

**ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES**

**UMR 7042 – Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Applications**

# THÈSE

présentée par :

**Amélia MESSARA**

soutenue le : **31 mars 2023**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université de Strasbourg**

Discipline / Spécialité : Chimie organique

## Vers la synthèse de composés difluorométhyléniques énantiopurs

**THÈSE dirigée par :**

**Dr LEROUX Frédéric**  
**Dr HANQUET Gilles**

Directeur de recherche CNRS, Université de Strasbourg  
Directeur de recherche CNRS, Université de Strasbourg

**RAPPORTEURS :**

**Dr GRELLEPOIS Fabienne**  
**Dr FRANCK Xavier**

Maître de conférences, Université de Reims  
Directeur de recherche CNRS, INSA de Rouen

---

**AUTRES MEMBRES DU JURY :**

**Dr ANSELMIS Elsa**  
**Dr BLANCHARD Nicolas**

Maître de conférences, Université de Tours  
Directeur de recherche CNRS, Université de Haute-Alsace

**MEMBRE INVITÉ :**

**Dr PANOSSIAN Armen**

Chargé de recherche CNRS, Université de Strasbourg



*À mes parents,*



# Remerciements

Je tiens tout d'abord à vivement remercier les membres du jury à savoir le **Dr Fabienne Grellepois**, le **Dr Xavier Franck**, le **Dr Elsa Anselmi** ainsi que le **Dr Nicolas Blanchard** d'avoir accepté de lire ce manuscrit et de juger le travail accompli durant ces trois années de thèse.

Je voudrais ensuite remercier l'Université de Strasbourg, l'École Doctorale des Sciences Chimiques (ED 222) et le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche d'avoir financé ces travaux de thèse sous la forme d'un contrat doctoral. Je remercie également le GIS-Fluor de m'avoir donné l'opportunité de participer à des congrès grâce aux bourses qui m'ont été attribuées.

Je souhaiterais chaleureusement remercier **Frédéric Leroux**, mon directeur de thèse, de m'avoir recrutée au sein de cette formidable équipe COHA, d'abord en stage de master 2 puis en thèse. Merci pour la confiance aveugle et la liberté que vous m'avez accordées dès le début et qui m'ont aidées à mûrir et à être plus sûre de moi. Je suis très reconnaissante pour votre soutien permanent, votre bienveillance et votre générosité. Je vous remercie également pour les congrès incroyables auxquels j'ai pu participer et qui m'ont notamment permis de trouver un post-doctorat ainsi que pour les team-buildings que vous nous avez offerts. J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes et j'ai beaucoup apprécié travailler au sein votre équipe. Ne vous inquiétez pas je vous reconnaîtrai toujours dans la rue bien que je fasse partie du club Humboldt et j'espère que nous resterons en contact.

Merci également à **Gilles Hanquet** (ou gil), mon co-directeur de thèse, de m'avoir fait confiance et donné de précieux conseils tout au long de ces trois années. Votre culture scientifique m'a toujours impressionné, vous êtes même plus efficace que Sci Finder. Je vous remercie aussi pour votre implication dans chacun de mes projets. Merci pour vos visites ponctuelles au bureau ou au labo au cours desquelles nous avons parfois eu le droit à des sessions de danse et même de chant. Enfin, un grand merci pour les délicieux chocolats que vous m'avez offert tout au long de ma thèse (très bon pour le moral mais pas pour la ligne...).

**Armen Panossian**, bien que tu ne fasses pas partie de mes directeurs de thèse, tu m'as encadré dès mon arrivée dans l'équipe et je t'en remercie sincèrement. Tu as toujours été présent et à l'écoute pour moi. Merci beaucoup pour ton implication, ta culture scientifique, ton sens du détail, ta gentillesse et ta bonne humeur permanente. Tu es vraiment une bouffée d'oxygène au sein du laboratoire et je suis très contente de t'avoir rencontré et d'avoir eu la chance de te côtoyer.

**Morgan Donnard**, je te remercie pour tous les conseils que tu m'as donnés tout au long de ma thèse. Tu t'es toujours montré disponible pour moi. Merci également pour ta bonne humeur, ton dynamisme, ta curiosité et tes vastes connaissances. J'ai apprécié échanger avec toi scientifiquement ou non et tes anecdotes toujours plus improbables les unes que les autres auront bien rythmé mon quotidien.

Je souhaiterais ensuite exprimer une grande reconnaissance à nos différents collaborateurs. Je remercie les **Drs Emmanuel Magnier** et **Patrick Diter** pour leur contribution ainsi que pour la synthèse des sulfoxydes trifluorométhylés. Merci au **Dr Mourad Elhabiri** pour son aide précieuse et sa disponibilité tout au long du projet sur le  $pK_a$  qui n'aurait sans doute jamais vu le jour sans lui. J'aimerais remercier le **Dr Nicolas Vanthyune** pour son travail remarquable et efficace au cours du projet sur la stabilité optique des sulfoxydes. I am grateful to **Prof. Koichi Mikami** for his support and his interest

in my various projects. Finally, I would like to thank **Prof. Darren Dixon** and **Daniel Rozsar**, PhD student, for their contribution and their valuable help on the development of the enantioselective aldol reaction.

Ce travail n'aurait pas pu être mené à bien sans mes merveilleux collègues COHA.

**Maria F. Céspedes Dávila** (alias Britney), merci d'avoir été disponible pour moi à distance pendant mon stage de master. Je suis très contente d'avoir rejoint la team Sulfhappy et travaillé sur ce projet avec toi. J'espère avoir été à la hauteur de tes attentes. Merci également pour ta joie de vivre, ton rire communicatif et tes expressions toujours plus zouaves. Je vous souhaite sincèrement plein de bonheur à toi et ta petite famille.

**Chloé Batisse**, merci pour ta gentillesse et ta douceur. Je suis également très reconnaissante pour le temps que tu m'as accordé au laboratoire à mon arrivée en stage de master. C'était un plaisir et un honneur pour moi de reprendre en partie ton projet de thèse.

**Laura Santos** (alias Clover), ma jumelle, merci de m'avoir aussi bien accueillie à mon arrivée au labo et d'avoir été une si bonne collègue et amie, je n'aurais pas pu rêver mieux. Tu possèdes toutes les qualités (gentillesse, compassion, humour, générosité et la liste est encore longue) que l'on espère chez une amie. Tu as toujours été là pour moi dans n'importe quelle circonstance et tu n'as pas cessé de m'encourager, je t'en suis très reconnaissante. Merci aussi pour ta bonne humeur, ta folie sans bornes, tes goûts musicaux caliente et tous les bons moments et fous rires qu'on aura partagés. Je me souviendrai encore longtemps du sacré trio qu'on aura formé avec Paul pendant le confinement. J'ai hâte de pouvoir venir te voir aux USA et qu'on aille enfin voir un concert de Maluma ou d'Enrique ensemble haha.

**Clotilde Plaçais**, je suis très contente d'avoir partagé ces trois années avec toi et qu'on ait vécu ensemble ce moment intense qu'est la rédaction (surtout la combinaison du manuscrit que je n'aurais jamais réussie sans toi, #Boomeuse). Merci pour ton franc-parler, ta capacité à être synthétique (même si je pense que tu devrais te poser plus de questions haha) et tous les bons moments passés en particulier le congrès à Berlin et les parties de Fight-List. Je te remercie également de n'avoir jamais manqué une seule occasion de demander des petits pains ou de picoler. Bonne chance dans ta nouvelle aventure au Puy-en-Velay et attention sur la route !

**Anaïs Loison**, la supportrice Number 1 de Mulhouse, merci d'avoir (enfin) été la première COHA à me rejoindre au labo 1 et d'avoir fait le bon choix en intégrant la team fluor (ou pas haha). Merci aussi d'avoir été ma fluoroketone partner. J'ai été très heureuse de partager le bureau et le labo avec toi et je te remercie pour tous les bons moments passés en ta compagnie. Tes petites zouaveries au labo (ta pince à épiler qui tombe 20 fois par jour ou encore ton attentat contre tes tubes RMN) m'auront bien fait rire. J'espère que ton séjour à Minakem et ta fin de thèse se passeront bien.

**Pierre Hansjacob**, quel plaisir que tu aies déménagé au labo 1, dommage que ce ne soit pas arrivé plus tôt. Merci pour ta gentillesse, ta serviabilité, ton humour, ton accent alsacien et ton goût pour la mode. Tu m'as toujours soutenu, encouragé et rappelé d'avoir plus confiance en moi, je t'en suis profondément reconnaissante. J'ai beaucoup apprécié discuter avec toi que ce soit sur la chimie ou des sujets plus personnels. Merci aussi d'avoir transformé le labo 1 en boîte de nuit avec tes lumières bleues, ton twerk du futur et tes excellents goûts musicaux. J'espère qu'on ira un jour voir un concert de Justin Bieber ensemble et chanter à tue-tête sur Eenie Meenie. Ta passion, tes connaissances et ta

volonté te mèneront très loin, je n'en doute pas. Je vous souhaite le meilleur à toi et ta collègue **Anaïs Rodrigues** que j'affectionne énormément.

**Augustin Manel**, merci pour ta façon d'être, ton anglais amaziing (BFtwaaa, ethew couwrown), tes expressions et ton vocabulaire venus d'ailleurs qui me feront toujours autant rire. Merci d'avoir été le gardien du borrowed chemicals et d'avoir toujours rappelé que la stockroom n'était pas un no-man's land. Tu n'as pas eu de tâches faciles tout au long de ta thèse mais j'ai vraiment admiré ta persévérance, ta détermination et ta rigueur (OUI, les Schlenks c'est très bien, on est d'accord !). Puisses-tu trouver le succès que tu mérites.

**Florian Audet**, la (fausse) force tranquille du labo 2, merci pour ta bonne humeur, ta gentillesse et ton expertise scientifique. Ton (extrême) esprit de contradiction m'aura bien fait rire et aura contribué à l'animation des séances ChemByDesign du midi. J'espère que ta persévérance et ta détermination porteront enfin leurs fruits pour la fin de ta thèse, tu le mérites.

**Nicolas Moget**, le rappeur de COHA, merci pour ton humour, tes punchlines du futur et aussi d'avoir mis l'ambiance au labo 1 avec tes playlists improbables. Je trouve que tu as beaucoup progressé depuis le début de ta thèse et je te souhaite plein de réussite pour la suite. J'espère que tu continueras à nous faire plein de dingeries (sans faire exploser le labo).

**Lilian Wisson**, j'ai été ravie d'accueillir un compatriote du lycée DECK dans l'équipe. Je te remercie pour ta gentillesse, ta serviabilité et ton implication dans la vie quotidienne du labo. Je te souhaite bon courage pour la fin de ta thèse.

**Célia Schwoerer**, aussitôt arrivée, aussitôt intégrée. Nouvelle recrue avec qui j'ai tout de suite accroché ! Dommage que tu ne sois pas arrivée plus tôt, je pense qu'on aurait beaucoup rigolé ! Merci pour ta joie, ta spontanéité et ta folie. Je te souhaite de passer une très belle thèse.

**Jérémy Saiter**, merci pour ton humour décalé, tes talents de démonteur et ta motivation sans faille pour toujours faire la fête et boire des coups. Merci également de nous avoir tous beaucoup fait rire. J'espère que tu continueras à porter des Bensimon ! Je vous souhaite de vous épanouir à toi et **Coleen**.

**Guillaume Masson**, notre post-doc parisien, quel plaisir de t'avoir accueilli au labo 1 pour une courte durée. Merci pour ta gentillesse et ton désir de partager tes connaissances. Avec Pierre, vous étiez la paire masculine manquante qu'on attendait avec Anaïs. Merci pour tes bons goûts musicaux qui m'ont rappelé plein de beaux souvenirs (Kenza Farah, Diam's, Jena Lee entre autres). Bonne continuation à toi et **Yolaine**.

**Jordan Berreur**, merci d'avoir été mon mentor pour la MRT. Tu as été d'une grande aide et tes conseils m'ont été très précieux. Merci également pour ton énergie débordante, ton enthousiasme, ta curiosité et ta culture scientifique. Ton avenir s'annonce brillant et tu le mérites amplement. Je vous souhaite le meilleur à toi et **Fanny**.

**Thomas Guérin**, merci pour ta gentillesse et ta bienveillance. J'ai été très impressionnée par la détermination et la persévérance dont tu as fait preuve. Je te souhaite le meilleur pour la suite.

**Alberto Diez de la Varga**, thank you very much for your kindness. You're an incredible chemist and I wish you the best for the future.

**Alessandro Santarsiere**, thank you for your kindness. I hope you enjoy your time in France and I wish you all the best for the rest of your thesis.

Je remercie également tous les stagiaires que j'ai pu côtoyer : **Charlou Rognan**, fiston, merci de nous avoir tant fait rire avec ton côté Drama Queen et je te souhaite beaucoup de réussite dans ta thèse. **David Matchavariani**, merci pour ton calme et ta patience, bon courage pour ta nouvelle aventure à Mulhouse. **Nassim Bami**, merci pour ta bonne humeur, toujours avec le sourire aux lèvres. Bonne chance pour ton stage à Sanofi. **Benoit Sorg**, merci pour ton sérieux et bonne continuation. Je souhaite bon courage et plein de réussite à nos nouvelles recrues : **Geoffrey Colombo**, **Laura Chevet**, **Léa Moyon**. Je compte sur vous pour assurer la relève !

Je n'oublie pas tous mes collègues de l'équipe Syncat sans qui l'ambiance n'aurait pas été aussi mémorable !

**Paul Massé**, je n'aurais pas pu espérer avoir un meilleur voisin de paillasse que toi et l'entente a été immédiate. L'ambiance au laboratoire n'aurait pas été la même sans toi. Merci pour tes talents de chanteur, ta folie et ton énergie communicative (en dehors du matin...). Je te remercie de m'avoir emmené au Top Music Live et permis de voir Patrick Bruel (PATRIIIIIICK) mais aussi pour tous les autres bons moments passés au labo, en dehors et pendant le confinement par écrans interposés avec Laura. Ton rire surpuissant et ton « BOUFFEEER » résonnent encore dans ma tête. Un grand merci pour ton soutien permanent et les conseils que tu m'as donné tout au long de ma thèse. Tes excellentes capacités de chimiste te mèneront très loin, je n'en doute pas. Tu es un ami vraiment précieux alors ne m'oublie pas quand tu deviendras riche et célèbre après ta comédie musicale haha.

**Barnab** (alias Jerry ou Nicolas Jacob), merci pour ton franc-parler, ta rage infinie (surtout pendant les parties de Mario Kart) et ta capacité à inciter les gens à se détruire. Merci d'avoir été à l'origine des Totally Spies et pour tes croziflettes incroyables dont j'espère avoir l'occasion de remanger un jour. Je te remercie surtout de m'avoir fait découvrir les PSM et goûter aux fromages d'Auvergne. Je te souhaite d'atteindre avec succès tous tes objectifs, tu le mérites. (PS : Non Barnab ce ne sera jamais fini !).

**Johanna Frey** (alias Sam), merci pour ton accueil chaleureux, ta gentillesse, tes conseils et ton entraide à toutes épreuves. Tu as été disponible et bienveillante avec moi dès le début de mon stage. Merci également pour les pauses cafés/thés et les bons moments passés en dehors du labo. J'espère que notre team Totally Spies, sans oublier notre cher Jerry, pourra un jour se réunir à nouveau. Tu es une travailleuse acharnée et je te souhaite plein de succès pour ta carrière académique.

**Gaspard Hedouin**, merci de nous avoir tant fait rire et d'avoir toujours mis l'ambiance au labo ou en dehors ! Je te souhaite bonne chance dans tes projets.

**Racha Abdine**, merci pour ta gentillesse inégalable, ta douceur et l'aide que tu m'as accordée pour l'HPLC chirale. Je te souhaite le meilleur.

**Amandine Luc**, merci pour ta folie (ou folance ?), ton accent canadien et ton aide avec l'HPLC chirale. Bonne continuation pour la suite de ta thèse.

**Dehang Yin**, it was a real pleasure to welcome you in lab 1. Thank you for your kindness and happiness. I hope we could listen to Katy Perry together again. I wish you all the best.

**Lucas Marchal** et **Maxime De Abreu**, merci pour votre gentillesse et les discussions au détour d'un couloir.

Un grand merci aux autres membres de SynCat : **Matus Hlavac**, **Lucas Guillemard**, **Matteo Lanzi**, **Yassir Zaid**, **Daniel Carter**, **Pascal Hauk**, **Sang Truong**.

J'adresse également mes remerciements à **Françoise Colobert** pour son intérêt concernant mon sujet. Merci aussi à **Joanna Wencel Delord**, pour ton expertise et ton dynamisme. J'admire ton parcours et je te trouve très inspirante.

J'exprime ma gratitude à **Sabine Choppin** et **Damien Hazelard** qui m'ont offert l'opportunité d'encadrer les travaux pratiques de chimie organique à l'ECPM pendant deux années. Cette expérience a été très enrichissante pour moi. Merci pour votre bienveillance et votre gentillesse. Je remercie également **Alexandre Desthèves** sans qui les TP ne se dérouleraient pas aussi bien. Merci pour ton dévouement quotidien et ta très grande serviabilité qui m'a sauvé plus d'une fois.

Merci aux autres membres, permanents ou non, des autres équipes du LIMA en particulier à **Nicolas Kern**, pour ton partage de connaissances et les conseils que tu m'as donnés, **Xavier Bugaut**, pour ta bienveillance et ton intérêt pour mes projets. Merci **Morgane Mando** pour ton soutien, tes conseils et ta bienveillance. Quel plaisir et honneur d'accueillir un membre de la famille au sein de l'unité. Je te souhaite d'atteindre tes objectifs et de trouver le post-doc de tes rêves, tu le mérites absolument.

Je désire remercier **Sandrine Krauth**, **Virginie Maurin** et **Maxime Muller** pour leur aide dans les démarches administratives. Un grand merci à **Didier Boettger** pour sa gentillesse et tous les services qu'il nous rend au quotidien. Merci d'avoir toujours été disponible pour venir changer une lumière ou remplacer les piles de mon rota à n'importe quel moment. Merci à notre pôle analytique composé de **Matthieu Chessé** et **Emeric Wasielewski** pour leur contribution. Enfin, je remercie le service de spectroscopie de masse et le service de radiocristallographie de l'Université de Strasbourg pour les nombreuses analyses réalisées.

I would like to thank **Alexandra Elbakyan** for allowing everyone to freely access scientific knowledge.

Merci à tous mes ami(e)s pour leur soutien, leurs encouragements et les bons moments passés ensemble. Je suis très contente de tous vous avoir dans ma vie !

Je remercie profondément **Pascale et Claude Golling** pour leur bienveillance et leur soutien. Je suis très chanceuse d'être tombée sur des beaux-parents comme vous.

J'aimerais à présent remercier toute ma famille. Merci en particulier à mes parents, **Ahmed et Ghania** pour leur amour, leur soutien inconditionnel, leur gentillesse et leur force. Vous êtes des parents exemplaires et je suis très chanceuse de vous avoir. Vous avez toujours fait tout ce qui était en votre pouvoir pour que je réussisse et je ne serais jamais arrivée jusqu'ici sans vous. Je vous dois tout et j'espère vous avoir rendu fiers. Je vous aime très fort. **Mirina et Hemma**, merci d'être des sœurs aussi géniales, d'avoir toujours été là pour moi et d'avoir donné corps et âmes pour m'aider à trouver une tenue pour la soutenance haha. Vous avez toutes les qualités que l'on espère chez une sœur. J'espère que vous êtes aussi fières de moi que je peux l'être de vous. Je vous aime tellement.

Enfin, **Stéphane**, par où commencer ? Je remercie infiniment le modèle de Bohr de t'avoir mis sur ma route. Plus sérieusement, je te remercie profondément pour tout l'amour, le bien et la joie que tu m'apportes en permanence. Sans toi, je ne sais pas si je serais la personne que je suis aujourd'hui et tu es la meilleure chose qui me soit arrivée. On aura vécu cette aventure tumultueuse qu'est la thèse ensemble et tu auras été ma force du début à la fin. Je sais qu'à deux on surmontera encore plein d'obstacles. Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir soutenue, motivée, réconfortée et empêchée de baisser les bras. Les mots ne suffisent même pas pour t'exprimer ma gratitude. Je suis persuadée qu'un avenir brillant t'attend puisque tu es un chimiste hors pair et je te souhaite de trouver le succès que tu mérites tellement. Merci de partager ma vie.





# TABLE DES MATIÈRES

<b>Chapitre I – Introduction générale : le fluor et le groupement difluorométhyle.....</b>	<b>23</b>
<b>I. Le fluor.....</b>	<b>26</b>
1. Bref historique.....	26
2. Occurrence naturelle.....	27
3. Propriétés du fluor.....	29
4. La liaison C-F : propriétés, effets électroniques et conformationnels.....	30
5. Applications industrielles du fluor.....	33
6. L’apport du fluor en chimie médicinale.....	34
7. Le fluor en chimie médicinale et la chiralité.....	40
<b>II. Le groupement –CHF<sub>2</sub>.....</b>	<b>42</b>
1. Impact sur la lipophilie.....	42
2. Donneur de liaisons hydrogène.....	43
3. Bioisostérie.....	44
<b>III. Description du projet de thèse.....</b>	<b>46</b>
<b>Chapitre II – Synthèse de sulfoxydes <math>\alpha,\alpha</math>-difluorométhylés énantiopurs et étude de leurs propriétés physico-chimiques.....</b>	<b>49</b>
<b>I. Propriétés et synthèse de sulfoxydes énantiopurs.....</b>	<b>52</b>
1. Introduction.....	52
2. Généralités sur les sulfoxydes.....	53
3. Synthèse de sulfoxydes énantiopurs.....	53
<b>II. Synthèse de sulfoxydes <math>\alpha,\alpha</math>-difluorométhylés énantiopurs – État de l’art.....</b>	<b>57</b>
1. Travaux de Bravo.....	57
2. Travaux de Yagupolskii.....	58
<b>III. Travaux précédents du laboratoire sur la synthèse de sulfoxydes <math>\alpha,\alpha</math>-difluorométhylés.....</b>	<b>60</b>
1. Voie non-stéréosélective.....	60
2. Voie stéréosélective.....	61
<b>IV. Description du projet.....</b>	<b>64</b>
<b>V. Étude de la stabilité configurationnelle des sulfoxydes di- et trifluorométhylés.....</b>	<b>65</b>
1. Définitions : Racémisation et énantiomérisation.....	65
2. Stabilité configurationnelle des sulfoxydes non-fluorés – État de l’art.....	65
3. Stabilité onfigurationnelle des sulfoxydes fluorés – État de l’art.....	67
4. Synthèse des aryl sulfoxydes di- et trifluorométhylés racémiques.....	67
5. Détermination des barrières d’interconversion d’aryl sulfoxydes $\alpha$ -fluoroalkylés.....	68

<b>VI. Étude de l'acidité d'aryl sulfoxydes <math>\alpha,\alpha</math>-difluorométhylés</b> .....	<b>74</b>
1. Acidité des sulfoxydes non-fluorés – État de l'art .....	74
2. Acidité de quelques composés fluoroalkylés – État de l'art .....	74
3. Détermination des valeurs de $pK_a$ des sulfoxydes $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés .....	75
<b>VII. Conclusion</b> .....	<b>86</b>
<b>Chapitre III – Accès à des alcools <math>\alpha,\alpha</math>-difluorométhylés énantiopurs</b> .....	<b>91</b>
<b>I. Synthèse d'alcools <math>\alpha,\alpha</math>-difluorométhylés énantiopurs – État de l'art</b> .....	<b>95</b>
1. Réductions asymétriques de cétones $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées .....	95
2. Additions asymétriques sur des carbonyles $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés .....	99
3. Aldolisations asymétriques .....	102
4. Dihydroxylation asymétrique .....	104
5. Difluorométhylations nucléophiles énantio- ou diastéréosélectives .....	104
<b>II. Travaux précédents du groupe pour accéder aux <math>\alpha,\alpha</math>-difluoro-<math>\beta</math>-hydroxysulfoxydes diastéreoenrichis à partir d'un sulfoxyde énantiopur</b> .....	<b>107</b>
1. Description de la stratégie .....	107
2. Accès aux $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfoxydes diastéreoenrichis .....	108
3. Conclusion .....	115
<b>III. Accès aux <math>\alpha,\alpha</math>-difluoro-<math>\beta</math>-hydroxysulfoxydes diastéreoenrichis par réduction diastéréosélective de <math>\beta</math>-cétosulfoxydes</b> .....	<b>116</b>
1. Description du projet .....	116
2. Méthodes employées pour accéder aux $\beta$ -cétosulfoxydes $\alpha,\alpha$ -difluorés .....	117
3. Réduction diastéréosélective de $\beta$ -cétosulfoxydes en série non-fluorée – État de l'art .....	122
4. Réduction diastéréosélective de $\beta$ -cétosulfoxydes $\alpha,\alpha$ -difluorés énantiopurs .....	124
<b>IV. Accès aux alcools <math>\alpha,\alpha</math>-difluorométhylés par retrait de l'auxiliaire chiral</b> .....	<b>127</b>
1. Désulfonylation de composés $\alpha,\alpha$ -difluorés – État de l'art .....	127
2. Méthodes employées pour le retrait de l'auxiliaire chiral .....	128
3. Conclusion .....	130
<b>V. Difluorométhylation catalytique stéréosélective d'aldéhydes</b> .....	<b>131</b>
1. Description du projet .....	131
2. Mécanisme proposé .....	132
3. Étude de l'étape d'aldolisation .....	134
4. Étude de l'étape de réduction/fragmentation .....	136
5. Expériences de contrôle .....	142
6. Conclusion .....	145
<b>VI. Conclusion générale</b> .....	<b>146</b>
<b>Chapitre IV – Vers l'accès à des <math>\alpha,\alpha</math>-difluoro-<math>\beta</math>-hydroxycétones énantiopures</b> .....	<b>151</b>

<b>I. Synthèse d'<math>\alpha,\alpha</math>-difluoro-<math>\beta</math>-hydroxycétones racémiques – État de l'art</b> .....	<b>156</b>
1. Aldolisation de Mukaiyama.....	156
2. Réaction de type Reformatsky.....	160
3. Utilisation d'énolates masqués.....	162
4. Autres méthodes.....	163
5. Conclusion.....	165
<b>II. Description du projet</b> .....	<b>166</b>
<b>III. Synthèse de cétones <math>\alpha,\alpha</math>-difluorométhylées</b> .....	<b>167</b>
1. Méthodes employées décrites dans la littérature.....	167
2. Stratégie développée au sein du groupe.....	169
<b>IV. Aldolisation non-stéréosélective par déprotonation d'<math>\alpha,\alpha</math>-difluorocétones en présence d'une quantité catalytique de P<sub>4</sub>-tBu</b> .....	<b>170</b>
1. Travaux précédents dans la littérature sur la déprotonation du fluoroforme.....	170
2. Essais préliminaires.....	172
3. Étude des conditions réactionnelles.....	172
4. Étude du champ d'application de la réaction.....	175
5. Vers une aldolisation intramoléculaire.....	180
6. Mécanisme proposé.....	181
7. Transformations réalisées sur les $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétones.....	183
<b>V. Extension de la méthode à d'autres électrophiles</b> .....	<b>186</b>
<b>VI. Extension de la méthode à un autre nucléophile <math>\alpha,\alpha</math>-difluorométhylé</b> .....	<b>188</b>
<b>VII. Vers la synthèse d'<math>\alpha,\alpha</math>-difluoro-<math>\beta</math>-hydroxycétones énantiopures</b> .....	<b>189</b>
1. État de l'art.....	189
2. Description du projet.....	193
3. Version énantiosélective.....	194
4. Version diastéréosélective.....	196
<b>VIII. Conclusion</b> .....	<b>200</b>
<b>Conclusion générale et perspectives</b> .....	<b>205</b>
<b>Contributions scientifiques</b> .....	<b>217</b>
<b>I. Publications</b> .....	<b>219</b>
<b>II. Communications orales</b> .....	<b>219</b>
<b>III. Communications par affiches</b> .....	<b>219</b>
<b>Experimental part</b> .....	<b>221</b>
<b>I. General information</b> .....	<b>225</b>
<b>II. Synthesis of aryl fluoroalkyl sulfoxides II-1a-b and II-2a</b> .....	<b>227</b>
<b>III. Synthesis of racemic aryl <math>\alpha,\alpha</math>-difluoromethylsulfoxides II-2b-g</b> .....	<b>228</b>

<b>IV. Synthesis of enantiopure <math>\alpha,\alpha</math>-difluoromethyl <i>p</i>-tolyl sulfoxide (<math>S_S</math>)-II-2b or (<math>S_S</math>)-III-1.....</b>	<b>234</b>
1. Synthesis of the enantiopure sulfinyloxazolidinone .....	234
2. Reformatsky type reaction .....	235
3. Krapcho dealkoxycarbonylation .....	235
<b>V. Synthesis of <math>\alpha,\alpha</math>-difluoro-<math>\beta</math>-hydroxysulfoxides III-2a-c .....</b>	<b>236</b>
<b>VI. Synthesis of enantiopure <math>\alpha,\alpha</math>-difluoro-<math>\beta</math>-ketosulfoxides (<math>S_S</math>)-III-3a-c .....</b>	<b>237</b>
<b>VII. Diastereoselective reduction of <math>\alpha,\alpha</math>-difluoro-<math>\beta</math>-ketosulfoxides (<math>S_S</math>)-III-3a-c .....</b>	<b>239</b>
<b>VIII. Access to enantiopure <math>\alpha,\alpha</math>-difluoromethyl alcohols (<math>S</math>)-III-9a-b .....</b>	<b>240</b>
1. Desulfonylation .....	240
2. Desulfinylation.....	242
<b>IX. Synthesis of <math>\alpha,\alpha</math>-difluoro-<math>\beta</math>-hydroxy ketones III-12a-f using a stoichiometric amount of <math>P_4</math>-<i>t</i>Bu .....</b>	<b>243</b>
<b>X. Synthesis of <math>\alpha,\alpha</math>-difluorodiol <i>anti</i>-III-13a and <math>\alpha,\alpha</math>-difluoroalcohol III-9c .....</b>	<b>245</b>
<b>XI. Synthesis of <math>\alpha,\alpha</math>-difluoromethyl ketones IV-1a-n .....</b>	<b>246</b>
1. Path A: Starting from a trifluoromethyl ketone .....	246
2. Path B: Starting from an aryl bromide.....	248
3. Path C: Starting from an alkyl bromide .....	250
4. Path D: Starting from a carboxylic acid .....	250
5. Path E: Starting from an alkyne .....	251
6. Path F: Starting from an aldehyde.....	251
<b>XII. Synthesis of chiral aldehydes.....</b>	<b>256</b>
<b>XIII. Synthesis of <math>\alpha,\alpha</math>-difluoro-<math>\beta</math>-hydroxy ketones IV-4a-aj' under the <math>P_4</math>-<i>t</i>Bu/TMSP system.....</b>	<b>259</b>
<b>XIV. Post-functionalization of <math>\alpha,\alpha</math>-difluoro-<math>\beta</math>-hydroxy ketones.....</b>	<b>271</b>
<b>XV. Synthesis of other functionalized <math>\alpha,\alpha</math>-difluoromethyl ketones IV-17a-g.....</b>	<b>274</b>
<b>XVI. Synthesis of <math>\alpha,\alpha</math>-difluoromethyl-<math>\beta</math>-hydroxysulfoxide IV-19 under the <math>P_4</math>-<i>t</i>Bu/TMSP system .....</b>	<b>277</b>
<b>XVII. Synthesis of <i>N</i>-(difluoroacetyl)oxazolidinones IV-20a-b.....</b>	<b>277</b>
<b>XVIII. Annexes .....</b>	<b>279</b>
1. Determination of the interconversion barriers for sulfoxides <b>II-1a-b</b> , <b>II-2b-g</b> and <b>II-3</b> .....	279
2. Determination of the $pK_a$ value of the aryl $\alpha,\alpha$ -difluoromethyl sulfoxides <b>II-2b-g</b> .....	333
3. $^{31}\text{P}$ NMR studies of the aldol reaction .....	348
4. X-ray analysis.....	349
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>353</b>





# Abréviations

ADH : Alcool déshydrogénase	Hex : Hexane
AIBN : Azobisisobutyronitrile	HFIP : Hexafluoroisopropanol
AL : Acide de Lewis	HMDS : Hexaméthylsilazane
Alk : Alkyle	HPLC : High Performance Liquid Chromatography
An : Anisyle	HRMS : High Resolution Mass Spectra
APTS : Acide <i>para</i> -toluènesulfonique	<i>i</i> -Bu : <i>iso</i> -Butyle
Ar : Aromatique/aryle	IPA : Isopropanol
BINAP : 2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'- binaphtyle	<i>i</i> -Pr : <i>iso</i> -Propyle
BINOL : 1,1'-Bi-2-naphtol	IR : Infrarouge
Bn : Benzyle	LDA : Diisopropylamidure de lithium
Boc : <i>t</i> -Butoxycarbone	<i>m</i> : <i>méta</i>
B <sub>2</sub> pin <sub>2</sub> : Bis(pinacolato)dibore	<i>m</i> -CPBA : Acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
Cat. : Catalytique	Me : Méthyle
CFC : Chlorofluorocarbonés	MeCN : Acétonitrile
Cond. : Conditions	Mes : Mesityle
Conv. : Conversion	MMPP : Monoperoxyphthalate de magnésium
CPME : Méthoxycyclopentane	M.p. : Melting point
Cy : Cyclohexyle	NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
(-)-DAIB : 3-Exo-(diméthylamino)isobornéol	NBS : <i>N</i> -bromosuccinimide
DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	<i>n</i> -Bu : <i>n</i> -Butyle
DCM : Dichlorométhane	NMP : <i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidone
DCE : Dichloroéthane	Nu : Nucléophile
DET : Diéthyl tartrate	<i>o</i> : <i>ortho</i>
DFT : Density Functional Theory	<i>p</i> : <i>para</i>
DIBAL-H : Hydrure de diisobutylaluminium	PDC : Dichromate de pyridinium
DMAP : 4-Diméthylaminopyridine	Ph : Phényle
DME : Diméthoxyéthane	Phen : 1,10-Phénanthroline
DMF : <i>N,N</i> -Diméthylformamide	PLP : Phosphate de pyridoxal
DMP : Periodinane de Dess-Martin	PMHS : Poly(méthylhydrosiloxane)
DMPU : <i>N,N'</i> -Diméthylpropylène urée	PMP : <i>para</i> -Méthoxybenzaldéhyde
DMSO : Diméthylsulfoxyde	PTFE : Polytétrafluoroéthylène
E : Électrophile	<i>p</i> -Tol : <i>para</i> -Tolyle
e.d. : Excès diastéréoisomérique	Py : Pyridine
e.e. : Excès énantiomérique	<i>r.d.</i> : Ratio diastéréoisomérique
Équiv. : Équivalent	Rdt : Rendement
ESI : Electrospray ionization	RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
Et : Éthyle	T : Température
GABA : Acide $\gamma$ -aminobutyrique	t : temps
GEA : Groupement électroattracteur	TBAT : Difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium
GP : Groupement partant	TBAF : Fluorure de tétrabutylammonium
HAPMO : 4-Hydroxyacétophénone monooxygénase	TBDMS ou TBS : <i>t</i> -Butyldiméthylsilyle
HetAr : Hétéroaromatique/hétéroaryle	

TBDPS : *t*-Butyldiphénylsilyle  
TBHP : Hydroperoxyde de *t*-butyle  
*t*-Bu : *t*-butyle  
TEP : Tomographie à Émission de Positons  
TES : Triéthylsilyle  
TFA : Acide trifluoroacétique  
THF : Tétrahydrofurane  
TIPS : Triisopropylsilyle  
TLC : Thin Layer Chromatography

TMAF : Fluorure de tétraméthylammonium  
TMS : Triméthylsilyle  
TMSCl : Chlorure de triméthylsilyle  
TMSP : 1-Triméthylsilylpropyne  
TPS : Triphénylsilyle  
 $t_R$  : Temps de rétention  
Ts : Tosyle  
UV : Ultraviolet





Chapitre I – Introduction générale :  
le fluor et le groupement  
difluorométhyle



# TABLE DES MATIÈRES

<b>Chapitre I – Introduction générale : le fluor et le groupement difluorométhyle.....</b>	<b>23</b>
<b>I. Le fluor.....</b>	<b>26</b>
1. Bref historique.....	26
2. Occurrence naturelle.....	27
3. Propriétés du fluor .....	29
a. Atomistique .....	29
b. Isotopes .....	29
4. La liaison C-F : propriétés, effets électroniques et conformationnels .....	30
5. Applications industrielles du fluor.....	33
6. L'apport du fluor en chimie médicinale .....	34
a. Impact sur le $pK_a$ .....	35
b. Impact sur la lipophilie .....	36
c. Effet sur la conformation.....	37
d. Impact sur la stabilité métabolique.....	38
7. Le fluor en chimie médicinale et la chiralité .....	40
<b>II. Le groupement <math>-CHF_2</math>.....</b>	<b>42</b>
1. Impact sur la lipophilie .....	42
2. Donneur de liaisons hydrogène.....	43
3. Bioisostérie .....	44
<b>III. Description du projet de thèse .....</b>	<b>46</b>

## I. Le fluor

### 1. Bref historique

Le fluor a été mentionné pour la première fois en 1530 par le physicien allemand Georgius Agricola, pour décrire la fluorine ( $\text{CaF}_2$ ). Il a notamment rapporté la capacité de cette espèce à promouvoir la fusion des métaux et des minerais.<sup>[1,2]</sup>



Figure 1. Georgius Agricola, premier scientifique à avoir décrit la fluorine.

Par la suite, dans les années 1700, l'acide fluorhydrique a été obtenu en chauffant un mélange de fluorite et d'acide sulfurique et a notamment été utilisé pour la gravure du verre. Ce composé est cependant très corrosif et peut provoquer de très sévères brûlures au contact de la peau. Pour ces raisons, dans la course à l'isolement du fluor, de nombreux scientifiques ont été gravement blessés et ont même trouvé la mort. Ces derniers ont été désignés comme étant « les martyrs du fluor ».<sup>[1]</sup>

L'isolement du fluor élémentaire a donc été un enjeu de taille pendant de longues années. C'est finalement en 1886 que le chimiste français Henri Moissan a accompli cet exploit. Le fluor a alors été préparé par électrolyse d'un mélange de fluorure de potassium et d'acide fluorhydrique liquéfié dans une cellule de platine et d'iridium refroidie à  $-50\text{ °C}$ . Grâce à cette grande découverte, Henri Moisson s'est vu offrir le prix Nobel de chimie en 1906. À ce jour, la production industrielle de fluor est toujours basée sur ce processus d'électrolyse.<sup>[3,4]</sup>

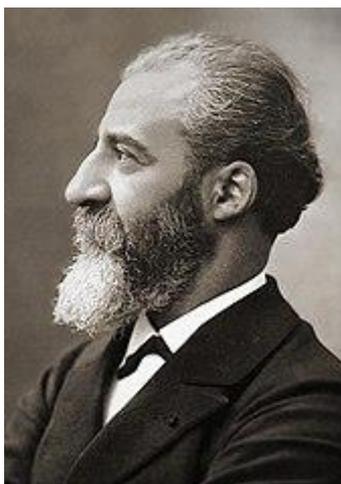


Figure 2. Henri Moissan, premier scientifique à avoir isolé le fluor par électrolyse.

## 2. Occurrence naturelle

Le fluor est le treizième élément le plus courant de la croûte terrestre, représentant environ 0,065% de celle-ci. Il est également nettement plus abondant que les autres halogènes. Pourtant, les composés organiques fluorés naturels sont presque inexistants.<sup>[5-7]</sup> À l'inverse, environ 5000 autres produits naturels halogénés contenant des atomes de chlore, de brome ou d'iode ont été observés.<sup>[8,9]</sup>

Plusieurs raisons peuvent expliquer cette rareté. Tout d'abord, le fluor se retrouve essentiellement sous forme minérale, limitant ainsi sa diffusion au sein des systèmes biologiques. Nous pouvons principalement citer la fluorine ( $\text{CaF}_2$ ), source prépondérante, mais également le fluorapatite ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$ ) ou la cryolite ( $\text{Na}_3\text{AlF}_6$ ) (Figure 3). Du fait de la faible solubilité de ces minéraux, les océans contiennent seulement 1,9 ppm d'ions fluorures, contrairement aux 19000 ppm de chlorures présents.<sup>[5]</sup>

Bien que les éruptions volcaniques soient responsables d'importantes émissions d'acide fluorhydrique,<sup>[4]</sup> elles n'ont pas entraîné la propagation du fluor dans le monde vivant. De plus, contrairement aux autres halogènes, le fluor possède une énergie d'hydratation très élevée (117 kcal/mol contre 84 kcal/mol pour le chlore, 78 kcal/mol pour le brome et 68 kcal/mol pour l'iode),<sup>[10]</sup> entraînant une diminution de sa nucléophilie en conditions biologiques aqueuses.



