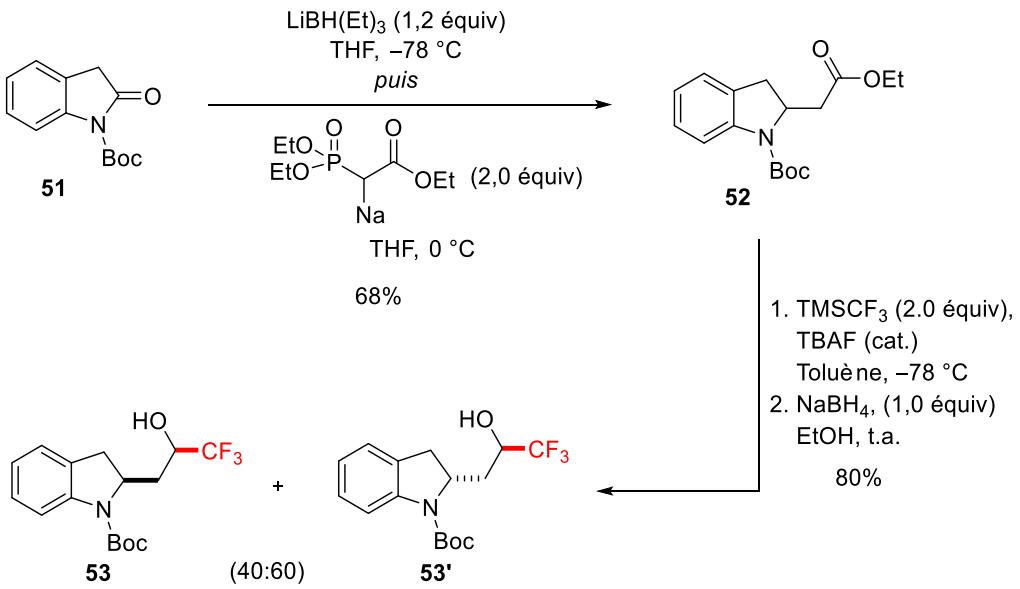


Schéma III-42

Afin d'accéder aux précurseurs d'agrandissement de cycle, la coupure du carbamate a été effectuée par traitement de **53** et **53'** par l'acide trifluoroacétique, et après une benzylation (BnBr, TBAI, K_2CO_3, CH_2Cl_2) les benzopyrrolidines désirées **54** et **55** ont été isolées avec des rendements de 85% et 87% (Schéma III-43).

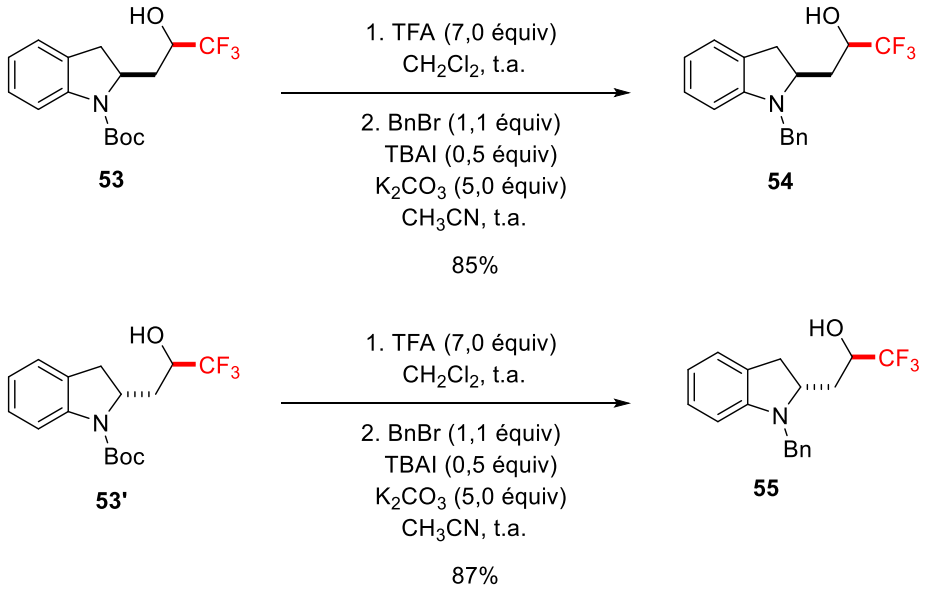


Schéma III-43

Ayant les benzopyrrolidines **54** et **55** en main, le composé **54** a été mis en réaction dans les conditions d'agrandissement de cycle en utilisant le DAST pour activer la fonction hydroxyle et avoir l'ion fluorure comme nucléophile. C'est ainsi que le benzoazépane **56** a pu être isolé avec un rendement faible de

13%. Le traitement de **54** par le DAST forme l'intermédiaire **57** et, par assistance anchimérique de l'azote de la benzopyrrolidine, l'intermédiaire azétidinium **58** est formé et ce dernier est ensuite attaqué par les ions fluorures libérés dans le milieu pour conduire à **56** (Schéma III-44).

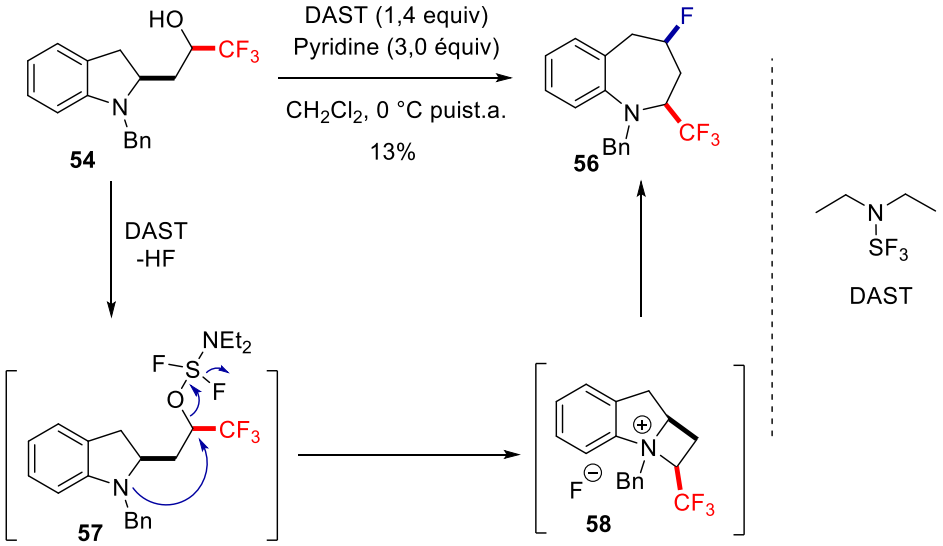


Schéma III-44

Bien que le rendement en **56** soit faible, ce résultat montre que la réaction d'agrandissement de cycle de la benzopyrrolidine **54** est possible. Cependant, lorsque la benzopyrrolidine **54** a été soumise aux conditions d'agrandissement de cycle, au reflux de l'acétonitrile ou du toluène et en utilisant la diallylamine comme nucléophile, le benzoazépane **60** n'a pas pu être obtenu (Schéma III-45). Malgré l'utilisation du toluène comme solvant, permettant de chauffer la réaction jusqu'à 110 °C, l'azétidinium bicyclique intermédiaire **59** ne semble pas se former.

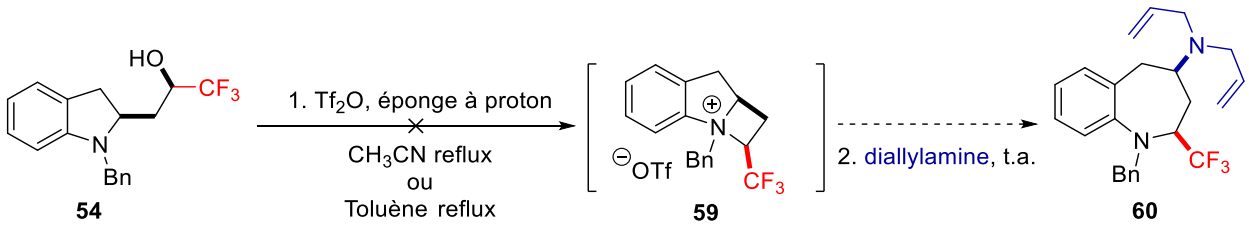


Schéma III-45

Lors de la réaction d'agrandissement de cycle, il semblerait que l'étape limitante soit la formation de l'azétidinium intermédiaire. Pour avoir l'assistance anchimérique de l'azote d'une pyrrolidine lors de la formation de cet azétidinium, il faut que l'atome d'azote soit suffisamment nucléophile. Dans le cas des benzopyrrolidines **54** et **55**, le doublet de l'azote étant délocalisé dans le noyau aromatique adjacent, il n'est pas suffisamment nucléophile pour réaliser la substitution nucléophile

intramoléculaire du triflate ce qui représente une limite à la réaction d'agrandissement de cycle des pyrrolidines en azépanes. Faute de temps nous n'avons pas poursuivi notre étude sur la formation de benzoazépanes à partir de benzopyrrolidines.

III.5. Variation du groupement fluoroalkyle

Nous avons montré qu'un groupement trifluorométhyle permettait d'orienter régiosélectivement l'attaque d'un nucléophile sur un azétidinium bicyclique et que les pyrrolidines étaient transformées en azépanes. Suite à ce résultat, la synthèse de pyrrolidine de type **P** substituées par différents groupements fluoroalkyles a été envisagée pour obtenir des azépanes de type **R** par l'ouverture régiosélective d'un azétidinium bicyclique de type **Q** (Schéma III-46). Cette stratégie permettrait d'accéder à des composés fluorés qui pourraient être d'intérêt pour les chimistes médicinaux.

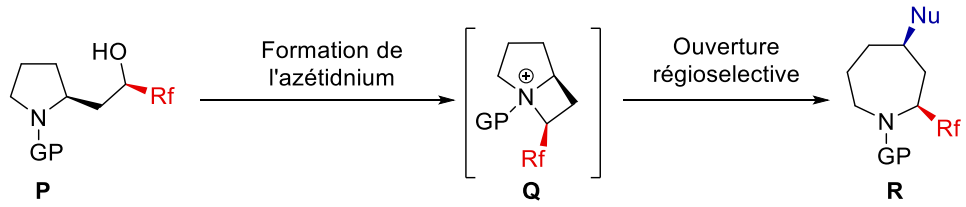


Schéma III-46

L'accès à différentes fluoroalkyl-pyrrolidines de type **P** a été envisagé à partir de l'ester **11**, précédemment synthétisé (Schéma III-47).

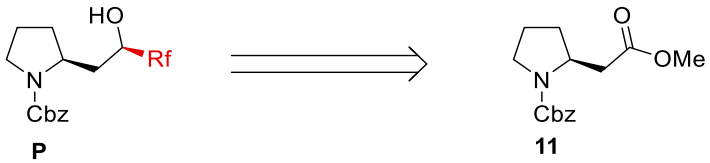


Schéma III-47

III.5.1 Groupement perfluoroalkyle

Nous avons voulu tout d'abord accéder à des pyrrolidines substituées par un groupement perfluoroalkyle. Bien que l'efficacité de ce groupe en chimie médicinale reste encore à prouver (*cf* Chapitre I), la synthèse de perfluorobutyle azépanes de type **S** devrait être possible par agrandissement de cycle des perfluorobutyl-pyrrolidines **65** et **66** et ces dernières devraient être facilement accessibles par réduction de la perfluorobutyl-cétone **61**, provenant de l'ester **11** (Schéma III-48).

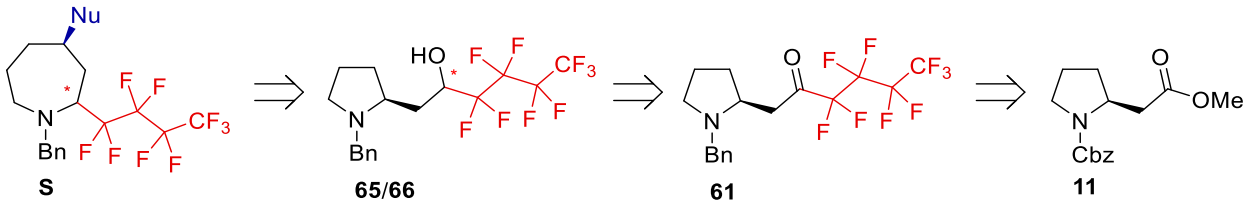


Schéma III-48

Ainsi, le traitement du pyrrolidino-ester **11** par le perfluorobutyle lithium formé *in situ* ($I(CF_2)_3CF_3$, MeLi, Et_2O, –78 °C)[65], a fourni la perfluorobutyl-cétone intermédiaire **61**, qui après réduction à l'aide de $NaBH_4$ permet d'obtenir les deux pyrrolidines diastéréoisomères **62** et **62'** dans un rapport de 45:55 en faveur de **62'** (Schéma III-49).

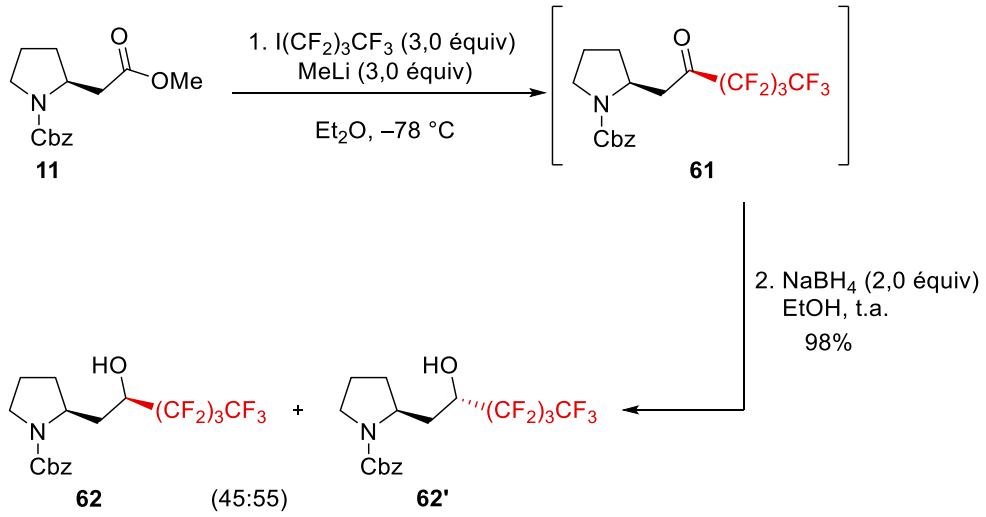


Schéma III-49

Afin de déterminer la configuration relative des centres stéréogènes en C2 et C4', les bicycles **63** et **64** ont été synthétisés par traitement des pyrrolidines **62** et **62'** par du DAST dans le dichlorométhane, et ils ont été obtenus avec des rendement de 57% et 70% respectivement. L'analyse du spectre NOESY du bicycle **63** montre un effet Overhauser nucléaire entre les protons en C2 et C4', ce qui permet de déterminer leur relation *cis* et donc d'attribuer la stéréochimie *syn* entre les protons en C2 et C4' de la pyrrolidine **62**. Pour le bicycle **64**, les protons en C2 et C4' ne présentent pas d'effet Overhauser nucléaire, ce qui signifie qu'ils sont en *trans* et donc que les protons en C2 et C4' sont en *anti* dans la pyrrolidine **62'** (Schéma III-50).

[65] Funabiki, K.; Shibata, A.; Iwata, H.; Hatano, K.; Kubota, Y.; Komura, K.; Ebihara, M.; Matsui, M. *J. Org. Chem*, **2008**, *73*, 4694-4697.

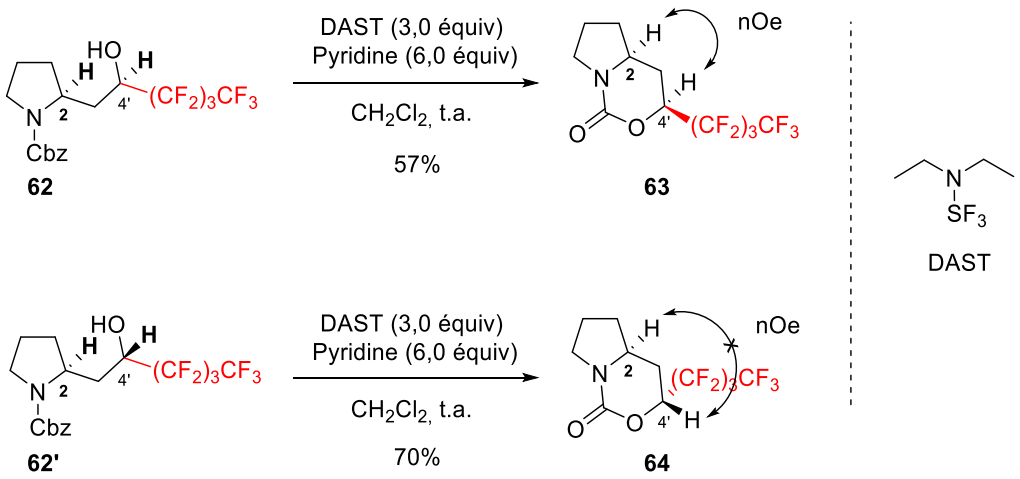


Schéma III-50

Ayant toujours besoin de la présence d'un azote nucléophile sur les pyrrolidines **62**/**62'** pour former l'azétidinium intermédiaire, nous avons procédé à la modification du groupement protecteur porté par l'azote des pyrrolidines **62**/**62'**. Pour ce faire, l'hydrogénolyse (H_2, Pd/C, MeOH) des composés **62** et **62'** a été réalisée afin de couper les carbamates, et les pyrrolidines déprotégées résultantes ont été *N*-benzylées (BnBr, Et_3N, CH_2Cl_2) pour former les composés **65** et **66** avec des rendements de 62% et 68% respectivement (Schéma III-51).

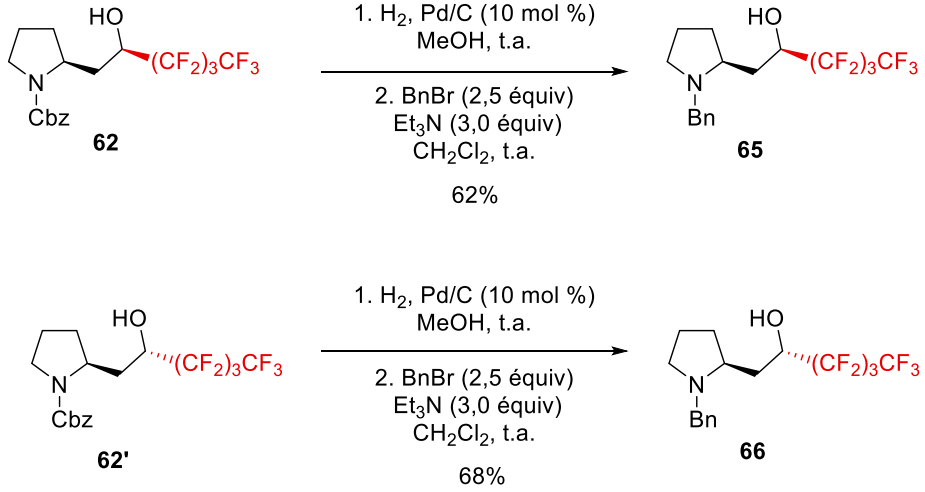


Schéma III-51

Le premier test d'agrandissement de cycle a été effectué sur la pyrrolidine **65**, dans les conditions mises au point précédemment (Tf_2O, éponge à proton, CH_2Cl_2, 40 °C). Dans ces conditions, un mélange de deux produits inséparables par chromatographie sur colonne de gel de silice a été obtenu : le produit d'agrandissement de cycle **67a** et le triflate **68** dans un rapport de 25:75 en faveur du triflate **68** (Schéma III-52).

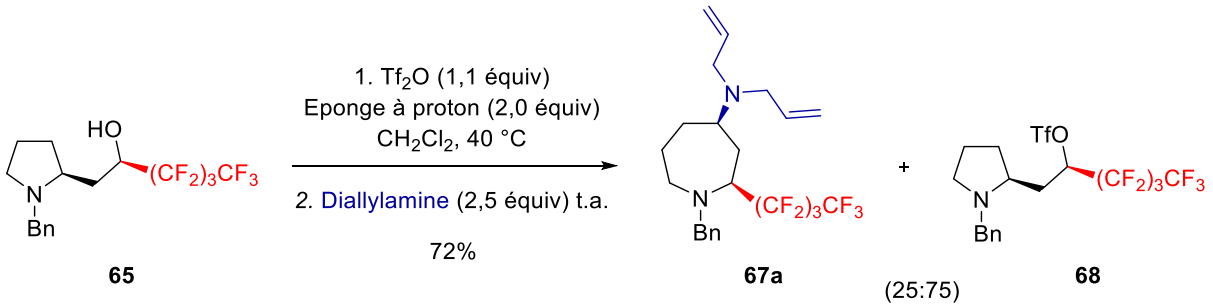


Schéma III-52

Au vu de ce résultat, la formation de l'azétidinium bicyclique intermédiaire semble être difficile à former. La présence du groupement perfluorobutyle, qui est un groupement très encombrant, doit en effet rendre l'attaque nucléophile de l'azote de la pyrrolidine sur le triflate difficile. Afin d'obtenir uniquement le produit d'agrandissement de cycle, le mélange des composés **67a** et **68** a été mis en solution dans l'acétonitrile, et le mélange a été chauffé à 60 °C en présence de diallylamine. Dans ces conditions, l'azépane **67a** a été le seul produit formé et il a pu être isolé avec un excellent rendement de 98% (Schéma III-53).

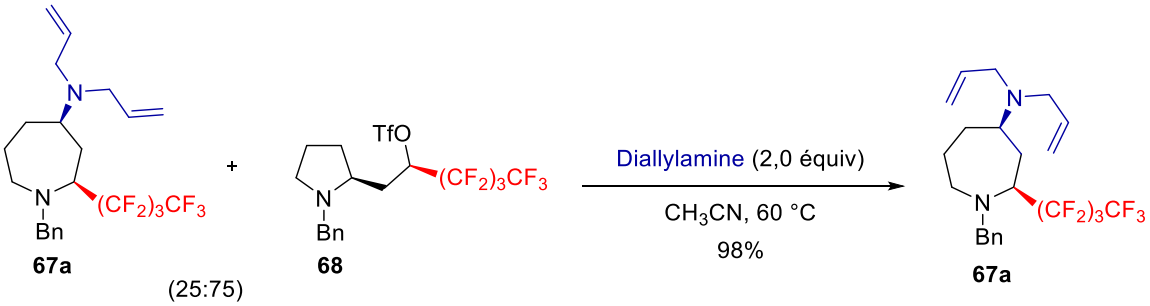


Schéma III-53

Afin de généraliser cette réaction en utilisant d'autres nucléophiles, les conditions mises au point pour réaliser l'agrandissement de cycle des dérivés issus de la *trans*-4-méthoxy-proline (Tf_2O, éponge à proton, CH_3CN, reflux puis ajout du nucléophile à t.a.) ont de nouveau été employées. La diallylamine, l'acétate de *n*-tétrabutylammonium et le cyanure de *n*-tétrabutylammonium ont été utilisés, et lorsque la pyrrolidine **65** a été traitée avec ces nucléophiles, les azépanes **67a**, **67b** et **67c** correspondants ont été isolés avec des rendements respectifs de 77%, 71%, et 89% (Schéma III-54).

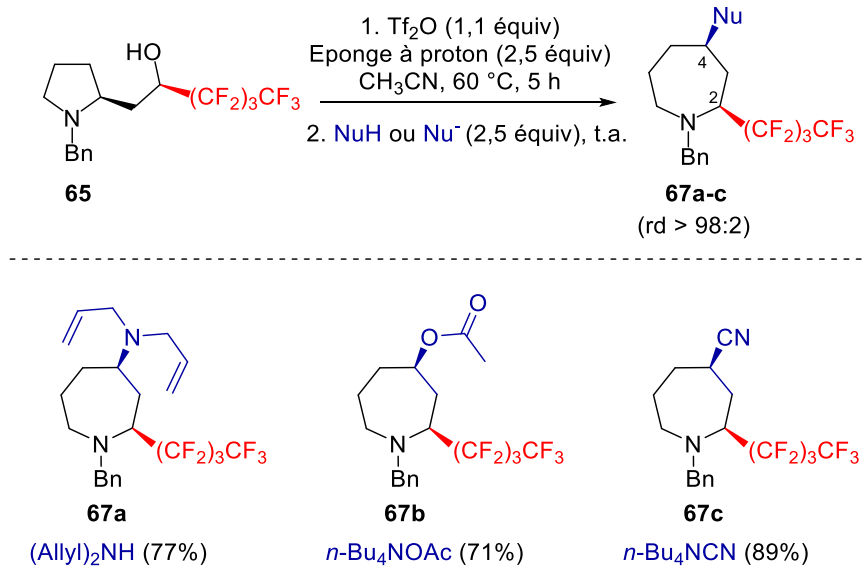


Schéma III-54

Le traitement de la pyrrolidine **66**, diastéréoisomère de **65**, en employant les mêmes nucléophiles que ceux utilisés pour réaliser l'agrandissement de cycle de **65**, a permis d'obtenir les azépanes **69** correspondants. L'utilisation de la diallylamine, de l'acétate de *n*-tétrabutylammonium ou du cyanure de *n*-tétrabutylammonium a conduit respectivement aux azépanes **69a**, **69b** et **69c** avec des rendements de 72%, 70% et 87% respectivement (Schéma III-55).

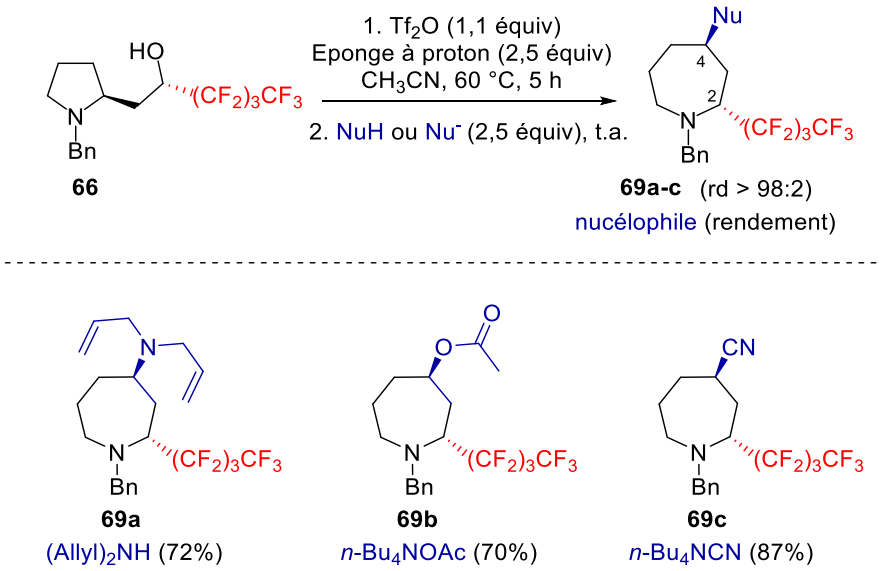


Schéma III-55

Ainsi, la présence d'un groupement perfluorobutyle en C2 des pyrrolidines **65** et **66** a permis d'obtenir les azépanes substitués en C4 par une diversité de groupements et en C2 par un groupement perfluoré.

On notera que l'ouverture de l'azétidinium bicyclique intermédiaire se fait de manière régiosélective grâce à la présence du groupement perfluorobutyle, et mène, ici encore, à la formation d'un unique diastéréoisomère.

III.5.2 Groupement difluorométhyle

Dans le Chapitre 1, nous avons montré l'intérêt grandissant des chimistes médicinaux pour les hétérocycles substitués par un groupement difluorométhyle. Il serait donc intéressant d'accéder à des azépanes portant ce groupement fluoré. Afin d'étudier l'influence d'un groupement CF_2H sur la formation d'azépanes difluorométhylés de type **T** par agrandissement de pyrrolidines, la synthèse des pyrrolidines difluorométhylées **72** et **72'** a donc été envisagée. Les pyrrolidines **72**/**72'** devraient pouvoir être facile à préparer, à partir de la difluorophospho-cétone **70**, qui serait issue de l'ester **11**, au vu des résultats rapportés dans la bibliographie[66] (Schéma III-56).

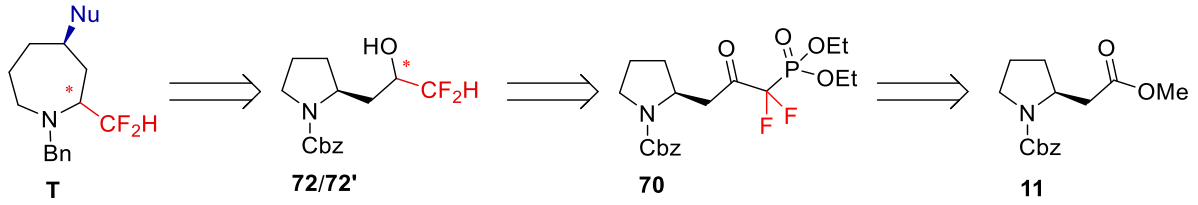


Schéma III-56

Lorsque l'ester **11** a été traité par l'anion lithié du difluorométhyl-phosphonate d'éthyle, la difluorophospho-cétone **70** a été obtenue avec un rendement de 46%. Le groupement phosphonate a ensuite été coupé par traitement avec le méthanolate de sodium (MeOH, 0 °C), et la difluorocétone intermédiaire **71** a ensuite été réduite par $NaBH_4$. Après cette séquence réactionnelle, la pyrrolidine **72** a été isolée avec un rendement de 87%, sous la forme de deux diastéréoisomères **72** et **72'** dans un rapport de 40:60 en faveur de **72'** (Schéma III-57).

[66] Fox, T. D.; Poulter, C. D. *J. Org. Chem*, **2005**, *70*, 1978-1985

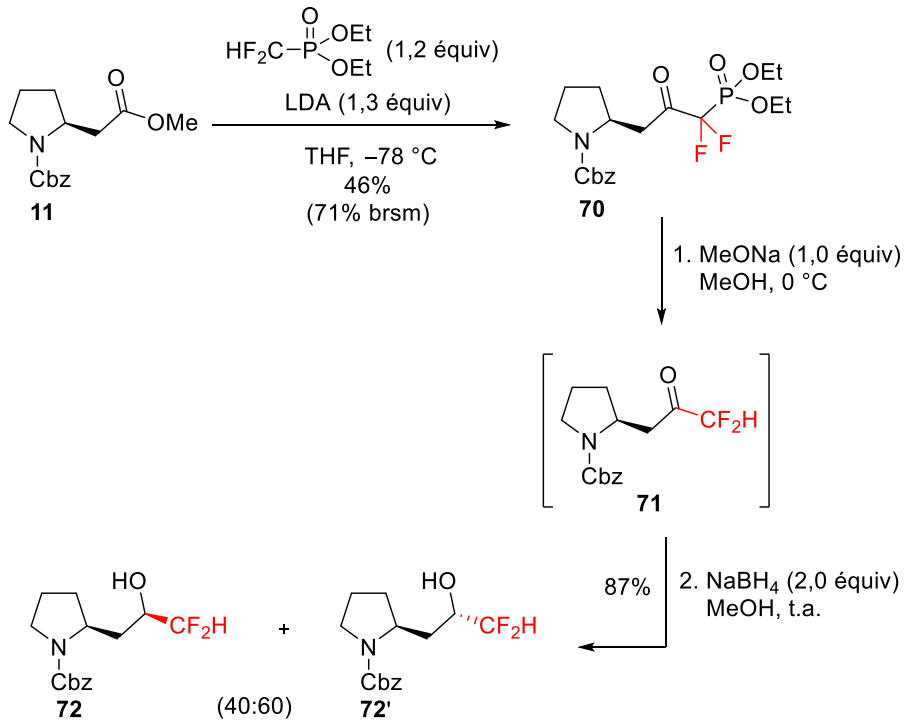


Schéma III-57

La détermination de la configuration relative des centres stéréogènes des composés **72** et **72'** a été effectuée comme précédemment à partir de l'analyse des spectres NOESY des bicycles **73** et **74**, obtenus par le traitement des pyrrolidines **72**/**72'** par le DAST dans le dichlorométhane. L'analyse de ces spectres montre un effet Overhauser nucléaire entre les protons en C2 et C4' du bicycle **73**, alors que cet effet n'est pas présent dans le bicycle **74**. Ainsi, les effets nOe, permettent de déterminer une relation *cis* des protons C2 et C4' pour le bicycle **73**, ce qui permet de conclure à une relation *syn* pour les protons C2 et C4' du composé **72**. Quant au bicycle **74**, il existe une relation *trans* entre les protons en C2 et C4' ce qui signifie que les protons en C2 et C4' sont en *anti* dans le composé **72'** (Schéma III-58).

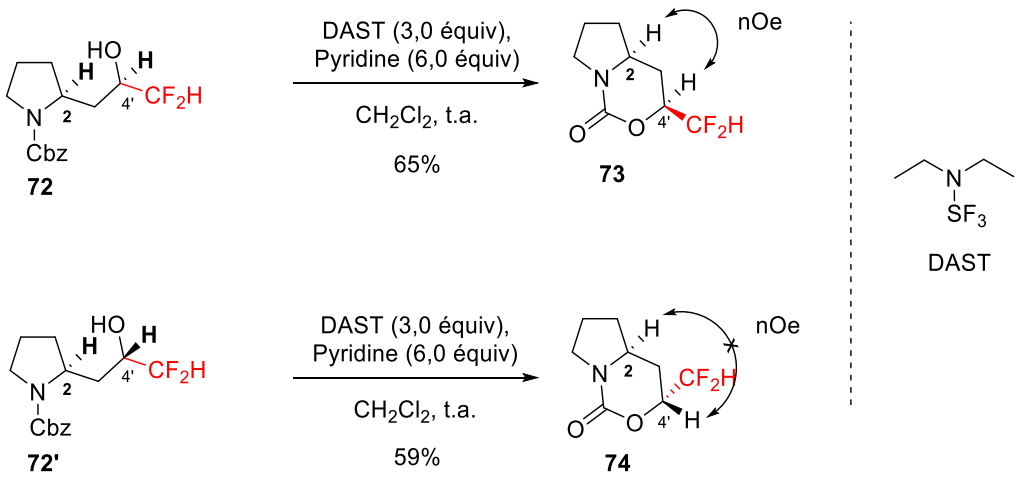


Schéma III-58

Les *N*-benzyl-pyrrolidines **75** et **76** nécessaires à l'agrandissement de cycle ont été obtenues par l'hydrogénolyse (H_2, Pd/C, MeOH) des composés **72** et **72'**, suivie d'une benzylation (BnBr, Et_3N, CH_2Cl_2). Les composés **75** et **76** ont été isolés avec des rendements de 74% et 78% respectivement (Schéma III-59).

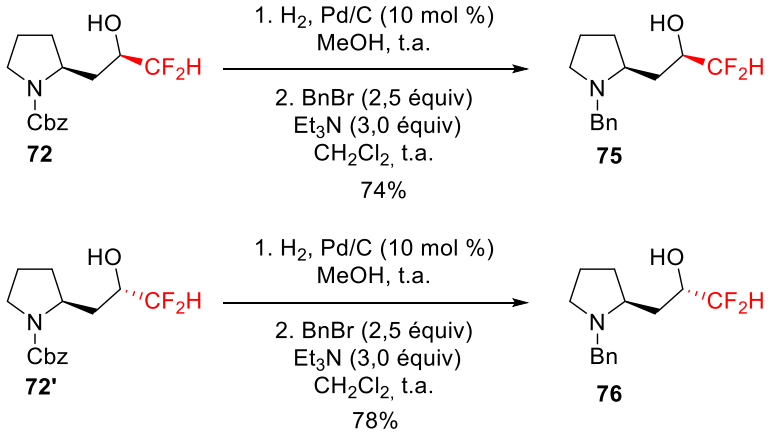


Schéma III-59

Le premier test d'agrandissement de cycle a été effectué sur le composé **75** en utilisant les conditions habituelles (éponge à proton, Tf_2O, CH_2Cl_2, 40 °C, 5 h) pour former l'azétidinium bicyclique, puis de la diallylamine a été ajoutée au milieu réactionnel à t.a. Ces conditions ont fourni l'azépane **77a** avec un rendement de 87%. Suite à ce bon résultat, nous avons donc procédé directement à l'étude de l'étendue de la réaction. Ainsi, l'utilisation de l'acétate de *n*-tétrabutylammonium et du cyanure de *n*-tétrabutylammonium a permis d'accéder aux azépanes **77b** et **77c** avec des rendements de 83% et 80% respectivement (Schéma III-61).

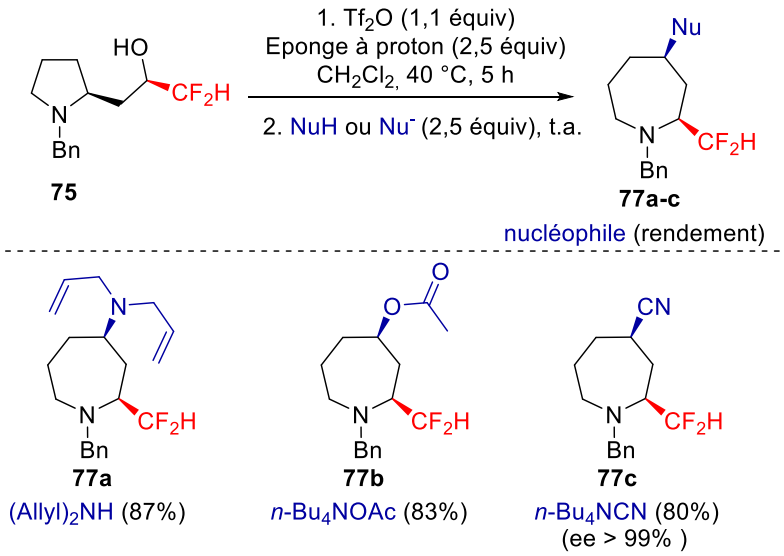


Schéma III-60

La pyrrolidine **76** a ensuite été soumise aux mêmes conditions d'agrandissement de cycle que précédemment en utilisant les mêmes nucléophiles, à savoir une amine, un acétate et le cyanure de *n*-tétrabutylammonium, et les azépanes **78a**, **78b** et **78c** ont été isolés avec des rendements de 80% (diallylamine), 72% (*n*-Bu_4NOAc) et 71% (*n*-Bu_4NCN) respectivement (Schéma III-61).

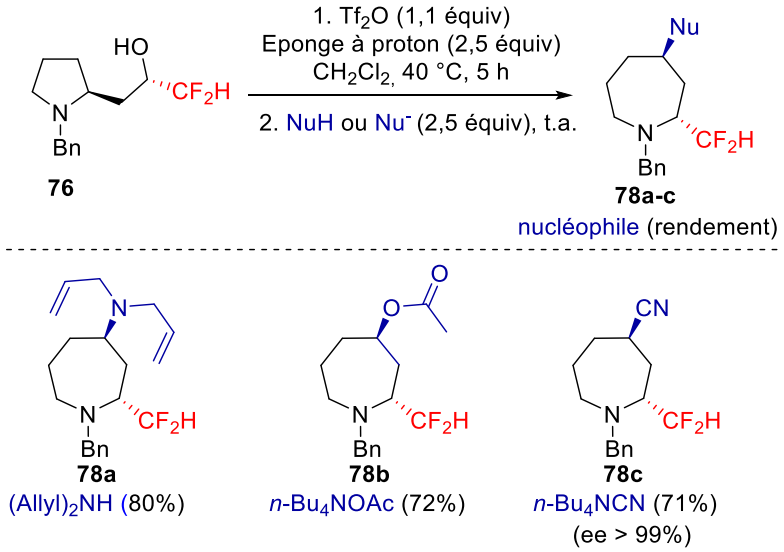


Schéma III-61

On notera que les excès énantiomériques des azépanes **77c** et **78c** ont été mesurés et se sont révélés être supérieurs à 99%, confirmant un transfert de chiralité totale de la L-proline de départ aux azépanes. De plus, bien que le difluorométhyle soit un groupement plus petit que le groupement

trifluorométhyle, nous observons la même régiosélectivité d'attaque du nucléophile sur l'azétidinium bicyclique entrainant la rupture de la liaison C-N interne, puisque seul l'azépane a été isolé.

III.6. Application : Synthèse d'un analogue de l'azélastine

Ayant mis au point des conditions permettant de synthétiser des azépanes à partir de pyrrolidines par agrandissement de cycle, nous avons voulu synthétiser un analogue trifluorométhylé d'une molécule biologiquement active, l'azélastine, qui est un antihistaminique. La synthèse du composé **90** a donc été entreprise (Figure III-3).

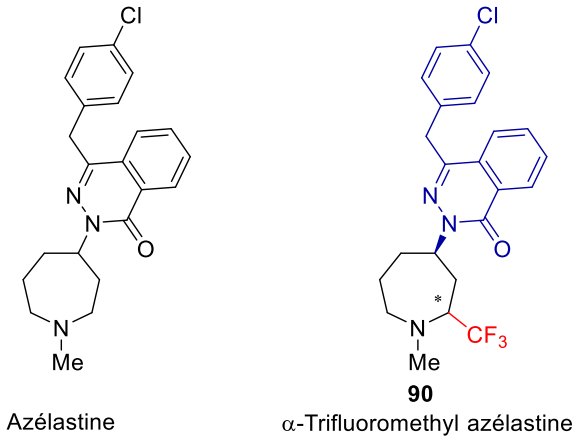


Figure III-3

Deux méthodes ont été envisagées pour accéder à **90**. La première méthode consiste à obtenir le 4-hydrazino-azépane **81** par agrandissement de cycle, puis réaliser la construction de la phtalizinone à partir du groupement hydrazino (Schéma III-62 eq. 1). La deuxième méthode consiste à introduire la phthalizone **83** lors de l'agrandissement de cycle d'une pyrrolidine pour mener directement à la trifluorométhyl-azélastine **90** (Schéma III-62 eq. 2).

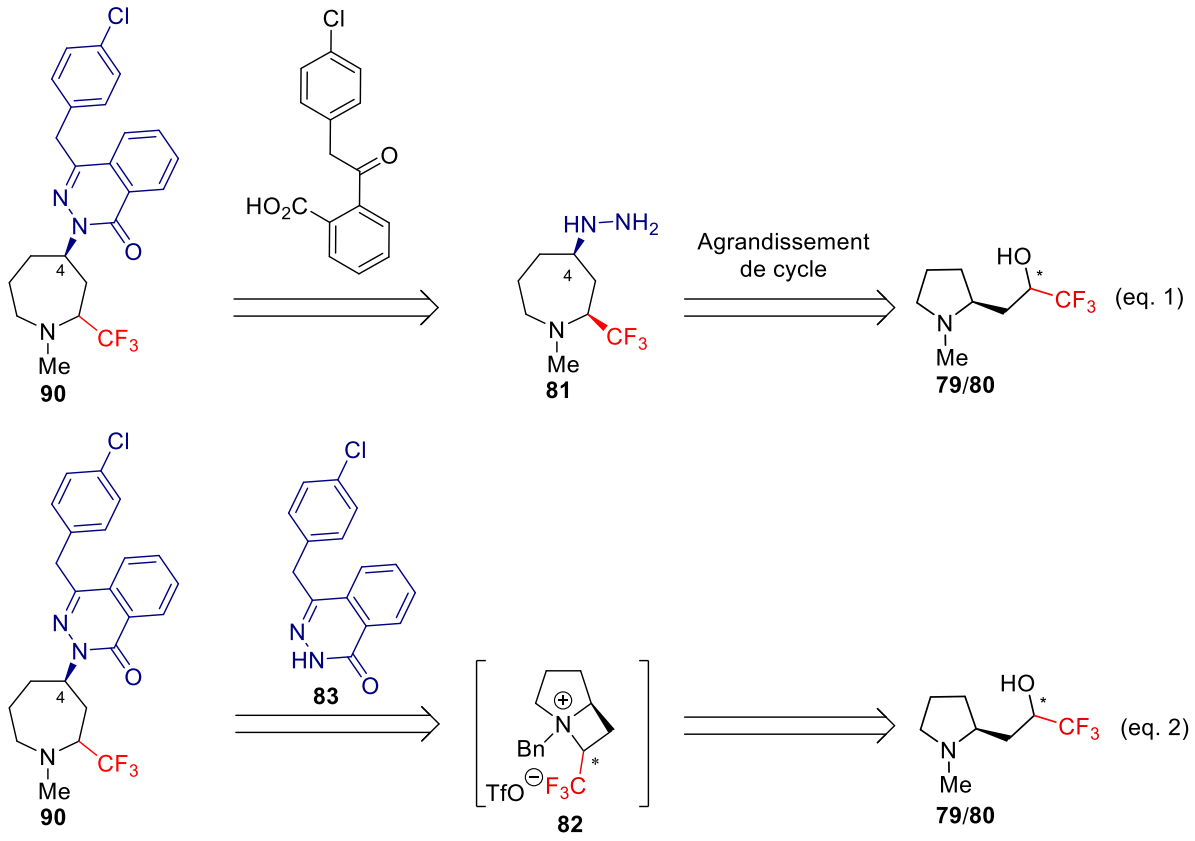


Schéma III-62

Signalons que quelle que soit la méthode utilisée, nous devons transformer le groupement *N*-carbamate des pyrrolidines **26** et **26'** en groupement *N*-méthyle, puisque l'azote de l'azélastine est substitué par un groupement méthyle. Ainsi, les pyrrolidines **26** et **26'** ont été facilement transformées en pyrrolidines **79** et **80** par réduction du carbamate par $LiAlH_4$ (Schéma III-63).

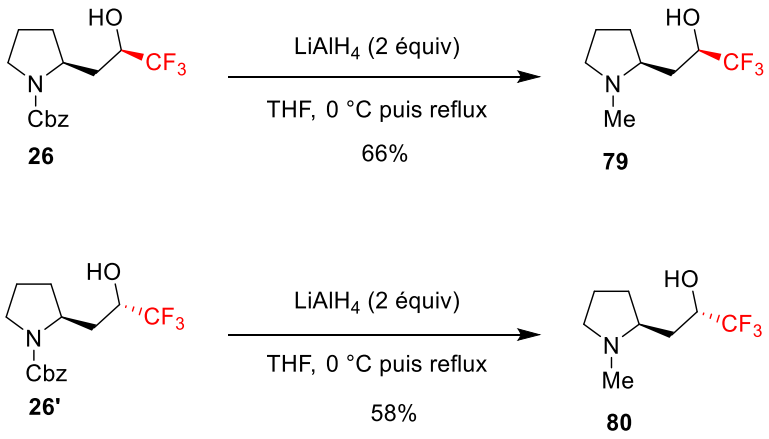


Schéma III-63

La première méthode explorée est celle représentée dans l'équation 1 du Schéma III-62 et qui consiste à utiliser l'hydrazine comme nucléophile dans l'étape d'agrandissement de cycle de la pyrrolidine. Cependant, si l'hydrazine est utilisée en tant que nucléophile lors de la réaction d'agrandissement de cycle, on peut craindre la formation d'un dimère de type **84** puisque l'hydrazine possède deux atomes d'azote nucléophiles (Schéma III-64).

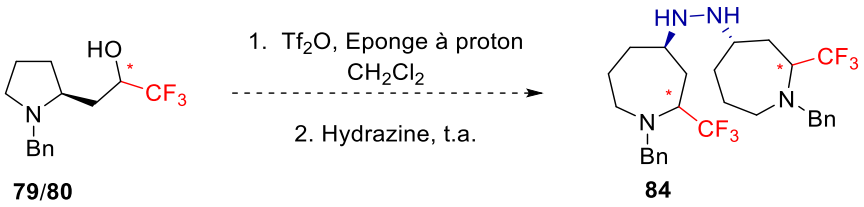


Schéma III-64

Pour éviter la formation de ce dimère, une hydrazine protégée doit donc être utilisée, et devra être ensuite déprotégée pour pouvoir former la phtalizinone et accéder à l'azélastine trilfuorométhylé **90**. Ayant déjà montré qu'une hydrazine protégée était un bon nucléophile pour réaliser la réaction d'agrandissement de cycle (*cf* synthèse de l'azépane **21o**, Schéma III-28), l'hydrazine protégée par un carbamate de benzyle a alors été utilisée comme nucléophile. Lorsque le composé **79** a été traité dans les conditions d'agrandissement de cycle, en présence du carbazate de benzyle, l'azépane correspondant **85** a été isolé avec un rendement de 85%. Le carbamate doit ensuite être coupé pour accéder à l'hydrazine **81** qui devra permettre d'introduire le groupement phtalizinone (Schéma III-65).

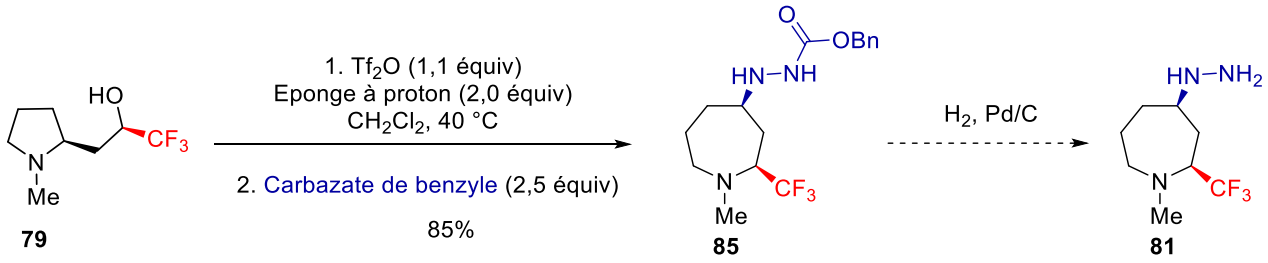
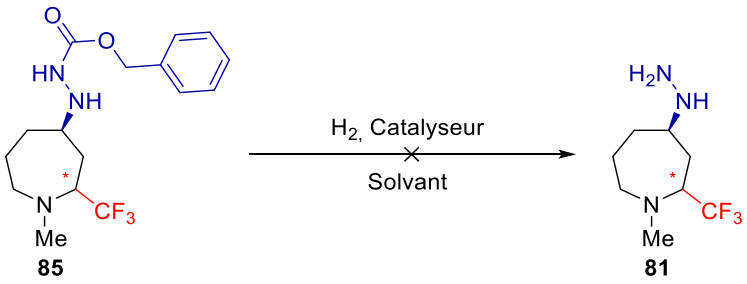


Schéma III-65

Malgré de nombreux essais d'hydrogénolyse, l'azépane **81** n'a jamais été isolé, quelles que soient les conditions testées, en présence de palladium sur charbon ou d'hydroxyde de palladium dans le méthanol ou dans l'acétate d'éthyle, et seule la dégradation du produit de départ a été observée (Tableau III-4). Bien que la coupure d'un carbamate soit rapportée dans la bibliographie, il est possible que dans notre cas le palladium soit complexé par les atomes d'azote de l'hydrazine et l'azote de l'azépane, rendant le catalyseur inactif.



Entrée	Catalyseur	Solvant	Rendement
1	Pd/C (10 mol %)	MeOH	-
2	Pd/C (10 mol %)	EtOAc	-
3	$Pd(OH)_2$ (10 mol %)	MeOH	-
4	$Pd(OH)_2$ (10 mol %)	EtOAc	-

Tableau III-4

Suite à ces résultats, l'hydrazine protégée par un carbamate de *tert*-butyle a été utilisée comme nucléophile, la coupure du carbamate devant pouvoir être réalisée facilement en milieu acide. En partant de **79**, l'azépane **86** a pu être obtenu avec un rendement de 84% en utilisant le carbazate de *tert*-butyle. Malheureusement, le traitement du carbamate en milieu acide, que ce soit en présence de TFA ou d'HCl n'a pas permis d'accéder à l'azépane **81** (Schéma III-66). Dans les deux cas une dégradation de **86** a été observée.

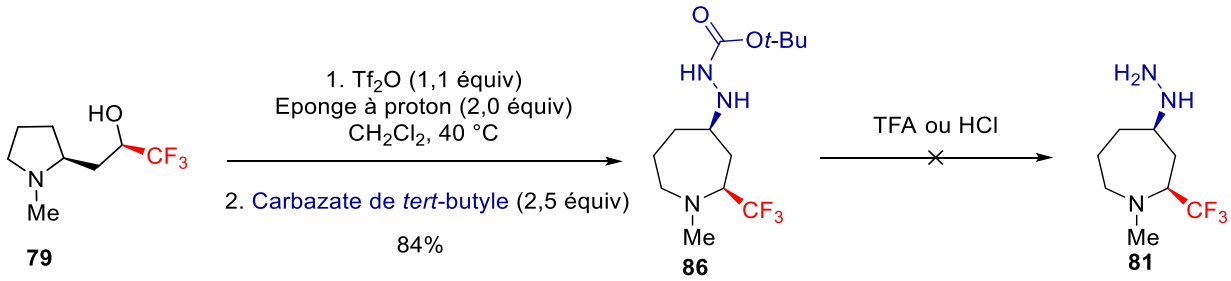


Schéma III-66

La déprotection de l'hydrazine posant un problème, la deuxième voie de synthèse de **90** a donc été explorée (Schéma III-62, eq. 2). Pour ce faire, la synthèse de la phtalizinone **83** doit être effectuée pour pouvoir l'utiliser en tant que nucléophile dans la réaction d'agrandissement de cycle des pyrrolidines **79**/**80**. La synthèse de **83** a été réalisée à partir de l'anhydride **87**. Après traitement de **87** par l'acide

carboxylique **88** au reflux du toluène, la lactone **89** a été mise en réaction avec un excès d'hydrazine, et la phtalizinone **83** a été obtenue avec un rendement global de 70% (Schéma III-67).[67]

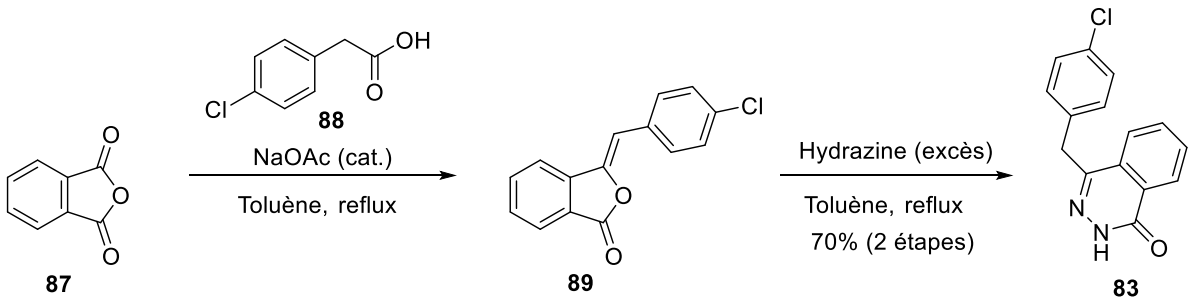


Schéma III-67

Ayant synthétisé le composé **83**, celui-ci a été mis en réaction avec **80**. Après traitement de **80** par l'anhydride triflique (1,1 équiv) en présence de l'éponge à proton **E** (2,5 équiv) au reflux du dichlorométhane, l'azétidinium bicyclique **82** formé intermédiairement a été mis en réaction avec l'amidure **83'** généré à partir de la phtalizinone **83** à l'aide de NaH dans le DMF. Après 5 min à température ambiante, l'analogue trifluorométhylé de l'azélastine **90** a été isolé avec un rendement de 70% (Schéma III-68). Il est important de noter que le solvant utilisé pour former l'amidure **83'**, le DMF, est primordial. En effet, lorsque l'amidure est formé dans le THF aucun produit n'a été obtenu.

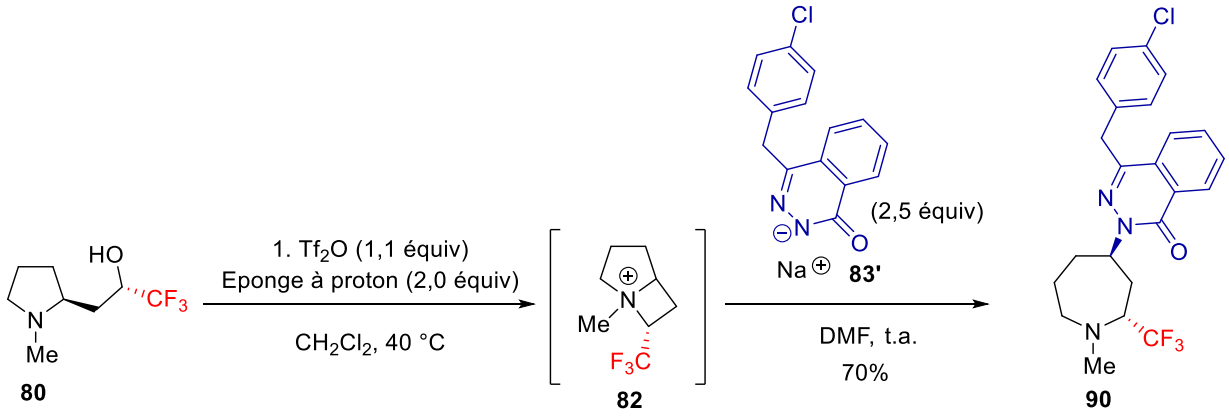


Schéma III-68

Ainsi, nous avons développé une méthode d'agrandissement de cycle permettant d'accéder à une large gamme d'α-fluoroalkyl-azépanes énantio-enrichis et diversement substitués en C4. Cette méthode s'effectue *via* l'ouverture régiosélective d'un azétidinium bicyclique, grâce à la présence d'un

[67] Derita, M.; Del Olmo, E.; Barboza, B.; Garcia-Cadenas, A. E.; Lopez-Perez, J. L.; Andujar, S.; Enriz, D.; Zacchino, S.; Feliciano, A. S. *Molecules*, **2013**, *18*, 3479–3501

groupement fluoré bloquant l'attaque du nucléophile sur l'une des positions réactives de l'azétidinium. De plus, cette méthode a permis la synthèse d'un analogue trifluorométhylé de l'azélastine.

III.7. Synthèse d'azocanes par agrandissement de cycle

Le passage d'un cycle à 5 chaînons à un cycle à 7 étant possible *via* un azétidinium bicyclique intermédiaire, le passage d'un cycle à 6 chaînons à un cycle à 8 chaînons devrait pouvoir également être possible *via* un azétidinium bicyclique intermédiaire, ce qui permettrait d'accéder à des azocanes difficilement accessibles par cyclisation. Nous avons donc envisagé d'accéder à des azocanes de type **U** à partir de pipéridines par ouverture régiosélective d'un azétidinium bicyclique **91** généré à partir des pipéridines **100**/**101** (Schéma III-69).

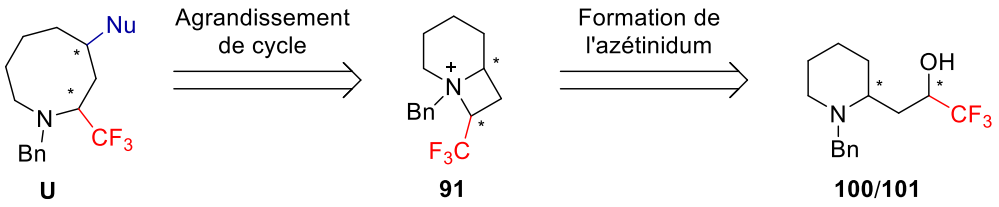


Schéma III-69

III.7.1 Synthèse d'azocanes énantio-enrichis

Afin de vérifier cette hypothèse, la synthèse des pipéridines **100**/**101** optiquement actives doit être réalisée pour accéder à des azocanes énantio-enrichis **U**. Plusieurs voies ont été envisagées pour accéder à ces pipéridines **100**/**101** énantio-enrichies. La synthèse de la pipéridine **97** énantio-enrichie a été réalisée à partir de la *δ*-valérolactone, selon une séquence réactionnelle mise au point par Davies *et al.*[68]. La *δ*-valérolactone a été transformée en ester α,β-insaturé **93**, en réduisant la lactone par le DIBAL-H, et le lactol intermédiairement formé a été traité par l'anion du phosphonate **92** généré à l'aide du *n*BuLi. L'addition de l'amidure optiquement actif **94** a permis d'accéder à l'amino ester **95** sous la forme d'un seul diastéréoisomère (87%). Ce composé a été transformé en pipéridino-ester **97** en 2 étapes. La première étape consiste à transformer la fonction hydroxyle de **95** en iodure **96** selon la méthode de Appel (PPh_3, I_2, Imidazole) et la deuxième étape est une cyclisation de l'iodo-amino ester **96** en pipéridino-ester **97** par chauffage dans l'acétonitrile à 80 °C. Le pipéridino-ester **97** a été obtenu en 4 étapes à partir de la *δ*-valérolactone avec un rendement de global de 51% et un excès énantiomérique de 99%. On notera que les deux dernières étapes peuvent être effectuées de

[68] Davies, G. S.; Fletcher, M. A.; Hughes, G. D; Lee, A. J.; Price, D. P.; Roberts, M. P.; Russel, J. A.; Simth, D. A.; Thomson, E. J.; Williams, M.H. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1103–1109.

manière monotope, cependant le rendement en pipéridine **97** est faible (environs 20%) (Schéma III-70).

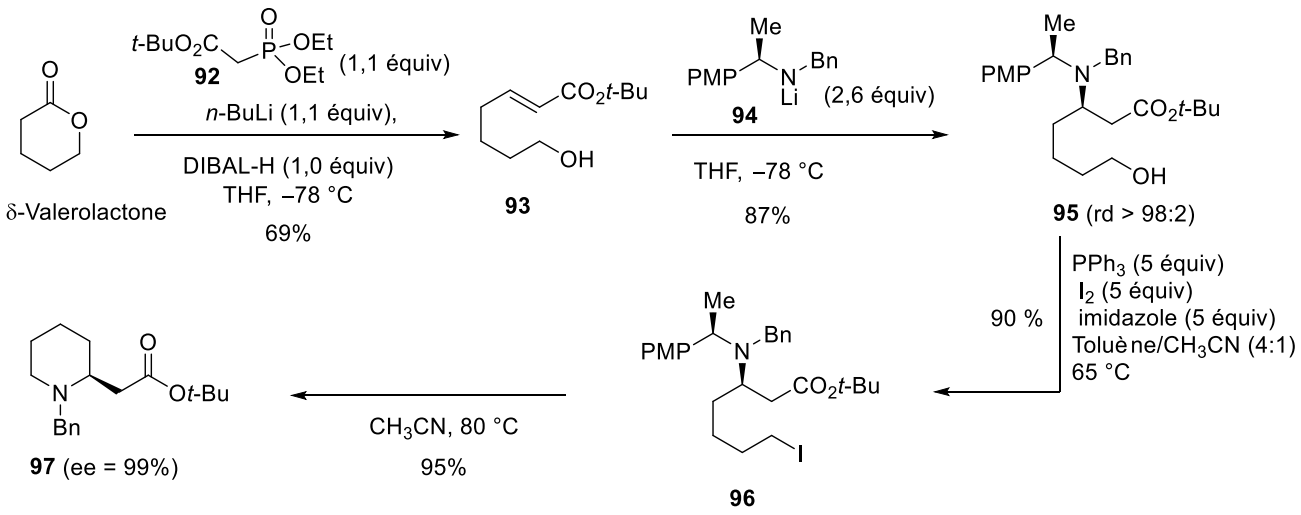


Schéma III-70

Pour obtenir les trifluorométhyl-pipéridines **100**/**101**, le pipéridino-ester **97** a été traité par du $TMSCF_3$ en présence de TBAF. Malheureusement aucune trace du produit **98** désiré n'a été observée. De même, l'utilisation de $TMSCF_3$ en présence de CsF n'a pas permis d'accéder à la pipéridino-cétone **98** (Schéma III-71). Dans les deux cas, le produit de départ a été récupéré. La non formation de **98** peut être due à la gêne stérique induite par la présence de l'ester de *tert*-butyle qui empêche l'addition du groupement CF_3 sur l'ester.

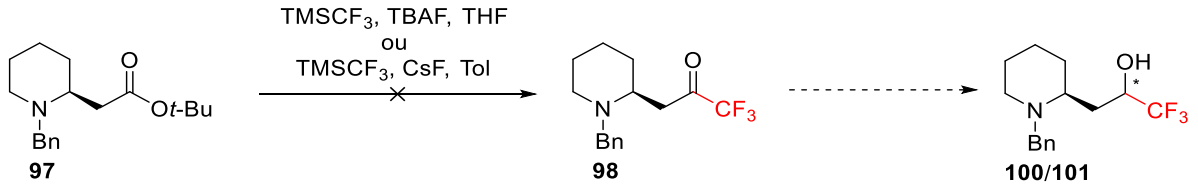


Schéma III-71

Suite à cet échec, le pipéridino-ester **97** a été transformé en aldéhyde **99**, grâce à une réduction effectuée à l'aide du DIBAL-H, suivie d'une oxydation de Swern [$(COCl)_2$, DMSO, Et_3N, CH_2Cl_2, −78 °C]. Après traitement de **99** par $TMSCF_3$, les diastéréoisomères **100** et **101** ont été obtenus avec des rendements difficilement reproductibles de l'ordre de 30%. De plus, nous n'avons pas été en mesure de séparer les trifluorométhyle-pipéridines diastéréoisomères **100** et **101** par chromatographie sur colonne de gel de silice (Schéma III-72).

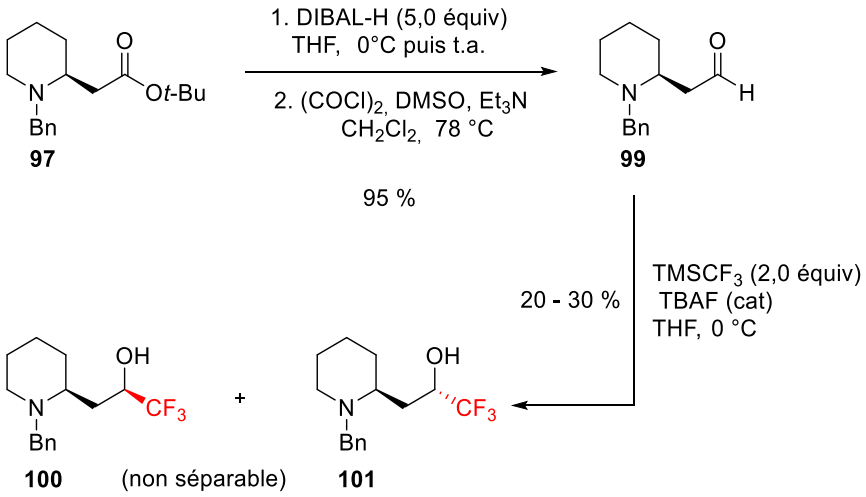


Schéma III-72

Une troisième voie de synthèse des composés **100** et **101** optiquement actifs a été entreprise à partir de l'acide pipécolique en essayant d'accéder au pipéridino-ester **104** en utilisant un réarrangement de Wolff appliqué à la diazo-cétone **103** (Schéma III-73). Cependant, le traitement de l'acide pipécolique protégé **102** par le chlorure d'oxalyle, en présence d'une quantité catalytique de DMF, suivie de l'addition du triméthylsilyle diazométhane n'a pas fourni la diazocétone **103** escomptée. Seule la dégradation du composé **102** a été observée.

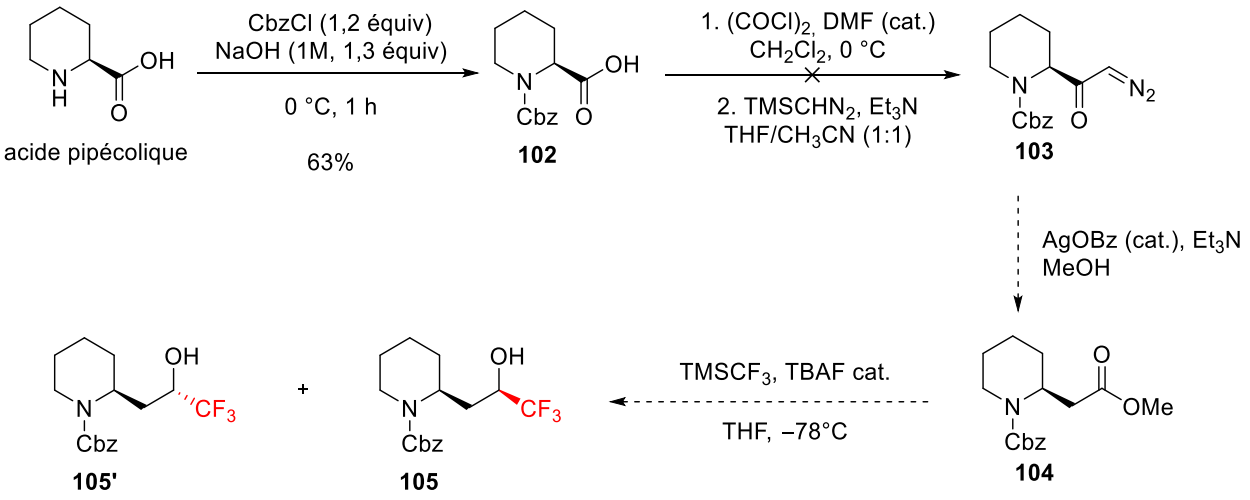


Schéma III-73

En revanche, la diazocétone **103** a pu être isolée avec un rendement de 30%, lorsque **102** a été traité par le chloroformiate d'éthyle (1,1 équiv) en présence de triéthylamine (1,1 équiv) dans le THF à 0 °C et que l'anhydride mixte **106** obtenu a été traité par du triméthylsilyle diazométhane (Schéma III-74).

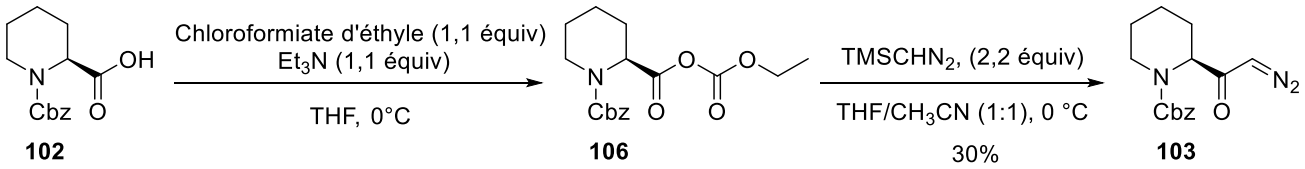


Schéma III-74

Le faible rendement obtenu lors de l'ajout du triméthylsilyle diazométhane peut être en partie expliqué par la formation de sous-produits et en particulier la formation de l'ester méthylique **107** qui a été isolé avec un rendement de 35%.

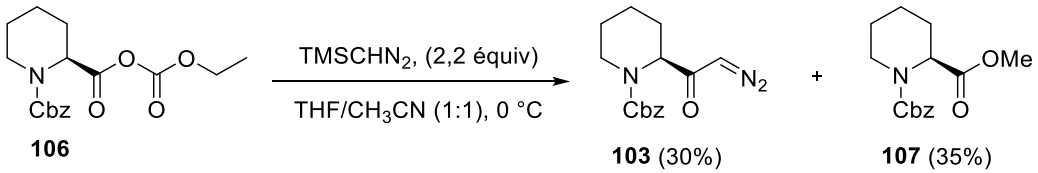


Schéma III-75

L'ester méthylique **107** provient probablement de l'attaque du triméthylsilyle diazométhane sur le carbonyle de l'anhydride **106**, formant le carboxylate **108** qui peut alors réagir avec un autre équivalent de triméthylsilyle diazométhane pour former le sous-produit **107**.

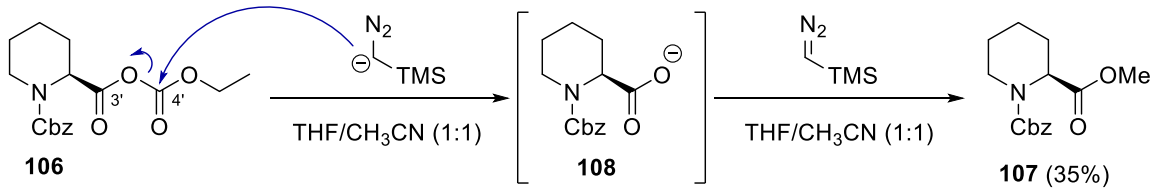
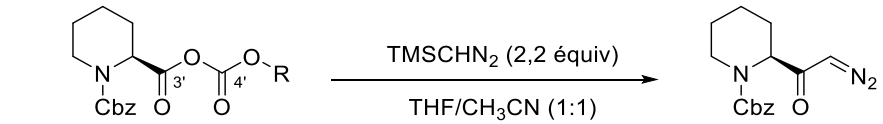


Schéma III-76

Afin de minimiser la formation de ce sous-produit **107** l'utilisation d'un anhydride mixte encombré stériquement a été envisagé afin d'orienter l'attaque du triméthylsilyle diazométhane sur le carbone C3' de **106**. C'est ainsi que l'utilisation du chloroformiate d'*iso*butyle, ou du réactif de Yamaguchi (chloroformiate de 2,4,6-trichlorophényle) a en effet conduit à une disparition presque complète de l'ester de méthyle **107**. Cependant, lorsque **109** et **110** sont traités par le $TMSCH_2N_2$ un autre sous-produit est formé et il n'a pas pu être formellement identifié. Le rendement en diazocétone **103** à partir de **109** ou de **110** est similaire à celui obtenu avec le composé **106** (environs 30%).



Bien que le rendement en diazocétone n'ait pas pu être optimisé, nous avons essayé d'obtenir les pipéridines **112** et **112'**. L'action du benzoate d'argent sur la diazocétone **103** en solution dans le méthanol a permis d'accéder à l'ester **104** avec un rendement de 70%. Cependant, lorsque l'ester **104** a été traité dans les conditions de trifluorométhylation précédemment utilisées ($TMSCF_3$, TBAF, THF), le produit de départ a été récupéré, la trifluorométhyl-cétone intermédiaire **111** n'a pas été obtenue (Schéma III-77).

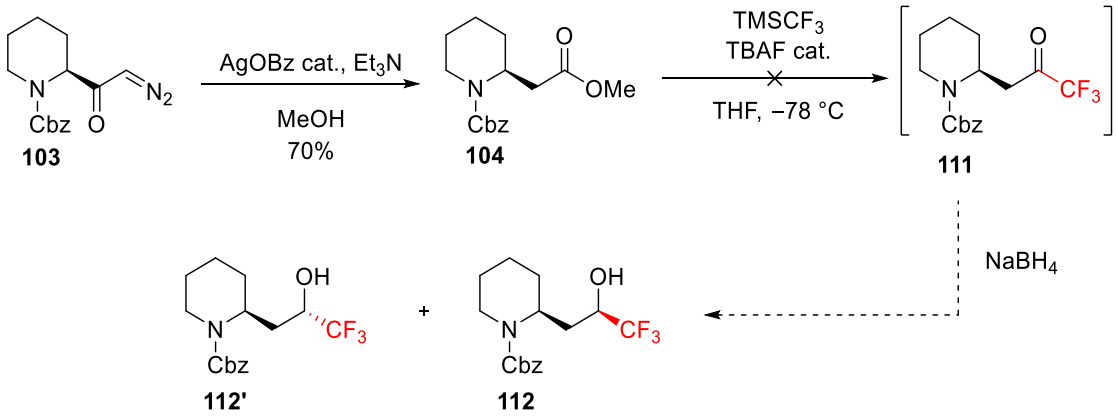


Schéma III-77

Malheureusement, bien que trois voies de synthèse différentes aient été mises en œuvre pour accéder aux trifluorométhyl-pipéridines énantio-enrichies **100**/**101**, pour pouvoir tester la réaction d'agrandissement de cycle, ces dernières n'ont pas pu être obtenues. Cependant d'autres voies ont été envisagées et sont actuellement en cours d'étude au laboratoire.

III.7.2 Synthèse d'azocanes racémique

Suite aux difficultés rencontrées pour d'accéder aux pipéridines énantio-enrichies **100** et **101**, la synthèse des pipéridines (±)-**100**/(±)-**101** racémiques à partir de l'hydroxy-pipéridine (±)-**113** commerciale a été réalisée. C'est ainsi qu'après le traitement de la pipéridine (±)-**113** par le dicarbonate de di-*tert*butyle (Boc_2O) dans l'acétate d'éthyle, la *N*-Boc pipéridine (±)-**114** a été obtenue et engagée dans une réaction d'oxydation en utilisant le réactif de Dess-Martin (1,1 équiv). L'aldéhyde (±)-**115** obtenu avec un rendement de 92%, a été transformé en dérivés trifluorométhylés (±)-**116** (52%) et (±)-**116'** (26%) par addition de $TMSCF_3$, catalysé par le TBAF (Schéma III-78).

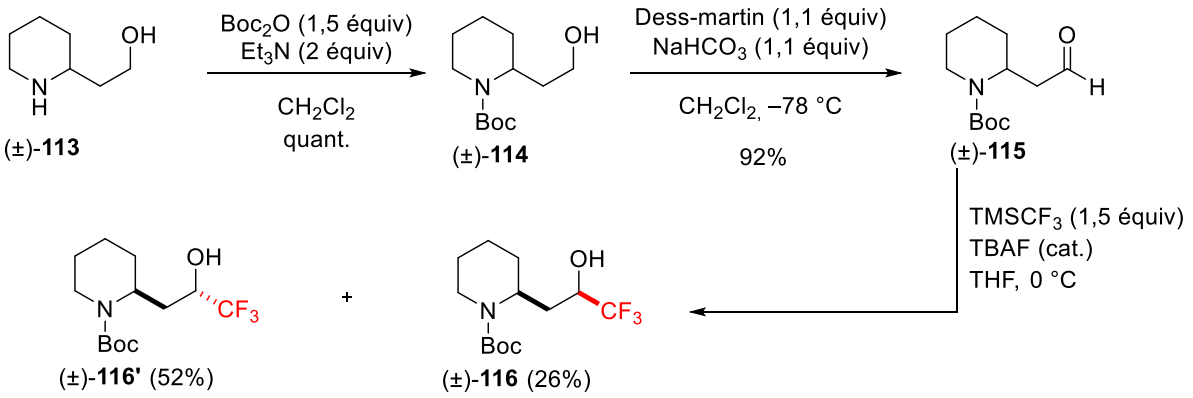


Schéma III-78

A ce stade les configurations relatives des centres stéréogènes C2 et C4' n'ont pas été formellement déterminées, mais elles ont été attribuées puisque, dans l'ensemble de notre étude, le composé minoritaire lors de la trifluorométhylation s'est toujours avéré être le composé *syn* et le produit majoritaire être le composé *anti*. De plus, l'étude de tous les spectres RMN ^{1}H des composés *syn* et *anti* montre une similarité, alors que les composés *anti* forment des rotamères, les composé *syn* semble quant à eux, présenter une conformation bloquée ce qui donne un spectre RMN ^{1}H mieux résolu.[69]

Pour obtenir l'azétidinium bicyclique intermédiaire, l'azote de la pipéridine doit être nucléophile et la coupure du groupement carbamate de (±)-**116** et (±)-**116'** a été réalisée par action de l'acide trifluoroacétique (CH_2Cl_2, t.a.). Les pipéridines déprotégées intermédiaires obtenues ont ensuite été benzylées (BnBr, K_2CO_3, EtOH) pour conduire aux pipéridines *N*-benzylées (±)-**100** et (±)-**101** avec des rendements de 72% et 84% respectivement (Schéma III-79).

[69] Cf partie expérientale

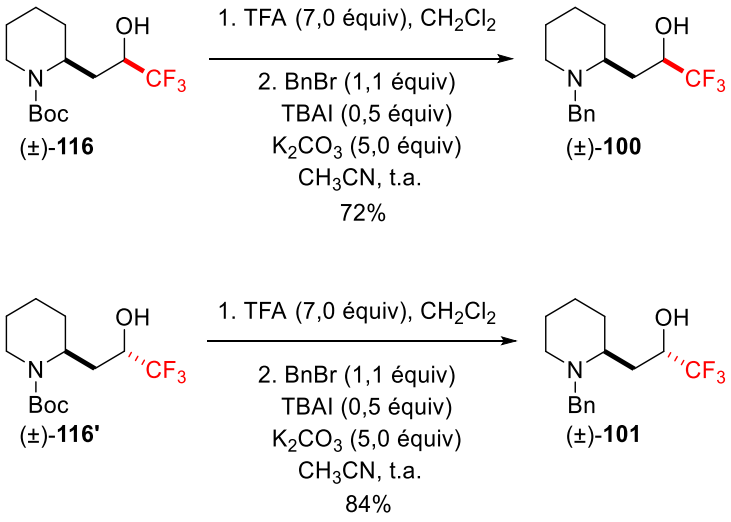


Schéma III-79

Un premier test d'agrandissement de cycle a ensuite été effectué sur la pipéridine (±)-**100**. Lorsque cette dernière a été traitée par l'anhydride triflique en présence de l'éponge à proton au reflux du dichlorométhane pendant 5 h, le bicyclo-azétidinium (±)-**117** a été formé et lorsque la diallylamine a été ajoutée au milieu réactionnel à température ambiante, l'azocane (±)-**118a** a été obtenu exclusivement avec un rendement de 63% (Schéma III-80). L'unique régio- et diastéréoisomère obtenu montre que la présence du CF_3 dirige l'attaque du nucléophile sur l'azétidinium bicyclique intermédiaire (±)-**117** en C2.

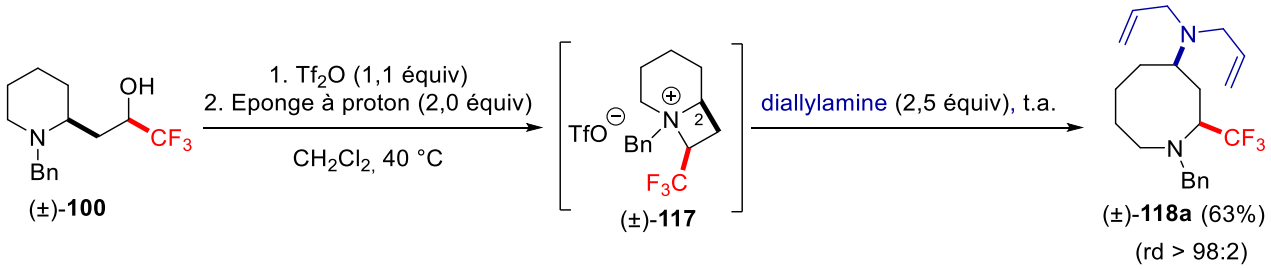


Schéma III-80

Différents nucléophiles ont ensuite été testés pour obtenir des azocanes diversement substitués en C4. Après transformation de la pipéridine (±)-**100** en azétidinium (±)-**117** (éponge à proton, Tf_2O, CH_2Cl_2, 40 °C), l'acétate d'ammonium a été ajouté au milieu réactionnel et, après 1 h à température ambiante., l'azocane (±)-**118b** a été isolé avec un rendement de 58%. En revanche, l'azocane (±)-**118c**, substitué en C4 par un groupement cyano, n'a pas été obtenu lorsque l'azétidinium a été traité par le cyanure de *n*-tétrabutylammonium (Schéma III-81).

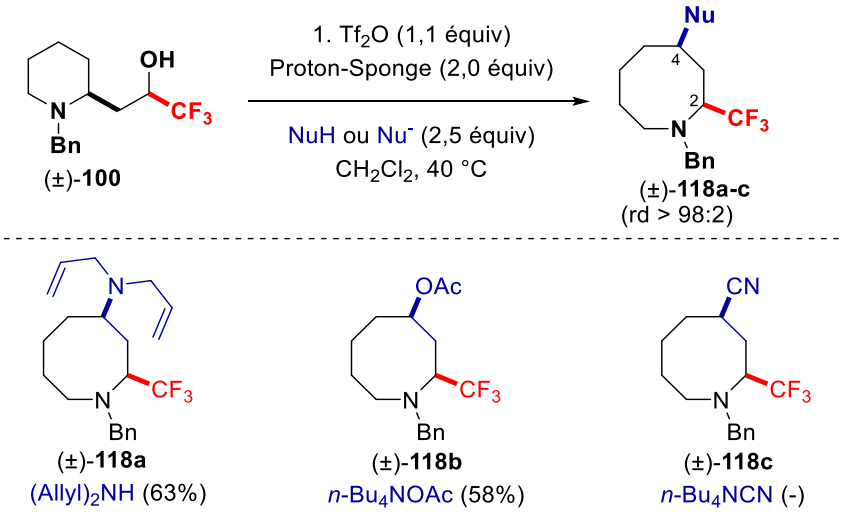


Schéma III-81

Ces résultats prometteurs montrent qu'il est possible d'effectuer l'agrandissement de cycle de trifluorométhyl-pipéridines en azocanes substitués en C4, *via* l'ouverture régio- et stéréosélective d'un azétidinium bicyclique intermédiaire par un nucléophile. La régiosélectivité de l'attaque du nucléophile est rendue possible par la présence du trifluorométhyle. Dans nos conditions, les rendements en azocanes sont bien supérieurs à ceux obtenus par Kurihara *et al*. lors de leur étude publiée en 1990[51] puisque ils avaient obtenu les azocanes avec des rendements de 3% et 15%, la pipéridine étant le régioisomère formé majoritairement dans leur cas.

III.8. Conclusion

La réaction d'agrandissement de cycle de pyrrolidines trifluorométhylées, *via* un azétidinium bicyclique intermédiaire, a permis d'accéder à une large gamme d'azépanes α-fluoroalkylés énantio-enrichis substitués en C4.[70] Afin de montrer le potentiel synthétique de cette réaction, nous avons pu effectuer la synthèse de l'analogue α-trifluorométhylé et énantio-enrichi de l'azélastine, un principe actif présent dans différents médicaments anti-histamiques. (Schéma III-82).[70]

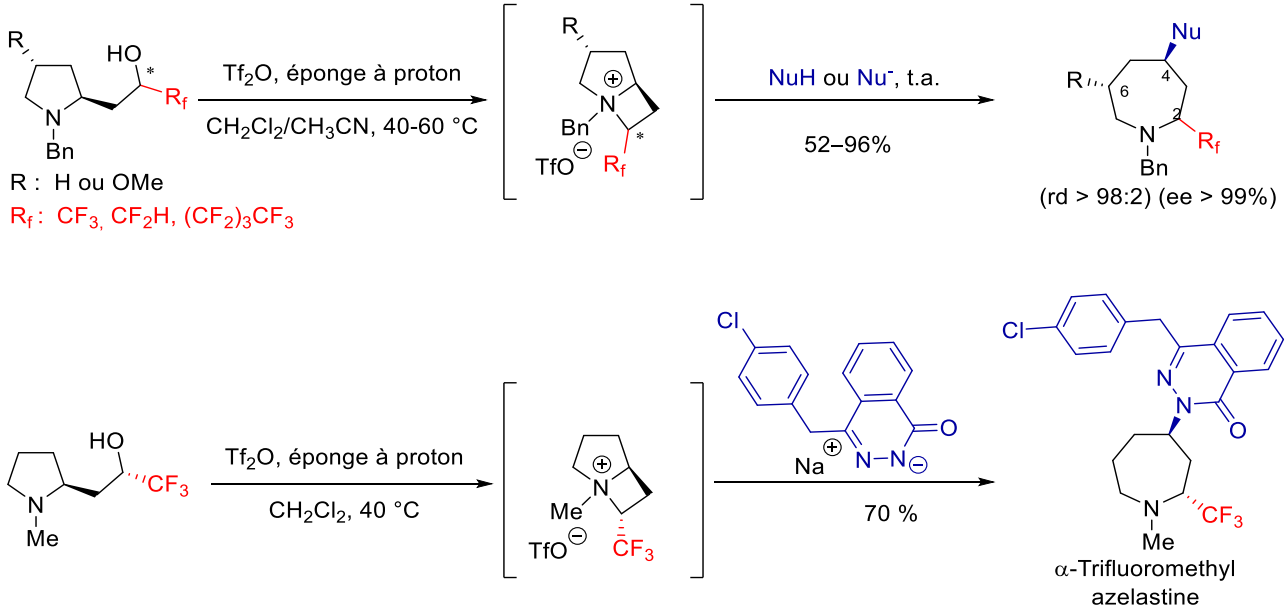


Schéma III-82

Cette réaction d'agrandissement de cycle a également été appliquée à la synthèse d'azocanes α-trifluorométhylés à partir de pipéridines trifluorométhylées *via* l'ouverture régiosélective d'un azétidinium bicyclique intermédiaire (Schéma III-83).

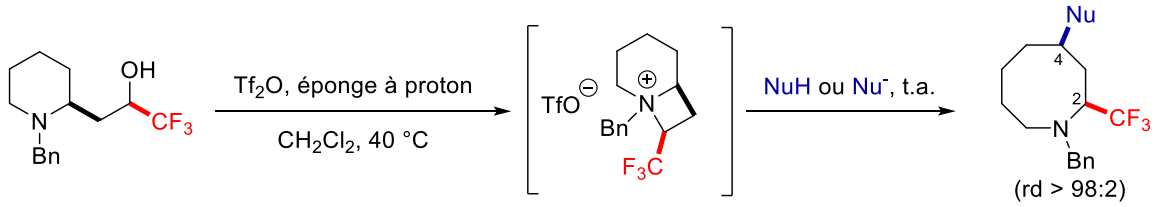


Schéma III-83

[70] a) Masson, G.; Rioton, S.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Org. Lett.*, **2018**, 20, 5019–5022; b) Masson, G.; Rioton, S.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem*, **2019**, 5497–5507

III.9. Perspectives

D'un point de vue synthétique, il serait intéressant de synthétiser des composés fluorométhylés de type **118** et **118'** afin d'étudier la régiosélectivité de l'ouverture de l'azétidinium bicyclique intermédiaire par des nucléophiles. Suite à un article publié par le groupe de Luisi,[71] la transformation du pyrrolidino-ester **11** en pyrrolidines fluorométhylées **118** et **118'** devrait être possible grâce à l'utilisation de l'iodofluorométhane (Schéma III-84).

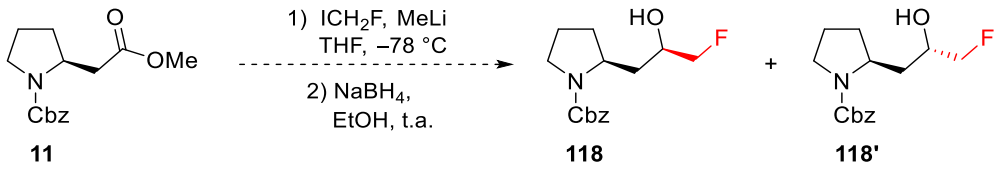


Schéma III-84

Il serait également intéressant de comparer la régiosélectivité de l'ouverture de l'azétidinium bicyclique substitué par un groupement alkyle (*e.g.* méthyle, isopropyle) comparée aux groupements fluoroalkyles.

En ce qui concerne les azocanes, une voie de synthèse permettant d'accéder aux pipéridines énantio-enrichis doit être trouvée. Un des moyens envisagés est d'effectuer le dédoublement de la pipéridine alcool **113** à l'aide de l'acide camphor-sulfonique (CSA), ce qui devrait nous permettre d'isoler un énantiomère par cristallisation. Un dédoublement enzymatique de **113** devrait également permettre de réaliser un dédoublement et d'accéder aux deux énantiomères (Schéma III-85).

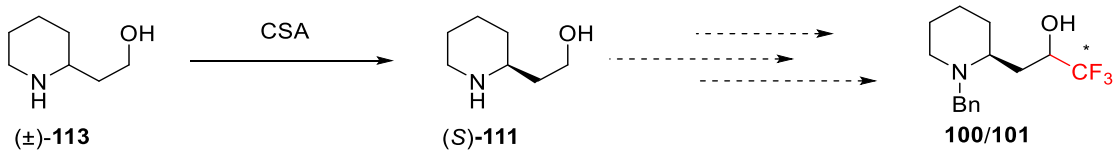


Schéma III-85

Ayant synthétisé une librairie d'azépanes et d'azocanes, il serait intéressant d'en effectuer les tests biologiques. En particulier il serait pertinent de comparer l'activité biologique de l'analogue α-trifluorométhylé de l'azélastine avec l'azélastine elle-même.

[71] Parisi, G. ; Colella, M. ; Monticelli, S. ; Romanazzi, G. ; Holzer, W. ; Langer, T. ; Degennaro, L. ; Pace, V. ; Luisi, R. *J. Am. Chem. Soc*. **2017**, *139*, 13648–13651

Partie expérimentale

General information

All reactions were run under an argon atmosphere in oven-dried glassware unless otherwise specified. All commercially available compounds were purchased from Merck and used as received.

Anhydrous solvents, such as tetrahydrofuran (THF) and diethyl ether (Et_2O) were distilled from sodium/benzophenone. Dichloromethane (CH_2Cl_2) was distilled from calcium hydride. The other anhydrous solvents, CH_3CN and DMF, were purchased from Merck and used as received.

Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed over silica gel plates (Merck 60F254) visualized either with a UV lamp (254 nm) or by using a solution of phosphomolybdic acid in ethanol followed by heating. Flash chromatography was performed over silica gel (230-400 mesh).

Infrared spectra (IR) were recorded on a Bruker TENSOR™ 27 (IR-FT) with attenuated total reflectance (ATR) and wavenumbers are indicated in cm^{-1}.

^1H NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE 400 at 400 MHz in $CDCl_3$ (unless otherwise specified) and the observed signals are reported as follows: chemical shift in parts per million from tetramethylsilane with TMS as an internal indicator (TMS δ 0 ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet or overlap of non-equivalent resonances), integration.

^{13}C NMR spectra were recorded at 100 MHz in $CDCl_3$ (unless otherwise specified) and the observed signals were reported as follows: chemical shift in parts per million from tetramethylsilane with the solvent as an internal indicator ($CDCl_3$ δ 77.16 ppm).

^{19}F NMR were recorded at 380 MHz in $CDCl_3$. Coupling constants (*J*) are reported in Hertz (Hz). All NMR spectra were obtained at rt unless otherwise specified.

High-resolution mass spectra (HRMS) were performed by "Groupe de Spectrométrie de masse de Sorbonne Université campus Pierre et Marie Curie (Paris)".

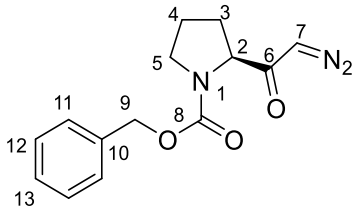
Optical rotations were determined using a Anton Paar MCP 100 polarimeter. The enantiomeric excesses were determined by supercritical fluid chromatography (SFC) analysis on a chiral stationary phase using a Minigram Berger SFC-Mettler Toledo apparatus.

Melting points were determined on a Büchi Melting point M-560 apparatus with open capillaries

The numbering of atoms used for signals was given arbitrarily.

Synthesis of trifluoromethyl pyrrolidines by Arndt-Eister/Weinreb amide trifluoromethylation

(*S*)-*N*-(Benzyl)-2-(2-diazoacetyl)pyrrolidinyl-1-carboxylate (10)[72]



Chemical Formula: $C_{14}H_{15}N_3O_3$ **MW**: 273,29 g.mol^{-1}

To a solution of 1-benzyloxycarbonyl-L-proline **9**[72] (2.31 g, 9.26 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous DMF (0.8 mL) and CH_2Cl_2 (30 mL) at 0 °C, $(COCl)_2$ (1.10 mL, 12.8 mmol, 1.4 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C and then 1 h at rt, resulting in a pale-yellow solution. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was immediately dissolved in a mixture of dried THF (32 mL) and MeCN (32 mL), and cooled to 0 °C. Et_3N (2.40 mL, 18.5 mmol, 2.0 equiv) and a (trimethylsilyl)diazomethane (2M in Et_2O, 10.2 mL, 20.4 mmol, 2.2 equiv) were added, and the reaction mixture was stirred for 5 h at 0 °C. The solution was quenched with glacial AcOH (3 mL) and concentrated under reduced pressure to afford a dark brown oil. Purification was done by flash column chromatography (silica gel with PE/EtOAc = 50:50) afforded the desired product **10** (2.0 g, 80%) was obtained as a thick yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$–114 (*c* 0.21, $CHCl_3$)

IR (neat): 2955, 2103, 1697, 1642, 1410, 1353, 1114, 1028, 981, 769, 737, 697, 609 cm^{-1}

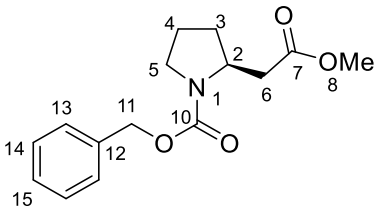
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) mixture of two rotamers: *δ* 7.46–7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 5.48 (*rotamer 2*, s, 0.5H, H_7), 5.25 (*rotamer 1*, s, 0.5H, H_7), 5.22–5.00 (m, 2H, H_9), 4.38 (*rotamer 2*, m, 0.45H, H_2), 4.29 (*rotamer 1*, m, 0.55H, H_2), 3.69–3.33 (m, 2H, H_5), 2.29–2.00 (m, 2H, H_3), 2.00–1.47 (m, 2H, H_4).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) mixture of two rotamers: *δ* 194.5 (C, C_6), 155.4 (*rotamer 2*, C, C_8), 154.7 (*rotamer 1*, C, C_8), 136.6 (*rotamer 2*, C, C_{10}), 136.5 (*rotamer 1*, C, C_{10}), 128.6 (CH, C_{Ar}), 128.2 (*rotamer 2*, CH, C_{Ar}), 128.2 (*rotamer* 1, CH, C_{Ar}), 128.1 (*rotamer 2*, CH, C_{Ar}), 128.0 (*rotamer 1*, CH, C_{Ar}), 67.4 (CH_2, C_9), 64.2 (CH, C_2), 53.5 (*rotamer 2*, CH, C_7), 52.8 (*rotamer 1*, CH, C_7), 47.5 (*rotamer 2*, CH_2, C_5), 47.1 (*rotamer 1*, CH_2, C_5), 31.3 (*rotamer 2*, CH_2, C_3), 29.7 (*rotamer 1*, CH_2, C_3), 24.5 (*rotamer 2*, CH_2, C_4), 23.7 (*rotamer 1*, CH_2, C_4).

Spectroscopic data are in agreement with the literature

[72] Bures, F.; Kulhanek, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1347–1354.

(*S*)-Methyl-2-(*N*-((benzyloxy)carbonyl)pyrrolidin-2-yl)acetate (11)[73]



Chemical Formula: $C_{15}H_{19}NO_4$ **MW**: 277,32 g.mol^{-1}

To a solution of compound **10** (2.84 g, 10.4 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous MeOH (30 mL) at rt, a solution of AgOBz (0.238 g, 1.04 mmol, 0.10 equiv) in anhydrous Et_3N (4.34 mL, 31.2 mmol, 3.0 equiv) was added dropwise. The mixture was stirred at rt for 3 h, generating N_2 gas. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_5$ (15 mL) and the mixture filtered on Celite. The solid residue was washed with EtOAc (15 mL). Brine was added to the filtrate and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure. The crude oil was purified by flash column chromatography (silica gel with PE/EtOAc = 70:30) to afford the desired product **11** (2.59g, 90%) was obtained as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –33.0 (*c* 0.54, $CHCl_3$)

IR (neat):2953, 2881, 1735, 1696, 1409, 1357, 1306, 1166, 1096, 1016, 974, 917, 769, 737, 697 cm^{-1}

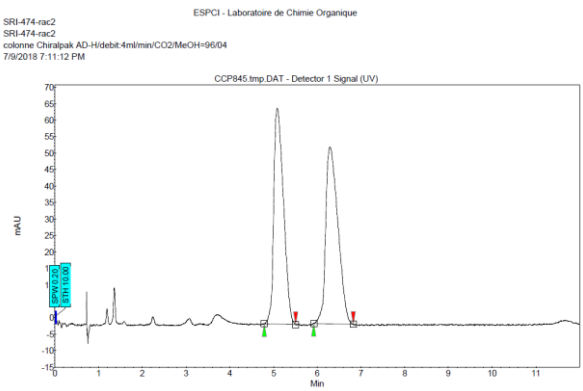
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) mixture of two rotamers: δ 7.45 – 7.23 (m, 5H, H_{Ar}), 5.17 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, H_{10}),5.10 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, H_{10}), 4.24 (m, 1H, H_2), 3.66 (*rotamer 2*, s, 1.7H, H_8), 3.63 (*rotamer 1*, s, 1.3H, H_8), 3.42 (m, 2H, H_5), 2.98 (*rotamer 2*, dd, *J* = 15.2, 2.7 Hz, 0.6H, H_6), 2.80 (*rotamer 1*, d_{app}, J = 14.9 Hz, 0.4H, H_6), 2.35 (m, 1H, H_6), 2.09 (m, 1H, H_3), 1.95–1.70 (m, 3H, $H_3 + H_4$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) mixture of two rotamers: δ 172.0 (*rotamer 2*, C, C_7), 171.8 (*rotamer 1*, C, C_7), 154.8 (C, C_9), 137.1 (*rotamer 2*, C, C_{11}), 136.9 (*rotamer 1*, C, C_{11}), 128.6 (CH, 2C, C_{12} or C_{13}), 128.0 (CH, C_{14}), 127.9 (CH, 2C, C_{12} or C_{13}), 66.9 (*rotamer 2*, CH_2, C_{10}), 66.7 (*rotamer 1*, CH_2, C_{10}), 54.7 (*rotamer 2*, CH, C_2), 54.1 (*rotamer 1*, CH, C_2), 51.7 (CH_3, C_8), 46.9 (*rotamer 2*, CH_2, C_5), 46.6 (*rotamer 1*, CH_2, C_5), 39.2 (*rotamer 2*, CH_2, C_6), 38.3 (*rotamer 1*, CH_2, C_6), 31.5 (*rotamer 2*, CH_2, C_3), 30.7 (*rotamer 1*, CH_2, C_3), 23.7 (*rotamer 2*, CH_2, C_4), 22.9 (*rotamer 1*, CH_2, C_4).

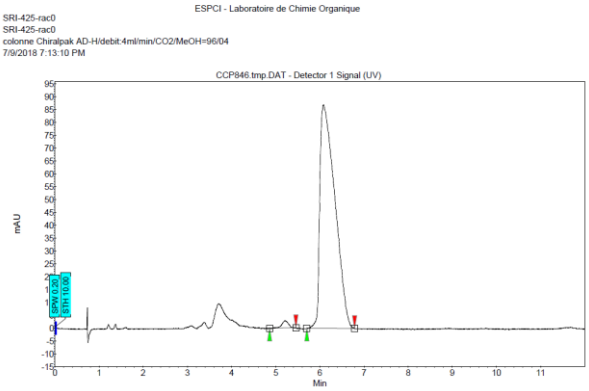
Spectroscopic data are in agreement with the literature

[73] Fournier, A. M.; Brown, R. A.; Farnaby, W.; Miyatake-Ondozabal, H.; Clayden, J. *Org. Lett.***2010**, *12*, 2222–2225.

The enantiomeric excess of **11** (ee > 99%) was determined by super-critical fluid chromatography (SFC) using a chiral stationary phase (AD-H column, P= 100 bars, flow rate = 4 mL/min, eluent = sc CO2/MeOH = 96:04, detection at 210 nm).

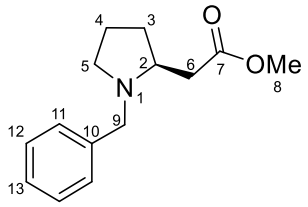


Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	5.08	65.6	16.8	49.186	0.00	0.00
2	UNKNOWN	6.29	53.7	17.4	50.814	1.24	2.56
Total			119.3	34.3	100.000		



Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	5.20	2.8	0.5	1.328	0.00	0.00
2	UNKNOWN	6.08	86.9	34.4	98.672	1.17	1.90
Total			89.6	34.8	100.000		

(*S*)-Methyl-2-(*N*-(benzyl)pyrrolidin-2-yl)acetate, (13)[74]



Chemical Formula: $C_{14}H_{19}NO_2$ **MW**: 233,31 g.mol^{-1}

Synthesis of 13 from 11

To a stirred solution of **11** (3.11 g, 11.2 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (50 mL) was added Pd/C (10% wt, 1.19 g, 1.12 mmol, 0.10 equiv) and the reaction flask was then purged with H_2 (x3). The reaction mixture was stirred at rt for 1 h under H_2 (1 atm). The catalyst was removed by filtration through Celite, and the solvent was evaporated under reduced pressure.

To the oily residue was added CH_2Cl_2 (100 mL) followed by the addition of Et_3N (4.7 mL, 33.8 mmol, 3.0 equiv) and BnBr (3.35 mL, 28.0 mmol, 2.5 equiv), the resulting solution was stirred for 2 h at reflux. After dilution with CH_2Cl_2, followed by the addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, the resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (x2). The combined organic layers were dried with

[74] (a) Govindachari, T. R.; Rajagopalan, T. G.; Viswanathan, N.*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Org. and Bio-Org. Chem.***1974**, 1161–1165. (b) Gray, D.; Concellón, C.; Gallagher, T. *J. Org. Chem.***2004**, *69*, 4849–4851.

anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 80:20 to 50:50) to afford product **13** (2.26 g, 86%).