Figure 3. Fluorine, fluorapatite et cryolite (de gauche à droite).

Par conséquent, il existe seulement environ une douzaine de molécules naturelles fluorées (Figure 4).<sup>[5-7]</sup> La première, à savoir le fluoroacétate, a été découverte en 1943. Ce métabolite provient de la plante d'Afrique du Sud nommée *Dichapetalum cymosum*. Celle-ci est capable de synthétiser et d'accumuler d'importantes quantités de fluoroacétate, la rendant alors très toxique puisque ce composé est connu pour inhiber le cycle de Krebs. La plupart des métabolites fluorés sont des dérivés de l'acide  $\omega$ -fluorooléique, principalement issu des graines de la plante *Dichapetalum toxicarium*. Nous pouvons également mentionner la nucléocidine, provenant de la bactérie *Streptomyces clavus*.

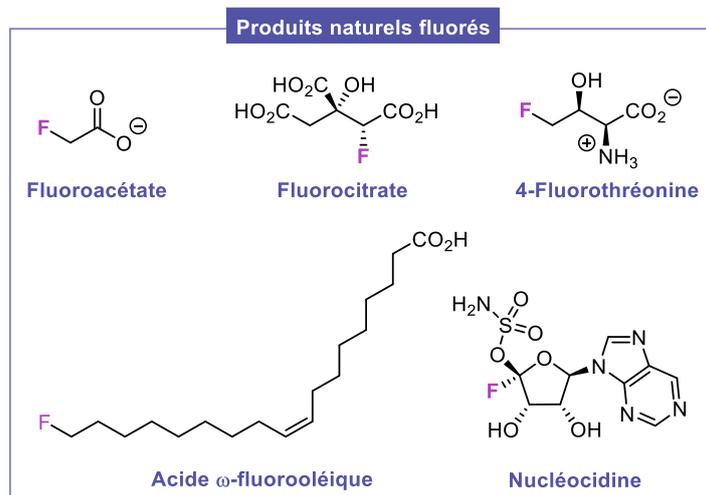


Figure 4. Exemples sélectionnés de produits naturels fluorés.

Les biosynthèses de ces produits n'ont pas encore été totalement élucidées. En revanche, en 2002, O'Hagan a découvert la fluorinase, enzyme présente dans la bactérie *Streptomyces cattleya* et capable d'entraîner la formation d'une liaison C-F. En effet, elle catalyse la fluoruration de la S-adosyl méthionine (SAM) et permet la formation subséquente du fluoroacétate et de la 4-fluorothréonine (Schéma 1).<sup>[7,11,12]</sup>

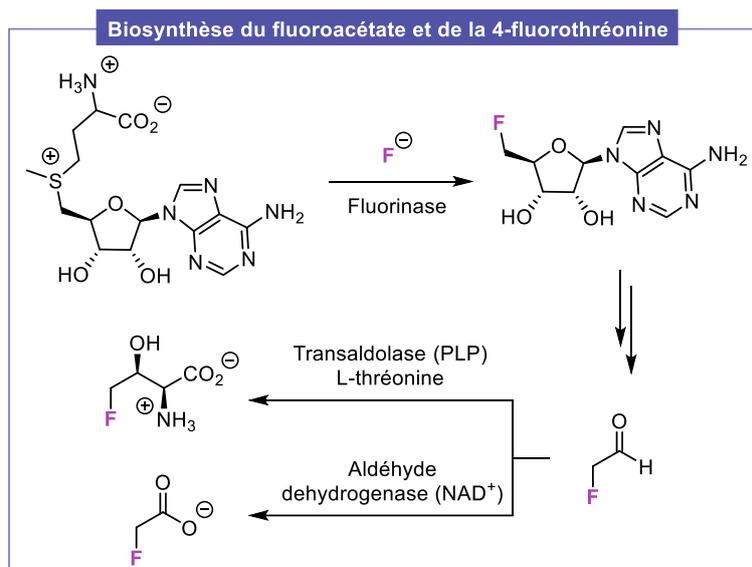


Schéma 1. Biosynthèse du fluoroacétate et de la 4-fluorothréonine grâce à la fluorinase.

### 3. Propriétés du fluor

#### a. Atomistique

Le fluor, représenté par le symbole F, est le neuvième élément du tableau périodique et probablement l'un des plus réactifs. Ses propriétés atomiques sont résumées dans le Tableau 1.<sup>[5,13,14]</sup> Il fait partie du groupe 17 et c'est le premier élément de la colonne des halogènes. Sa structure électronique se définit comme suit :  $1s^2, 2s^2, 2p^5$ . Cet atome est relativement léger avec une masse atomique de 18,99 et de petite taille puisque son rayon de Van der Waals (1,47 Å) est compris entre celui de l'hydrogène (1,20 Å) et de l'oxygène (1,52 Å). La propriété la plus notable s'avère être son électronégativité ( $\chi = 3,98$  sur l'échelle de Pauling), celle-ci étant la plus élevée parmi les éléments de la classification périodique. Le degré d'oxydation de cet élément est donc toujours de +1 (sauf dans le cas du difluor où il est de 0). Le fluor possède également une affinité électronique très élevée (79,5 kcal/mol), en raison du gain de stabilisation énergétique lorsqu'il adopte la structure électronique du néon, et un haut potentiel d'ionisation (401,8 kcal/mol). D'un autre côté, il est faiblement polarisable ( $0,557 \text{ \AA}^3$ ), le rendant ainsi moins enclin à effectuer des interactions intermoléculaires. La forme élémentaire du fluor correspond au difluor  $F_2$ , un gaz jaune toxique et très réactif. L'énergie de dissociation de liaison F-F est très faible (37,5 kcal/mol) du fait de la répulsion électronique entre les doublets non-liants des deux atomes de fluor, justifiant l'extrême réactivité de ce composé.

Tableau 1. Propriétés atomiques de quelques atomes.<sup>[5,13,14]</sup>

Atomes	H	F	Cl	Br	I	C	O
Rayon de Van der Waals (Å)	1,20	<b>1,47</b>	1,75	1,85	1,98	1,70	1,52
Électronégativité	2,20	<b>3,98</b>	3,16	2,96	2,66	2,55	3,44
Affinité électronique (kcal/mol)	17,7	<b>79,5</b>	83,3	72,6	70,6	29,0	33,8
Potentiel d'ionisation (kcal/mol)	313,6	<b>401,8</b>	299,0	272,4	241,2	240,5	314,0
Polarisabilité (Å <sup>3</sup> )	0,667	<b>0,557</b>	2,18	3,05	4,7	1,76	0,82
Énergie de dissociation ( $X_2$ ) (kcal/mol)	104,2	<b>37,5</b>	48,0	46,0	36,1	/	116,2

#### b. Isotopes

Le fluor n'est présent sur Terre que sous la forme d'un seul isotope stable, noté  $^{19}\text{F}$ . Cependant, il existe aussi un isotope artificiel, à savoir le fluor  $^{18}\text{F}$ . Il est principalement généré grâce à un cyclotron par bombardement d'une cible composée d'eau enrichie en oxygène  $^{18}\text{O}$  par des protons de haute énergie. Cette méthode permet d'accéder à l'ion fluorure  $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ . Il est également possible d'obtenir du fluor diatomique  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$  en bombardant une cible constituée de néon  $^{20}\text{Ne}$  par des deutons. Le fluor  $^{18}\text{F}$  se désintègre ensuite par émission de positons  $\beta^+$ . Le temps de demi-vie de cet isotope est assez long (109,8 min) par rapport à d'autres éléments comme l'azote  $^{13}\text{N}$  (9,96 min) ou le carbone  $^{11}\text{C}$  (20,4 min). De ce fait, ce radionucléide est très prisé en médecine nucléaire, en particulier pour l'imagerie par tomographie à émission de positons (TEP).<sup>[15]</sup>

#### 4. La liaison C-F : propriétés, effets électroniques et conformationnels

Parmi les liaisons au sein des composés organiques, l'énergie de la liaison C-F (105 kcal/mol) est la plus élevée des énergies de liaison entre le carbone et un autre élément. La longueur de cette liaison (1,40 Å) est comprise entre celles des liaisons C-H et C-O (1,09 et 1,43 Å, respectivement).<sup>[16,17]</sup>

Tableau 2. Énergies et longueurs de différentes liaisons C-X.<sup>[16,17]</sup>

Atomes	H	F	O	N	C	Cl	Br
Énergie de liaison C-X (kcal/mol)	98	<b>105</b>	84	70	83	77	66
Longueur de la liaison C-X (Å)	1,09	<b>1,40</b>	1,43	1,47	1,54	1,77	1,97

La liaison C-F est courte et fortement polarisée et l'atome de fluor porte une charge partielle négative tandis que le carbone porte une charge partielle positive. Ce comportement peut être rationalisé par plusieurs critères. En effet, le fluor est l'élément le plus électronégatif, il est de petite taille et possède une faible polarisabilité, donnant ainsi un caractère ionique à la liaison C-F. Ainsi, cet atome est électroattracteur par effet inductif. Grâce à ses doublets non-liants, il peut également être électrodonneur par mésomérie (Figure 5).<sup>[18,19]</sup>

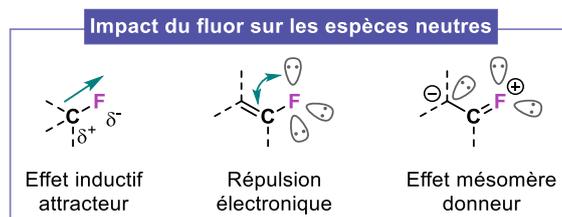


Figure 5. Effets électroniques du fluor sur les espèces neutres.

Concernant les espèces chargées, le fluor aura un impact différent sur la stabilité de l'intermédiaire. Lorsqu'il se trouve en position  $\alpha$  d'un carbocation, il permet de stabiliser l'intermédiaire par mésomérie *via* la délocalisation d'un de ses doublets non-liants dans l'orbitale vacante du carbocation. Dans ce cas, le caractère inductif de l'atome est négligeable. À l'inverse, si celui-ci se situe en position  $\beta$ , le carbocation est déstabilisé en raison de l'effet inductif attracteur du fluor, qui ne peut pas être compensé par l'effet mésomère donneur (Schéma 2).<sup>[18,19]</sup>

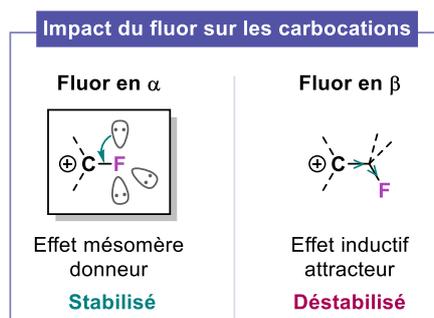


Schéma 2. Effets électroniques du fluor sur les carbocations.

Dans le cas d'un carbanion, la présence d'un atome de fluor en position  $\alpha$  va déstabiliser l'espèce en raison d'un effet de répulsion électronique entre les doublets non-liants du fluor et la charge négative située sur le carbone. Cette déstabilisation va alors entraîner l'élimination d'un atome de fluor pour conduire au carbène correspondant. Ce phénomène peut être appelé « effet négatif du fluor ».<sup>[20]</sup> Dans cette situation, le caractère électroattracteur du fluor est négligeable. En revanche, lorsque le fluor se situe en position  $\beta$  d'un carbanion, celui-ci est stabilisé grâce à un effet inductif ainsi qu'une hyperconjugaison négative entre la charge négative portée par le carbone et l'orbitale anti-liante  $\sigma^*$  de liaison C-F adjacente (Schéma 3).<sup>[18,19]</sup>

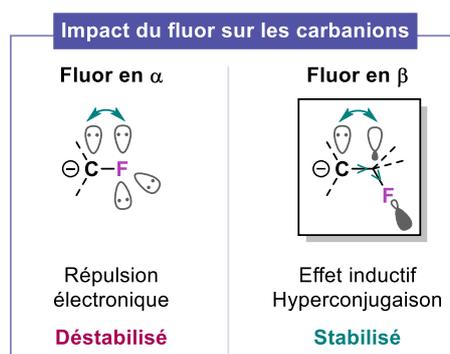


Schéma 3. Effets électroniques du fluor sur les carbanions.

En raison des propriétés particulières de la liaison C-F, l'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor peut grandement modifier la conformation d'un composé. Premièrement, des interactions électrostatiques peuvent avoir lieu. Par exemple, concernant les carbonyles  $\alpha$ -fluorés, la liaison C-F va préférer se positionner de manière antiparallèle à la liaison C=O afin de minimiser le moment dipolaire total. Notons cependant qu'au fur et à mesure de la diminution du moment dipolaire du carbonyle, cet effet devient négligeable (Schéma 4, A).<sup>[16,17]</sup> Un comportement similaire peut être observé pour les 1,3-difluoroalcanes. La conformation dans laquelle les moments dipolaires des deux liaisons C-F s'alignent de façon parallèle est défavorisée, entraînant une torsion de la molécule. Il est également envisageable qu'un effet de répulsion électronique entre les doublets non-liants des deux atomes de fluor favorise cette torsion (Schéma 4, B).<sup>[17,21]</sup>

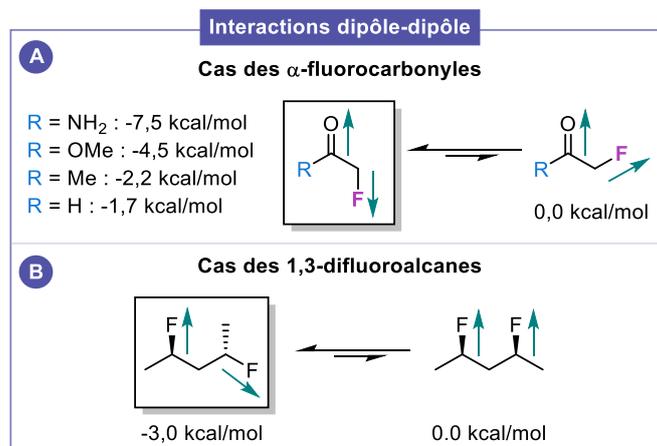


Schéma 4. Effets conformationnels induits par les liaisons C-F : interactions dipôle-dipôle.

Les interactions électrostatiques sont d'autant plus intenses en présence d'un groupement voisin chargé positivement. Ainsi, dans le cas du 2-fluoroéthylammonium ou du 2-fluoroéthanol sous forme protonée, le conformère *gauche* est nettement plus favorisé grâce à une interaction charge-dipôle, permettant de rapprocher le fluor fortement électro-négatif du groupement de charge positive (Schéma 5).<sup>[22,23]</sup>

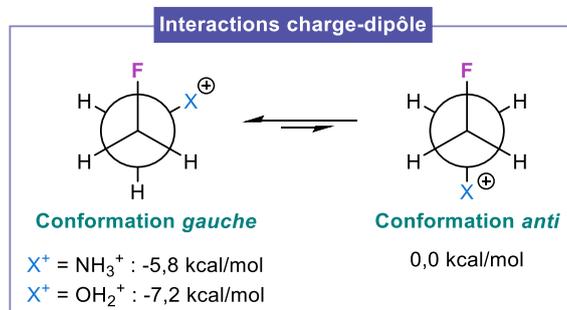


Schéma 5. Effets conformationnels induits par les liaisons C-F : interactions charge-dipôle.

De plus, la conformation de composés organofluorés peut également être impactée par un phénomène d'hyperconjugaison. À titre illustratif, le 1,2-difluoroéthane peut être représenté suivant deux conformations. La conformation *gauche* est majoritairement détectée et est plus basse en énergie que la conformation *anti*. Cette observation est plutôt surprenante en considérant uniquement l'effet de répulsion électronique entre les doublets non-liants de ces deux atomes de fluor qui serait limité dans la conformation *anti*. Néanmoins, chaque liaison C-F possède une orbitale anti-liante  $\sigma^*$  de faible énergie. Dans la conformation *gauche*, ces deux orbitales sont alignées avec les orbitales  $\sigma$  des liaisons C-H adjacentes. Ces dernières vont alors pouvoir céder une partie de leur densité électronique aux orbitales  $\sigma^*$  des liaisons C-F. Ce processus est connu sous le nom d'« effet gauche » et n'a pas été observé pour les autres analogues halogénés (Schéma 6).<sup>[22,17,24]</sup>

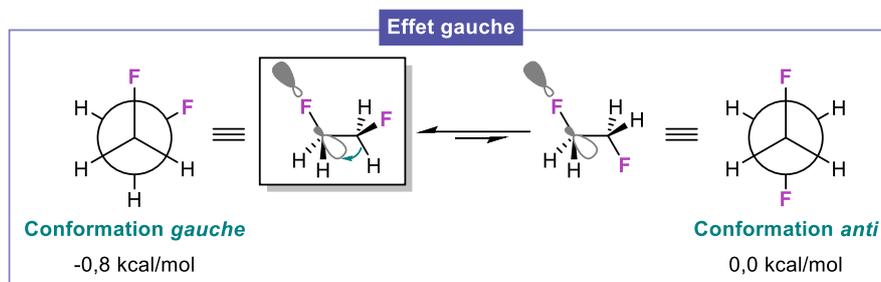


Schéma 6. Effet gauche induit par le fluor.

## 5. Applications industrielles du fluor

Souvent qualifié de « petit atome avec un grand ego », le fluor joue un rôle significatif dans notre vie quotidienne et est essentiel dans de nombreux domaines.<sup>[18,25-27]</sup> Ses propriétés remarquables sont à l'origine de ses multiples applications.

L'une des plus anciennes utilisations du fluor remonte aux années 1700 avec la gravure du verre à l'aide d'acide fluorhydrique.<sup>[28]</sup>

Au XXe siècle, les composés chlorofluorocarbonés (CFC), tels que le Freon<sup>®</sup>, ont été largement utilisés en tant que réfrigérants en raison de leur inertie, leur stabilité et de leur faible toxicité. Ils ont permis de contourner l'utilisation des précédents fluides frigorigènes tels que l'ammoniac ou le tétrachlorométhane, produits très toxiques. Les CFC peuvent également servir de gaz propulseurs dans les aérosols et d'agents gonflants de mousses isolantes. Néanmoins, ces composés se sont avérés avoir un effet très néfaste sur la couche d'ozone et ont donc été interdits *via* le Protocole de Montréal en 1987.<sup>[29-31]</sup>

Depuis la création du projet Manhattan, le fluor occupe une place centrale dans l'industrie nucléaire puisqu'il permet la préparation d'hexafluorure d'uranium UF<sub>6</sub>, élément clé dans le processus d'enrichissement de l'uranium en <sup>235</sup>U afin d'alimenter les réacteurs nucléaires.<sup>[32,33]</sup>

Les polymères fluorés ont une importance industrielle considérable en raison de leur thermostabilité et de leur résistance à la corrosion. L'exemple le plus connu est le polytétrafluoroéthylène (PTFE) ou Téflon<sup>®</sup>, découvert accidentellement en 1938 par le chimiste Roy Plunkett. Ce polymère est très prisé aussi bien en plomberie que dans l'industrie textile ou pour le revêtement d'ustensiles de cuisine.<sup>[34]</sup>

Le fluor est également omniprésent dans les dispositifs de stockage et de conversion d'énergie comme les batteries au lithium.<sup>[35]</sup>

Les ions fluorures peuvent être ajoutés à l'eau potable ou au dentifrice afin de prévenir les caries dentaires. Cependant la dose doit être hautement contrôlée au risque de provoquer une fluorose notamment chez les enfants. Celle-ci se matérialise par des tâches dentaires irréversibles.<sup>[36,37]</sup>

Comme vu précédemment, grâce à son temps de demi-vie assez long, l'isotope artificiel <sup>18</sup>F est très apprécié en médecine nucléaire. De nombreux radiotraceurs marqués au fluor <sup>18</sup>F ont été élaborés pour l'imagerie TEP et permettent alors la détection de nombreuses pathologies. Le plus connu est le fluorodésoxyglucose ou [<sup>18</sup>F]FDG (Figure 6).<sup>[15]</sup>

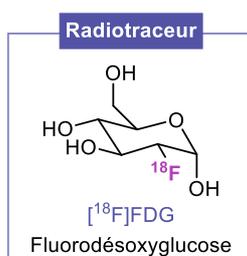


Figure 6. Structure du [<sup>18</sup>F]FDG, radiotraceur utilisé en imagerie TEP.

Enfin, l'effet des substituants fluorés sur l'activité biologique des composés organiques a été mis à profit pour la mise au point de nombreux médicaments et produits agrochimiques. Ce point sera détaillé davantage dans la section suivante.

## 6. L'apport du fluor en chimie médicinale

À la fin des années 1940-1950, l'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor sur un composé à des fins pharmaceutique ou agrochimique était inconcevable. Pour les scientifiques, cet élément pouvait seulement être utilisé pour des applications militaires ou des matériaux spéciaux. En effet, comme évoqué précédemment, le fluor était connu pour être très dangereux. Entre autres, la manipulation d'acide fluorhydrique avait provoqué la mort de plusieurs chercheurs. De plus, jusqu'en 1943, les produits naturels contenant du fluor n'étaient pas répertoriés et le premier composé isolé à savoir le fluoroacétate, s'est révélé extrêmement toxique. De nos jours, seules quelques molécules organiques naturelles fluorées ont été identifiées.

Ce n'est qu'en 1954 que le premier médicament fluoré a été développé sous le nom de fludrocortisone. Il possède une activité glucocorticoïde permettant de traiter les insuffisances surrénales.<sup>[38]</sup> Quelques années plus tard, le 5-fluorouracile, utilisé dans la prise en charge de cancers, a été découvert (Figure 7).<sup>[39]</sup>

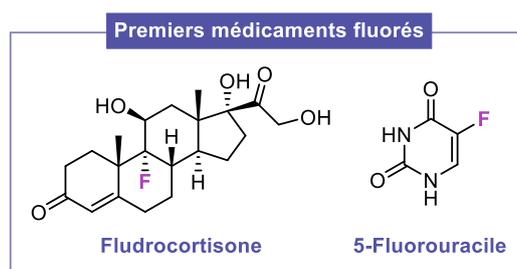


Figure 7. Structures des deux premiers médicaments fluorés.

Ces deux médicaments sont des avancées majeures puisqu'ils ont permis de mettre en avant l'impact remarquable que pouvait avoir le fluor sur les propriétés d'une molécule bioactive. Par conséquent, au cours des dernières décennies, un intérêt croissant a été consacré à la synthèse de produits fluorés. Actuellement, 18% des médicaments<sup>[40]</sup> et 16% des composés agrochimiques<sup>[41]</sup> contiennent au moins un atome de fluor et les proportions sont bien plus importantes en considérant ceux entrés sur le marché dans les deux dernières décennies.<sup>[40,41]</sup> Quelques exemples sont représentés dans la Figure 8.

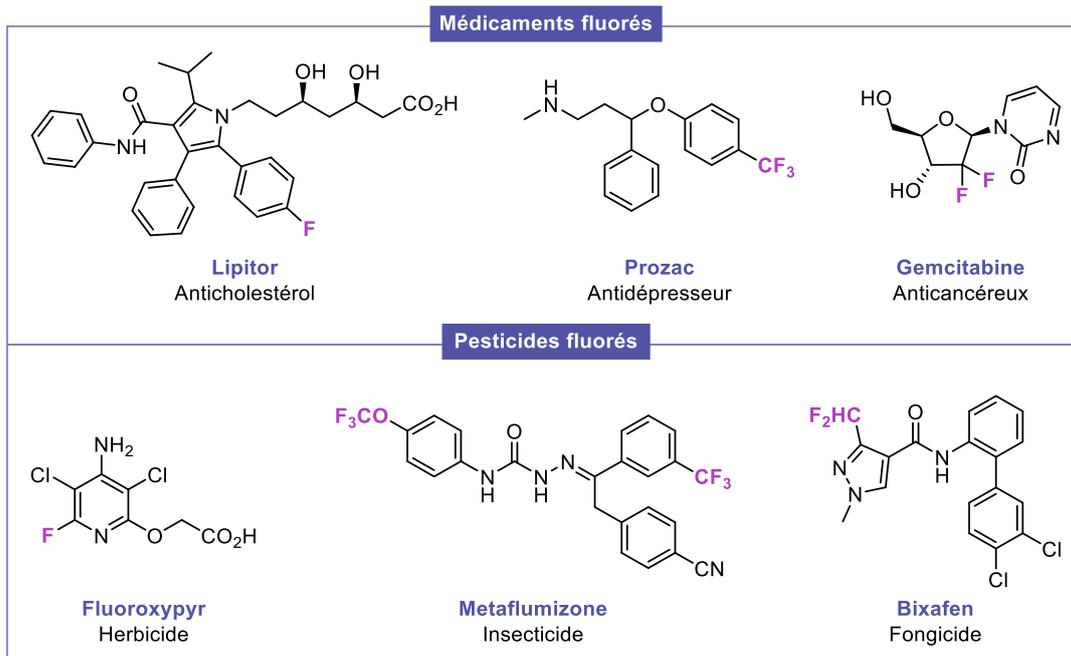


Figure 8. Exemples de médicaments et de pesticides fluorés.

Dans la littérature, il existe de nombreux livres et revues détaillant les effets de l'introduction de fluor au sein de molécules biologiquement actives.<sup>[19,40–58]</sup> Les paramètres principaux seront présentés dans cette section.

#### a. Impact sur le $pK_a$

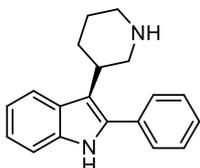
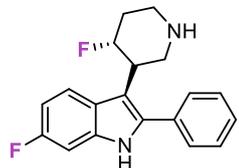
De par son électronégativité élevée, le fluor peut avoir un impact sur l'acidité ou la basicité des groupements fonctionnels voisins. L'introduction d'un groupement fluoré sur un composé acide tel qu'un acide carboxylique ou un alcool va permettre de stabiliser davantage sa base conjuguée grâce au caractère fortement électroattracteur du fluor. Ainsi, le  $pK_a$  va diminuer et l'entité sera plus acide. De la même manière, sur un dérivé basique comme une amine, la présence d'atomes de fluor entrainera une diminution de son  $pK_a$  et donc de sa basicité.<sup>[19,42]</sup>

Tableau 3. Impact du fluor sur le  $pK_a$  de certaines espèces.<sup>[19,42]</sup>

Acide carboxylique	$pK_a$	Alcool	$pK_a$	Amine	$pK_a$
$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$	4,76	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	15,9	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$	10,6
$\text{CH}_2\text{FCO}_2\text{H}$	2,59	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	12,4	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$	5,7
$\text{CHF}_2\text{CO}_2\text{H}$	1,34	$(\text{CH}_3)_3\text{COH}$	19,2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	4,6
$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	0,52	$(\text{CF}_3)_3\text{COH}$	5,1	$\text{C}_6\text{F}_5\text{NH}_2$	-0,36

Ces modifications peuvent donc permettre de moduler l'affinité de la molécule avec sa cible dans l'organisme mais également d'améliorer la biodisponibilité d'un principe actif c'est-à-dire le pourcentage de la dose atteignant la circulation sanguine sous forme inchangée. À titre illustratif, il a été démontré que la fluoration de dérivés de type 3-pipéridinylindole, médicaments antipsychotiques, diminuait la basicité de l'amine, permettant alors d'avoir une meilleure biodisponibilité. En effet, la fluoration en position  $\gamma$  de l'amine a provoqué une baisse de deux unités de  $pK_a$  et une biodisponibilité de 18% a été observée. Un second atome de fluor a été introduit en position 6 de la fonction indole non pas pour moduler le  $pK_a$  de la substance mais afin d'améliorer sa stabilité métabolique. Ce changement a conduit à une biodisponibilité encore plus élevée de 80% (Tableau 4).<sup>[42,59]</sup> L'influence du fluor sur la stabilité métabolique d'une molécule sera abordée plus loin dans cette section.

Tableau 4. Influence du fluor sur la basicité et la biodisponibilité d'un composé bioactif.<sup>[42,59]</sup>

Indole			
$pK_a$	10,4	8,5	/
Biodisponibilité (%)	Faible	18	80

#### b. Impact sur la lipophilie

La lipophilie caractérise l'affinité d'une substance pour les corps gras. Afin de pouvoir atteindre sa cible biologique, un principe actif doit être suffisamment lipophile pour traverser les couches lipidiques tout en étant suffisamment hydrophile pour être soluble dans le sang et ne pas rester piégé à l'intérieur des membranes. La lipophilie peut s'exprimer sous la forme d'un coefficient de partage entre l'octanol et l'eau ( $\log P$ ). Les composés les plus lipophiles sont répartis dans la phase octanol tandis que les moins lipophiles se retrouvent dans la phase aqueuse. Concernant les composés aromatiques, l'influence des substituants sur la lipophilie peut être caractérisée par le paramètre d'hydrophobie de Hansch-Leo. Il correspond à la différence des coefficients de partage du composé en question  $C_6H_5X$  et du benzène. Plus sa valeur est élevée, plus le dérivé est lipophile.<sup>[19,42,60]</sup>

Une fausse opinion assez répandue est de supposer que l'introduction d'un atome de fluor augmente toujours la lipophilie. En effet, la présence d'un ou plusieurs atomes de fluor sur un alcane va augmenter son moment dipolaire total et donc diminuer sa lipophilie (Tableau 5).<sup>[19,42]</sup>

Tableau 5. Influence du fluor sur la lipophilie de composés aliphatiques.<sup>[19,42]</sup>

Alcane	$\log P$ (octanol/eau)
$CH_3CH_3$	1,81
$CH_3CHF_2$	0,75
$CH_3(CH_2)_3CH_3$	3,11
$CH_3(CH_2)_3CHF_2$	2,33

À l'inverse, l'introduction d'un substituant fluoré sur un noyau aromatique ou la fluoration adjacente à un groupement  $\pi$  va augmenter la lipophilie. Cette augmentation est due à l'excellent recouvrement entre les orbitales 2s et 2p du fluor et celles du carbone, ce qui confère à la liaison C-F un caractère hautement non-polarisable (Tableau 6).<sup>[19]</sup>

Tableau 6. Impact de quelques substituants sur la lipophilie de composés aromatiques.<sup>[19]</sup>

$C_6H_5X$	$\pi_X = \log P(C_6H_5X) - \log P(C_6H_6)$
H	0
F	0,14
OH	-0,67
CH <sub>3</sub>	0,56
CF <sub>3</sub>	0,88
OCH <sub>3</sub>	-0,02
OCF <sub>3</sub>	1,04

### c. Effet sur la conformation

Du fait de ses propriétés, le fluor peut grandement impacter la conformation d'un principe actif. Ces variations peuvent conduire à améliorer la reconnaissance entre le composé fluoré et sa cible biologique.

Une étude conformationnelle a été menée sur des analogues monofluorés de l'indinavir, un inhibiteur de la protéase du VIH-1. Il a été démontré que le composé fluoré *syn,syn* possédait une constante d'inhibition plus faible que l'analogue *anti,anti* et est donc plus puissant. Son efficacité provient d'une stabilisation par l'effet *gauche* du fluor, déjà évoquée précédemment. Dans le cas de l'isomère *anti* de l'indinavir, il a été constaté que l'analogue fluoré *syn,anti* de conformation *gauche* était bien plus actif par rapport à son diastéréoisomère fluoré *anti,syn* et au substrat parent (Figure 9).<sup>[61]</sup>

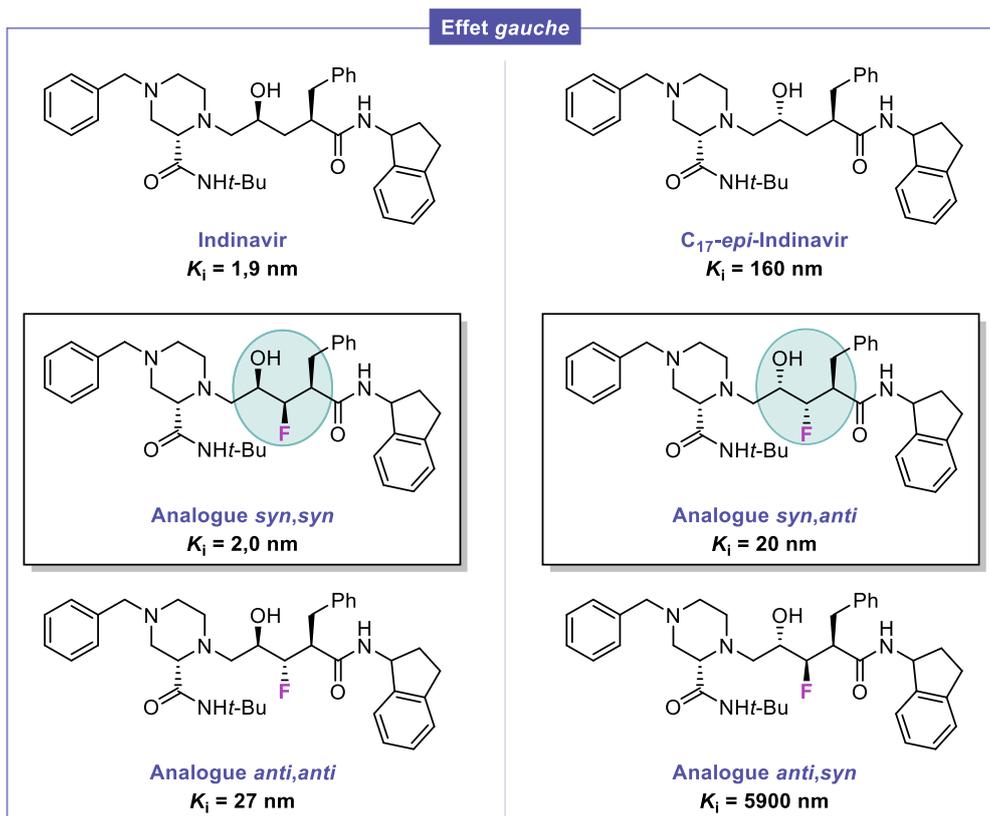


Figure 9. Constantes d'inhibition de l'indinavir et de ses analogues.<sup>[61]</sup>

D'autre part, la liaison C-F étant non polarisable, elle peut être impliquée dans une faible liaison hydrogène. Par exemple, les deux analogues fluorés de la norépinéphrine possèdent des modes d'action différents. La 2-fluoronorépinéphrine est un agoniste du système  $\beta$ -adrénergique contrairement à la 6-fluoronorépinéphrine qui est un agoniste du système  $\alpha$ -adrénergique. Cette différence serait due à deux conformations préférentielles distinctes, toutes deux stabilisées par une liaison hydrogène intramoléculaire (Figure 10).<sup>[62]</sup>

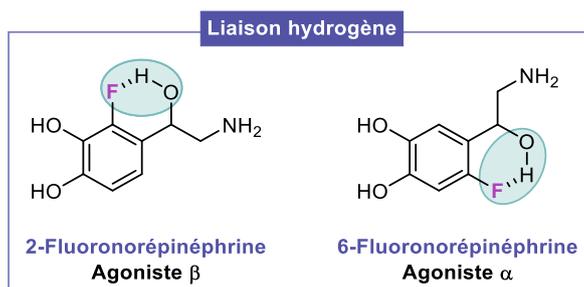


Figure 10. Conformations différentes de deux analogues fluorés de la norépinéphrine.<sup>[62]</sup>

#### d. Impact sur la stabilité métabolique

Lorsqu'un médicament est administré, la réponse du corps humain consiste à éliminer le principe actif soit sous forme inchangée, soit en le métabolisant. Les cytochromes P450 représentent la famille d'enzymes la plus importante intervenant dans le métabolisme de substances exogènes. Ces enzymes de type monooxygénases agissent en oxydant les sites métaboliquement labiles du composé afin de le rendre moins lipophile et ainsi favoriser son élimination. La stabilité métabolique est donc un facteur

clé dans la conception d'un médicament. Afin de contourner ce processus d'oxydation, les sites potentiellement labiles peuvent être bloqués en introduisant un groupement fluoré. La liaison C-F étant l'une des plus fortes, l'enzyme ne devrait pas être en mesure d'oxyder la position fluorée. L'optimisation de l'ézétimibe, un inhibiteur du cholestérol, est un exemple classique de ce phénomène. Grâce à la fluoruration aromatique et à d'autres modifications structurales, la dose administrable a pu être nettement réduite (Schéma 7).<sup>[63]</sup>

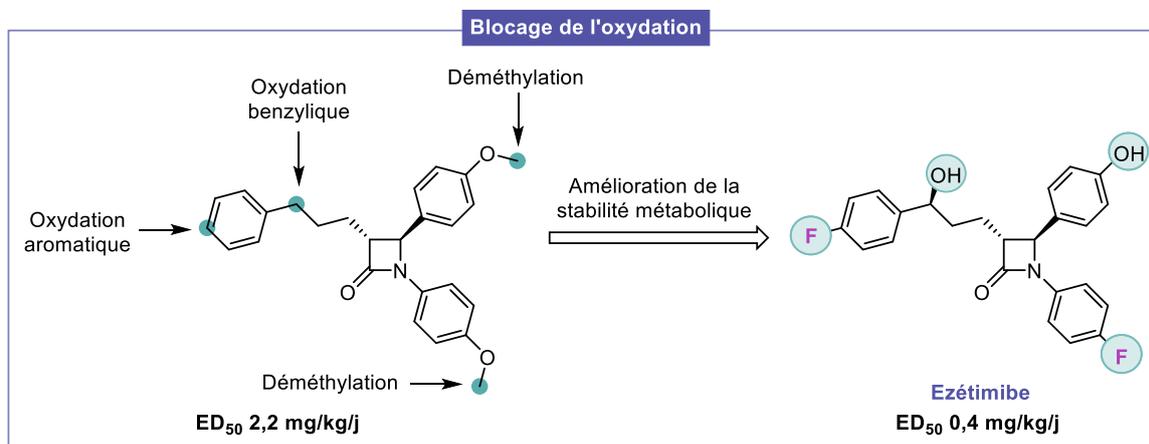


Schéma 7. Optimisation de la structure de l'ézétimibe.<sup>[63]</sup>

La présence d'atomes de fluor peut également permettre d'éviter les réactions d'hydrolyse comme démontré pour la prostaglandine PGI<sub>2</sub>, utilisée pour le traitement de maladies vasculaires. En effet, la fonction éther d'énol de cette substance peut être hydrolysée en milieu acide ou neutre et conduire à un composé inactif. Grâce au caractère fortement électro attracteur du fluor, la densité électronique au niveau de l'éther d'énol est amoindrie, défavorisant ainsi l'hydrolyse (Figure 11).<sup>[42]</sup>

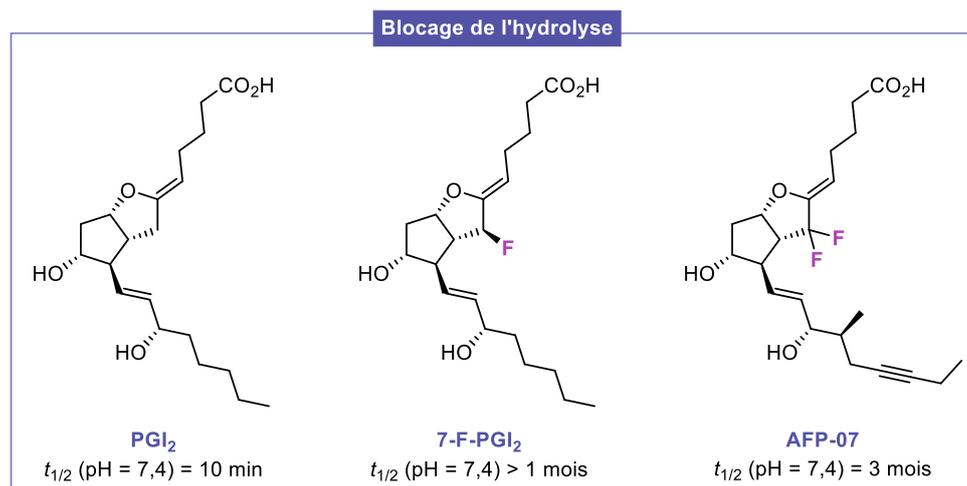


Figure 11. Prostaglandine PGI<sub>2</sub> et ses analogues fluorés.<sup>[42]</sup>