Kowalski homologation

A solution of LiTMP was prepared as follows: A solution of *n*-BuLi (2.5 M, 6.28 mL, 15.7 mmol, 3.4 equiv) was added to a stirred, cold (0 °C) solution of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (2.36 g, 2.84 mL, 16.7 mmol, 3.6 equiv) in THF (21.7 mL) (0.233 M). In a separate flask, a stirred mixture of methyl (2S)-1-benzylpyrrolidine-2-carboxylate **18** (1 eq., 1 g, 4.56 mmol) and CH_2Br_2 (2.73 g, 1.1 mL, 15.7 mmol, 3.4 equiv) in THF (0.233 M) was cooled to −78 °C. After 20 min, the LiTMP was cooled to −78 °C (10 min) and added to the CH_2Br_2 mixture dropwise *via* a double-ended needle, and after 15 min, a −78 °C solution of LiHMDS (1 M, 15.7 mL, 15.7 mmol, 3.4 equiv) in THF was added dropwise via a double-ended needle. Following the addition, the mixture was allowed to warm to −20 °C (15 min) and was then recooled to −78 °C (15 min), and a solution of *s*-BuLi (1.3 M, 18.2 mL, 23.7 mmol, 5.2 equiv) in cyclohexane was added dropwise. The mixture was then warmed to -20 °C, and a solution of *n*-BuLi (2.5 M, 5.65 mL, 14.1 mmol, 3.1 equiv) in hexanes was added.

The mixture was warmed to rt, stirred for 1 h, and then quenched over a 15 min period into a stirred solution of acidic methanol 60 mL (0.11 M) at 0 °C (Acidic methanol was prepared by slow addition of acyle chloride to ice-cooled (0 °C) methanol (1:5 ratio/vol) under air). The mixture was stirred overnight for 14 h and diluted with ether and washed with $NaHCO_3$ (sat.). The aqueous phase was reextracted with ether (twice), and the combined extracts were washed with brine, dried (Mg_2SO_4), and concentrated in vacuo, and purification by flash chromatography (EtOAc) gave compound **13** (543 mg, 51%) as a colorless oil.

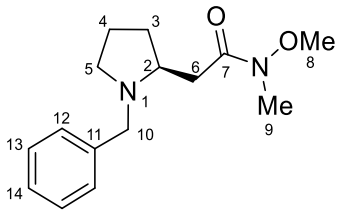
$[\alpha]_D^{20}$ −74 (*c* 0.40, $CHCl_3$)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.47–7.12 (m, 5H, H_{Ar}), 3.97 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H_9), 3.67 (s, 3H, H_8), 3.28 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H_9), 2.88 (m, 2H, H_2 et H_5), 2.67 (dd, *J* = 14.9, 4.3 Hz, 1H, H_6), 2.36 (dd, *J* = 14.9, 8.7 Hz, 1H, H_6), 2.18 (m, 1H, H_5), 2.06 (m, 1H, H_3), 1.83–1.54 (m, 3H, H_3 et H_4).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 172.9 (C, C_7), 128.9 (CH, 2C, C_{11} or C_{12}), 128.3 (CH, 2C, C_{11} or C_{12}), 127.0 (CH, C_{13}), 60.9 (CH, C_2), 58.8 (CH_2, C_9), 54.1 (CH_2, C_5), 51.6 (CH_3, C_8), 39.7 (CH_2, C_6), 31.0 (CH_2, C_3), 22.3 (CH_2, C_4).

Spectroscopic data are in agreement with the literature

(*S*)-2-(*N*-(Benzyl)pyrrolidin-2-yl)-*N*-(methoxy)-*N*-(methyl)acetamide (15)



Chemical Formula: $C_{15}H_{22}N_2O_2$ **MW**: 262,35 g.mol^{-1}

To a stirred solution of *N*,*O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (1.21 g, 12.4 mmol, 2.0 equiv) in dried CH_2Cl_2 (60 mL) at 0°C a solution of $AlMe_3$ (2M, 6.2 mL, 12.4 mmol, 2.0 equiv) was slowly added. The mixture was stirred at rt, after 2 h a solution of **13** (1.45 g, 6.22 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (15 mL) was added. The resulting solution was stirred at rt for 1 h. The mixture was carefully quenched at 0 °C with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted with CH_2Cl_2. The organic extract was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude Weinreb amide was purified by flash column chromatography (EtOAc/MeOH = 85:15) and **15** was obtained (1.23 g, 76%).

$[\alpha]_D^{20}$ −60 (*c* 0.28, $CHCl_3$)

IR (neat): 2938, 2790, 1658, 1453, 1413, 1383, 1176, 1117, 1073, 1000, 936, 737, 699 cm^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40–7.19 (m, 5H, H_{Ar}), 3.98 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H_{10}), 3.66 (s, 3H, H_8), 3.32 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H_{10}), 3.17 (s, 3H, H_9), 2.98 (m, 1H, H_2), 2.92 (t_{app}, *J* = 9.3 Hz, 1H, H_5), 2.80 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, H_6), 2.49 (dd, *J* = 15.0, 9.1 Hz, 1H, H_6), 2.21 (q_{app}, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_5), 2.12 (m, 1H, H_3), 1.84–1.64 (m, 2H, H_4), 1.57 (m, 1H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 173.4 (C, C_7), 139.6 (C, C_{11}), 129.1 (CH, 2C, C_{12} or C_{13}), 128.3 (CH, 2C, C_{12} or C_{13}), 127.0 (CH, C_{14}), 61.4 (CH_3, C_8), 60.9 (CH, C_2), 59.0 (CH_2, C_{10}), 54.2 (CH_2, C_5), 37.6 (CH_2, C_6), 32.2 (CH_3, C_9), 31.4 (CH_2, C_3), 22.4 (CH_2, C_4).

HRMS: calcd for $C_{15}H_{23}N_2O_2$ ($M+H^+$): 263.1754; Found: 263.1753

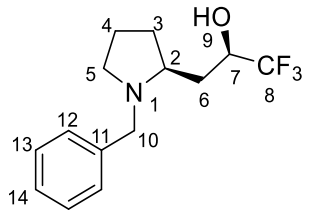
(*R*)-3-((*S*)-1-benzylpyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (16) and (*S*)-3-((*S*)-1-benzylpyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (17)

Synthesis of 16/17 from 15

CsF (100 mg, 0.66 mmol 0.2 equiv) was put in a dried flask and heat under vacuum in order to remove water. Then a solution of **15** (0.874 g, 3.33 mmol, 1.0 equiv) in dried toluene (13.4 mL) was added under Ar atmosphere. The reaction mixture was cooled at 0 °C, and $TMSCF_3$ (1.0 mL, 6.68 mmol, 2.0 equiv) was added. The cooling bath was removed and the reaction mixture was allowed to stir at rt for 12 h. The reaction mixture was diluted in EtOAc, washed with H_2O (3x), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure.

The resulting organic phase was diluted in MeOH (80 mL) and $NaBH_4$ (252 mg, 6.6 mmol, 2.0 equiv) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred at rt for 1 h, before being quenched by addition of water. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x), and the combined organic fractions were dried over Na_2SO_4. Filtration and concentration under reduce pressure afforded the crude product and was purified by flash chromatography (pentane/EtOAc = 90:10), to afford **16** (200 mg, 22%) and **17** (208mg, 23%).

(*R*)-3-((*S*)-1-benzylpyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (16)



Chemical Formula: $C_{14}H_{18}F_3NO$ **MW**: 273,30 g.mol^{-1}

$[\alpha]_D^{20}$ −15 (*c* 0.19, $CHCl_3$) (partially racemized product)

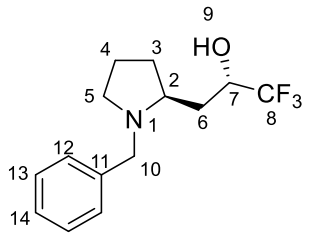
IR (neat): 2813, 1496, 1454, 1354, 1272, 1159, 1128, 1104, 1030, 919, 863, 827, 740, 698 cm^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.16 (s br, 1H, H_9), 7.38–7.22 (m, 5H, H_{Ar}), 4.38 (dqd, *J* = 13.6, 6.8, 2.9 Hz, 1H, H_7), 4.18 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H_{10}), 3.18 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H_{10}), 3.12 (m, 1H, H_2), 2.90 (m, 1H, H_5), 2.25–1.99 (m, 3H, H_3, H_5 et H_6), 1.89–1.74 (m, 3H, H_3 et H_4), 1.69 (dt_{app}, *J* = 14.6, 3.0 Hz, 1H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 137.7 (C, C_{11}), 129.1 (CH, 2C, C_{12} or C_{13}), 128.7 (CH, 2C, C_{12} or C_{13}), 127.6 (CH, C_{14}), 125.3 (C, q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 280.6 Hz, C_8), 68.6 (CH, q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 31.1 Hz, C_7), 62.3 (CH, C_2), 58.8 (CH_2, C_{10}), 53.6 (CH_2, C_5), 28.0 (CH_2, C_3 ou C_6), 27.5 (CH_2, C_3 ou C_6), 23.4 (CH_2, C_4).

HRMS: calcd for $C_{14}H_{19}F_3NO$ ($M+H^+$): 274.1413; Found: 274.1414

(*S*)-3-((*S*)-1-benzylpyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (17)



Chemical Formula: $C_{14}H_{18}F_3NO$ **MW**: 273,30 g.mol^{-1}

mp : 38°C

[α]$_D^{20}$ −3 (*c* 0.20, $CHCl_3$) (partially racemized product)

IR (neat): 2957, 1495, 1454, 1274, 1162, 1122, 1103, 739, 698 cm^{-1}

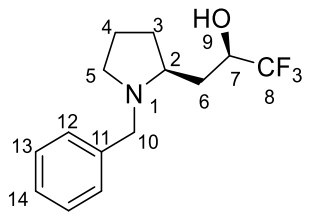
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 8.38–7.72 (s br, 1H, H_9), 7.43–7.15 (m, 5H, H_{Ar}), 4.09 (m, 1H, H_7), 3.79 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H_{10}), 3.53 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H_{10}), 3.30 (m, 1H, H_2), 2.91 (m, 1H, H_5), 2.64 (m, 1H, H_5), 2.16 (m, 1H, H_3), 1.98–1.74 (m, 2H, H_4), 1.65–1.56 (m, 2H, H_6), 1.51 (m, 1H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δ* 138.0 (C, C_{11}), 129.3 (CH, 2C, C_{12} or C_{13}), 128.7 (CH, 2C, C_{12} or C_{13}), 127.7 (CH, C_{14}), 124.8 (C, d_{app}, $^1J_{C\text{-}F}$ = 280.4 Hz, C_8), 70.9 (CH, q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 31.2 Hz, C_7), 64.2 (CH, C_2), 60.5 (CH_2, C_{10}), 50.7 (CH_2, C_5), 32.2 (CH_2, C_6), 29.9 (CH_2, C_3), 22.6 (CH_2, C_4).

HRMS: calcd for $C_{14}H_{19}F_3NO$ ($M+H^+$): 274.1413; Found: 274.1413

Synthesis of 16 from 26

(*R*)-3-((*S*)-1-Benzylpyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (16)



Chemical Formula: $C_{14}H_{18}F_3NO$ **MW**: 273,30 g.mol^{-1}

To a stirred solution of compound **26** (0.95 g, 2.98 mmol, 1 equiv) in MeOH (12.5 mL) was added 10 % palladium on carbon (0.317 g, 0.298 mmol, 0.1 equiv) and the reaction mixture was purged with H_2 3 times. The reaction mixture was stirred at rt for 2 h under H_2 (1 bar). The catalyst was removed by filtration on Celite, and the solvent was evaporated under reduced pressure.

To the residue was added dry CH_2Cl_2 (24.9 mL) followed by the addition of Et_3N (1.25 mL, 8.97 mmol, 3.0 equiv) and BnBr (0.885 mL, 7.4 mmol, 2.5 equiv). The resulting solution was stirred for 15 h at rt and then diluted with CH_2Cl_2 followed by the addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried with anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 80:20) to afford compound **16** (481 mg, 66%) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –31.8 (*c* 0.85, $CHCl_3$)

IR (neat): 2813, 1496, 1454, 1354, 1272, 1159, 1128, 1104, 1030, 919, 863, 827, 740, 698 cm^{-1}

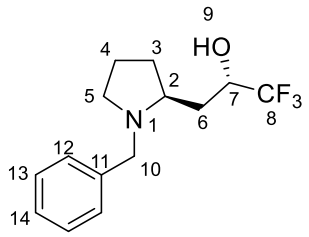
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.16 (s br, 1H, H_9), 7.38–7.22 (m, 5H, H_{Ar}), 4.38 (dqd, *J* = 13.6, 6.8, 2.9 Hz, 1H, H_7), 4.18 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H_{10}), 3.18 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H_{10}), 3.12 (m, 1H, H_2), 2.90 (m, 1H, H_5), 2.25–1.99 (m, 3H, H_3, H_5 et H_6), 1.89–1.74 (m, 3H, H_3 et H_4), 1.69 (dt_{app}, *J* = 14.6, 3.0 Hz, 1H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 137.7 (C, C_{11}), 129.1 (CH, 2C, C_{12} or C_{13}), 128.7 (CH, 2C, C_{12} or C_{13}), 127.6 (CH, C_{14}), 125.3 (C, q, *J* = 280.6 Hz, C_8), 68.6 (CH, q, *J* = 31.1 Hz, C_7), 62.3 (CH, C_2), 58.9 (CH_2, C_{10}), 53.6 (CH_2, C_5), 28.0 (CH_2, C_3 ou C_6), 27.5 (CH_2, C_3 ou C_6), 23.4 (CH_2, C_4).

HRMS: calcd for $C_{14}H_{19}F_3NO$ ($M+H^+$): 274.1413; Found: 274.1414

Synthesis of 17 from 26'

(*S*)-3-((*S*)-1-Benzylpyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (17)



Chemical Formula: $C_{14}H_{18}F_3NO$ **MW**: 273,30 g.mol^{-1}

To a stirred solution of compound **26'** (1.55 g, 4.88 mmol, 1 equiv) in MeOH (20.5 mL) was added 10 % palladium on carbon (0.1 equiv., 0.52 g, 0.488 mmol) and the reaction mixture was purged with H_2 3 times. The reaction mixture was stirred at rt for 2 h under H_2 (1 bar). The catalyst was removed by filtration on Celite, and the solvent was evaporated under reduced pressure.

To the residue was added dry CH_2Cl_2 (40.9 mL) followed by the addition of Et_3N (2.05 mL, 14.7 mmol, 3.0 equiv) and BnBr (1.45 mL, 12.1 mmol, 2.5 equiv). The resulting solution was stirred 15 h and then diluted with CH_2Cl_2 followed by the addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (twice). The combined organic layers were dried with anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 80:20) to afford compound **17** (916 mg, 82%) as a white solid.

mp : 38 °C

$[\alpha]_D^{20}$ –20.0 (*c* 0.9, $CHCl_3$)

IR (neat): 2957, 1495, 1454, 1274, 1162, 1122, 1103, 739, 698 cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.38–7.72 (s br, 1H, H_9), 7.43–7.15 (m, 5H, H_{Ar}), 4.09 (m, 1H, H_7), 3.79 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H_{10}), 3.53 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H_{10}), 3.30 (m, 1H, H_2), 2.91 (m, 1H, H_5), 2.64 (m, 1H, H_5), 2.16 (m, 1H, H_3), 1.98–1.74 (m, 2H, H_4), 1.65–1.56 (m, 2H, H_6), 1.51 (m, 1H, H_3).

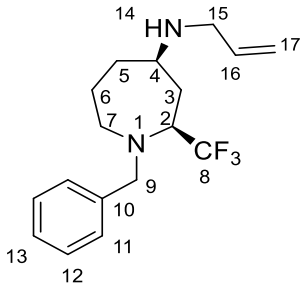
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 138.0 (C, C_{11}), 129.3 (CH, 2C, C_{12} or C_{13}), 128.7 (CH, 2C, C_{12} or C_{13}), 127.7 (CH, C_{14}), 124.8 (C, d_{app}, *J* = 280.4 Hz, C_8), 70.9 (CH, q, *J* = 31.2 Hz, C_7), 64.2 (CH, C_2), 60.5 (CH_2, C_{10}), 50.7 (CH_2, C_5), 32.2 (CH_2, C_6), 29.9 (CH_2, C_3), 22.6 (CH_2, C_4).

HRMS: calcd for $C_{14}H_{19}F_3NO$ ($M+H^+$): 274.1413; Found: 274.1413

General procedure for the synthesis of 2-trifluoromethyl-4-substituted azepanes

To a stirred solution of compound **16** or **17** (1 equiv) and proton sponge (2 equiv) in CH_2Cl_2 (0.1 M) was added Tf_2O (1.1 equiv) at rt. The reaction mixture was stirred for 5 h in a sealed tube at 40 °C. After 5 h, the reaction was cool down to rt and the nucleophile (2.5 equiv) was added. After 5 min, the reaction was diluted with H_2O, extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic phases were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to obtain the azepanes.

(*2S,4R*)-4-*N*-Allylamine-1-benzyl-2-(trifluoromethyl)azepane (21a)



Chemical Formula: $C_{17}H_{23}F_3N_2$ **MW**: 312.38 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from **16** (48.7 mg, 0.178 mmol, 1 equiv), proton sponge (75 mg, 0.349 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.032 mL, 0.192 mmol, 1.1 equiv), and allylamine (0.033 mL, 0.445 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **21a** (45.3 mg, 81%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –9.1 (*c* 1.4, $CHCl_3$)

IR (neat): 2925, 1495, 1454, 1375, 1356, 1336, 1263, 1157, 1111, 1087, 1028, 984, 916 cm^{-1}

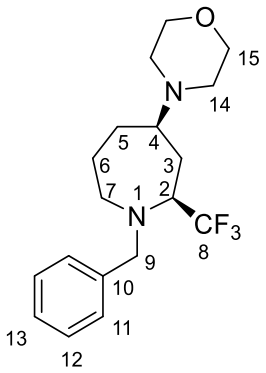
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34–7.55 (m, 5H, H_{ar}), 5.92 (m, 1H, H_{16}), 5.16 (m, 2H, H_{17}), 4.12 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.85 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 1H, H_9), 3.37–3.19 (m, 3H, H_2 + H_{15}), 2.93 (dd, J = 15.5, 11.7 Hz, 1H, H_7), 2.82–2.65 (m, 2H, H_7 +H_4), 2.11 (dd_{app}, J = 14.6, 4.9 Hz, 1H, H_3), 1.96 (m, 1H, H_5), 1.79 (m, 1H, H_3), 1.66 (m, 1H, H_6), 1.37–1.23 (m, 3H, H_6 + H_5).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 139.5 (C, C_{10}), 136.8 (CH, C_{16}), 128.7 (2C, CH, C_{11}), 128.4 (2C, CH, C_{12}), 127.3 (d_{app}, $^1J_{C\text{-}F}$ = 285.9 Hz, C, C_8), 116.3 (CH_2, C_{17}), 62.6 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 29.2 Hz, C, C_2), 59.3 (CH_2, C_9), 56.7 (CH, C_4), 50.0 (CH_2, C_{15}), 45.8 (CH_2, C_7), 36.9 (CH_2, C_5), 34.4 (CH_2, C_3), 22.1 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –73.8 (s, 3F).

HRMS: calcd for $C_{17}H_{24}F_3N_2$ ($M+H^+$): 313.1886; Found: 313.1886

4-((2*S*,4*R*)-1-Benzyl-2-(trifluoromethyl)azepan-4-yl)morpholine (21b)



Chemical Formula: $C_{18}H_{25}F_3N_2O$ **MW**: 342,41 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **16** (46 mg, 0.168 mmol, 1 equiv), proton sponge (72 mg, 0.337 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.0307 mL, 0.185 mmol, 1.1 equiv) and morpholine (37 µL, 0.42 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **21b** (50 mg, 87%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –16.9 (*c* 2.3, $CHCl_3$) (partially racemized product)

$[\alpha]_D^{20}$ –29.2 (*c* 1.3, $CHCl_3$) (ee > 99%)

IR (neat): 2927, 2854, 1452, 1374, 1254, 1149, 1110, 1085, 1011, 976, 918 cm^{-1}

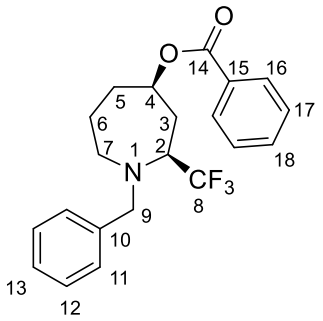
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35–7.22 (m, 5H, H_{ar}), 4.15 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 1H, H_9), 3.85 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 1H, H_9), 3.71 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H, H_{15}), 3.28 (m, 1H, H_2), 2.86 (dd_{app}, *J* = 15.4, 11.5 Hz, 1H, H_7), 2.76 (br d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_7), 2.65–2.50 (m, 5H, H_4 + H_{14}), 2.24 (dd_{app}, *J* = 14.1, 4.4 Hz, 1H, H_3), 1.99 (m, 1H, H_5), 1.75 (ddd, *J* = 14.1, 12.4, 9.5 Hz, 1H, H_2), 1.61 (m, 1H, H_6), 1.43–1.30 (m, 2H, H_5 + H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139.5 (C, C_{10}), 128.7 (2C, CH, C_{11}), 128.4 (2C, CH, C_{12}), 127.4 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 286.3 Hz, C, C_8), 127.3 (CH, C_{13}), 67.5 (2C, CH_2, C_{15}), 62.8 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 26.9 Hz, C, C_2), 62.7 (CH, C_4), 59.5 (CH_2, C_9), 48.7 (2C, CH_2, C_{14}), 45.8 (CH_2, C_7), 31.8 (CH_2, C_3), 30.9 (CH_2, C_5), 22.4 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –75.4 (s).

HRMS: calcd for $C_{18}H_{26}F_3N_2O$ ($M+H^+$): 343.1992; Found: 343.1994

(*2S,4R*)-4-Benzoate-1-benzyl-2-(trifluoromethyl)azepane (21c)



Chemical Formula: $C_{21}H_{22}F_3NO_2$ **MW**: 377.41 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from **16** (48.3 mg, 0.176 mmol, 1 equiv), proton sponge (74 mg, 0.346 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.032 mL, 0.190 mmol, 1.1 equiv), and tetrabutylammonium benzoate (160 mg, 0.442 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **21c** (48 mg, 72%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –3.7 (*c* 1.38, $CHCl_3$)

IR (neat): 2937, 1714, 1602, 1494, 1452, 1379, 1359, 1317, 1273, 1165, 1111, 1092, 1071, 1026, 997, 964, 910 cm^{-1}

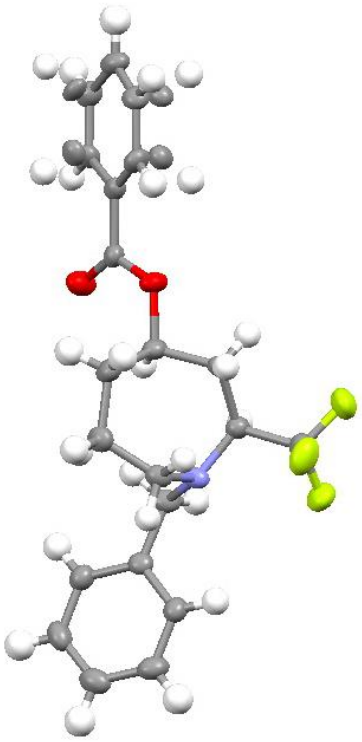
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11–7.98 (m, 2H, H_{16}), 7.65–7.53 (m, 1H, H_{18}), 7.52–7.40 (m, 2H, H_{17}), 7.40–7.19 (m, 5H, H_{11} + H_{12} + H_{13}), 5.18 (br t, J = 8.2 Hz, 1H, H_4), 4.18 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.92 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 1H, H_9), 3.53 (m, 1H, H_2), 2.98 (dd_{app}, J = 10.5, 9.6 Hz, 1H, H_7), 2.81 (m, 1H, H_7), 2.38 (dd_{app}, J = 14.3, 5.3 Hz, 1H, H_3), 2.26–2.12 (m, 2H, H_7 + H_3), 1.70 (m, 2H, H_5 + H_6), 1.40 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 165.9 (C, C_{14}), 139.2 (C, C_{10}), 133.2 (CH, C_{18}), 130.5 (C, C_{15}), 129.7 (2C, CH, C_{16}), 128.8 (2C, CH, C_{17}), 128.55 (2C, CH, C_{11}), 128.5 (2C, CH, C_{12}), 127.4 (CH, C_{13}), 125.7 (s_{app}, CF_3, C, C_8), 73.3 (CH, C_4), 60.8 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27.3 Hz, CH, C_2), 59.2 (CH_2, C_9), 45.6 (CH_2, C_7), 35.2 (CH_2, C_5), 34.8 (CH_2, C_3), 21.1 (CH_2, C_6).

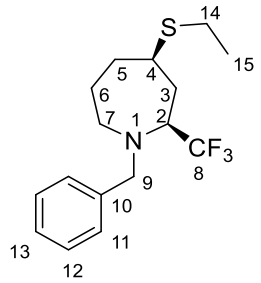
{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –75.2 (s, 3F).

HRMS: calcd for $C_{21}H_{23}F_3NO_2$ ($M+H^+$): 378.1675; Found: 378.1676

Crystals suitable for X-ray diffraction analysis were obtained by slow evaporation of a solution of **21c** in CH_2Cl_2/PE = 20:80 at rt.



(*2S,4R*)-1-Benzyl-4-(ethylthio)-2-(trifluoromethyl)azepane (21d)



Chemical Formula: $C_{16}H_{22}F_3NS$ **MW**: 317.41 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from **16** (32.1 mg, 0.117 mmol, 1.0 equiv), proton sponge (51.9 mg, 0.242 mmol, 2.1 equiv), Tf_2O (0.022 mL, 0.133 mmol, 1.1 equiv), and EtSH (0.022 mL, 0.294 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **21d** (19 mg, 51%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –24 (*c* 0.27, $CHCl_3$)

IR (neat): 2927, 1495, 1453, 1377, 1324, 1262, 1151, 1108, 1077, 986 cm^{-1}

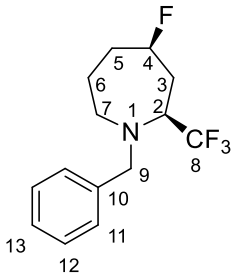
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43–7.11 (m, 5H, H_{ar}), 4.15 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 1H, H_9), 3.87 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 1H, H_9), 3.30 (m, 1H, H_2), 3.01–2.72 (m, 3H, H_4 + H_7), 2.59 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{14}), 2.28 (dd, *J* = 14.8, 5.1 Hz, 1H, H_3), 2.11 (m, 1H, H_H5), 1.94 (m, 1H, H_3), 1.69 (m, 1H, H_6), 1.48–1.35 (m, 2H, H_5 +H_6), 1.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_{15}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139.4 (C, C_{10}), 128.7 (2C, CH, C_{11}), 128.5 (2C, CH, C_{12}), 127.3 (CH, C_{13}), 127.2 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 286.6 Hz, C, C_8), 63.6 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 26.6 Hz, CH, C_2), 59.4 (CH_2, C_9), 46.0 (CH_2, C_7), 41.9 (CH_2, C_4), 36.7 (CH_2, C_5), 35.3 (CH_2, C_3), 24.9 (CH_2, C_{14}), 24.7 (C_6), 14.8 (CH_3,C_{15}).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –75.2 (s, 3F).

HRMS: calcd for $C_{16}H_{23}F_3NS$ ($M+H^+$): 318.1498; Found: 318.1500

(*2S,4R*)-1-Benzyl-4-fluoro-2-(trifluoromethyl)azepane (21e)



Chemical Formula: $C_{14}H_{17}F_4N$ **MW**: 275.29 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from **16** (48.3 mg, 0.176 mmol, 1 equiv), proton sponge (74 mg, 0.346 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.032 mL, 0.190 mmol, 1.1 equiv), and tetrabutylammonium fluoride (115 mg, 0.442 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **21e** (35 mg, 71%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –4 (*c* 0.25, $CHCl_3$)

IR (neat): 2943, 1495, 1471, 1454, 1371, 1359, 1338, 1261, 1225, 1162, 1111, 1092, 1077, 1048, 1011, 963, 903 cm^{-1}

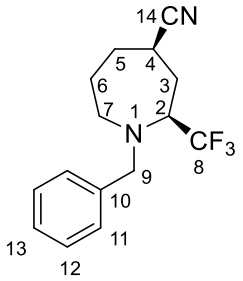
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44–7.16 (m, 5H, H_{ar}), 4.73 (dtdd$_{app}$, J = 46.3, 10.5, 3.3, 1.8 Hz, 1H, H_4), 4.07 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 1H, H_9), 3.84 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 1H, H_9), 3.38 (m, 1H, H_2), 2.93 (dd$_{app}$, J = 15.5, 11.0 Hz, 1H, H_7), 2.75 (brd$_{app}$, J = 16.7 Hz, 1H, H_7), 2.43 (m, 1H, H_3), 2.23 (m, 1H, H_5), 2.13 (ddd, J = 14.2, 12.1, 10.5 Hz, 1H, H_3), 1.65 (m, 1H, H_5), 1.58–1.45 (m, 1H, H_6), 1.53 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139.1 (C, C_{10}), 128.7 (2C, CH C_{11}), 128.5 (2C, CH, C_{12}), 127.4 (CH, C_{13}), 127.0 (d$_{app}$, $^1J_{C\text{-}F}$ = 289.7 Hz, C, C_8), 92.0 (d, $^1J_{C\text{-}F}$ = 166.3 Hz, CH, C_4), 59.5 (qd, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27.5 Hz, $^3J_{C\text{-}F}$ = 14.4 Hz, CH, C_2), 58.9 (CH_2, C_9), 45.9 (C_7), 35.9 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 21 Hz, CH_2, C_5), 34.9 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 25.3 Hz, CH_2, C_3), 20.5 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 14.7 Hz, CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –74.8 (s, 3F), –185.0 (s, 1F).

HRMS: calcd for $C_{14}H_{18}F_4N$ ($M+H^+$): 276.1370; Found: 276.1364

(2*S*,4*R*)-1-Benzyl-2-(trifluoromethyl)azepane-4-carbonitrile (21f)



Chemical Formula: $C_{15}H_{17}F_3N_2$ **MW**: 282,31 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **16** (50 mg, 0.183 mmol, 1 equiv), proton sponge (77 mg, 0.358 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.0327 mL, 0.197 mmol, 1.1 equiv) and tetrabutylammonium cyanide (130 mg, 0.48 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **21f** (46 mg, 89%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ −12 (*c* 0.17, $CHCl_3$) (ee = 30%)

$[\alpha]_D^{20}$ –24.0 (*c* 1.1, $CHCl_3$) (ee > 99%)

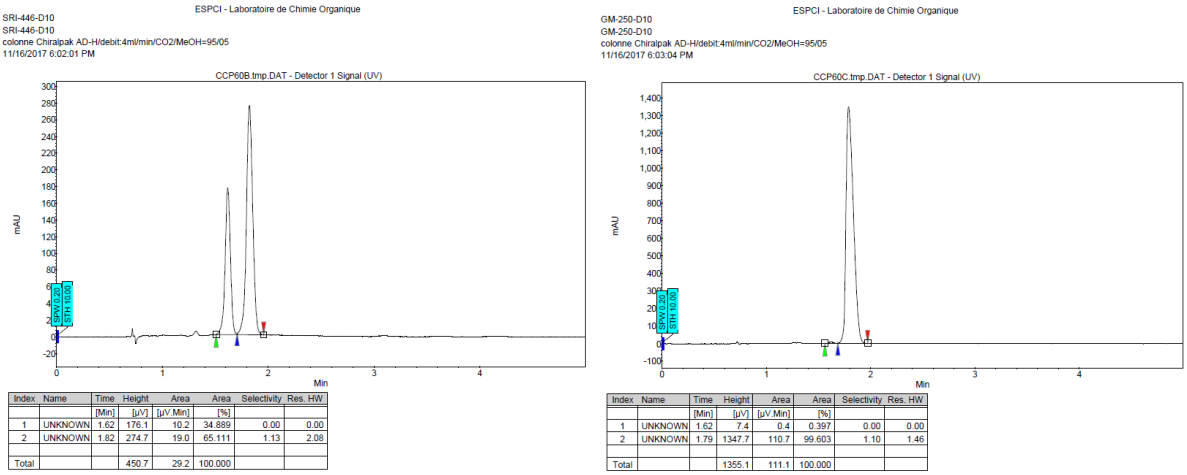
IR (neat): 2939, 1495, 1468, 1453, 1381, 1262, 1158, 1111, 1082, 888, 733, 699, 688, 617 cm^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39–7.23 (m, 5H, H_{Ar}), 4.11 (d, J_{AB} = 13.7 Hz, 1H, H_9), 3.88 (d, J_{AB} = 13.7 Hz, 1H, H_9), 3.36 (m, 1H, H_2), 2.98 (dd, *J* = 15.0, 10.4 Hz, 1H, H_7), 2.78 (m, 2H, H_4 + H_7), 2.50 (dd, *J* = 14.9, 6.1 Hz, 1H, H_3), 2.24 (m, 1H, H_5), 2.04 (ddd, *J* = 14.9, 12.0, 10.1 Hz, 1H, H_3), 1.71–1.41 (m, 3H, H_5 + H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 138.7 (C, C_{10}), 128.8 (CH, 2C, C_{11}), 128.6 (CH, 2C, C_{12}), 127.6 (CH, C_{13}), 126.9 (C, q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 288.3 Hz, C_8), 122.5 (C, C_{14}), 61.8 (CH, q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27.0 Hz, C_2), 59.3 (CH_2, C_9), 46.0 (CH_2, C_7), 33.9 (CH_2, C_5), 32.1 (CH_2, C_3), 27.4 (CH, C_4), 25.7 (CH_2, C_6).

HRMS: calcd for $C_{15}H_{18}F_3N_2$ ($M+H^+$): 283.1417; Found: 283.1418

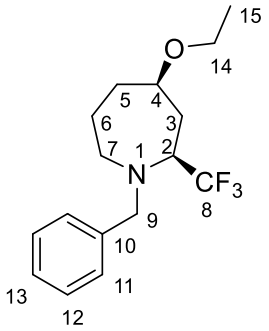
The enantiomeric excess of **21f** (ee > 99%) was determined by super-critical fluid chromatography (SFC) using a chiral stationary phase (AD-H column, P= 100 bars, flow rate = 4 mL/min, eluent = sc CO_2/MeOH = 95:05, detection at 210 nm).



Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	1.62	176.1	10.2	34.889	0.00	0.00
2	UNKNOWN	1.82	274.7	19.0	65.111	1.13	2.08
Total			450.7	29.2	100.000		

Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	1.62	7.4	0.4	0.397	0.00	0.00
2	UNKNOWN	1.79	1347.7	110.7	99.603	1.10	1.46
Total			1355.1	111.1	100.000		

(2*S*,4*R*)-1-Benzyl-4-ethoxy-2-(trifluoromethyl)azepane (21g)



Chemical Formula: $C_{16}H_{22}F_3NO$ **MW**: 301,35 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **16** (60 mg, 0.22 mmol, 1 equiv), proton sponge (94.1 mg, 0.439 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.0401 mL, 0.241 mmol, 1.1 equiv), and sodium ethoxide solution (21 wt. % in ethanol, 0.205 mL, 0.549 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **21g** (57 mg, 86%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –34.0 (*c* 1.1, $CHCl_3$)

IR (neat): 2932, 1454, 1360, 1356, 1261, 1159, 1107, 1083, 1027, 975, 904 cm^{-1}

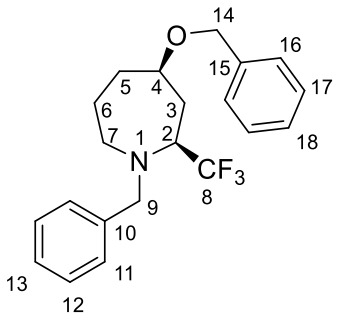
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33–7.22 (m, 5H, H_{ar}), 4.09 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.84 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.52 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_{14}), 3.41 (m, 1H, H_4), 3.29 (m, 1H, H_2), 2.90 (dd_{app}, *J* = 15.4, 11.4 Hz, 1H, H_7), 2.72 (br d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_7), 2.29 (dd_{app}, *J* = 14.5, 5.0 Hz, 1H, H_3), 2.11 (m, 1H, H_5), 1.91 (ddd, *J* = 14.5, 12.4, 9.9 Hz, 1H, H_3), 1.57 (m, 1H, H_6), 1.43 (m, 1H, H_5), 1.33 (m, 1H, H_6), 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{15}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139.4 (C, C_{10}), 128.7 (2C, CH, C_{11}), 128.4 (2C, CH, C_{12}), 127.3 (CH, C_{13}), 127.2 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 286.1 Hz, C, C_8), 78.1 (Ch, C_4), 63.9 (CH_2, C_{14}), 61.5 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27.2 Hz, CH, C_2), 59.0 (CH_2, C_9), 45.8 (CH_2, C_7), 35.5 (CH_2, C_5), 34.3 (CH_2, C_3), 20.9 (CH_2, C_6), 15.7 (CH_3, C_{15}).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –75.4 (s).

HRMS: calcd for $C_{16}H_{23}F_3NO$ ($M+H^+$): 302.1726; Found: 302.1727

(2*S*,4*R*)-1-Benzyl-4-(benzyloxy)-2-(trifluoromethyl)azepane (21h)



Chemical Formula: $C_{21}H_{24}F_3NO$ **MW**: 363,42 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **16** (60 mg, 0.22 mmol, 1 equiv), proton sponge (94.1 mg, 0.439 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.0401 mL, 0.241 mmol, 1.1 equiv), and sodium benzyloxide (1M in benzyl alcohol, 0.549 mL, 0.549 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **21h** (76mg, 95%) a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –33.2 (*c* 1.23, $CHCl_3$)

IR (neat): 2934, 1495, 1454, 1357, 1262, 1159, 1110, 1070, 1027, 905 cm^{-1}

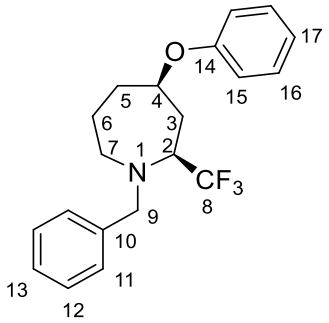
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38–7.22 (m, 10H, H_{ar}), 4.55 (s, 2H, H_{14}), 4.05 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.81 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.55 (br t_{app}, J = 8.7 Hz, 1H, H_4), 3.27 (m, 1H, H_2), 2.92 (dd_{app}, J = 15.4, 10.7 Hz, 1H, H_7), 2.73 (br dd_{app}, J = 15.3, 4.0 Hz, 1H, H_7), 2.36 (dd_{app}, J = 14.5, 5.0 Hz, 1H, H_3), 2.17 (m, 1H, H_5), 1.98 (ddd, J = 14.5, 12.4, 9.8 Hz, 1H, H_3), 1.61–1.42 (m, 2H, H_5 + H_6), 1.36 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 139.4 (C, C_{10} or C_{15}), 138.6 (C, C_{10} or C_{15}), 128.7 (2C, CH, C_{11} or C_{16}), 128.6 (2C, CH, C_{11} or C_{16}), 128.4 (2C, CH, C_{12} or C_{17}), 127.8 (CH, C_{13} ou C_{18}), 127.7 (2C, CH, C_{12} or C_{17}), 127.3 (CH, C_{13} ou C_{18}), 127.2 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 285.2 Hz, C, C_8), 77.6 (CH, C_4), 70.5 (CH_2, C_{14}), 61.3 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27.3 Hz, CH, C_2), 58.9 (CH_2, C_9), 45.9 (CH_2, C_7), 35.3 (CH_2, C_5), 34.2 (CH_2, C_3), 21.0 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –75.2 (s).

HRMS: calcd for $C_{21}H_{25}F_3NO$ ($M+H^+$): 364.1883; Found: 364.1885

(2*S*,4*R*)-1-Benzyl-4-phenoxy-2-(trifluoromethyl)azepane (21i)



Chemical Formula: $C_{20}H_{22}F_3NO$ **MW**: 349,40 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **16** (46 mg, 0.168 mmol, 1 equiv), proton sponge (72 mg, 0.337 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.0307 mL, 0.185 mmol, 1.1 equiv) and sodium phenoxide (49 mg, 0.42 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **21i** (45mg, 77%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –52.5 (*c* 1.1, $CHCl_3$)

IR (neat): 2930, 1598, 1585, 1493, 1454, 1357, 1262, 1237, 1162, 1112, 1091, 1030, 1020, 970 cm^{-1}

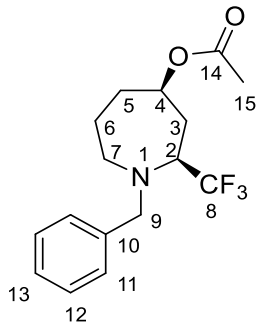
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40–7.19 (m, 7H, H_{11} + H_{12} + H_{13} + H_{16}), 6.96 (br t_{app}, 1H, H_{17}), 6.84 (br d_{app}, J = 8.6, 2H, H_{15}), 4.41 (br t_{app}, J = 8.4 Hz, 1H, H_4), 4.16 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 1H, H_9), 3.91 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 1H, H_9), 3.41 (m, 1H, H_2), 3.01 (dd_{app}, J = 15.6, 10.3 Hz, 1H, H_7), 2.80 (br d_{app}, J_{AB} = 15.2 Hz, 1H, H_7), 2.41 (dd_{app}, J = 14.6, 5.4 Hz, 1H, H_3), 2.23 (m, 1H, H_5), 2.09 (ddd_{app}, J = 14.6, 12.3, 9.9 Hz, 1H, H_3), 1.72–1.55 (m, 2H, H_5 + H_6), 1.39 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 157.2 (C, C_{14}), 139.3 (C, C_{10}), 129.8 (2C, CH, C_{11} or C_{12} or C_{16}), 128.8 (2C, CH, C_{11} or C_{12} or C_{16}), 128.5 (2C, CH, C_{11} or C_{12} or C_{16}), 127.4 (CH, C_{13}), 127.2 (d_{app}, $^1J_{C\text{-}F}$ = 286.8 Hz, C, C_8), 121.1 (CH, C_{17}), 115.8 (2C, CH, C_{15}), 75.4 (CH, C_4), 60.6 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27.3 Hz, CH, C_2), 59.2 (CH_2, C_9), 46.1 (CH_2, C_7), 35.5 (CH_2, C_5), 34.1 (CH_2, C_3), 21.5 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –74.8 (s).

HRMS: calcd for $C_{20}H_{23}F_3NO$ ($M+H^+$): 350.1726; Found: 350.1728

(2*S*,4*R*)-1-Benzyl-2-(trifluoromethyl)azepan-4-yl acetate (21j)



Chemical Formula: $C_{16}H_{20}F_3NO_2$ **MW**: 315,34 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **16** (46 mg, 0.168 mmol, 1 equiv), proton sponge (72 mg, 0.337 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.0307 mL, 0.185 mmol, 1.1 equiv) and tetrabutylammonium acetate (127 mg, 0.42 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **21j** (46 mg, 87%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –40.3 (*c* 1.1, $CHCl_3$)

IR (neat): 2937, 1732, 1495, 1454, 1365, 1237, 1162, 1112, 1093, 1025, 995, 964, 939, 906 cm^{-1}

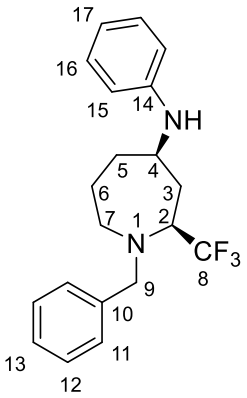
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34–7.22 (m, 5H, H_{ar}), 4.91 (br t_{app}, J = 9.9 Hz, 1H, H_4), 4.13 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.87 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.44 (m, 1H, H_2), 2.91 (dd_{app}, J = 15.4, 11.3 Hz, 1H, H_7), 2.76 (br d, J_{AB} = 15.8 Hz, 1H, H_7), 2.21 (dd, J = 14.3, 5.4 Hz, 1H, H_3), 2.12–1.97 (m, 2H, H_3 + H_5), 2.05 (s, 3H, H_{15}), 1.70–1.46 (m, 2H, H_5 + H_6), 1.30 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 170.3 (C, C_{14}), 139.2 (C, C_{10}), 128.7 (2C, CH, C_{11}), 128.5 (2C, CH, C_{12}), 127.3 (CH, C_{13}), 127.1 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 285.6 Hz, C, C_8), 72.7 (CH, C_4), 60.9 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27.4 Hz, CH, C_2), 59.1 (CH_2, C_9), 45.5 (CH_2, C_7), 35.2 (CH_2, C_5), 34.7 (CH_2, C_3), 21.5 (CH_2, C_6), 20.9 (CH_3, C_{15}).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –75.4 (s).

HRMS: calcd for $C_{16}H_{21}F_3NO_2$ ($M+H^+$): 316.1519; Found: 316.1522

(2*S*,4*R*)-1-Benzyl-*N*-phenyl-2-(trifluoromethyl)azepan-4-amine (21k)



Chemical Formula: $C_{20}H_{23}F_3N_2$ **MW**: 348,41 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **16** (46 mg, 0.168 mmol, 1 equiv), proton sponge (72 mg, 0.337 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.0307 mL, 0.185 mmol, 1.1 equiv) and aniline (38 µL, 0.42 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **21k** (50 mg, 85%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –105.8 (*c* 0.86, $CHCl_3$)

IR (neat): 2926, 1601, 1508, 1454, 1436, 1375, 1354, 1321, 1296, 1263, 1224, 1161, 1112, 1087, 1046, 1028, 982, 907 cm^{-1}

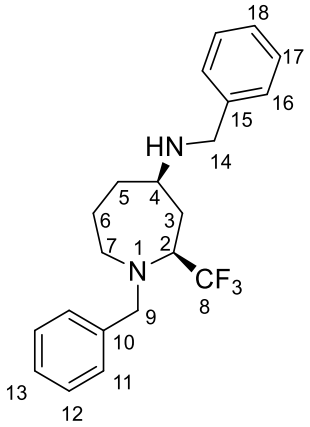
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41–7.23 (m, 5H, H_{Bn}), 7.19 (m, 2H, H_{16}), 6.72 (t_{app}, J = 7.3 Hz, 1H, H_{17}), 6.53 (d_{app}, J = 7.7 Hz, 2H, H_{15}), 4.19 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 1H, H_9), 3.92 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 1H, H_9), 3.60 (br s, 1H, NH), 3.50 (br t_{app}, J = 10.0 Hz, 1H, H_4), 3.40 (m, 1H, H_2), 2.99 (dd_{app}, J = 15.5, 11.8 Hz, 1H, H_7), 2.80 (br d_{app}, J = 17.1 Hz, 1H, H_7), 2.31 (dd_{app}, J = 14.6, 4.9 Hz, 1H, H_3), 2.10 (m, 1H, H_5), 1.81 (ddd, J = 14.5, 12.3, 9.8 Hz, 1H, H_3), 1.69 (m, 1H, H_6), 1.45–1.29 (m, 2H, H_5 + H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146.4 (C, C_{14}), 139.4 (C, C_{10}), 129.6 (2C, CH, C_{16}), 128.7 (2C, CH, C_{11}), 128.5 (2C, CH, C_{12}), 127.3 (CH, C_{13}), 127.2 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 286.4 Hz, C, C_8), 117.7 (CH, C_{17}), 113.2 (2C, CH, C_{15}), 62.1 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 26.9 Hz, CH, C_2), 59.4 (CH_2, C_9), 52.0 (CH, C_4), 45.8 (CH_2, C_7), 37.0 (CH_2, C_5), 34.7 (CH_2, C_3), 22.5 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –75.1 (s).

HRMS: calcd for $C_{20}H_{24}F_3N_2$ ($M+H^+$): 349.1886; Found: 349.1888

(2*S*,4*R*)-*N*,1-dibenzyl-2-(trifluoromethyl)azepan-4-amine (21l)



Chemical Formula: $C_{21}H_{25}F_3N_2$ **MW**: 362,44 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **16** (46 mg, 0.168 mmol, 1 equiv), proton sponge (72 mg, 0.337 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.0307 mL, 0.185 mmol, 1.1 equiv) and benzylamine (46 µL, 0.42 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **21l** (58 mg, 95%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –36.3 (*c* 1.3, $CHCl_3$)

IR (neat): 2926, 2852, 1494, 1453, 1359, 1263, 1155, 1111, 1089, 1076, 1027, 978, 906 cm^{-1}

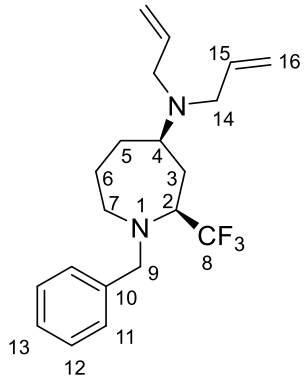
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37–7.16 (m, 10H, H_{ar}), 4.08 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.87–3.77 (m, 3H, H_9 + H_{14}), 3.23 (m, 1H, H_2), 2.93 (dd_{app}, *J* = 15.5, 11.7 Hz, 1H, H_7), 2.79–2.70 (m, 2H, H_4 + H_7), 2.17 (dd_{app}, *J* = 14.5, 4.7 Hz, 1H, H_3), 1.98 (m, 1H, H_5), 1.82 (ddd, *J* = 14.6, 12.4, 9.6 Hz, 1H, H_3), 1.66 (m, 1H, H_6), 1.39–1.26 (m, 3H, H_5 + H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 140.3 (C, C_{10}), 139.5 (CH, C_{15}), 128.7 (2C, CH, C_{ar}), 128.6 (2C, CH, C_{ar}), 128.4 (2C, CH, C_{ar}), 128.3 (2C, CH, C_{ar}), 127.3 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 285.4 Hz, C, C_8), 127.2 (2C, CH, C_{ar}), 62.5 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27.0 Hz, CH, C_2), 59.3 (CH_2, C_9), 56.7 (CH, C_4), 51.5 (CH_2, C_{14}), 45.8 (CH_2, C_7), 36.9 (CH_2, C_5), 34.4 (CH_2, C_3), 22.1 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –75.5 (s).

HRMS: calcd for $C_{21}H_{26}F_3N_2$ ($M+H^+$): 363.2043; Found: 363.2038

(2*S*,4*R*)-*N*,*N*-diallyl-1-benzyl-2-(trifluoromethyl)azepan-4-amine (21m)



Chemical Formula: $C_{20}H_{27}F_3N_2$ **MW**: 352,45 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **16** (46 mg, 0.168 mmol, 1 equiv), proton sponge (72 mg, 0.337 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.0307 mL, 0.185 mmol, 1.1 equiv) and diallylamine (52 µL, 0.42 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **21m** (57 mg, 96%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –2.0 (*c* 0.9, $CHCl_3$)

IR (neat): 2925, 1642, 1495, 1468, 1453, 1417, 1375, 1261, 1153, 1108, 988, 917 cm^{-1}

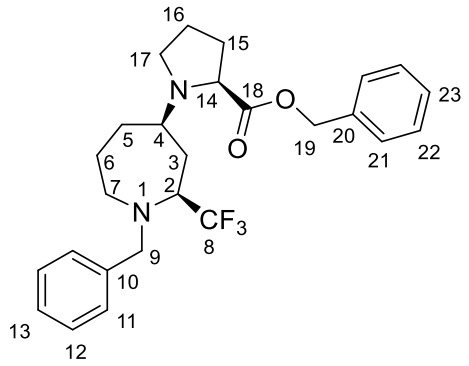
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32–7.121 (m, 5H, H_{ar}), 5.83 (m, 2H, H_{15}), 5.17 (m, 4H, H_{16}), 4.11 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.82 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 1H, H_9), 3.18 (m, 1H, H_2), 3.14–2.99 (m, 4H, H_{14}), 2.92–2.81 (m, 2H, H_7), 2.74 (m, 1H, H_3), 2.17 (dd_{app}, J = 14.2, 5.1 Hz, 1H, H_3), 1.92 (m, 1H, H_5), 1.71 (ddd, J = 14.1, 12.3, 9.3 Hz, 1H, H_3), 1.54 (m, 1H, H_5), 1.42–1.25 (m, 2H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139.6 (C, C_{10}), 137.3 (2C, CH, C_{15}), 128.8 (2C, CH, C_{11}), 128.4 (2C, CH, C_{12}), 127.5 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 285.5 Hz, C, C_8), 127.2 (CH, C_{13}), 117.0 (2C, CH_2, C_{16}), 62.3 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 26.4 Hz, CH, C_2), 59.5 (CH_2, C_9), 57.0 (CH, C_4), 53.1 (2C, CH_2, C_{14}), 46.1 (CH_2, C_7), 31.9 (CH_2, C_5), 31.3 (CH_2, C_3), 22.5 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –75.4 (s).

HRMS: calcd for $C_{20}H_{28}F_3N_2$ ($M+H^+$): 353.2199; Found: 353.2179

Benzyl ((2*S*,4*R*)-1-benzyl-2-(trifluoromethyl)azepan-4-yl)-L-prolinate (21n)



Chemical Formula: $C_{26}H_{31}F_3N_2O_2$ **MW**: 460,54 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **16** (46 mg, 0.168 mmol, 1 equiv), proton sponge (72 mg, 0.337 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.0307 mL, 0.185 mmol, 1.1 equiv) and proline benzyl ester (86 mg, 0.42 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **21n** (61 mg, 79%) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –45.5 (*c* 1.3, $CHCl_3$)

IR (neat): 2946, 1737, 1495, 1454, 1263, 1158, 1110, 908 cm^{-1}

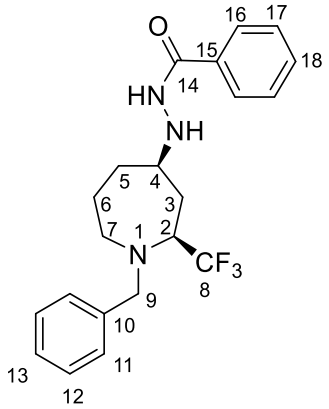
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40–7.20 (m, 10H, H_{ar}), 5.20 (d, J_{AB} = 12.2 Hz, 1H, H_{19}), 5.16 (d, J_{AB} = 12.2 Hz, 1H, H_9), 4.02 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.74 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H_{14}), 3.16 (m, 1H, H_2), 3.03 (m, 1H, H_7), 2.88 (m, 1H, H_4), 2.83–2.63 (m, 3H, H_7 + H_{17}), 2.20 (dd_{app}, J = 14.2, 4.3 Hz, 1H, H_3), 2.08–1.85 (m, 4H, H_{15} + H_{16}), 1.84–1.73 (m, 2H, H_3 + H_5), 1.49 (m, 1H, H_6), 1.33–1.19 (m, 2H, H_5 + H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 174.9 (C, C_{18}), 139.5 (C, C_{20}), 136.1 (C, C_{10}), 128.7 (2C, CH, C_{ar}), 128.6 (2C, CH, C_{ar}), 128.50 (2C, CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.3 (2C, CH, C_{ar}), 128.3 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 285.4 Hz, C, C_8), 127.2 (CH, C_{ar}), 66.5 (C, CH, C_4), 63.0 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27.0 Hz, CH, C_2), 61.1 (CH, C_{14}), 59.3 (CH_2, C_9), 58.3 (CH_2, C_4), 48.5 (CH_2, C_7), 45.5 (CH_2, C_{17}), 32.7 (CH_2, C_3), 31.6 (CH_2, C_5), 30.2 (CH_2, C_{15}), 23.8 (CH_2, C_{16}), 22.0 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –75.7 (s).

HRMS: calcd for $C_{26}H_{32}F_3N_2O_2$ ($M+H^+$): 461.2410; Found: 461.2407

***N*'-((2*S*,4*R*)-1-Benzyl-2-(trifluoromethyl)azepan-4-yl)benzohydrazide (21o)**



Chemical Formula: $C_{21}H_{24}F_3N_3O$ **MW**: 391,44 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **16** (46 mg, 0.168 mmol, 1 equiv), proton sponge (72 mg, 0.337 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.0307 mL, 0.185 mmol, 1.1 equiv) and benzhydrazide (57 mg, 0.42 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **21o** (50 mg, 76%) as a colorless oil.

Prepared according to the general procedure from compound **16** (301 mg, 1.1 mmol, 1 equiv), proton sponge (471 mg, 2.2 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.201 mL, 1.21 mmol, 1.1 equiv) and benzhydrazide (374 mg, 2.75 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **21o** (301 mg, 70%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –32 (*c* 1.3, $CHCl_3$)

IR (neat): 3250, 2931, 1637, 1534, 1454, 1264, 1159, 1112, 1027, 907 cm^{-1}

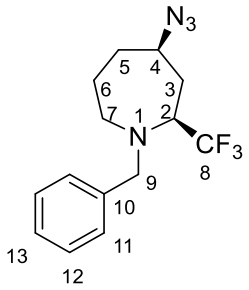
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.13 (br s, 1H, NH), 7.80 (d_{app}, J = 7.5 Hz, 2H, H_{16}), 7.54 (m, 1H, H_{18}), 7.46 (m, 2H, H_{17}), 7.31–7.20 (m, 5H, H_{Bn}), 4.87 (br s, 1H, NH), 4.09 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.79 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.29 (m, 1H, H_2), 3.19 (br t_{app}, J = 10.0 Hz, 1H, H_4), 2.87 (dd_{app}, J = 15.3, 11.8 Hz, 1H, H_7), 2.74 (br d_{app}, J = 15.0 Hz, 1H, H_7), 2.16 (dd_{app}, J = 14.4, 4.5 Hz, 1H, H_3), 2.04 (m, 1H, H_5), 1.81 (m, 1H, H_3), 1.66 (m, 1H, H_6), 1.35–1.23 (m, 2H, H_5 + H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 168.1 (C, C_{14}), 139.3 (C, C_{15}), 132.6 (C, C_{10}), 132.3 (CH, C_{18}), 128.9 (2C, CH, C_{16}), 128.6 (2C, CH, C_{11}), 128.4 (2C, CH, C_{12}), 127.3 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 286.4 Hz, C, C_8), 127.2 (CH, C_{18}), 127.1 (2C, CH, C_{17}), 62.6 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27.0 Hz, CH, C_2), 59.3 (CH, C_4), 59.2 (CH_2, C_9), 45.4 (CH_2, C_7), 34.5 (CH_2, C_5), 32.8 (CH_2, C_3), 21.7 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –75.7 (s).

HRMS: calcd for $C_{21}H_{25}F_3N_3O$ ($M+H^+$): 392.1944; Found: 392.1946

(2*S*,4*R*)-4-Azido-1-benzyl-2-(trifluoromethyl)azepane (21p)



Chemical Formula: $C_{14}H_{17}F_3N_4$ **MW**: 298,31 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **16** (46 mg, 0.168 mmol, 1 equiv), proton sponge (72 mg, 0.337 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.0307 mL, 0.185 mmol, 1.1 equiv) and tetrabutylammonium azide (120 mg, 0.42 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **21p** (40 mg, 80%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –45.8 (*c* 0.6, $CHCl_3$)

IR (neat): 2933, 2091, 1468, 1454, 1376, 1336, 1253, 1336, 1160, 1110, 1088, 991, 902 cm^{-1}

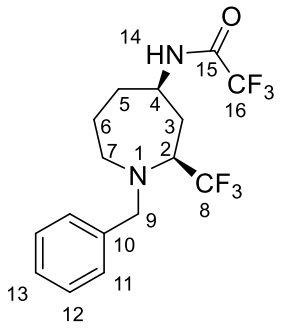
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37–7.20 (m, 5H, H_{ar}), 4.10 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 1H, H_9), 3.86 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 1H, H_9), 3.56 (br t_{app}, *J* = 10.5 Hz, 1H, H_4), 3.35 (m, 1H, H_2), 2.93 (dd_{app}, *J* = 15.4, 11.3 Hz, 1H, H_7), 2.77 (br d_{app}, *J* = 15.5 Hz, 1H, H_7), 2.25 (dd_{app}, *J* = 14.6, 5.6 Hz, 1H, H_3), 2.14 (m, 1H, H_5), 1.97 (ddd, *J* = 14.5, 12.1, 10.5 Hz, 1H, H_3), 1.68–1.35 (m, 3H, H_5 + H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139.0 (C, C_{10}), 128.7 (2C, CH, C_{11}), 128.5 (2C, CH, C_{12}), 127.4 (CH, C_{13}), 127.0 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 287.0 Hz, C, C_8), 61.0 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27.1 Hz, CH, C_2), 59.8 (CH, C_4), 59.2 (CH_2, C_9), 45.7 (CH_2, C_7), 35.1 (CH_2, C_5), 34.3 (CH_2, C_3), 22.6 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –74.8 (s).

HRMS: calcd for $C_{14}H_{18}F_3N_4$ ($M+H^+$): 299.1478; Found: 299.1480

***N*-((2*S*,4*R*)-1-Benzyl-2-(trifluoromethyl)azepan-4-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (21q)**



Chemical Formula: $C_{16}H_{18}F_6N_2O$ **MW**: 368,32 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **16** (50 mg, 0.183 mmol, 1 equiv), proton sponge (77 mg, 0.358 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.0327 mL, 0.197 mmol, 1.1 equiv) and the sodium trifluoroacetamide solution*. The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **21q** (49 mg, 73%) as a white solid.

*prepared as follow: Trifluoroacetamide (62 mg, 0.55 mmol, 3 equiv) in THF (1 mL) was added dropwise to the stirred suspension of NaH (18.3 mg, 0.457 mmol, 2.5 equiv) in THF (1 mL) at 0 °C.

mp: 130 °C

$[\alpha]_D^{20}$ –38 (*c* 0.9, $CHCl_3$)

IR (neat): 3294, 2937, 1699, 1557, 1373, 1270, 1158, 1122, 1091, 1031, 976, 911 cm^{-1}

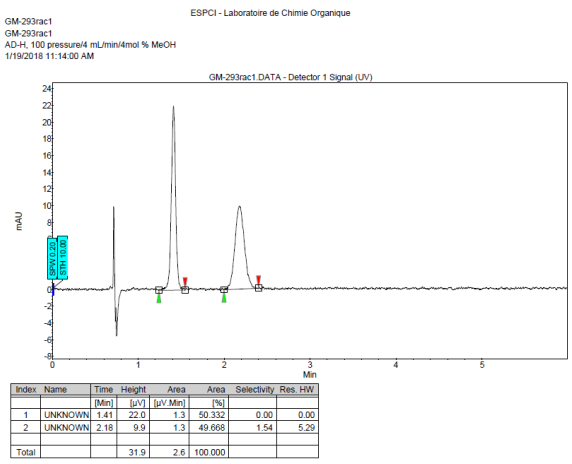
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38–7.21 (m, 5H, H_{ar}), 6.32 (br s, 1H, H_{14}), 4.16 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 1H, H_9), 4.08 (m, 1H, H_4), 3.90 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 1H, H_9), 3.50 (m, 1H, H_2), 2.94 (dd_{app}, J = 15.3, 12.0 Hz, 1H, H_7), 2.80 (br d_{app}, J = 15.7 Hz, 1H, H_7), 2.23 (dd_{app}, J = 14.2, 5.6 Hz, 1H, H_3), 2.10–1.93 (m, 2H, H_3 + H_5), 1.68 (m, 1H, H_6), 1.47 (m, 1H, H_5), 1.36 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 156.1 (d_{app}, $^2J_{C\text{-}F}$ = 37.0 Hz, C, C_{15}), 139.0 (C, C_{10}), 128.7 (2C, CH, C_{11}), 128.6 (2C, CH, C_{12}), 127.5 (C_{13}), 127.0 (d_{app}, $^1J_{C\text{-}F}$ = 288.14 Hz, C, C_8), 115.6 (d_{app}, $^2J_{C\text{-}F}$ = 288.14 Hz, C, C_{16}), 61.4 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27.79 Hz, CH, C_2), 59.4 (CH_2, C_9), 49.3 (CH, C_4), 45.4 (CH_2, C_7), 36.0 (CH_2, C_5), 35.1 (CH_2, C_3), 22.6 (CH_2, C_6).

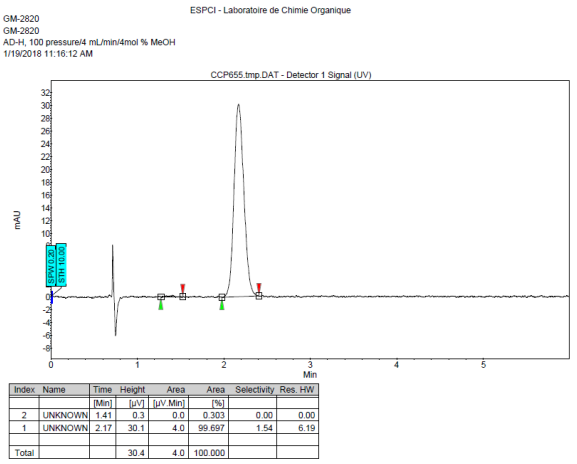
{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –75.0 (s), –75.9 (s).

HRMS: calcd for $C_{16}H_{19}F_6N_2O$ ($M+H^+$): 369.1396. Found: 369.1394.

The enantiomeric excess of **21q** (ee > 99%) was determined by super-critical fluid chromatography (SFC) using a chiral stationary phase (AD-H column, P= 100 bars, flow rate = 4 mL/min, eluent = sc CO_2/MeOH = 96:04, detection at 210 nm).

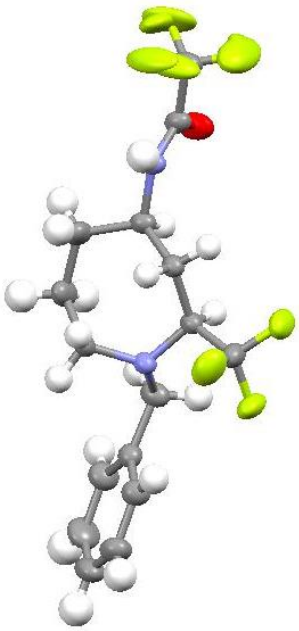


Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	1.41	22.0	1.3	50.332	0.00	0.00
2	UNKNOWN	2.18	9.9	1.3	49.668	1.54	5.29
Total			31.9	2.6	100.000		

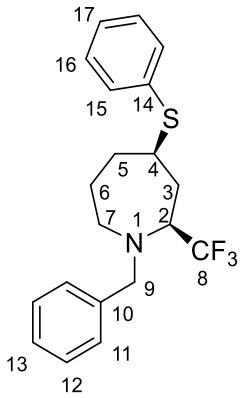


Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
2	UNKNOWN	1.41	0.3	0.0	0.303	0.00	0.00
1	UNKNOWN	2.17	30.1	4.0	99.697	1.54	6.19
Total			30.4	4.0	100.000		

Crystals suitable for X-ray diffraction analysis were obtained by slow evaporation of a solution of **21q** in CH_2Cl_2/PE = 20:80 at rt. CCDC 1850086 (**21q**) contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif



(2*S*,4*R*)-1-Benzyl-4-(phenylthio)-2-(trifluoromethyl)azepane (21r)



Chemical Formula: $C_{20}H_{22}F_3NS$ **MW**: 365,46 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **16** (46 mg, 0.168 mmol, 1 equiv), proton sponge (72 mg, 0.337 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.0307 mL, 0.185 mmol, 1.1 equiv) and thiophenol (43 µL, 0.42 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **21r** (48 mg, 78%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –15.0 (*c* 1.1, $CHCl_3$)

IR (neat): 2930, 1584, 1473, 1453, 1439, 1378, 1324, 1305, 1261, 1150, 1108, 1076, 1026, 986 cm^{-1}

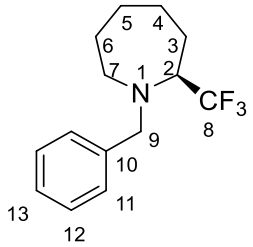
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41–7.22 (m, 10H, H_{ar}), 4.15 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 1H, H_9), 3.88 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 1H, H_9), 3.35–3.22 (m, 2H, H_2 + H_4), 2.97 (dd_{app}, J = 15.5, 11.6 Hz, 1H, H_7), 2.78 (br d_{app}, J = 15.6 Hz, 1H, H_7), 2.32 (dd_{app}, J = 14.7, 5.4 Hz, 1H, H_3), 2.11 (m, 1H, H_5), 1.95 (ddd, J = 14.7, 12.1, 10.2 Hz, 1H, H_3), 1.67 (m, 1H, H_6), 1.50–1.36 (m, 2H, H_5 + H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139.3 (CH, C_{14}), 134.9 (C, C_{10}), 132.0 (2C, CH, C_{16}), 129.2 (2C, CH, C_{15}), 128.7 (2C; CH, C_{11}), 128.5 (2C, CH, C_{12}), 127.4 (CH, C_{13} or C_{17}), 127.3 (CH, C_{13} or C_{17}), 127.1 (d_{app}, $^1J_{C\text{-}F}$ = 286.9 Hz, C, C_8), 63.4 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27.0 Hz, CH, C_2), 59.4 (CH_2, C_9), 46.0 (CH_2, C_7), 45.3 (CH, C_4), 36.4 (CH_2,C_5), 34.8 (CH_2,C_3), 24.9 (CH_2,C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –75.0 (s).

HRMS: calcd for $C_{20}H_{23}F_3NS$ ($M+H^+$): 366.1498. Found: 366.1501.

(*S*)-1-Benzyl-2-(trifluoromethyl)azepane (21s)



Chemical Formula: $C_{14}H_{18}F_3N$ **MW**: 257,30 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **16** (46 mg, 0.168 mmol, 1 equiv), proton sponge (72 mg, 0.337 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.0307 mL, 0.185 mmol, 1.1 equiv) and tetrabutylammonium borohydride (108 mg, 0.42 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **21s** (33 mg, 76%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –13.5 (*c* 1.1, $CHCl_3$)

IR (neat): 2926, 1494, 1466, 1453, 1377, 1354, 1317, 1262, 1153, 1116, 1084, 1045, 1028, 989, 958, 902 cm^{-1}

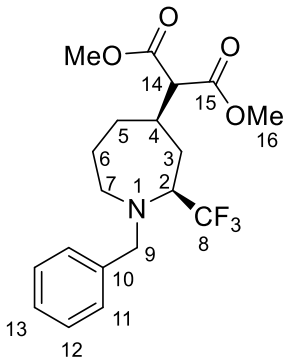
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37–7.20 (m, 5H, H_{ar}), 4.17 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.86 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, h_9), 3.24 (m, 1H, H_2), 2.89 (dd$_{app}$, J = 15.4, 11.0 Hz, 1H, H_7), 2.75 (br d, J = 15.0 Hz, 1H, H_7), 2.12 (m, 1H, H_3), 1.92 (m, 1H, H_4), 1.82 (m, 1H, H_6), 1.73–1.57 (m, 2H, H_3 + H_4), 1.50–1.23 (m, 3H, H_5 + H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139.9 (C, C_{10}), 128.7 (2C, CH, C_{11}), 128.4 (2C, CH, C_{12}), 127.6 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 285.5 Hz, C, C_8), 127.1 (CH, C_{13}), 65.0 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 26.4 Hz, CH, C_2), 59.1 (CH_2, C_9), 47.0 (CH_2, C_7), 29.7 (CH_2, C_6), 28.0 (CH_2, C_3), 26.0 (CH_2, C_4), 25.6 (CH_2, C_5).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –75.4 (s).

HRMS: calcd for $C_{14}H_{19}F_3N$ ($M+H^+$): 258.1464. Found: 258.1464.

Dimethyl 2-((2*S*,4*R*)-1-benzyl-2-(trifluoromethyl)azepan-4-yl)malonate (21t)



Chemical Formula: $C_{19}H_{24}F_3NO_4$ **MW**: 387,40 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **16** (60 mg, 0.220 mmol, 1 equiv), proton sponge (94 mg, 0.440 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.040 mL, 0.241 mmol, 1.1 equiv) and the sodium malonate solution.* The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **21t** (54 mg, 64%) as a colorless oil.

*prepared as follow: Dimethyl malonate (93 µL, 0.81 mmol, 3.7 equiv) was added dropwise to a stirred suspension of NaH (18.3 mg, 0.457 mmol, 2.5 equiv) in THF (1 mL), at 0 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ –30.0 (*c* 1.6, $CHCl_3$)

IR (neat): 2925, 1737, 1439, 1354, 1331, 1261, 1234, 1194, 1162, 1111, 1186, 1026, 989, 962 cm^{-1}

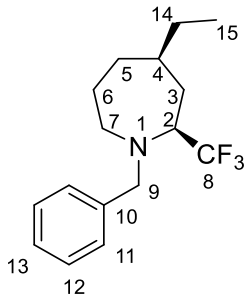
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38–7.21 (m, 5H, H_{ar}), 4.21 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.89 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.76 (s, 6H, H_{16}), 3.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{14}), 3.32 (m, 1H, H_2), 2.91 (dd_{app}, *J* = 15.6, 11.3 Hz, 1H, H_7), 2.77 (br d_{app}, *J* = 14.9 Hz, 1H, H_7), 2.37 (m, 1H, H_3), 1.99 (dd_{app}, *J* = 14.7, 4.9 Hz, 1H, H_5), 1.80–1.62 (m, 3H, H_3 + H_4 + H_6), 1.36–1.20 (m, 2H, H_5 + H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 169.1 (C, C_{15}), 169.0 (C, C_{15}), 139.5 (C, C_{10}), 128.6 (2C, CH, C_{11}), 128.4 (2C, CH, C_{12}), 127.3 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 288.5 Hz, C, C_8), 127.2 (CH, C_{13}), 64.2 (q, *J* = 26.8 Hz, CH, C_2), 59.5 (CH_2, C_9), 58.1 (CH, C_{14}), 52.64 (C_{16}), 52.60 (C_{16}), 45.4 (CH_2, C_7), 37.3 (CH_2, C_4), 33.8 (CH_2, C_5), 32.3 (CH_2, C_3), 23.8 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –75.7 (s).

HRMS: calcd for $C_{19}H_{24}F_3NO_4Na$ ($M+Na^+$): 410.1550; Found: 410.1549

(2*S*,4*R*)-1-Benzyl-4-ethyl-2-(trifluoromethyl)azepane (21u)



Chemical Formula: $C_{16}H_{22}F_3N$ **MW**: 285,35 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **16** (60 mg, 0.220 mmol, 1 equiv), proton sponge (94 mg, 0.440 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.040 mL, 0.241 mmol, 1.1 equiv) and the ethyl cuprate solution.* The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **21u** (40 mg, 65%) as a colorless oil.

*prepared as follow: Ethyl magnesium bromide (3M in THF, 0.366 mL, 1.1 mL, 5 equiv) was added dropwise to the stirred solution of CuCN (78 mg, 0.88 mmol, 4 equiv) in THF at –78°C.

$[\alpha]_D^{20}$ –32.0 (*c* 0.6, $CHCl_3$)

IR (neat): 2920, 1495, 1454, 1380, 1263, 1161, 1124, 1099, 981 cm^{-1}

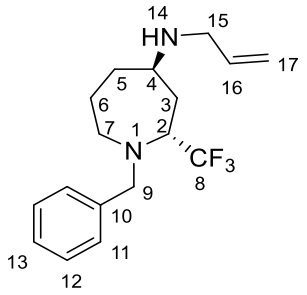
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36–7.21 (m, 5H, H_{ar}), 4.17 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.86 (d, J_{AB} = 13.9, 1H, H_9), 3.22 (m, 1H, H_2), 2.89 (dd_{app}, J = 15.4, 11.9 Hz, 1H, H_7), 2.74 (br d_{app}, J = 15.7 Hz, 1H, H_7), 1.92 (dd_{app}, J = 14.4, 4.5 Hz, 1H, H_3), 1.80 (m 1H, H_5), 1.69 (m, 1H, H_6), 1.63–1.54 (m, 1H, H_3), 1.47–1.25 (m, 4H, H_4 + H_{14}), 1.06 (m, 1H, H_6), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H_{15}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139.9 (C, C_{10}), 128.7 (2C, CH, C_{11}), 128.4 (2C, CH, C_{12}), 127.6 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = Hz, C, C_8) 127.1 (CH, C_{13}), 64.8 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27.0 Hz, CH, C_2), 59.5 (CH_2, C_9), 46.0 (CH_2, C_7), 39.6 (CH, C_4), 36.0 (CH_2, C_6), 33.8 (CH_2, C_3), 31.3 (CH_2, C_{14}), 23.9 (CH_2, C_5), 11.6 (CH_3, C_{15}).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –75.9 (s).

HRMS: calcd for $C_{16}H_{23}F_3N$ ($M+H^+$): 286.1777; Found: 286.1778

(*2R,4R*)-4-*N*-Allylamine-1-benzyl-2-(trifluoromethyl)azepane (22a)



Chemical Formula: $C_{17}H_{23}F_3N_2$ **MW**: 312.38 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from **17** (50 mg, 0.183 mmol, 1 equiv), proton sponge (77 mg, 0.358 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.033 mL, 0.197 mmol, 1.1 equiv), and allylamine (0.034 mL, 0.447 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **22a** (46 mg, 80%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –1 (*c* 1.0, $CHCl_3$)

IR (neat): 2933, 1643, 1495, 1453, 1378, 1273, 1290, 1232, 1206, 1152, 1100, 1028, 991, 918 cm^{-1}

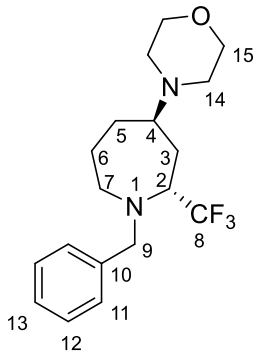
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40–7.20 (m, 5H, H_{ar}), 5.94 (m, 1H, H_{16}), 5.17 (m, 2H, H_{17}), 4.08 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.83 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.50 (m, 1H, H_2), 3.24 (dt, *J* = 6.1, 1.2 Hz, 2H, H_{15}), 3.15 (m, 1H, H_4), 2.88 (dd_{app}, *J* = 13.8, 9.4 Hz, 1H, H_7), 2.69 (ddd_{app}, *J* = 25.9, 11.6, 7.7 Hz, 1H, H_7), 2.14 (m, 1H, H_3), 1.95 (ddd_{app}, *J* = 14.9, 11.3, 2.2 Hz, 1H, H_3), 1.77 (m, 1H, H_5), 1.67 (m, 1H, H_6), 1.62–1.46 (m, 1H, H_5), 1.34 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139.8 (C, C_{10}), 137.0 (CH, C_{16}), 128.8 (2C, CH, C_{11}), 128.4 (2C, CH, C_{12}), 127.9 (d_{app}, $^1J_{C\text{-}F}$ = 287.3 Hz, C, C_8), 127.2 (CH, C_{13}), 116.1 (CH_2, C_{17}), 60.5 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 26.4 Hz, CH, C_2), 58.5 (CH_2, C_9), 53.6 (CH_2, C_4), 50.2 (CH_2, C_{15}), 47.9 (CH_2, C_7), 34.3 (CH_2, C_5), 31.0 (CH_2, C_3), 22.6 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –75.7 (s, 3F).

HRMS: calcd for $C_{17}H_{24}F_3N_2$ ($M+H^+$): 313.1886; Found: 313.1886

4-((2*S*,4*R*)-1-Benzyl-2-(trifluoromethyl)azepan-4-yl)morpholine (22b)



Chemical Formula: $C_{18}H_{25}F_3N_2O$ **MW**: 342,41 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from **17** (50 mg, 0.183 mmol, 1 equiv), proton sponge (77 mg, 0.358 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.033 mL, 0.197 mmol, 1.1 equiv), and allylamine (0.034 mL, 0.447 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **22b** (46 mg, 80%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ +5(*c*0.47, $CHCl_3$)

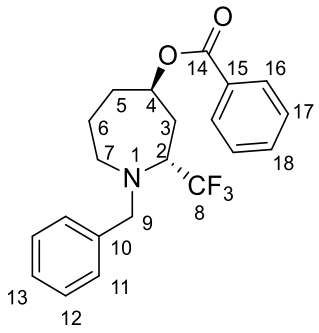
IR (neat): 2956, 2851, 2807, 1453, 1377, 1302, 1266, 1155, 1120, 1100, 1011, 867, 852, 729, 698 cm^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ7.40–7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 4.16 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, H_9), 3.84 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, H_9), 3.81–3.75 (m, 4H, H_{15}), 3.43 (m, 1H, H_2), 2.87 (ddd, *J* = 11.0, 9.0, 1.4 Hz, 1H, H_7), 2.72 (ddd, *J* = 15.3, 6.8, 2.2 Hz, 1H, H_7), 2.66 (m, 1H, H_4), 2.52 (s_{app}, 4H, H_{14}), 2.20 (m, 1H, H_3), 2.05–1.87 (m, 2H, H_3 et H_5), 1.80 (m, 1H, H_6), 1.49 (m, 1H, H_5), 1.31 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ139.9 (C, C_{10}), 128.6 (CH, 2C, C_{11}), 128.3 (CH, 2C, C_{12}), 127.6 (C, q, *J* = 283.5 Hz, C_8), 127.1 (CH, C_{13}), 67.4 (CH_2, C_{15}), 61.3 (CH, q, *J* = 26.7 Hz, C_2), 60.5 (CH, C_4), 57.9 (CH_2, C_9), 50.7 (CH_2, C_{14}), 48.3 (CH_2, C_7), 31.3 (CH_2, C_5), 28.9 (CH_2, C_3), 21.6 (CH_2, C_6).

HRMS: calcd for $C_{18}H_{26}F_3N_2O$ ($M+H^+$):343.1992; Found: 343.1993

(*2S,4R*)-4-Benzoate-1-benzyl-2-(trifluoromethyl)azepane (22c)



Chemical Formula: $C_{21}H_{22}F_3NO_2$ **MW**: 377.41 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from **17** (47 mg, 0.170 mmol, 1 equiv), proton sponge (71 mg, 0.334 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.030 mL, 0.184 mmol, 1.1 equiv), and tetrabutylammonium benzoate (155 mg, 0.423 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **22c** (44 mg, 69%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –3 (*c* 0.20, $CHCl_3$)

IR (neat): 2941, 1738, 1442, 1371, 1312, 1275, 1233, 1206, 1152, 1113, 1087, 1022, 998, 948 cm^{-1}

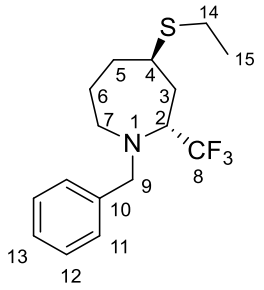
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.13 (m, 2H, H_{16}), 7.61 (m, 1H, H_{18}), 7.50 (m, 2H, H_{17}), 7.40–7.17 (m, 5H, H_{11} + H_{12} + H_{13}), 5.57 (m, 1H, H_4), 4.24 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.88 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 1H, H_9), 3.51 (m, 1H, H_2), 2.93 (dd_{app}, J = 15.4, 9.7 Hz, 1H, H_7), 2.82 (dd_{app}, J = 15.7, 4.0 Hz, 1H, H_7), 2.54 (m, 1H, H_3), 2.23–2.12 (m, 2H, H_3 + H_5), 2.04 (m, 1H, H_6), 1.70 (m, 1H, H_5), 1.42 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 165.8 (C, C_{14}), 139.4 (C, C_{10}), 133.3 (CH, C_{18}), 130.4 (C, C_{15}), 129.7 (2C, CH, C_{16}), 128.7 (2C, CH, C_{17}), 128.6 (2C, CH, C_{11}), 128.4 (2C, CH, C_{12}), 127.3 (d_{app}, $^1J_{C\text{-}F}$ = 261.7 Hz, C, C_8) 127.2 (CH, C_{13}), 71.6 (CH, C_4), 61.1 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27.8 Hz, CH, C_2), 58.1 (CH_2, C_9), 46.8 (CH_2, C_7), 33.4 (CH_2, C_5), 30.8 (CH_2, C_3), 20.1 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –75.2 (s, 3F).

HRMS: calcd for $C_{21}H_{23}F_3NO_2$ ($M+H^+$): 378.1675; Found: 378.1669

(2*R*,4*R*)-1-Benzyl-4-(ethylthio)-2-(trifluoromethyl)azepane (22d)



Chemical Formula: $C_{16}H_{22}F_3NS$ **MW**: 317.41 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from **17** (28.7 mg, 0.105 mmol, 1.0 equiv), proton sponge (44.2 mg, 0.206 mmol, 2.0 equiv), Tf_2O (0.019 mL, 0.114 mmol, 1.1 equiv), and EtSH (0.020 mL, 0.267 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **22d** (16 mg, 48%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ +16 (*c* 0.28, $CHCl_3$)

IR (neat): 2928, 1495, 1453, 1376, 1325, 1262, 1220, 1170, 1146, 1107, 1074, 1028, 989, 941 cm^{-1}

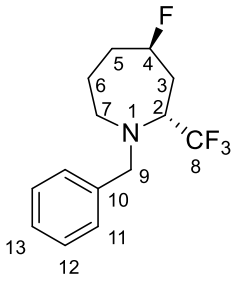
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41–7.19 (m, 5H, H_{ar}), 4.21 (d, J_{AB} = 14.3 Hz, 1H, H_9), 3.84 (d, J_{AB} = 14.3 Hz, 1H, H_9), 3.62 (m, 1H, H_2), 3.34 (m, 1H, H_4), 2.74 (m, 2H, H_7), 2.58 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{14}), 2.30–2.09 (m, 2H, H_3), 1.97–1.84 (m, 2H, H_5 + H_6), 1.74 (m, 1H, H_5), 1.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_{15}), 1.28 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 140.0 (C, C_{10}), 128.5 (2C, CH, C_{11}), 128.3 (2C, CH, C_{12}), 127.7 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 284.4 Hz, C, C_8), 127.0 (CH, C_{13}), 62.3 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 26.6 Hz, C, C_8), 58.4 (CH_2, C_9), 46.9 (CH_2,C_7), 42.7 (CH, C_4), 35.3 (CH_2, C_5), 32.1 (CH_2, C_3), 25.8 (CH_2, C_{14}), 22.6 (CH_2, C_6), 15.0 (CH_2, C_{15}).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –75.1 (s, 3F).

HRMS: calcd for $C_{16}H_{23}F_3NS$ ($M+H^+$): 318.1498; Found: 318.1501

(*2R,4R*)-1-Benzyl-4-fluoro-2-(trifluoromethyl)azepane (22e)



Chemical Formula: $C_{14}H_{17}F_4N$ **MW**: 275.29 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from **17** (46.6 mg, 0.170 mmol, 1 equiv), proton sponge (72 mg, 0.334 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.030 mL, 0.183 mmol, 1.1 equiv), and tetrabutylammonium fluoride (111 mg, 0.426 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **31f** (32 mg, 68%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –2.4 (*c* 0.54, $CHCl_3$)

IR (neat): 2938, 1495, 1454, 1441, 1377, 1347, 1314, 1273, 1235, 1205, 1151, 1112, 1085, 1058, 1028, 1001, 940 cm^{-1}

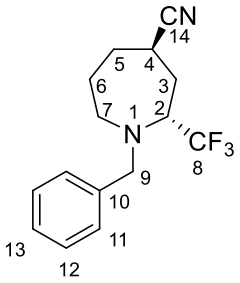
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66–7.02 (m, 5H, H_{ar}), 5.13 (dt_{app}, J = 46.3, 6.5 Hz, 1H, H_9), 4.09 (d, J_{AB} = 14.0 Hz, 1H, H_9), 3.82 (d, J_{AB} = 14.0 Hz, 1H, H_9), 3.53 (m, 1H, H_2), 2.93–2.70 (m, 2H, H_7), 2.44 (m, 1H, H_3), 2.20–1.89 (m, 3H, H_3 + H_5 + H_6), 1.58 (m, 1H, H_5), 1.32 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139.5 (C, C_{10}), 128.7 (2C, CH, C_{11}), 128.4 (2C, CH, C_{12}), 127.4 (d_{app}, $^1J_{C\text{-}F}$ = 284.4 Hz, C, C_8), 127.2 (CH, C_{13}), 90.0 (d, $^1J_{C\text{-}F}$ = 171.3 Hz, Ch, C_4), 59.9 (qd, $^2J_{C\text{-}F}$ = 28.0 Hz, $^3J_{C\text{-}F}$ = 8.2 Hz, CH, C_2), 58.1 (CH_2, C_9), 46.7 (CH_2, C_7), 34.0 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 20.7 Hz, CH_2, C_5), 31.5 (d, J = 22.3 Hz, CH_2, C_3), 19.2 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 4.5 Hz, CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –75.8 (s, 3F), –186.0 (s, 1F).

HRMS: calcd for $C_{14}H_{19}F_3NO$ ($M+H^+$): 276.1370; Found: 276.1371

(2*S*,4*R*)-*N*-(Benzyl)-4-(cyano)-2-(trifluoromethyl)azepane (22f)



Chemical Formula: $C_{15}H_{17}F_3N_2$ **MW**: 282,31 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **17** (66 mg, 0.243 mmol, 1 equiv), proton sponge (104 mg, 0.485 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.0443 mL, 0.270 mmol, 1.1 equiv) and tetrabutylammonium cyanide (163 mg, 0.60 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **22f** (72 mg, 85%) as a colorless oil.

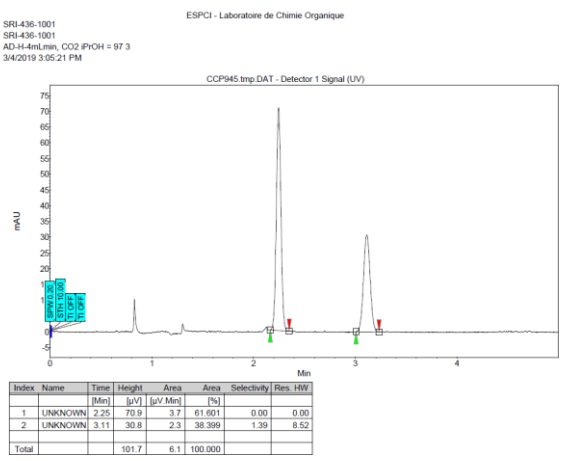
$[\alpha]_D^{20}$ +22 (*c*0.15, $CHCl_3$)

IR (neat): 2939, 1495, 1468, 1453, 1381, 1262, 1158, 1111, 1082, 888, 733, 699, 688, 617 cm^{-1}

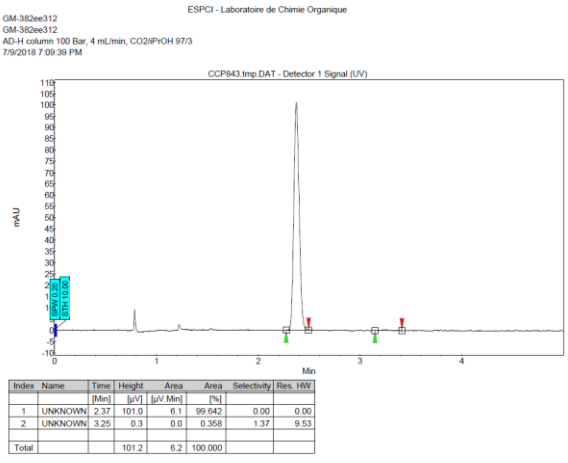
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39–7.23 (m, 5H, H_{Ar}), 4.11 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, H_9), 3.88 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, H_9), 3.36 (m, 1H, H_2), 2.98 (dd, *J* = 15.0, 10.4 Hz, 1H, H_7), 2.78 (m, 2H, H_4 + H_7), 2.50 (dd, *J* = 14.9, 6.1 Hz, 1H, H_3), 2.24 (m, 1H, H_5), 2.04 (ddd, *J* = 14.9, 12.0, 10.1 Hz, 1H, H_3), 1.71–1.41 (m, 3H, H_5 + H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 138.7 (C, C_{10}), 128.8 (CH, 2C, C_{11}), 128.6 (CH, 2C, C_{12}), 127.6 (CH, C_{13}), 126.9 (C, q, *J* = 288.3 Hz, C_8), 122.5 (C, C_{14}), 61.8 (CH, q, *J* = 27.0 Hz, C_2), 59.3 (CH_2, C_9), 46.0 (CH_2, C_7), 33.9 (CH_2, C_5), 32.1 (CH_2, C_3), 27.4 (CH, C_4), 25.7 (CH_2, C_6).

HRMS: calcd for $C_{15}H_{18}F_3N_2$ ($M+H^+$): 283.1417; Found: 283.1418

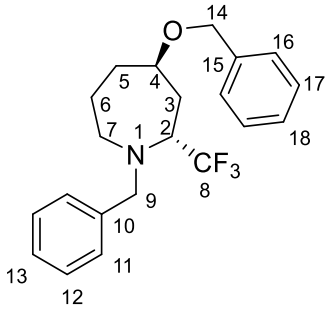


Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	2.25	70.9	3.7	61.601	0.00	0.00
2	UNKNOWN	3.11	30.8	2.3	38.399	1.39	8.52
Total			101.7	6.1	100.000		



Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	2.37	101.0	6.1	99.642	0.00	0.00
2	UNKNOWN	3.25	0.3	0.0	0.358	1.37	9.53
Total			101.2	6.2	100.000		

(2*R*,4*R*)-1-Benzyl-4-(benzyloxy)-2-(trifluoromethyl)azepane (22g)



Chemical Formula: $C_{21}H_{24}F_3NO$ **Molecular Weight**: 363,42 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **17** (66 mg, 0.243 mmol, 1 equiv), proton sponge (104 mg, 0.485 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.0443 mL, 0.270 mmol, 1.1 equiv) and sodium benzyloxide (1M in benzyl alcohol, 0.60 mL, 0.60 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **22g** (79 mg, 79%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ +38.2 (*c* 1.4, $CHCl_3$)

IR (neat): 2932, 1495, 1454, 1360, 1306, 1274, 1206, 1151, 1112, 1094, 1028, 1002, 938 cm^{-1}

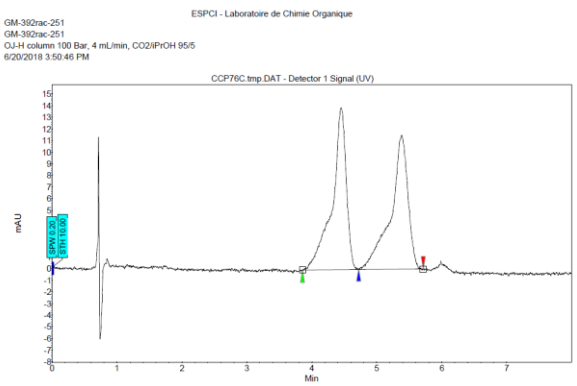
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43–7.17 (m, 10H, H_{ar}), 4.62 (d, J_{AB} = 11.9 Hz, 1H, H_{14}), 4.55 (d, J_{AB} = 12.0 Hz, 1H, H_{14}), 4.11 (d, J_{AB} = 14.0 Hz, 1H, H_9), 3.99 (m, 1H, H_4), 3.79 (d, J_{AB} = 14.0 Hz, 1H, H_9), 3.54 (m, 1H, H_2), 2.78 (m, 2H, H_7), 2.35 (m, 1H, H_3), 2.09 (m, 1H, H_5), 2.05–1.90 (m, 2H, H_3 + H_6), 1.43 (m, 1H, H_5), 1.24 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139.9 (C, C_{15}), 138.8 (CH, C_{16}), 128.8 (2C, CH, C_{ar}), 128. 6 (2C, CH, C_{ar}), 128.3 (2C, CH, C_{ar}), 128.0 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 282.7 Hz, C, C_8) 127.7 (C, C_{15}), 127.5 (2C, CH, C_{ar}), 127.0 (CH, C_{18}), 74.4 (CH, C_4), 70.6 (CH_2, C_{14}), 60.5 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 26.6 Hz, CH, C_2), 58.3 (CH_2, C_9), 47.0 (CH_2, C_7), 33.3 (CH_2, C_5), 31.0 (CH_2, C_3), 19.7 (CH_2, C_6).

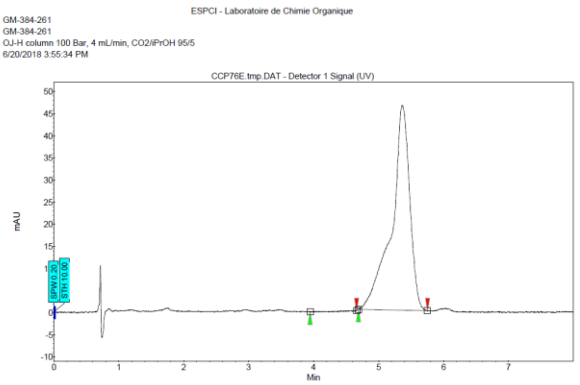
{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –75.9 (s).

HRMS: calcd for $C_{21}H_{25}F_3NO$ ($M+H^+$): 364.1883; Found: 364.1884

The enantiomeric excess of **22g** (ee > 99%) was determined by super-critical fluid chromatography (SFC) using a chiral stationary phase (OJ-H column, P= 100 bars, flow rate = 4 mL/min, eluent = sc CO_2/iPrOH = 97:03, detection at 210 nm).

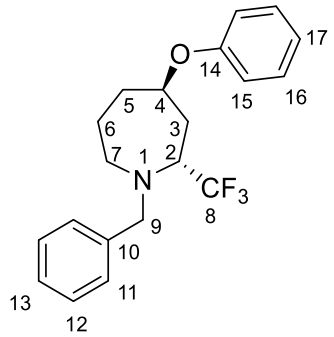


Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	4.45	13.9	3.5	49.905	0.00	0.00
2	UNKNOWN	5.38	11.5	3.5	50.095	1.21	2.74
Total			25.4	7.0	100.000		



Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	4.37	0.2	0.0	0.130	0.00	0.00
2	UNKNOWN	5.36	46.4	15.0	99.870	1.23	4.68
Total			46.7	15.0	100.000		

(2*R*,4*R*)-1-Benzyl-4-phenoxy-2-(trifluoromethyl)azepane (22h)



Chemical Formula: $C_{20}H_{22}F_3NO$ **MW**: 349,40 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **17** (66 mg, 0.243 mmol, 1 equiv), proton sponge (104 mg, 0.485 mmol, 2 equiv), Tf_2O (75.3 mg, 0.0443 mL, 0.270 mmol, 1.1 equiv) and sodium phenoxide (70 mg, 0.60 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **22h** (70 mg, 83%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ +63.9 (*c* 1.23, $CHCl_3$)

IR (neat): 2932, 1598, 1586, 1455, 1440, 1494, 1379, 1309, 1274, 1235, 1205, 1151, 1111, 1087, 1059, 1027, 1009, 945 cm^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38–7.20 (m, 7H, H_{11} + H_{12} + H_{13} + H_{16}), 7.00–6.95 (m, 3H, H_{15} + H_{17}), 4.89 (m, 1H, H_4), 4.27 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.88 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.52 (m, 1H, H_2), 2.89 (dd_{app}, J = 15.3, 10.6 Hz, 1H, h_7), 2.79 (br dd_{app}, J = 14.8, 4.4 Hz, 1H, H_7), 2.51 (m, 1H, H_3), 2.20–2.00 (m, 3H, H_3 + H_5), 1.56 (m, 1H, H_6), 1.27 (m, 1H, H_6).

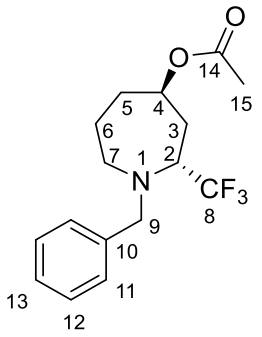
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 157.5 (C, C_{14}), 139.8 (C, C_{10}), 129.9 (2C, CH, C_{11} or C_{12} or C_{16}), 128.8 (2C, CH, C_{11} or C_{12} or C_{16}), 128.4 (2C, CH, C_{11} or C_{12} or C_{16}), 127.6 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 283.6 Hz, C, C_8), 127.1 (CH, C_{13}),

121.3 (CH, C_{17}), 115.8 (2C, CH, C_{15}), 72.9 (CH, C_4), 60.6 (q, J = 27.2 Hz, CH, C_2), 58.3 (CH_2, C_9), 46.6 (CH_2, C_7), 33.3 (CH_2, C_5), 30.9 (CH_2, C_3), 19.6 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ –76.0 (s)

HRMS: calcd for $C_{20}H_{23}F_3NO$ ($M+H^+$): 350.1726; Found: 350.1728

(2*R*,4*R*)-1-Benzyl-2-(trifluoromethyl)azepan-4-yl acetate (22i)



Chemical Formula: $C_{16}H_{20}F_3NO_2$ **MW**: 315,34 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **17** (66 mg, 0.243 mmol, 1 equiv), proton sponge (104 mg, 0.485 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.0443 mL, 0.270 mmol, 1.1 equiv) and tetrabutylammonium acetate (183 mg, 0.60 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **22i** (70 mg, 87%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ +23.6 (*c* 1.45, $CHCl_3$)

IR (neat): 2941, 1738, 1442, 1371, 1312, 1275, 1233, 1206, 1152, 1113, 1087, 1022, 948 cm^{-1}

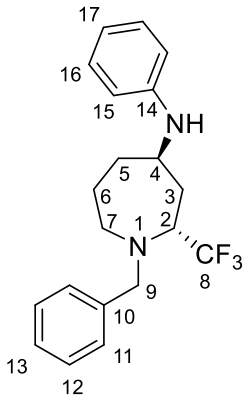
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41–7.23 (m, 5H, H_{ar}), 5.32 (br t_{app}, J = 6.6 Hz, 1H, H_4), 4.15 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H,H_9), 3.82 (d, J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.39 (m, 1H, H_2), 2.87 (dd_{app}, J = 14.5, 10.2 Hz, 1H, H_7), 2.76 (m, 1H, H_7), 2.37 (ddd, J = 14.7, 7.6, 4.7 Hz, 1H, H_3), 2.15 (s, 3H, H_{15}), 2.09–1.95 (m, 2H, H_3 + H_5), 1.87 (m, 1H, H_6), 1.56 (m, 1H, H_5), 1.34 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 170.3 (C, C_{14}), 139.4 (C, C_{10}), 128.6 (2C, CH, C_{11}), 128.4 (2C, CH, C_{12}), 127.3 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 283.8 Hz, C, C_8), 127.2 (CH, C_{13}), 70.7 (CH, C_4), 60.9 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27.1 Hz, CH, C_2), 57.9 (CH_2, C_9), 46.7 (CH_2, C_7), 33.1 (CH_2, C_5), 30.7 (CH_2, C_3), 21.4 (CH_3, C_{15}), 20.0 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –75.7 (s).

HRMS: calcd for $C_{16}H_{21}F_3NO_2$ ($M+H^+$): 316.1519; Found: 316.1515

(2*R*,4*R*)-1-Benzyl-*N*-phenyl-2-(trifluoromethyl)azepan-4-amine (22j)



Chemical Formula: $C_{20}H_{23}F_3N_2$ **MW**: 348,41 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **17** (66 mg, 0.243 mmol, 1 equiv), proton sponge (104 mg, 0.485 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.0443 mL, 0.270 mmol, 1.1 equiv) and aniline (55 µL, 0.42 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **22j** (72 mg, 85%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ +82.7 (*c* 0.97, $CHCl_3$)

IR (neat): 2927, 1600, 1503, 1450, 1434, 1378, 1312, 1272, 1252, 1202, 1152, 1103, 1050, 1028 cm^{-1}

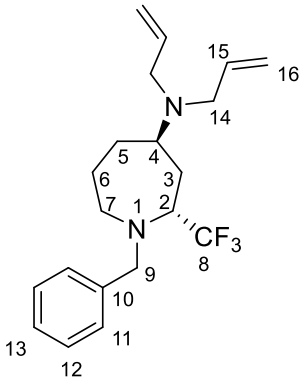
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41–7.25 (m, 5H, H_{ar}), 7.19 (m, 2H, H_{13}), 6.71 (t_{app}, J = 7.3 Hz, 1H, H_{13}), 6.61 (d_{app}, J = 7.7 Hz, 2H, H_{ar}), 4.11 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 1H, H_9), 4.0 (br s, 2H, H_4 + NH), 3.87 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 1H, H_9), 3.45 (m, 1H, H_2), 3.01 (dd_{app}, J = 14.9, 9.3 Hz, 1H, H_7), 2.76 (m, 1H, H_7), 2.34 (m, 1H, H_3), 2.01 ($dd_{app,}$ J = 14.7, 11.3 Hz, 1H, H_3), 1.86 (m, 1H, H_5), 1.67–1.52 (m, 2H, H_5 + H_6), 1.45 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 147.3 (C, C_{14}), 139.5 (C, C_{10}), 129.6 (2C, CH, C_{11} or C_{12} or C_{16}), 128.8 (2C, CH, C_{11} or C_{12} or C_{16}), 128.7 (2C, CH, C_{11} or C_{12} or C_{16}), 127.5 (CH, C_{13}), 127.2 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 286.4 Hz, C, C_8), 117.7 (Ch, C_{17}), 113.5 (2C, CH, C_{15}), 60.1 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 26.9 Hz, CH, C_2), 59.0 (CH_2, C_9), 49.6 (CH, C_4), 47.7 (CH_2, C_7), 34.1 (CH_2, C_5), 30.9 (CH_2, C_3), 24.0 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –72.3 (s).