## 7. Le fluor en chimie médicinale et la chiralité

Depuis plusieurs décennies, la chiralité est progressivement devenue un facteur crucial dans la conception des médicaments. Ces derniers peuvent être commercialisés sous forme racémique ou énantiopure. Néanmoins, chacun des énantiomères d'un composé peut présenter des propriétés et des effets différents. Un exemple très connu est la thalidomide, médicament autrefois prescrit aux femmes enceintes. L'énantiomère *R* avait des propriétés sédatives et anti-nauséuses tandis que l'autre énantiomère était à l'origine de malformations chez le fœtus.<sup>[64]</sup> Il aurait alors été envisageable d'administrer uniquement l'énantiomère *R* mais celui-ci est capable de racémiser rapidement en conditions physiologiques en raison de la présence du proton acide porté par le carbone stéréogène situé à proximité d'une fonction carbonyle.<sup>[65]</sup> Par la suite, cette racémisation a pu être contrée en remplaçant le proton par un atome de fluor (Schéma 8). En conséquence, l'analogue fluoré de la thalidomide sous forme racémique a été remis sur le marché et est utilisé pour le traitement du myélome multiple.<sup>[66,67]</sup>

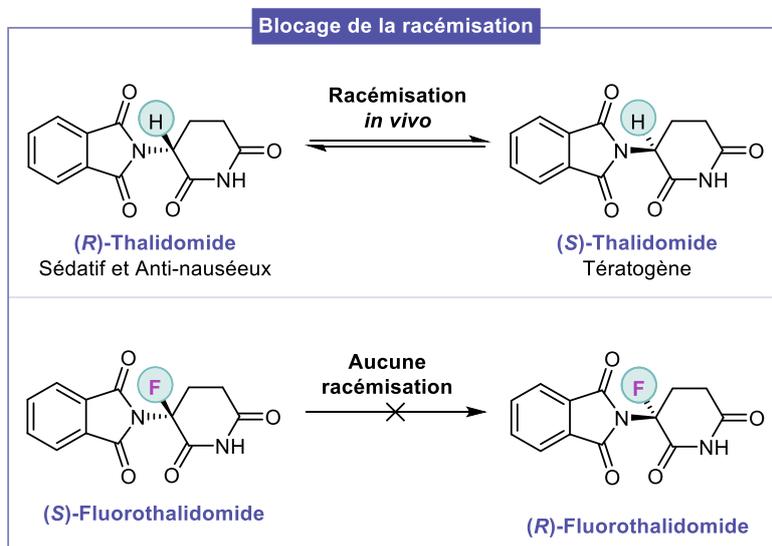


Schéma 8. Blocage de la racémisation de la thalidomide par fluoration.<sup>[65]</sup>

Actuellement, plus de 50% des produits pharmaceutiques sont chiraux. Parmi ceux-ci, 62 composés contiennent un substituant fluoré situé sur un centre stéréogène, ce qui représente un pourcentage assez faible de 18%.<sup>[40]</sup> La grande majorité de ces molécules contiennent un atome de fluor ou un groupement trifluorométhyle (Figure 12). Ces données suggèrent que les méthodes existantes pour la synthèse de médicaments fluorés chiraux sont insuffisantes d'autant plus concernant l'introduction d'autres motifs fluorés tels que le  $-\text{CHF}_2$  ou le  $-\text{OCF}_3$ .<sup>[40]</sup>

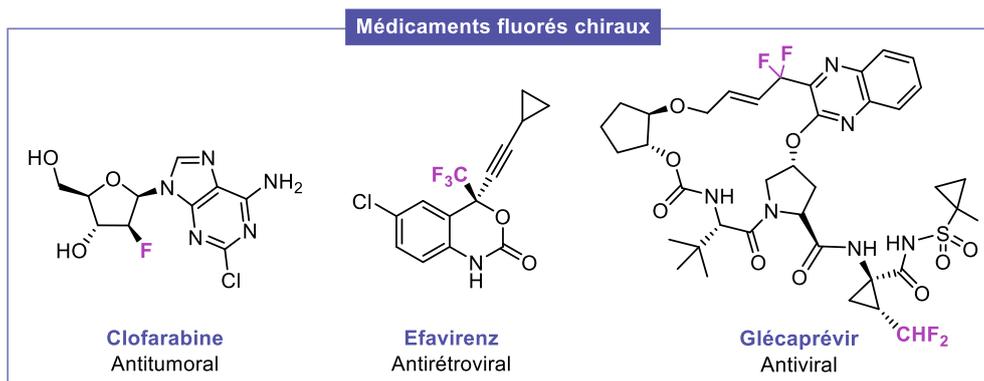


Figure 12. Exemples sélectionnés de médicaments fluorés chiraux.<sup>[40]</sup>

De façon similaire, à ce jour, 30% des pesticides sont chiraux dont seulement 1,4% de dérivés fluorés.<sup>[41]</sup> La dose nécessaire d'un pesticide est bien plus importante que celle d'un médicament et par conséquent les produits agrochimiques sont souvent commercialisés sous forme racémique.<sup>[46]</sup> Un exemple récent est le fluralaner ou Bravecto®, un insecticide et acaricide. Il comporte un carbone stéréogène directement lié à un groupement trifluorométhyle. Bien que l'énantiomère *S* soit plus puissant que l'énantiomère *R*, le fluralaner a été mis sur le marché sous forme racémique en raison des coûts de production.<sup>[68,41]</sup> 14 produits phytosanitaires fluorés chiraux ont été identifiés dont 6 analogues du fluralaner et ils contiennent majoritairement un simple atome de fluor ou le motif trifluorométhyle (Figure 13). À nouveau, ces chiffres laissent penser que les stratégies de synthèse de pesticides fluorés chiraux sont limitées. Un intérêt croissant devrait donc être porté sur ce sujet à l'avenir.<sup>[41]</sup>

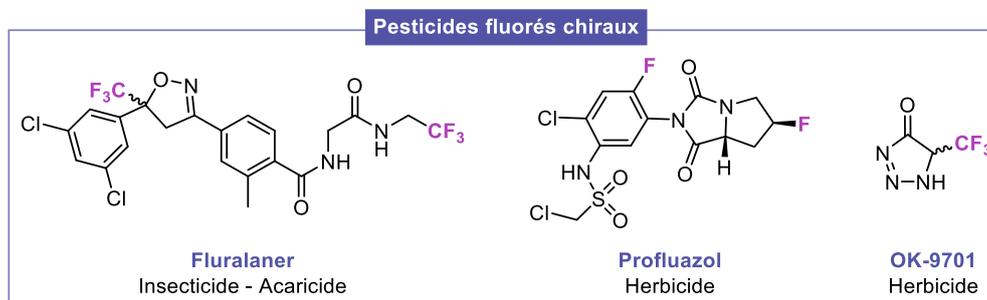


Figure 13. Exemples sélectionnés de pesticides fluorés chiraux.<sup>[41]</sup>

## II. Le groupement –CHF<sub>2</sub>

Parmi les entités fluorées, le groupement –CHF<sub>2</sub> a suscité un intérêt croissant notamment dans les domaines pharmaceutique et agrochimique.<sup>[40,41,43,47,49,52,54,57]</sup> Outre les avantages associés à l'introduction de groupements fluorés tels que la modulation du pK<sub>a</sub> ou l'amélioration de la stabilité métabolique, le motif difluorométhyle présente des propriétés additionnelles. Celles-ci seront détaillées dans cette section.

### 1. Impact sur la lipophilie

L'introduction d'un substituant –CHF<sub>2</sub> permet de moduler la lipophilie d'une molécule. Le log P d'un composé difluorométhylé est en général inférieur à celui de l'analogue trifluorométhylé correspondant. Cet effet a notamment été illustré par Müller et Carreira pour une série de dérivés aliphatiques (Figure 14).<sup>[69]</sup> Le fragment difluorométhyle constitue donc une excellente alternative au groupement trifluorométhyle tout en étant moins encombré stériquement. En effet, la taille de l'unité –CHF<sub>2</sub> (valeur de A = 1,85 kcal/mol)<sup>[70]</sup> est moins importante que celle de l'entité –CF<sub>3</sub> et seulement légèrement plus volumineuse qu'un substituant –CH<sub>3</sub>. Il serait alors possible d'améliorer la biodisponibilité d'un principe actif sans entraîner des changements de taille importants.

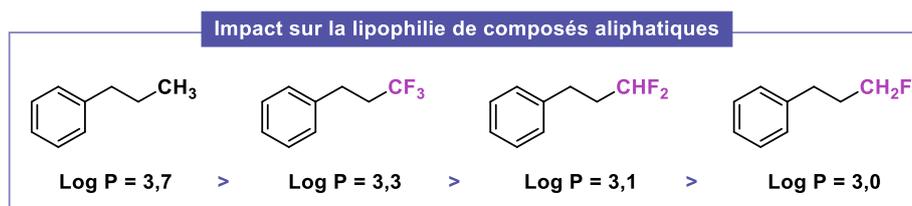


Figure 14. Modulation de la lipophilie en fonction du nombre d'atomes de fluor.<sup>[69]</sup>

Une autre étude intéressante concernant les sulfoxydes et les sulfones difluorométhylés a été rapportée par Zafrani et ses collaborateurs. Lorsque le méthyle en position  $\alpha$  des fragments sulfinyle ou sulfonyle est remplacé par un groupement difluorométhyle, une augmentation de la lipophilie a été observée. En effet, la ou les liaisons S-O ainsi que les deux liaisons C-F vont préférentiellement adopter une conformation antipériplanaire, provoquant alors une diminution du moment dipolaire total (Figure 15).<sup>[71]</sup>

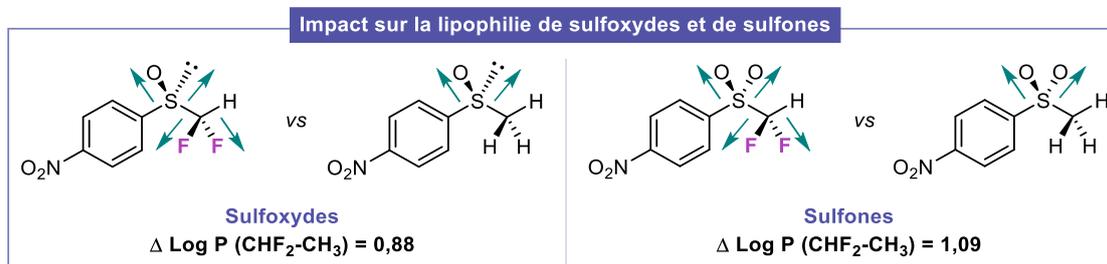


Figure 15. Impact du groupement –CHF<sub>2</sub> sur la lipophilie de sulfoxydes et de sulfones.<sup>[71]</sup>

## 2. Donneur de liaisons hydrogène

Étant donné l'électronégativité très élevée de l'atome de fluor, le groupement  $-CHF_2$  possède une liaison C-H légèrement acide lui permettant d'agir comme donneur de liaisons hydrogène. Ce phénomène a été démontré par plusieurs chercheurs grâce à des analyses RMN, IR, radio-cristallographiques et des études théoriques.<sup>[71-79]</sup> Ces liaisons hydrogène peuvent être intramoléculaires et ainsi permettre de stabiliser une conformation qui ne serait pas possible dans le cas des analogues trifluorométhylés ou non-fluorés. Elles peuvent également être intermoléculaires et par conséquent améliorer l'affinité entre une molécule bioactive et sa cible biologique.

L'un des premiers exemples impliquant une liaison hydrogène a été décrit par Erikson et McLoughlin. Grâce à des études expérimentales et théoriques, ils ont démontré la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'hydrogène du motif  $-CHF_2$  et l'oxygène de la fonction amide au sein d'un fongicide. Cette stabilisation a entraîné une augmentation de l'activité biologique de ce fongicide par rapport au composé trifluorométhylé, incapable d'effectuer une interaction similaire. De plus, au sein de cette structure, une répulsion électronique entre les doublets des atomes de fluor du groupement  $-CF_3$  et l'oxygène du carbonyle peut être envisagée, provoquant une légère rotation de ce carbonyle hors du plan du cycle pyrazole (Figure 16).<sup>[72]</sup>

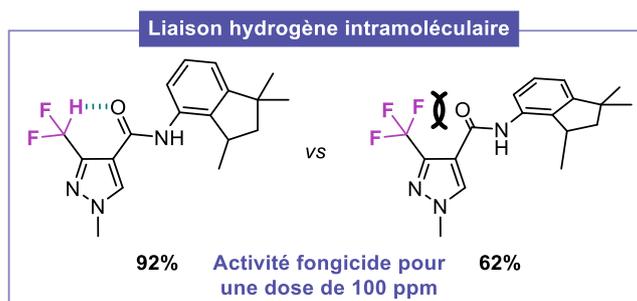


Figure 16. Liaison hydrogène intramoléculaire entre un groupement  $-CHF_2$  et une fonction carbonyle.<sup>[72]</sup>

Un exemple de liaison hydrogène intermoléculaire a été mis en évidence par Carlier *et al.* Ils ont exploré l'utilisation de diverses cétones  $\alpha$ -fluorées en tant qu'inhibiteur de l'acétylcholinestérase issu du moustique *Anopheles gambia*, vecteur du paludisme. Le dérivé difluorométhylé s'est révélé être l'inhibiteur le plus puissant par rapport aux analogues mono- et trifluorométhylés. Ce résultat a été rationalisé par la présence d'une liaison hydrogène entre l'unité  $-CHF_2$  portée par la cétone et le groupement  $-OH$  de la sérine 119 dans le site actif de l'enzyme. Cette interaction permet alors d'augmenter l'affinité entre le composé et sa cible (Figure 17).<sup>[74]</sup>

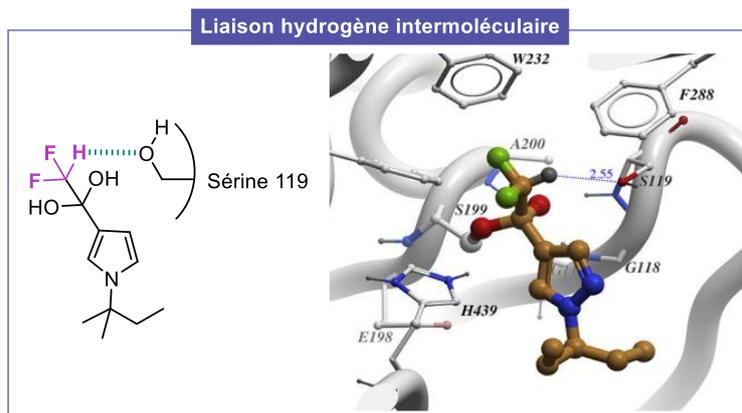


Figure 17. Liaison hydrogène intermoléculaire entre le groupement  $-\text{CHF}_2$  et la fonction alcool.<sup>[74]</sup>

### 3. Bioisostérie

En chimie médicinale, les bioisostères sont des molécules présentant des propriétés physico-chimiques semblables et possédant une activité biologique similaire.<sup>[80]</sup> Le motif  $-\text{CHF}_2$  est souvent considéré comme un bioisostère de groupements hydroxyle ou thiol principalement en raison de sa capacité à effectuer des liaisons hydrogène (Figure 18).<sup>[45,71,76,81]</sup>

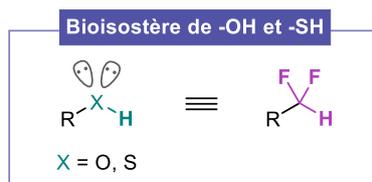


Figure 18. Le groupement  $-\text{CHF}_2$  en tant que bioisostère de substituants  $-\text{OH}$  et  $-\text{SH}$ .

Au cours d'une étude sur différents inhibiteurs de la protéase NS3 du virus de l'hépatite C, cette bioisostérie a été mise en évidence. La fonction thiol issue du fragment cystéine a été remplacée par un groupement difluorométhyle. Cette substitution a permis d'améliorer l'activité biologique de l'inhibiteur (Figure 19). Une analyse cristallographique par diffraction des rayons X a également démontré que le groupement  $-\text{CHF}_2$  était impliqué dans une liaison hydrogène avec le carbonyle de la lysine 136 présente dans le site actif de l'enzyme.<sup>[82,83]</sup>

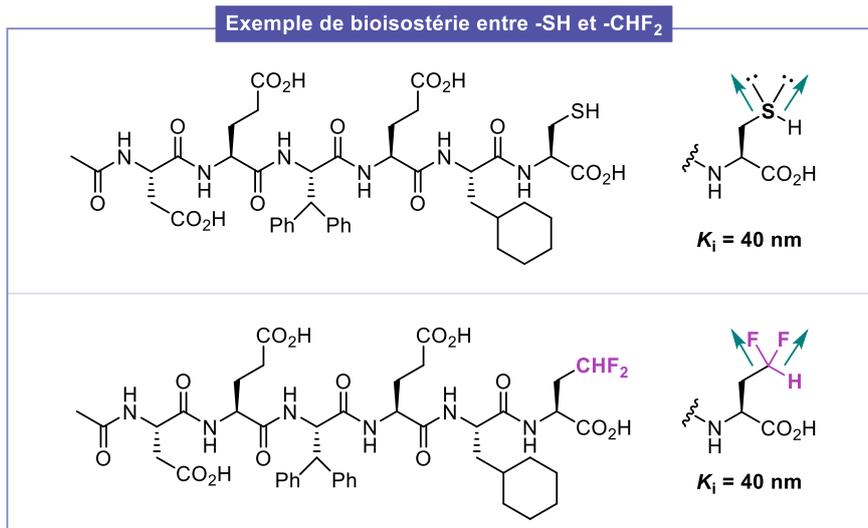


Figure 19. Exemple de bioisostérie entre les groupements -SH et -CHF<sub>2</sub>.<sup>[82,83]</sup>

Plus généralement le groupement -CF<sub>2</sub>- est fréquemment reconnu comme étant un bioisostère de carbonyle ou de l'atome d'oxygène puisque la liaison C-F est supposée mimer l'un des doublets non-liant de l'atome d'oxygène (Figure 20).<sup>[45,81,84,85]</sup>

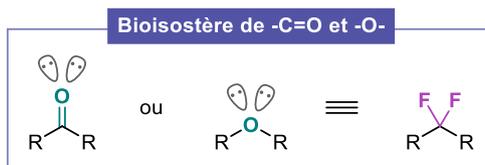


Figure 20. Le groupement -CF<sub>2</sub>R en tant que bioisostère de carbonyle et de pont oxo.

Le groupe de Katsumura a par exemple rapporté la synthèse d'un analogue difluorométhylé de la sphingomyéline, un phospholipide, permettant d'inhiber la sphingomyélinase bien plus efficacement que le dérivé non-fluoré. L'unité -CF<sub>2</sub>- est capable de mimer l'oxygène du phosphonate.<sup>[86]</sup>

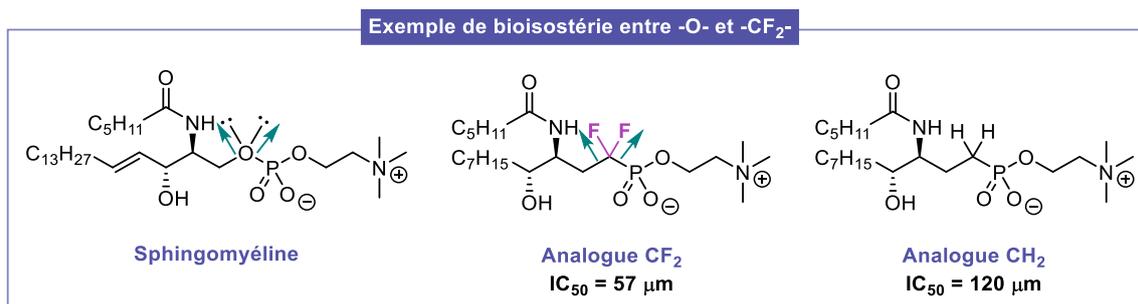


Figure 21. Exemple de bioisostérie entre le groupement -CF<sub>2</sub>- et un pont oxo.<sup>[86]</sup>

### III. Description du projet de thèse

Grâce aux propriétés remarquables qu'il possède, le groupement difluorométhyle est un motif de choix pour la synthèse de composés potentiellement valorisables en chimie médicinale. Il a donc suscité un intérêt croissant au cours des dernières décennies. Les méthodes permettant son introduction non-stéréosélective sont nombreuses et variées.<sup>[87-92]</sup> En revanche, son introduction stéréosélective est encore peu développée par rapport à la mono- et la trifluorométhylation.<sup>[93-95]</sup>

Par conséquent, ce projet de thèse consiste à élaborer de nouvelles stratégies de synthèse asymétrique pour l'obtention de composés difluorométhyléniques énantiopurs. Les voies d'approche envisagées reposent toutes sur la déprotonation directe du fragment  $-CHF_2$ . À ce jour, la génération de carbanions  $\alpha$ -fluorés n'a été que très peu exploitée en raison de l'instabilité de cet intermédiaire comme nous l'avons évoqué précédemment.<sup>[20]</sup> C'est donc un second défi que nous souhaitons relever.

Initialement, nous avons pensé utiliser un sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé énantiopur en tant qu'équivalent chiral d'un anion  $HF_2C^-$  en présence d'électrophiles pour obtenir divers composés  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantioenrichis. Dans ce contexte, notre groupe a précédemment développé une méthode pour accéder à ces sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés hautement énantioenrichis. Au vu de nos objectifs, nous avons jugé important d'étudier leur stabilité optique ainsi que leur acidité afin de mieux comprendre leur réactivité. Ces travaux seront exposés dans le second chapitre de ce manuscrit (Schéma 9, A).

Au sein du troisième chapitre, nous nous intéresserons à la synthèse d'alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs. Ces produits nous ont semblé être des premières cibles de choix puisqu'ils pourraient aisément être fonctionnalisés. De plus, dans la littérature, les méthodes de synthèse pour obtenir ce type de dérivés ne sont pas générales et les stéréosélectivités sont variables. Dans ce cadre, nous avons alors imaginé deux nouvelles stratégies. La première s'appuie sur l'utilisation d'un sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé comme auxiliaire chiral. Celui-ci permettrait d'obtenir des  $\beta$ -hydroxysulfoxydes diastéroenrichis qui après retrait du fragment sulfinyle, nous conduiraient aux alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés désirés. La déprotonation et la condensation du sulfoxyde sur des dérivés carbonyles ont déjà été explorées en détail au sein du groupe. Ces travaux ont été le point de départ de notre étude. La seconde stratégie implique une difluorométhylation catalytique d'aldéhydes en présence d'une  $\alpha,\alpha$ -difluorocétone, d'un hydrosilane et d'une base en quantité catalytique. Afin de mettre au point la version stéréosélective de cette méthode, nous avons envisagé utiliser soit un auxiliaire sur le réactif porteur de  $-CHF_2$ , soit une base chirale non-racémique (Schéma 9, B).

Le dernier chapitre portera sur la synthèse d' $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétone. Bien que plusieurs groupes se soient déjà intéressés à ce type de structures, elles n'ont jamais été obtenues par déprotonation directe d'une  $\alpha,\alpha$ -difluorocétone suivie du piégeage par un carbonyle. Dans un premier temps, nous nous pencherons sur l'accès aux aldols  $\alpha,\alpha$ -difluorés racémiques *via* la déprotonation d' $\alpha,\alpha$ -difluorocétone à l'aide d'une base en quantité catalytique. Par la suite, les essais préliminaires pour obtenir ces mêmes composés sous forme énantiopure seront explicités (Schéma 9, C).

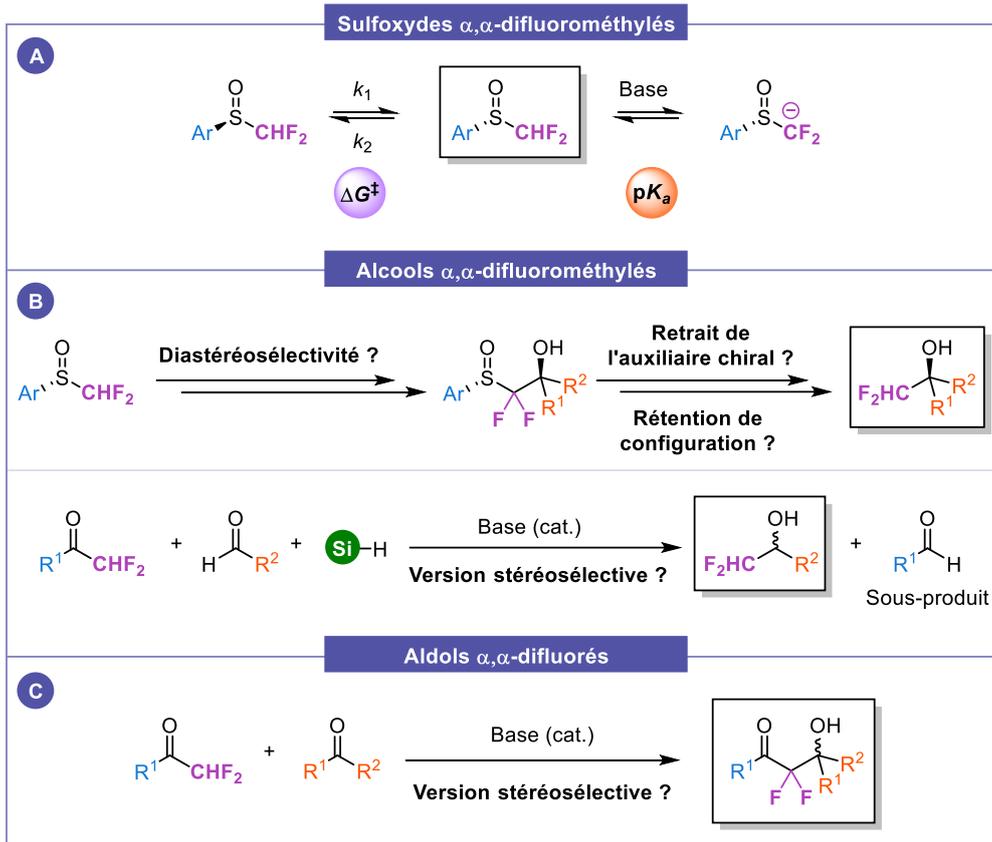


Schéma 9. Objectifs du projet de thèse.



Chapitre II – Synthèse de sulfoxydes  
 $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs et  
étude de leurs propriétés physico-  
chimiques



## TABLE DES MATIÈRES

<b>Chapitre II – Synthèse de sulfoxydes <math>\alpha,\alpha</math>-difluorométhylés énantiopurs et étude de leurs propriétés physico-chimiques</b> .....	<b>49</b>
<b>I. Propriétés et synthèse de sulfoxydes énantiopurs</b> .....	<b>52</b>
1. Introduction.....	52
2. Généralités sur les sulfoxydes .....	53
3. Synthèse de sulfoxydes énantiopurs.....	53
a. Oxydation énantiosélective de thioéthers .....	54
b. Utilisation d'un auxiliaire chiral.....	55
c. Utilisation d'outils biologiques .....	57
<b>II. Synthèse de sulfoxydes <math>\alpha,\alpha</math>-difluorométhylés énantiopurs – État de l'art</b> .....	<b>57</b>
1. Travaux de Bravo.....	57
2. Travaux de Yagupolskii .....	58
<b>III. Travaux précédents du laboratoire sur la synthèse de sulfoxydes <math>\alpha,\alpha</math>-difluorométhylés</b> .....	<b>60</b>
1. Voie non-stéréosélective.....	60
2. Voie stéréosélective .....	61
<b>IV. Description du projet</b> .....	<b>64</b>
<b>V. Étude de la stabilité configurationnelle des sulfoxydes di- et trifluorométhylés</b> .....	<b>65</b>
1. Définitions : Racémisation et énantiomérisation.....	65
2. Stabilité configurationnelle des sulfoxydes non-fluorés – État de l'art .....	65
3. Stabilité onfigurationnelle des sulfoxydes fluorés – État de l'art.....	67
4. Synthèse des aryl sulfoxydes di- et trifluorométhylés racémiques.....	67
5. Détermination des barrières d'interconversion d'aryl sulfoxydes $\alpha$ -fluoroalkylés.....	68
a. Équations .....	68
b. Résultats .....	70
<b>VI. Étude de l'acidité d'aryl sulfoxydes <math>\alpha,\alpha</math>-difluorométhylés</b> .....	<b>74</b>
1. Acidité des sulfoxydes non-fluorés – État de l'art.....	74
2. Acidité de quelques composés fluoroalkylés – État de l'art.....	74
3. Détermination des valeurs de $pK_a$ des sulfoxydes $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés .....	75
a. Description de la méthode employée .....	75
b. Essais préliminaires et choix des indicateurs colorés.....	76
c. Détermination des coefficients d'extinction molaire des indicateurs colorés .....	79
d. Détermination des valeurs de $pK_a$ des sulfoxydes $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés .....	82
e. Résultats .....	85
<b>VII. Conclusion</b> .....	<b>86</b>

# I. Propriétés et synthèse de sulfoxydes énantiopurs

## 1. Introduction

À ce jour, de nombreuses molécules bioactives possèdent des centres stéréogènes et ce dans divers domaines tels que l'industrie pharmaceutique<sup>[96]</sup> ou encore l'agrochimie.<sup>[46]</sup> À titre illustratif, plus de 50% des médicaments vendus sur le marché sont des composés chiraux.<sup>[96]</sup> Ces molécules bioactives peuvent être commercialisées sous formes racémique ou énantiopure. Cependant, chacun des énantiomères d'un composé peut présenter des propriétés et des effets différents comme illustré dans le chapitre précédent. Par conséquent, la conception d'approches efficaces permettant la synthèse de produits hautement optiquement actifs est un enjeu crucial.

Depuis plusieurs décennies, les sulfoxydes énantiopurs sont considérés comme des auxiliaires chiraux de choix et sont très utilisés en synthèse asymétrique afin d'obtenir des composés possédant une excellente pureté optique.<sup>[97-103]</sup> Ces motifs sont également impliqués dans la structure de nombreux médicaments. Parmi ceux-ci, l'ésoméprazole, permettant de bloquer la production d'acide chlorhydrique dans l'estomac<sup>[104]</sup> ou le modafinil, utilisé pour traiter les troubles du sommeil (Figure 22).<sup>[105]</sup>

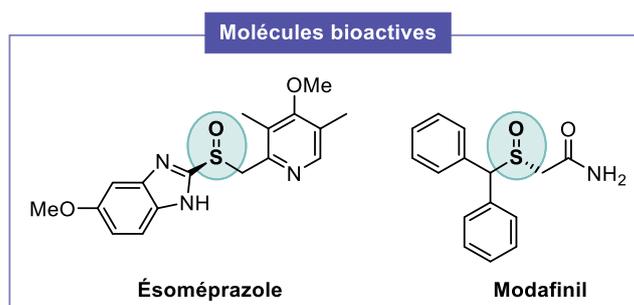


Figure 22. Molécules bioactives énantiopures contenant le motif sulfinyle.

Plus récemment, les sulfoxydes sont apparus comme une classe polyvalente de ligands chiraux pour les réactions métallo-catalysées. En effet, ils apportent des avantages supplémentaires par rapport aux ligands traditionnels tels que leur capacité à pouvoir se coordiner par le soufre ou l'oxygène suivant le métal utilisé ou encore la proximité de l'information chirale avec le centre métallique.<sup>[106,107]</sup> Par exemple, en 1994, Williams a décrit un ligand oxazoline-sulfoxyde.<sup>[108]</sup> Il existe aussi des ligands de type aminophosphine-sulfoxyde comme celui rapporté par Hiroi en 2004 (Figure 23).<sup>[109]</sup>

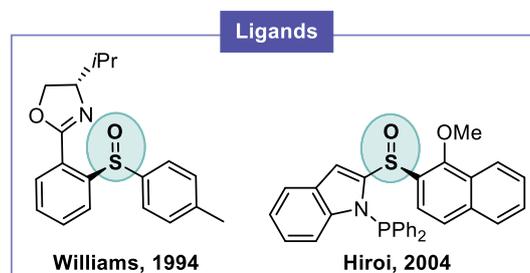


Figure 23. Ligands énantiopurs contenant le motif sulfinyle.

Dans cette section, quelques généralités sur les sulfoxydes seront évoquées ainsi que les méthodes principales pour accéder à ce type de composés énantiopurs.

## 2. Généralités sur les sulfoxydes

Les sulfoxydes, de formule  $R^1-S(O)-R^2$  et de géométrie pyramidale à base triangulaire, peuvent être représentés de deux manières différentes (Figure 24). Bien que la première représentation soit la plus employée, elle n'est pas la plus représentative de ce type de composés. En effet, la liaison entre l'atome de soufre et l'atome d'oxygène n'est en réalité pas une double liaison. Les électrons  $\pi$  sont délocalisés vers l'oxygène rendant la liaison S-O fortement polarisée.<sup>[110-112]</sup> Par souci de simplicité, les sulfoxydes seront schématisés suivant la première représentation.

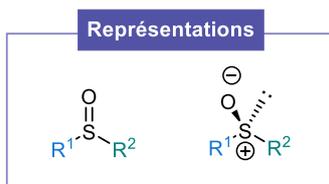


Figure 24. Représentations des sulfoxydes.

Il est à noter que lorsque les substituants  $R^1$  et  $R^2$  sont différents, le sulfoxyde est alors chiral. Ces composés sont très stables optiquement jusqu'à des températures avoisinant les 200 °C,<sup>[113,114]</sup> ce qui explique leur utilisation principale en synthèse asymétrique. Il existe cependant quelques exceptions telles que les sulfoxydes allyliques et benzyliques pouvant subir une énantiomérisation à des températures bien plus basses. La stabilité configurationnelle des sulfoxydes sera davantage détaillée dans une prochaine section.

Ces espèces sont également d'excellents inducteurs de chiralité. Cette efficacité est due notamment aux différences électroniques et stériques entre les substituants portés par le soufre, à savoir l'atome d'oxygène, le doublet non-liant et les deux entités carbonées. Les faces diastéréotopes d'un substrat possédant un centre réactionnel prochiral proche du sulfoxyde seront donc bien différenciées.<sup>[115,116]</sup>

De plus, de nombreuses méthodes efficaces permettant d'accéder aux deux énantiomères du sulfoxyde sont décrites.<sup>[97-103]</sup> Lorsqu'ils sont utilisés en tant qu'auxiliaires chiraux, ils permettent des réactions hautement diastéréosélectives et sont facilement clivables ou transformables.<sup>[117-120]</sup>

Pour finir, la déprotonation en position  $\alpha$  du sulfoxyde conduit à un carbanion stabilisé en raison de l'effet électroattracteur de ce groupement. Il est alors aisé de le fonctionnaliser en présence de divers électrophiles.<sup>[121]</sup>

## 3. Synthèse de sulfoxydes énantiopurs

Il existe principalement deux voies chimiques pour accéder aux sulfoxydes énantiopurs.<sup>[103,120,122]</sup> La stratégie la plus directe repose sur l'oxydation énantiosélective d'un thioéther prochiral. La seconde consiste à employer un inducteur de chiralité. D'autre part, des méthodes enzymatiques ont également été rapportées pour obtenir les sulfoxydes optiquement actifs.<sup>[103,120,122]</sup> Dans ce manuscrit, seuls quelques exemples seront explicités.

### a. Oxydation énantiosélective de thioéthers

En 1984, les équipes de Kagan et Modena ont simultanément décrit l'oxydation énantiosélective de thioéthers, toutes deux inspirées des précédents travaux de Sharpless sur les réactions d'époxydation asymétrique d'alcools allyliques.<sup>[123,124]</sup>

Modena a employé un système composé d'isopropoxyde de titane (IV), de (*R,R*)-tartrate de diéthyle et d'hydroperoxyde de *t*-butyle (TBHP) en proportions respectives de 1 : 4 : 2. Cette stratégie a permis d'obtenir quelques sulfoxydes avec des excès énantiomériques allant de 14 à 88% (Schéma 10).<sup>[124]</sup>

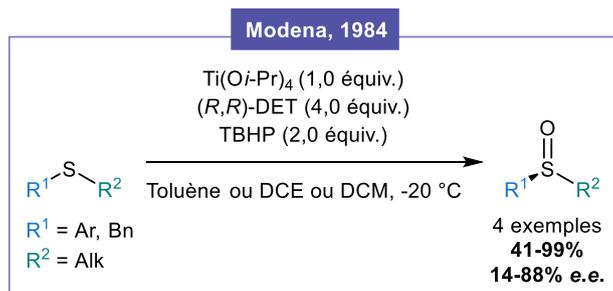


Schéma 10. Travaux de Modena pour accéder aux sulfoxydes énantio purs.

Kagan a décrit une combinaison similaire tout en réduisant à deux le nombre d'équivalents de (*R,R*)-DET et en ajoutant une quantité stœchiométrique d'eau afin de former un complexe plus homogène. En revanche, en présence d'un excès d'eau le complexe de titane peut être hydrolysé et conduire à la formation de dioxyde de titane. Les sulfoxydes ont pu être obtenus avec des rendements allant de 40 à 93% et des excès énantiomériques compris entre 7 et 91% suivant les substituants portés par le soufre. Une meilleure sélectivité a notamment été observée pour les alkyl aryl sulfoxydes comme le méthyl *p*-tolyl sulfoxyde obtenu avec 91% d'excès énantiomérique (Schéma 11).<sup>[123]</sup>

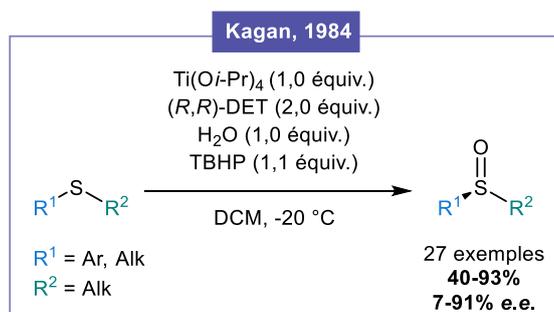


Schéma 11. Travaux de Kagan pour accéder aux sulfoxydes énantio purs.

Quelques années plus tard, le groupe de Scettri a élaboré une version ne nécessitant qu'une quantité catalytique du complexe composé d'isopropoxyde de titane (IV) et de (*R,R*)-DET en proportions 1 : 4 en présence d'autres agents oxydants tels que l'hydroperoxyde de cumène ou des dérivés d'hydroperoxyde de fureyle.<sup>[125]</sup>

Il existe d'autres méthodes d'oxydation énantiosélective de sulfures prochiraux ne nécessitant pas de métaux. Par exemple, l'équipe de Davis a exploré l'utilisation de *N*-sulfamoyl- ou *N*-sulfonyloxaziridines en tant qu'agents oxydants conduisant à des excès énantiomériques allant jusqu'à 96% (Figure 25). La sélectivité est très dépendante du substrat et de meilleurs excès ont été obtenus pour les thioéthers stériquement encombrés.<sup>[126,127]</sup>

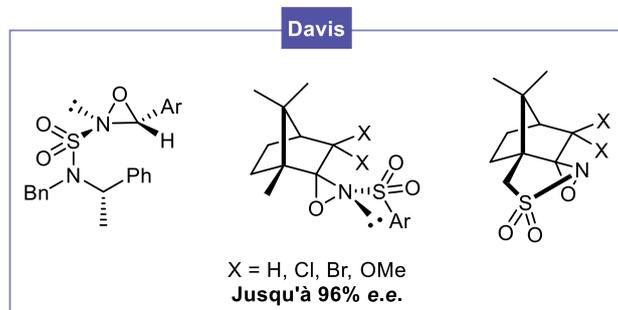


Figure 25. Oxaziridines de Davis pour l'oxydation énantiosélective de thioéthers.