HRMS: calcd for $C_{20}H_{24}F_3N_2$ ($M+H^+$): 349.1886; Found: 349.1888

(2*R*,4*R*)-*N*,*N*-diallyl-1-benzyl-2-(trifluoromethyl)azepan-4-amine (22k)



Chemical Formula: $C_{20}H_{27}F_3N_2$ **MW**: 352,45 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **17** (66 mg, 0.243 mmol, 1 equiv), proton sponge (104 mg, 0.485 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.0443 mL, 0.270 mmol, 1.1 equiv) and diallylamine (75 µL, 0.60 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **22k** (82 mg, 96%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –4.8 (*c* 1.3, $CHCl_3$)

IR (neat): 2929, 1495, 1453, 1376, 1358, 1272, 1232, 1152, 1104, 1030, 994, 917 cm^{-1}

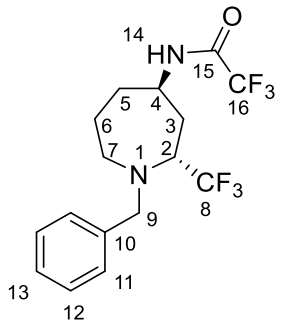
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36–7.19 (m, 5H, H_{ar}), 5.86 (m, 2H, H_{15}), 5.18 (m, 4H, H_{16}), 3.98 (d, J_{AB} = 14.2 Hz, 1H, H_9), 3.73 (d, J_{AB} = 14.2 Hz, 1H, H_9), 3.49 (m, 1H, H_2), 3.18–3.07 (m, 5H, H_4 + H_{14}), 2.88 (m, 1H, H_7), 2.59 (m, 1H, H_7), 2.10 (m, 1H, H_3), 1.95 (m, 1H, H_3), 1.76–1.52 (m, 4H, H_5 + H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139.8 (C, C_{10}), 136.6 (2C, CH, C_{15}), 128.4 (2C, CH, C_{11}), 128.3 (2C, CH, C_{12}), 127.1 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 282.8 Hz, C, C_8) 127.0 (CH, C_{13}), 117.1 (2C, CH_2, C_{16}), 61.6 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27.1 Hz, CH, C_2), 56.2 (CH, C_4), 55.1 (CH_2, C_9), 52.6 (2C, CH_2, C_{14}), 50.8 (CH_2, C_7), 30.1 (CH_2, C_5), 27.8 (CH_2, C_3), 24.1 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –73.4 (s).

HRMS: calcd for $C_{20}H_{28}F_3N_2$ ($M+H^+$): 353.2199; Found: 353.2183

***N*-((2*R*,4*R*)-1-Benzyl-2-(trifluoromethyl)azepan-4-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (22l)**



Chemical Formula: $C_{16}H_{18}F_6N_2O$ **MW**: 368,32 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **17** (114 mg, 0.417 mmol, 1 equiv), proton sponge (175 mg, 0.817 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.075 mL, 0.270 mmol, 1.1 equiv) and the sodium trifluoroacetamide solution.* The crude product was then purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **22l** (89 mg, 60%) as a white solid.

*prepared as follow: Trifluoroacetamide (141 mg, 1.25 mmol, 3 equiv) in THF (1.5 mL) was added dropwise to the stirred suspension of NaH (18.3 mg, 0.457 mmol, 2.5 equiv) in THF (1.5 mL), at 0 °C

mp : 110 °C

$[\alpha]_D^{20}$ +52 (*c* 1.05, $CHCl_3$)

IR (neat): 3317, 2938, 1707, 1526, 1454, 1274, 1210, 1159, 1121 cm^{-1}

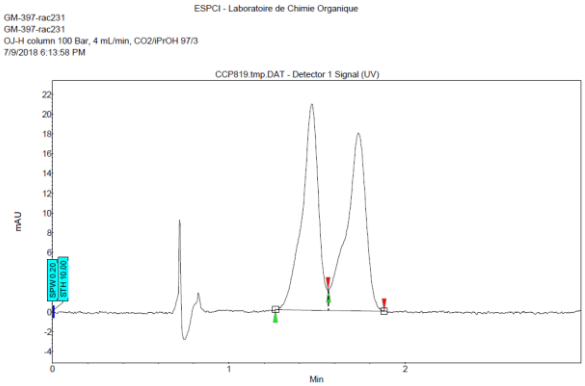
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40–7.25 (m, 5H, H_{ar}), 7.10 (br s, 1H, H_{14}), 4.63 (m, 1H, H_4), 4.02 (d, J_{AB} = 13.1 Hz, 1H, H_9), 3.86 (dd_{app}, J_{AB} = 13.2, 1.7 Hz, 1H, H_9), 3.46 (m, 1H, H_2), 3.06 (m, 1H, H_7), 2.79 (m, 1H, H_7), 2.40 (m, 1H, H_3), 1.95 (ddd, *J* = 15.1, 11.0, 1.5 Hz, 1H, H_3), 1.85 (m, 1H, H_5), 1.61–1.44 (m, 2H, H_5 + H_6), 1.18 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 156.6 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 37.0 Hz, C, C_{15}), 138.7 (C, C_{10}), 129.0 (2C, CH, C_{11}), 128.9 (2C, CH, C_{11}), 127.9 (CH, C_{13}), 126.1 (s_{app}, C, C_8), 116.0 (d_{app}, $^1J_{C\text{-}F}$ = 288.1 Hz, C, C_{16}), 59.8 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 25.6 Hz, CH, C_2), 59.7 (CH_2, C_9), 47.2 (CH, C_4), 46.3 (CH_2, C_7), 33.6 (CH_2, C_5), 30.6 (CH_2, C_3), 25.8 (CH_2, C_6).

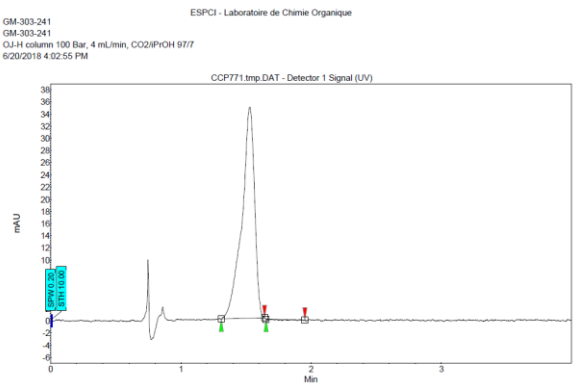
{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –69.7 (s), –75.4 (s).

HRMS: calcd for $C_{16}H_{19}F_6N_2O$ ($M+H^+$): 369.1396. Found: 369.1392.

The enantiomeric excess of **22l** (ee > 99%) was determined by super-critical fluid chromatography (SFC) using a chiral stationary phase (OJ-H column, P= 100 bars, flow rate = 4 mL/min, eluent = sc CO_2/iPrOH = 97:03, detection at 210 nm).

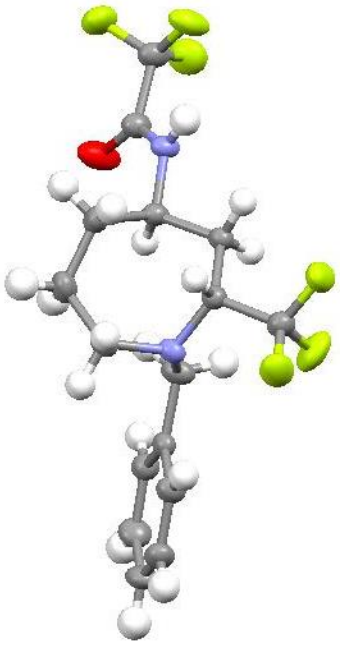


Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	1.47	20.9	2.2	49.636	0.00	0.00
2	UNKNOWN	1.74	17.9	2.3	50.364	1.18	1.63
Total			38.8	4.5	100.000		



Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	1.53	34.7	3.9	99.630	0.00	0.00
2	UNKNOWN	1.77	0.2	0.0	0.370	1.16	2.58
Total			34.9	3.9	100.000		

Crystals suitable for X-ray diffraction analysis were obtained by slow evaporation of a solution of **22l** in CH_2Cl_2/PE = 20:80 at rt. CCDC 1850085 (**22l**) contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif, or by emailing data_ request@ccdc.cam.ac.uk, or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033.



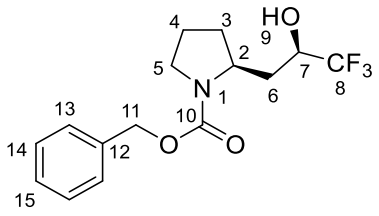
Synthesis of trifluoromethyl pyrrolidines by Arndt-Eister homologation/Ester trifluoromethylation

Benzyl (*S*)-2-[(*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]pyrrolidin-1-carboxylate (26) and benzyl (*S*)-2-[(*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]pyrrolidin-1-carboxylate (26').

To a solution of ester **11** (3 g, 10.8 mmol, 1 equiv) in toluene (21.7 mL) was added $TMSCF_3$ (3.24 mL, 21.6 mmol, 2 equiv) at rt. TBAF (1.0 M in THF, 1.08 mL, 1.08 mmol, 0.1 equiv) was then added dropwise at –78 °C, and the reaction mixture was allowed to warm up slowly to rt. After 15 h, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and then extracted with Et_2O. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure.

The resulting crude product was then taken up in MeOH (100 mL) and $NaBH_4$ (820 mg, 21.6 mmol, 2 equiv) was added to the solution at 0 °C. After stirring for 30 min at rt, the reaction was quenched with an aqueous solution of HCl 1.2 M, and then extracted with Et_2O. The organic layer was washed with brine, and dried over Na_2SO_4, concentrated under reduced pressure. Both diastereomer were separable by flash column chromatography (silica gel, CH_2Cl_2/Et_2O = 90:10 to 96:4) to afford diastereomer **26** (0.955 g, 28%) and diastereomer **26'** (1.55 g, 45%), both as yellow oils.

Benzyl (*S*)-2-((*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)pyrrolidine-1-carboxylate (26)



Chemical Formula: $C_{15}H_{18}F_3NO_3$ **MW**: 317,31 g.mol^{-1}

$[\alpha]_D^{20}$ –3.0 (*c* 0.53, $CHCl_3$)

IR (neat): 3392, 2963, 1670, 1418, 1356, 1338, 1273, 1165, 1119, 980 cm^{-1}

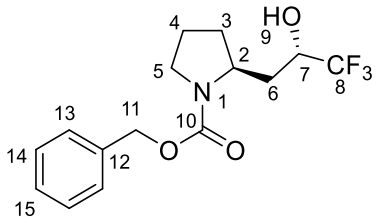
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40–7.33 (m, 5H, H_{ar}), 5.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H_9), 5.16 (d, J_{AB} = 12.6 Hz, 1H, H_{11}), 5.13 (d, J_{AB} = 12.6 Hz, H_{11}), 4.29 (m, 1H, H_2), 3.94 (m, 1H, H_7), 3.44 (t_{app}, J = 7.0 Hz, 2H, H_5), 2.12–2.00 (m, 1H, H_3), 1.99–1.89 (m, 2H, H_4), 1.79–1.58 (m, 3H, H_3 + H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 157.5 (C, C_{10}), 136.4 (C, C_{12}), 128.7 (2C, CH, C_{13}), 128.4 (CH, C_{15}), 128.1 (2C, CH C_{14}), 125.5 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 280.23 Hz, , C_8), 67.7 (CH_2, C_{11}), 67.5 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 30.70 Hz, CH, C_7), 53.7 (CH, C_2), 46.9 (CH_2, C_5), 36.2 (CH_2, C_6), 31.3 (CH_2, C_3), 23.7 (CH_2, C_4).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ −78.82 (s, 3F).

HRMS: calcd for $C_{18}H_{18}F_9NO_3$ (M+Na^+): 490.1035. Found: 490.1041

Benzyl (*S*)-2-((*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)pyrrolidine-1-carboxylate (26')



Chemical Formula: $C_{15}H_{18}F_3NO_3$ **MW**: 317,31 g.mol^{-1}

$[\alpha]_D^{20}$ –33.2 (*c* 0.47, $CHCl_3$)

IR (neat): 3367, 2959, 1669, 1453, 1419, 1358, 1339, 1273, 1161, 1122, 916 cm^{-1}

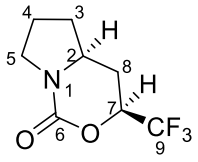
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41–7.27 (m, 5H, H_{ar}), 5.13 (m, 2H, H_{11}), 4.94 (s, 1H, OH), 4.15–3.83 (m, 2H, H_2 + H_7), 3.44 (t_{app}, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_5), 2.12–1.98 (m, 2H, H_3 + H_6), 1.97–1.83 (m, 2H, H_4), 1.83–1.63 (m, 2H, H_3 + H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 156.0 (C, C_{10}), 136.5 (C, C_{12}), 128.7 (2C, CH, C_{13}), 128.2 (2C, CH, C_{14}), 128.1 (CH, C_{15}), 125.2 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 281.30 Hz, C, C_8), 69.5 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 31.95 Hz, CH, C_2), 67.4 (CH_2, C_{11}), 55.2 (CH, C_2), 46.6 (CH_2, C_5), 36.4 (CH_2, C_6), 32.4 (CH_2, C_3), 23.9 (CH_2, C_4).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ −80.04 (s, 3F).

HRMS: calcd for $C_{18}H_{18}F_9NO_3$ (M+Na^+): 490.1035. Found: 490.1041

(3*S*,4a*S*)-3-(Trifluoromethyl)hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazin-1-one (28)



Chemical Formula: $C_8H_{10}F_3NO_2$ **MW**: 209,17 g.mol^{-1}

Compound **26** (30.2 mg, 0.095 mmol, 1 equiv) was diluted in CH_2Cl_2 (1 mL), then DAST (0.035 mL, 0.286 mmol, 3 equiv) and pyridine (0.050 mL, 0.618 mmol, 6.0 equiv) were added. The reaction was stirred at rt for 45 h. Then the reaction mixture was quenched with water and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 80:20), to afford **28** (14mg, 71%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –30.0 (c 0.9, $CHCl_3$)

IR (neat): 2923, 1701, 1450, 1436, 1408, 1376, 1343, 1286, 1272, 1178, 1156, 1142, 1116, 1095, 1073, 1016, 995, 933 cm^{-1}

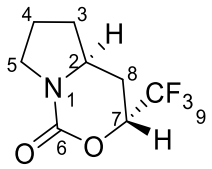
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.58 (dqd, *J* = 11.5, 5.7, 2.8 Hz, 1H, H_7), 3.68–3.49 (m, 3H, H_2 et H_5), 2.44 (dt_{app}, J = 13.2, 3.3 Hz, 1H, H_8), 2.25 (ddd, *J* = 12.0, 6.4, 1.2 Hz, 1H, H_3), 2.06 (dddd, *J* = 14.5, 7.3, 3.6, 1.8 Hz, 1H, H_4), 1.86 (m, 1H, H_4), 1.73–1.49 (m, 2H, H_3 et H_8).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 150.42 (C, C_6), 122.73 (C, q, *J* = 279.5 Hz, C_9), 74.01 (CH, q, *J* = 34.3 Hz, C_7), 55.17 (CH, C_2), 46.86 (CH_2, C_5), 33.43 (CH_2, C_3), 27.47 (CH_2, q, *J* = 1.7 Hz, C_8), 22.96 (CH_2, C_4).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –79.0 (s).

HRMS: calcd for $C_8H_{10}F_3NO_2Na$ ($M+Na^+$): 232.0556; Found: 232.0554

(3*R*,4a*S*)-3-(Trifluoromethyl)hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazin-1-one (29)



Chemical Formula: $C_8H_{10}F_3NO_2$ **MW**: 209,17 $g.mol^{-1}$

Compound **26'** (95 mg, 0.299 mmol, 1 equiv) was diluted in CH_2Cl_2 (3.15 mL) then DAST (0.11 mL, 0.899 mmol, 3 equiv) and pyridine (0.157 mL, 1.94 mmol, 6.0 equiv) were added. The reaction was stirred at rt for 45 h. Then the reaction mixture was quenched with water and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash column chromatography (silica gel, PE/EtOAc = 80:20), to afford **29** (42 mg, 67%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ +44.0 (*c* 1.3, $CHCl_3$)

IR (neat): 2934, 1703, 1425, 1383, 1349, 1313, 1290, 1285, 1204, 1165, 1123, 1108, 1077, 1055, 1012, 974, 955 cm^{-1}

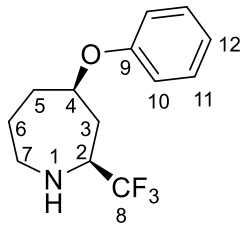
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.73 ($pent_{app}$, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_7), 3.63 (m, 1H, H_2), 3.58 (dd_{app}, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 2H, H_5), 2.50 (dd_{app}, *J* = 14.6, 3.9 Hz, 1H, H_8), 2.26 (m, 1H, H_3), 2.03 (m, 1H, H_4), 1.91–1.78 (m, 2H, H_4 + H_6), 1.48 (m, 1H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 150.1 (C, C_6), 123.6 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 283.2 Hz, C, C_9), 73.0 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz, CH, C_7), 52.3 (CH, C_2), 46.9 (CH_2, C_5), 34.1 (CH_2, C_3), 26.6 (CH_2, C_8), 22.5 (CH_2, C_4).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –76.2 (s).

HRMS: calcd for $C_8H_{11}F_3NO_2$ ($M+H^+$): 210.0736; Found: 210.0739

(2*S*,4*R*)-4-Phenoxy-2-(trifluoromethyl)azepane (34)



Chemical Formula: $C_{13}H_{16}F_3NO$ **MW**: 259,27 g.mol^{-1}

To a stirred solution of compound **21i** (0.034 g, 0.097 mmol, 1 equiv) in MeOH (1 mL) was added 10 % palladium on carbon (0.021 g, 0.019 mmol, 0.2 equiv) and the reaction flask was then purged with hydrogen 3 times. The reaction mixture was stirred at rt for 2 h. The catalyst was removed by filtration on Celite, and the solvent was evaporated under reduced pressure, compound **34** (25 mg, 98%) was obtained without any purification as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ +11.8 (*c* 0.98, $CHCl_3$)

IR (neat): 2934, 1703, 1598, 1493, 1358, 1270, 1236, 1156, 1110, 1080, 1028, 1015 cm^{-1}

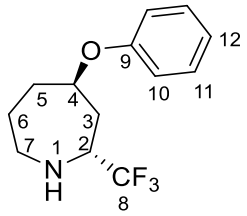
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32–7.25 (m, 2H, H_{11}), 6.95 (t_{app}, J = 7.3 Hz, 1H, H_{12}), 6.90–6.80 (d_{app}, J = 8.8 Hz, 2H, H_{10}), 4.46 (tt_{app}, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H, H_4), 3.37 (m, 1H, H_2), 3.04 (m, 1H, H_7), 2.92 (m, 1H, H_7), 2.43 (m, 1H, H_3), 2.19 (m, 1H, H_5), 1.96 (ddd, J = 14.3, 11.9, 9.4 Hz, 1H, H_3), 1.89–1.70 (m, 2H, H_5 + H_6), 1.50 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 157.2 (C, C_9), 129.8 (2C, CH, C_{11}), 126.5 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 281.9 Hz, C, C_8), 121.2 (CH, C_{12}), 115.9 (2C, CH, C_{10}), 75.6 (CH, C_4), 55.4 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 26.6 Hz, CH, C_2), 44.8 (CH_2, C_7), 34.4 (CH_2, C_3), 33.9 (CH_2, C_5), 27.1 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –77.5 (s).

HRMS: calcd for $C_{13}H_{17}F_3NO$ ($M+H^+$): 260.1257; Found: 260.1257

(2*R*,4*R*)-4-Phenoxy-2-(trifluoromethyl)azepane (35)



Chemical Formula: $C_{13}H_{16}F_3NO$ **MW**: 259,27 g.mol^{-1}

To a stirred solution of compound **22h** (0.037 g, 0.10 mmol, 1 equiv) in MeOH (1 mL) was added 10 % palladium on carbon (0.023 g, 0.021 mmol, 0.2 equiv) and the reaction flask was then purged with hydrogen 3 times. The reaction mixture was stirred at rt for 2 h. The catalyst was removed by filtration on Celite, and the solvent was evaporated under reduced pressure, compound **35** (27 mg, 98%) was obtained without any purification as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –10.8 (*c* 1.1, $CHCl_3$)

IR (neat): 2931, 1598, 1587, 1494, 1271, 1238, 1155, 1111, 1057, 1008, 949 cm^{-1}

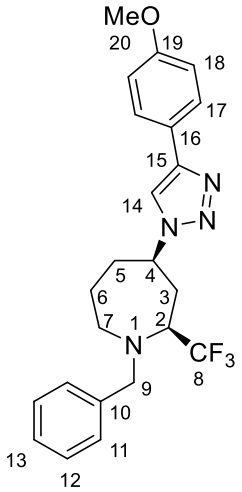
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38–7.20 (m, 2H, H_{11}), 7.02–6.83 (m, 3H, H_{10} + H_{12}), 4.79 (m, 1H, H_4), 3.57 (m, 1H, H_2), 3.08–2.89 (m, 2H, H_7), 2.40 (ddd, *J* = 14.7, 5.9, 4.0 Hz, 1H, H_3), 2.14–2.03 (m, 1H, H_5), 1.95 (ddd, *J* = 14.8, 10.2, 2.7 Hz, 1H, H_3), 1.91–1.76 (m, 2H, H_5 + H_6), 1.65 (m, 1H, H_5).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 157.3 (C, C_9), 129.8 (2C, CH, C_{11}), 126.8 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 281.2 Hz, C, C_8), 121.3 (CH, C_{12}), 116.2 (2C, CH, C_{10}), 73.1 (CH, C_4), 54.6 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 28.2 Hz, CH, C_2), 46.3 (CH_2, C_7), 33.9 (CH_2, C_3), 32.2 (CH_2, C_5), 26.1 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –77.1 (s).

HRMS: calcd for $C_{13}H_{17}F_3NO$ ($M+H^+$): 260.1257; Found: 260.1258

(2S,4R)-1-benzyl-4-(4-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-(trifluoromethyl)azepane (36)



Chemical Formula: $C_{23}H_{25}F_3N_4O$ **MW**: 430,48 g.mol^{-1}

To a solution of compound **21p** (25,0 mg, 0.084 mmol, 1equiv) in DMF (0,9 ml) was added 4-ethynylanisol (163 µL, 0,126 mmol, 1,5 equiv) and CuI (1,6 mg, 0.0084 mmol, 0,1 equiv). The resulting mixture was stirred overnight at rt, and then filtrated over celite. The resulting solution was then diluted in H_2O and extracted with Et_2O. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure. The crude oil was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 70:30) to afford the desired product **36** (33 mg, 92%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –9.8 (*c* 1.3, $CHCl_3$)

IR (neat): 2927, 1600, 1503, 1450, 1434, 1378, 1312, 1272, 1252, 1202, 1152, 1103, 1050 cm^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79 – 7.73 (m, 2H, H_{17}), 7.71 (s, 1H, H_{14}), 7.43 – 7.21 (m, 5H, H_{11} + H_{12} + H_{13}), 7.04 – 6.87 (m, 2H, H_{18}), 4.86 (m, 1H, H_4), 4.20 (d, J_{AB} = 13.7 Hz, 1H, H_{12}), 3.95 (d J_{AB} = 13.7 Hz, 1H, H_{12}), 3.83 (s, 3H, H_{20}), 3.57 (m, 1H, H_2), 3.08 (app dd, *J* = 15.3, 11.8 Hz, 1H, H_7), 2.88 (app brd, *J* = 15.7 Hz, 1H, H_7), 2.57 – 2.36 (m, 2H, H_3), 2.27 (app brd, *J* = 13.0 Hz, 1H, H_5), 1.96 (app ddd, *J* = 24.9, 12.7, 5.0 Hz, 1H, H_5), 1.72 (m, 1H, H_6), 1.48 (m, 1H, H_6).

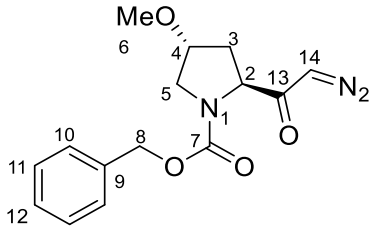
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 159.9 (C, C_{19}), 148.1 (C, C_{15}), 138.9 (C, C_{10}), 128.9 (2C, CH, C_{Bn}), 128.7 (CH, C_{Bn}), 127.7 (2C, CH, C_{Bn}), 127.2 (CH, C_{17}), 127.1 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 288.1 Hz, C, C_8) 123.5 (C, C_{16}), 116.5 (CH, C_{14}), 114.5 (CH, C_{18}), 61.3 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 20.1 Hz, CH, C_2), 59.6 (CH_2, C_9), 59.3 (CH, C_4), 55.5 (CH_3, C_{20}), 45.7 (CH_2, C_7), 37.6 (CH_2, C_5), 35.8 (CH_2, C_3), 23.4 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –74.39 (s, 3F).

HRMS: calcd for $C_{23}H_{25}F_3N_4ONa$ ($M+Na^+$): 453.1873; Found: 453.1871

Synthesis of 4-methoxy trifluoromethylated pyrrolidines

Benzyl (2*S*,4*R*)-2-(2-diazoacetyl)-4-methoxypyrrolidine-1-carboxylate (38)



Chemical Formula: $C_{15}H_{17}N_3O_4$ **MW**: 303,32 g.mol^{-1}

To a solution of **37** (3.0 g, 10.74 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous DMF (0.170 mL) and CH_2Cl_2 (34 mL) at 0 °C, $(COCl)_2$ (1.25 mL, 14.5 mmol, 1.4 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C and then 1 h at rt, resulting in a pale-yellow solution. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was immediately dissolved in a mixture of dried THF (34 mL) and MeCN (34 mL), and cooled to 0 °C. Et_3N (2.98 mL, 21.48 mmol, 2.0 equiv) and a solution of (trimethylsilyl)diazomethane (2M in Et_2O, 11.8 mL, 23.63 mmol, 2.2 equiv) were added, and the reaction mixture was stirred for 5 h at 0 °C. The solution was quenched with glacial AcOH (4 mL) and concentrated under reduced pressure to afford a dark brown oil. Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc = 50:50) afforded the desired product **38** (2.3 g, 71%) as a thick yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –57 (*c* 0.57, $CHCl_3$)

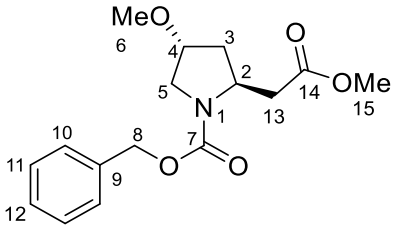
IR (neat): 2935, 2106, 1701, 1647, 1497, 1413, 1353, 1251, 1209, 1210, 1170, 1116, 1094, 1029 cm^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) mixture of two rotamers in a 50:50 ratio: δ 7.45–7.18 (m, 5H, H_{ar}), 5.51 (br s, 0.5H, H_{14}), 5.26–5.00 (m, 2.5H, H_8 + H_{14}), 4.38 (m, 1H, H_2), 4.00 (m, 1H, H_4), 3.81 (d_{app}, *J* = 11.9 Hz, 0.5H, H_5), 3.69–3.49 (m, 1.5H, H_5), 3.31 (s, 1.5H, H_6), 3.30 (s, 1.5H, H_6), 2.35 (m, 1H, H_3), 2.19 (m, 1H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) mixture of two rotamers in a 50:50 ratio: δ [194.7, 193.8] (C, C_{13}), [155.4, 154.8] (CH, C_{14}), [136.5, 136.3] (C, C_9), [128.7, 128.6 (2C)] (CH, C_{10}), [128.3, 128.2] (CH, C_{12}), 128.06 (CH, 2C) (C_{11}), [78.9, 78.2] (CH, C_4), [67.6, 67.5] (CH_2, C_8), [62.7, 62.4] (CH, C_2), [56.9, 56.8] (CH_3, C_6), [54.0, 52.9] (CH_2, C_4), [52.1, 51.8] (CH_2, C_5), [36.8, 35.0] (CH_2, C_3).

HRMS: calcd for $C_{15}H_{17}N_3O_4Na$ ($M+Na^+$): 326.1111. Found: 326.1113

(*2S,4R*)-Methyl-2-[*N*-(Benzyloxycarbonyl)-4-methoxy-pyrrolidin-2-yl]acetate (39)



Chemical Formula: $C_{16}H_{21}NO_5$ **MW**: 307,35 g.mol^{-1}

To a solution of **38** (2.3 g, 7.6 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous MeOH (20 mL) at rt, a solution of AgOBz (0.17 g, 0.76 mmol, 0.10 equiv) in anhydrous Et_3N (3.17 mL, 22.8 mmol, 3.0 equiv) was added dropwise. The mixture was stirred at rt for 3 h, generating N_2 gas. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_5$ (15 mL) and the mixture filtered on Celite. The solid residue was washed with EtOAc (15 mL). Brine was added to the filtrate and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure. The crude oil was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 70:30) to afford the desired product **39** (2.1 g, 90%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ −35 (*c* 0.42, $CHCl_3$)

IR (neat): 2948, 1734, 1697, 1420, 1411, 1353, 1330, 1311, 1244, 1201, 1156, 1100, 1095, 1068, 1029, 991, 917 cm^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): mixture of two rotamers in a 50:50 ratio: *δ* 7.39–7.27 (m, 5H, H_{ar}), 5.23–5.06 (m, 2H, H_8), 4.28 (m, 1H, H_2), 3.90 (m, 1H, H_4), 3.78 (br d, *J* = 12.0 Hz, 0.5H, H_5), 3.69–3.58 (m, 3.5H, $H_5 + H_6$), 3.45 (m, 1H, H_5), 3.29 (br s, 3H, H_{15}), 3.06 (br d, *J* = 15.6, 0.5H, H_{13}), 2.87 (br d, *J* = 13.4 Hz, 0.5H, H_{13}), 2.47 (m, 1H, H_{13}), 2.29 (m, 1H, H_3), 1.91 (m, 1H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): mixture of two rotamers in a 50:50 ratio: *δ* [171.9, 171.6] (C, C_{14}), [155.2, 155.0] (C, C_7), [136.9, 136.7] (C, C_9), 128.6 (2C, CH, C_{11}), 128.1 (CH, C_{12}), 127.9 (2C, CH, C_{10}), [78.5, 78.1] (CH, C_4), [67.2, 66.9] (CH_2, C_8), 56.7 (CH_3, C_6), [53.4, 52.9] (CH, C_2), 51.7 (CH_2, C_5), 51.6 (CH_3, C_{15}), [39.5, 38.3] (CH_2, C_{13}), [37.9, 36.7] (CH_2, C_3).

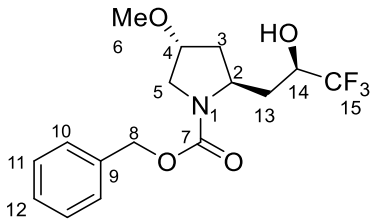
HRMS: calcd for $C_{16}H_{22}NO_5$ ($M+H^+$): 308.1492. Found: 308.1500

Synthesis of 40 and 40'

To a solution of ester **39** (2.1 g, 6.8 mmol, 1 equiv) in toluene (13.7 mL) was added $TMSCF_3$ (2.0 mL, 13.6 mmol, 2.0 equiv) at rt. TBAF (1.0 M in THF, 0.683 mL, 0.683 mmol, 0.1 equiv) was then added dropwise at –78 °C, and the reaction mixture was allowed to warm up slowly to rt. After 15 h, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and then extracted with Et_2O. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure.

The resulting crude ketone product was then taken up in MeOH (68 mL) and $NaBH_4$ (259 mg, 13.6 mmol, 2 equiv) was added to the solution at 0 °C. After stirring for 30 min at rt, the reaction was quenched with an aqueous solution of HCl 1.2 M, and then extracted with Et_2O. The organic layer was washed with brine, and dried over Na_2SO_4, concentrated under reduced pressure. Both diastereomer were separable by flash column chromatography (CH_2Cl_2/Et_2O = 90:10 to 96:4) to afford diastereomer **40** (0.759 g, 32%) and diastereomer **40'** (1.14 g, 48%), both as yellow oils.

(*R*)-3-[(2*S,4R*)-*N*-(Benzyloxy)carbonyl-4-methoxy-pyrrolidin-2-yl]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (40)



Chemical Formula: $C_{16}H_{20}F_3NO_4$ **MW**: 347,33 g.mol^{-1}

$[\alpha]_D^{20}$ –12 (*c* 1.5, $CHCl_3$)

IR (neat): 3371, 2936, 1710, 1672, 1498, 1450, 1419, 1352, 1274, 1245, 1164, 1112, 1071, 1030, 994, 970, 950, 918 cm^{-1}

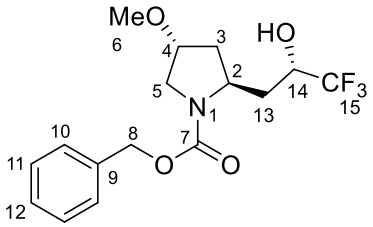
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39–7.33 (m, 5H, H_{ar}), 5.22–5.09 (m, 3H, H_8 + OH), 4.35 (m, 1H, H_2), 4.03–3.94 (m, 2H, H_4 + H_{14}), 3.71 (dd, *J* = 12.4, 3.9 Hz, 1H, H_5), 3.42 (dd, *J* = 11.9, 5.1 Hz, 1H, H_5), 3.28 (s, 3H, H_6), 2.21 (m, 1H, H_{13}), 1.88–1.75 (m, 2H, H_3 + H_{13}), 1.65 (m, 1H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δ* 157.8 (C, C_7), 136.2 (C, C_9), 128.7 (2C, CH, C_{10}), 128.4 (CH, C_{12}), 128.0 (2C, CH, C_{11}), 124.8 (d_{app}, $^1J_{C\text{-}F}$ = 278.7 Hz, C, C_{15}), 78.7 (CH, C_4), 67.9 (CH_2, C_8), 67.4 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 31.2 Hz, CH, C_{14}), 56.9 (CH_3, C_6), 52.6 (CH, C_2), 51.0 (CH_2, C_5), 37.6 (CH_2, C_{13}), 37.0 (CH_2, C_3).

{1H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): *δ* –78.94 (s, 3F).

HRMS: calcd for $C_{16}H_{20}F_3NO_4Na$ ($M+Na^+$): 370.1237. Found: 370.1236

(*S*)-3-[(2*S*,4*R*)-*N*-(Benzyloxy)carbonyl-4-methoxy-pyrrolidin-2-yl]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (40')



Chemical Formula: $C_{16}H_{20}F_3NO_4$ **MW**: 347,33 g.mol^{-1}

$[\alpha]_D^{20}$ −33.5 (c 0.33, $CHCl_3$)

IR (neat): 3360, 2936, 1710, 1698, 1498, 1413, 1354, 1330, 1274, 1161, 1111, 1096, 1029, 1003 cm^{-1}

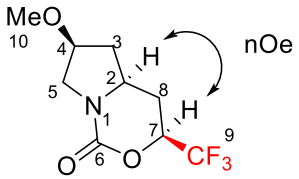
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40–7.29 (m, 5H, H_{ar}), 5.14 (s, 2H, H_7), 4.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H, OH), 4.15 (m, 1H, H_2), 4.02 (m, 1H, H_{14}), 3.92 (m, 1H, H_4), 3.69 (brd$_{app}$, J = 12.0 Hz, 1H, H_5), 3.46 (dd$_{app}$, J = 12.0, 4.6 Hz, 1H, H_5), 3.29 (s, 3H, H_6), 2.31 (m, 1H, H_3), 2.15 (m, 1H, H_{13}), 1.82 (m, 1H, H_3), 1.75 (m, 1H, H_{13})

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 156.4 (C, C_7), 136.4 (C, C_9), 128.7 (2C, CH, C_{11}), 128.3 (CH, C_{12}), 128.1 (2C, CH, C_{10}), 125.1 (d$_{app}$, $^1J_{C\text{-}F}$ = 283.5 Hz, C, C_{15}), 78.3 (C_6), 69.4 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 30.2 Hz, CH, C_{14}), 67.6 (CH_2, C_8), 56.7 (CH_2, C_8), 54.1 (CH, C_2), 51.4 (CH_2, C_5), 38.6 (CH_2, C_3), 36.5 (CH_2, C_{13}).

{1H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –80.16. (s, 3F).

HRMS: calcd for $C_{16}H_{20}F_3NO_4Na$ (M+Na$^+$): 370.1237. Found: 370.1236

(3*S*,4a*S*,6*S*)-6-Methoxy-3-(trifluoromethyl)hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazin-1-one (41)



Chemical Formula: $C_9H_{12}F_3NO_3$ **MW**: 239,19 g.mol^{-1}

To compound **40** (50 mg, 0.144 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.5 mL), was added DAST (0.053 mL, 0.432 mmol, 3.0 equiv) and pyridine (0.076 mL, 0.935 mmol, 6.0 equiv). The reaction was stirred at rt for 45 h, the reaction mixture was then quenched with H_2O and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 80:20), to afford the bicycle **41** (22.4 mg, 65%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ −14.5 (*c* 0.90, $CHCl_3$)

IR (neat): 2910, 1701, 1445, 1430, 1410, 1378, 1335, 1286, 1262, 1158, 1146, 1122, 1116 cm^{-1}

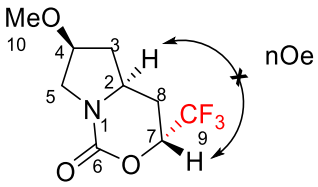
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.84 (m, 1H, H_7), 3.89 (t_{app}, J = 4.8 Hz, 1H, H_4), 3.60 (ddd, J = 17.0, 12.3, 4.8 Hz, 1H, H_2), 3.84 (dd, J = 13.7, 4.9 Hz, 1H, H_5), 3.78 (d, J = 12.8 Hz, 1H, H_5), 3.48 (d, J = 19.9 Hz, 3H, H_{10}), 2.46 (dd, J = 14.5, 4.1 Hz, 1H, H_8), 2.29 (dd, J = 12.9, 4.9 Hz, 1H, H_3), 1.84 – 1.66 (m, 1H, H_8), 1.35 (ddd, J = 12.8, 11.4, 4.5 Hz, 1H, H_3).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ.149.7 (C, C_6), 123.5 (q, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 265.5 Hz, C, C_9), 77.2 (CH, C_4), 73.0 (q, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 32.8 Hz, CH, C_7), 56.5 (CH_3, C_{10}), 52.5 (CH_2, C_5), 50.3 (CH, C_2), 39.7 (CH_2, C_8), 26.3 (CH_2, C_3).

{1H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -75.11 (s, 3F)

HRMS: calcd for $C_9H_{12}F_3NO_3$ ($M+H^+$): Found:

(3*R*,4a*S*,6*S*)-6-Methoxy-3-(trifluoromethyl)hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazin-1-one (42)



Chemical Formula: $C_9H_{12}F_3NO_3$ **MW**: 239,19 g.mol^{-1}

To compound **40'** (50 mg, 0.144 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.5 mL), was added DAST (0.053 mL, 0.432 mmol, 3.0 equiv) and pyridine (0.076 mL, 0.935 mmol, 6.0 equiv). The reaction was stirred at rt for 45 h, the reaction mixture was then quenched with H_2O and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 80:20), to afford the bicycle **42** (16 mg, 46%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ −15.5 (*c* 0.80, $CHCl_3$)

IR (neat): 2918, 1705, 1456, 1432, 1411, 1385, 1341, 1278, 1263, 1166, 1140, 1129, 1119 cm^{-1}

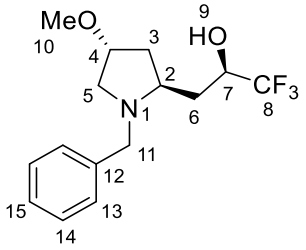
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.74 (m, 1H, H_7), 3.99 (t_{app}, J = 4.5 Hz, 1H, H_4), 3.90 (ddd, J = 16.0, 11.3, 4.5 Hz, 1H, H_2), 3.74 (dd, J = 12.7, 4.9 Hz, 1H, H_5), 3.59 (d, J = 12.8 Hz, 1H, H_5), 3.36 (d, J = 19.9 Hz, 3H, H_{10}), 2.51 (dd, J = 14.5, 4.1 Hz, 1H, H_8), 2.39 (dd, J = 12.9, 4.9 Hz, 1H, H_3), 1.94 – 1.78 (m, 1H, H_8), 1.50 (ddd, J = 12.8, 11.4, 4.5 Hz, 1H, H_3).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ.149.7 (C, C_6), 123.5 (q, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 265.5 Hz, C, C_9), 77.2 (CH, C_4), 73.0 (q, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 32.8 Hz, CH, C_7), 56.5 (CH_3, C_{10}), 52.5 (CH_2, C_5), 50.3 (CH, C_2), 39.7 (CH_2, C_8), 26.3 (CH_2, C_3).

{1H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -76.11 (s, 3F)

HRMS: calcd for $C_9H_{12}F_3NO_3$ ($M+H^+$): Found:

(*R*)-3-((2*R*,4*R*)-1-Benzyl-4-methoxypyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (45)



Chemical Formula: $C_{15}H_{20}F_3NO_2$ **MW**: 303,33 g.mol^{-1}

To a stirred solution of compound **40** (0.215 g, 0.615 mmol, 1 equiv) in MeOH (2.6 mL) was added 10 % palladium on carbon (6.6 mg, 0.062 mmol, 0.1 equiv) and the reaction mixture was purged with H_2 3 times. The reaction mixture was stirred at rt for 2 h under H_2 (1 atm). The catalyst was removed by filtration on Celite, and the solvent was evaporated under reduced pressure.

To the residue was added dry CH_2Cl_2 (5.2 mL) followed by the addition of Et_3N (0.26 mL, 1.86 mmol, 3.0 equiv) and BnBr (0.184 mL, 1.5 mmol, 2.5 equiv). The resulting solution was stirred for 15 h at rt and then diluted with CH_2Cl_2 followed by the addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried with anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 80:20) to afford **45** (143 mg, 76%) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ −41.5 (*c* 0.83, $CHCl_3$)

IR (neat): 2934, 2883, 2825, 1496, 1454, 1376, 1339, 1297, 1276, 1162, 1124, 1099, 1030, 991 cm^{-1}

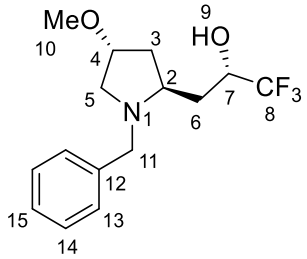
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (br s, 1H, OH), 7.37–7.21 (m, 5H, H_{ar}), 4.37 (m, 1H, H_7), 4.21 (d, J_{AB} = 12.4 Hz, 1H, H_{11}), 3.89 (m, 1H, H_2), 3.39 (m, 1H, H_4), 3.30 (d, J_{AB} = 12.4 Hz, 1H, H_{11}), 3.28 (s, 3H, H_{16}), 3.11 (dd, *J* = 11.1, 5.4 Hz, 1H, H_5), 2.36 (dd, *J* = 11.1, 4.6 Hz, 1H, H_5), 2.15 (ddd, *J* = 14.9, 11.2, 3.8 Hz, 1H, H_6), 2.07–2.02 (m, 2H, H_3), 1.70 (dt, *J* = 14.9, 3.0 Hz, 1H, H_6).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 137.5 (C, C_{12}), 129.1 (2C, CH, C_{ar}), 128.8 (2C, CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 125.1 (d_{app}, $^1J_{C\text{-}F}$ = 280.35 Hz, C, C_8), 78.8 (CH, C_4), 68.6 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 30.66 Hz, CH, C_7), 61.4 (CH, C_2), 59.2 (CH_2, C_{11}), 58.0 (CH_2, C_5), 56.9 (CH_3, C_{10}), 34.4 (CH_2, C_3), 26.5 (CH_2, C_6).

{1H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ −80.6 (s, 3F).

HRMS: calcd for $C_{15}H_{20}F_3NO_2$ ($M+H^+$): 304.1519. Found: 304.1516.

(*S*)-3-((2*R*,4*R*)-1-Benzyl-4-methoxypyrrolidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (46)



Chemical Formula: $C_{15}H_{20}F_3NO_2$ **MW**: 303,33 g.mol^{-1}

To a stirred solution of compound **40'** (0.25 g, 0.72 mmol, 1 equiv) in MeOH (3 mL) was added 10 % palladium on carbon (7.7 mg, 0.072 mmol, 0.1 equiv) and the reaction mixture was purged with H_2 3 times. The reaction mixture was stirred at rt for 2 h under H_2 (1 bar). The catalyst was removed by filtration on Celite, and the solvent was evaporated under reduced pressure.

To the residue was added dry CH_2Cl_2 (6 mL) followed by the addition of Et_3N (0.301 mL, 2.17 mmol, 3.0 equiv) and BnBr (0.214 mL, 1.79 mmol, 2.5 equiv). The resulting solution was stirred for 15 h at rt and then diluted with CH_2Cl_2 followed by the addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried with anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 80:20) to afford **46** (184 mg, 84%) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ −46.1 (*c* 0.85, $CHCl_3$)

IR (neat): 3363, 2933, 2825, 1495, 1454, 1347, 1323, 1275, 1162, 1124, 1029, 989, 913 cm^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39 – 7.25 (m, 5H, H_{ar}), 4.06 (m, 1H,H_7), 3.98 (m, 1H, H_4), 3.92 (d, J_{AB} = 12.4 Hz, 1H, H_{11}), 3.79 (d, J_{AB} = 12.4 Hz, 1H, H_{11}), 3.44 (m, 1H, H_4), 3.28 (s, 3H, H_{10}), 2.94 (dd, *J* = 13.3, 5.3 Hz, 1H, H_5), 2.80 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, H_5), 2.28 (dddd, *J* = 14.1, 8.1, 3.2, 1.1 Hz, 1H, H_3), 1.84 (ddd, *J* = 14.1, 7.1, 4.1 Hz, 1H, H_3), 1.62 (td_{app}, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 2H, H_6).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 138.2 (C, C_{12}), 129.5 (2C, CH, C_{ar}), 128.7 (2C, CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 124.7 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 279.93 Hz, C, C_8), 82.0 (CH, C_4), 71.6 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 30.54 Hz, CH, C_7), 63.2 (CH, C_2), 60.8 (CH_2, C_{11}), 57.1 (CH_3, C_{10}), 54.9 (CH_2, C_5), 38.1 (CH_2, C_3), 32.2 (CH_2, C_6).

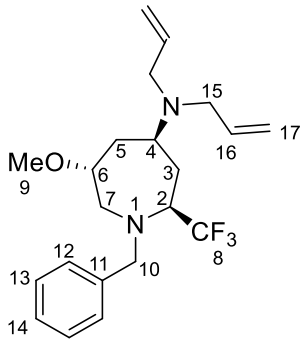
{1H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –80.7 (s, 3F).

HRMS: calcd for $C_{15}H_{20}F_3NO_2$ ($M+H^+$): 304.1519. Found: 304.1516.

General procedure for the synthesis of 6-methoxy 4-substituted azepanes

To a stirred solution of compound **45** or **46** (1 equiv) and proton sponge (2 equiv) in CH_3CN (0.1 M) was added Tf_2O (1.1 equiv) at rt. The reaction mixture was stirred for 5 h in a sealed tube at 60 °C. After 5 h, the reaction was cooled to rt and the nucleophile (2.5 equiv) was added. After 5 min the reaction was diluted with H_2O, extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic phases were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to obtain the azepanes.

(2*S*,4*S*,6*R*)-*N*,*N*-Diallyl-1-benzyl-6-methoxy-2-(trifluoromethyl)azepan-4-amine (47a)



Chemical Formula: $C_{21}H_{29}F_3N_2O$ **MW**: 382,47 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from **45** (35 mg, 0.115 mmol, 1 equiv), proton sponge (50 mg, 0.29 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.021 mL, 0.13 mmol, 1.1 equiv), and diallylamine (0.035 mL, 0.288 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford **47a** (38 mg, 86%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –12.4 (*c* 2.05, $CHCl_3$)

IR (neat): 2932, 1720, 1643, 1603, 1495, 1455, 1365, 1273, 1155, 1114, 1029, 989, 919 cm^{-1}.

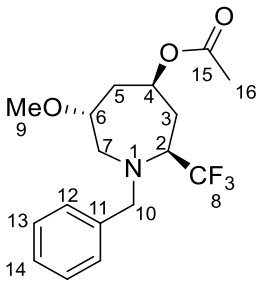
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{ar}), 7.33 – 7.29 (m, 2H, H_{ar}), 7.25 – 7.20 (m, 1H, H_{14}), 5.80 (ddt, *J* = 16.4, 10.1, 6.3 Hz, 2H, H_{16}), 5.25 – 5.01 (m, 4H, H_{17}), 4.34 (d, J_{AB} = 13.5 Hz, 1H, H_{10}), 3.91 (t, J_{AB} = 13.4 Hz, 1H, H_{10}), 3.33 – 3.31 (m, 1H, H_6), 3.31 (s, 3H, H_9), 3.28 – 3.19 (m, 1H, H_4), 3.18 – 3.10 (m, 1H, H_2), 3.10 – 2.97 (m, 6H, H_7 + H_{15}), 2.30 – 2.06 (m, 2H, H_3 + H_5), 1.56 (ddd, *J* = 14.0, 12.0, 9.4 Hz, 1H, H_3), 1.41 (ddd, *J* = 14.0, 11.1, 3.8 Hz, 1H, H_5).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 139.9 (C, C_{11}), 137.2 (2C, CH, C_{16}), 129.3 (2C, CH, C_{ar}), 128.3 (2C, CH, C_{ar}), 128.1 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 291.56 Hz, C_8), 127.1 (CH, C_{14}), 117.0 (2C, CH_2, C_{17}), 78.5 (CH, C_6), 60.5 (CH_2, C_{10}), 58.3 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 26.47 Hz, CH, C_2), 56.5 (CH_2, C_3), 53.2 (2C, CH_2, C_{15}), 51.5 (CH, C_4), 49.6 (CH_2, C_7), 35.9 (CH_2, C_5), 32.0 (CH_2, C_3).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –73.02 (s, 3F).

HRMS: calcd for $C_{21}H_{29}F_3N_2O$ ($M+H^+$): 383.2305. Found: 383.2300.

(2*S*,4*S*,6*R*)-1-Benzyl-6-methoxy-2-(trifluoromethyl)azepan-4-yl acetate (47b)



Chemical Formula: $C_{17}H_{22}F_3NO_3$ **MW**: 345,36 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from **45** (35 mg, 0.115 mmol, 1 equiv), proton sponge (50 mg, 0.23 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.021 mL, 0.13 mmol, 1.1 equiv), and tetrabutylammonium acetate (87 mg, 0.29 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **47b** (30 mg, 75%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –12.4 (*c* 2.05, $CHCl_3$)

IR (neat): 2930, 1735, 1495, 1454, 1366, 1233, 1163, 1115, 1098, 1076, 1025, 942 cm^{-1}.

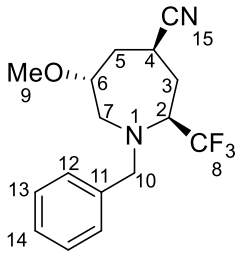
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H_{ar}), 7.36 – 7.29 (m, 2H, H_{ar}), 7.29 – 7.21 (m, 1H, H_{14}), 5.15 (tt, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H, H_4), 4.37 (d, J_{AB} = 13.7 Hz, 1H, H_{10}), 3.93 (d, J_{AB} = 13.7 Hz, 1H, H_{10}), 3.48 – 3.38 (m, 1H, H_2), 3.38 – 3.32 (m, 1H,H_6), 3.32 – 3.23 (m, 3H, H_9), 3.15 – 3.00 (m, 2H,H_7), 2.34 – 2.19 (m, 2H, H_3 + H_5), 2.04 (s, 3H, H_9), 1.89 (m, 1H, H_3), 1.68 (m, 1H, H_5).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 170.2 (C, C_{15}), 139.5 (C, C_{11}), 129.0 (2C, CH, C_{ar}), 128.4 (2C, CH, C_{ar}), 127.4 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 289.07 Hz, C, C_8), 127.3 (CH, C_{14}), 77.6 (CH, C_6), 69.0 (CH, C_4), 60.2 (CH_2, C_{10}), 57.8 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 26.89 Hz, C_2), 56.6 (CH_3, C_9), 48.9 (CH_2, C_7), 38.9 (CH_2, C_5), 34.3 (CH_2, C_3), 21.4 (CH3, C_{16}).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –73.47 (s, 3F).

HRMS: calcd for $C_{17}H_{22}F_3NO_3$ ($M+H^+$): 346.1625. Found: 346.1624.

(2*S*,4*S*,6*R*)-1-Benzyl-6-methoxy-2-(trifluoromethyl)azepane-4-carbonitrile (47c)



Chemical Formula: $C_{16}H_{19}F_3N_2O$ **MW**: 312,34 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from **45** (35 mg, 0.115 mmol, 1 equiv), proton sponge (50 mg, 0.23 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.021 mL, 0.13 mmol, 1.1 equiv), and tetrabutylammonium cyanide (82 mg, 0.29 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford **47c** (31 mg, 86%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –3.4 (*c* 0.95, $CHCl_3$)

IR (neat): 2931, 1684, 1494, 1455, 1382, 1362, 1257, 1205, 1161, 1098, 1072, 1029, 1006, 965 cm^{-1}.