#### b. Utilisation d'un auxiliaire chiral

La seconde approche pour la synthèse de sulfoxydes énantio-purs repose sur l'utilisation d'un auxiliaire chiral. Les précurseurs les plus utilisés sont les sulfinates chiraux non-racémiques. Après préparation du sulfinatate diastéréo- et énantio-pur, celui-ci peut subir une substitution nucléophile énantiospécifique en présence d'un réactif organométallique avec une complète inversion de la configuration absolue de l'atome de soufre.

Dans ce contexte, en 1962, Andersen fut le premier à décrire la synthèse et l'utilisation du (*S<sub>S</sub>*)-*p*-toluènesulfinatate de (-)-menthyle. En employant le (-)-menthol et un chlorure de sulfinyle (généralisé *in situ* à partir du sulfinatate correspondant et de chlorure de thionyle), le produit ciblé a été obtenu sous forme d'un mélange diastéréoisomérique. Le diastéréoisomère majoritaire, de configuration (*S<sub>S</sub>*) sur le soufre, étant solide et le minoritaire (*R<sub>S</sub>*) étant liquide, il a alors été possible de les séparer en isolant le composé (*S<sub>S</sub>*) par cristallisation sélective. Ce dernier a ensuite pu subir une substitution nucléophile en présence d'un réactif de Grignard avec libération du menthol (Schéma 12).<sup>[128,129]</sup>

L'équipe de Solladié a réussi à optimiser cette procédure en montrant qu'il était possible d'épimériser *in situ* le composé (*R<sub>S</sub>*) par ajout d'acide chlorhydrique dans l'acétone. Le diastéréoisomère (*S<sub>S</sub>*) étant solide, il peut cristalliser au fur et à mesure dans la solution. Ainsi grâce à des séquences d'épimérisation/cristallisation successives, le (*S<sub>S</sub>*)-*p*-toluènesulfinatate de (-)-menthyle a été isolé avec 90% de rendement (Schéma 12).<sup>[130]</sup>

Cette méthode est très efficace pour la synthèse de diaryl ou alkyl aryl sulfoxydes optiquement actifs. En revanche, elle ne permet pas de conduire aux dialkyl sulfoxydes puisque, dans ce cas, les alkyl sulfinates de menthyle correspondants sont très souvent des huiles et ne peuvent pas être obtenus sous forme diastéréopure.<sup>[122]</sup>

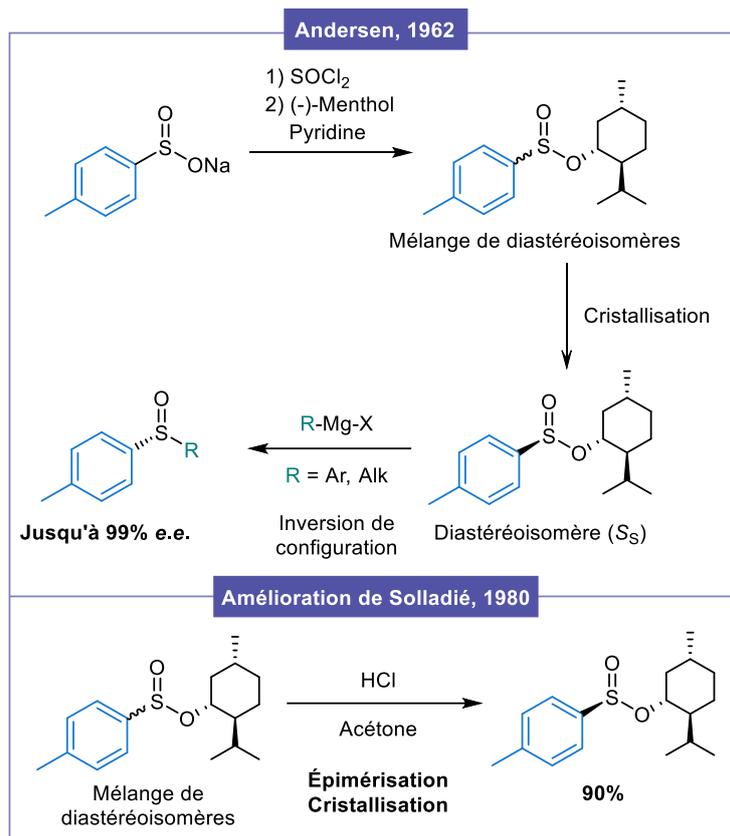


Schéma 12. Méthode d'Andersen pour l'obtention de sulfoxydes énantiopurs et amélioration décrite par Solladié.

Par la suite, d'autres réactifs de sulfonylation énantiosélective ont été développés dont les *N*-sulfonyloxazolidinones diastéréopures décrites par Evans. De la même manière, ces dérivés peuvent réagir avec divers nucléophiles comme des réactifs de Grignard ou des organozinciques, toujours avec inversion de configuration relative du centre stéréogène soufré et une excellente sélectivité. Evans a également démontré que cette classe de dérivés sulfonylés chiraux était au moins cent fois plus réactive que les sulfonates de menthyle vis-à-vis d'un organomagnésien (Figure 26).<sup>[131]</sup>

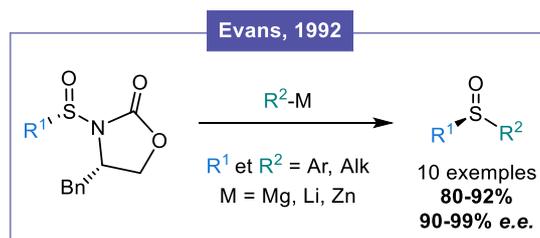


Figure 26. Utilisation d'une *N*-sulfonyloxazolidinone décrite par Evans pour l'accès aux sulfoxydes énantiopurs.

### c. Utilisation d'outils biologiques

Les méthodes enzymatiques sont souvent considérées à part et elles concernent principalement les oxydations énantiosélectives. Cependant, il existe aussi des réductions énantiosélectives et des dédoublement enzymatiques.<sup>[103,120,122]</sup> Les sulfoxydes énantio-purs peuvent par exemple être obtenus par oxydation énantiosélective en présence d'enzymes tels que les monooxygénases de Baeyer-Villiger. La 4-hydroxyacétophénone monooxygénase (HAPMO) s'est révélée être particulièrement efficace pour cette transformation. Elle a permis d'obtenir des excès énantiomériques allant jusqu'à 99% (Schéma 13).<sup>[132]</sup> Par la suite, De Gonzalo a davantage exploité cette stratégie en l'appliquant à divers aryl alkyl et benzyl alkyl sulfoxydes. Des puretés optiques élevées ont été constatées dans la plupart des cas (44-99% e.e.).<sup>[133]</sup>

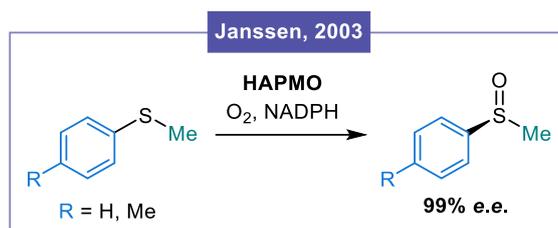


Schéma 13. Oxydation énantiosélective enzymatique développée par Janssen.

## II. Synthèse de sulfoxydes $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantio-purs – État de l'art

Pendant de nombreuses années, la synthèse asymétrique des sulfoxydes énantio-purs a été largement explorée. Concernant les sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés optiquement actifs, les voies d'approche sont plus limitées.

### 1. Travaux de Bravo

En 1997, le groupe de Bravo a été le premier à obtenir le *p*-tolyl sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé énantio-pur en tant que sous-produit de réaction. Initialement, l'objectif de leur étude était de mettre au point une stratégie de synthèse pour obtenir des  $\beta$ -céto-sulfoxydes  $\alpha$ -monofluorés énantio-purs. Pour ce faire, un  $\beta$ -céto-sulfoxyde énantio-enrichi a été déprotoné puis mis en présence d'un équivalent de Selectfluor<sup>®</sup>. Néanmoins, dans ces conditions, le produit mono-fluoré a été isolé avec seulement 23% de rendement. De plus, ils ont constaté la formation du  $\beta$ -céto-sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluoré et du sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé énantio-pur (Schéma 14, A). Selon eux, ce dernier sous-produit proviendrait d'une désacylation du  $\beta$ -céto-sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluoré lors du traitement en milieu acide et/ou de la purification sur colonne de silice. Cette hypothèse a été prouvée en faisant réagir le  $\beta$ -céto-sulfoxyde  $\alpha$ -mono-fluoré avec le Selectfluor<sup>®</sup> (Schéma 14, B).<sup>[134]</sup> Cependant dans les conditions décrites par Bravo, notre laboratoire n'a jamais observé la formation du sulfoxyde.

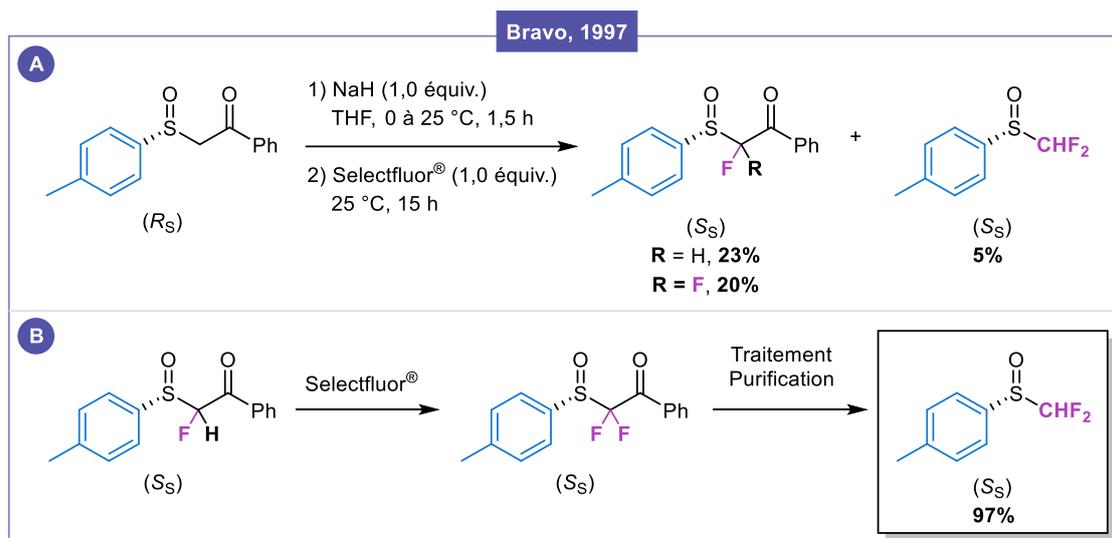


Schéma 14. Première obtention d'un sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé énantiopur décrite par Bravo.

## 2. Travaux de Yagupolskii

Quelques années plus tard, l'équipe de Yagupolskii s'est aussi intéressée à la synthèse des sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs. Leur méthode implique un dédoublement d'énantiomères à partir des acides carboxyliques correspondants. Ces acides ont été obtenus après saponification des  $\beta$ -céto-esters. Le dédoublement d'énantiomères a été effectué en présence de (*R*)-1-phényléthylamine. Par la suite, l'acide carboxylique (*R<sub>S</sub>*) a été traité avec des sels de mercure ainsi que du diiode pour conduire au sulfoxyde iododifluoré correspondant. Pour finir, ce dernier a été mis en présence de zinc afin d'accéder au *p*-chlorophényl  $\alpha,\alpha$ -difluorométhyl sulfoxyde avec un excès énantiomérique de 98% (Schéma 15).<sup>[135,136]</sup>

Même si cette stratégie permet d'obtenir des sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés avec une excellente pureté optique, elle n'est pas facile à mettre en place. En effet, les étapes sont nombreuses et certains réactifs sont très toxiques et difficiles à manipuler. Au sein de notre laboratoire, il n'a pas été possible de reproduire cette méthode et plusieurs difficultés ont été rencontrées. Premièrement, l'acide carboxylique racémique n'était soluble dans aucun solvant organique et les diastéréoisomères formés lors du dédoublement n'ont pas pu être séparés. De plus, même après plusieurs purifications sur colonne de silice, le sulfoxyde iododifluoré n'a pas pu être isolé sans traces de sels de mercure.

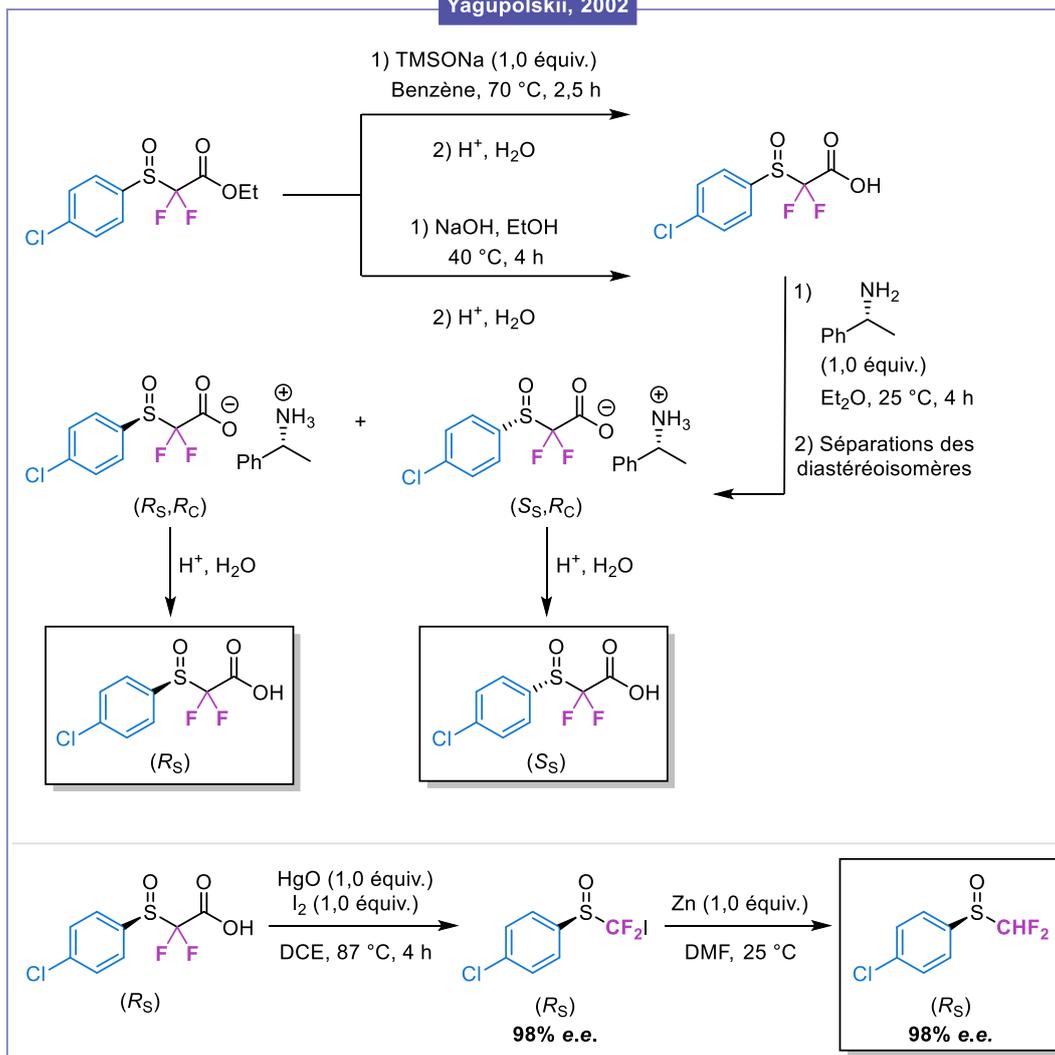


Schéma 15. Dédoulement d'énantiomères décrit par Yagupolskii pour la synthèse d'un sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé énantiopur.

Les désavantages ainsi que les difficultés de reproductibilité des travaux de Bravo et Yagupolskii ont conduit notre groupe à développer une nouvelle stratégie plus simple et efficace pour accéder aux composés désirés énantiopurs.

### III. Travaux précédents du laboratoire sur la synthèse de sulfoxydes $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés

#### 1. Voie non-stéréosélective

Une voie de synthèse a été développée au sein de l'équipe, permettant d'accéder facilement aux aryl sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés racémiques. Dans un premier temps, les thioéthers ont été synthétisés à partir des thiols correspondants en présence d'hydrure de sodium et de bromodifluoroacétate d'éthyle. Ces thioéthers ont ensuite été oxydés en utilisant soit de l'acide périodique ainsi qu'une quantité catalytique de chlorure de fer (III), soit de l'acide trifluoroacétique et du peroxyde d'hydrogène. Ces deux types de conditions ont permis d'obtenir les sulfoxydes attendus en évitant la formation des sulfones correspondantes, sous-produit résultant d'une suroxydation. Finalement, les aryl sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés désirés ont pu être obtenus par une réaction de désalkoxycarbonylation de Krapcho en conditions thermiques ou sous irradiation par micro-ondes. La synthèse est également efficace à grande échelle (de l'ordre de la dizaine de grammes) (Schéma 16).<sup>[137,138]</sup>

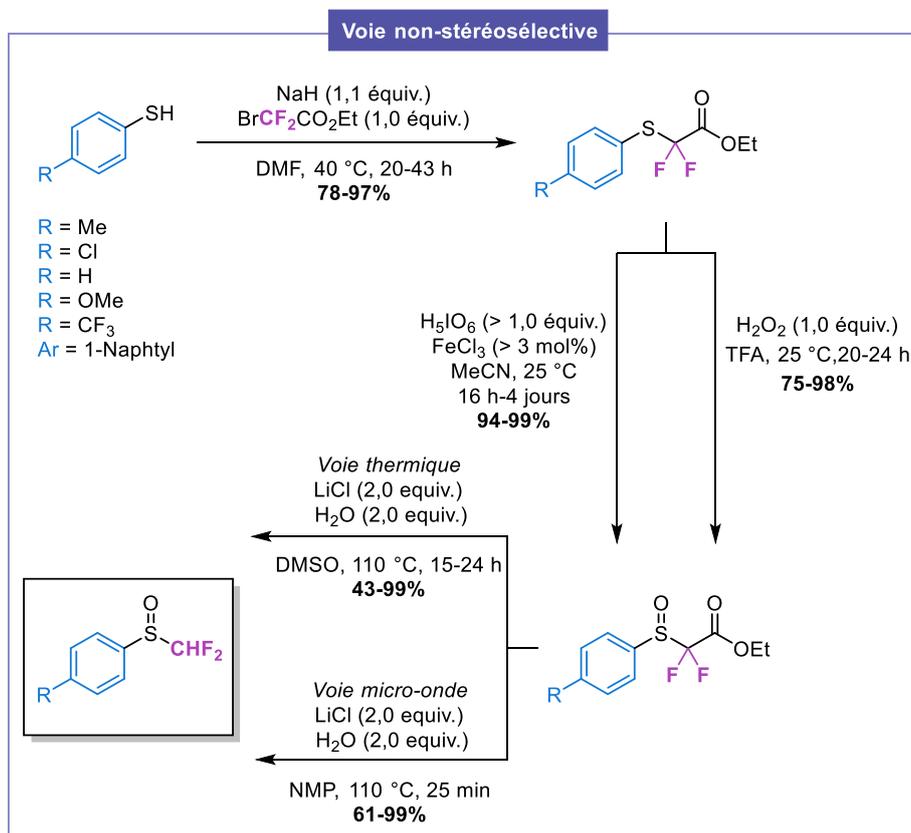


Schéma 16. Stratégie développée précédemment au laboratoire pour la synthèse d'aryl sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés racémiques.

## 2. Voie stéréosélective

Étant donné que les voies d'approches décrites dans la littérature pour accéder aux sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs se sont montrées inefficaces et non-reproductibles, notre groupe a souhaité développer une nouvelle méthode.

Dans ce contexte, de nombreux essais ont été réalisés en s'inspirant des travaux déjà rapportés en série non-fluorée. Ainsi, plusieurs conditions d'oxydation énantiosélective ont été testées telles que la procédure de Kagan en présence de titane (IV), de (*R,R*)-DET, d'eau et de TBHP ou celle de Davis à l'aide d'une *N*-sulfonyloxaziridine. Malheureusement, ces essais n'ont pas été concluants (Schéma 17).

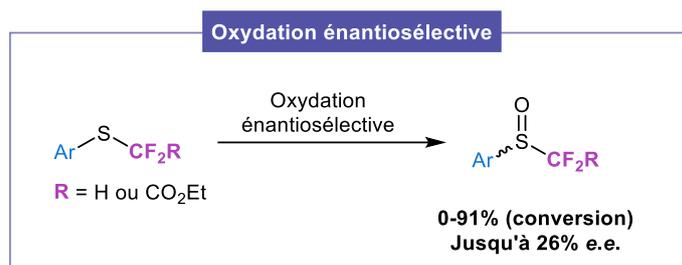


Schéma 17. Tentatives d'accès aux sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs par oxydation énantiosélective de thioéthers.

Notre équipe a ensuite poursuivi ses investigations en se basant sur la stratégie d'Andersen en utilisant le (*S*)-*p*-toluènesulfinate de (-)-menthyle. Ce précurseur a ultérieurement été mis en réaction avec divers nucléophiles dont un organozincique, le difluorométhyltriméthylsilane ou encore le complexe  $\text{DMPU}_2\text{Zn}(\text{CHF}_2)_2$  comme agent de difluorométhylation. Dans le meilleur des cas, une faible conversion et un excès énantiomérique de seulement 48% ont été observés (Schéma 18). Ces nombreux essais ne seront pas davantage détaillés dans ce manuscrit mais ils ont été décrits dans notre communication portant sur l'accès aux sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantioenrichis.<sup>[138]</sup>

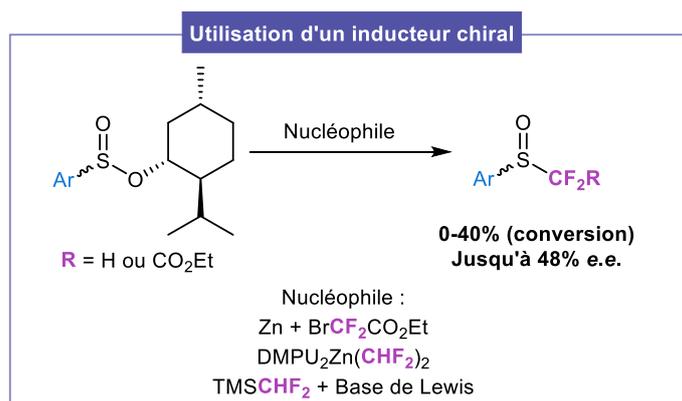


Schéma 18. Tentatives d'accès aux sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs en utilisant le sulfinate de (-)-menthyle.

Malgré ces résultats peu encourageants, le laboratoire a continué ses efforts en employant une *N*-sulfinyloxazolidinone développée par Evans. Ce composé est supposé être cent fois plus réactif que le sulfinate de menthyle vis-à-vis de nucléophiles.<sup>[131]</sup>

Dans un premier temps, la *N*-sulfinyloxazolidinone en question a été obtenue à partir de la 4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-one énantio pure d'Evans déprotonée et du chlorure de *p*-toluènesulfinyle (généralisé *in situ* à l'aide du *p*-toluènesulfinate de sodium) sous forme d'un mélange diastéréoisomérique. Le diastéréoisomère (*R<sub>S</sub>,R<sub>C</sub>*) a pu être isolé par cristallisation dans l'éther diéthylique.

Une réaction de type Reformatsky à l'aide du bromodifluoroacétate d'éthyle et d'une source de zinc a permis de conduire au sulfinylester correspondant avec des rendements satisfaisants et des excès énantiomériques allant jusqu'à 97%.

Enfin, après une désalkoxycarbonylation de Krapcho en conditions thermiques ou sous irradiations micro-ondes, le *p*-tolyl sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé énantioenrichi a été isolé avec de bons rendements dans les deux cas. Une parfaite rétention de l'enrichissement stéréoisomérique a été observée sous irradiations au micro-ondes. En conditions thermiques, une légère érosion de l'excès énantiomérique a été constatée en raison du long temps de chauffage que nécessite la réaction dans ces conditions. Il est à noter qu'après recristallisation dans l'éther diéthylique ou l'heptane, l'excès énantiomérique peut aller jusqu'à 97% (Schéma 19).<sup>[137,138]</sup>

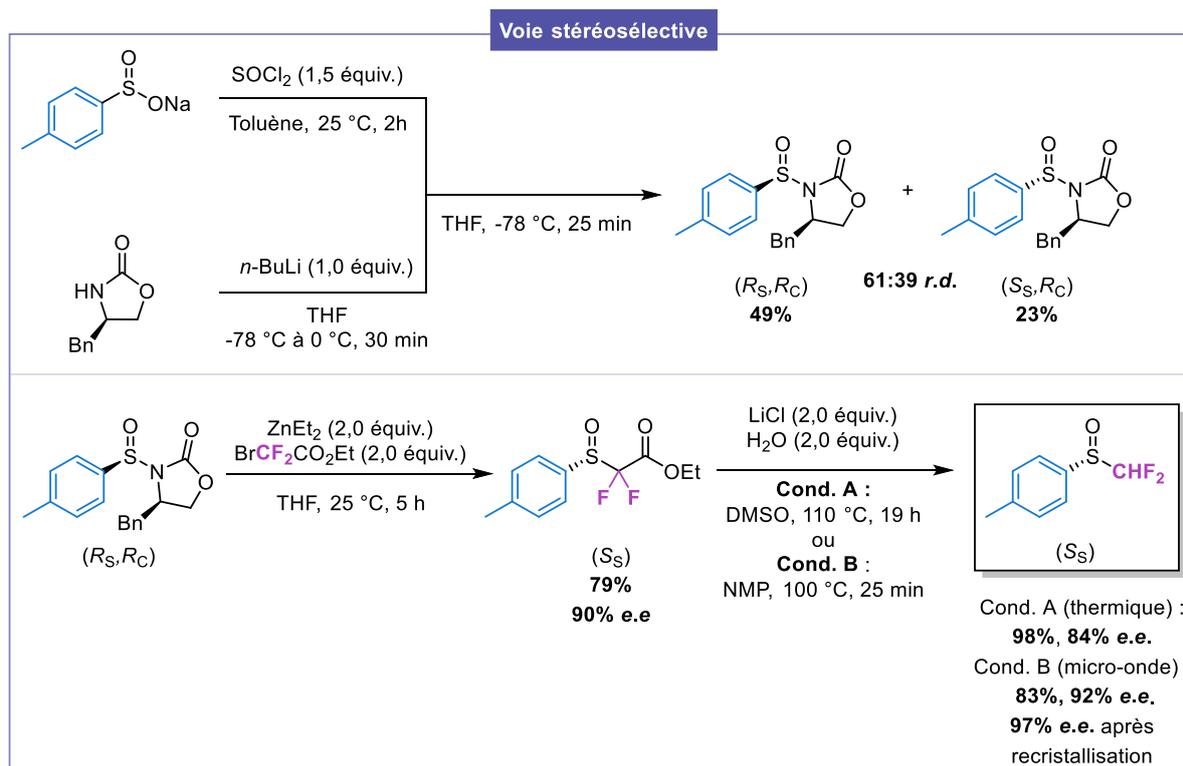


Schéma 19. Stratégie développée précédemment par le laboratoire pour accéder aux sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantio purs.

Un cliché cristallographique de diffraction des rayons X a permis à notre équipe de confirmer que le centre stéréogène soufré était bien de configuration *S* (Figure 27).

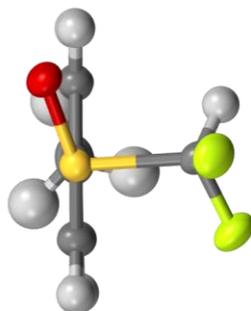


Figure 27. Structure radio-cristallographique du (*S*) *p*-tolyl sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé.

## IV. Description du projet

Depuis le XX<sup>ème</sup> siècle, les sulfoxydes énantiopurs sont considérés comme d'excellents auxiliaires chiraux en synthèse asymétrique grâce à leurs remarquables propriétés physico-chimiques et notamment leur grande stabilité configurationnelle. Les méthodes pour accéder à ces espèces ont donc largement été rapportées dans la littérature.

Comme souligné dans l'introduction, les molécules portant des groupements fluorés sont d'un grand intérêt puisqu'elles présentent souvent des activités biologiques intéressantes. Dans un premier temps, nous avons choisi de nous focaliser sur le groupement  $-\text{CHF}_2$  puisque les méthodes d'introduction asymétrique de ce substituant sont encore limitées.

Par conséquent, nous avons souhaité utiliser un sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé optiquement actif comme équivalent chiral d'un anion  $\text{HF}_2\text{C}^-$  en présence d'électrophiles pour obtenir divers composés  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiorenrichis. De plus, nous pourrions également tirer avantage de la capacité du sulfinyle à stabiliser les carbanions grâce à son caractère électroattracteur qui pourrait contrer « l'effet négatif du fluor » et éviter ainsi la décomposition de l'anion fluoré après déprotonation.

Dans la littérature, seules deux méthodes de synthèse de sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs ont été décrites mais elles présentent plusieurs inconvénients et ne se sont pas montrées reproductibles. Pour ces raisons, une stratégie efficace a été développée au sein du laboratoire pour accéder au sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé en version racémique et énantiopure, à l'échelle du gramme.

Au vu de ces travaux et dans le but d'employer les sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs en tant qu'auxiliaires chiraux, il nous est apparu essentiel d'étudier certaines de leurs propriétés afin de mieux comprendre leur réactivité. D'une part, nous avons envisagé de déterminer les barrières énergétiques d'interconversion de plusieurs aryl fluoroalkyl sulfoxydes afin de caractériser leur stabilité configurationnelle. D'autre part, les valeurs de  $\text{p}K_a$  de plusieurs sulfoxydes  $-\text{CHF}_2$  ont été mesurées dans le but de quantifier l'acidité de ces espèces (Schéma 20).

Aucune de ces données ne figurent dans la littérature et ces études pourront permettre d'évaluer l'impact que l'introduction d'atomes de fluor pourrait entraîner sur la stabilité optique et l'acidité de ces composés.

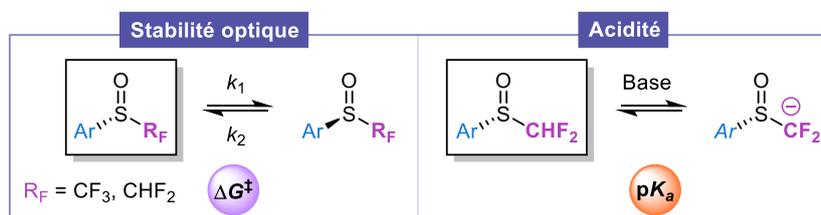


Schéma 20. Étude de la stabilité optique d'aryl  $\alpha$ -fluoroalkyl sulfoxydes et détermination du  $\text{p}K_a$  des sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés.

## V. Étude de la stabilité configurationnelle des sulfoxydes di- et trifluorométhylés

En premier lieu, nous avons étudié la stabilité configurationnelle de quelques sulfoxydes fluoroalkylés en collaboration avec le Dr Nicolas Vanthuyne (Aix-Marseille Université) ainsi que l'équipe du Dr Emmanuel Magnier (Université de Versailles).

### 1. Définitions : Racémisation et énantiomérisation

Dans la littérature, les termes racémisation et énantiomérisation sont souvent confondus bien qu'ils soient associés à des processus différents.

La racémisation décrit le processus macroscopique et statistique par lequel un composé optiquement actif (sous forme optiquement pure ou impure) est **irréversiblement** transformé en **mélange racémique**. La constante de vitesse de racémisation ( $k_{\text{racémisation}}$ ) correspond donc à la vitesse de formation du mélange racémique (Schéma 21).<sup>[139]</sup>

À l'inverse, l'énantiomérisation décrit un processus **microscopique** à l'échelle moléculaire correspondant à l'**interconversion réversible** d'un énantiomère en l'autre. Ainsi la configuration d'un énantiomère peut être réversiblement inversée en passant par un état de transition ou un produit intermédiaire. La constante de vitesse d'énantiomérisation ( $k_{\text{énantiomérisation}}$ ) correspond donc à la vitesse d'interconversion d'un énantiomère en l'autre et est définie comme étant la moitié de la constante de vitesse de racémisation (Schéma 21).<sup>[139]</sup>

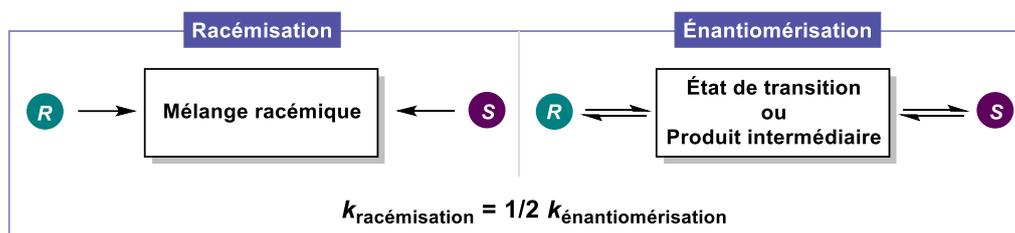


Schéma 21. Processus de racémisation et d'énantiomérisation.

### 2. Stabilité configurationnelle des sulfoxydes non-fluorés – État de l'art

Afin de pouvoir efficacement être utilisé en synthèse asymétrique ou à des fins biologiques, un auxiliaire chiral doit posséder une grande stabilité configurationnelle. En série non fluorée, les sulfoxydes sont connus pour être très stables optiquement. Les sulfoxydes chiraux peuvent subir une énantiomérisation de différentes façons notamment par voie thermique<sup>[140]</sup>, chimique<sup>[141]</sup> ou photochimique.<sup>[142]</sup> Dans ce contexte, nous nous sommes uniquement intéressés à la voie thermique. Pour les dialkyl, diaryl et les alkyl aryl sulfoxydes, le processus d'énantiomérisation se produit lorsque la température atteint environ 200 °C avec des barrières d'interconversion  $\Delta G^\ddagger$  comprises entre 35 et 42 kcal/mol.<sup>[113,114]</sup> Mislow *et al.*<sup>[113]</sup> ont démontré que ce processus se déroulait par un mécanisme d'interconversion pyramidale à travers un état de transition planaire dans lequel le soufre est non-stéréogène. Cet état de transition est atteint sans rupture de liaisons, et le soufre et ses trois substituants (l'oxygène et les deux groupements carbonés) sont dans un même plan (Schéma 22).

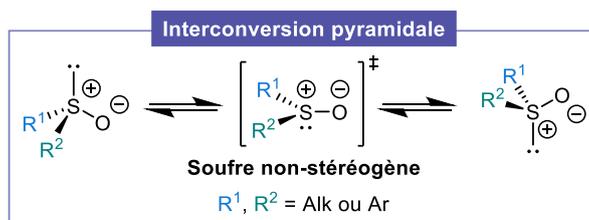


Schéma 22. Mécanisme d'interconversion pyramidale des sulfoxydes aromatiques et aliphatiques.

Agranat *et al.* ont exploré l'énantiomérisation de plusieurs sulfoxydes chiraux ou achiraux par une étude DFT.<sup>[114]</sup> Ils ont ainsi établi que l'énergie d'interconversion pouvait varier de quelques unités suivant les substituants portés par le soufre. En présence d'au moins un groupement phényle, la barrière énergétique est plus faible que pour un dialkyl sulfoxyde. L'énergie diminue d'autant plus lorsque le phényle porte un substituant électroattracteur en position *para*. Ces variations peuvent être rationalisées par un effet de résonance. En effet, au sein de l'état de transition, tous les atomes étant dans le même plan, il peut y avoir un effet de résonance entre les électrons  $\pi$  du phényle, le doublet non-liant du soufre et les électrons de la liaison soufre oxygène. Par conséquent l'état de transition sera stabilisé. Avec un groupement électroattracteur, cet effet sera d'autant plus accentué (Figure 28).

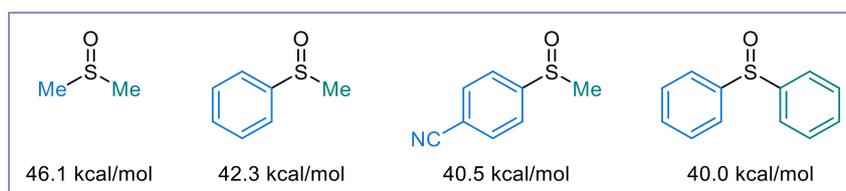


Figure 28. Énergies d'interconversion de quelques sulfoxydes chiraux ou achiraux déterminées par une étude DFT.

Il est à noter que certains sulfoxydes subissent une énantiomérisation thermique dans des conditions plus douces et par des mécanismes différents de l'interconversion pyramidale. Par exemple, il a été démontré que l'énantiomérisation du benzyl *p*-tolyl sulfoxyde se produisait par une dissociation homolytique de la liaison benzylique soufre carbone. La barrière énergétique est de 32,7 kcal/mol à 145 °C (Schéma 23).<sup>[143]</sup>

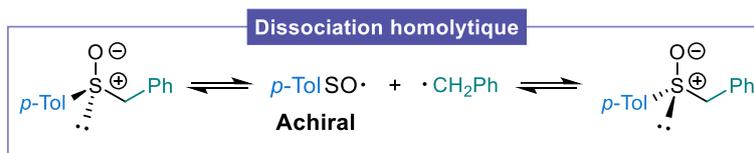


Schéma 23. Mécanisme de dissociation homolytique pour le benzyl *p*-tolyl sulfoxyde.

Une des autres familles de sulfoxydes énantiomérisant plus facilement sont les sulfoxydes allyliques. Pour ces espèces, le mécanisme repose sur un réarrangement [2,3]-sigmatropique (dit de Mislow-Evans) passant par un intermédiaire de type sulfénate d'allyle. L'énergie d'interconversion déterminée pour l'allyl *p*-tolyl sulfoxyde est de 24,6 kcal/mol à 51 °C (Schéma 24).<sup>[144]</sup>

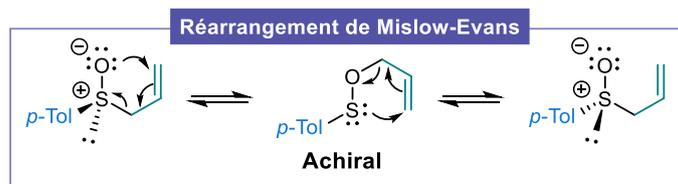


Schéma 24. Énantiomérisation des sulfoxydes allyliques par un réarrangement de Mislow-Evans.

### 3. Stabilité onfigurationnelle des sulfoxydes fluorés – État de l'art

À notre connaissance, en série fluorée, le seul exemple d'énantiomérisation a été rapporté par le groupe de Cahard. Ils ont démontré l'énantiomérisation spontanée des sulfoxydes trifluorométhylés allyliques *via* un réarrangement de type Mislow-Evans avec des barrières d'interconversion approchant 22 kcal/mol à 25 °C. Ces derniers sont donc moins stables optiquement que les sulfoxydes allyliques non-fluorés. Le fort caractère électroattracteur du groupement trifluorométhyle ainsi que le motif allylique lié au sulfoxyde sont responsables de cette faible barrière d'interconversion (Schéma 25).<sup>[145]</sup>



Schéma 25. Énantiomérisation des sulfoxydes trifluorométhylés allyliques par un réarrangement de Mislow-Evans.

### 4. Synthèse des aryl sulfoxydes di- et trifluorométhylés racémiques

Afin d'étudier la stabilité optique des sulfoxydes di- et trifluorométhylés, une chimiothèque de ces composés a été réalisée. Les sulfoxydes trifluorométhylés **II-1a-b** ainsi que le phényl sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé **II-2a** ont été synthétisés par le Dr Patrick Diter au sein de l'équipe du Dr Emmanuel Magnier (Université de Versailles). Selon une procédure décrite par leur équipe,<sup>[146]</sup> les sulfoxydes ont été obtenus par oxydation des thioéthers correspondants en présence de peroxyde d'hydrogène et d'acide trifluoroacétique avec des rendements compris entre 70 et 95% (Schéma 26).

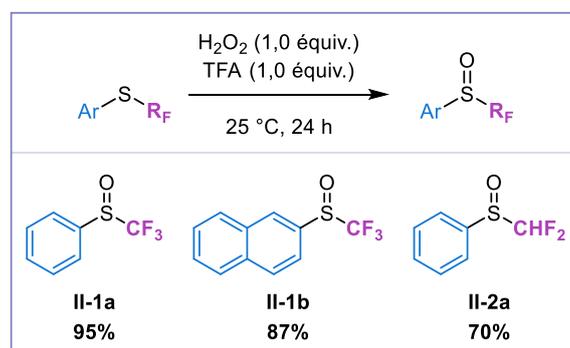


Schéma 26. Synthèse des aryl di- et trifluorométhyl sulfoxydes racémiques **II-1a-b** et **II-2a**.