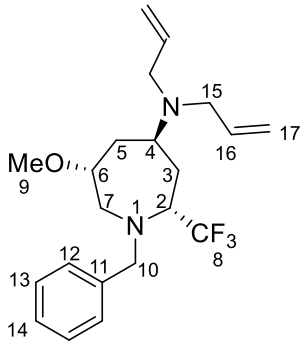
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50 – 7.16 (m, 5H, H_{ar}), 4.28 (d, J_{AB} = 13.2 Hz, 1H, H_{10}), 3.93 (d, J_{AB} = 13.2 Hz, 1H, H_{10}), 3.40 – 3.29 (m, 1H, H_6), 3.34 (s, 3H, H_9), 3.22 (m, 1H, (H_2), 3.18 – 3.12 (m, 2H, H_7), 3.05 (m, 1H, H_4), 2.50 – 2.35 (m, 2H, H_3 + H_5), 1.87 (m, 1H, H_3), 1.69 (ddd, *J* = 14.9, 11.6, 3.6 Hz, 1H, H_5).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 138.9 (C, C_{11}), 129.3 (2C, CH, C_{ar}), 128.6 (2C, CH, C_{ar}), 127.6 (CH, C_{ar}), 127.4 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 294.9 Hz, C, C_8), 122.8 (C, C_{15}), 77.8 (CH, C_6), 60.0 (CH_2, C_{10}), 57.4 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 26.1 Hz, C_2), 56.6 (CH_3, C_9), 49.3 (CH_2, C_7), 38.1 (CH_2, C_5), 32.4 (CH_2, C_3), 22.7 (CH, C_4).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –71.94 (s, 3F).

HRMS: calcd for $C_{16}H_{19}F_3N_2O$ ($M+H^+$): 313.1522. Found: 313.1521.

(2*R*,4*S*,6*R*)-*N*,*N*-Diallyl-1-benzyl-6-methoxy-2-(trifluoromethyl)azepan-4-amine (50a)



Chemical Formula: $C_{21}H_{29}F_3N_2O$ **MW**: 382,47 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from **46** (45 mg, 0.148 mmol, 1 equiv), proton sponge (64 mg, 0.296 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.027 mL, 0.163 mmol, 1.1 equiv), and diallylamine (0.046 mL, 0.37 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford **50a** (40 mg, 70%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ +5 (*c* 0.95, $CHCl_3$)

IR (neat): 2931, 1727, 1642, 1454, 1364, 1272, 1154, 1111, 1097, 1053, 1028, 990, 918 cm^{-1}

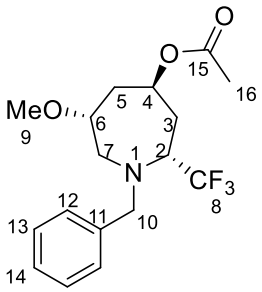
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32 – 7.21 (m, 4H, H_{ar}), 7.19 – 7.15 (m, 1H, H_{14}), 5.81 (m, 2H, H_{16}), 5.28 – 4.99 (m, 4H, H_{17}), 3.91 (m, 2H, H_{10}), 3.43 – 3.28 (m, 3H, $H_2 + H_4 + H_6$), 3.17 – 3.06 (m, 4H, H_{15}), 3.11 (s, 3H, H_9) 2.86 (dd, *J* = 15.5, 6.6 Hz, 1H, H_7), 2.65 (dd, *J* = 15.5, 3.6 Hz, 1H, H_7), 2.06 – 1.86 (m, 3H, $H_3 + H_5$), 1.76 (m, 1H, H_5).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 139.8 (C, C_{11}), 136.0 (2C, CH, C_{16}), 128.6 (2C, CH, C_{ar}), 128.4 (2C, CH, C_{ar}), 127.3 (d_{app}, $^1J_{C\text{-}F}$ = 284.7 Hz, C, C_8) 127.2 (CH, C_{14}), 117.4 (2C, CH_2, C_{17}), 77.0 (CH, C_6), 61.0 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27.0 Hz, CH, C_2), 56.9 (CH_2, C_{10}), 56.7 (CH_3, C_9), 52.7 (2C, CH_2, C_{17}), 52.0 (CH_2, C_7), 50.4 (CH, C_4), 34.7 (CH_2, C_5), 28.3 (CH_2, C_3).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ −74.10 (s, 3F).

HRMS: calcd for $C_{21}H_{29}F_3N_2O$ ($M+H^+$): 383.2305. Found: 383.2302.

(2*R*,4*S*,6*R*)-1-Benzyl-6-methoxy-2-(trifluoromethyl)azepan-4-yl acetate (50b)



Chemical Formula: $C_{17}H_{22}F_3NO_3$ **MW**: 345,36 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from **46** (45 mg, 0.148 mmol, 1 equiv), proton sponge (64 mg, 0.296 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.027 mL, 0.163 mmol, 1.1 equiv), and tetrabutylammonium acetate (112 mg, 0.37 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford **50b** (36 mg, 71%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ +5 (*c* 0.95, $CHCl_3$)

IR (neat): 2942, 1739, 1495, 1454, 1370, 1275, 1240, 1155, 1115, 1074, 1090, 1026 cm^{-1}.

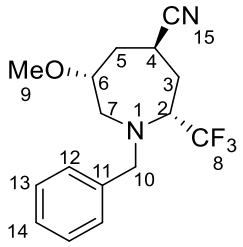
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 – 7.22 (m, 4H, H_{ar}), 7.23 – 7.14 (m, 1H, H_{14}), 5.29 (brs, 1H, H_4), 4.05 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 1H, H_{10}), 3.87 (d, J_{AB} = 13.8 Hz, 1H, H_{10}), 3.44 – 3.35 (m, 1H, H_6), 3.35 – 3.25 (m, 1H, H_2), 3.03 (s, 3H, H_9), 2.89 – 2.68 (m, 2H, H_7), 2.35 (m, 1H, H_3), 2.26 (m, 1H, H_2), 2.09 (s, 3H, H_{16}), 1.93 (m, 1H, H_3), 1.44 (ddd, *J* = 14.1, 10.2, 2.9 Hz, 1H, H_5).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 170.1 (C, C_{15}), 139.0 (C, C_{11}), 128.8 (2C, CH, C_{ar}), 128.5 (2C, CH, C_{ar}), 127.5 (CH, C_{14}), 127.3 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 286.1 Hz, C, C_8), 73.5 (CH, C_6), 67.5 (CH, C_4), 60.0 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27.7 Hz, C_2), 59.1 (CH_2, C_{10}), 56.9 (CH_3, C_9), 49.4 (CH_2, C_7), 38.6 (CH_2, C_5), 29.9 (CH_2, C_3), 21.3 (CH_3, C_{16}).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –75.8 (s, 3F).

HRMS: calcd for $C_{17}H_{22}F_3NO_3$ ($M+H^+$): 346.1625. Found: 346.1623.

(2*R*,4*S*,6*R*)-1-Benzyl-6-methoxy-2-(trifluoromethyl)azepane-4-carbonitrile (50c)



Chemical Formula: $C_{16}H_{19}F_3N_2O$ **MW**: 312,34 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from **46** (45 mg, 0.148 mmol, 1 equiv), proton sponge (64 mg, 0.296 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.027 mL, 0.163 mmol, 1.1 equiv), and tetrabutylammonium cyanide (105 mg, 0.37 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **50c** (35 mg, 76%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ +78 (*c* 0.65, $CHCl_3$)

IR (neat): 2934, 1496, 1455, 1385, 1363, 1327, 1256, 1234, 1156, 1115, 1040, 1075, 1029, 1016 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56 – 7.41 (m, 2H, H_{ar}), 7.39 – 7.32 (m, 2H, H_{ar}), 7.32 – 7.24 (m, 1H, H_{14}), 4.17 (d, J_{AB} = 13.4 Hz, 1H, H_{10}), 3.99 (d, J_{AB} = 13.3 Hz, 1H, H_{10}), 3.71 (m, 1H, H_2), 3.23 (m, 1H,H_4), 3.08 (m, 1H, H_6), 2.95 – 2.86 (m, 1H, H_7), 2.92 (s, 3H, H_9) 2.75 (m, 1H, H_7), 2.46 (m, 1H,H_3), 2.35 (m, 1H, H_5), 1.92 (ddd, *J* = 14.8, 12.1, 1.4 Hz, 1H, H_3), 1.39 (ddd, *J* = 13.9, 10.8, 3.9 Hz, 1H,H_5).

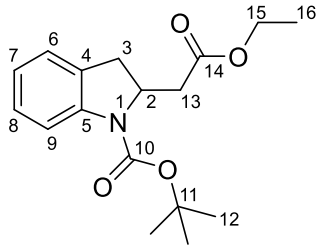
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 138. 6 (C, C_{11}), 129.7 (2C, CH, C_{ar}), 128.5 (2C, CH, C_{ar}), 127.9 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 290.9 Hz, C, C_8) 127.7 (CH, C_{ar}), 120.4 (C, C_{15}), 76.3 (CH, C_6), 61.3 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 26.8 Hz, C_2), 59.80 (CH_2, C_{10}) 56.9 (CH_3, C_9), 47.7 (CH_2, C_7), 37.4 (CH_2, C_5), 29.1 (CH_2, C_3), 23.8 (CH, C_4).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ −73.08 (s, 3F).

HRMS: calcd for $C_{16}H_{20}F_3N_2O$ ($M+H^+$): 313.1522. Found: .313.1521

Synthesis of benzoazepanes

***tert*-Butyl 2-(2-ethoxy-2-oxoethyl)indoline-1-carboxylate (52)[75]**



Chemical Formula: $C_{17}H_{23}NO_4$ **MW**: 305,37 g.mol^{-1}

To a solution of oxindole **51** (500.3 mg, 2.15 mmol, 1equiv) in dry THF (10 mL) under argon was added $LiBET_3H$ (1.0 M in THF, 2.8 mL, 2.8 mmol, 1.2 equiv) dropwise at −78 °C. After stirring at -78 °C for 30 min, the mixture was treated with saturated aqueous Na_2CO_3 (3 mL). Next, 30% H_2O_2 (3 mL) was slowly added at −15 °C. The mixture was allowed to room temperature and stirred at the ambient temperature for 30 min, then filtered. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure.

To a suspension of NaH (60% dispersion in mineral oil, 171.6 mg, 4.29 mmol, 2.0 equiv) in dry THF (5 mL) at 0 °C was added methyl diethylphosphonoacetate (0.79 mL, 2.0 equiv) dropwise. The mixture was stirred at 0 °C for 15 min before being added a solution of remaining residue in THF (5 mL). The reaction mixture was stirred from 0 °C to room temperature for 16 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and diluted with EtOAc. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash column chromatography (2−5% EtOAc/PE) to give the compound **52** as a colorless oil (448.2 mg, 68%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75–7.38 (m, 1H, H_7), 7.18–7.13 (m, 2H, H_6 + H_8), 6.94 (td, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H, H_9), 4.76 (brs, 1H, H_2), 4.09 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{15}), 3.41 (dd, *J* = 15.2, 10.0 Hz, 1H, H_{13}), 2.79−2.90 (m, 2H, C_3), 2.50 (dd, *J* = 15.2, 10.0 Hz, 1H, H_{13}), 1.57 (s, 9H, H_{12}), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, C_{16})

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 170.9 (C, C_{14}), 151.9 (C, C_{10}), 141.6 (C, C_4), 129.6 (C, C_5), 127.4 (CH, C_6), 125.0 (CH, C_8), 122.6 (CH, C_7), 115.2(CH, C_9), 81.2 (C, C_{11}), 60.3 (CH_2, C_{15}), 56.1 (CH, C_2), 39.2 (CH_2, C_3), 33.9 (CH_2, C_{13}), 28.4 (3C, C_3, C_{12}), 14.1 (CH_3, C_{16})

Spectroscopic data are in agreement with the literature

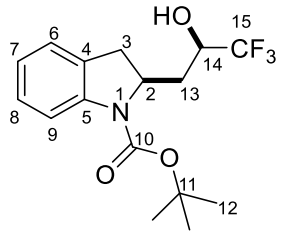
[75] Perron, J.; Joseph, B.; Mérour, J-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4606−4613

Synthesis of 53 and 53'

To a solution of ester **52** (291 mg, 1 mmol, 1 equiv) in toluene (2.0 mL) was added $TMSCF_3$ (0.303 µL, 2.0 mmol, 2 equiv) at rt. TBAF (1.0 M in THF, 101 µL, 0.01 mmol, 0.1 equiv) was then added dropwise at –78 °C, and the reaction mixture was allowed to warm up slowly to rt. After 15 h, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and then extracted with Et_2O. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure.

The resulting crude ketone product was then taken up in EtOH (5.1 mL) and $NaBH_4$ (42 mg, 1.1 mmol, 1,0 equiv) was added to the solution at 0 °C. After stirring for 30 min at rt, the reaction was quenched with an aqueous solution of HCl 1.2 M, and then extracted with Et_2O. The organic layer was washed with brine, and dried over Na_2SO_4, concentrated under reduced pressure. Both diastereomer were separable by flash column chromatography (PE/EtOAc = 97:03) to afford diastereomer **53** (201 mg, 30%) and diastereomer **53'** (336 mg, 50%), both as yellow oils.

***tert*-Butyl (*S*)-2-((*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)indoline-1-carboxylate (53)**



Chemical Formula: $C_{16}H_{20}F_3NO_3$ **MW**: 331,34 $g.mol^{-1}$

IR (neat) 2928, 1700, 1602, 1510, 1453, 1334, 1271, 1236, 1167, 1127, 1111, 916 cm^{-1-}

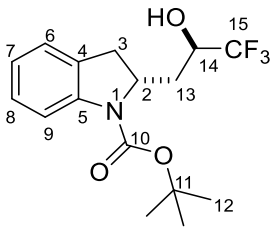
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42 (s, 1H, H_9), 7.21 (m, 2H, H_{ar}), 7.01 (m, 1H, H_{ar}), 5.18 (brs, 1H, OH), 4.77 (s, 1H, H_2), 4.00 (brs, 1H, H_{14}), 3.46 (dd, J = 15.9, 9.3 Hz, 1H, H_3), 2.64 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H_3), 2.03 – 1.69 (m, 2H, H_{13}), 1.72 – 1.35 (m, 9H, H_{12}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.8 (C, C_{10}), 140.4 (C, C_5), 130.9 (C, C_4), 127.6 (CH, C_8), 126.7 (d_{app}, $^1J_{C-F}$ = 275,8 Hz, C, C_{15}), 125.45 (CH, C_6), 123.65 (CH, C_7), 117.0 (CH, C_9), 83.0 (CC, $_{11}$), 67.2 (d_{app}, $^2J_{C-F}$ = 24,2 Hz, CH, C_{14}), 55.3 (CH, C_2), 36.5 (CH_2, C_{13}), 34,5 (CH_2, C_3)28.4 (3C, CH_3, C_{12}).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ −74.18 (s, 3F)

HRMS: calcd for $C_{16}H_{20}F_3NO_3H$ ($M+H^+$) 332.1468, found 332.1470

***tert*-Butyl (*R*)-2-((*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)indoline-1-carboxylate (53')**



Chemical Formula: $C_{16}H_{20}F_3NO_3$ **MW**: 331,34 g.mol^{-1}

IR (neat) : 2930, 1701, 1603, 1507, 1455, 1337, 1276, 1247, 1167, 1137, 1112, 916 cm^{-1}

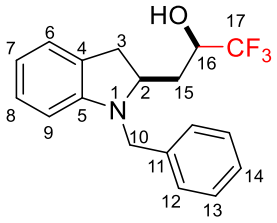
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (s, 1H, H_9), 7.19 (dd, J = 22.1, 13.6 Hz, 2H, H_8 + H_6), 6.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H_7), 4.68 (dd_{app}, J = 12.7, 5.7 Hz, 1H, H_2), 4.04 (s, 1H, H_{14}), 3.36 (dd, J = 16.0, 9.8 Hz, 1H, H_3), 2.80 (m, 1H, H_3), 2.13 (m, 1H, H_{13}), 1.91 (m, 1H, H_{13}), 1.57 (s, 9H, H_{12}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 152.9 (C, C_{10}), 141,2 (C, C_5), 129.9 (C, C_4), 126.9 (d_{app}, $^1J_{C\text{-}F}$ = 273,0 Hz, C, C_{15}), 125.1 (CH, C_8), 122.9 (CH, C_6), 115.6 (CH, C_9), 82.1 (C, C_{11}), 68.7 (m, CH, C_{14}), 56.0 (CH, C_2), 34.6 (CH_2, C_{13}), 33.4 (CH_2, C_3), 28.3 (3C, CH_3, C_{12}).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ −74.9 (s, 3F)

HRMS: calcd for $C_{16}H_{20}F_3NO_3H$ ($M+H^+$) 332.1468, found 332.1469

(*R*)-3-((*S*)-1-Benzylindolin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (54)



Chemical Formula: $C_{18}H_{18}F_3NO$ **MW**: 321,34 g.mol^{-1}

To a solution of trifluoromethyl alcohol **53** (201 mg, 0.606 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (3,5 mL) under argon at room temperature was added TFA (0.315 µL, 4.2 mmol, 7 equiv). The reaction mixture was stirred at the ambient temperature for 19 h and then concentrated under reduce pressure.

To a stirred solution of the crude material previously obtained in MeCN (6.3 mL) were added K_2CO_3 (420 mg, 3.0 mg, 5 equiv), TBAI (112 mg, 0.303 mmol, 0.5 equiv), followed by BnBr (80 µL, 0.667 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was heated at 70 °C for 3 h and then cooled to room temperature. The reaction mixture was quenched with H_2O and extracted with CH_2Cl_2 (twice). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduce pressure. The crude

residue was purified by flash column chromatography to afford compound **54** (165 mg, 85%) as a colorless oil.

IR (neat): 2930, 1684, 1507, 1485, 1394, 1370, 1275, 1168, 1136, 1113, 913 cm^{-1}

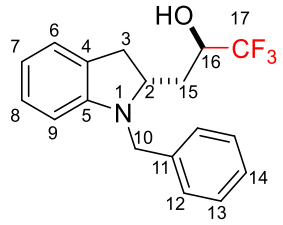
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39 – 7.19 (m, 5H, H_{Bn}), 7.19 – 6.94 (m, 2H, H_6 + H_8), 6.76 (m, 1H, H_9), 6.67 – 6.41 (m, 1H, H_7), 4.47 (d_{app}, J_{AB} = 15.7 Hz, 1H, H_{10}), 4.34 – 4.11 (m, 2H, H_{10} + H_{16}), 3.85 (m, 1H, H_2), 3.21 (dd, *J* = 15.9, 9.2 Hz, 1H, H_3), 2.91 (dd, *J* = 16.0, 9.5 Hz, 1H, H_3), 2.08 – 1.91 (m, 2H, H_{15}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 151.9 (C, C_5), 137.8 (C, C_{11}), 129.2 (2C, CH, C_{ar}), 129.1 (2C, CH, C_{ar}), 128.8 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 127.6 (C, C_4), 127, 1 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 230,1 Hz, C, C_{17}), 124.7 (CH, C_{ar}), 119, 8 (CH, C_7), 109.9 (CH, C_9), 68.4 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 28,1 Hz, CH, C_{16}), 62.1 (CH, C_2), 53.3 (CH_2, C_{10}), 34.4 (CH_2, C_3), 31.5 (CH_2, C_{15}).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): −78,4 (s, 3F)

HRMS: calcd for $C_{18}H_{18}F_3NOH$ ($M+H^+$) 322.1413, found 322.1410

(*R*)-3-((*R*)-1-Benzylindolin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (55)



Chemical Formula: $C_{18}H_{18}F_3NO$ **MW**: 321,34 $g.mol^{-1}$

To a solution of trifluoromethyl alcohol **53'** (336 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (5.8 mL) under argon at room temperature was added TFA (0.527 µL, 1.1 mmol, 7 equiv). The reaction mixture was stirred at the ambient temperature for 19 h and then concentrated under reduce pressure.

To a stirred solution of the crude material previously obtained in MeCN (10.5 mL) were added K_2CO_3 (700 mg, 5.0 mmol, 5 equiv), TBAI (187 mg, 0507 mmol, 0.5 equiv), followed by BnBr (133 µL, 1.1 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was heated at 70 °C for 3 h and then cooled to room temperature. The reaction mixture was quenched with H_2O and extracted with CH_2Cl_2 (twice). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduce pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography to afford compound **55** (283 mg, 87%) as a colorless oil.

IR (neat): 2930, 1684; 1485, 1370, 1275, 1168, 1136, 1113, 913 cm^{-1}

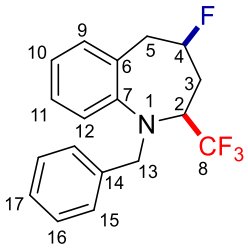
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 – 7.15 (m, 5H, H_{Bn}), 7.15 – 6.92 (m, 2H, H_6 + H_8), 6.68 (m, 1H, H_9), 6.39 (m, H_7), 4.36 (dd, J = 15.9, 1.8 Hz, 1H, H_{10}), 4.16 (dd, *J* = 16.0, 1.7 Hz, 1H, H_{10}), 4.03 (ddd, *J* = 8.7, 6.3, 1.6 Hz, 1H, H_{16}), 3.86 (ddd, *J* = 10.8, 6.1, 2.4 Hz, 1H, H_2), 3.19 (dd, J = 15.5, 9.0 Hz, 1H, H_3), 2.80 (dd, J = 15.5, 8.6 Hz, 2H, H_3 + OH), 2.11 – 1.93 (m, 1H, H_{15}), 1.93 – 1.74 (m, 1H, H_{15}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 152.4 (C, C_5), 138.5 (C, C_{11}), 128.6 (2C, CH, C_{ar}), 128.5 (2C, CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 127.5 (CH, C_{ar}), 127.2 (CH, C_{ar}), 124.4 (C, C_4), 124,7 (d_{app}, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 276,7 Hz, C, C_{17}), 118.5 (CH, C_7), 108.3 (CH, C_9), 66,3 (q, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 58,7 Hz, C_{16}), 61.3 (CH, C_2), 52.3 (CH_2, C_{10}), 34.8 (CH_2, C_3), 33.4 (CH_2, C_{15}).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): -78,6 (s, 3F)

HRMS: calcd for $C_{18}H_{18}F_3NOH$ ($M+H^+$) 322.1413, found 322.1408

(2*S*,4*R*)-1-Benzyl-4-fluoro-2-(trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepine (56)



Chemical Formula: $C_{18}H_{17}F_4N$ **MW**: 323,33 g.mol^{-1}

To compound **54** (45 mg, 0.14 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.4 mL), was added DAST (24 µL, 0.196 mmol, 1.4 equiv) and pyridine (33.4 µL, 0.420 mmol, 3.0 equiv). The reaction was stirred at rt for 45 h, the reaction mixture was then quenched with H_2O and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05), to afford the compound **56** (6 mg, 13%) as a colorless oil.

IR (neat): 2920, 1674; 1484, 1370, 1275, 1212, 1168, 1136, 1113, 1011, 913 cm^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 7.47 – 7.21 (m, 5H, H_{Bn}), 7.22 (m, H_{11}), 7.20 – 7.08 (m, 2H, H_9 + H_{12}), 7.02 (td, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H, H_{10}), 4.80 (brd, *J* = 49.8 Hz, 1H, H_4), 4.60 – 4.36 (m, 2H, H_{13}), 3.78 (dt_{app}, *J* = 8.3, 5.7 Hz, 1H, H_2), 3.43 – 3.19 (m, 1H, H_5), 3.08 (td, *J* = 12.2, 4.5 Hz, 1H, H_5), 2.03 (dt, *J* = 13.5, 7.1 Hz, 2H, H_3).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) *δ* 147.2 (C, C_7), 137.9 (C, C_{14}), 129.9 (CH, C_9), 128.8 (2C, CH, C_{15}), 128.6 (2C, CH, C_{16}), 128.0 (CH, C_{17}), 127.7 (C, C_6), 124.0 (CH, C_{10}), 123.7 (CH, C_{12}), 87.9 (d, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 174.6 Hz, CH, C_4), 58.7 (C_{13}), 56.7 (dd, $J_{C\text{-}F}$ = 10.4, 26.0 Hz, CH, C_2), 40.2 (d, $J_{C\text{-}F}$ 21.4 Hz, CH_2, C_5), 33.3 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 21.4 Hz, CH_2, C_3)

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ –72.8 (s, 3F), –182.0 (s, 1F).

HRMS: calcd for $C_{18}H_{17}F_4N$ ($M+H^+$): 324.1297. Found: 324.1290

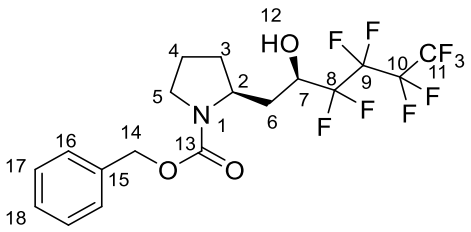
Synthesis of perfluorobutyl pyrrolidines

Synthesis of 62 and 62'

To a solution of ester **11** (500 mg, 1.8 mmol, 1 equiv) in dry Et_2O (14 mL) was added perfluorobutyl iodide (0.93 mL, 5.4 mmol, 3 equiv) at rt. After the mixture was stirred at rt for 20 min, methyllithium lithium bromide complex (1.5 M in THF, 3.6 mL, 5.4 mmol, 3 equiv) was added dropwise and stirred for 3 h at –78 °C. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous solution of NH_4Cl / aqueous solution HCl 1.2 M (v/v = 1:1), and extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure to afford the crude ketone as an oil.

To a solution of the crude ketone in EtOH (13 mL), was added $NaBH_4$ (136 mg, 2 equiv) at 0 °C. After 1 h at room temperature, the reaction was quenched with an aqueous solution of HCl (1.2 M), and then extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure. Both diastereomers were separable by flash column chromatography (CH_2Cl_2/Et_2O = 90:10 to 96:4) to afford **62** (0.375 g, 45%) and **62'** (0.443 g, 53%), both as colorless oils.

Benzyl (*S*)-2-((*R*)-3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluoro-2-hydroxyhexyl)pyrrolidine-1-carboxylate (62)



Chemical Formula: $C_{18}H_{18}F_9NO_3$ **MW**: 467,33 g.mol^{-1}

$[\alpha]_D^{20}$ –2.8 (*c* 0.8, $CHCl_3$)

IR (neat): 2967, 1668, 1416, 1355, 1231, 1216, 1198, 1132, 1103, 979, 878, 736, 698 cm^{-1}

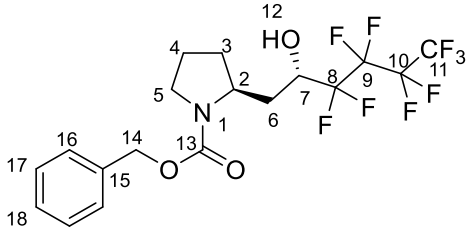
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44 – 7.26 (m, 5H, H_{ar}), 5.47 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H_{12}), 5.19 (d, J_{AB} = 12.3 Hz, 1H, H_{14}), 5.11 (d, J_{AB} = 12.3 Hz, 1H, H_{14}), 4.30 (m, 1H, H_2), 4.10 (m, 1H, H_7), 3.45 (app t, J = 7.0 Hz, 2H, H_5), 2.15 – 2.00 (m, 1H, H_3), 2.00 – 1.89 (m, 2H, H_4), 1.85 – 1.75 (m, 1H, H_6), 1.74 – 1.59 (m, 2H, H_2 + H_6).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 157.7 (C, C_{13}), 136.4 (C, C_{15}), 128.7 (2C, CH, C_{ar}), 128.4 (2C, CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{18}), 119.3 – 108.7 (m, C_8 + C_9 + C_{10} + C_{11}), 67.7 (CH_2, C_{14}), 66.6 (dd, $J_{C\text{-}F}$ = 33.23, 22.09 Hz, CH, C_7), 53.6 (CH, C_2), 46.9 (CH_2, C_5), 34.9 (CH_2, C_6), 31.3 (CH_2, C_3), 23.7 (CH_2, C_4).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -80.92 (t, J = 9.8 Hz, 3F), -118.02 – -120.30 (m, 1F), -121.00 – -124.13 (m, 2F), -124.45 – -128.90 (m, 3F).

HRMS: calcd for $C_{18}H_{18}F_9NO_3$ ($M+Na^+$): 490.1035. Found: 490.1041

Benzyl (*S*)-2-((*R*)-3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluoro-2-hydroxyhexyl)pyrrolidine-1-carboxylate (62')



Chemical Formula: $C_{18}H_{18}F_9NO_3$ **MW**: 467,33 g.mol^{-1}

$[\alpha]_D^{20}$ −31.8 (*c* 0.74, $CHCl_3$)

IR (neat): 2968, 1671, 1454, 1356, 1218, 1200, 1132, 1114, 884, 730, 697 cm^{-1}

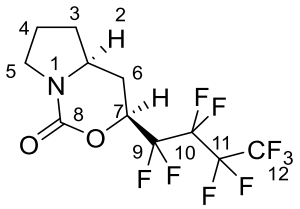
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 – 7.30 (m,5H, H_{ar}), 5.17 – 5.08 (m, 3H, H_{14} + H_{12}), 4.29 – 4.15 (m, 1H, H_7), 4.07 (m, 1H, H_2), 3.45 (m, 2H, H_5), 2.18 – 2.00 (m, 2H, H_3 + H_6), 1.99 – 1.79 (m, 3H, H_4 + H_6), 1.75 – 1.69 (m, 1H, H_3).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 156.1 (C, C_{13}), 136.5 (C, C_{15}), 128.7 (2C, CH, C_{ar}), 128.3 (2C, CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{18}), 119.3 – 108.1 (m, C_8 + C_9 + C_{10} + C_{11}), 69.3 (dd, $J_{C\text{-}F}$ = 28.79, 23.03 Hz, CH, C_7), 67.5 (CH_2, C_{14}), 55.4 (CH, C_2), 46.6 (CH_2, C_5), 35.6 (CH_2, C_3), 32.7 (CH_2, C_6), 24.0 (CH_2, C_4).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -80.92 (t, J = 9.8 Hz, 3F), -120.03 (dd, J = 282.6, 18.4 Hz, 1F), -121.28 – -124.07 (m, 2F), -124.64 – -129.30 (m, 3F).

HRMS: calcd for $C_{18}H_{18}F_9NO_3$ ($M+Na^+$): 490.1035. Found: 490.1042

(3*S*,4a*S*)-3-(Perfluorobutyl)hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazin-1-one (63)



Chemical Formula: $C_{11}H_{10}F_9NO$ **MW**: 359,19 g.mol^{-1}

To compound **62** (50 mg, 0.107 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (1 mL), was added DAST (0.039 mL, 0.320 mmol, 3 equiv) and pyridine (0.056 mL, 0.695 mmol, 6.0 equiv). The reaction was stirred at rt for 45 h, the reaction mixture was then quenched with H_2O and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 80:20), to afford the bicycle **63** (22 mg, 57%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –35.6 (*c* 0.8, $CHCl_3$)

IR (neat): 2985, 1707, 1689, 1437, 1348, 1298, 1280, 1226, 1189, 1134, 1096, 1073 cm^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.77 (m, 1H, H_7), 3.72 – 3.47 (m, 3H, H_2 + H_5), 2.45 (app d, J = 13.2 Hz, 1H, H_6), 2.27 (m, 1H, H_3), 2.06 (m, 1H, H_4), 1.93 – 1.80 (m, 1H, H_4), 1.80 – 1.64 (m, 1H, H_6), 1.63 – 1.49 (m, 1H, H_3).

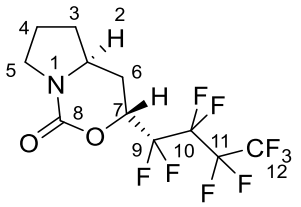
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$):[76] δ 150.1 (C, C_8), 73.50 (dd, $J_{C\text{-}F}$ = 32.74, 24.14 Hz, CH, C_7), 55.2 (CH, C_2), 46.9 (CH_2, C_5), 33.5 (CH_2, C_6), 26.5 (CH_2, C_3), 22.9 (CH_2, C_4).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -80.89 (t, J = 9.6 Hz, 3F), -121.23 – -122.86 (m, 3F), -124.87 – -127.76 (m, 3F).

HRMS: calcd for $C_{11}H_{10}F_9NO_2$ ($M+Na^+$): 382.0460. Found: 382.0462

[76] Perfluoroalkyl chain not visible on ^{13}C

(3*R*,4a*S*)-3-(Perfluorobutyl)hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazin-1-one (64)



Chemical Formula: $C_{11}H_{10}F_9NO_2$ **MW**: 359,19 g.mol^{-1}

To compound **62'** (50 mg, 0.107 mmol, 1 equiv) was diluted in CH_2Cl_2 (1 mL), was added DAST (0.039 mL, 0.320 mmol, 3 equiv) and pyridine (0.056 mL, 0.695 mmol, 6.0 equiv). The reaction was stirred at rt for 45 h, the reaction mixture was then quenched with H_2O and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 80:20), to afford the bicycle **64** (27 mg, 0.075 mmol, 70%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ −57.9 (*c* 1.47, $CHCl_3$)

IR (neat): 2978, 1719, 1428, 1313, 1233, 1210, 1134, 973, 823, 743, 699 cm^{-1}

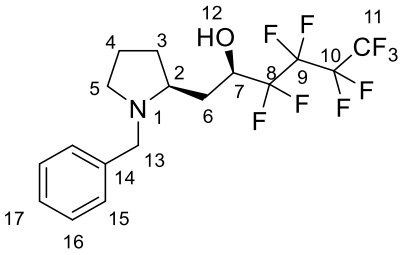
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.95 (app dt, J = 9.8, 5.5 Hz, 1H, H_7), 3.77 – 3.48 (m, 3H, H_5 + H_2), 2.60 (app d, J = 14.6 Hz, 1H, H_6), 2.27 (m, 1H, H_3), 2.14 – 1.96 (m, 1H, H_4), 1.96 – 1.75 (m, 2H, H_4 + H_6), 1.47 (m, 1H, H_3).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$):[76] δ 150.0 (C, C_8), 71.7 (dd, $J_{C\text{-}F}$ = 30.25, 21.72 Hz, CH, C_7), 52.9 (CH, C_2), 47.0 (CH_2, C_5), 34.3 (CH_2, C_3), 26.3 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 2.96 Hz, CH_2, C_6), 22.5 (CH_2, C_4).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -79.34 – -82.41 (m, 3F), -120.10 – -121.74 (m, 1F), -122.56 – -124.26 (m, 3F), -124.81 – -127.45 (m, 2F).

HRMS: calcd for $C_{11}H_{10}F_9NO_2$ ($M+Na^+$): 382.0460. Found: 382.0457

(*R*)-1-((*S*)-1-Benzylpyrrolidin-2-yl)-3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorohexan-2-ol (65)



Chemical Formula: $C_{17}H_{18}F_9NO$ **MW**: 423,32 g.mol^{-1}

To a stirred solution of compound **62** (0.252 g, 0.54 mmol, 1 equiv) in MeOH (2.26 mL) was added 10 % palladium on carbon (0.057 g, 0.054 mmol, 0.1 equiv) and the reaction mixture was purged with H_2 3 times. The reaction mixture was stirred at rt for 2 h under H_2 (1 atm). The catalyst was removed by filtration through Celite, and the solvent was evaporated under reduced pressure.

To the residue was added CH_2Cl_2 (4.5 mL) followed by the addition of Et_3N (0.23 mL, 1.62 mmol, 3.0 equiv) and BnBr (0.160 mL, 1.34 mmol, 2.5 equiv). The resulting solution was stirred for 15 h at rt and then diluted with CH_2Cl_2 followed by the addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried with anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 80:20) to afford compound **65** (142 mg, 62%) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ −15.4 (*c* 1.32, $CHCl_3$)

IR (neat): 2963, 2815, 2360, 1230, 1201, 1133, 1107, 916, 741, 718, 698 cm^{-1}

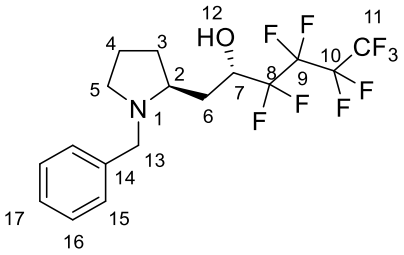
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.26 (brs, 1H, H_{12}), 7.43 – 7.14 (m, 5H, H_{ar}), 4.59 (m, 1H, H_7), 4.19 (d, AB syst, J = 12.5 Hz, 1H, H_{13}), 3.19 (d, AB syst, J = 12.5 Hz, 1H, H_{13}), 3.17 – 3.10 (m, 1H, H_2), 2.95 – 2.79 (m, 1H, H_5), 2.28 – 2.13 (m, 2H, H_5 + H_6), 2.13 – 1.98 (m, 1H, H_3), 1.93 – 1.74 (m, 3H, H_3 + H_4), 1.73 – 1.63 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$):[76] δ 137.6 (C, C_{14}), 129.2 (2C, CH, C_{ar}), 128.7 (2C, CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{17}), 68.3 (dd, $J_{C\text{-}F}$ = 26.25, 22.38 Hz, CH, C_7), 62.4 (CH, C_2), 58.8 (CH_2, C_{13}), 53.6 (CH_2, C_5), 28.0 (CH_2, C_3), 26.2 (CH_2, C_6), 23.5 (CH_2, C_4).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -80.93 (app t, J = 9.9 Hz, 3F), -121.33 – -124.30 (m, 3F), -124.59 – -129.01 (m, 3F).

HRMS: calcd for $C_{17}H_{18}F_9NO$ ($M+H^+$): 424.1317. Found: 424.1301

(*S*)-1-((*S*)-1-Benzylpyrrolidin-2-yl)-3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorohexan-2-ol (66)



Chemical Formula: $C_{17}H_{18}F_9NO$ **MW**: 423,32 g.mol^{-1}

To a stirred solution of compound **62'** (0.332 g, 0.71 mmol, 1 equiv) in MeOH (2.9 mL) was added 10 % palladium on carbon (0.075 g, 0.071 mmol, 0.1 equiv) and the reaction mixture was purged with H_2 3 times. The reaction mixture was stirred at rt for 2 h under H_2 (1 atm). The catalyst was removed by filtration through Celite, and the solvent was evaporated under reduced pressure.

To the residue was added CH_2Cl_2 (5.9 mL) followed by the addition of Et_3N (0.297 mL, 2.14 mmol, 3.0 equiv) and BnBr (0.211 mL, 1.77 mmol, 2.5 equiv). The resulting solution was stirred for 15 h at rt and then diluted with CH_2Cl_2 followed by the addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried with anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 80:20) to afford compound **66** (203 mg, 68%) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ −8.6 (*c* 0.6, $CHCl_3$)

IR (neat): 2964, 2360, 1232, 1201, 1134, 880, 739, 699 cm^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.27 (brs, 1H, H_{12}), 7.43 – 7.12 (m, 5H, H_{ar}), 4.35 – 4.06 (m, 1H, H_7), 3.76 (d, AB syst, *J* = 12.6 Hz, 1H, H_{13}), 3.56 (d, AB syst, *J* = 12.6 Hz, 1H, H_{13}), 3.44 – 3.22 (m, 1H, H_2), 2.94 (app dt, *J* = 12.2, 7.8 Hz, 1H, H_5), 2.66 (ddd, *J* = 12.4, 7.6, 5.1 Hz, 1H, H_5), 2.16 (m, 1H, H_3), 2.00 – 1.87 (m, 1H, H_4), 1.87 – 1.75 (m, 1H, H_4), 1.73 – 1.59 (m, 2H, H_6), 1.59 – 1.47 (m, 1H, H_3).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$):[76] δ 137.9 (C, C_{14}), 129.3 (2C, CH, C_{ar}), 128.7 (2C, CH, C_{ar}), 127.8 (CH, C_{17}), 70.6 (m, CH, C_7), 64.3 (CH, C_2), 60.5 (CH_2, C_{13}), 50.8 (CH_2, C_5), 31.0 (CH_2, C_6), 30.0 (CH_2, C_3), 22.6 (CH_2, C_4).

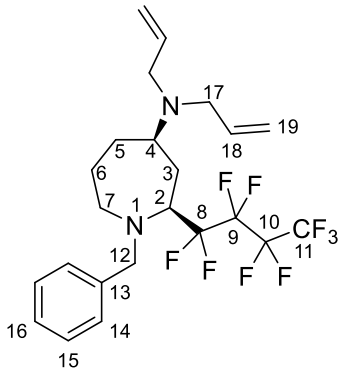
{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -79.92 – -82.16 (m, 3F), -121.27 – -123.31 (m, 4F), -123.42 – -129.45 (m, 2F).

HRMS: calcd for $C_{17}H_{18}F_9NO$ ($M+H^+$): 424.1317. Found: 424.1325

General procedure for the synthesis of perfluorinated substituted azepanes

To a stirred solution of compound **65** or **66** (1 equiv) and proton sponge (2 equiv) in CH_3CN (0.1 M) was added Tf_2O (1.1 equiv) at rt. The reaction mixture was stirred for 5 h in a sealed tube at 60 °C. After 5 h, the reaction was cooled to rt and the nucleophile (2.5 equiv) was added. After 5 min the reaction was diluted with H_2O, extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic phases were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to obtain the azepanes.

(2*S*,4*R*)-*N*,*N*-Diallyl-1-benzyl-2-(perfluorobutyl)azepan-4-amine (67a)



Chemical Formula: $C_{23}H_{27}F_9N_2$ **MW**: 502,47 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from **65** (35 mg, 0.083 mmol, 1 equiv), proton sponge (35.4 mg, 0.165 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.015 mL, 0.090 mmol, 1.1 equiv), and diallylamine (25 µL, 0.20 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford **67a** (32 mg, 77%) as a colorless oil

$[\alpha]_D^{20}$ +4.5 (*c* 0.65, $CHCl_3$)

IR (neat): 3001, 1222, 1164, 1134, 1029, 723, 686, 638 cm^{-1}

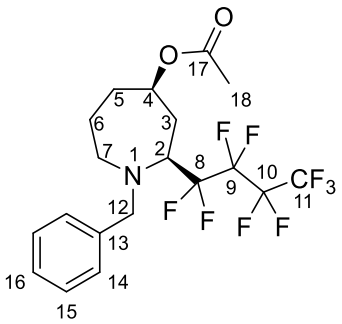
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49 – 7.11 (m, 5H, H_{ar}), 5.84 (ddt, *J* = 16.6, 10.1, 6.3 Hz, 2H, H_{18}), 5.34 – 5.04 (m, 4H, H_{19}), 4.16 (d, AB syst, *J* = 13.6 Hz, 1H, H_{12}), 3.87 (d, AB sys, *J* = 13.6 Hz, 1H, H_{12}), 3.40 (m, 1H,H_2), 3.13 (dd, *J* = 14.1, 6.1 Hz, 2H, H_{17}), 3.03 (dd, *J* = 14.1, 6.5 Hz, 2H, H_{17}), 2.91 (app t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H_4), 2.86 – 2.70 (m, 2H, H_7), 2.20 (m; 1H, H_3), 1.91 (m, 1H, H_5), 1.91 (m, 1H, H_3), 1.67 – 1.49 (m, 2.7H, H_6 + + H_2O), 1.40 (m, 1H, H_5), 1.22 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$)[76] *δ* 139.0 (C, C_{13}), 137.3 (2C, CH, C_{18}), 128.8 (2C, CH, C_{ar}), 128.4 (2C, CH, C_{ar}), 127.2 (CH, C_{16}), 117.0 (2C, CH_2, C_{19}), 62.5 (CH, C_2), 59.7 (CH_2, C_{12}), 56.7 (CH_2, C_4), 53.2 (2C, CH_2, C_{17}), 45.4 (CH_2, C_7), 32.2 (CH_2, C_5), 31.0 (CH_2, C_3), 21.3 (CH_2, C_6).

{1H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): *δ* –80.84 (dd, *J* = 10.9, 8.4 Hz, 3F), –118.51 (m, 2F), –121.55 (s, 2F), –125.50– –126.60 (m, 2F).

HRMS: calcd for $C_{23}H_{27}F_9N_2$ ($M+H^+$): 503.2103. Found: 503.2096

(2*S*,4*R*)-1-Benzyl-2-(perfluorobutyl)azepan-4-yl acetate (67b)



Chemical Formula: $C_{19}H_{20}F_9NO_2$ **MW**: 465,36 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **65** (35 mg, 0.083 mmol, 1 equiv), proton sponge (35.4 mg, 0.165 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.015 mL, 0.090 mmol, 1.1 equiv), and tetrabutylammonium acetate (104 mg, 0.34 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford **67b** (27 mg, 71%) as a colorless oil

$[\alpha]_D^{20}$ −25.8 (*c* 1.46, $CHCl_3$)

IR (neat): 2941, 1735, 1468, 1231, 1214, 1131, 1025, 735, 719, 699 cm^{-1}

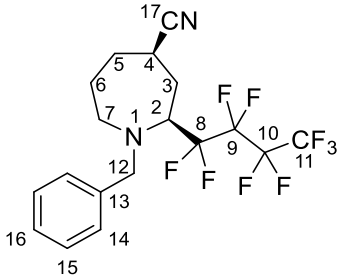
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44 – 7.16 (m, 5H, H_{ar}), 4.92 (app t, *J* = 14.1, 1H, H_4), 4.19 (d, AB syst, *J* = 13.6 Hz, 1H, H_{12}), 3.93 (d, AB syst, *J* = 13.6 Hz, 1H, H_{12}), 3.65 (app qd, *J* = 12.9, 5.9 Hz, 1H, H_2), 2.84 (m, 2H, H_5), 2.33 – 2.10 (m, 2H, H_3), 2.06 (s, 3H, H_{18}), 2.05 – 1.98 (m, 1H, H_5), 1.72 – 1.46 (m, 2H, H_5 + H_6), 1.24 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$):[76] δ 170.3 (C, C_{17}), 138.6 (C, C_{13}), 128.8 (2C, CH, C_{ar}), 128.5 (2C, CH, C_{ar}), 127.4 (CH, C_{16}), 72.4 (CH, C_4) 60.8 (t, $J_{C\text{-}F}$ = 21.09 Hz, C_2), 59.0 (CH_2, C_{12}), 45.0 (CH_2, C_7), 35.1 (CH_2, C_5), 34.8 (CH_2, C_3), 21.5 (CH_3, C_{18}), 19.7 (CH_2, C_6).

{1H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -80.8 (t, 3F), -117.9 (dm, *J* = 281.5 Hz, 1F),—-119.3 (dm, *J* = 286.2 Hz, 1F), –121.5 (m, 2F),–126.1 (t_{app}, 2F).

HRMS: calcd for $C_{19}H_{20}F_9NO_2$ ($M+H^+$): 466.1423. Found: 466.1418

(2*S*,4*R*)-1-Benzyl-2-(perfluorobutyl)azepane-4-carbonitrile (67c)



Chemical Formula: $C_{18}H_{17}F_9N_2$ **MW**: 432,33 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from **65** (35 mg, 0.083 mmol, 1 equiv), proton sponge (35.4 mg, 0.165 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.015 mL, 0.090 mmol, 1.1 equiv), and tetrabutylammonium cyanide (55.5 mg, 0.206 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford **67c** (32 mg, 89%) as a colorless oil

$[\alpha]_D^{20}$ −15.0 (*c* 1.33, $CHCl_3$)

IR (neat): 2939, 2210, 1468, 1455, 1354, 1229, 1214, 1199, 1131, 1079, 1012 cm^{-1}

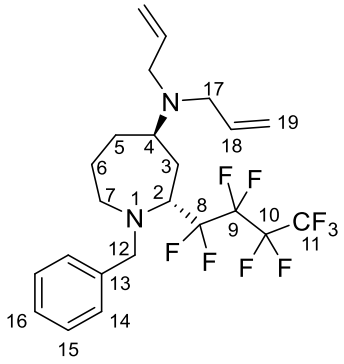
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 7.45 – 7.15 (m, 5H, H_{ar}), 4.16 (d, AB syst, *J* = 13.5 Hz, 1H, H_{12}), 3.95 (d, AB syst, *J* = 13.5 Hz, 1H, H_{12}), 3.58 (m, 1H, H_2), 2.95 (app dd, *J* = 14.8, 10.3 Hz, 1H, H_7), 2.86 – 2.77 (m, 2H, H_7 + H_4), 2.50 (app dd, *J* = 14.8, 6.1 Hz, 1H, H_3), 2.28 – 2.20 (m, 1H, H_5), 2.20 – 2.07 (m, 1H, H_3), 1.75 – 1.51 (m, 2H, H_6 + H_5), 1.47 – 1.39 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$):[76] *δ* 138.2 (C, C_{13}), 128.9 (2C, CH, C_{ar}), 128.7 (2C, CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{16}), 122.5 (C, C_{17}), 61.7 (t, *J* = 21.0 Hz, CH, C_2), 59.4 (CH_2, C_{12}), 45.9 (CH_2, C_7), 33.8 (CH_2, C_5), 32.1 (CH_2, C_3), 27.5 (CH, C_4), 24.5 (CH_2, C_6).

{1H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –80.85 (m, 3F), –116.95 (dm, *J* = 280.3 Hz, 1F),–118.93 (dm, *J* = 282.1 Hz, 1F), –121.85 (m, 2F), –126.06 (m, 2F)

HRMS: calcd for $C_{18}H_{18}F_9N_2$ ($M+H^+$): 433.1321. Found: 433.1321

(2*R*,4*R*)-*N*,*N*-Diallyl-1-benzyl-2-(perfluorobutyl)azepan-4-amine (69a)



Chemical Formula: $C_{23}H_{27}F_9N_2$ **MW**: 502,47 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from **66** (40 mg, 0.094 mmol, 1 equiv), proton sponge (40 mg, 0.185 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.017 mL, 0.101 mmol, 1.1 equiv), and diallylamine (29 µL, 0.24 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford **69a** (34 mg, 72%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ +6.3 (*c* 1.7, $CHCl_3$)

IR (neat): 2932, 1642, 1496, 1454, 1354, 1296, 1231, 1215, 1200, 1185, 1131, 1094, 995, 919 cm^{-1}

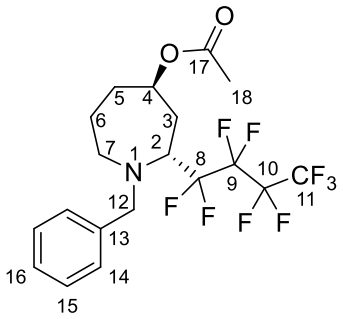
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 – 7.13 (m, 5H, H_{ar}), 5.87 (ddt, *J* = 16.5, 10.1, 6.3 Hz, 2H,H_{18}), 5.32 – 5.07 (m, 4H, H_{19}), 4.05 (d, AB syst, *J* = 13.8 Hz, 1H, H_{12}), 3..76 – 3.69 (m, 1H, H_2), 3.66 (d, AB syst, *J* = 13.8 Hz, 1H, H_{12}), 3.24 (m, 1H, H_4), 3.12 (m, 4H, H_{17}), 2.88 (m, 1H, H_7), 2.51 (m, 1H, H_7), 2.24 (m, 1H, H_3), 1.93 (m, 1H, H_3), 1.79 (m, 1H, H_5), 1.74 – 1.42 (m, 3H, H_5 + H_6).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$):[76] δ 138.9 (C, C_{13}), 136.8 (2C, CH, C_{18}), 128.6 (2C, CH, C_{ar}), 128.4 (2C, CH, C_{ar}), 127.1 (CH, C_{16}), 117.1 (2C, CH_2, C_{19}), 60.5 (dd, $J_{C\text{-}F}$ = 24.16, 21.23 Hz, CH, C_2), 57.2 (CH, C_4), 52.8 (2C, CH_2, C_{17}), 52.2 (CH_2, C_{12}), 51.4 (CH_2, C_7), 29.1 (CH_2, C_5), 25.9 (CH_2, C_3), 24.2 (CH_2, C_6).

{1H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –80.8 (m, 3F), –112.4 (d, *J* = 294.2 Hz, 1F), –120.2 (d, *J* = 294.2 Hz, 1F), –120.4 (dm, *J* = 311.2 Hz, 1F), –122.7 (dm, *J* = 310.8 Hz, 1F), –125.0 (dm, *J* = 298.6 Hz, 1F), –127.3 (d, *J* = 292.1 Hz, 1F)

HRMS: calcd for $C_{23}H_{27}F_9N_2$ ($M+H^+$): 503.2103. Found: 503.2096

(2*R*,4*R*)-1-Benzyl-2-(perfluorobutyl)azepan-4-yl acetate (69b)



Chemical Formula: $C_{19}H_{20}F_9NO_2$ **MW**: 465,36 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from **66** (62 mg, 0.15 mmol, 1 equiv), proton sponge (63 mg, 0.2953 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.027 mL, 0.162 mmol, 1.1 equiv), and tetrabutylammonium acetate (111 mg, 0.37 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford **69b** (49 mg, 70%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ +15.8 (*c* 0.8, $CHCl_3$)

IR (neat): 2941, 1735, 1365, 1231, 1214, 1131, 1025, 876, 735, 719, 699 cm^{-1}

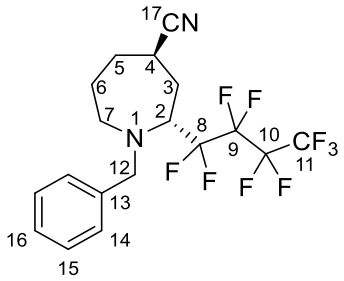
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42 – 7.18 (m, 5H, H_{ar}), 5.33 (m, 1H, H_4), 4.21 (d, AB syst, J = 13.7 Hz, 1H, H_{12}), 3.79 (d, AB syst, J = 13.7 Hz, 1H, H_{12}), 3.64 (app ddd, J = 26.2, 13.7, 4.9 Hz, 1H, H_2), 2.84 (ddd, J = 15.4, 9.0, 2.2 Hz, 1H, H_7), 2.72 (ddd, J = 15.5, 6.7, 2.6 Hz, 1H, H_7), 2.40 – 2.28 (m, 1H, H_3), 2.28 – 2.17 (m, 1H, H_3), 2.16 (s, 3H, H_{18}), 2.06 – 1.96 (m, 1H, H_5), 1.80 (m, 1H, H_6), 1.63 (m, 1H, H_5), 1.39 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 170.4 (C, C_{17}), 138.8 (C, C_{13}), 128.8 (2C, CH, C_{ar}), 128.6 (2C, CH, C_{ar}), 127.6 (CH, C_{16}), 119.2 – 115.0 (m, C, C_8 + C_9 + C_{10} + C_{11}), 71.3 (CH, C_4), 60.80 (t, $J_{C\text{-}F}$ = 20.5 Hz, CH, C_2), 56.3 (CH_2, C_{12}), 47.3 (CH_2, C_7), 32.9 (CH_2, C_5), 30.2 (CH_2, C_3), 21.5 (CH_3, C_{18}), 20.0 (CH_2, C_6).

{1H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –80.8 (m, 3F), –116.9 (brd, J = 293.5 Hz, 1F), –118.4 (brd, J = 273.9 Hz, 1F), –120.7 (dm, J = 298.1 Hz, 1F), –121.9 (dm, J = 295.1 Hz, 1F), –125.6 (dm, J = 292.2 Hz, 1F), –126.7 (dm, J = 295.1 Hz, 1F)

HRMS: calcd for $C_{19}H_{21}F_9N_1$ ($M+H^+$): 466.1423. Found: 466.1420

(2*R*,4*R*)-1-Benzyl-2-(perfluorobutyl)azepane-4-carbonitrile (69c)



Chemical Formula: $C_{18}H_{17}F_9N_2$ **MW**: 432,33 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from **66** (50 mg, 0.120 mmol, 1 equiv), proton sponge (50 mg, 0.24 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.0216 mL, 0.241 mmol, 1.1 equiv), and tetrabutylammonium cyanide (79 mg, 0.295 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford **69c** (45 mg, 87%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ +29.0 (*c* 1.0, $CHCl_3$)

IR (neat): 2938, 2210, 1684, 1454, 1354, 1214, 1205, 1197, 1130, 1079, 1054, 1025, 1001 980 cm^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51 – 7.18 (m, 5H, H_{ar}), 4.41 (d, AB sys, *J* = 14.2 Hz, 1H, H_{12}), 3.95 (d, AB syst, *J* = 14.2 Hz, 1H, H_{12}), 3.83 (m, 1H, H_2), 3.29 (brs, 1H, H_4), 2.95 – 2.73 (m, 2H, H_7), 2.44 (m, 1H, H_3), 2.21 – 2.00 (m, 2H, H_5 + H_3), 1.88 (m, 1H, H_6), 1.57 (m, 1H, H_5), 1.38 (m, 1H, H_6).

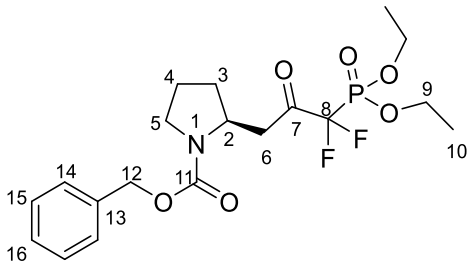
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$):[76] δ 138.9 (C, C_{13}), 128.9 (2C, CH, C_{ar}), 128.6 (2C, CH, C_{ar}), 127.4 (CH, C_{16}), 120.8 (C, C_{17}), 63.0 (t, $J_{C\text{-}F}$ = 20.4 Hz, CH, C_2), 58.9 (CH_2, C_{12}), 45.3 (CH_2, C_7), 32.1 (CH_2, C_5), 29.9 (CH_2, C_3), 28.3 (CH, C_4), 22.6 (CH_2, C_6).

{1H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –80.84 (m, 3F), –115.7 (dm, *J* = 287.2 Hz, 1F), –120.4 (dm, *J* = 279.3 Hz, 1F), –121.2 (dm, *J* = 300.6 Hz, 1F), –122.1 (dm; *J* = 300.6 Hz, 1F), –125.6 (dm, *J* = 292.9 Hz, 1F), –126.6 (dm, *J* =296.2 Hz, 1F)

HRMS: calcd for $C_{18}H_{18}F_9N_2$ ($M+H^+$): 433.1321. Found: 433.1319

Synthesis of difluoromethyl pyrrolidines

Benzyl (*S*)-2-(3-(diethoxyphosphoryl)-3,3-difluoro-2-oxopropyl)pyrrolidine-1-carboxylate (70)



Chemical Formula: $C_{19}H_{26}F_2NO_6P$ **MW**: 433,39 g.mol^{-1}

To a solution of LDA (2M in THF, 2.34 mL, 4.69 mmol, 1.3 equiv) in THF (18 mL) at –78 °C was added very slowly diethyl (difluoromethyl)phosphonate (0.679 mL, 4.33 mmol, 1.2 equiv). After 45min at −78 °C a solution of **11** (1g, 3.60 mmol, 1 equiv) in THF (5 mL), was added very slowly and the resulting solution was stirred at the same temperature. After 2 h, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl, extracted with Et_2O, and the combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 70:30) to afford compound **70** (715 mg, 46%) as a colorless oil

$[\alpha]_D^{20}$ −30 (*c* 0.83, $CHCl_3$)

IR (neat): 2982, 1741, 1697, 1446, 1357, 1276, 1162, 1101, 1013, 769, 741, 698 cm^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 7.42 – 7.27 (m, 5H, H_{ar}), 5.25 – 5.00 (m, 2H, H_{12}), 4.45 – 4.18 (m, 5H, H_9 + H_2), 3.56 – 3.36 (m, 2.6H, H_6 + H_2 rotamer 1), 3.23 (d, *J* = 18.2 Hz, 0.4H, H_6 rotamer 2), 2.88 (dd, *J* = 18.6, 9.8 Hz, 1H, H_6), 2.24 – 2.08 (m, 1H, H_3), 1.93 – 1.78 (m, 2H, H_4), 1.70 162 (m, 1H, H_3), 1.45 – 1.31 (m, 6H, H_{10}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): *δ* 154.7 (C, C_7), 136.9 (C, C_{13}), 128.6 (2C, CH, C_{ar}), 128.1 (2C, CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{16}), 67.0 (CH_2, C_{12} *rotamer 2*), 66.8 (CH_2, C_{12} *rotamer 2*), 65.6 (d, *J* = 6.17 Hz, CH_2, C_9), 53.4 (CH, C_2 *rotamer 1*), 52.6 (CH, C_2, *rotamer 2*), 46.8 (CH_2, C_5 *rotamer 2*), 46.5 (CH_2, C_5 *rotamer 1*), 42.8 (CH_2, C_6, *rotamer 2*), 41.9 (CH_2, C_6, *rotamer 1*), 31.6 (CH_2, C_3 *rotamer 2*), 30.8 (CH_2, C_3 *rotamer 1*), 23.8 (CH_2, C_4 *rotamer 2*), 22.9 (CH_2, C_4 *rotamer 1*), 16.4 (d, *J* = 4.92 Hz, CH_3, C_{10}).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): *δ* -116.88 – -119.97 (m, 2F).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): *δ* 3.03 (td, *J* = 96.9, 23.1 Hz).

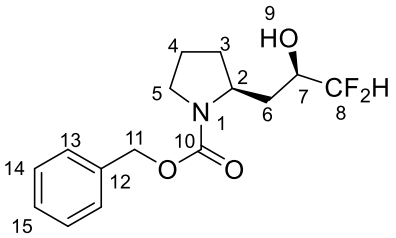
HRMS: calcd for $C_{19}H_{26}F_2NO_6P$ ($M+H^+$): 434.1539. Found: 434.1536

Synthesis of 72 and 72'

To a solution of compound **70** (715 mg, 1.65 mmol, 1equiv) in MeOH (16 mL) at 0°C was added NaOMe (100 mg, 1.65 mmol, 1 equiv). After 2 h at 0 °C, the reaction was quenched with H_2O, extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure.

To a solution of the resulting crude ketone (386 mg, 1.3 mmol) in MeOH (13 mL), was added $NaBH_4$ (100 mg, 2 equiv) at 0 °C. After 1 h at rt, the reaction was quenched with a 10% aqueous solution of HCl, and then extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure. Both diastereomers were separated by flash column chromatography (CH_2Cl_2/Et_2O = 90:10 to 96:4) to afford **72** (0.130 g, 33%) and **72'** (0.210 g, 54%), both as yellow oils.

Benzyl (*S*)-2-((*R*)-3,3-difluoro-2-hydroxypropyl)pyrrolidine-1-carboxylate (72)



Chemical Formula: $C_{15}H_{19}F_2NO_3$ **MW**: 299,32 g.mol^{-1}

$[\alpha]_D^{20}$ –95 (*c* 1, $CHCl_3$)

IR (neat): 3390, 2961, 1666, 1414, 1355, 1333, 1164, 1100, 1049 980, 770, 736, 697 cm^{-1}

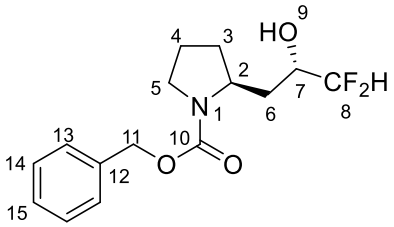
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60 – 7.16 (m, 5H, H_{13} + H_{14} +H_{15}), 5.74 (app td, *J* = 56.2, 3.7 Hz, 1H, H_8), 5.20 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H_9), 5.15 (s, 2H, H_{11}), 4.28 (m, 1H, H_2), 3.74 (m, 1H, H_7), 3.44 (app t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H_{11}), 2.12 – 1.99 (m, 1H, H_3), 1.94 (m, 2H, H_4), 1.69 (m, 1H, H_3), 1.80 – 1.50 (m, 3H,H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 157.3 (C, C_{10}), 136.3 (C, C_{12}), 128.6 (2C, CH, C_{ar}), 128.2 (2C, CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{15}), 116.5 (t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 242.9 Hz, CH, C_8), 67.80 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 24.25 Hz, CH, C_7), 67.5 (CH_2, C_{11}), 53.7 (CH, C_2), 46.6 (CH_2, C_5), 35.4 (CH_2, C_6), 31.2 (CH_2, C_3), 23.6 (CH_2, C_4).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -126.25 (d, *J* = 285.5 Hz), -132.03 (d, *J* = 285.6 Hz).

HRMS: calcd for $C_{15}H_{19}F_2NO_3$ ($M+H^+$): 300.1406. Found: 300.1403

Benzyl (*S*)-2-((*S*)-3,3-difluoro-2-hydroxypropyl)pyrrolidine-1-carboxylate (72')



Chemical Formula: $C_{15}H_{19}F_2NO_3$ **MW**: 299,32 g.mol^{-1}

$[\alpha]_D^{20}$ −44 (*c* 0.75, $CHCl_3$)

IR (neat): 3392, 2954, 2881, 1669, 1415, 1358, 1190, 1103, 1051, 769, 738, 697cm^{-1}

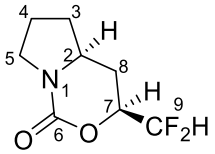
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49 – 7.26 (m, 5H, H_{13} + H_{14} + H_{15}), 5.69 (app td, *J* = 56.3, 3.2 Hz, 1H, H_8), 5.13 (m, 2H, H_{11}), 4.37 (brs, 1H, H_9), 4.06 (m, 1H, H_2), 3.84 (m, 1H, H_7), 3.45 (m,2H, H_5), 2.17 – 2.04 (m, 1H, H_3), 1.99 – 1.83 (m, 3H, H_4 + H_6), 1.76 – 1.70(m, 2H, H_3 + H_6).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): *δ* 156.0 (C, C_{10}), 136.5 (C, C_{12}), 128.6 (2C, CH, C_{ar}), 128.1 (2C, CH, C_{ar}), 127.9 (CH, C_{15}), 116.1 (t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 242.91Hz, CH, C_8), 70.04 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 28.58 Hz, CH, C_7), 67.2 (CH_2, C_{11}), 55.4 (CH, C_2), 46.5 (CH_2, C_5), 36.1 (CH_2, C_6), 32.5 (CH_2, C_3), 23.8 (CH_2, C_4).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): *δ* –127.9 (d, *J* = 285.6 Hz, 1F), –132.0 (d, *J* = 287.7 Hz, 1F)

HRMS: calcd for $C_{15}H_{19}F_2NO_3$ ($M+H^+$): 300.1406. Found: 300.1404

(*3S,4aS*)-3-(Difluoromethyl)hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazin-1-one (73)



Chemical Formula: $C_8H_{11}F_2NO_2$ **MW**: 191,18 g.mol^{-1}

To compound **72** (24 mg, 0.080 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (1 mL), was added DAST (0.030 mL, 0.240 mmol, 3 equiv) and pyridine (0.042 mL, 0.52 mmol, 6.0 equiv). The reaction was stirred at rt for 45 h, the reaction mixture was the quenched with H_2O and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 80:20), to afford the bicycle **73** (10 mg, 65%) as a white solid

Mp : 52 °C

$[\alpha]_D^{20}$ –45.2 (*c* 1.0, $CHCl_3$)

IR (neat): 2980, 1691, 1440, 1411, 1376, 1342, 1321, 1209, 1157, 1109, 1085, 1057, 1017, 942 cm^{-1}

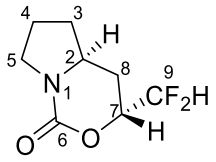
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.87 (ddd, J = 56.0, 54.3, 3.3 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.64–3.48 (m, 3H), 2.35 (dt_{app}, J = 13.3, 3.1 Hz, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.66–1.47 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 151.2 (C, C_6), 113.4 (dd, $^1J_{C\text{-}F}$ = 242.92, 243.0 Hz, CH, C_9), 75.3 (dd, $^2J_{C\text{-}F}$ = 29.7, 27.1 Hz, CH, C_7), 55.6 (CH, C_2), 46.8 (CH_2, C_3), 33.5 (CH_2, C_4), 26.3 (dd, $^3J_{C\text{-}F}$ = 4.31, 2.3 Hz, CH_2, C_8), 23.0 (CH_2,.C_4)

{1H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –128.0 (d, J = 292.6 Hz, 1F), –133.0 (d, J = 292.6 Hz, 1F).

HRMS: calcd for $C_8H_{12}F_2NO_2$ ($M+H^+$): 192.0831. Found: 192.0830

(*3S,4aS*)-3-(Difluoromethyl)hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazin-1-one (74)



Chemical Formula: $C_8H_{11}F_2NO_2$ **MW**: 191,18 $g.mol^{-1}$

To compound **72'** (30 mg, 0.1 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (1 mL), was added DAST (36 µL, 0.30 mmol, 3 equiv) and pyridine (52 µL, 0.65 mmol, 6.0 equiv). The reaction was stirred at rt for 45 h, the reaction mixture was the quenched with H_2O and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 80:20), to afford the bicycle **74** (11 mg, 59%) as a white solid

Mp : 47 °C

$[\alpha]_D^{20}$ –55.2 (*c* 1.0, $CHCl_3$)

IR (neat): 2975, 1688, 1435, 1410, 1374, 1332, 1320, 1210, 1147, 1110, 1080, 1060, 1015, 940 cm^{-1}

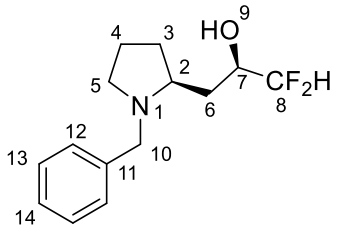
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.80 (ddd, J = 56.0, 54.3, 3.3 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.64–3.48 (m, 3H), 2.28 (dt_{app}, J = 13.3, 3.1 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.56–1.57 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 151.2 (C, C_6), 113.4 (dd, $^1J_{C\text{-}F}$ = 242.92, 243.0 Hz, CH, C_9), 75.3 (dd, $^2J_{C\text{-}F}$ = 29.7, 27.1 Hz, CH, C_7), 55.6 (CH, C_2), 46.8 (CH_2, C_3), 33.5 (CH_2, C_4), 26.3 (dd, $^3J_{C\text{-}F}$ = 4.31, 2.3 Hz, CH_2, C_8), 23.0 (CH_2,.C_4)

{1H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –128.0 (d, J = 292.6 Hz, 1F), –133.0 (d, J = 292.6 Hz, 1F).

HRMS: calcd for $C_8H_{12}F_2NO_2$ ($M+H^+$): 192.0831. Found: 192.0830

(*R*)-3-((*S*)-1-Benzylpyrrolidin-2-yl)-1,1-difluoropropan-2-ol (75)



Chemical Formula: $C_{14}H_{19}F_2NO$ **MW**: 255,31 g.mol^{-1}

To a stirred solution of compound **72** (0.194 g, 0.648 mmol, 1 equiv) in MeOH (2.7 mL) was added Pd/C (10%) (6.9 mg, 0.065 mmol, 0.1 equiv) and the reaction mixture was purged with H_2 3 times. The reaction mixture was stirred at rt for 2 h under H_2 (1 atm). The catalyst was removed by filtration through Celite, and the solvent was evaporated under reduced pressure.

To the residue was added dry CH_2Cl_2 (5.4 mL) followed by the addition of Et_3N (0.271 mL, 1.95 mmol, 3.0 equiv) and BnBr (0.193 mL, 1.6 mmol, 2.5 equiv). The resulting solution was stirred for 15 h at rt and then diluted with CH_2Cl_2 followed by the addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried with anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 80:20) to afford compound **75** (122 mg, 74%) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ −19 (*c* 1.02, $CHCl_3$)

IR (neat): 2962, 2811, 1453, 1356, 1196, 1141, 1051, 907, 730, 698 cm^{-1}

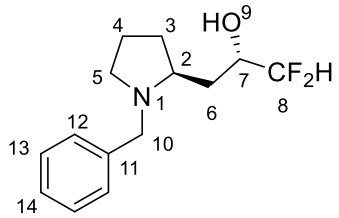
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68 (brs, 1H, H_9), 7.47 – 7.06 (m, 5H, H_{ar}), 5.65 (m, 1H, H_8),4.24 – 4.14 (m, 1H, H_7), 4.18 (d, AB syst, J = 12.5 Hz, 1H, H_{10}), 3.17 (d, AB syst, J = 12.5 Hz, 1H), 3.09 (m, 1H, H_2), 2.91 (m, 1H, H_5), 2.17 (m, 1H, H_5), 2.10 – 1.95 (m, 2H, H_3 + H_6), 1.86 (m, 1H, H_3), 1.83 – 1.72 (m, 2H, H_4), 1.62 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 137.9 (C, C_{11}), 129.0 (2C, CH, C_{ar}), 128.5 (2C, CJ, C_{ar}), 127.4 (CH, C_{14}), 116.6 (t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 243.68 Hz, CH, C_8), 69.0 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 24.63 Hz, CH, C_7), 62.5 (CH, C_2), 58.9 (CH_2, C_{10}), 53.7 (CH_2, C_5), 28.0 (CH_2, C_3), 27.4 (t, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.70 Hz, CH_2, C_6), 23.45 (CH_2, C_4).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -128.51 (d, J = 284.6 Hz), -132.10 (d, J = 284.5 Hz).

HRMS: calcd for $C_{14}H_{19}F_2NO$ ($M+H^+$): 256.1507. Found: 256.1507

(*S*)-3-((*S*)-1-Benzylpyrrolidin-2-yl)-1,1-difluoropropan-2-ol (76)



Chemical Formula: $C_{14}H_{19}F_2NO$ **MW**: 255,31 g.mol^{-1}

To a stirred solution of compound **72'** (0.343 g, 1.15 mmol, 1 equiv) in MeOH (4.8 mL) was added 10 % palladium on carbon (12.2 mg, 0.115 mmol, 0.1 equiv) and the reaction mixture was purged with H_2 3 times. The reaction mixture was stirred at rt for 2 h under H_2 (1 atm). The catalyst was removed by filtration through Celite, and the solvent was evaporated under reduced pressure.

To the residue was added dry CH_2Cl_2 (9.6 mL) followed by the addition of Et_3N (0.480 mL, 3.45 mmol, 3.0 equiv) and BnBr (0.340 mL, 2.8 mmol, 2.5 equiv). The resulting solution was stirred for 15 h at rt and then diluted with CH_2Cl_2 followed by the addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried with anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 80:20) to afford compound **76** (228 mg, 78%) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ −20 (*c* 0.41, $CHCl_3$)

IR (neat): 2958, 1453, 1368, 1142, 1105, 1049, 740, 699 cm^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43 (brs, 1H, H_9), 7.38 – 7.16 (m, 5H, H_{ar}), 5.60 (app td, J = 56.2, 3.9 Hz, 1H, H_8), 3.90 (m, 1H, H_7), 3.81 (d, AB syst , J = 12.6 Hz, 1H, H_{10}), 3.51 (d, AB syst, J = 12.6 Hz, 1H, H_{10}), 3.26 (m, 1H, H_2), 2.90 (m, 1H, H_5), 2.59 (m, 1H, H_5), 2.13 (m, 1H, H_3), 1.98 – 1.75 (m, 2H, H_4), 1.63 – 1.44 (m, 3H, H_6 + H_3).-

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 138.2 (CH, C_{14}), 129.1 (2C, CH, C_{ar}), 128.6 (2C, CH, C_{ar}), 127.5 (CH, C_{ar}), 116.2 (t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 271.33 Hz, CH, C_8), 71.5 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 25.79 Hz, CH, C_7), 64.3 (CH, C_2), 60.4 (CH_2, C_{10}), 51.0 (CH_2, C_5), 32.1 (CH_2, C_6), 29.9 (CH_2, C_3), 22.5 (CH_2, C_4).

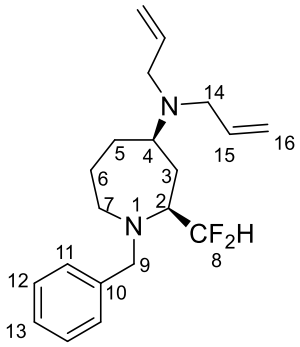
{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -128.88 (d, J = 285.4 Hz), -132.27 (d, J = 285.5 Hz).

HRMS: calcd for $C_{14}H_{19}F_2NO$ ($M+H^+$): 256.1507. Found: 256.1506

General procedure for the synthesis of difluoromethylated-4-substituted azepanes

To a stirred solution of compound **75** or **76** (1 equiv) and proton sponge (2 equiv) in CH_2Cl_2 (0.1 M) was added Tf_2O (1.1 equiv) at rt. The reaction mixture was stirred for 5 h in a sealed tube at 40 °C. After 5 h, the reaction was cooled to rt and the nucleophile (2.5 equiv) was added. After 5 min the reaction was diluted with H_2O, extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic phases were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to obtain the azepanes.

(2*S*,4*R*)-*N*,*N*-Diallyl-1-benzyl-2-(difluoromethyl)azepan-4-amine (77a)



Chemical Formula: $C_{20}H_{28}F_2N_2$ **MW**: 334,45 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **75** (30 mg, 0.117 mmol, 1 equiv), proton sponge (50.4 mg, 0.235 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.021 mL, 0.130 mmol, 1.1 equiv), and diallylamine (36 µL, 0.29 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **77a** (34 mg, 87%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –6 (*c* 1.9, $CHCl_3$)

IR (neat): 2927, 1641, 1494, 1452, 1417, 1374, 1264, 1216, 1170, 1135, 1103, 1042, 993, 917 cm^{-1}

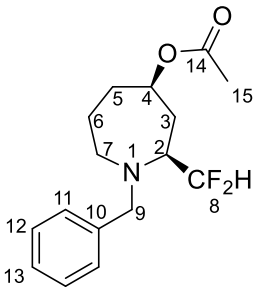
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44 – 7.14 (m, 5H,C_{ar}), 5.84 (m, 2H, H_{14}), 5.50 app (td, *J* = 56.9, 3.2 Hz, 1H, H_8), 5.27 – 5.03 (m, 4H, H_6), 3.99 (d, AB syst, *J* = 13.8 Hz, 1H, H_9), 3.76 (d, AB syst, *J* = 13.8 Hz, 1H, H_9), 3.13 (dd, *J* = 14.1, 6.1 Hz, 2H, H_{14}), 3.04 (dd, *J* = 14.1, 6.5 Hz, 2H, H_{14}), 2.87 (m, 4H, $H_2 + H_4 + H_7$), 2.07 (m, 1H, H_3), 2.00 – 1.79 (m, 1H, H_5), 1.71 – 1.49 (m, 2H, $H_3 + H_6$), 1.46 – 1.29 (m, 2H, $H_5 + H_6$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 140.2 (CH, C_{13}), 137.5 (2C, CH, C_{15}), 128.8 (2C, CH, C_{ar}), 128.4 (2C, CH, C_{ar}), 127.2 (CH, C_{13}), 117.8 (t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 246.12 Hz, CH, C_8), 116.9 (2C, CH_2, C_{16}), 62.0 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 21.57 Hz, CH, C_2), 59.7 (CH_2, C_9), 57.6 (CH, C_4), 53.1 (2, CH_2, C_{14}), 47.9 (CH_2, C_7), 32.2 (CH_2, C_5), 29.3 (CH_2, C_3), 22.5 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ −121.10 (d, *J* = 274.8 Hz), −130.07 (d, *J* = 275.1 Hz).

HRMS: calcd for $C_{20}H_{28}F_2N_2$ ($M+H^+$): 335.2293. Found: 335.2285

(2*S*,4*R*)-1-Benzyl-2-(difluoromethyl)azepan-4-yl acetate (77b)



Chemical Formula: $C_{16}H_{21}F_2NO_2$ **MW**: 297,35 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **75** (30 mg, 0.117 mmol, 1 equiv), proton sponge (50.4 mg, 0.235 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.021 mL, 0.130 mmol, 1.1 equiv), and tetrabutylammonium acetate (88.6 mg, 0.29 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **77b** (29 mg, 83%) as a colorless oil

$[\alpha]_D^{20}$ −11 (*c* 0.6, $CHCl_3$)

IR (neat): 2937, 1729, 1453, 1365, 1241, 1114, 699, 657 cm^{-1}

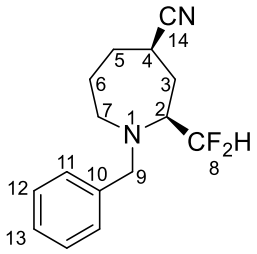
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45 – 7.16 (m, 5Hn H_{ar}), 5.56 (app td, *J* = 56.6, 3.2 Hz, 1H, H_8), 4.94 (m, 1H, H_4), 4.00 (d, AB syst, *J* = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.81 (d, AB syst, *J* = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.11 (m, 1H,H_2), 2.99 – 2.74 (m, 2H, H_7), 2.22 – 1.83 (m, 3H, H_3 +H_5), 2.05 (s, 3H, H_{15}), 1.72 – 1.60 (m, 1H,H_6), 1.60 – 1.47 (m, 1H, H_5), 1.45 – 1.32 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 170.3 (C, C_{14}), 139.6 (C, C_{10}), 128.6 (2C, CH, C_{ar}), 128.4 (2C, CH, C_{ar}), 127.2 (CH, C_{13}), 117.20 (t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 247.67 Hz, CH, C_8), 73.2 (CH, C_4), 60.3 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 21.19 Hz, CH, C_2), 59.0 (CH_2, C_9), 47.4 (CH_2, C_7), 34.9 (CH_2, C_5), 32.9 (CH_2, C_3), 21.4 (CH_2, C_6), 20.8 (CH_3, C_{15}).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -121.35 (d, *J* = 277.4 Hz), -130.03 (d, *J* = 277.1 Hz).

HRMS: calcd for $C_{16}H_{21}F_2NO_2$ ($M+H^+$): 298.1613. Found: 298.1611

(2*S*,4*R*)-1-Benzyl-2-(difluoromethyl)azepane-4-carbonitrile (77c)



Chemical Formula: $C_{15}H_{18}F_2N_2$ **MW**: 264,32 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **75** (30 mg, 0.117 mmol, 1 equiv), proton sponge (50.4 mg, 0.235 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.021 mL, 0.130 mmol, 1.1 equiv), and tetrabutylammonium cyanide (78.9 mg, 0.29 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **77c** (25 mg, 80%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ −21 (*c* 0.8, $CHCl_3$)

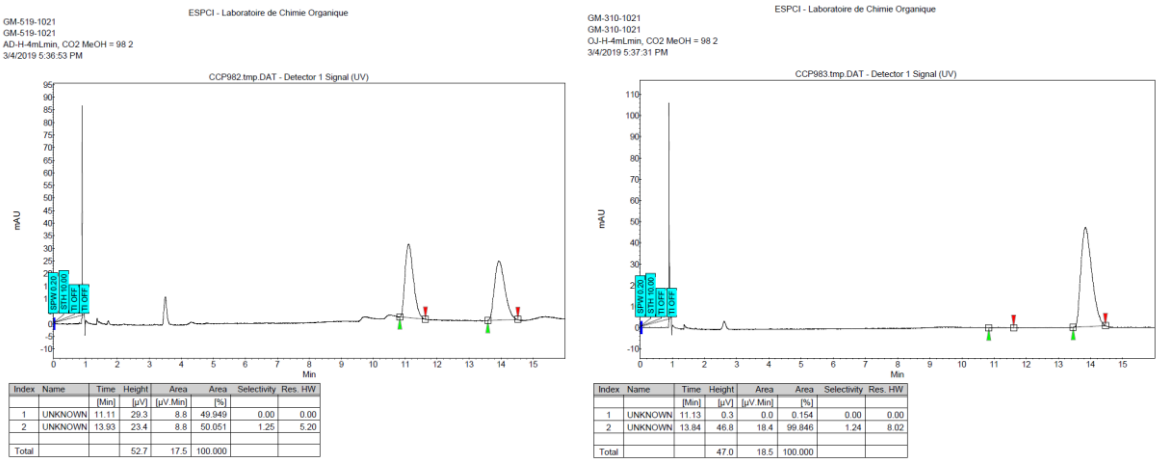
IR (neat): 2936, 2238, 1453, 1377, 1134, 1106, 1041,886, 734, 699 cm^{-1}

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42 – 7.13 (m, 5H, H_{ar}), 5.63 (app td, J = 56.1, 3.3 Hz, 1H, H_8), 4.02 (d, AB syst, J = 13.8 Hz, 1H, H_9), 3.82 (d, AB syst , J = 13.8 Hz, 1H, H_9), 3.08 (m, 1H, H_2), 2.97 – 2.76 (m, 3H, H_7 + H_4), 2.40 (app dd, J = 15.0, 5.5 Hz, 1H, H_3), 2.23 (m, 1H, H_5), 1.99 (m, 1H, H_3), 1.78 – 1.45 (m, 3H, H_6 + H_5).

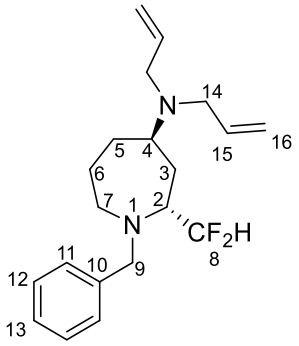
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 139.3 (C, C_{10}), 128.7 (2C, CH, C_{ar}), 127.6 (2C, CH, C_{ar}), 122.8 (C, C_{14}), 116.8 (t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 249.34 Hz, CH, C_8), 62.0 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 20.85 Hz, CH, C_2), 59.2 (CH_2, C_9), 47.6 (CH_2, C_7), 33.7 (CH_2, C_5), 30.7 (CH_2, C_3), 28.0 (CH_2, C_4), 25.5 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ −121.00 (d, *J* = 281.4 Hz), −129.23 (dd, *J* = 159.3, 142.3 Hz).

HRMS: calcd for $C_{15}H_{18}F_2N_2$ ($M+H^+$): 265.1511. Found: 265.1509



(2*R*,4*R*)-*N*,*N*-Diallyl-1-benzyl-2-(difluoromethyl)azepan-4-amine (78a)



Chemical Formula: $C_{20}H_{28}F_2N_2$ **MW**: 334,45 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **76** (44 mg, 0.17 mmol, 1 equiv), proton sponge (74 mg, 0.34 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.031 mL, 0.190 mmol, 1.1 equiv), and diallylamine (53 µL, 0.43 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **78a** (46 mg, 80%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ −10 (*c* 0.95, $CHCl_3$)

IR (neat): 2929, 2810, 1452, 1357, 1116, 1057, 1034, 995, 984, 918, 732, 698 cm^{-1}

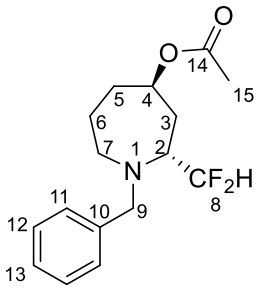
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 7.39 – 7.17 (m, 5H, H_{ar}), 5.85 (m, 2H, H_{15}), 5.68 (m, 1H, H_8), 5.29 – 5.05 (m, 4H, H_{16}), 3.78 (m, 2H, H_9), 3.32 – 2.97 (m, 6H, H_2 + H_4 + H_{14}), 2.86 (m, 1H, H_5), 2.61 (m, 1H, H_5), 2.04 (ddd, *J* = 14.5, 9.4, 4.9 Hz, 1H), 1.91 – 1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.46 (m, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): *δ* 140.1 (C, C_{10}), 137.1 (2C, CH, C_{15}), 128.5 (2C, CH, C_{ar}), 128.4 (2C, CH, C_{ar}), 127.1 (CH, C_{ar}), 118.2 (t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 245.31 Hz, CH, C_8), 116.9 (2C, CH_2, C_{16}), 61.5 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 22.85 Hz, CH, C_2), 56.4 (CH, C_4), 55.6 (CH_2, C_9), 52.7 (2C, CH_2, C_{14}), 51.9 (CH_2, C_7), 30.4 (CH_2, C_5), 26.8 (CH_2, C_3), 25.4 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): *δ* −120.57 (d, *J* = 278.5 Hz), −125.77 (d, *J* = 278.4 Hz).

HRMS: calcd for $C_{20}H_{28}F_2N_2$ ($M+H^+$): 335.2293. Found: 335.2292

(2*R*,4*R*)-1-Benzyl-2-(difluoromethyl)azepan-4-yl acetate (78b)



Chemical Formula: $C_{16}H_{21}F_2NO_2$ **MW**: 297,35 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **76** (44 mg, 0.172 mmol, 1 equiv), proton sponge (74 mg, 0.34 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.031 mL, 0.190 mmol, 1.1 equiv), and tetrabutylammonium acetate (104 mg, 0.34 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **78b** (37 mg, 72%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ +1.9 (*c* 1.1, $CHCl_3$)

IR (neat): 2937, 1735, 1370, 1245, 1232, 1166, 1132, 1041, 1025, 990, 732, 699 cm^{-1}

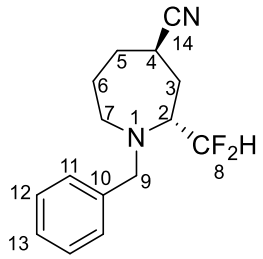
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 – 7.19 (m, 5H, H_{ar}), 5.59 (m, 1H, H_8), 5.29 (m, 1H, H_4), 3.95 (d, AB syst, J = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.81 (d, AB syst, J = 13.9 Hz, 1H, H_9), 3.12 (m, 1H, H_2), 2.87 (m, 2H, H_7), 2.27 – 2.10 (m, 4H, H_3 + H_{15}), 2.09 – 2.00 (m, 1H, H_3), 2.00 – 1.91 (m, 1H, H_5), 1.91 – 1.79 (m, 1H, H_6), 1.71 – 1.57 (m, 1H, H_5), 1.45 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 170.3 (C, C_{14}), 139.9 (C, C_{10}), 128.7 (2C, CH, C_{ar}), 128.5 (2C, CH, C_{ar}), 127.3 (CH, C_{13}), 117.8 (t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 247.51 Hz, CH, H_8), 71.4 (CH, C_4), 59.8 (t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 21.68, CH, C_2), 57.6 (CH_2, C_9), 49.5 (CH_2, C_7), 33.4 (CH_2, C_5), 29.6 (CH_2, C_3), 21.5 (CH_3, C_{15}), 21.1 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ −120.89 (d, J = 276.0 Hz), −129.40 (d, J = 276.0 Hz).

HRMS: calcd for $C_{16}H_{21}F_2NO_2$ ($M+H^+$): 298.1613. Found: 298.1610

(2*R*,4*R*)-1-Benzyl-2-(difluoromethyl)azepane-4-carbonitrile (78c)



Chemical Formula: $C_{15}H_{18}F_2N_2$ **MW**: 264,32 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **76** (44 mg, 0.17 mmol, 1 equiv), proton sponge (74 mg, 0.34 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.031 mL, 0.190 mmol, 1.1 equiv), and tetrabutylammonium cyanide (116 mg, 0.43 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **78c** (32 mg, 71%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ +16 (*c* 0.84, $CHCl_3$)

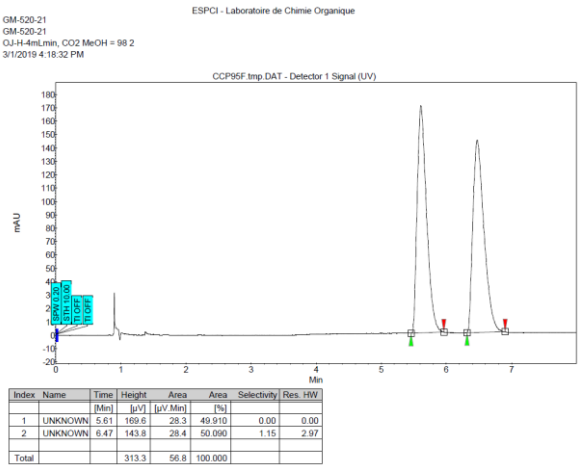
IR (neat): 2935, 2237, 1453, 1377, 1129, 1040, 733, 699 cm^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39 – 7.24 (m, 5H, H_{ar}), 5.58 (m, 1H, H_8), 4.12 (d, AB syst, J = 14.1 Hz, 1H, H_9), 3.95 (d, AB syst, J = 14.1 Hz, 1H, H_9), 3.38 – 3.26 (m, 2H, H_2 + H_4), 3.05 – 2.73 (m, 2H, H_7), 2.30 (m, 1H, H_3), 2.11 (m, 1H, H_5), 2.02 – 1.78 (m, 2H, H_3 + H_6), 1.66 – 1.41 (m, 2H, H_5 + H_6).

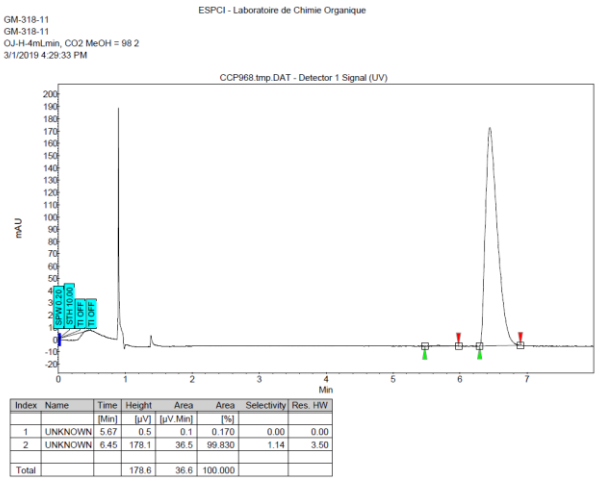
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 139.9 (C, C_{10}), 128.8 (2C, CH, C_{ar}), 128.5 (2C, CH, C_{ar}), 127.3 (CH, C_{13}), 121.2 (C, C_{14}), 117.2 (t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 247.58 Hz, CH, C_8), 61.5 (t, $^2J_{C\text{-}F}$ = 21.19 Hz, CH, C_2), 59.0 (CH_2, C_9), 47.8 (CH_2, C_7), 32.3 (CH_2, C_5), 28.3 (CH_2, C_3), 28.19 (CH_2, C_4), 23.9 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –120.87 (d, J = 277.4 Hz), –131.19 (d, J = 277.3 Hz).

HRMS: calcd for $15_0H_{18}F_2N_2$ ($M+H^+$): 265.1511. Found: 265.1510



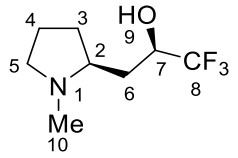
Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	5.61	169.6	28.3	49.910	0.00	0.00
2	UNKNOWN	6.47	143.8	28.4	50.090	1.15	2.97
Total			313.3	56.8	100.000		



Index	Name	Time [Min]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	5.67	0.5	0.1	0.170	0.00	0.00
2	UNKNOWN	6.45	178.1	36.5	99.830	1.14	3.50
Total			178.6	36.6	100.000		

Synthesis of Azelastine

(*R*)-1,1,1-Trifluoro-3-((*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)propan-2-ol (79)



Chemical Formula: $C_8H_{14}F_3NO$ **MW**: 197,20 g.mol^{-1}

To a suspension of $LiAlH_4$ (51 mg, 1.35 mmol, 2 equiv) in THF (6.8 mL) was added a dry solution of **26** (215 mg, 0.677 mmol, 1 equiv) at 0°C. After stirred at rt for 10 min, the reaction mixture was refluxed for 16 h. The reaction was then treated using the Fieser protocol. Concentration and the crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 50:50) to afford compound **79** (89 mg, 66%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ −8.2 (*c* 1.1, $CHCl_3$)

IR (neat): 3198, 2948, 1451, 1366, 1289, 1230, 1162, 1128, 1151, 1056, 1002, 950 cm^{-1}

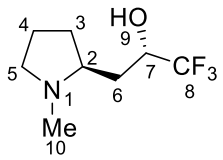
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.34 (ddd, *J* = 10.8, 5.5, 3.4 Hz, 1H, H_7), 3.17 – 3.04 (m, 1H, H_5), 2.81 (s, 1H, H_2), 2.39 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, H_{10}), 2.24 (ddd, *J* = 10.2, 8.9, 4.3 Hz, 1H, H_5), 2.10 – 1.94 (m, 2H, H_3 + H_6), 1.92 – 1.76 (m, 3H, H_4 + H_3), 1.71 – 1.58 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 124.5 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 275,8 Hz, C, C_8), 68.0 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 24,7 Hz, CH, C_7), 63.9 (CH, C_2), 56.6 (CH_2, C_5), 40.5 (CH_3, C_{10}), 27.9 (CH_2, C_3), 26.9 (CH_2, C_6), 23.4 (CH_2, C_4).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ −80.66 (s).

HRMS: calcd for $C_{14}H_{19}F_3NO$ ($M+H^+$): 274.1413; Found: 274.1414

(*S*)-1,1,1-Trifluoro-3-((*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)propan-2-ol (80)



Chemical Formula: $C_8H_{14}F_3NO$ **MW**: 197,20 g.mol^{-1}

To a suspension of $LiAlH_4$ (0.240 mg, 6.30 mmol, 2 equiv) in THF (31 mL) was added a dry solution of **26'** (1.03 g, 3.26 mmol, 1 equiv) at 0°C. After stirred at rt for 10 min, the reaction mixture was refluxed for 16 h. The reaction was then treated using the Fieser protocol. Concentration and the crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 50:50) to afford compound **80** (370 mg, 58%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ −10.4 (*c* 1.4, $CHCl_3$)

IR (neat): 3200, 2957, 2801, 1458, 1354, 1273, 1229, 1159, 1128, 1110, 1062, 1015, 950, 906 cm^{-1}

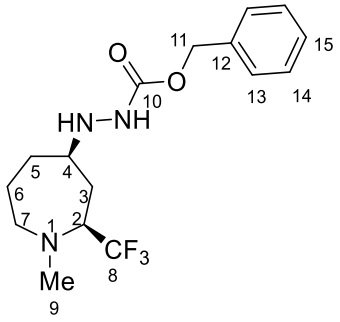
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 7.80 (br s, 1H, OH), 4.16 (m, 1H, H_7), 3.08 (m, 1H, H_2), 2.98 (m, 1H, H_5), 2.51 (m, 1H, H_5), 2.39 (s, 3H, H_{10}), 2.10 (m, 1H, H_7), 1.92–1.73 (m, 2H, H_4), 1.63-1.53 (m 2H, H_3 + H_7), 1.46 (m, 1H, H_2).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 70.8 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 31.4 Hz, CH, C_7), 65.9 (CH_2, C_4), 54.7 (CH_2, C_5), 43.7 (CH_3, C_{10}), 32.4 (CH_2, C_6), 30.3 (CH_2, C_3), 23.1 (CH_2, C_4).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –80.88 (s, 3F).

HRMS: calcd for $C_8H_{15}F_3NO$ ($M+H^+$): 198.1100. Found: 198.1103

Benzyl 2-((2*S*,4*R*)-1-methyl-2-(trifluoromethyl)azepan-4-yl)hydrazine-1-carboxylate (85)



Chemical Formula: $C_{16}H_{22}F_3N_3O_2$ **MW**: 345,37 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **79** (100 mg, 0.66 mmol, 1 equiv), proton sponge (282 mg, 1.0 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.093 mL, 0.55 mmol, 1.1 equiv), and benzyl carbazate (210 mg, 1.27 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **85** (148 mg, 85%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ −20.1 (*c* 1.0, $CHCl_3$)

IR (neat): 2930, 1702, 1445, 1388, 1377, 1244, 1155, 1133, 1102, 1082, 1027, 1032, 905 cm^{-1}

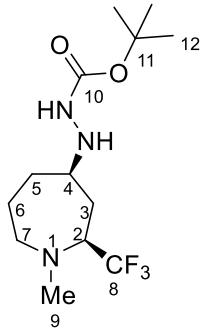
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50 – 7.25 (m, 5H, H_{ar}), 6.30 (s, 1H, NH), 5.16 (d, J_{AB} = 12.4 Hz, 2H, H_{11}), 3.96 (s, 1H, NH), 3.17 – 2.94 (m, 3H, H_4 + H_7 + H_2), 2.86 (dd, *J* = 15.3, 4.6 Hz, 1H, H_7), 2.58 (s, 3H, H_9), 1.98 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H_3), 1.90 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H_5), 1.77 – 1.54 (m, 2H, H_6 + H_3), 1.46 – 1.35 (m, 1H, H_6), 1.28 – 1.12 (m, 1H, H_5).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 157.6 (C, C_{10}), 135.9 (C, C_{12}), 128.6 (2C, CH, C_{13}), 128.4 (CH, C_{15}), 128.2 (2C, CH, C_{14}), 127,1 (d_{app}, $^1J_{C\text{-}F}$ = 288,1 Hz, C, C_8), 67.4 (C_{11}), 62,8 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 26,2 Hz, CH, C_2), 59.2 (CH, C_4), 50.5 (CH_2, C_7), 43.5 (CH_3, C_9), 33.9 (CH_2, C_5), 31.8 (CH_2, C_3), 21.2 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ −76.0 (s, 3F)

HRMS: calcd for $C_{16}H_{23}F_3N_3O_2$ ($M+H^+$): 346.1742. Found: 346.1740

***tert*-Butyl 2-((2*S*,4*R*)-1-methyl-2-(trifluoromethyl)azepan-4-yl)hydrazine-1-carboxylate (86)**



Chemical Formula: $C_{13}H_{24}F_3N_3O_2$ **MW**: 311,35 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound **79** (100 mg, 0.66 mmol, 1 equiv), proton sponge (217 mg, 1.0 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.092 mL, 0.56 mmol, 1.1 equiv), and tert-butyl carbazate (104 mg, 0.34 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **86** (132 mg, 84%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ −25.1 (*c* 1.0, $CHCl_3$)

IR (neat): 2932, 1701, 1455, 1392, 1367, 1254, 1156, 1123, 1111, 1088, 1047, 1029, 905 cm^{-1}

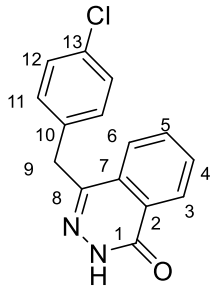
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.06 (s, 1H, NH), 3.92 (s, 1H, NH), 3.11 – 2.78 (m, 3H, H_2 + H_4 + H_7), 2.86 (m, 1H, H_7), 2.59 (s, 3H, H_9), 1.99 (m, 1H, H_3), 1.90 (m, 1H, H_5), 1.79 – 1.59 (m, 2H, H_3 + H_6), 1.57 – 1.33 (m, 11H, H_5 + H_6 H_{12}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 157.1 (C, C_{10}), 127.1 (d_{app}, $^1J_{C\text{-}F}$ = 282.1 Hz, C, C_8), 80.8 (C, C_{11}), 62.9 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 25.3 Hz, CH, C_2), 59.3 (CH, C_4), 50.5 (CH_2, C_7), 43.5 (CH_3, C_9), 33.9 (CH_2, C_5), 31.9 (CH_2, C_3), 28.3 (3C, CH_3, C_{12}), 21.2 (C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ −76.7 (s, 3F)

HRMS: calcd for $C_{13}H_{25}F_3N_3O_2$ ($M+H^+$): 312.1898. Found: 312.1896

4-(4-chlorobenzyl)phthalazin-1(2H)-one[65] (83)



Chemical Formula: $C_{15}H_{11}ClN_2O$ **MW**: 270,72 g.mol^{-1}

Phthalic anhydride (326 mg, 2.2 mmol, 1equiv), 4-chlorophenylacetic acid (450 mg, 2.7 mmol 1.2 equiv), sodium acetate (9mg, 0.11 mmol, 0.05 equiv) and toluene (5 mL) were placed in a round-bottom flask to which a Dean-Stark separator was adapted. The mixtures were maintained at 210–245 °C under nitrogen and with magnetic stirring for 9–33 h. After cooling, the reaction mixtures were dissolved with ethyl acetate and washed with aqueous Na_2CO_3 (sat.), brine and water, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to give the crude compound **89** as a yellow solid

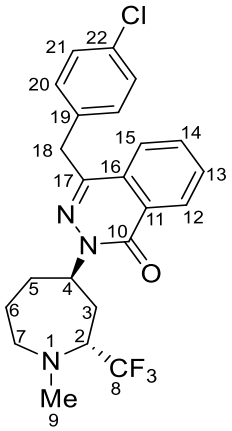
The crude product was mixed with an excess of hydrazine hydrate (4 mL), and few drops of toluene, and the mixture maintained at 70–80 °C under stirring for 3–12 h. After cooling reaction mixtures were extracted with ethyl acetate and washed with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to give crude products that were purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **83** (417 mg, 70%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.74 (brs, 1H, NH), 8.47 (dd_{app}, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H, H_3), 7.75 (m, 3H, H_4 + H_5 + H_6), 7.27 (d_{app}, J = 8.8 Hz, 2H, H_{11}), 7.21 (d_{app}, J = 8.8 Hz, 2H,H_{12}), 4.28 (s, 2H, H_9)

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 160.6 (C, C_1), 146.0 (C, C_8), 136.0 (C, C_{13}), 133.6 (CH, C_5), 132.7 (C, C_{10}), 131.5 (2C, CH, C_6), 129.9 (2C, CH, C_{11}), 128.9 (3C, CH, C, C_{12} + C_7), 128.3 (C, C_2), 127.1 (CH, C_3), 125.2 (CH, C_4), 38.2 (CH_2, C_9),

Spectroscopic data are in agreement with the literature

4-(4-Chlorobenzyl)-2-((2*R*,4*R*)-1-methyl-2-(trifluoromethyl)azepan-4-yl)phthalazin-1(2H)-one (90)



Chemical Formula: $C_{23}H_{23}ClF_3N_3O$ **MW**: 449,90 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from **80** (100 mg, 0.51 mmol, 1 equiv), proton sponge (217 mg, 0.1 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.093 mL, 0.56 mmol, 1.1 equiv), and the sodium phtalizinone solution* [*prepared as follow: phtalizinone **83** (550 mg, 2 mmol, 4 equiv) in DMF (1 mL) was added dropwise to the stirred suspension of NaH (61 mg, 1.5 mmol, 23 equiv) in DMF (1 mL) at 0 °C.]. The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound **90** (160 mg, 70%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ –10.4 (*c* 1.4, $CHCl_3$)

IR (neat): 2937, 1647, 1587, 1490, 1452, 1445, 1380, 1322, 1310, 1263, 1223, 1163, 1150, 1114, 1105, 1031, 1016, 966, 912 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.46 (m, 1H, H_{12}), 7.80–7.66 (m, 3H, H_{13} + H_{14} + H_{15}), 7.30–7.25 (m, 2H, H_{21}), 7.22–7.17 (m, 2H, H_{20}), 5.51 (m, 1H, H_4), 4.30 (d, J_{AB} = 15.7 Hz, 1H, H_{18}), 4.26, (d, J_{AB} = 15.7 Hz, 1H, H_{18}), 3.55 (m, 1H, H_2), 3.13 (dt_{app}, J = 10.1, 4.8 Hz, 1H, H_7), 2.86 (m, 1H, H_7), 2.56 (s, 3H, H_9), 2.48 (ddd_{app}, J = 15.2, 11.0, 7.5 Hz, 1H, H_3), 2.20 (ddd, J = 15.2, 5.9, 3.7 Hz, 1H, H_3), 2.07 (m, 1H, H_5), 1.96–1.78 (m, 3H, H_5 + H_6).