Les sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés racémiques **II-2b-g** ont été préparés par nos soins grâce à la méthode initialement développée au laboratoire à partir des thiols correspondants comme décrit dans la partie introductive. Ces composés ont été obtenus avec un rendement global d'environ 60% (Schéma 27).

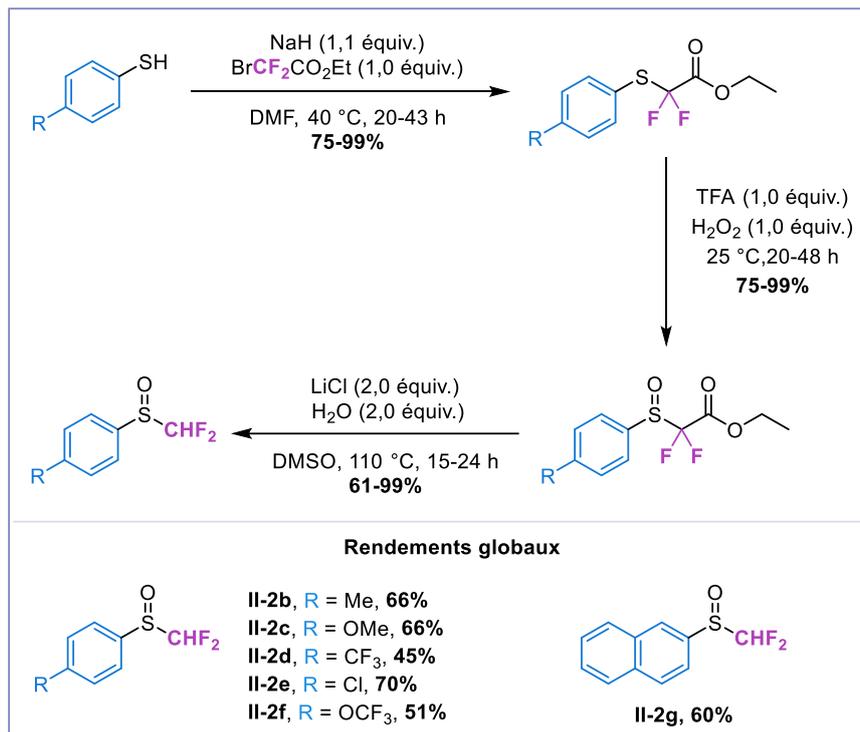


Schéma 27. Synthèse des sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés racémiques **II-2b-g**.

## 5. Détermination des barrières d'interconversion d'aryl sulfoxydes $\alpha$ -fluoroalkylés

### a. Équations

L'énantiomérisation d'un alkyl aryl sulfoxyde peut être considérée comme un processus de premier ordre où  $k_1$  est la constante de vitesse de la réaction dans un sens et  $k_2$  celle de la réaction dans l'autre sens (Schéma 28).<sup>[139]</sup>

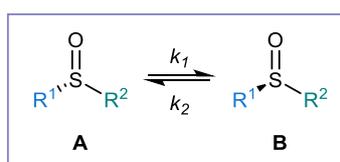


Schéma 28. Processus d'énantiomérisation entre les composés A et B.

Les barrières d'interconversion  $\Delta G^\ddagger$  peuvent être calculées grâce à l'équation d'Eyring :

$$k_1 = \frac{k_B \cdot T}{h} \cdot \exp\left(\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}\right)$$

Où :

- $k_1$  est la constante de vitesse ( $s^{-1}$ )
- $k_B$  est la constante de Boltzmann (J/K)
- $T$  est la température (K)
- $h$  est la constante de Planck (J.s)
- $\Delta G^\ddagger$  est la barrière d'interconversion du composé (J/mol)
- $R$  est la constante universelle des gaz parfaits (J/mol/K)

Nous pouvons donc en déduire la relation suivante pour déterminer la barrière d'interconversion :

$$\Delta G^\ddagger = R \cdot T \cdot \ln \left( \frac{k_B \cdot T}{h \cdot k_1} \right)$$

$k_1$  peut être obtenu expérimentalement à partir de la loi des vitesses pour un processus réversible du premier ordre :

$$V = -\frac{d[A]_t}{dt} = V_1 - V_2 = k_1[A]_t - k_2[B]_t$$

Or la concentration totale reste toujours constante donc :

$$[B]_t = [A]_{t=0} - [A]_t$$

De plus :

$$K_{eq} = \frac{k_1}{k_2} \text{ et } K_{eq} = \frac{[B]_{eq}}{[A]_{eq}}$$

En conséquence, la constante de vitesse  $k_2$  peut s'exprimer comme :

$$k_2 = \frac{k_1[A]_{eq}}{[A]_{t=0} - [A]_{eq}}$$

En remplaçant  $[B]_t$  et  $k_2$  par leurs expressions, nous obtenons cette relation :

$$-\frac{d[A]_t}{dt} = k_1[A]_{t=0} \cdot \frac{[A]_t - [A]_{\acute{e}q}}{[A]_{t=0} - [A]_{\acute{e}q}}$$

Ensuite nous posons une variable  $X = \frac{[A]_t - [A]_{eq}}{[A]_{t=0} - [A]_{eq}}$ , donc  $dX = \frac{d[A]_t}{[A]_{t=0} - [A]_{eq}}$

Nous en déduisons que :

$$-\frac{\{[A]_{t=0} - [A]_{eq}\}dX}{dt} = k_1[A]_{t=0} \cdot X$$

Soit :

$$\frac{dX}{X} = -\frac{k_1[A]_{t=0}}{[A]_{t=0} - [A]_{eq}} dt$$

Ainsi, en intégrant la formule ci-dessus, nous obtenons :

$$\ln(X) = -\frac{k_1[A]_{t=0}}{[A]_{t=0} - [A]_{eq}} t$$

Enfin, la relation suivante peut être écrite :

$$\ln\left(\frac{[A]_t - [A]_{eq}}{[A]_{t=0} - [A]_{eq}}\right) = -(k_1 + k_2)t$$

Au cours cette étude, nous avons mesuré le pourcentage d'un énantiomère donc :

- $[A]_t$  correspond au pourcentage au temps  $t$  noté  $(\%)_t$
- $[A]_{t=0}$  correspond au pourcentage au temps  $t = 0$  noté  $(\%)_{t=0}$
- $[A]_{eq}$  correspond au pourcentage à l'équilibre et sera donc égal à 50%

Par conséquent, il est possible de tracer le graphique de  $\ln((\%)_t - 50)/((\%)_{t=0} - 50)$  en fonction du temps à une température donnée. Une droite est obtenue et la pente correspond à  $(k_1 + k_2)$ . Comme le processus est une réaction d'énantiomérisation, la constante de vitesse  $k_1$  est égale à  $k_2$ , ainsi la pente correspondra à  $2k$ . Cette valeur nous permettra donc de déterminer la valeur de  $k_1$  (noté ici  $k_{\text{énantiomérisation}}$ ) afin de calculer ensuite la valeur de la barrière d'interconversion. D'autre part, le temps de demi-vie  $t_{1/2}$  peut aussi être calculé. En effet, à  $t_{1/2}$ , le pourcentage de l'énantiomère contrôlé est de 75%. Nous en déduisons donc :

$$\ln\left(\frac{1}{2}\right) = -(k_1 + k_2)t_{1/2}$$

Le temps de demi-vie  $t_{1/2}$  peut alors s'exprimer par cette relation :

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{2k}$$

## b. Résultats

*Ces travaux ont été réalisés par le Dr Nicolas Vanthuyne (Aix-Marseille Université).*

Afin d'étudier l'énantiomérisation thermique des sulfoxydes tri- et difluorométhylés **II-1a-b** et **II-2a-g** ainsi que le méthyl phényl sulfoxyde **II-3**, les énantiomères de chaque composé ont été séparés par HPLC préparative. Pour chaque produit énantipur, une solution dans le 1,2,4-trichlorobenzène a été chauffée à 214 °C. Des aliquotes ont ensuite été prélevées à plusieurs intervalles de temps et analysées par HPLC chirale pour obtenir le pourcentage d'un énantiomère en fonction du temps comme ci-dessous pour le sulfoxyde **II-2b** (Figure 29).

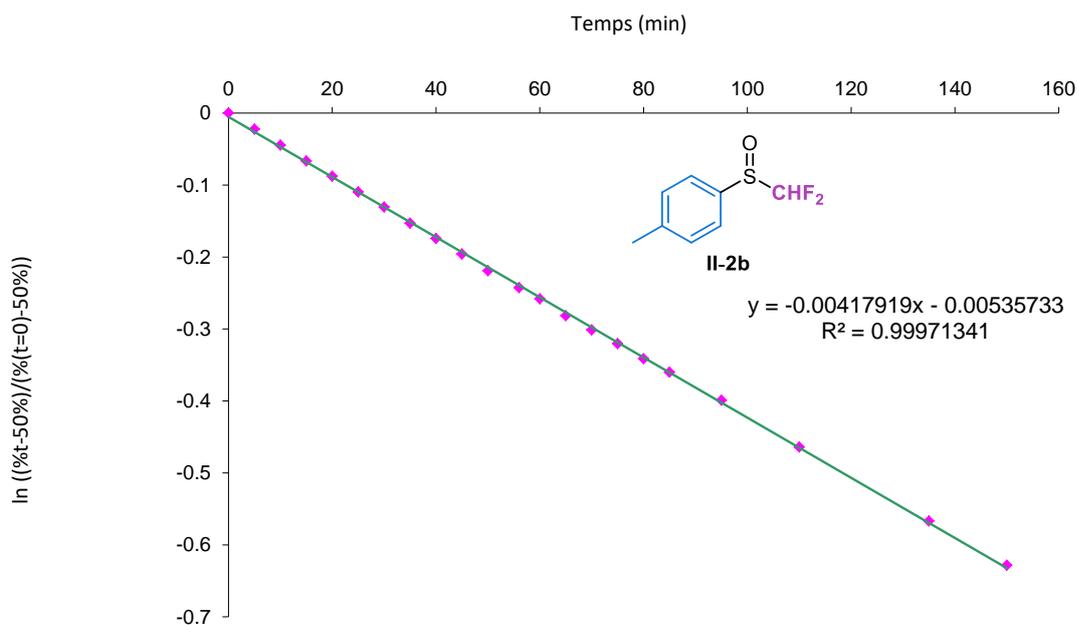
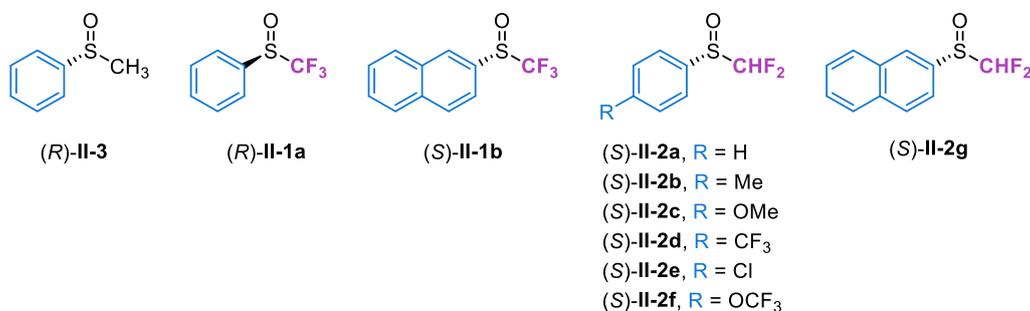


Figure 29. Détermination de la barrière d'interconversion du sulfoxyde **II-2b**.

En utilisant les équations précédentes, la constante de vitesse, la barrière d'interconversion et le temps de demi-vie ont pu être déterminés pour les produits **II-1a-b**, **II-2a-g** et **II-3**. Les données détaillées figureront dans la partie expérimentale. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 7.

Tableau 7. Constantes de vitesse, barrières d'interconversion et temps de demi-vie pour les sulfoxydes **II-1a-b**, **II-2a-g** et **II-3**.



Sulfoxyde	<i>k</i> <sub>énantiomérisation</sub> (s <sup>-1</sup> )	$\Delta G^\ddagger$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	<i>t</i> <sub>1/2</sub> (min ou h)
<b>II-3</b>	3,84.10 <sup>-6</sup>	41,1	25,1 h
<b>II-1a</b>	4,00.10 <sup>-6</sup>	41,0	24,1 h
<b>II-1b</b>	4,68.10 <sup>-6</sup>	40,9	20,6 h
<b>II-2a</b>	3,16.10 <sup>-5</sup>	39,0	183 min
<b>II-2b</b>	3,48.10 <sup>-5</sup>	38,7	166 min
<b>II-2c</b>	3,21.10 <sup>-5</sup>	38,9	180 min
<b>II-2d</b>	5,89.10 <sup>-5</sup>	38,2	98 min
<b>II-2e</b>	3,49.10 <sup>-5</sup>	39,0	166 min
<b>II-2f</b>	3,57.10 <sup>-5</sup>	38,9	162 min
<b>II-2g</b>	3,00.10 <sup>-5</sup>	39,1	192 min

Nous avons commencé par étudier la barrière d'interconversion pour le méthyl phényl sulfoxyde **II-3** et nous avons mesuré une valeur de 41,1 kcal/mol à 214 °C. Ce composé est le plus stable optiquement et possède la durée de demi-vie la plus longue.

Concernant les aryl sulfoxydes  $\alpha$ -fluoroalkylés, nous nous attendions à obtenir des énergies d'interconversion beaucoup plus faibles compte tenu de l'effet électro attracteur du fluor. Pourtant, les barrières d'interconversion déterminées pour les aryl trifluorométhyl sulfoxydes **II-1a-b** se sont avérées être comparables à celles mesurées pour les analogues non fluorés. Les aryl  $\alpha,\alpha$ -difluorométhyl sulfoxydes **II-2a-g** sont les moins stables optiquement avec une variation de 3 unités kcal/mol par rapport aux aryl sulfoxydes **II-3** et **II-1a-b**. En conséquence, le processus d'énantiomérisation est beaucoup plus rapide que pour les trifluorométhyl sulfoxydes correspondants.

Pour les analogues non-fluorés, il a été démontré que dans l'état de transition du mécanisme d'interconversion pyramidale, les quatre atomes du motif sulfinyle se trouvent dans un seul plan. Cela induit un effet de résonance entre les électrons  $\pi$  du cycle aromatique, le doublet non-liant du soufre et les électrons de la « double liaison » S-O,<sup>[110,112]</sup> qui stabilise l'état de transition planaire (Schéma 29). De plus, l'hyperconjugaison entre le groupement méthyle et l'atome de soufre partiellement chargé positivement contribue également à stabiliser cet état de transition.<sup>[113,114]</sup>

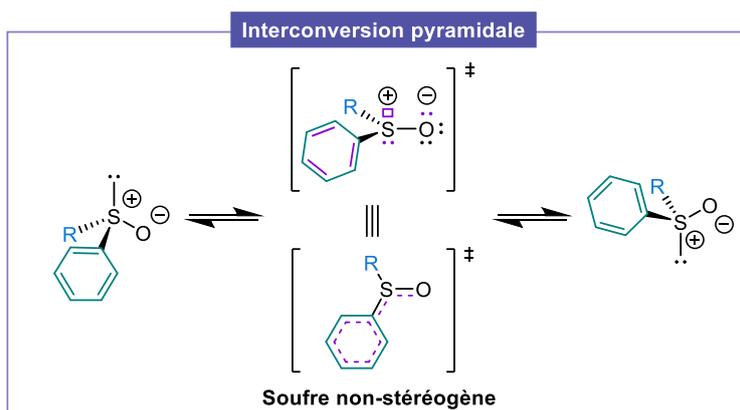


Schéma 29. Mécanisme d'interconversion pyramidale et effet de résonance dans l'état de transition planaire.

Par conséquent, il est possible que la substitution du fragment alkyl du sulfoxyde par une entité fluorée puisse tout de même déstabiliser l'état de transition planaire malgré le fort caractère électro attracteur du fluor. D'une part, la délocalisation du doublet non-liant du soufre dans le cycle aromatique serait défavorisée par résonance. D'autre part, la densité électronique du soufre serait appauvrie *via* l'hyperconjugaison entre les électrons du doublet non-liant du soufre et l'orbitale anti-liante  $\sigma^*$  C-F.

Cependant, les effets stériques peuvent également jouer un rôle et augmenter les barrières d'interconversion dues à la répulsion électronique entre les atomes de fluor et les atomes d'oxygène et de soufre dans l'état de transition planaire. Cette répulsion serait minimisée dans la géométrie tétraédrique.

En résumé, compte tenu de la taille relative du substituant  $-\text{CF}_3$  (valeur de  $A = 2,37$  kcal/mol) par rapport au  $-\text{CH}_3$  (valeur de  $A = 1,74$  kcal/mol),<sup>[147]</sup> l'effet stérique compense l'effet électronique, conduisant à des barrières d'interconversion similaires pour les sulfoxydes correspondants. Au contraire, la taille de l'unité  $-\text{CHF}_2$  (valeur de  $A = 1,85$  kcal/mol)<sup>[70]</sup> est moins importante que l'entité  $-\text{CF}_3$  et seulement légèrement plus volumineuse qu'un substituant  $-\text{CH}_3$ . Pour les  $\alpha,\alpha$ -difluorométhyl

sulfoxydes, l'effet électroattracteur l'emporte donc sur l'effet stérique, ce qui entraîne une diminution des énergies d'interconversion.

Nous avons ensuite évalué l'influence du noyau aromatique sur les énergies d'interconversion des sulfoxydes correspondants. La comparaison des composés **II-1a** et **II-1b** montre clairement que les barrières d'interconversion ne sont pas significativement modifiées, avec cependant une énantiomérisation légèrement plus rapide pour le composé **II-1b** (en raison d'un effet de résonance plus marqué avec un naphthyle).

Pour finir, l'impact des substituants en position *para* du phényle a également été étudié. Dans la série non fluorée, Mislow et ses co-auteurs ont montré que plus le cycle benzénique était riche en électrons, plus l'énantiomérisation était lente. Cela s'explique par une répulsion électrostatique entre les électrons  $\pi$  du cycle aromatique et le doublet non-liant du soufre. Cet effet est renforcé dans l'état de transition planaire, qui sera donc défavorisé. Au contraire, avec un cycle benzénique déficient en électrons, cet état de transition sera plus stabilisé, entraînant une diminution de la barrière énergétique. Toutefois, ces effets électroniques sont supposés négligeables. En effet, pour les diaryl sulfoxydes  $R-C_6H_4S(O)p-Tol$  avec  $R = H, CF_3, OMe$  ou  $Cl$ , ils ont constaté des différences d'énergie ne dépassant pas 0,7 kcal/mol (Figure 30). Dans notre cas, nous avons également constaté de faibles variations d'énergie n'excédant pas 0,8 kcal/mol pour les sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés **II-2a-f**. Nos résultats suivent le même raisonnement et sont donc cohérents avec les données rapportées.

	$R = H$	38,7 kcal/mol
	$R = CF_3$	38,1 kcal/mol
	$R = OMe$	39,2 kcal/mol
	$R = Cl$	38,9 kcal/mol

Figure 30. Impact des substituants sur les barrières d'interconversion de quelques diaryl sulfoxydes déterminées par Mislow.

En conclusion, cette étude nous a permis d'explorer la stabilité optique de quelques aryl  $\alpha$ -fluoroalkyl sulfoxydes par énantiomérisation thermique *via* la chromatographie chirale. Les barrières d'interconversion des sulfoxydes tri- et difluorométhylés **II-1a-b** et **II-2a-g** sont respectivement dans la gamme de 40,9-41,0 kcal/mol et 38,2-39,0 kcal/mol. Les énantiomères de ces composés possèdent donc une excellente stabilité optique à température ambiante et ont une stabilité raisonnable jusqu'à 214 °C, malgré les temps de demi-vie plus court obtenus pour les  $\alpha,\alpha$ -difluorométhyl sulfoxydes.

## VI. Étude de l'acidité d'aryl sulfoxydes $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés

Après avoir investigué la stabilité optique de quelques sulfoxydes  $\alpha$ -fluoroalkylés, nous nous sommes intéressés à l'acidité des dérivés  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés. Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec le Dr Mourad Elhabiri (Université de Strasbourg).

### 1. Acidité des sulfoxydes non-fluorés – État de l'art

À ce jour, aucune valeur de  $pK_a$  pour des sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés n'a été rapportée. À l'inverse, en série non fluorée, l'acidité de certains sulfoxydes a déjà été largement étudiée notamment par Bordwell. Les valeurs de  $pK_a$  de ces sulfoxydes sont comprises entre 24,6 et 35,1 dans le DMSO suivant les groupements portés par le soufre (Figure 31).<sup>[148-151]</sup> Plus la base conjuguée formée est stabilisée, plus le  $pK_a$  diminue. Ainsi, les aryl sulfoxydes sont plus acides que les alkyl sulfoxydes. Avec un groupement benzyle, le  $pK_a$  diminue davantage car la forme anionique peut être stabilisée par effet mésomère.

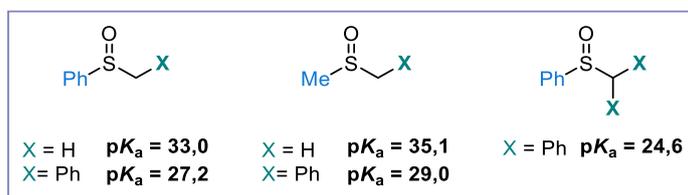


Figure 31. Valeurs de  $pK_a$  dans le DMSO de quelques sulfoxydes non-fluorés.

### 2. Acidité de quelques composés fluoroalkylés – État de l'art

Aujourd'hui, à notre connaissance, il n'y a qu'une seule valeur de  $pK_a$  décrite pour les composés  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés. Bordwell *et al.* ont déterminé une valeur de  $pK_a$  de 20,2 pour la 2,2-difluoroacétophénone et de 21,7 pour la 2-fluoroacétophénone dans le DMSO. Par rapport à l'acétophénone dont le  $pK_a$  est de 24,7, l'introduction d'un ou deux atomes de fluor entraîne une augmentation significative de l'acidité du composé (Figure 32).<sup>[151]</sup>

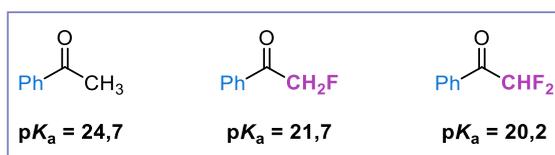


Figure 32. Valeurs de  $pK_a$  dans le DMSO de l'acétophénone et de ses dérivés mono- et difluorés.

Une autre étude intéressante a été récemment rapportée par le groupe de Xue concernant l'acidité d'une série de dérivés de type  $\alpha$ -monofluoro(phénylsulfonyl)méthane. Contrairement à leurs attentes, les auteurs ont constaté que l'introduction d'un atome de fluor permettait de diminuer l'acidité de la majorité des dérivés étudiés avec une différence d'environ 2 unités de  $pK_a$ . Ce comportement particulier a été rationalisé par une répulsion entre les doublets non-liants des atomes de carbone, d'oxygène et de fluor, une atténuation de l'effet inductif du fluor due à un effet de saturation polaire (compétition avec les effets attracteurs d'autres substituants du carbanion, dont le groupement sulfonyle), et pour finir une stabilisation de la forme acide par une résonance de type « double bond-no bond » (Schéma 30).<sup>[152]</sup>

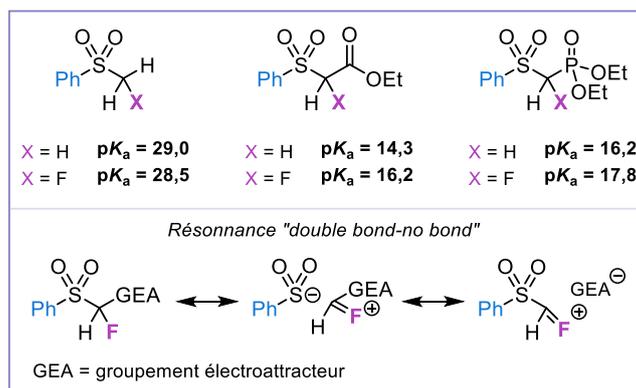


Schéma 30. Valeurs de  $pK_a$  de certaines sulfones monofluorées et résonance de type "double bond-no bond".

Ces données démontrent la difficulté à prévoir l'impact de l'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor sur l'acidité d'une molécule.

### 3. Détermination des valeurs de $pK_a$ des sulfoxydes $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés

Les données détaillées figureront dans la partie expérimentale.

#### a. Description de la méthode employée

Les travaux antérieurs du laboratoire<sup>[137,138]</sup> et de Hu et Prakash<sup>[153]</sup> sur la déprotonation des  $\alpha,\alpha$ -difluorométhyl sulfoxydes ont démontré que diverses bases étaient efficaces. En effet, des bases fortes comme KHMDS ou LiHMDS ( $pK_a(\text{DMSO}) = 30,0$ )<sup>[154]</sup> et *t*-BuOK ( $pK_a(\text{DMSO}) = 32,2$ )<sup>[151]</sup> ont permis la déprotonation du sulfoxyde. La superbases de Schwesinger notée  $P_4$ -*t*Bu ( $pK_a(\text{DMSO}) = 30,2$ )<sup>[155,156]</sup> a aussi été efficace. En revanche, DBU qui est une base plus faible que les précédentes ( $pK_a(\text{DMSO}) = 13,9$ )<sup>[155,156]</sup> n'a pas donné de résultat concluant (Figure 33). Même si ces données permettent d'avoir une idée de l'acidité des sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés, il était important de déterminer une valeur précise de  $pK_a$ .

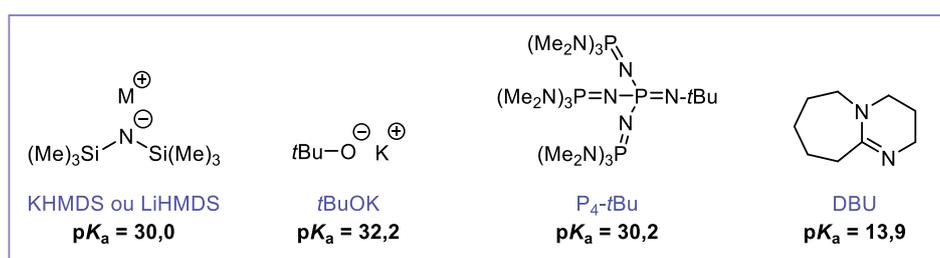


Figure 33. Bases testées pour la déprotonation d'aryl  $\alpha,\alpha$ -difluorométhyl sulfoxydes ainsi que leurs valeurs de  $pK_a$  dans le DMSO.

Cependant, ces espèces n'étant pas de bons chromophores pour évaluer directement leur acidité, nous avons employé une méthode indirecte précédemment décrite par Bordwell.<sup>[149]</sup> Elle a déjà été appliquée avec succès aux mesures de  $pK_a$  de divers sulfoxydes non fluorés.<sup>[148-151]</sup> Cette méthode colorimétrique consiste à titrer une solution d'indicateur déprotoné ( $\text{In}^-$ ) par une solution de sulfoxyde ( $\text{HA}$ ) *via* la spectrophotométrie d'absorption UV-visible dans le DMSO sous argon. Le DMSO a été choisi comme solvant en raison de sa constante diélectrique élevée qui permettra aux ions de mieux se dissocier en travaillant à de faibles concentrations.<sup>[149]</sup> Pour ce faire, des aliquotes d'une solution de

sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé sont ajoutées progressivement dans un mélange contenant l'indicateur coloré sous formes protonée et déprotonée. L'échange de protons entre le sulfoxyde (HA) et l'indicateur déprotoné ( $\text{In}^-$ ) peut être facilement observé et quantifié en mesurant la variation d'absorption de l'indicateur déprotoné ( $\text{In}^-$ ) puisque ce dernier absorbe dans la fenêtre spectrale visible, tandis que sa forme protonée ( $\text{InH}$ ) n'absorbe pas de manière significative. Une valeur de  $pK_a$  peut ensuite être calculée à partir de la constante d'échange  $K_{ex}$  et du  $pK_a$  de l'indicateur utilisé comme explicité ci-dessous :

$$\text{In}^- + \text{HA} \rightleftharpoons \text{InH} + \text{A}^-$$

$$K_{ex} = \frac{[\text{InH}][\text{A}^-]}{[\text{In}^-][\text{HA}]}$$

$$pK_{HA} = pK_{InH} - \log K_{ex}$$

### b. Essais préliminaires et choix des indicateurs colorés

Au vu des travaux précédents réalisés au laboratoire, il a été initialement supposé que les valeurs de  $pK_a$  des aryl sulfoxydes difluorométhylés se situaient entre 20 et 30.

Dans un premier temps, nous avons réalisé des essais préliminaires avec quelques indicateurs colorés. Pour ce faire, une solution de K-dimsyl doit être fraîchement préparée par déprotonation du DMSO à l'aide d'hydrure de potassium. Par la suite, un excès d'une solution de l'indicateur coloré est ajouté jusqu'à consommation totale de l'anion K-dimsyl (Schéma 31).

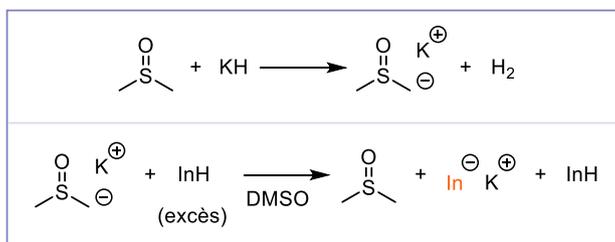


Schéma 31. Préparation des solutions de K-dimsyl et d'indicateur coloré.

Après cette étape, une solution de sulfoxyde peut être progressivement ajoutée et l'absorbance de l'indicateur coloré déprotoné peut être quantifiée par spectrophotométrie UV-visible. Trois comportements différents peuvent alors être observés (Schéma 32) :

- 1) Une déprotonation totale du sulfoxyde par la forme déprotonée de l'indicateur, qui se traduira par une perte significative voire totale d'absorbance ( $pK_{InH} \gg pK_{HA}$ ) ;
- 2) Aucune déprotonation du sulfoxyde et donc aucun changement d'absorbance ( $pK_{InH} \ll pK_{HA}$ ) ;
- 3) Un échange de proton entre le sulfoxyde (HA) et l'indicateur déprotoné ( $\text{In}^-$ ), induisant de faibles variations d'absorbance ( $\Delta pK_a \approx 2$ ).

Le dernier comportement représente la situation idéale puisque les espèces en solution seront en équilibre. Cela est nécessaire pour que les mesures de  $pK_a$  déterminées soient fiables. En d'autres termes, le  $pK_a$  de l'acide en question et de l'indicateur ne doivent pas différer de plus de deux unités.

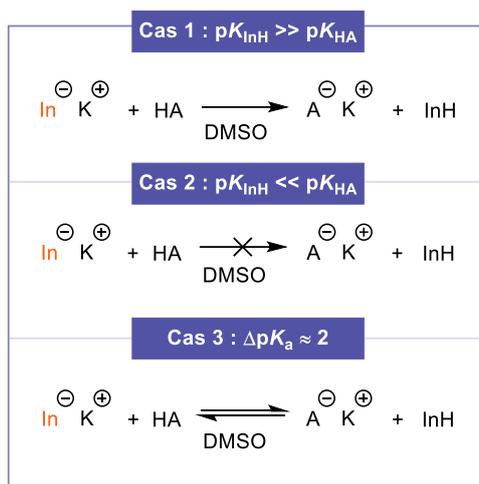


Schéma 32. Cas de figure possibles lors de l'ajout de la solution de sulfoxyde dans le milieu contenant l'indicateur coloré sous forme déprotonée.

Pour débiter, le 9-phénylxaanthène ( $pK_a(\text{DMSO}) = 27,9$ ) a été employé en tant qu'indicateur coloré et le  $\alpha,\alpha$ -difluorométhyl *p*-tolyl sulfoxyde **II-2b** en tant qu'acide (Figure 34). Néanmoins, une déprotonation totale a été rapidement observée après ajout de seulement quelques aliquotes de la solution de sulfoxyde **II-2b**. Nous nous sommes retrouvés dans le premier cas de figure et nous avons donc exclu le 9-phénylxaanthène pour la suite de cette étude.

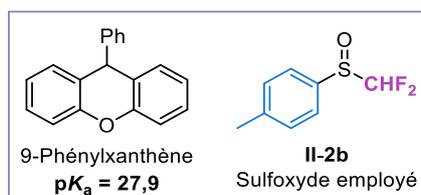


Figure 34. Premier indicateur coloré et sulfoxyde employés (valeur de  $pK_a$  dans le DMSO).

Nous avons alors décidé d'utiliser d'autres indicateurs ayant une valeur de  $pK_a$  comprise entre 20 et 23 dans le DMSO : le 9-méthylfluorène ( $pK_a = 22,3$ ),<sup>[149]</sup> le 9-benzylfluorène ( $pK_a = 21,8$ ),<sup>[157]</sup> la 4-nitroaniline ( $pK_a = 20,9$ ),<sup>[151,158]</sup> le 2-naphtylacétonitrile ( $pK_a = 20,7$ ),<sup>[159]</sup> le carbazole ( $pK_a = 19,9$ ) (Figure 35).<sup>[157]</sup> Dans ces cas-là, un équilibre en solution a bien été observé.

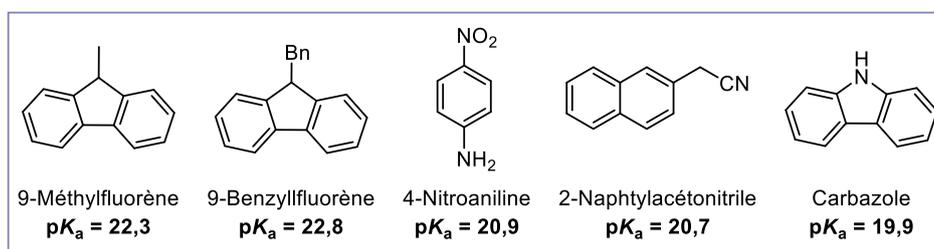


Figure 35. Indicateurs colorés testés pour notre étude de  $pK_a$  (valeurs de  $pK_a$  dans le DMSO).

Ensuite, afin d'évaluer l'efficacité des composés ci-dessus en tant qu'indicateurs colorés sous leur forme basique dans le DMSO, une étude de stabilité au cours du temps a été effectuée. Comme précédemment, une solution de chaque indicateur coloré a alors été ajoutée dans un milieu contenant une solution de K-dimsyl dans le DMSO. Nous avons ensuite déterminé la stabilité de l'indicateur en quantifiant les variations d'absorbance de sa forme déprotonée en fonction du temps.

Le 9-benzylfluorène ainsi que le 2-naphtyl-acétonitrile se sont révélés très instables et une rapide décoloration des solutions a été observée. À titre illustratif, le cas 2-naphtylacétonitrile a été choisi. Comme en témoigne la Figure 36, une diminution de 90% d'absorbance a été constatée après 80 minutes en solution.

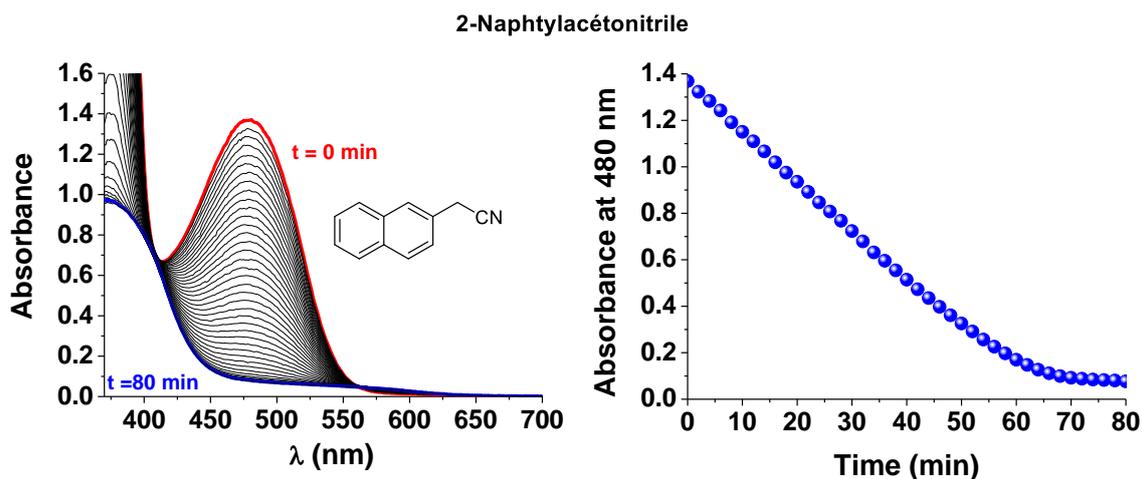


Figure 36. Étude de la stabilité de l'anion dérivé du 2-naphtylacétonitrile dans le DMSO pendant 80 minutes.

Finalement, nous avons retenu trois indicateurs, à savoir le 9-méthylfluorène, la 4-nitroaniline et le carbazole puisqu'ils se sont révélés relativement stables au cours du temps (Figure 37). À titre indicatif, pour le 9-méthylfluorène, seule une diminution d'absorbance de 7,5% a été observée (Figure 38).

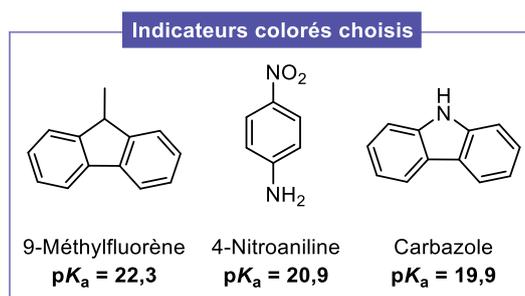


Figure 37. Indicateurs colorés choisis pour l'étude de  $pK_a$  (valeurs de  $pK_a$  dans le DMSO).

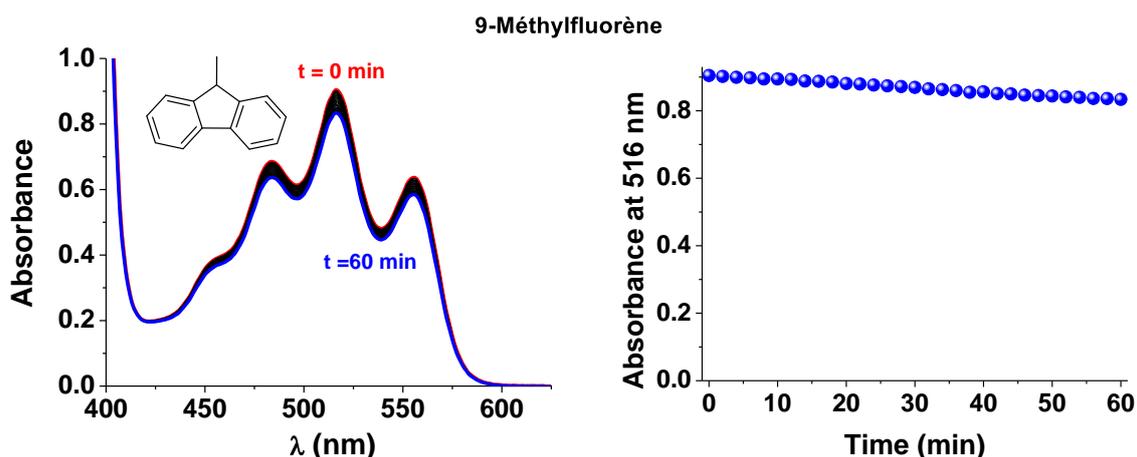


Figure 38. Étude de la stabilité de l'anion dérivé du 9-méthylfluorène dans le DMSO pendant 60 minutes.

### c. Détermination des coefficients d'extinction molaire des indicateurs colorés

En parallèle de l'étude de stabilité de la forme déprotonée des indicateurs au cours du temps, nous avons déterminé les coefficients d'extinction molaire des composés retenus pour notre étude. Diverses longueurs d'ondes ont été sélectionnées pour chaque indicateur à savoir : 484, 517, et 556 nm pour le 9-méthylfluorène, 467 et 496 nm pour la 4-nitroaniline ainsi que 393 et 414 nm pour le carbazole. Les mesures ont été réalisées en conditions anhydres et sous argon dans un long tube bicol que nous avons spécialement conçu. L'une des entrées du tube permet d'introduire une sonde en quartz reliée au spectrophotomètre et l'autre permet d'effectuer les différentes additions nécessaires (Figure 39).



Figure 39. Montage de l'expérience.

Pour commencer, une solution de K-dimsyl dans le DMSO a été préparée et plusieurs aliquotes d'une solution d'indicateur ont été ajoutées dans le tube. Les spectres d'absorption UV-visible ont ensuite été enregistrés après chaque addition de l'indicateur jusqu'à ce que toute la base K-dimsyl soit entièrement consommée et que l'absorbance de l'anion coloré formé ne varie plus comme le montre la Figure 40. Pour la 4-nitroaniline, la consommation totale de l'anion K-dimsyl a en outre été mise en évidence par l'apparition d'une nouvelle bande d'absorption centrée à environ 396 nm (absorption de l'indicateur protoné InH ajouté en excès par rapport au K-dimsyl).

L'effet de dilution doit être pris en compte puisque le volume total augmente après chaque ajout. Ensuite, avec les valeurs d'absorbance de l'anion  $In^-$  corrigées et la concentration connue de l'indicateur ajouté, un graphique de Beer-Lambert peut être tracé aux longueurs d'onde choisies (voir Figure 41). Le plateau indique que toute la base K-dimsyl a été consommée et que la solution ne contient que l'anion  $In^-$  et la forme protonée InH (utilisé en léger excès). La pente de la courbe linéaire nous a permis de calculer le coefficient d'extinction molaire de l'indicateur déprotoné coloré à la longueur d'onde donnée. D'autre part, le point d'intersection nous a permis de déterminer avec précision la concentration de la base K-dimsyl.

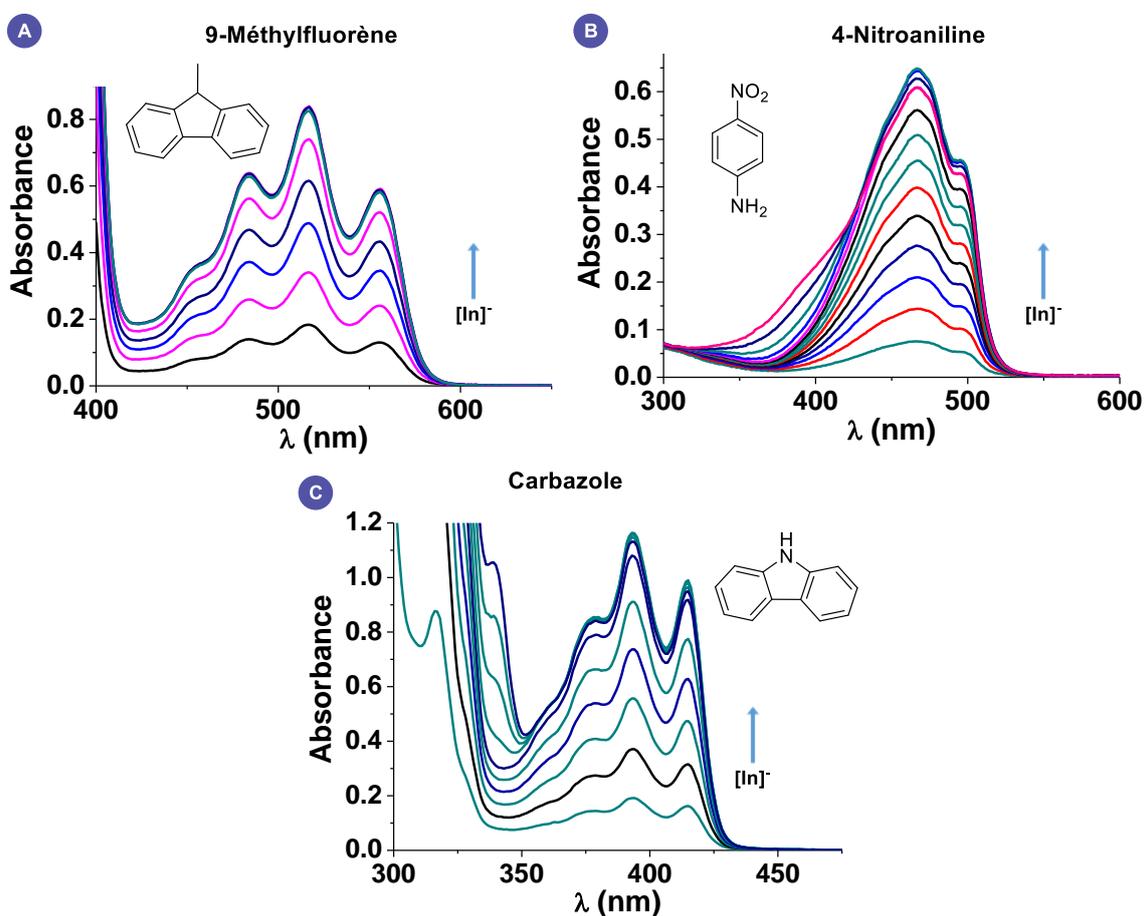


Figure 40. Spectres d'absorption UV-visible des anions dérivés du 9-méthylfluorène (A), de la 4-nitroaniline (B) et du carbazole (C) après chaque addition de la solution d'indicateur dans la solution de K-dimsyl.

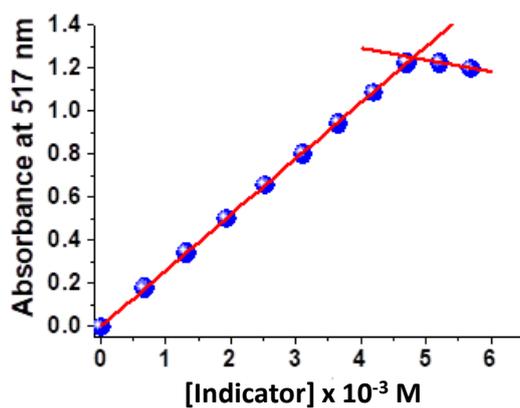


Figure 41. Exemple d'un graphique de Beer-Lambert pour le 9-méthylfluorène à 517 nm.

Les titrages spectrophotométriques ont été reproduits plusieurs fois toujours en utilisant des solutions fraîchement préparées d'indicateur et de K-dimsyl. Les coefficients d'extinction molaire moyens aux longueurs d'onde choisies pour chacun des indicateurs considérés sont donnés dans le Tableau 8.

Tableau 8. Coefficients d'extinction molaire des indicateurs aux longueurs d'ondes choisies.

Indicateur (Nombre de répliques)	$\lambda$ (nm)	$\epsilon$ (M <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )
9-Méthylfluorène (8)	556	905 ± 60
	517	1285 ± 85
	484	980 ± 65
4-Nitroaniline (6)	496	32335 ± 2280
	467	45640 ± 3620
Carbazole (3)	414	2475 ± 265
	393	2930 ± 305

#### d. Détermination des valeurs de $pK_a$ des sulfoxydes $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés

Les sulfoxydes que nous avons employés pour cette investigation sont représentés ci-dessous (Figure 42). Nous avons décidé d'étudier l'impact des substituants en position *para* du phenyl sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé ainsi que l'influence du groupement aromatique lié à l'atome de soufre.

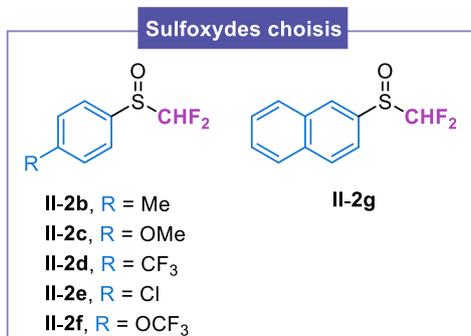


Figure 42. Sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés employés pour l'étude de  $pK_a$ .

Une fois que la totalité de la base K-dimsyl du milieu est consommée et que l'indicateur est en excès, plusieurs aliquotes de la solution de sulfoxyde peuvent être ajoutées (Schéma 33). Les spectres d'absorption UV-visible ont été enregistrés après chaque addition. Une diminution de l'absorbance peut clairement être observée à la suite de l'échange de protons entre l'anion de l'indicateur déprotoné et l'acide. Pour la 4-nitroaniline, la diminution de la bande d'absorption visible s'accompagne de la formation de la bande d'absorption caractéristique de l'indicateur protoné (Figure 43).

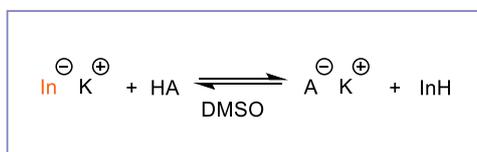


Schéma 33. Échange de protons entre l'indicateur coloré et le sulfoxyde.

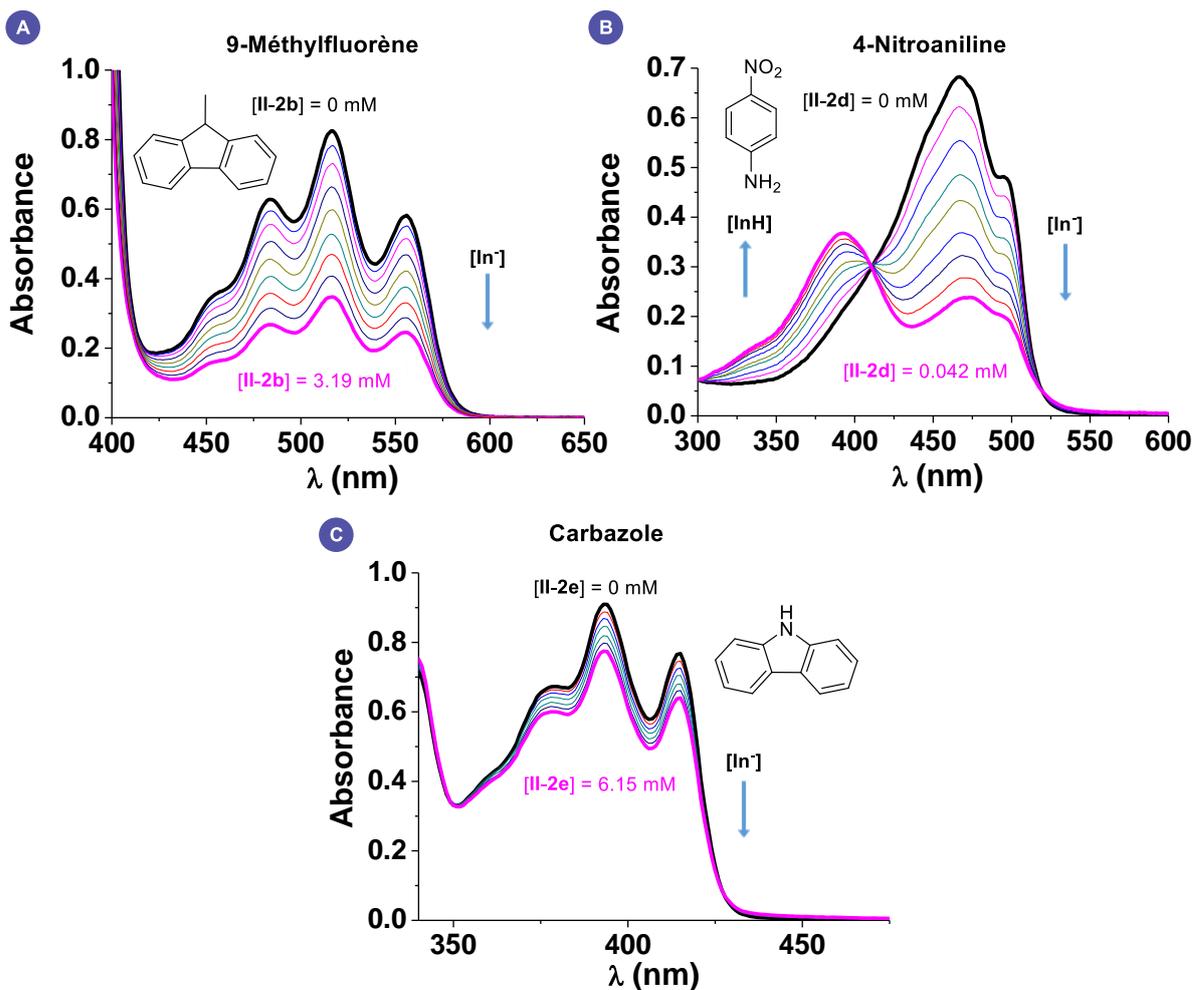


Figure 43. Exemples de spectres d'absorption UV-visible des anions dérivés des indicateurs après chaque addition de sulfoxyde.

La concentration de l'anion  $\text{In}^-$  peut être calculée à partir des valeurs d'absorbance en utilisant la loi de Beer Lambert :

$$A = \epsilon \cdot l \cdot C$$

$$[\text{In}^-] = \frac{A}{\epsilon \cdot l}$$

Où :

- $A$  est l'absorbance de l'anion  $\text{In}^-$  (Sans unité)
- $[\text{In}^-]$  est la concentration de l'anion  $\text{In}^-$  (mol/L)
- $\epsilon$  est le coefficient d'extinction molaire (L/mol/cm)
- $l$  est la longueur du trajet parcouru par la lumière dans le milieu considéré (cm)

Puis, comme la concentration de la solution de l'indicateur  $[\text{InH}]_0$  ajoutée est connue, la concentration de la forme protonée  $[\text{InH}]$  à l'équilibre dans le milieu peut être déduite par cette expression :

$$[\text{InH}] = [\text{InH}]_0 - [\text{In}^-]$$

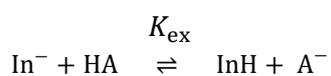
Ici, à nouveau, il est nécessaire de prendre en compte l'effet de dilution. Avec le changement d'absorbance, la concentration de l'anion  $\text{In}^-$  restant peut être déterminée. Puisque la concentration initiale de l'anion  $\text{In}^-$  avant l'addition du sulfoxyde est connue, la concentration de la forme déprotonée du sulfoxyde  $\text{A}^-$  peut être calculée par :

$$[\text{A}^-] = [\text{In}^-]_0 - [\text{In}^-]$$

Ensuite, en connaissant la concentration initiale de la solution de sulfoxyde  $[\text{HA}]_0$  ajoutée, la concentration de la forme protonée du sulfoxyde  $[\text{HA}]$  dans le milieu peut être déterminée par :

$$[\text{HA}] = [\text{HA}]_0 - [\text{A}^-]$$

Grâce aux concentrations, la constante d'échange de l'équilibre ci-dessous peut être calculée :



$$K_{ex} = \frac{[\text{InH}] \cdot [\text{A}^-]}{[\text{In}^-] \cdot [\text{HA}]}$$

Finalement, à partir de la constante d'équilibre et en connaissant la valeur de  $\text{p}K_a$  de l'indicateur, le  $\text{p}K_a$  du sulfoxyde peut être calculé par :

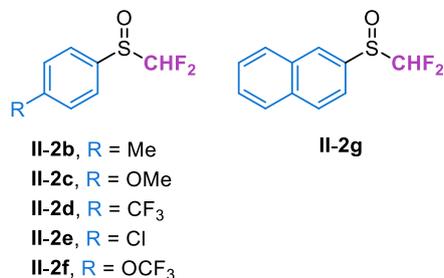
$$\mathbf{pK_{HA} = pK_{InH} - \log K_{ex}}$$

Nous avons ainsi réussi à déterminer les valeurs de  $\text{p}K_a$  des sulfoxydes **II-2b-g** dans le DMSO. Afin d'avoir une bonne précision et de s'assurer de la reproductibilité de la méthode, les mesures d'absorbance ont été réalisées plusieurs fois pour chacun des sulfoxydes (en double ou en triple).

## e. Résultats

Les valeurs de  $pK_a$  obtenues pour les aryl sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés **II-2b-g** sont résumées dans le Tableau 9.

Tableau 9. Valeurs de  $pK_a$  des aryl sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés **II-2b-g** mesurées dans le DMSO.



Sulfoxyde	$pK_a(\text{DMSO})$	Indicateur utilisé
<b>II-2b</b>	22,3 ± 0,2	9-Méthylfluorène
<b>II-2c</b>	22,5 ± 0,4	9-Méthylfluorène
<b>II-2d</b>	20,3 ± 0,6	4-Nitroaniline Carbazole
<b>II-2e</b>	21,7 ± 0,6	9-Méthylfluorène 4-Nitroaniline Carbazole
<b>II-2f</b>	21,8 ± 0,2	9-Méthylfluorène
<b>II-2g</b>	21,7 ± 0,1	9-Méthylfluorène

Ces valeurs couvrent un intervalle de  $pK_a$  allant de 20,3 à 22,5. Par rapport au méthyl phényl sulfoxyde ( $pK_a(\text{DMSO}) = 33,0$ ),<sup>[150]</sup> l'acidité de l' $\alpha,\alpha$ -difluorométhyl *p*-tolyl sulfoxyde **II-2b** a diminué d'environ 10 unités de  $pK_a$ . Cette augmentation d'acidité est beaucoup plus élevée que celle observée entre la 2,2-difluoroacétophénone et son analogue non-fluoré ( $\Delta pK_a = 4,5$ ). Cela démontre clairement un effet stabilisant très prononcé des deux atomes de fluor sur le carbanion, en plus de la stabilisation apportée par le groupement sulfinyle en position  $\alpha$ . D'un autre côté, nos observations sont en contraste avec les résultats rapportés précédemment pour le ( $\alpha$ -monofluoro(phénylsulfonyl)méthane. Dans ce cas, l'introduction d'un atome de fluor n'a provoqué qu'une légère baisse de  $pK_a$  ( $\Delta pK_a = 0,5$ ) (Figure 44).

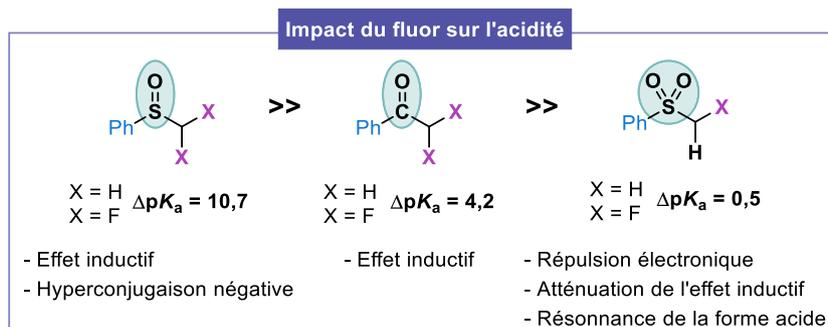


Figure 44. Impact du fluor sur l'acidité des aryl sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés et d'autres composés  $\alpha$ -fluoroalkylés.

Pour les aryl  $\alpha,\alpha$ -difluorométhyl sulfoxydes, la stabilisation du carbanion généré pourrait être rationalisée par des facteurs combinés. Tout d'abord, l'effet inductif attracteur des deux atomes de fluor permettrait de diminuer la densité électronique au niveau du carbone chargé négativement. De plus, un raccourcissement de la liaison carbone-soufre peut être envisagé d'une part, grâce au même effet inductif des atomes de fluor et, d'autre part, grâce à l'hyperconjugaison négative entre le doublet non-liant du soufre et l'orbitale anti-liante  $\sigma^*_{\text{C-F}}$ . Ces deux effets contribueraient à rapprocher la charge négative du groupe sulfinyle, déficient en électrons. En conséquence, le carbanion formé serait plus stabilisé que l'analogue non fluoré et l'acidité du sulfoxyde correspondant augmenterait.

Comme constaté pour le processus d'énantiomérisation, la nature du substituant en position *para* des aryl  $\alpha,\alpha$ -difluorométhyl sulfoxydes a une très légère influence sur leur acidité, avec des variations ne dépassant pas 2 unités  $pK_a$ . Le composé **II-2c** est le dérivé le moins acide en raison de l'effet mésomère donneur du groupement  $-\text{OMe}$  ( $pK_a = 22,5$ ). À l'inverse, le produit **II-2d** présente la valeur la plus faible du fait de l'important effet inductif attracteur du  $-\text{CF}_3$  ( $pK_a = 20,3$ ).

Finalement, un système  $\pi$  plus étendu sur le groupement aromatique lié à l'atome de soufre n'influe pas sur l'acidité du sulfoxyde comme en témoigne la comparaison des composés **II-2g** (groupement naphthyle,  $pK_a = 21,7$ ) et **II-2b** (groupement *p*-tolyle,  $pK_a = 22,3$ ). L'effet de résonance plus marqué induit par le naphthyle ne joue donc qu'un rôle mineur.

Pour conclure, les valeurs de  $pK_a$  dans le DMSO de 6 aryl  $\alpha,\alpha$ -difluorométhyl sulfoxydes ont été déterminées par spectrophotométrie d'absorption UV-visible à l'aide d'indicateurs colorés. Il est important de souligner que l'introduction de deux atomes de fluor a nettement augmenté l'acidité de ces sulfoxydes par rapport aux analogues non-fluorés.

## VII. Conclusion

Dans ce chapitre, nous nous sommes tout d'abord intéressés à la synthèse d'aryl sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs. Les deux méthodes rapportées dans la littérature n'étant pas efficaces, le laboratoire a développé une stratégie reposant sur l'utilisation d'une oxazolidinone comme auxiliaire chiral. Après obtention de la *N*-sulfinyloxazolidinone diastéréopure, le sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé a pu être synthétisé en seulement deux étapes avec un bon rendement et un excès énantiomérique de 97% après recristallisation (Schéma 34).

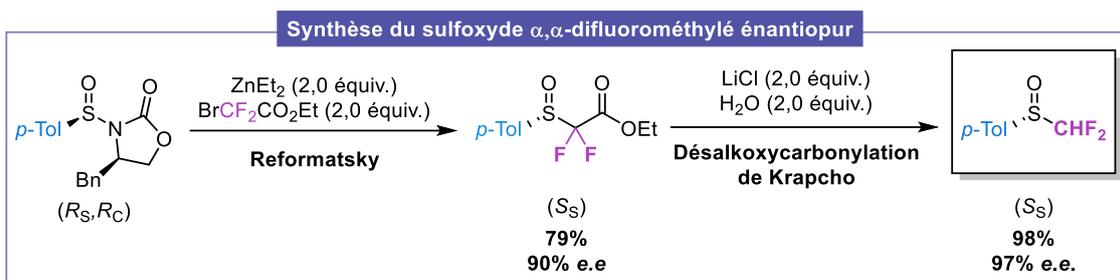
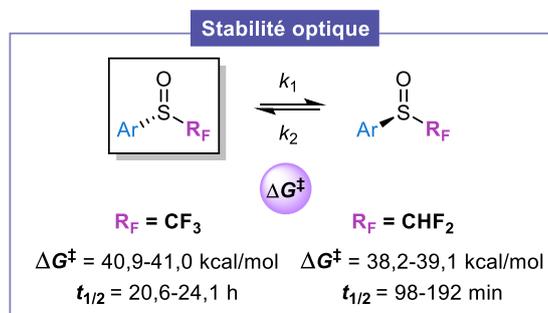


Schéma 34. Strat\u00e9gie d\u00e9velopp\u00e9e pr\u00e9c\u00e9demment par notre groupe pour l'acc\u00e8s \u00e0 un  $\alpha,\alpha$ -difluorom\u00e9thyl *p*-tolyl sulfoxyde \u00e9nantiopur.

Notre objectif consistait ensuite \u00e0 \u00e9tudier la stabilit\u00e9 configurationnelle ainsi que l'acidit\u00e9 de tels difluorom\u00e9thyl sulfoxydes. D'une part, en collaboration avec le Dr Nicolas Vanthuynne (Aix-Marseille Universit\u00e9) et les Drs Emmanuel Magnier et Patrick Diter (Universit\u00e9 de Versailles), nous nous sommes focalis\u00e9s sur l'\u00e9nantiom\u00e9risation thermique de quelques aryl sulfoxydes  $\alpha$ -fluoroalkyl\u00e9s. Dans un premier temps, les \u00e9nantiom\u00e8res de 2 sulfoxydes trifluorom\u00e9thyl\u00e9s et de 7 d\u00e9riv\u00e9s  $\alpha,\alpha$ -difluorom\u00e9thyl\u00e9s ont \u00e9t\u00e9 s\u00e9par\u00e9s par HPLC pr\u00e9parative. Les barri\u00e8res d'interconversion ont ensuite \u00e9t\u00e9 d\u00e9termin\u00e9es en mesurant le pourcentage d'un des deux \u00e9nantiom\u00e8res de chaque compos\u00e9 au cours du temps \u00e0 214 \u00b0C par HPLC chirale. Les r\u00e9sultats d\u00e9montrent que ces compos\u00e9s \u00e9nantioenrichis poss\u00e8dent une grande stabilit\u00e9 configurationnelle et ce jusqu'\u00e0 des temp\u00e9ratures avoisinant les 200 \u00b0C. Cependant, il est important de noter que les analogues  $\alpha,\alpha$ -difluorom\u00e9thyl\u00e9s pr\u00e9sentent des temps de demi-vie beaucoup plus courts. Pour rationaliser cette observation, nous pensons que l'\u00e9tat de transition planaire permettant l'interconversion est plus stabilis\u00e9 dans le cas d'un groupement  $-\text{CHF}_2$  en raison de l'effet inductif attracteur tr\u00e8s marqu\u00e9 des deux atomes de fluor. En revanche, dans le cas des d\u00e9riv\u00e9s trifluorom\u00e9thyl\u00e9s, il y aurait une comp\u00e9tition entre un effet st\u00e9rique d\u00fb \u00e0 la taille plus importante du substituant  $-\text{CF}_3$  et l'effet inductif du fluor (Sch\u00e9ma 35).



Sch\u00e9ma 35. \u00c9tude de la stabilit\u00e9 configurationnelle d'aryl sulfoxydes  $\alpha$ -fluoroalkyl\u00e9s \u00e0 214 \u00b0C.

D'autre part, nous avons investigu\u00e9 l'acidit\u00e9 de plusieurs aryl  $\alpha,\alpha$ -difluorom\u00e9thyl sulfoxydes avec l'aide du Dr Mourad Elhabiri (Universit\u00e9 de Strasbourg). Nous nous sommes inspir\u00e9s d'une m\u00e9thode colorim\u00e9trique indirecte d\u00e9crite par le groupe de Bordwell. Elle met en jeu des titrations successives en pr\u00e9sence d'un indicateur color\u00e9 par spectrophotom\u00e9trie UV/visible. Les mesures ont \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9es dans le DMSO en conditions strictement inertes et anhydres. Les valeurs de  $\text{p}K_a$  sont comprises entre 20,3 et 22,5. Une diminution de 10 unit\u00e9s de  $\text{p}K_a$  a \u00e9t\u00e9 constat\u00e9e par rapport aux sulfoxydes non-fluor\u00e9s compte tenu d'une meilleure stabilisation du carbanion form\u00e9 par l'effet inductif du fluor et l'hyperconjugaison n\u00e9gative entre le doublet non-liant du soufre et l'orbitale anti-liante de liaison C-F (Sch\u00e9ma 36).

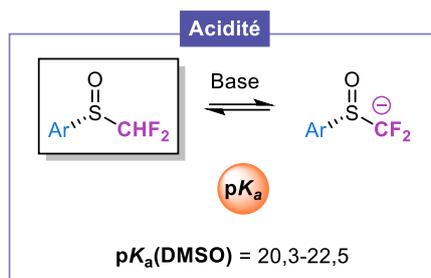


Schéma 36. Étude de l'acidité d'aryl sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés.

Les données obtenues sont très importantes puisqu'elles permettront d'exploiter pleinement le potentiel des sulfoxydes fluoroalkylés pour la synthèse de produits chiraux. Ces travaux ont été publiés dans le *European Journal of Organic Chemistry*.<sup>[160]</sup>

Les sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés optiquement purs ont, en particulier, été utilisés en tant qu'équivalent chiral d'un anion  $\text{HF}_2\text{C}^-$  pour accéder à des alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiomériquement enrichis comme nous le verrons dans le chapitre suivant.





## Chapitre III – Accès à des alcools $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs



## TABLE DES MATIÈRES

<b>Chapitre III – Accès à des alcools <math>\alpha,\alpha</math>-difluorométhylés énantiopurs</b> .....	<b>91</b>
<b>I. Synthèse d'alcools <math>\alpha,\alpha</math>-difluorométhylés énantiopurs – État de l'art</b> .....	<b>95</b>
1. Réductions asymétriques de cétones $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées .....	95
a. Utilisation d'outils biologiques .....	95
b. Boranes chiraux .....	97
c. Hydrogénation asymétrique .....	98
2. Additions asymétriques sur des carbonyles $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés.....	99
3. Aldolisations asymétriques.....	102
4. Dihydroxylation asymétrique .....	104
5. Difluorométhylations nucléophiles énantio- ou diastéréosélectives.....	104
<b>II. Travaux précédents du groupe pour accéder aux <math>\alpha,\alpha</math>-difluoro-<math>\beta</math>-hydroxysulfoxydes diastéreoenrichis à partir d'un sulfoxyde énantiopur</b> .....	<b>107</b>
1. Description de la stratégie.....	107
2. Accès aux $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfoxydes diastéreoenrichis .....	108
a. Résultats préliminaires .....	108
b. Addition d'agents complexants.....	109
c. Influence du noyau aromatique du sulfoxyde .....	109
d. Variation de la base.....	110
e. Intérêt de la superbasse de Schwesinger $P_4-tBu$ .....	111
f. Champ d'application de la réaction .....	113
g. Mécanisme proposé .....	114
3. Conclusion .....	115
<b>III. Accès aux <math>\alpha,\alpha</math>-difluoro-<math>\beta</math>-hydroxysulfoxydes diastéreoenrichis par réduction diastéréosélective de <math>\beta</math>-céto-sulfoxydes</b> .....	<b>116</b>
1. Description du projet.....	116
2. Méthodes employées pour accéder aux $\beta$ -céto-sulfoxydes $\alpha,\alpha$ -difluorés.....	117
a. Oxydation d' $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfoxydes .....	117
b. Condensation du sulfoxyde sur des équivalents d'ester.....	118
c. Additions d'organométalliques polaires sur un $\beta$ -sulfinylester ou un $\beta$ -sulfinylamide.....	119
d. Réaction de type Reformatsky .....	120
e. Difluoration de $\beta$ -céto-sulfoxydes .....	120
3. Réduction diastéréosélective de $\beta$ -céto-sulfoxydes en série non-fluorée – État de l'art .....	122
4. Réduction diastéréosélective de $\beta$ -céto-sulfoxydes $\alpha,\alpha$ -difluorés énantiopurs .....	124
<b>IV. Accès aux alcools <math>\alpha,\alpha</math>-difluorométhylés par retrait de l'auxiliaire chiral</b> .....	<b>127</b>

1. Désulfonylation de composés $\alpha,\alpha$ -difluorés – État de l’art.....	127
2. Méthodes employées pour le retrait de l’auxiliaire chiral .....	128
3. Conclusion .....	130
<b>V. Difluorométhylation catalytique stéréosélective d’aldéhydes .....</b>	<b>131</b>
1. Description du projet.....	131
2. Mécanisme proposé .....	132
3. Étude de l’étape d’aldolisation.....	134
a. Conditions de piégeage séquentiel .....	134
b. Conditions de piégeage <i>in situ</i> .....	135
4. Étude de l’étape de réduction/fragmentation .....	136
a. Ordre d’addition des réactifs.....	138
b. Variation des conditions réactionnelles .....	140
c. Autres substrats employés .....	142
5. Expériences de contrôle .....	142
a. Stabilité de l’aldol $\alpha,\alpha$ -difluoré sous forme déprotonée en solution.....	142
b. Interaction entre la superbases et l’hydrosilane .....	143
6. Conclusion .....	145
<b>VI. Conclusion générale.....</b>	<b>146</b>

Comme mentionné dans le premier chapitre, l'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor peut modifier la lipophilie, la stabilité métabolique, l'acidité ou la préférence conformationnelle de composés biologiquement actifs.<sup>[47,49,58,161]</sup> Les molécules fluoroalkylées suscitent donc un intérêt croissant dans les domaines pharmaceutique et agrochimique en raison de leur capacité à impacter les propriétés des molécules bioactives.

Parmi les entités fluorées, le motif  $-CHF_2$  est particulièrement intéressant puisqu'il possède des caractéristiques spécifiques. En outre, il a été démontré comme étant un bioisostère lipophile de groupements hydroxyle et thiol. Il peut ainsi agir comme un donneur de liaisons hydrogène dans les sites actifs des enzymes.<sup>[71,72,76-78,81,83,162]</sup>

Concernant la synthèse de composés  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés, les méthodes permettant l'introduction non-stéréosélective du groupement  $-CHF_2$  sont nombreuses et variées.<sup>[88,89,163]</sup> En revanche, par rapport à un unique atome de fluor ou au motif  $-CF_3$ , son introduction stéréosélective est encore peu développée.<sup>[93-95]</sup> Pourtant, la construction de centres stéréogènes porteurs de  $-CHF_2$  pourrait grandement contribuer à la découverte et au développement de nouvelles molécules bioactives.

Dans ce contexte, notre attention s'est portée sur la conception de nouvelles stratégies permettant d'accéder à des synthons  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs. Initialement, les alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés nous ont semblé être des cibles pertinentes puisqu'ils pourraient facilement être fonctionnalisés. De plus, les méthodes de synthèse pour obtenir ce type de dérivés sont peu nombreuses et les stéréosélectivités sont souvent dépendantes du substrat employé.

Dans la section suivante, les travaux rapportés dans la littérature pour obtenir des alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs seront décrits puis nous aborderons nos deux stratégies envisagées, reposant sur la déprotonation de composés  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés.

## I. Synthèse d'alcools $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs – État de l'art

### 1. Réductions asymétriques de cétones $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées

La réduction énantiosélective est l'une des stratégies les plus directes pour obtenir des alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés optiquement actifs à partir des cétones correspondantes. Pour ce faire, plusieurs systèmes ont été décrits dans la littérature impliquant l'utilisation d'enzymes, de bactéries, de boranes chiraux ou de catalyseurs d'hydrogénation asymétrique.

#### a. Utilisation d'outils biologiques

En 1992, Kitazume et ses collaborateurs ont rapporté l'utilisation de la lipase P, enzyme de la famille des hydrolases, afin d'accéder aux alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs *via* un dédoublement cinétique. Tout d'abord, la 2,2-difluoroacétophénone a été réduite à l'aide de borohydrure de sodium. L'alcool racémique résultant a alors été acétylé. En présence de la lipase P, un des énantiomères a pu être sélectivement hydrolysé. Ainsi l'alcool acétylé restant a été isolé avec 50% de rendement et 95% d'excès énantiomérique (Schéma 37).<sup>[164]</sup>

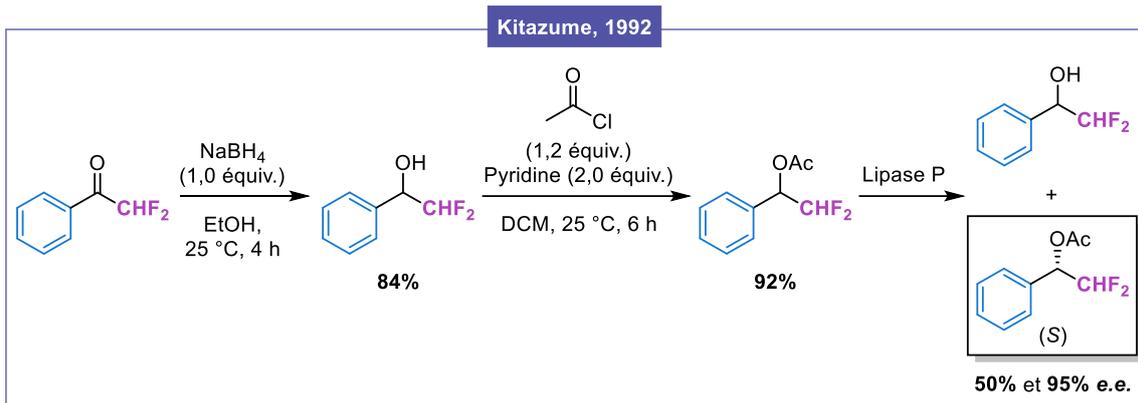


Schéma 37. Accès aux alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs par un dédoublement cinétique rapporté par Kitazume.

Quelques années plus tard, Nakamura a décrit la réduction sélective de l'acétophénone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée grâce à une cyanobactérie, nommée *S. elongatus* PCC 7942. En présence de lumière, cette bactérie est capable de réaliser le processus de photosynthèse, c'est-à-dire d'utiliser l'énergie lumineuse afin de générer un agent réducteur, à savoir le cofacteur NADPH. Après 4 jours de réaction, l'alcool  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé a été obtenu avec un excès énantiomérique de 70% (Schéma 38).<sup>[165]</sup>

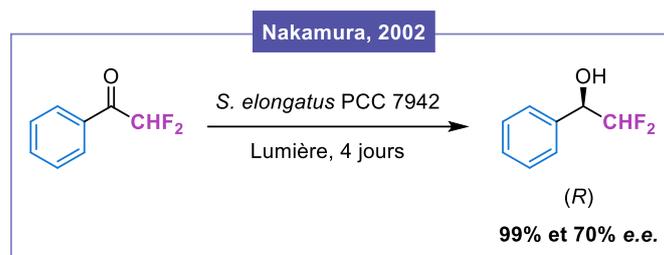


Schéma 38. Réduction asymétrique de la 2,2-difluoroacétophénone en présence d'une cyanobactérie décrite par Nakamura.

En 2013, Lavendera et Gotor sont parvenus à réduire enzymatiquement l'acétophénone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée à l'aide d'oxydoréductases surexprimées. D'une part, l'alcool déshydrogénase (ADH) issu de la bactérie *Escherichia coli* a conduit à l'alcool de configuration *R* avec un rendement et une pureté optique de 99%. D'autre part, la bactérie *Lactobacillus brevis* ADH a permis d'accéder à l'alcool de configuration opposé *S*, toujours avec un excès énantiomérique de 99%. Malheureusement, la généralisation de la méthode à d'autres  $\alpha,\alpha$ -difluorocétone n'a pas été explorée (Schéma 39).<sup>[166]</sup>

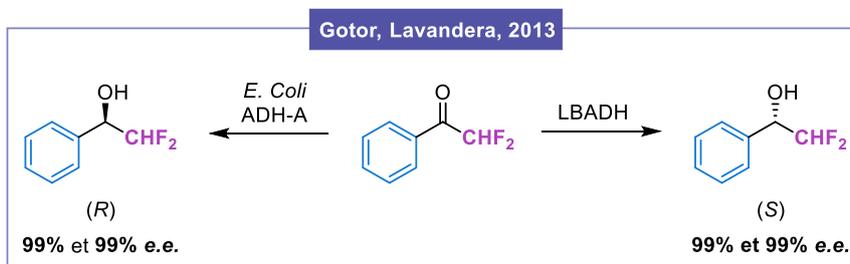


Schéma 39. Réduction asymétrique de la 2,2-difluoroacétophénone à l'aide d'enzymes décrite par Gotor et Lavendera.

Le dernier exemple de réduction enzymatique a été mis au point par Kato. Il a effectué la réduction de la 2,2-difluoroacétophénone en utilisant les microorganismes présents dans la levure de boulanger. Une pureté optique d'environ 90% a été mesurée. Cette méthode est avantageuse, car elle permet d'employer une cellule entière, contrairement aux travaux nécessitant une enzyme spécifique (Schéma 40).<sup>[167]</sup>

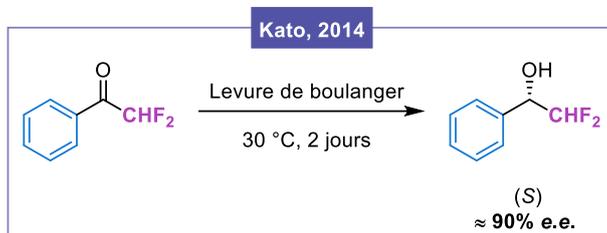


Schéma 40. Réduction asymétrique de la 2,2-difluoroacétophénone en présence de levure de boulanger décrite par Kato.