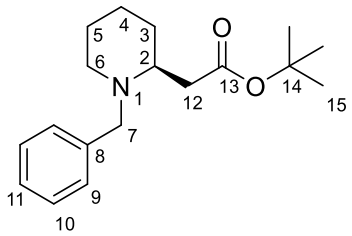
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 158.4 (C, C_{10}), 145.2 (C, C_{17}), 136.1 (C, C_{22}), 133.1 (CH, C_{12}), 132.8 (C, C_{16}), 131.6 (CH, C_{15}), 130.2 (2C, CH, C_{21}), 129.0 (2C, CH, C_{22}), 128.8 (C, C_{11}), 128.2 (C, C_{19}), 127.7 (CH, C_{13}), 126.8 (d_{app}, $^1J_{C\text{-}F}$ = 283.0 Hz, C, C_8), 124.7 (CH, C_{14}), 61.4 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 27.5 Hz, CH, C_2), 55.2 (CH_2, C_7), 53.5 (CH, C_4), 39.1 (CH_3, C_9), 38.4 (CH_2, C_{18}), 31.6 (CH_2, C_5), 29.2 (CH_2, C_3), 24.2 (CH_2, C_6).

{1H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –73.94 (s, 3F).

HRMS: calcd for $C_{23}H_{24}ClF_3N_3O$ ($M+H^+$): 450.1555. Found: 450.1556

Synthesis of azocanes

tert-Butyl (_S_)-2-(1-benzylpiperidin-2-yl)acetate (97)[67]



Chemical Formula: $C_{18}H_{27}NO_2$ **MW**: 289,42 g.mol^{-1}

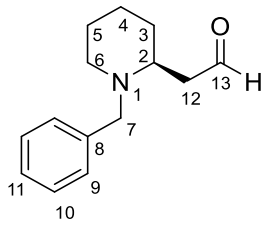
A solution of **96**[67] (1.2 g, 2.23 mmol, 1 equiv) was heated at 80 °C for 16 h. The reaction mixture was then diluted with Et_2O (20 mL) and the resultant solution was then washed with sat. aq. $NaHCO_3$, then dried and concentrated under reduced pressure. The residue was then filtered through Celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/Et_2O = 90:10) to afford compound **97** (614 mg, 95%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.21–7.41 (5H, H_{ar}), 3.80 (d, J_{AB} = 13.6 Hz, 1H, H_7), 3.36 (d, J_{AB} = 13.6 Hz, 1H, H_7), 2.91–2.97 (m, 1H, H_2), 2.58-2.69 (m, 2H, H_6), 2.34 (dd, J = 14.4, 8.2 Hz, 1H,, H_{12}), 2.13–2.20(m, 2H, H_{12} + H_3), 1.59–1.67 (m, 1H, H_3), 1.45 (s, 9H, H_{15}), 1.35–1.56 (m, 4H, H_4 + H_5)

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 172.3 (C, C_{13}), 139.6 (CH; C_8), 128.8 (2C, CH, C_9), 128.1 (2C, CH, C_{10}), 126.7 (CH, C_{11}), 80.3 (C_{14}), 58.6 (CH_2, C_7), 57.7 (CH, C_2), 50.7 (CH_2, C_6), 37.4 (CH_2, C_{12}), 31.0 (CH_2, C_3), 28.1 (3C, CH_3, C_{15}), 25.3 (CH_2, C_5), 22.3 (CH_2, C_4)

Spectroscopic data are in agreement with the literature

2-(1-Benzylpiperidin-2-yl)acetaldehyde (99)[77]



Chemical Formula: $C_{14}H_{19}NO$ **MW**: 217,31 g.mol^{-1}

DIBAL-H (1.0 M in THF, 6.05 mL, 6.05 mmol, 5 equiv) was added to a stirred solution of **98** (614 mg, 2.12 mmol, 1 equiv) in THF (26 mL) at 0 °C. The resultant solution was allowed to warm to rt over 6 h and was then cooled to 0 °C before H_2O (10 mL) was added. The reaction mixture was then allowed to warm to rt, 1.0 M aq. KOH (15 mL) was added and the resultant mixture was stirred at rt for 16 h. The aqueous layer was then extracted with Et_2O and the combined organic extracts were dried and concentrated under reduced pressure to afford the crude alcohol (460 mg).

DMSO (0.601 mL, 8.39 mmol, 4 equiv) was added to a solution of $(COCl)_2$ (0.364 mL, 4.19 mmol, 2 equiv) in CH_2Cl_2 (17 mL) at -78 °C and the resultant solution was stirred at 78 °C for 20 min. A solution of the crude alcohol (460 mg, 2.0 mmol, 1equiv) in CH_2Cl_2 (17 mL) was then added via cannula. After a further 20 min, NEt_3 (1.77 mL, 12.6 mmol, 6 equiv) was added and the reaction mixture was allowed to warm to rt, stirred for 30 min, then concentrated under reduced pressure. The residue was partitioned between Et_2O and H_2O, the aqueous layer was extracted with Et_2O, and the combined organic extracts were dried and concentrated in vacuo to give **99** as a colorless oil (433 mg, 95%)

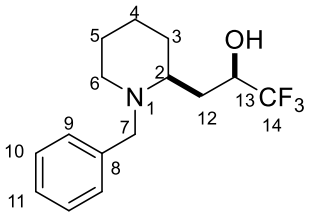
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.89 (s_{app}, 1H, H_{13}), 7.26-7.38 (5H, m, H_{ar}), 3.34 (d, J_{AB} = 13.2 Hz, 1H, H_7), 3.92 (d, J_{AB} = 13.2 Hz, 1H, H_7), 3.01-3.07 (m, 1H, H_2), 2.64–2.80 (m, 3H, $H_6 + H_{12}$), 2.17–2.24 (1H, m, H_6), 1.81–1.88 (m, 1H, H_3), 1.68–1.77 (1H, m, H_5), 1.56–1.66 (m, 2H, $H_3 + H_4$), 1.41–1.56 (2H, m, $H_4 + H_5$)

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 202.4, (C, C_{13}), 138.2, (C, C_8), 128.8 (2C, CH, C_9), 128.3 (2C, CH, C_{10}), 127.0 (CH, C_{11}), 58.5 (CH_2, C_7), 56.0 (CH, C_2), 50.9 (CH_2, C_6), 45.6 (CH_2, C_{12}), 31.2 (CH_2, C_3), 24.9 (CH_2, C_4), 22.9 (CH_2, C_5)

Spectroscopic data are in agreement with the literature

[77] Davies, G. S.; Fletcher, M. A.; Hughes, G. D; Lee, A. J.; Price, D. P.; Roberts, M. P.; Russel, J. A.; Simth, D. A.; Thomson, E. J.; Williams, M.H. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1103–1109.

(*R*)-3-((*S*)-1-Benzylpiperidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol ((±)-100)



Chemical Formula: $C_{15}H_{20}F_3NO$ **MW**: 287,33 g.mol^{-1}

To a solution of trifluoromethyl alcohol (±)-**116** (112 mg, 0.37 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (0.753 mL) under argon at room temperature was added TFA (0.195 mL, 2.63 mmol, 7 equiv). The reaction mixture was stirred at the ambient temperature for 19 h and then concentrated under reduce pressure.

To a stirred solution of the crude material previously obtained in MeCN (0.875 mL) were added K_2CO_3 (260 mg, 1.88 mmol, 5 equiv), TBAI (69.5 mg, 0.188 mmol, 0.5 equiv), followed by BnBr (0.050 mL, 0.40 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was heated at 70 °C for 3 h and then cooled to room temperature. The reaction mixture was quenched with H_2O and extracted with CH_2Cl_2 (twice). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduce pressure. Purification was done by flash column chromatography (silica gel with PE/EtOAc = 80:20) afforded the desired product (±)-**100** (78 mg, 72%) was obtained as a colorless oils.

IR (neat): 2936, 1495, 1389, 1353, 1221, 1162, 1123, 1102, 1019, 955, 915 cm^{-1}

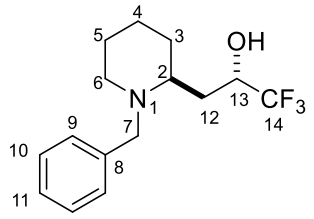
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.47 – 7.00 (m, 5H, H_{ar}), 4.42 (m, 1H, H_{13}), 4.33 (d, J_{AB} = 12.5 Hz, 1H, H_7), 3.27 (d, J_{AB} = 12.5 Hz, 1H, H_7), 3.03 – 2.77 (m, 2H, H_2 + H_6), 2.25 (ddd, J = 14.6, 9.0, 3.3 Hz, 1H, H_{12}), 2.12 – 1.97 (m, 1H, H_6), 1.94 – 1.74 (m, 3H, H_3 + H_{12}), 1.74 – 1.50 (m, 2H, H_4), 1.53 – 1.26 (m, 2H, H_5).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 137.1 (C, C_8), 129.4 (2C, CH, C_9), 128.5 (2C, CH, C_{10}), 127.5 (CH, C_{11}), 125,6 (d_{app}, $^1J_{C\text{-}F}$ = 280,7 Hz, C, C_{14}), 69,1 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 28,8 Hz, CH, C_{13}), 58.8 (CH, C_2), 58.1 (CH_2, C_7), 49.9 (CH_2, C_6), 27.9 (CH_2, C_3), 27.6 (CH_2, C_{12}), 23.3 (CH_2, C_4), 22.9 (CH_2, C_5).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ −79,2 (s, 3F)

HRMS: calcd for $C_{15}H_{21}F_3NO$ ($M+H^+$): 288.1570. Found: 288.1567

(*S*)-3-((*S*)-1-Benzylpiperidin-2-yl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol ((±)-101)



Chemical Formula: $C_{15}H_{20}F_3NO$ **MW**: 287,33 g.mol^{-1}

To a solution of trifluoromethyl alcohol (±)-**116'** (245 mg, 0.82 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (1.6 mL) under argon at room temperature was added TFA (0.428 mL, 5.78 mmol, 7 equiv). The reaction mixture was stirred at the ambient temperature for 19 h and then concentrated under reduce pressure.

To a stirred solution of the crude material previously obtained in MeCN (1.9 mL) were added K_2CO_3 (569 mg, 4.12 mmol, 5 equiv), TBAI (152 mg, 0.412 mmol, 0.5 equiv), followed by BnBr (0.108 mL, 0.90 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was heated at 70 °C for 3 h and then cooled to room temperature. The reaction mixture was quenched with H_2O and extracted with CH_2Cl_2 (twice). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduce pressure. Purification was done by flash column chromatography (silica gel with PE/EtOAc = 80:20) afforded the desired product (±)-**101** (199 mg, 84%) was obtained as a colorless oils

IR (neat): 2935, 2861, 1671, 1495, 1451, 1273, 1153, 1114, 1064, 1004, 892 cm^{-1}

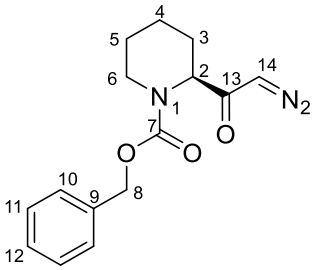
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54 – 6.93 (m, 5H, H_{ar}), 4.13 (m, 1H, H_{13}), 3.99 (d, J_{AB} = 12.8 Hz, 1H, H_7), 3.88 (d, J_{AB} = 12.7 Hz, 1H, H_7), 3.22 – 3.10 (m, 1H, H_2), 3.10 – 2.95 (m, 1H, H_6), 2.74 – 2.56 (m, 1H, H_6), 2.35 (dt, J = 14.3, 11.6 Hz, 1H, H_{12}), 2.13 – 1.94 (m, 1H, H_3), 1.71 (ddt, J = 15.4, 12.3, 4.9 Hz, 4H,H_3 + H_4 + H_5), 1.53 – 1.22 (m, 3H, H_3 + H_4 + H_{12}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 137,1 (C, C_8), 129.2 (2C, CH, C_9), 128.7 (2C, CH, C_{10}), 127.8 (CH, C_{11}), 124,8 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 277,8 Hz, C, C_{14}), 71.4 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 31,7 Hz, CH, C_{13}), 57.5 (CH, C_2), 55.9 (CH_2, C_7), 43.9 (CH_2, C_6), 27.5 (CH_2, C_{12}), 24.3 (CH_2, C_3), 20.2 (CH_2, C_4), 18.6 (CH_2, C_5).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ −80,9 (s, 3F)

HRMS: calcd for $C_{15}H_{21}F_3NO$ ($M+H^+$): 288.1570. Found: 288.1569

Benzyl (*S*)-2-(2-diazoacetyl)piperidine-1-carboxylate (103)



Chemical Formula: $C_{15}H_{17}N_3O_3$ **MW**: 287,32 g.mol^{-1}

To a solution of Cbz-Pip-OH (**102**) (1.04 g, 4.55 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (7.18 mL) at 0°C, Et_3N (0.695 mL, 5 mmol, 1.1 equiv) and ethyl chloroformate (0.478 mL, 5 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise at 0 °C under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C, resulting in a pale-yellow solution. The solvent was evaporated under reduced pressure to yield a pale-yellow oil.

This crude product was immediately dissolved in a mixture of THF (7.18 mL) and CH_3CN (7.18 mL) and cooled to 0°C under argon atmosphere. (trimethylsilyl)diazomethane (2 M in Et_2O, 5 mL, 10 mmol, 2.2 equiv) was added and the reaction mixture stirred for 24 h. The solution was quenched with glacial AcOH (3 mL) and concentrated under reduced pressure to afford a dark brown oil. Purification was done by flash column chromatography (silica gel with PE/EtOAc = 50:50) afforded the desired product **103** (345 mg, 30%) was obtained as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$–85 (*c* 0.15, $CHCl_3$)

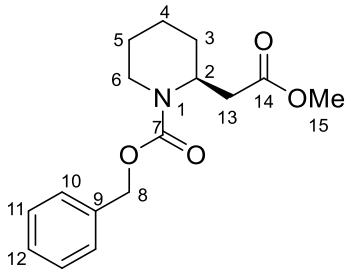
IR (neat): 2945, 2100, 1687, 1642, 1408, 1353, 1112, 1026, 971, 747, 697 cm^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) mixture of two rotamers: δ 7.47 – 7.18 (m, 5H, H_{ar}), 5.38 (brd_{app}, *J* = 27.5 Hz, 1H, H_{14}), 5.21 – 5.04 (m, 2H, H_8), 4.77 (m, 1H, H_2), 4.13 (m, 1H, H_6), 2.92 (m, 1H, H_6), 1.77 – 1.26 (m, 6H, $H_3 + H_4 + H_5$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) mixture of two rotamers: δ 194.5 (C, C_{13}), 155.4 (*rotamer 2*, C, C_7), 154.7 (*rotamer 1*, C, C_7), 136.6 (*rotamer 2*, C, C_9), 136.5 (*rotamer 1*, C, C_9), 128.6 (CH, C_{Ar}), 128.2 (*rotamer 2*, CH, C_{Ar}), 128.2 (*rotamer* 1, CH, C_{Ar}), 128.1 (*rotamer 2*, CH, C_{Ar}), 128.0 (*rotamer 1*, CH, C_{Ar}), 67.4 (CH_2, C_9), 64.2 (CH, C_2), 53.5 (*rotamer 2*, CH, C_{14}), 52.8 (*rotamer 1*, CH, C_6), 47.5 (*rotamer 2*, CH_2, C_5), 47.1 (*rotamer 1*, CH_2, C_5), 31.3 (*rotamer 2*, CH_2, C_3), 29.7 (*rotamer 1*, CH_2, C_3), 24.5 (*rotamer 2*, CH_2, C_4), 23.7 (*rotamer 1*, CH_2, C_4).

HRMS: calcd for $C_{15}H_{18}N_3O_3$ ($M+X^+$): 288.1348. Found: 288.1340

Benzyl (*S*)-2-(2-methoxy-2-oxoethyl)piperidine-1-carboxylate (104)[78]



Chemical Formula: $C_{16}H_{21}NO_4$ **MW**: 291,35 g.mol^{-1}

To a solution of compound **103** (170 mg, 0.59 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous MeOH (2 mL) at rt, a solution of AgOBz (13.5 mg, 0.06 mmol, 0.10 equiv) in anhydrous Et_3N (0.247 mL, 1.78 mmol, 3.0 equiv) was added dropwise. The mixture was stirred at rt for 3 h, generating N_2 gas. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_5$ (2 mL) and the mixture filtered on Celite. The solid residue was washed with EtOAc (10 mL). Brine was added to the filtrate and the two layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure. The crude oil was purified by flash column chromatography (silica gel with PE/EtOAc = 70:30) to afford the desired product **104** (120 mg, 70%) was obtained as a colorless oil.

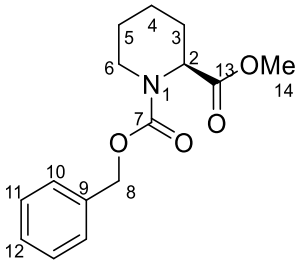
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): mixture of two rotamers in a 55:45 ratio δ 7.41–7.31 (m, 5H, H_{ar}), 5.11 (s, 1.1H, H_8), 5.09 (s, 0.9H, H_8), 4.82 (m, 0.55H, H_2), 4.79 (m, 0.45H, H_2), 4.11 (brd, 0.55H, H_6), 4.02 (brd, 0.45H, H_6), 3.60 (s, 1.35H, H_{15}), 3.55 (s, 1.65H, H_{15}), 2.87 (brd, J = 13.4 Hz, 0.45H, H_6), 2.84 (brd, J = 13.4 Hz, 0.55H, H_6), 2.67 (dd, J = 7.9, 14.3 Hz, 1H, H_{13}), 2.55 (dd, J = 7.4, 14.3 Hz, 1H, H_{13}), 1.72–1.55 (m, 4H, H_3 + H_4 + H_5), 1.50 (m, 1H, H_4), 1.38 (m, 1H, H_5).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): mixture of two rotamers in a 55:45 ratio δ 171.9 (*rotamer 1*, C, C_{14}), 172.0 (*rotamer 2*, C, C_{14}), 155.1 (C, C_7), 136.2 (C, C_9), 128.4 (2C,C H, C_{10}), 127.87 (CH, C_{12}), 127.55 (2C, CH, C_{10}), 66.9 (CH_2, C_8), 52.0 (CH_3, C_{15}), 47.8 (*rotamer* 1, CH, C_2), 47.5 (*rotamer 2*, CH, C_2), 39.2 (*rotamer 2,* CH_2, C_6), 38.9 (*rotamer 1*, CH_2, C_6), 34.8 (*rotamer 1,* CH_2, C_{13}), 34.4 (*rotamer 2,* CH_2, C_{13}), 28.1 (*rotamer 1,* CH_2, C_3), 27.8 (*rotamer 2,* CH_2, C_3), 24.8 (CH_2, C_5), 18.4 (CH_2, C_4).

Spectroscopic data are in agreement with the literature

[78] Liljeblad, A.; Kavenius, H.-M.; Tähtinen, P.; Kanerva, T. L. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 181 – 191

1-benzyl 2-methyl (S)-piperidine-1,2-dicarboxylate (107)



Chemical Formula: $C_{15}H_{19}NO_4$ **MW**: 277,32 g.mol^{-1}

To a solution of Cbz-Pip-OH (**102**) (1.04 g, 4.55 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (7.18 mL) (7.18 mL) at 0°C, Et_3N (0.695 mL, 5 mmol, 1.1 equiv) and ethyl chloroformate (0.478 mL, 5 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise at 0 °C under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C, resulting in a pale-yellow solution. The solvent was evaporated under reduced pressure to yield a pale-yellow oil.

This crude product was immediately dissolved in a mixture of THF (7.18 mL) and CH_3CN (7.18 mL) and cooled to 0°C under argon atmosphere. (trimethylsilyl)diazomethane (2 M in Et_2O, 5 mL, 10 mmol, 2.2 equiv) was added and the reaction mixture stirred for 24 h. The solution was quenched with glacial AcOH (3 mL) and concentrated under reduced pressure to afford a dark brown oil. Purification was done by flash column chromatography (silica gel with PE/EtOAc = 50:50) afforded the desired product **103** (305 mg, 35%) was obtained as a yellow oil.

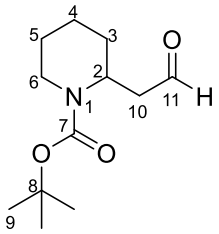
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.34–7.26 (5H, m, H_{ar}), 5.11 (2H, s, H_8), 4.91 (*rotamer 1*, brs, H_2) 5.00(*rotamer 2*, brs, H_2), 4.08 (1H, m, H_6), 3.73 (3H, s, H_{14}), 3.01 (1H, m, H_6), 2.26–1.20 (6H, m, H_3 + H_4 + H_5)

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.3 (C, C_{13}), 156.7 (C, C_7), 136.8 (C_9), 128.7 (2C, CH, C_{11}), 128.2 (2C, CH, C_{11}), 128.0 (CH, C_{12}), 67.5 (CH_3, C_{14}),54.6 (CH, C_2), 52.4 (CH_2, C_8), 42.1 (CH_2, C_6), 26.9 (CH_2, C_3), 24.9 (CH_2, C_5), 20.9 (CH_2, C_4) ppm.

Spectroscopic data are in agreement with the literature[79]

[79] Kaiser, C. R.; Pinheiro, A. C.; De Souza, M. V. N.; Wardell, J. L.; Wardell, S. M.S.V. *J. Chem. Research*, **2008**, *8*, 468–472

***tert*-Butyl 2-(2-oxoethyl)piperidine-1-carboxylate ((±)-115)[80]**



Chemical Formula: $C_{12}H_{21}NO_3$ **MW**: 227,30 g.mol^{-1}

To a solution of compound (±)-**114**[77] (500 mg, 2.18 mmol) in CH_2Cl_2 (21 mL), was added $NaHCO_3$ (549 mg, 6.5 mmol, 1.1 equiv) and Dess Martin periodiane (1.0 g, 2.4 mmol, 1.1 equiv) sequentially at rt. After 30 min, NH_4Cl solution was added and the solution was extracted with CH_2Cl_2. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure. Purification was done by flash column chromatography (silica gel with PE/EtOAc = 90:10) afforded the desired products (±)-**115** (456 mg, 92%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.95 (dd, J = 2.1, 2.5 Hz, 1H, H_{11}), 4.72 – 4.93 (m, 1H, H_2), 3.96 – 4.12 (m, 1H, H_6), 2.46 − 2.80 (m, 3H, H_{10} + H_6), 1.45 (s, 9H, H_9), 1.31 − 1.84 (m; 6H, H_3 + H_4 + H_5)

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 177.1 (C, C_{11}), 155.3 (C, C_7), 80.3 (C, C_8), 48.2 (CH, C_2), 45.0 (CH_2, C_6), 39.6 (CH_2, C_3), 28.5 (3C, CH_3, C_9), 28.4 (CH_2, C_4), 20.6 (CH_2, C_{10}), 19.2 (CH_2, C_5)

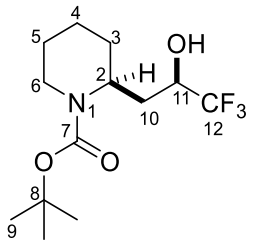
Spectroscopic data are in agreement with the literature

[80] Rouden, J.; Seitz, T.; Lemouchaux, L.; Lasne, M. C. *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 3787−3793

Synthesis of (±)-**116 and** (±)-**116'**

To a solution of aldéhyde (±)-**115** (360 mg, 1.58 mmol, 1 equiv) in THF (6.3 mL mL) was added $TMSCF_3$ (0.35 mL, 2.37 mmol, 1.5 equiv) at rt. TBAF (1.0 M in THF, 0.158 mL, 0.158 mmol, 0.1 equiv) was then added dropwise at 0 °C, and the reaction mixture was allowed to warm up slowly to rt. After 15 h, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and then extracted with Et_2O. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure. Purification was done by flash column chromatography (silica gel with PE/EtOAc = 90:10) afforded the desired products (±)-**116** (122 mg, 26%) and (±)-**116'** (245 mg, 52%) were obtained as a colorless oil.

***tert*-Butyl (*S*)-2-((*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)piperidine-1-carboxylate (**(±)-**116)**



Chemical Formula: $C_{13}H_{22}F_3NO_3$ **MW**: 297,32 g.mol^{-1}

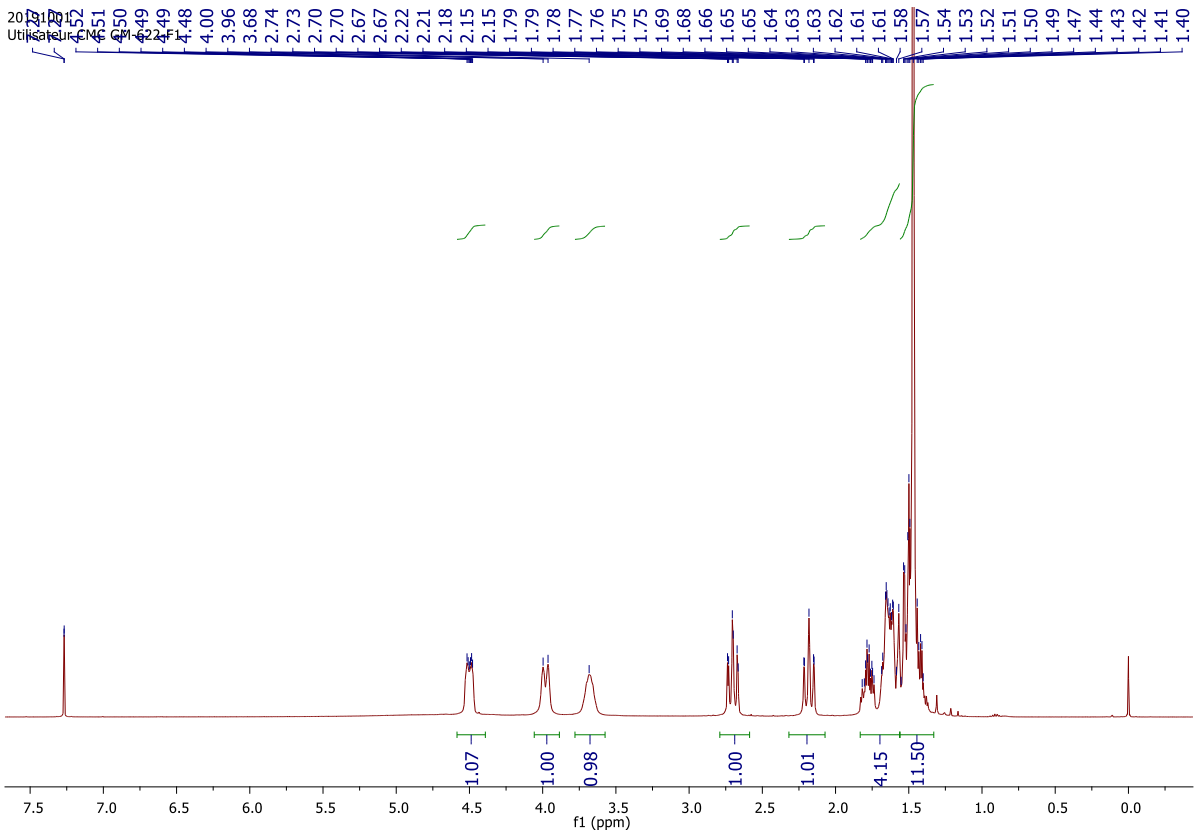
IR (neat): 3350, 2937, 1642, 1465, 1422, 1399, 1265, 1251, 1129, 1120, 1084, 1021, 953 cm^{-1}cm^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,50 (m, 1, H_2), 3.98 (m, 1H, H_6), 3.68 (s, 1H, H_{11}), 2.70 (td, J = 13.2, 2.9 Hz, 1H, H_6), 2.30 – 2.09 (m, 1H, H_3), 1.92 – 1.73 (m, 1H, H_4), 1.73 – 1.59 (m, 4H, H_4 + H_5 + H_{10}), 1.59 – 1.32 (m, 12H, H_3 + H_9 + H_{10}).

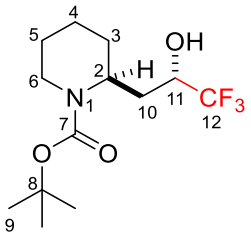
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 156.8 (C, C_7), 125,3 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 253,8 Hz, C, C_{12}), 80.8 (C, C_8), 67.2 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 21,8 Hz, CH, C_{11}), 45.6 (CH, C_2), 39.5 (CH_2, C_6), 30.3 (CH_2, C_3), 29.2 (CH_2, C_4), 28.3 (3C, CH_3, C_9), 25.3 (CH_2, C_5), 19.1 (CH_2, C_{10}).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ −78.76 (s, 3F)

HRMS: calcd for $C_{13}H_{23}F_3NO_3$ ($M+X^+$): 298.1660. Found: 298.1658



***tert*-Butyl (*S*)-2-((*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)piperidine-1-carboxylate ((±)-116')**



Chemical Formula: $C_{13}H_{22}F_3NO_3$ **MW**: 297,32 g.mol^{-1}

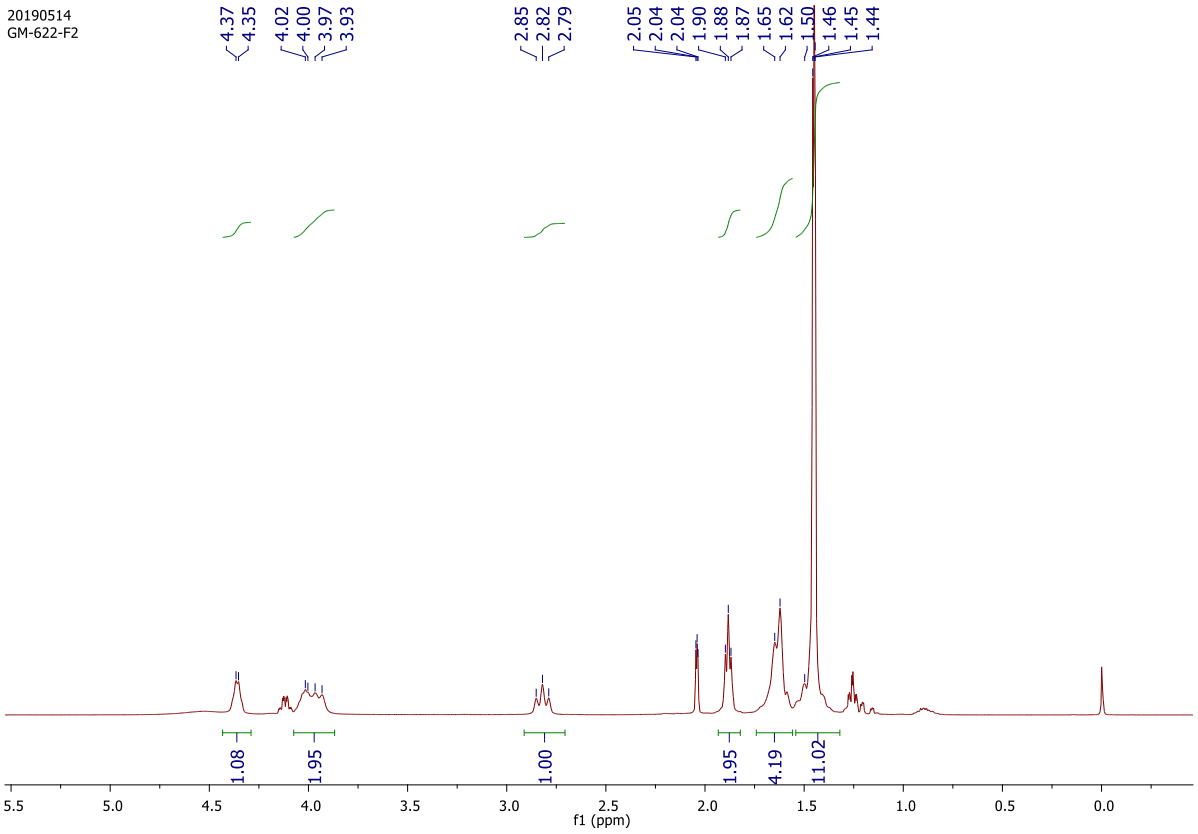
IR (neat): 3368, 2936, 1652, 1475, 1420, 1393, 1270, 1255, 1139, 1121, 1074, 1020, 953 cm^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.37 (m, 2H, H_2 + OH), 4.17 – 3.76 (m, 2H, H_{11} + H_6), 2.83 (t, J = 12.9 Hz, 1H, H_6), 2.05 – 1.83 (m, 2H, H_3), 1.80 – 1.58 (m, 4H, H_4, H_5, H_{10}), 1.56 – 1.27 (m, 11H, H_4 + H_9 + H_{10}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 156.1 (C, C_7), 125,1 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 279,9 Hz, C, C_{12}), 80.4 (C, C_8), 69.4 (m, CH, C_{11}), 47.6 (CH, C_2), 39.8 (CH_2, C_6), 31.3 (CH_2, C_3), 29,9, (CH_2, C_5) 28.3 (3C, CH_3, C_9), 25.1 (CH_2, C_4), 18.8 (CH_2, C_{10}).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ –79,8 (s, 3F)

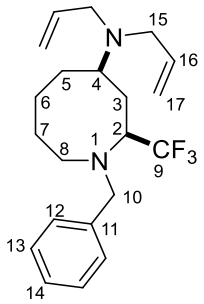
HRMS: calcd for $C_{13}H_{23}F_3NO_3$ (M+X$^+$): 297.1551. Found: 297.1550


20190514
GM-622-F2
4.37
4.35
4.02
4.00
3.97
3.93
2.85
2.82
2.79
2.05
2.04
2.04
1.90
1.88
1.87
1.65
1.62
1.50
1.46
1.45
1.44
1.08
1.95
1.00
1.95
4.19
11.02
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
f1 (ppm)

General procedure for the synthesis of trifluoromethylated-4-substituted azocanes

To a stirred solution of compound (±)-**100** (1 equiv) and proton sponge (2 equiv) in CH_2Cl_2 (0.1 M) was added Tf_2O (1.1 equiv) at rt. The reaction mixture was stirred for 5 h in a sealed tube at 40 °C. After 5 h, the reaction was cooled to rt and the nucleophile (2.5 equiv) was added. After 5 min the reaction was diluted with H_2O, extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic phases were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to obtain the azepanes.

(2*S*,4*R*)-*N*,*N*-Diallyl-1-benzyl-2-(trifluoromethyl)azocan-4-amine ((±)-118a)



Chemical Formula: $C_{21}H_{29}F_3N_2$ **MW:** 366,47 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound (±)-**100** (50 mg, 0.117 mmol, 1 equiv), proton sponge (74.69 mg, 0.348 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.032 mL, 0.191 mmol, 1.1 equiv), and diallylamine (53 µL, 0.43 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound (±)-**118a** (40 mg, 63%) as a colorless oil.

IR (neat): 2930, 2855, 1642, 1542, 1385, 1246, 1137, 1112, 917 cm^{-1}

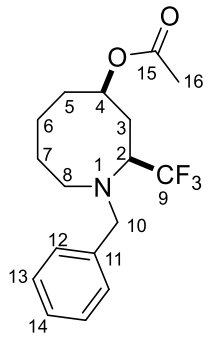
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50 – 7.03 (m, 5H, H_{ar}), 5.80 (ddt, J = 16.5, 10.1, 6.3 Hz, 2H, H_{16}), 5.13 (ddd, J = 17.6, 9.6, 5.9 Hz, 4H, H_{17}), 4.05 – 3.67 (m, 2H, H_9), 3.38 – 3.13 (m, 1H, H_2), 3.16 – 2.87 (m, 6H, H_4 + H_8 + H_{14}), 2.61 – 2.44 (m, 1H, H_8), 2.05 – 1.88 (m, 2H, H_3 + H_7), 1.88 – 1.68 (m, 2H, H_3 + H_5), 1.67 – 1.34 (m, 3H, H_6 + H_7), 1.33 – 1.20 (m, 1H, H_5).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 139.2 (C, C_{11}), 137.0 (2C, CH, C_{16}), 129.5 (2C, CH, C_{12}), 128.2 (2C, CH, C_{13}), 127,5 (d_{app}, $^1J_{C\text{-}F}$ = 287,8 Hz, C, C_9), 127.2 (CH, C_{14}), 116.9 (2C, CH_2, C_{17}), 61.0 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 23,7 Hz, CH, C_2), 59.5 (CH_2, C_{10}), 57.2 (CH, C_4), 53.2 (2C, CH_2, C_{15}), 46.6 (CH_2, C_8), 31.5 (CH_2, C_5), 30.9 (CH_2, C_3), 26.8 (CH_2, C_7), 24.5 (CH_2, C_6).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ −69.0 Hz (s, 3F)

HRMS: calcd for $C_{21}H_{30}F_3N_2$ ($M+H^+$): 367.2356. Found: 367.2359

(2*S*,4*R*)-1-Benzyl-2-(trifluoromethyl)azocan-4-yl acetate (118b)



Chemical Formula: $C_{17}H_{22}F_3NO_2$ **MW:** 329,36 g.mol^{-1}

Prepared according to the general procedure from compound (±)-**100** (50 mg, 0.117 mmol, 1 equiv), proton sponge (74.69 mg, 0.348 mmol, 2 equiv), Tf_2O (0.032 mL, 0.191 mmol, 1.1 equiv), and terabutylammonium acetate (131 mg, 0.43 mmol, 2.5 equiv). The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/EtOAc = 95:05 to 90:10) to afford compound (±)-**118b** (33 mg, 58%) as a colorless oil.

IR (neat): 2931, 2845, 1732, 1636, 1532, 1382, 1232, 1127, 1112, 916 cm^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41 – 7.11 (m, 5H, H_{ar}), 5.11 – 4.88 (m, 1H, H_4), 4.00 (d, J_{AB} = 13.2 Hz, 1H, H_{10}), 3.85 (d, J_{AB} = 13.2 Hz, 1H, H_{10}), 3.55 – 3.27 (m, 1H, H_2), 3.03 (t_{app}, J = 13.4 Hz, 1H, H_6), 2.71 (dt_{app}, J = 15.4, 3.3 Hz, 1H, H_8), 2.13 – 2.01 (m, 1H, H_3), 2.01 – 1.83 (m, 3H, H_5 + H_3), 1,90 (s, 3H, H_{16}), 1.76 – 1.60 (m, 1H, H_6), 1.37 – 1.06 (m, 3H, H_7 + H_6).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 170.3 (C, C_{15}), 138.8 (C, C_{11}), 129.3 (2C, CH, C_{12}), 128.2 (2C, CH, C_{13}), 127,8 (d_{app}, $^1J_{C\text{-}F}$ = 290, 7 Hz, C, C_9) , 127.2 (CH, C_{14}), 71, 3 (CH, C_4), 57.8 (CH_2, C_{10}), 56.3 (q, $^2J_{C\text{-}F}$ = 21,8 Hz, CH, C_2), 47.2 (CH_2, C_8), 30.4 (CH_2, C_5), 27.8 (CH_2, C_3), 27.3 (CH_2, C_7), 22.0 (CH_2, C_6), 21.2 (CH_3, C_{16}).

{^{1}H}^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ −71,15 (s, 3F)

HRMS: calcd for $C_{17}H_{23}F_3NO_2$ ($M+H^+$): 330.1675. Found: 330.1674

Bibliographie

1. Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5959.
2. Hunter, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 38.
3. O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308–319.
4. Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315–8359.
5. Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881–1886.
6. Banks, J. W.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K.; O'Hagan, D.; Rzepa, H. S.; Martin-Santamaria, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, *11*, 2409–2411.
7. van der Veken, B. J.; Truyen, S.; Herrebout, W. A.; Watkins, G. *J. Mol. Struc.* **1993**, *293*, 55–58.
8. Abraham, R. J.; Jones, A. D.; Warne, M. A.; Rittner, R.; Tormena, C. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, *4*, 533–539.
9. Phan, H. V.; Durig, J. R. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **1990**, *209*, 333–347.
10. Briggs, C. R. S.; Allen, M. J.; O'Hagan, D.; Tozer, D. J.; Slawin, A. M. Z.; Goeta, A. E.; Howard, J. A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 732–740.
11. Gooseman, N. E. J.; O'Hagan, D.; Peach, M. J. G.; Slawin, A. M. Z.; Tozer, D. J.; Young, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5904–5908.
12. Sani, M.; Volonterio, A.; Zanda, M. *ChemMedChem* **2007**, *2*, 1693–1700.
13. Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330.
14. Rosenblum, S. B.; Huynh, T.; Afonso, A.; Davis, H. R.; Yumibe, N.; Clader, J. W.; Burnett, D. A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 973–980.
15. Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432–2506. b) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422–518.
16. Lehmann, F. *Arch. Exp. Path. Pharmakol.* **1928**, *130*, 250–255
17. a)Heidelberger, C.; Chaudhuri, N. K.; Danneberg, P.; Mooren, D.; Griesbach, L.; Duschinsky, R.; Schnitzer, R. J.; Pleven, E.; Scheiner, J. *Nature* **1957**, *179*, 663. b) Yale, H. L. *J. Med. Chem.* **1959**, *1*, 121–133.
18. Kim, D.; Wang, L.; Beconi, M.; Eiermann, G. J.; Fisher, M. H.; He, H.; Hickey, G. J.; Kowalchick, J. E.; Leiting, B.; Lyons, K.; Marsilio, F.; McCann, M. E.; Patel, R. A.; Petrov, A.; Scapin, G.; Patel, S. B.; Roy, R. S.; Wu, J. K.; Wyvratt, M. J.; Zhang, B. B.; Zhu, L.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 141–151.

19. a)Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359–4369. b) Black, W. C.; Bayly, C. I.; Davis, D. E.; Desmarais, S.; Falgueyret, J.-P.; Léger, S.; Li, C. S.; Massé, F.; McKay, D. J.; Palmer, J. T.; Percival, M. D.; Robichaud, J.; Tsou, N.; Zamboni, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4741–4744.
20. Jiang, J.; DeVita, R. J.; Goulet, M. T.; Wyvratt, M. J.; Lo, J.-L.; Ren, N.; Yudkovitz, J. B.; Cui, J.; Yang, Y. T.; Cheng, K.; Rohrer, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1795–1798.
21. a) Zafrani, Y.; Yeffet, D.; Sod-Moriah, G.; Berliner, A.; Amir, D.; Marciano, D.; Gershonov, E.; Saphier, S. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 797–804. b) Sessler, C. D.; Rahm, M.; Becker, S.; Goldberg, J. M.; Wang, F.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9325–9332.
22. Erickson, J. A.; McLoughlin, J. I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1626–1631.
23. Narjes, F.; Koehler, K. F.; Koch, U.; Gerlach, B.; Colarusso, S.; Steinkühler, C.; Brunetti, M.; Altamura, S.; De Francesco, R.; Matassa, V. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 701–704.
24. a) Bassetto, M.; Ferla, S.; Pertusati, F. *Future Med. Chem.* **2015**, *7*, 527–546. b) Jeffries, B.; Wang, Z.; Graton, J.; Holland, S. D.; Brind, T.; Greenwood, R. D. R.; Le Questel, J.-Y.; Scott, J. S.; Chiarparin, E.; Linclau, B. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 10602–10618.
25. Dudev, T.; Lim, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4450–4458.
26. Gaertner, V. R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 523–530.; Gaertner, V. R. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 343–347.
27. Leonard, N. J.; Durand, D. A. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1322–1333.
28. Cospito, G.; Illuminati, G.; Lillocci, C.; Petride, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2944–2947.
29. Selected examples : a) Couty, F.; David, O.; Durrat, F.; Evano, G.; Lakhdar, S.; Marrot, J.; Vargas-Sanchez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 3479–3490. b) Leng, D.-H.; Wang, D.-X.; Pan, J.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6077–6082. c) Drouillat, B.; Wright, K.; David, O.; Couty, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6005–6012.d) Kenis, S.; D'hooghe, M.; Verniest, G.; Dang Thi, T. A.; Pham The, C.; Van Nguyen, T.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5982–5992. For a review see : Bott, T. M.; West F. G. *Heterocycles*, **2012**, *84*, 223-264.
30. Masuda, T.; Chinone, A.; Ohta, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 3287–3288.
31. Banks, H. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8089–8097.
32. Joucla, M.; Fouchet, B.; Hamelin, J. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2707–2715.
33. D'hooghe, M.; Aelterman, W.; De Kimpe, N. D. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *7*, 135–141.
34. Outurquin, F.; Pannecoucke, X.; Berthe, B.; Paulmier, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1007–1014.
35. P. Quinodoz, B. Drouillat, K. Wright, J. Marrot, F. Couty, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 2899-2910
36. Couty, F.; Durrat, F.; Prim, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5209–5212.
37. Dekeukeleire, S.; D'hooghe, M.; Törnroos, K. W.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5934–5940.

38. Durrat, F.; Sanchez, M. V.; Couty, F.; Evano, G.; Marrot, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 3286–3297.
39. Van Brabandt, W.; Van Landeghem, R.; De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1105–1108.
40. Drouillat, B.; Couty, F.; David, O.; Evano, G.; Marrot, J. *Synlett* **2008**, *2008*, 1345–1348.
41. Dolfen, J.; Boydas, E. B.; Van Speybroeck, V.; Catak, S.; Van Hecke, K.; D'hooghe, M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10092–10109.
42. Alex, A.; Larmanjat, B.; Marrot, J.; Couty, F.; David, O. *Chem. Comm.* **2007**, *24*, 2500–2502.
43. Couty, F.; David, O.; Larmanjat, B.; Marrot, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1058–1061.
44. Lo, C.; David, O.; Couty, F. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 535–537.
45. Couty, F.; Durrat, F.; Evano, G.; Prim, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7525–7528.
46. Drouillat, B.; d'Aboville, E.; Bourdreux, F.; Couty, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1103–1109.
47. Bott, T. M.; Vanecko, J. A.; West, F. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2832–2836.
48. Vanecko, J. A.; West, F. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2949–2952.
49. Mollet, K.; Catak, S.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8364–8375.
50. Ebnöther, A.; Juncker, E. *Helv. Chim. Acta.* **1964**, *47*, 745–756.
51. Sakanoue, S.; Harusawa, S.; Yamazaki, N.; Yoneda, R.; Kurihara, T. *Chem. Pharm. Bull.***1990**, *38*, 2981–2985.
52. Drouillat, B.; Dorogan, I. V.; Kletskii, M.; Burov, O. N.; Couty, F. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6677–6685.
53. Sivaprakasam, M.; Couty, F.; David, O.; Marrot, J.; Sridhar, R.; Srinivas, B.; Rao, K. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5734–5739.
54. Drouillat, B.; Dorogan, I. V.; Kletskii, M.; Burov, O. N.; Couty, F. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6677–6685.
55. Couty, F.; Durrat, F.; Evano, G.; Marrot, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4214–4223.
56. Drouillat, B.; Couty, F.; Razafimahaléo, V. *Synlett* **2009**, *2009*, 3182–3186.
57. Rioton, S.; Orliac, A.; Antoun, Z.; Bidault, R.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2916–2919.
58. Feraldi-Xypolia, A.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J.; *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12876–12880.
59. Sarah Rioton, « *agrandissement de cycle : synthèse de pipéridines et d'azépanes α-trifluorométhyles* » Soutenue le 5/05/2017 au laboratoire de Chimie Organique de l'ESPCI Paris, dans le cadre de l'Ecole Doctorale Chimie Moléculaire Paris Centre
60. Fournier, M.; Brown, R. A.; Farnaby, W.; Miyatake-Ondozabal, H.; Clayden, J. *Org. Lett*. **2010**, *12*, 2222−2225.
61. Rudzinski, D. M.; Kelly, C. B.; Leadbeater, N. E. *Chem. Comm.* **2012**, *77*, 9610 – 9612.

62. a) Kowalski, C. J. ; Reddy, R. E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7194−7208; b) Gray, D.; Concéllon, C.; Gallagher, T. *J. Org. Chem*, **2004**, *69*, 4849−4851
63. Wiedemann, J.; Heiner, T.; Mloston, G.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1998**, *37*, 820-821
64. Perron, J.; Joseph, B.; Mérour, J-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4606−4613
65. Funabiki, K.; Shibata, A.; Iwata, H.; Hatano, K.; Kubota, Y.; Komura, K.; Ebihara, M.; Matsui, M. *J. Org. Chem*, **2008**, *73*, 4694-4697.
66. Fox, T. D.; Poulter, C. D. *J. Org. Chem*, **2005**, *70*, 1978-1985
67. Derita, M.; Del Olmo, E.; Barboza, B.; Garcia-Cadenas, A. E.; Lopez-Perez, J. L.; Andujar, S.; Enriz, D.; Zacchino, S.; Feliciano, A. S. *Molecules*, **2013**, *18*, 3479−3501
68. Davies, G. S.; Fletcher, M. A.; Hughes, G. D; Lee, A. J.; Price, D. P.; Roberts, M. P.; Russel, J. A.; Simth, D. A.; Thomson, E. J.; Williams, M.H. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1103–1109.
69. Cf partie expérientale
70. a) Masson, G.; Rioton, S.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Org. Lett.*, **2018**, 20, 5019–5022; b) Masson, G.; Rioton, S.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem*, **2019**, 5497−5507
71. Parisi, G. ; Colella, M. ; Monticelli, S. ; Romanazzi, G. ; Holzer, W. ; Langer, T. ; Degennaro, L. ; Pace, V. ; Luisi, R. *J. Am. Chem. Soc*. **2017**, *139*, 13648−13651
72. Bures, F.; Kulhanek, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1347–1354.
73. Fournier, A. M.; Brown, R. A.; Farnaby, W.; Miyatake-Ondozabal, H.; Clayden, J. *Org. Lett.***2010**, *12*, 2222–2225.
74. (a) Govindachari, T. R.; Rajagopalan, T. G.; Viswanathan, N.*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Org. and Bio-Org. Chem.***1974**, 1161–1165. (b) Gray, D.; Concell**ó**n, C.; Gallagher, T. *J. Org. Chem.***2004**, *69*, 4849–4851.
75. Perron, J.; Joseph, B.; Mérour, J-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4606−4613
76. Perfluoroalkyl chain not visible on ^{13}C
77. Davies, G. S.; Fletcher, M. A.; Hughes, G. D; Lee, A. J.; Price, D. P.; Roberts, M. P.; Russel, J. A.; Simth, D. A.; Thomson, E. J.; Williams, M.H. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1103–1109.
78. Liljeblad, A.; Kavenius, H.-M.; Tähtinen, P.; Kanerva, T. L. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 181 − 191
79. Kaiser, C. R.; Pinheiro, A. C.; De Souza, M. V. N.; Wardell, J. L.; Wardell, S. M.S.V. *J. Chem. Research*, **2008**, *8*, 468−472
80. Rouden, J.; Seitz, T.; Lemouchaux, L.; Lasne, M. C. *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 3787−3793

RÉSUMÉ

La synthèse de cycles de taille moyenne est, et a toujours été, un défi en synthèse organique. De plus, en chimie médicinale, les hétérocycles azotés sont des composés très importants, car ils sont présents dans de nombreuses molécules bioactives. Le fluor étant un atome connu pour améliorer la bioactivité d'une molécule, le développement d'une méthode de synthèse d'hétérocycles fluorés de tailles moyennes serait très intéressant. Dans ce manuscrit nous présentons une méthode efficace pour accéder à des α-fluoroalkyles azépanes et des azocanes par une réaction d'agrandissement de cycle. L'étape clef de cette méthode est l'ouverture régiosélective d'un azétidinium bicyclique qui peut être induite par une large

MOTS CLÉS

Hétérocycles, azépanes, azocanes, réaction d'agrandissement de cycle, azétidinium, attaque nucléophile régiosélective, groupement fluoroalkyle

ABSTRACT

Medium sized heterocycles synthesis has always been a challenge in organic chemistry. Moreover, in medicinal chemistry, nitrogen containing heterocycles are important compounds, as they are motifs in plenty of bioactive molecules. As the fluorine is an atom known to improve the properties of a bioactive molecule, the development of a new method to access medium sized fluorinated heterocycles could be very interesting. In this manuscript we report an efficient method to access α-fluoroalkylated azepanes and azocanes by a ring-expansion reaction. The key step of this method is the regioselective ring-opening of a bicyclic azétidinium, which can be done by a broad scope of nucleophiles.

KEYWORDS

Heterocyles, azepanes, azocanes ring-expansion reaction, azetidinium, regioselective ring-opening, fluoroalkyl group