### b. Boranes chiraux

Concernant les voies d'approche synthétiques, il est possible d'accéder aux alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiomériquement enrichis en présence de boranes chiraux. L'équipe de Brown a employé le (-)-DIP-Chloride ainsi que le (R)-Alpine-borane pour réduire des aryl et alkyl cétones  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées. Avec chacun des boranes, une excellente sélectivité a été observée pour les aryl cétones (85-97% e.e.) tandis que des excès énantiomériques plus faibles ont été obtenus pour les dérivés alkylés (32-50% e.e.). La sélectivité de la réaction dépend donc grandement de la nature du substrat de départ. Contrairement aux cétones non-fluorées, l'issue stéréochimique est plus difficile à prévoir. En effet, l'introduction d'atomes de fluor permet d'augmenter l'électrophilie de la cétone ce qui faciliterait le transfert d'hydrure. Néanmoins, l'atome d'oxygène du carbonyle serait moins apte à se coordiner à l'atome de bore (Schéma 41).<sup>[168]</sup>

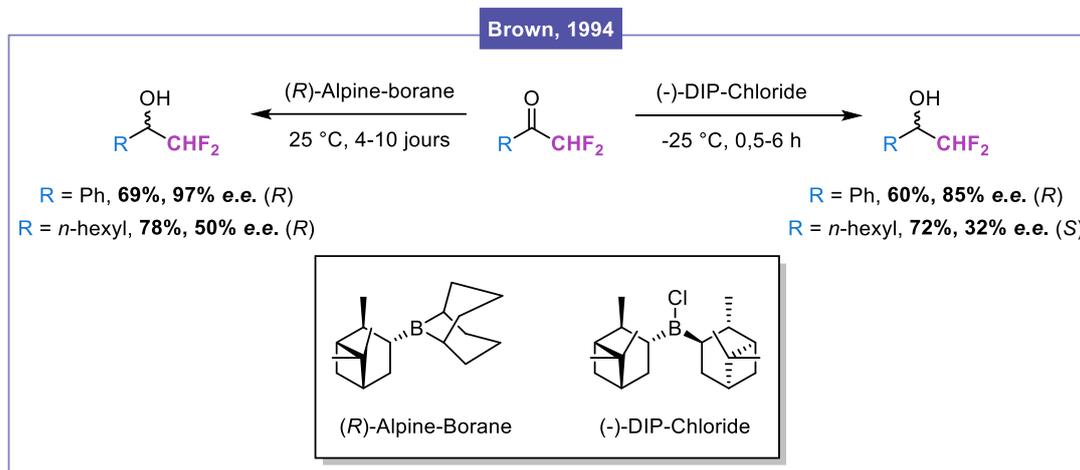


Schéma 41. Réduction énantiosélective de cétones  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées à l'aide de boranes chiraux décrite par Brown.

De son côté, Funabiki a effectué une réduction de type Corey-Bakshi-Shibata à l'aide d'une oxazaborolidine générée *in situ* à partir d'un dérivé fluoré de L-prolinol et d'un borane. Dans ces conditions, il a été en mesure d'isoler l'alcool désiré avec une satisfaisante pureté optique de 76% mais la réduction d'une seule cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée a été étudiée. Après refroidissement du milieu réactionnel, le catalyseur perfluoré peut être récupéré par une simple filtration (Schéma 42).<sup>[169]</sup>

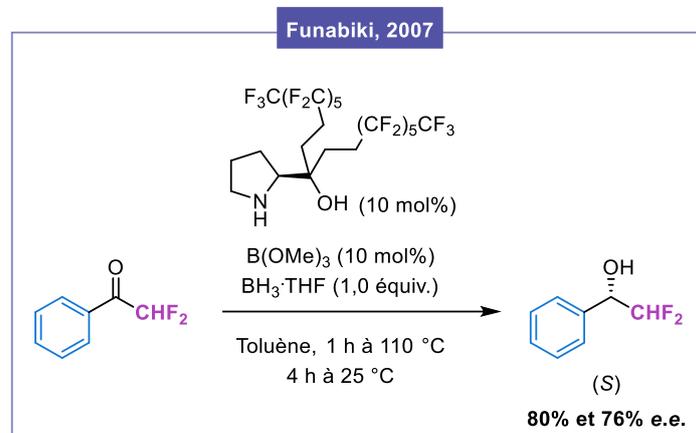


Schéma 42. Réduction asymétrique d'une cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée à l'aide d'une oxazaborolidine chirale comme catalyseur décrite par Funabiki.

### c. Hydrogénation asymétrique

L'hydrogénation asymétrique a également été investiguée pour obtenir des alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantioenrichis. Le premier exemple a été décrit en 2011 par Hoff et ses collaborateurs. Ils ont mis au point une méthode d'hydrogénation de type Noyori catalysée au ruthénium. Le complexe de ruthénium, généré *in situ*, est composé d'un ligand aromatique (mésitylène ou *p*-cymène) et d'une diamine chirale. À l'aide de ce système, deux aryl cétones  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées ont été réduites avec des puretés optiques allant jusqu'à 93% (Schéma 43).<sup>[170]</sup>

D'après les auteurs, la stéréoinduction serait régie par des interactions de type  $\pi$ - $\pi$  entre le groupement aryl porté par la cétone et le ligand aromatique du catalyseur. Cependant, une érosion de l'excès énantiomérique a été observée dans le cas de la naphtyl cétone. Cette érosion serait liée à des interactions  $\pi$ - $\pi$  moins favorables en raison de la gêne stérique entre le naphtyle, le motif fluoré et le ligand aromatique du catalyseur (notamment dans le cas du mésitylène).

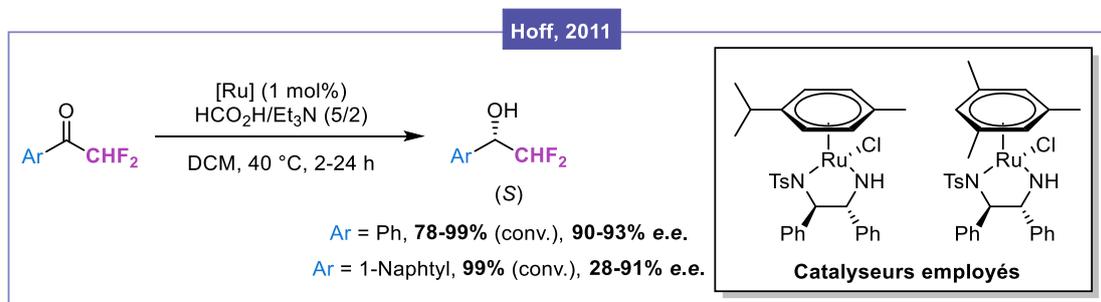


Schéma 43. Hydrogénation asymétrique d'aryl cétones  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées en présence d'un complexe de ruthénium chiral décrite par Hoff.

Plus récemment, Zhang et Shao ont rapporté un procédé d'hydrogénation similaire en employant un catalyseur d'iridium et un ligand tridenté dérivé du ferrocène. Dans ces conditions, la 2,2-difluoroacétophénone a été réduite avec un rendement quantitatif et un excellent excès énantiomérique de 99%. Malheureusement, l'utilisation d'autres cétones  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées n'a pas été explorée (Schéma 44).<sup>[171]</sup>

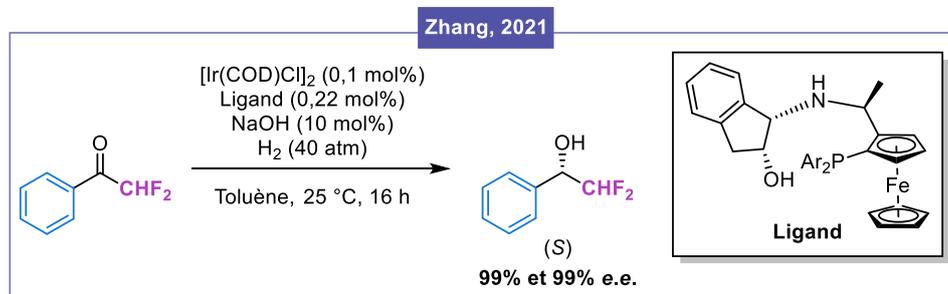


Schéma 44. Hydrogénation asymétrique de la 2,2-difluoroacétophénone à l'aide d'un complexe chiral d'iridium décrite par Zhang.

## 2. Additions asymétriques sur des carbonyles $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés

Hormis la réduction de cétones  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées, d'autres transformations asymétriques ont été élaborées pour accéder à des alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés tertiaires cette fois-ci. En 2009, Ma et ses collaborateurs ont mis au point une transformation de type Friedel-Crafts énantiosélective catalysée par un acide phosphorique chiral dérivé de (S)-BINOL à partir de la 2,2-difluoroacétophénone et d'un indole. Bien qu'une très haute pureté optique ait été obtenue, le champ d'application de la réaction n'a pas été davantage étudié en présence d'autres cétones  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées ou noyaux (hétéro)aromatiques riches en électrons (Schéma 45).<sup>[172]</sup>

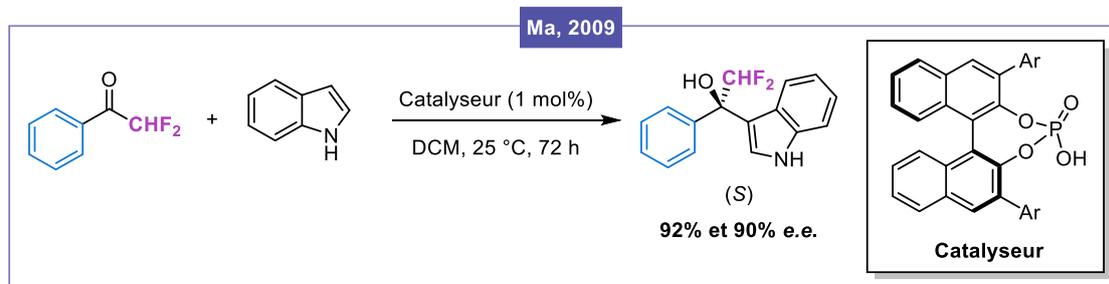


Schéma 45. Travaux de Ma pour l'arylation énantiosélective de la 2,2-difluoroacétophénone.

Par la suite, Mikami a élaboré une réaction éne pour synthétiser efficacement des alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés homoallyliques avec une excellente sélectivité. Ainsi, divers alcènes ont été traités en présence de difluoropyruvate d'éthyle et d'un catalyseur di-cationique de palladium composé de (S)-BINAP. Les structures obtenues sont très intéressantes puisqu'elles ouvrent la voie à des fonctionnalisations ultérieures par les fragments hydroxyle et ester. La stéréoinduction serait gouvernée par des facteurs stériques. En effet, le difluoropyruvate devrait se coordonner au complexe de palladium grâce à ses deux atomes d'oxygène. Le nucléophile devrait ensuite s'ajouter sur la face la moins encombrée (Schéma 46).<sup>[173]</sup>

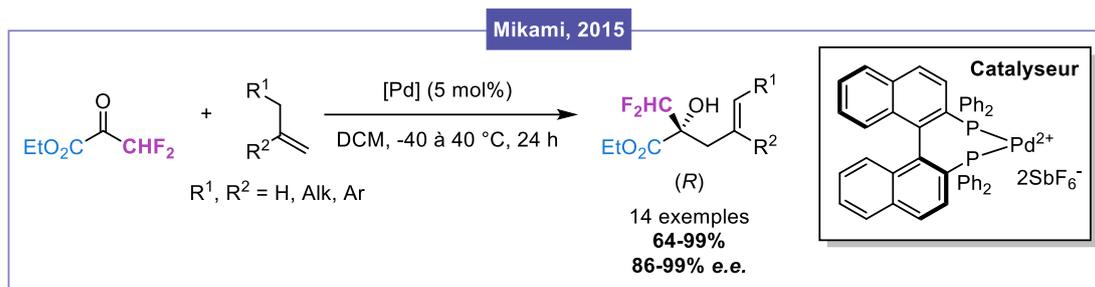


Schéma 46. Réaction éne décrite par Mikami pour accéder à des alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés tertiaires énantiopurs.

Deux années plus tard, une réaction d'allylation énantiosélective a été développée par Hoveyda afin d'accéder à des alcools tertiaires  $\alpha$ -fluoroalkylés. Le catalyseur est généré *in situ* à l'aide d'un Z-allyl boronate et d'un aminophénol dérivé de la (*S*)-valine puis mis en présence d'aryl  $\alpha,\alpha$ -difluorométhyl cétones. La réaction est sélective des produits à la fois  $\alpha$  et Z et les alcools obtenus sont hautement énantioenrichis (Schéma 47).<sup>[174]</sup>

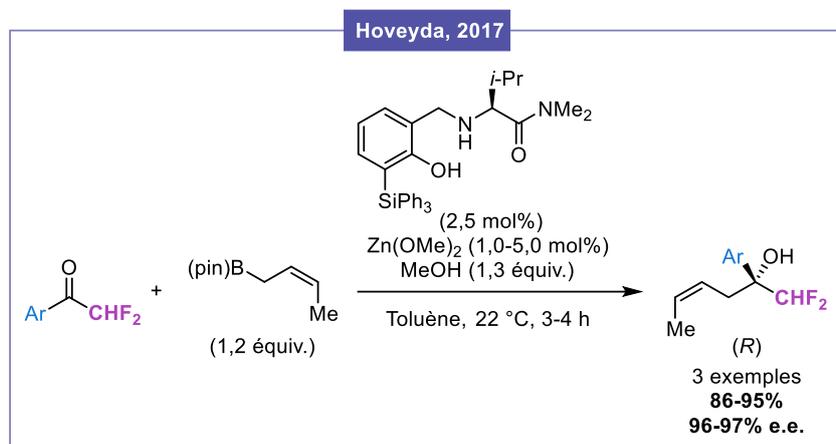


Schéma 47. Allylboration énantiosélective d'aryl  $\alpha,\alpha$ -difluorométhyl cétones décrite par Hoveyda.

De son côté, l'équipe de Krische a rapporté une allylation *anti*-diastéréo- et énantiosélective catalysée à l'iridium en faisant réagir la forme hémiacétal du difluoroacétaldéhyde avec divers acétates allyliques  $\alpha$ -substitués. Une excellente sélectivité a été observée (Schéma 48).<sup>[175]</sup> Afin d'appliquer et de démontrer l'efficacité de leur méthode, ils ont synthétisé l'analogue difluorométhylé de l'alcaloïde (+)-hyoscyamine (Figure 45).

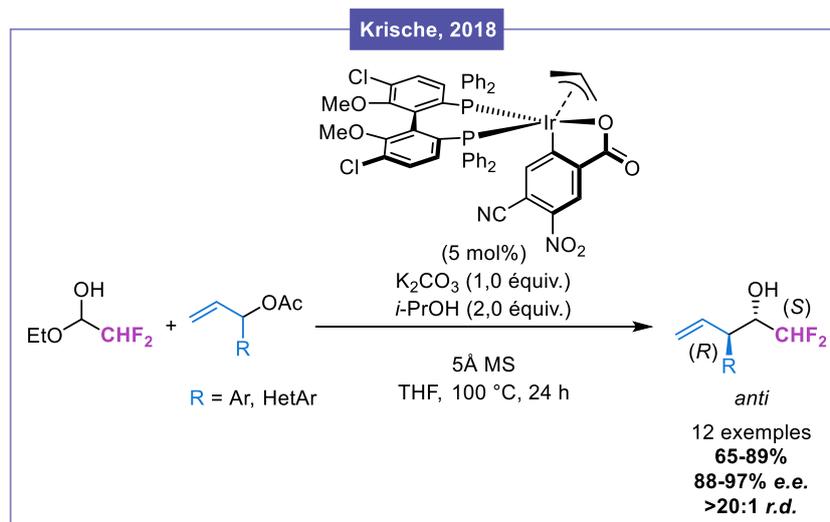


Schéma 48. Allylation anti-diaastéro- et énantiosélective catalysée à l'iridium décrite par Krische pour accéder à des alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés.

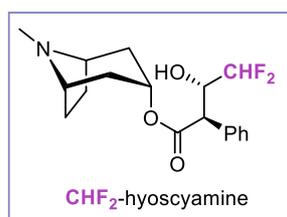


Figure 45. Analogue  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé de l'hyoscyamine synthétisé par Krische.

En 2018, Martínez-Ilarduya et Espinet ont décrit une alkylation asymétrique à l'aide de diméthylzinc et d'un ligand chiral de type diamine afin d'accéder à de nombreux alcools tertiaires fluorés énantioenrichis. Dans le cas de la 2,2-difluoroacétophénone, l'alcool correspondant a été obtenu avec un bon excès énantiomérique de 78%. Hélas, les auteurs n'ont employé qu'un seul agent d'alkylation (Schéma 49).<sup>[176]</sup>

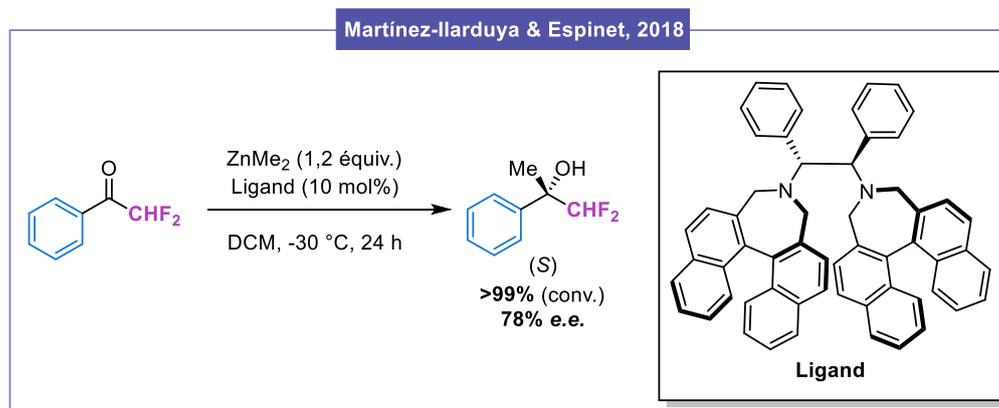


Schéma 49. Alkylation asymétrique de la 2,2-difluoroacétophénone à l'aide de diméthylzinc et d'une diamine chirale décrite par Martínez-Ilarduya et Espinet.

Finalement, Lassaletta et ses collaborateurs ont fait réagir une hydrazone et des aryl ou alkyl cétones  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées en présence d'un organocatalyseur tel qu'un thiocarbamide ou un squaramide. Les diazènes obtenus n'étant pas stables, ils ont ensuite été oxydés en dérivés azoxy à l'aide de monoperoxyphthalate de magnésium (MMPP). Ainsi, les alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés correspondants ont été synthétisés avec des excès énantiomériques modérés à très bons. Le groupe a également montré que la fonction diazène pouvait être facilement transformée en aldéhyde puis conduire à une variété de composés tels que des  $\beta$ -amino-alcools (Schéma 50).<sup>[177]</sup>

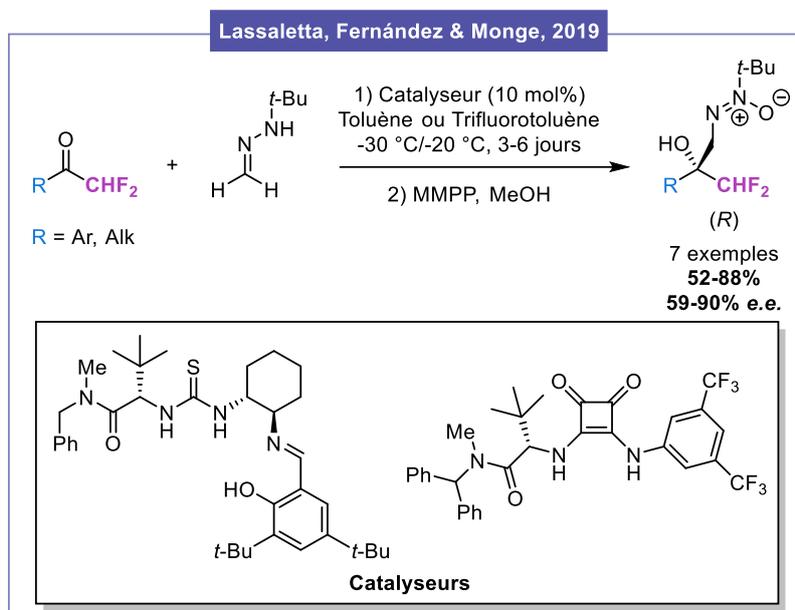


Schéma 50. Addition énantiosélective d'une hydrazone sur diverses aryl ou alkyl cétones  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées décrite par Lassaletta et ses collaborateurs.

### 3. Aldolisations asymétriques

La réaction d'aldolisation est également un bon outil pour obtenir des alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantio-purs. Parmi les exemples rapportés dans la littérature, Mikami a développé une aldolisation de Mukaiyama à l'aide d'un éther d'énol silylé et de difluoroacétaldéhyde sous forme d'hémiacétal. La réaction a été catalysée par un complexe de titane (IV) chiral composé de (*R*)-BINOL. Dans ces conditions, l'aldol attendu a été obtenu avec une excellente sélectivité mais un rendement modéré (Schéma 51).<sup>[178]</sup>

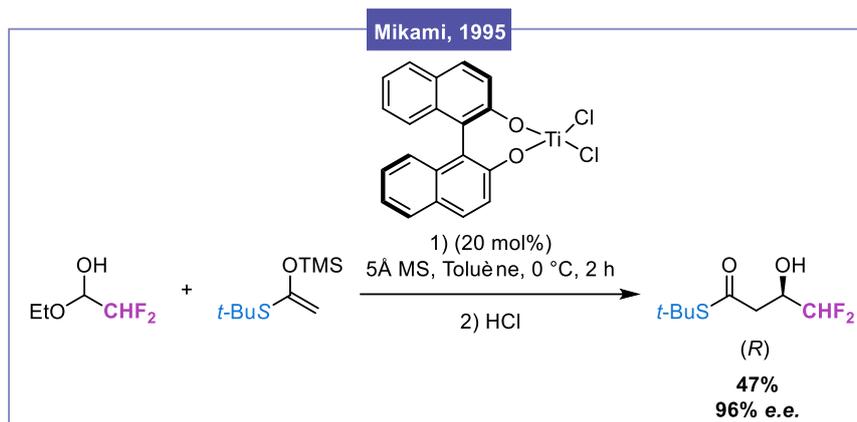


Schéma 51. Réaction d'aldolisation de type Mukaiyama décrite par Mikami pour accéder à un alcool  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé énantiopur.

De son côté, Funabiki a mis au point une réaction d'aldolisation asymétrique organocatalysée par un analogue de la (S)-proline toujours en présence d'une forme masquée de difluoroacétaldéhyde et d'acétophénone. Même si cette méthode a permis d'atteindre une bonne pureté optique, elle nécessite de très longs temps de réaction (Schéma 52).<sup>[179]</sup>

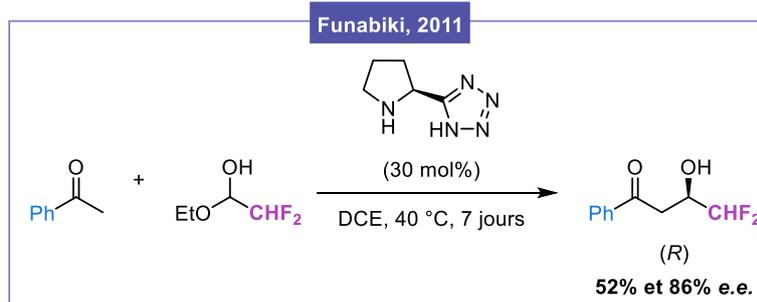


Schéma 52. Aldolisation asymétrique organocatalysée décrite par Funabiki pour obtenir un alcool  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé énantiorenrichi.

Le dernier exemple d'aldolisation a été décrit par Kumagai et Shibasaki. Ils ont démontré qu'en utilisant un organocuprate ainsi qu'un ligand chiral de type diphosphine, la 2,2-difluoroacétophénone et un amide  $\alpha$ -substitué pouvaient conduire aux alcools tertiaires correspondants. Indépendamment du ligand choisi, l'isomère *anti* a été obtenu majoritairement. Les rendements sont modestes à bons et les excès énantiomériques peuvent aller jusqu'à 96%. Cependant, les auteurs n'ont pas été en mesure de séparer les deux isomères (Schéma 53).<sup>[180]</sup>

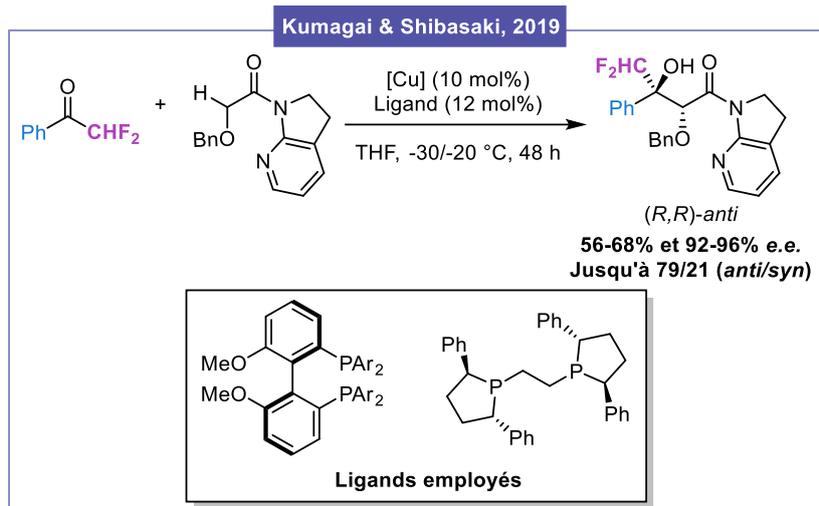


Schéma 53. Aldolisation asymétrique catalysée au cuivre pour accéder à des alcools tertiaires  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés décrite par Kumagai et Shibasaki.

#### 4. Dihydroxylation asymétrique

Il est également possible d'obtenir des alcools tertiaires  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiorenrichis à partir d'autres substrats. En particulier, la stratégie développée par Poisson et Jubault repose sur une dihydroxylation asymétrique de Sharpless à partir de plusieurs alcènes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés. Suivant le ligand employé (AD-mix- $\alpha$  ou  $\beta$ ), il a été possible d'isoler l'un ou l'autre énantiomère. De plus, la fonction alcool primaire a pu être transformée en dérivé iodé ou en amine, témoignant alors de l'utilité synthétique des composés obtenus (Schéma 54).<sup>[181]</sup>

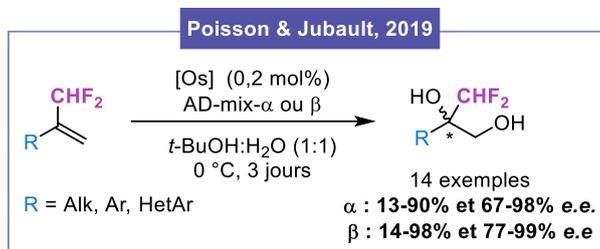


Schéma 54. Dihydroxylation asymétrique de Sharpless décrite par Poisson et Jubault pour accéder aux alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs.

#### 5. Difluorométhylations nucléophiles énatio- ou diastéréosélectives

Les derniers exemples présentés dans cette section pour l'accès aux alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiorenrichis concernent l'addition énatio- ou diastéréosélective de nucléophiles  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés en tant que substitués de l'anion  $-\text{CF}_2^-$ . Plusieurs groupes se sont donc intéressés à cette stratégie plus générale et directe.

Le premier exemple a été élaboré par Hu en 2008. Il a additionné les composés  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{SO}_2\text{Ph}$  ou  $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{H}$  sur différents substrats carbonyles en présence de catalyseurs chiraux de type ammoniums quaternaires. Les alcools correspondants ont été synthétisés avec de bons rendements, néanmoins les excès énantiomériques sont faibles et très variables suivant le substrat employé. Le groupe a ensuite

réalisé une désulfonation pour conduire à l'alcool  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé désiré avec une parfaite rétention de l'enrichissement stéréoisomérique (Schéma 55).<sup>[182]</sup>

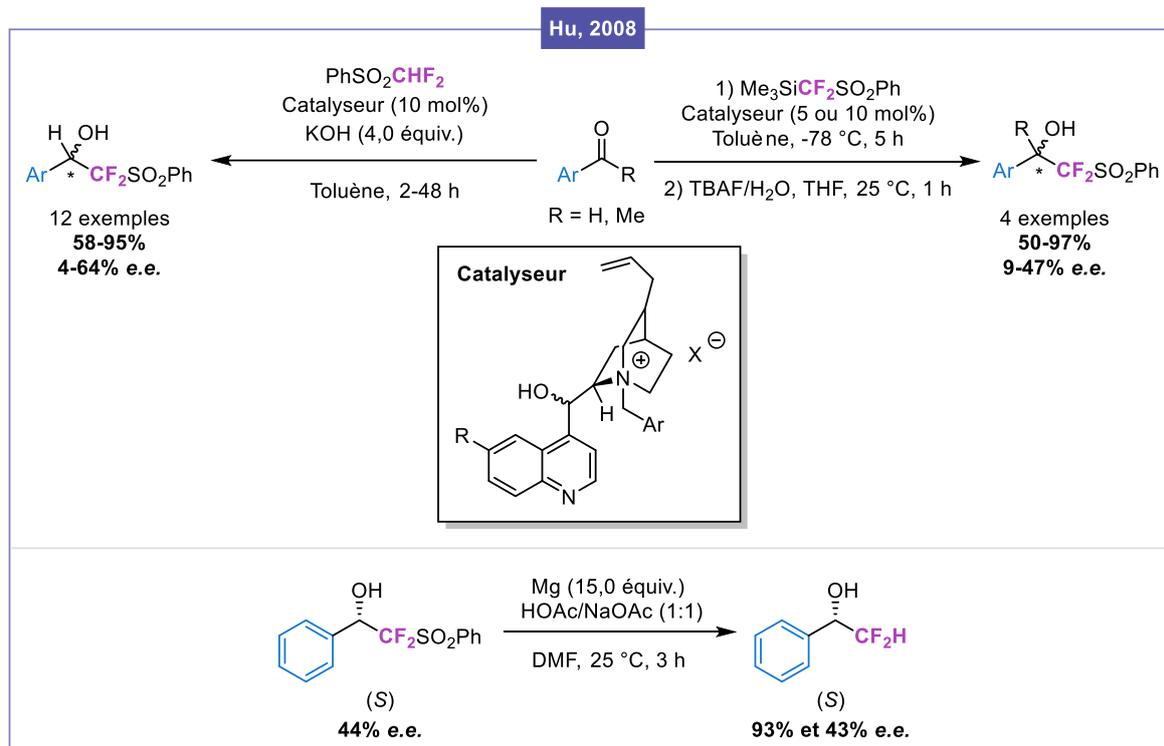


Schéma 55. Difluorométhylation énantiosélective décrite par Hu en présence de  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{SO}_2\text{Ph}$  ou  $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{H}$  et désulfonation pour l'accès aux alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés.

En s'appuyant sur la même approche, Shibata a développé une difluorométhylation énantiosélective à partir de la méthyl 2-naphtyl cétone et du composé sélénié  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{SePh}$ , catalysée par une combinaison d'un sel d'ammonium quaternaire chiral et de fluorure de tétraméthylammonium (TMAF). À nouveau, seule une faible sélectivité a été constatée (Schéma 56).<sup>[95]</sup>

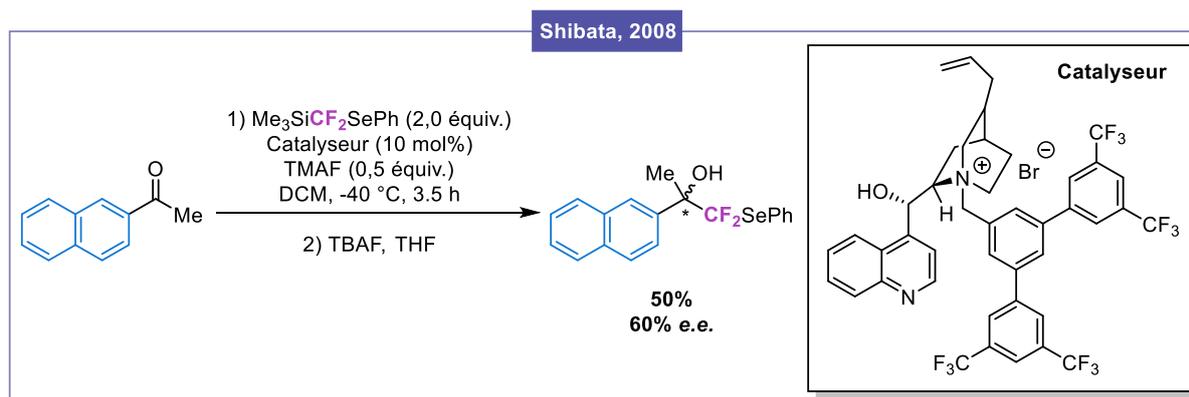


Schéma 56. Difluorométhylation énantiosélective décrite par Shibata en présence de  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{SePh}$  pour accéder à un alcool tertiaire difluoré.

Quelques années plus tard, le groupe de Hu s'est, une nouvelle fois, concentré sur la difluorométhylation de substrats carbonyles. Cette fois-ci, ils ont utilisé une sulfoximine  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée énantiopure en présence de KHMDS et après condensation, les  $\beta$ -hydroxy sulfoximines correspondantes ont été obtenues avec des ratios diastéréoisomériques élevés. Enfin, une désulfoximation a permis de conduire aux alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs. L'efficacité de cette stratégie a été démontrée en synthétisant deux analogues de produits naturels (Schéma 57).<sup>[183]</sup>

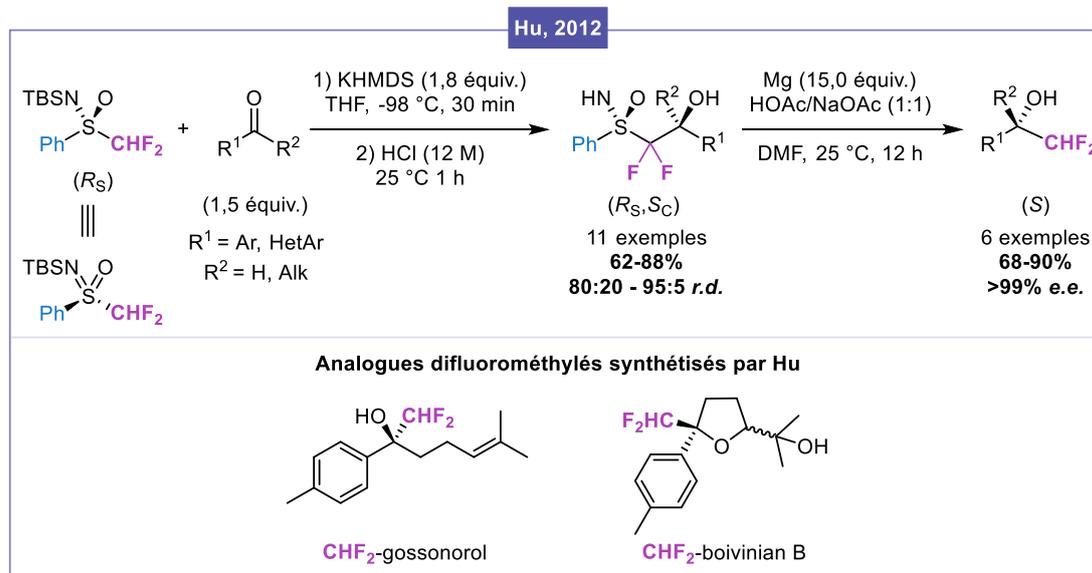


Schéma 57. Travaux de Hu sur la difluorométhylation diastéréosélective de carbonyles en présence d'une sulfoximine  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée énantiopure et analogues synthétisés via cette stratégie.

Pour conclure, les méthodes permettant d'accéder à des alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs sont encore limitées à ce jour. De manière générale, la difluorométhylation stéréosélective est beaucoup moins développée que la trifluorométhylation.

Comme nous l'avons vu dans cette section, certaines stratégies sont intéressantes et permettent d'obtenir les alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs avec d'excellents rendements. Cependant, dans plusieurs cas, les excès énantiomériques sont pauvres et variables. De plus, certaines approches ne sont pas générales et nécessitent des substrats spécifiques.

Il est donc nécessaire de développer de nouvelles méthodes complémentaires et plus directes afin d'obtenir les alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés hautement énantiopurs. C'est pourquoi, notre équipe s'est également focalisée sur le développement d'une voie d'accès à ces composés à l'aide d'un sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé énantiopur. Ce dernier a été utilisé en tant qu'équivalent chiral de l'anion  $-\text{CF}_2^-$ .

## II. Travaux précédents du groupe pour accéder aux $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfoxydes diastéreoenrichis à partir d'un sulfoxyde énantiopur

### 1. Description de la stratégie

Comme mentionné précédemment, les sulfoxydes énantiopurs sont largement employés en synthèse asymétrique et permettent de conduire efficacement à des composés possédant une grande pureté optique.

Notre groupe a donc souhaité utiliser un sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé énantiopur en tant qu'auxiliaire chiral pour accéder aux alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs. Dans un premier temps, une synthèse stéréosélective efficace d'aryl  $\alpha,\alpha$ -difluorométhyl sulfoxydes énantiopurs a été élaborée par notre équipe telle que présentée dans le chapitre précédent.

La première étape de la stratégie de difluorométhylation diastérosélective consiste à déprotoner le sulfoxyde énantiopur obtenu. Le carbanion  $\alpha,\alpha$ -difluoré généré peut ensuite être condensé sur divers dérivés carbonyles afin de conduire aux  $\beta$ -hydroxysulfoxydes correspondants. Finalement, après séparation des diastéréoisomères formés et retrait de l'auxiliaire chiral, les alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs pourraient être isolés (Schéma 58).

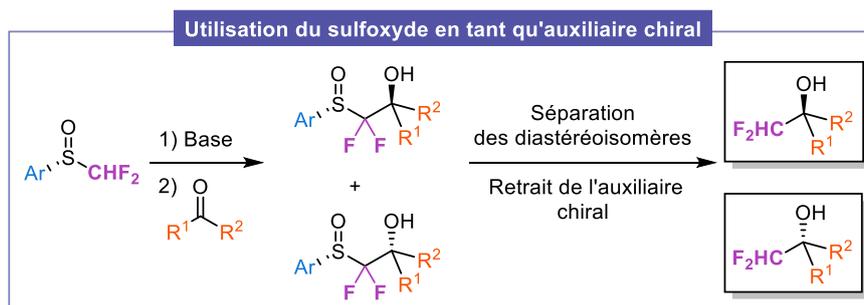


Schéma 58. Stratégie développée précédemment par le laboratoire pour accéder aux alcools difluorométhylés énantiopurs.

Le motif sulfinyle possède un rôle clé puisqu'il permet de contrer « l'effet négatif du fluor » afin d'éviter la décomposition de  $-\text{CHF}_2$  en fluorocarbène après déprotonation<sup>[9,10]</sup> compte tenu de l'effet électroattracteur du sulfinyle.<sup>[187]</sup> En effet, les carbanions  $\alpha$ -fluorés sont instables en raison d'une répulsion électronique entre les doublets des atomes de fluor et la paire d'électrons du carbanion, provoquant alors l' $\alpha$ -élimination d'un atome de fluor (Schéma 59).<sup>[188,189]</sup> Ainsi, l'introduction d'un groupement déficient en électrons en position  $\alpha$  de l'anion difluoré tel qu'un sulfoxyde devrait atténuer cette répulsion par résonance.

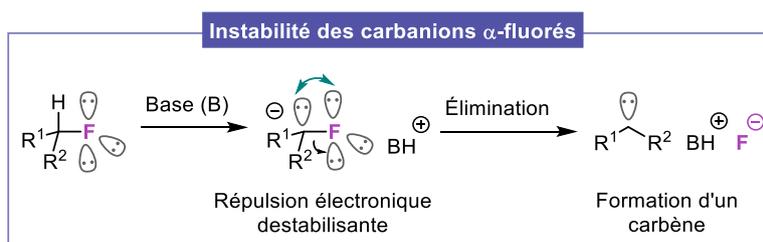


Schéma 59. Répulsion électronique déstabilisant les carbanions  $\alpha$ -fluorés.

## 2. Accès aux $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfoxydes diastéréoenrichis

Ces travaux ont été réalisés par le Dr Chloé Batisse, ancienne doctorante de l'équipe.

### a. Résultats préliminaires

La synthèse de  $\beta$ -hydroxysulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés a déjà été décrite par Hu et Prakash en 2007. Pour ce faire, ils ont employé un  $\alpha,\alpha$ -difluorométhyl phényl sulfoxyde racémique. Ce dernier a été déprotoné en utilisant deux équivalents de *t*-butylate de potassium et additionné sur des composés carbonylés. En revanche, une faible stéréoinduction a été constatée avec un ratio diastéréoisomérique de 33:67 dans le meilleur des cas (Schéma 60).<sup>[153]</sup>

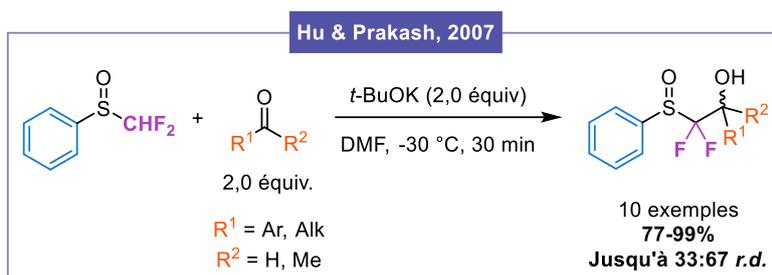


Schéma 60. Travaux de Hu et Prakash sur la déprotonation et la condensation d'un sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé racémique sur des dérivés carbonylés.

En premier lieu, notre équipe s'est donc inspirée de ces conditions pour accéder aux  $\beta$ -hydroxysulfoxydes. Le DMF a été remplacé par le THF, solvant ayant un impact moindre en termes de santé et étant plus respectueux de l'environnement. La réaction a été menée en présence de l' $\alpha,\alpha$ -difluorométhyl *p*-tolyl sulfoxyde. Plusieurs alkyl, aryl et même hétéroaryl cétones et aldéhydes, n'ayant pas été employés précédemment par Hu et Prakash ont été très bien tolérés. Les rendements sont très élevés, mais sans surprise, une faible diastéréosélectivité a été observée (Schéma 61). Une étude approfondie afin d'améliorer cette sélectivité a alors été entreprise.

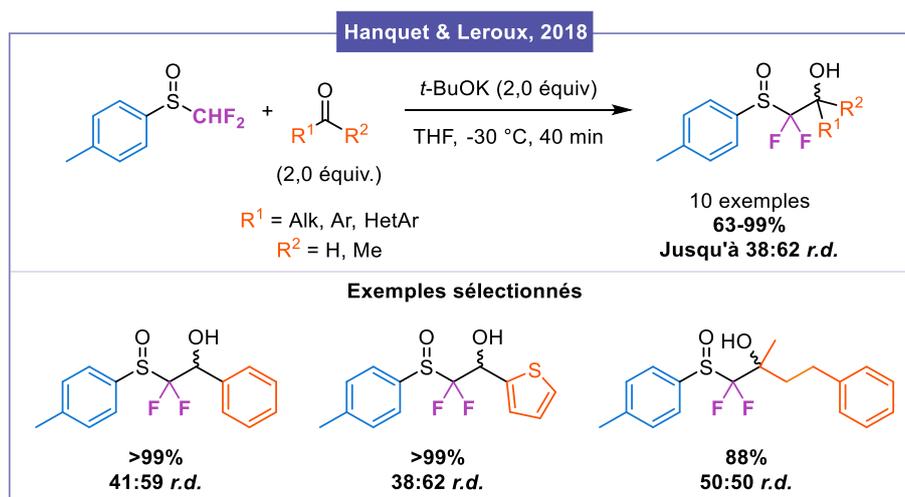


Schéma 61. Conditions préliminaires employées par notre équipe pour accéder aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfoxydes.

## b. Addition d'agents complexants

Cette étude a débuté par l'ajout de différents additifs tels que des agents complexants dans le milieu réactionnel. Malheureusement, l'utilisation de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  ou de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  n'a donné aucune conversion. D'un autre côté, il a été possible d'obtenir les  $\alpha, \alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfoxydes ciblés à l'aide de  $\text{TiCl}_4$  ou  $\text{ZnCl}_2$ , mais aucune amélioration de la diastéréosélectivité n'a été observée. De plus, un éther couronne (18-C-6) capable de complexer le cation potassium de la base employée a été testé afin de générer un anion « nu » plus nucléophile mais cela n'a pas eu d'influence sur le rapport diastéréoisomérique (Schéma 62).

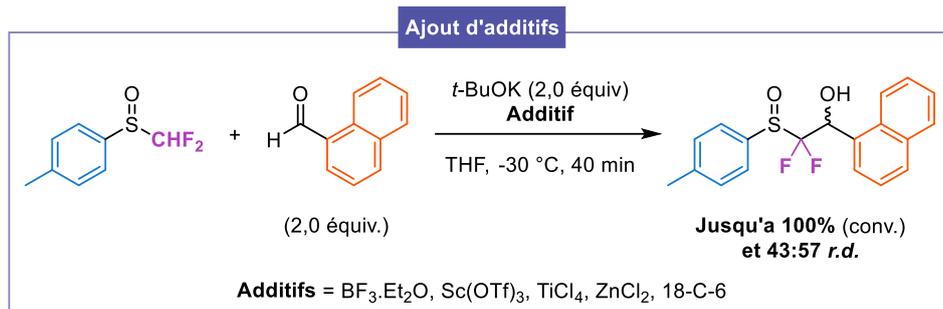


Schéma 62. Influence de l'ajout d'agents complexants sur la diastéréosélectivité.

## c. Influence du noyau aromatique du sulfoxyde

Notre équipe s'est ensuite focalisée sur l'impact que pourrait avoir le groupement aromatique porté par le sulfoxyde sur la sélectivité. Cinq aryl sulfoxydes racémiques ont, alors, été synthétisés selon la procédure développée au sein de notre groupe. Cependant, quelle que soit la nature du noyau aromatique (riche ou pauvre en électrons), aucun changement notable n'a été constaté (Schéma 63).

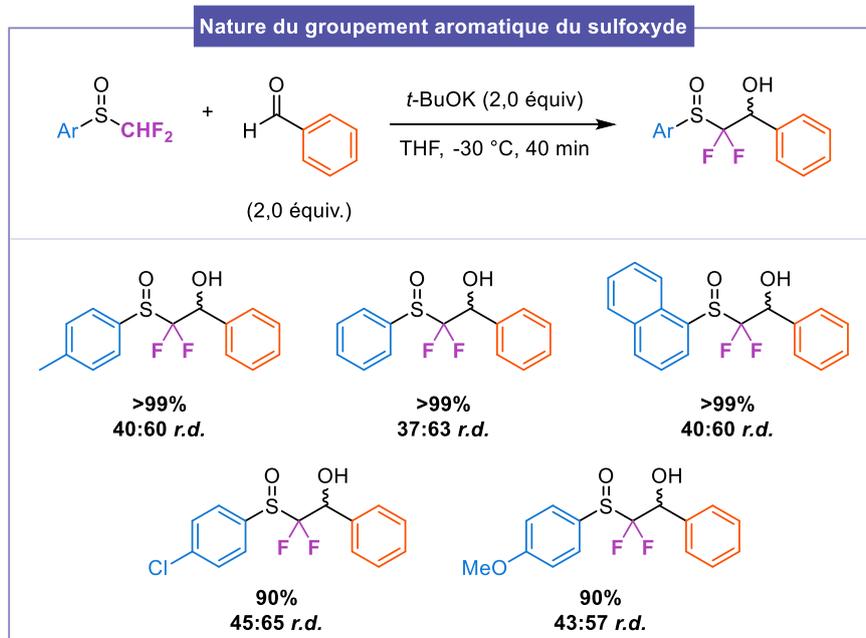
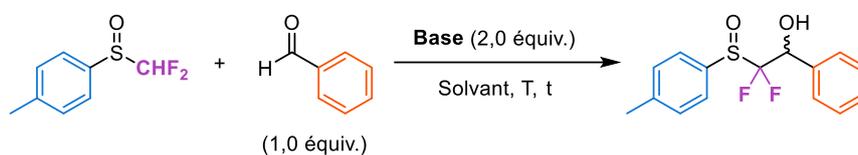


Schéma 63. Influence de la nature du substituant aromatique porté par le sulfoxyde sur la diastéréosélectivité.

#### d. Variation de la base

Pour poursuivre, différentes bases ont été testées dans le DMF ou le THF afin d'étudier leur impact sur la diastéréosélectivité. En utilisant *t*-BuOK, une conversion totale en  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfoxyde désiré a été observée mais avec de faibles rapports diastéroisomériques indépendamment du solvant (Tableau 10, entrées 1 et 2). Des résultats similaires ont été obtenus en utilisant KHMDS (Entrées 3 et 4). Lorsque LiHMDS a été employé, une conversion quasiment totale a été constatée dans le THF, tandis que la réaction n'a atteint que 45% de conversion dans le DMF. En ce qui concerne, la diastéréosélectivité, aucune amélioration n'a été observée (Entrées 5 et 6). L'ajout d'éthers-couronnes afin de complexer les cations  $K^+$  ou  $Li^+$  et ainsi générer un carbanion plus nucléophile, n'a pas eu d'impact positif. Un dernier essai a été réalisé en présence d'hydrure de sodium, mais sans succès (Entrée 7).

Tableau 10. Influence de la base employée sur la diastéréosélectivité.



Entrée	Base	Solvant	T (° C)	t (h)	Conversion <sup>a</sup> (%)	<i>r.d.</i>
1	<i>t</i> -BuOK	DMF	-30	2	<b>100</b>	54:46
2		THF		0,5		41:59
3	KHMDS	DMF	-30	1	<b>100</b>	53:47
4		THF				<b>96</b>
5	LiHMDS	DMF	-30	3	<b>45 (37)</b>	45:55
6		THF		3	<b>98 (92)</b>	38:62
7	NaH	THF	-78	2	<b>100</b>	59:41

[a] Les conversions ont été déterminées par RMN <sup>19</sup>F ; en *italique*, le % de sulfoxyde converti ; en **gras**, la conversion en  $\beta$ -hydroxysulfoxyde.

Finalement, la réaction a été effectuée avec deux équivalents de la superbase de Schwesinger ( $P_4$ -*t*Bu) dans le THF. Dans ces conditions, un rendement modéré de 53% a été obtenu, mais un excellent ratio diastéroisomérique (99:1) a été mesuré. Un sous-produit correspondant à l' $\alpha$ -monofluoro- $\beta$ -céto-sulfoxyde a aussi été identifié (Schéma 64). Son obtention sera explicitée plus loin dans cette section.

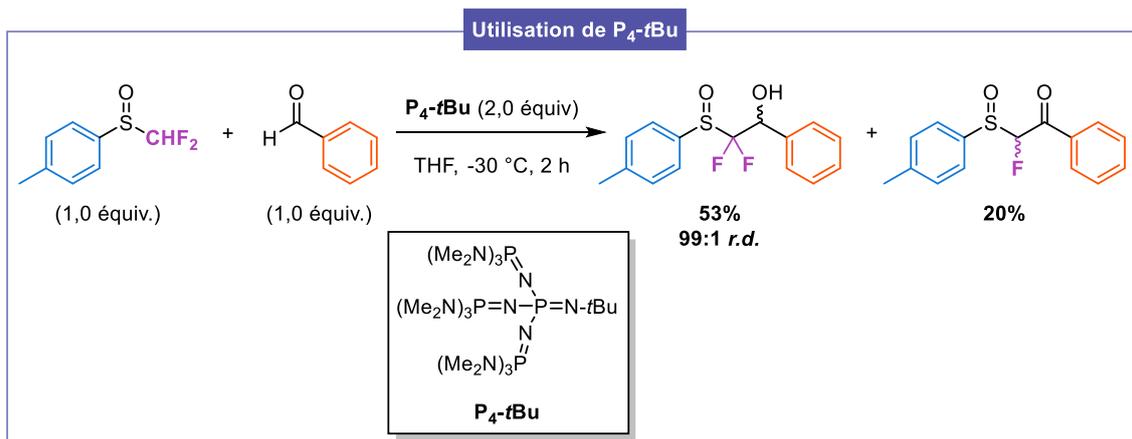


Schéma 64. Impact de la superbase de Schwesinger sur la diastéréosélectivité.

### e. Intérêt de la superbase de Schwesinger P<sub>4</sub>-tBu

Un intérêt particulier a été porté à la base P<sub>4</sub>-tBu, puisque celle-ci a déjà été impliquée dans la déprotonation de plusieurs espèces α-fluorées telles que le fluoroforène<sup>[190-192]</sup> et le difluoro(phénylsulfanyl)méthane.<sup>[193]</sup> Les anions formés ont ensuite été piégés par des électrophiles dont des dérivés carbonylés comme dans le cas présent. La superbase est supposée générer des carbanions « nus » stabilisés et avec une réactivité élevée grâce à son contre-ion de taille importante et non-coordinant [P<sub>4</sub>-tBu/H]<sup>+</sup>.

Afin de justifier ce comportement, prenons le fluoroforène à titre illustratif. Après déprotonation par une base forte classique telle que *t*-BuOK, le couple ionique formé n'est pas stabilisé du fait de la répulsion électronique entre les doublets non-liants des atomes de fluor et la charge anionique, déjà évoquée précédemment.<sup>[188,189]</sup> Cet effet va donc engendrer l'élimination d'un atome de fluor afin de former un difluorocarbène ainsi qu'une paire d'ions plus stabilisée (Schéma 65, A). À l'inverse après déprotonation par la superbase P<sub>4</sub>-tBu, l'association de l'anion trifluorométhane et du contre-ion [P<sub>4</sub>-tBu/H]<sup>+</sup> est davantage favorisée. Dans ce cas de figure, la décomposition en difluorocarbène devrait être limitée puisqu'il existe une différence de dureté non négligeable entre [P<sub>4</sub>-tBu/H]<sup>+</sup> et F<sup>-</sup> (Schéma 65, B).<sup>[190]</sup>

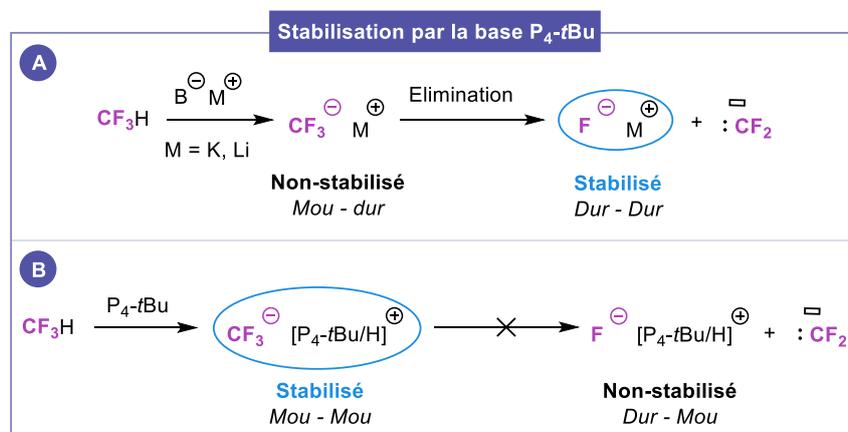


Schéma 65. Stabilisation de l'anion trifluorométhyle par la superbase P<sub>4</sub>-tBu.

De plus, la superbases est aussi supposée augmenter la réactivité d'un carbanion vis-à-vis d'électrophiles par son caractère non-coordinant. Dans ce contexte, notre équipe a donc envisagé que l'anion issu du *p*-tolyl sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé serait plus nucléophile et pourrait donc s'additionner plus rapidement aux composés carbonylés. Par conséquent, au sein de l'état de transition, qui serait plus précoce, les dérivés carbonylés conserveraient une géométrie plus proche d'une géométrie planaire C-sp<sup>2</sup>, plutôt que d'une géométrie tétraédrique C-sp<sup>3</sup>, généralement plus favorisée avec des cations métalliques tels que K<sup>+</sup> ou Li<sup>+</sup> (Schéma 66). De cette façon, un meilleur relais de l'information chirale était initialement attendu en utilisant P<sub>4</sub>-*t*Bu. Cet effet sur la diastéréosélectivité a d'ailleurs déjà été constaté dans la littérature, notamment par le groupe de Solladié-Cavallo pour la déprotonation et l'addition de sulfones sur des aldéhydes.<sup>[194]</sup>

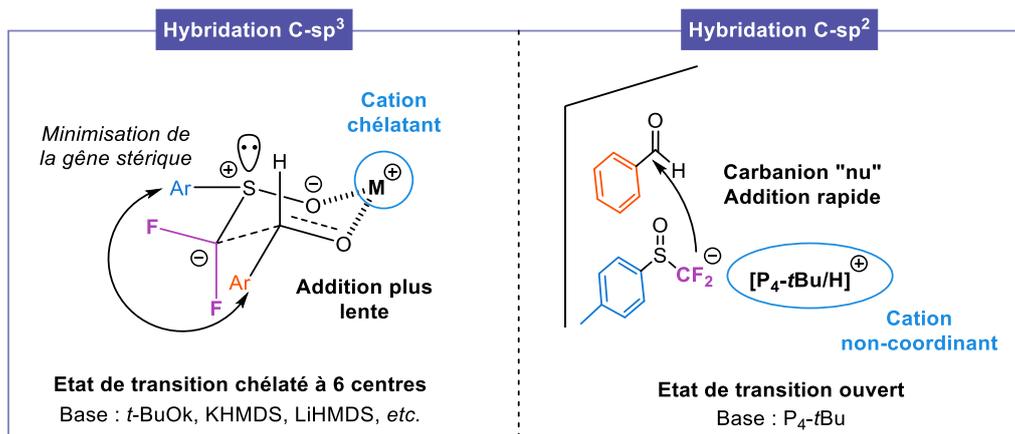
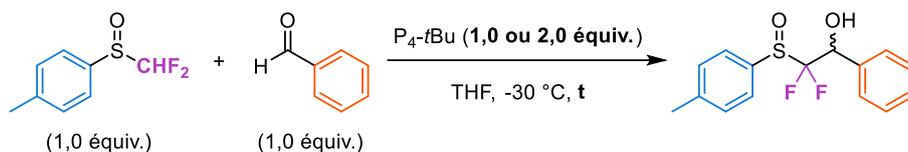


Schéma 66. États de transition proposés selon la base employée.

Une étude a ensuite été entreprise afin de déterminer le nombre d'équivalents de P<sub>4</sub>-*t*Bu nécessaire à employer pour atteindre une conversion totale et une bonne diastéréosélectivité, d'autant plus que le coût de cette base est non-négligeable. Un suivi par RMN <sup>19</sup>F a donc été effectué afin de suivre l'évolution de l'excès diastéréoisomérique au cours du temps en présence d'un ou deux équivalents de base. Les résultats sont résumés dans le Tableau 11 et illustrés sur la Figure 46. Dans les deux cas, une conversion complète du sulfoxyde de départ a été observée après seulement cinq minutes tandis que l'excès diastéréoisomérique augmente modérément au cours du temps. En présence de deux équivalents, une parfaite diastéréosélectivité (99% *e.d.*) a été obtenue après deux heures de réaction, en faveur du diastéréoisomère de configuration *syn* (déterminée par analyse cristallographique de l'autre isomère, de configuration *anti*, comme nous le verrons plus loin). En revanche, une sélectivité plus faible (52% *e.d.*) a été observée en utilisant un équivalent (Tableau 11, entrée 4). Il a donc été choisi de continuer à effectuer la réaction avec deux équivalents de superbases.

Tableau 11. Évolution de la diastéréosélectivité en fonction du temps suivant le nombre d'équivalents de  $P_4$ -*t*Bu.



Entrée	t (min)	<i>r.d.</i> (1,0 équiv.)	<i>e.d.</i> (1,0 équiv.)	<i>r.d.</i> (2,0 équiv.)	<i>e.d.</i> (2,0 équiv.)
1	5	59:41	18%	62:38	24%
2	15	63:36	28%	73:27	46%
3	45	65:35	30%	93:7	86%
4	120	76:24	52%	99,5:0,5	99%

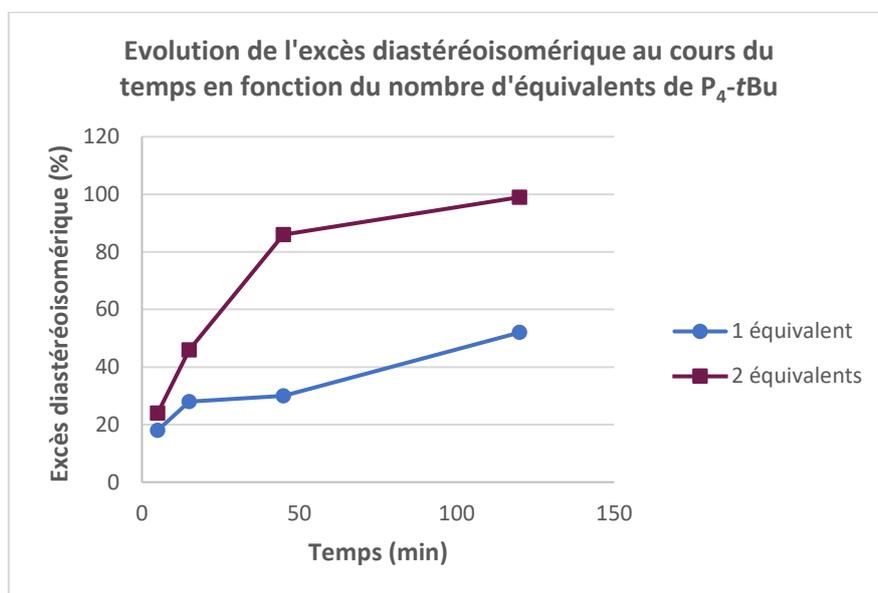


Figure 46. Évolution de la diastéréosélectivité en fonction du temps suivant le nombre d'équivalents de  $P_4$ -*t*Bu à  $-30 \text{ } ^\circ\text{C}$  dans le THF.

Pour conclure cette optimisation, l'influence de la température sur la sélectivité a été étudiée en conduisant la réaction à  $-30$ ,  $0$  et  $20 \text{ } ^\circ\text{C}$ . Il a été constaté que plus la température était élevée, plus il était rapide d'obtenir un bon ratio diastéréoisomérique. Néanmoins, l'augmentation de la température a davantage favorisé la formation de l' $\alpha$ -monofluoro- $\beta$ -cétosulfoxyde, sous-produit évoqué plus haut (Schéma 64). Il a donc été décidé d'effectuer la réaction à  $-30 \text{ } ^\circ\text{C}$ .

#### f. Champ d'application de la réaction

Après avoir déterminé les conditions optimales, le champ d'application a été étudié en employant différents dérivés carbonylés. La réaction permet majoritairement d'obtenir l'isomère *syn* du  $\beta$ -hydroxysulfoxyde. Les rendements sont compris entre 31 et 96%. De façon surprenante, la diastéréosélectivité, quant à elle, est assez dépendante du substrat de départ. De plus, il est important

de noter que les ratios diastéréoisomériques et les rendements ne sont jamais simultanément élevés. L'obtention d'une bonne sélectivité est également accompagnée par la formation d'un sous-produit correspondant à l' $\alpha$ -monofluoro- $\beta$ -céto sulfoxyde (Schéma 67).

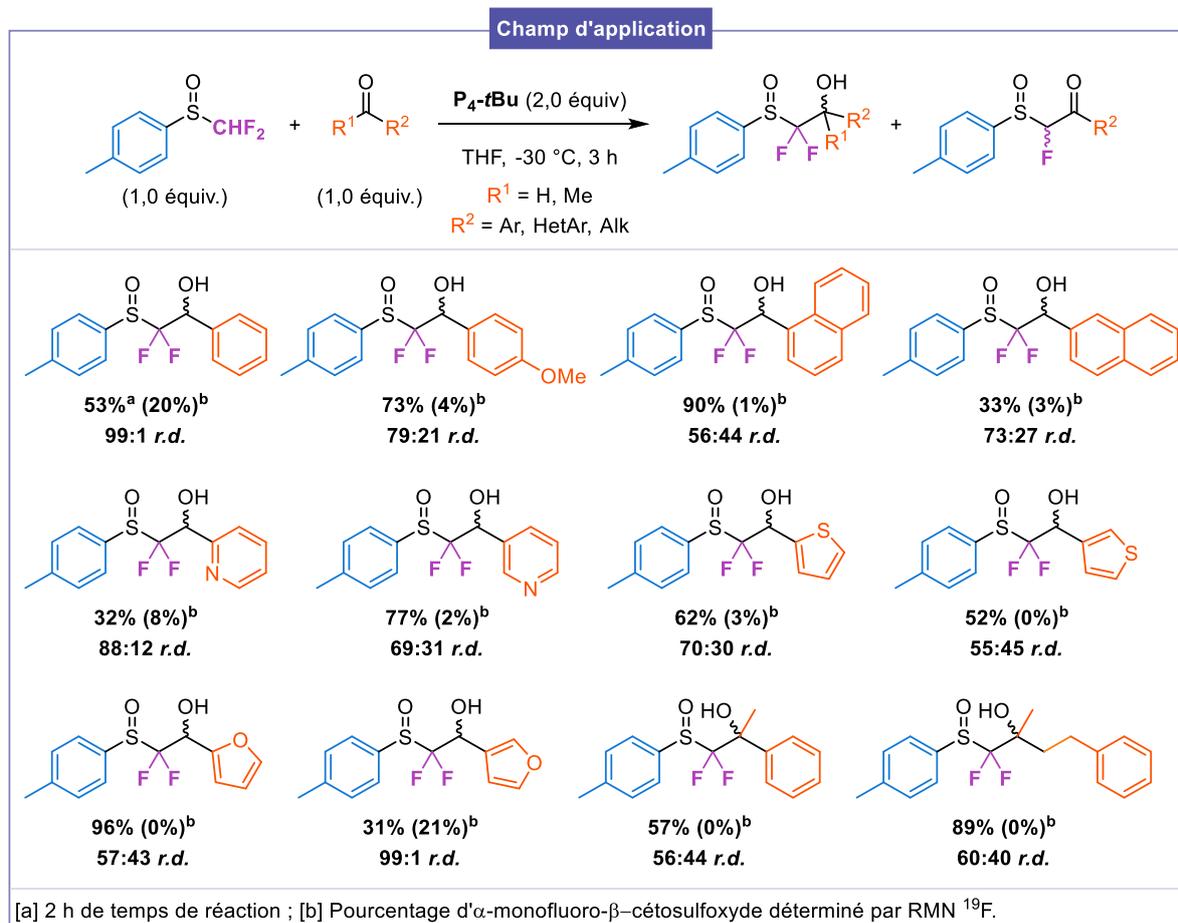


Schéma 67. Synthèse d'une série d' $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfoxydes en utilisant la base  $\text{P}_4\text{-tBu}$ .

### g. Mécanisme proposé

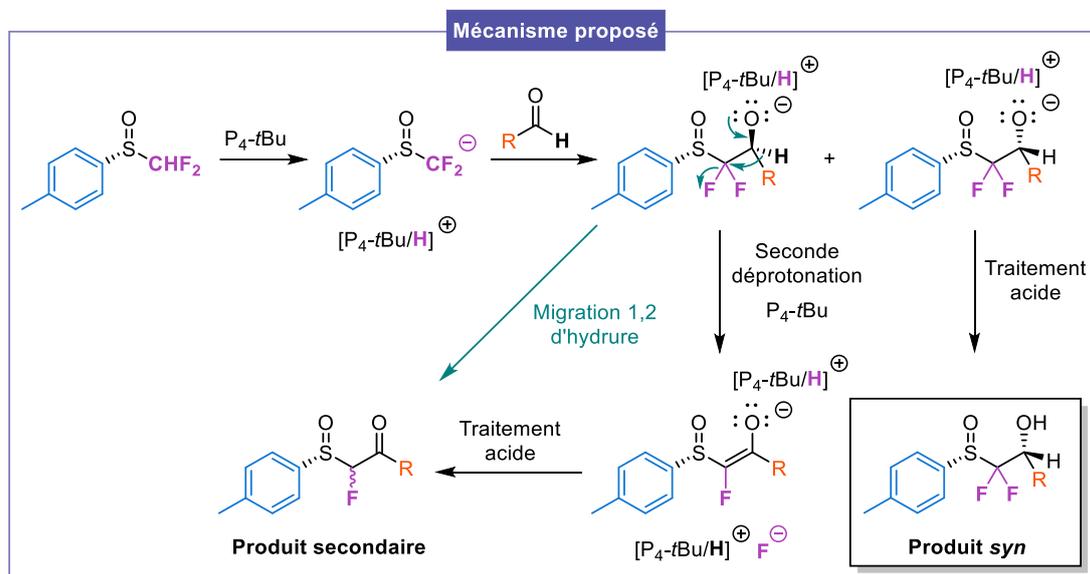
En s'appuyant sur ces études, le mécanisme de la réaction impliquerait un dédoublement cinétique (Schéma 68). La première étape consisterait à déprotoner le sulfoxyde et à le condenser sur un carbonyle afin de former l'anion de l'hydroxysulfoxyde correspondant sous forme d'un mélange diastéréoisomérique. À ce stade, deux hypothèses mécanistiques ont été émises.

D'un côté, l'isomère *anti* pourrait préférentiellement subir une élimination de fluorure par déprotonation au niveau du carbone stéréogène grâce à un second équivalent de  $\text{P}_4\text{-tBu}$ . L'intermédiaire généré conduirait après hydrolyse à la formation du  $\beta$ -céto sulfoxyde  $\alpha$ -monofluoré (produit secondaire).

Un mécanisme alternatif à partir de l'isomère *anti* de l'anion de l'hydroxysulfoxyde consisterait en une migration 1,2 d'hydrure depuis le carbone stéréogène vers le difluorométhylène avec départ concomitant d'un fluorure, formant directement le  $\beta$ -céto sulfoxyde  $\alpha$ -monofluoré. Ce type de transfert d'hydrure est réminiscent de la réaction de Cannizzaro (où le transfert d'hydrure est intermoléculaire). Ce mécanisme serait rendu possible par l'assistance de l'anion oxygéné « nu » (car

non-associé au contre-ion  $[P_4-tBu/H]^+$ , contrairement au cas de bases de type sels de potassium ou de lithium). Un argument en faveur de ce mécanisme serait que la présence d'un seul équivalent de superbases  $P_4-tBu$  suffit à faire évoluer l'excès diastéréoisomérique de l'hydroxysulfoxyde dans le temps (cf. Figure 46), alors que la conversion est déjà complète et que toute la base est consommée au bout de seulement 5 minutes de réaction, comme nous l'avons évoqué plus haut. Le deuxième équivalent de  $P_4-tBu$ , qui servirait à effectuer une déprotonation au niveau du carbone stéréogène, ne serait donc pas indispensable pour que le dédoublement cinétique ait lieu.

Il est aussi à noter qu'en employant des cétones en tant qu'électrophiles, la diastéréosélectivité était bien plus faible. Cette observation serait cohérente avec le fait qu'aucun proton ne puisse être abstrait et qu'aucun hydrure ne puisse migrer. De plus, dans le cas d'aldéhydes comme électrophiles, des rendements modérés ( $\approx 30-50\%$ ) ont été obtenus lorsqu'un bon rapport diastéréoisomérique a été observé, ce qui est en accord avec la dégradation préférentielle de l'un des diastéréoisomères. À ce jour, il n'a pas été possible de confirmer l'une ou l'autre hypothèse mécanistique. Il est même possible que ces deux scénarios opèrent en parallèle au cours de la réaction.



### 3. Conclusion

Après avoir développé une voie de synthèse pour accéder au *p*-tolyl sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé énantio-pur, celui-ci a été utilisé en tant qu'auxiliaire chiral. Notre équipe a élaboré une stratégie reposant sur la déprotonation et la condensation du sulfoxyde sur des dérivés carbonyles. Pour ce faire, diverses bases ont été testées mais elles n'ont pas permis d'obtenir les  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfoxydes diastéréo- et énantioenrichis correspondants.

Finalement, une excellente sélectivité a été observée en présence de la superbases  $P_4-tBu$  pour majoritairement conduire à l'isomère *syn*.<sup>[137,138]</sup> Néanmoins, les ratios diastéréoisomériques dépendent grandement du carbonyle utilisé. De plus, la stratégie nécessite l'utilisation de deux équivalents  $P_4-tBu$ , base disponible commercialement mais onéreuse.

Dans la continuité de ce projet, nous avons souhaité mettre au point une voie alternative pour synthétiser les  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfoxydes diastéréopurs. Nos efforts se sont ensuite concentrés sur la désulfinylation des dérivés obtenus pour conduire aux alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiorenrichis.

Dans un second temps, nos travaux se sont portés sur le développement d'une méthode ambitieuse de difluorométhylation d'aldéhydes ne nécessitant qu'une quantité catalytique de  $P_4$ -tBu toujours afin d'obtenir les alcools difluorométhylés désirés. Ces travaux seront détaillés plus loin dans ce chapitre.

### III. Accès aux $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfoxydes diastéréoenrichis par réduction diastéréosélective de $\beta$ -céto-sulfoxydes

#### 1. Description du projet

Comme nous venons de le voir, la stratégie développée au sein de notre groupe a permis d'accéder aux  $\beta$ -hydroxysulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorés avec des ratios diastéréoisomériques allant jusqu'à 99:1. Malheureusement, pour la plupart des substrats carbonyles employés, une faible sélectivité a été observée. Nous avons donc envisagé de développer une stratégie alternative. Cette dernière repose sur la réduction diastéréosélective de  $\beta$ -céto-sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorés. Notre but ultime serait ensuite de retirer le fragment sulfinyle pour obtenir les alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés désirés énantiopurs (Schéma 69).

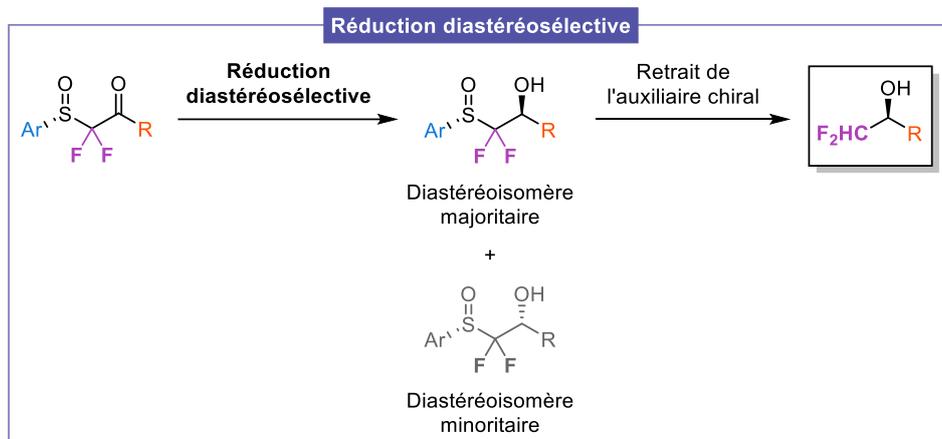


Schéma 69. Accès aux alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés hautement énantiorenrichis via la réduction diastéréosélective de  $\beta$ -céto-sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorés.

Par conséquent, dans cette section, nous détaillerons les méthodes employées afin de synthétiser les  $\beta$ -céto-sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorés. Ensuite, les travaux de la littérature réalisés en série non-fluorée concernant la réduction diastéréosélective de  $\beta$ -céto-sulfoxydes seront présentés. Puis nous décrirons nos travaux de réduction sélective de  $\beta$ -céto-sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorés. Finalement, nous nous focaliserons sur le retrait du fragment sulfinyle.

## 2. Méthodes employées pour accéder aux $\beta$ -céto-sulfoxydes $\alpha,\alpha$ -difluorés

Afin de pouvoir étudier la réduction diastéréosélective de  $\beta$ -céto-sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorés, nous avons testé plusieurs méthodes permettant d'obtenir ces produits.

### a. Oxydation d' $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfoxydes

Ces travaux ont été réalisés avec le Dr Chloé Batisse et le Dr Maria F. Céspedes Dávila, anciennes doctorantes de l'équipe.

Premièrement, nous avons choisi d'oxyder les  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfoxydes non-diastéreoenrichis (Schéma 70).

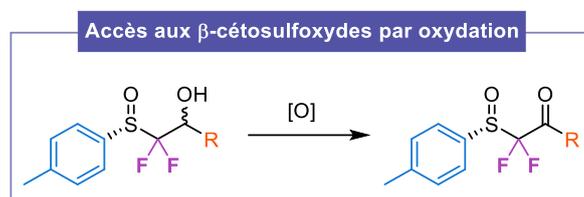


Schéma 70. Première stratégie envisagée pour accéder aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -céto-sulfoxydes.

De ce fait, le sulfoxyde énantiopur **III-1** a été déprotoné à l'aide de *t*-BuOK puis condensé sur plusieurs aldéhydes en suivant la méthode précédemment développée au sein du groupe, selon une modification des travaux de Hu et Prakash (voir plus haut). Les produits désirés **III-2a-c** ont été obtenus avec d'excellents rendements et des ratios diastérisomériques d'environ 40:60 (Schéma 71).

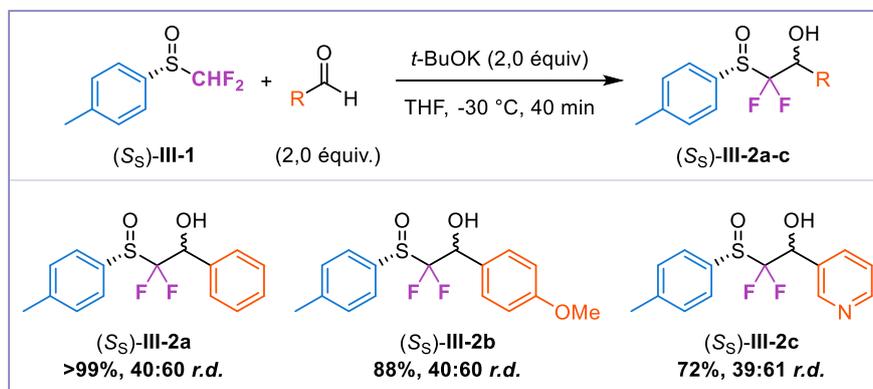


Schéma 71. Synthèse des  $\beta$ -hydroxysulfoxydes **III-2a-c**.

Les  $\beta$ -hydroxysulfoxydes ont ensuite été oxydés en présence de dichromate de pyridinium pour **III-2a-b** et de periodinane de Dess-Martin pour **III-2c**. Nous avons choisi une méthode d'oxydation différente pour obtenir **III-2c** puisqu'en utilisant PDC, une dégradation du substrat a été constatée (Schéma 72).

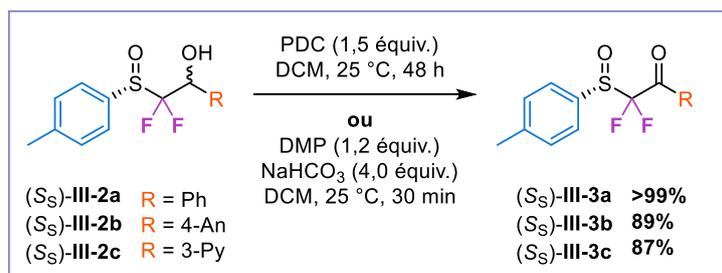


Schéma 72. Oxydation des  $\beta$ -hydroxysulfoxydes pour conduire aux  $\beta$ -cétosulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorés III-3a-c.

Ces composés seront, par la suite, réduits pour conduire aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfoxydes diastéréoenrichis. Cependant, en parallèle, nous désirions développer une voie d'approche plus directe et plus élégante afin de synthétiser les  $\beta$ -cétosulfoxydes désirés. D'autres stratégies ont donc été envisagées.

#### b. Condensation du sulfoxyde sur des équivalents d'ester

Ces travaux ont été effectués par le Dr Chloé Batisse et le Dr Maria F. Céspedes Dávila, anciennes doctorantes de l'équipe.

Une des voies les plus directes consisterait à déprotoner et condenser le sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé sur des dérivés carbonyles portant un groupement partant pour obtenir les  $\beta$ -cétosulfoxydes en seulement une étape (Schéma 73).

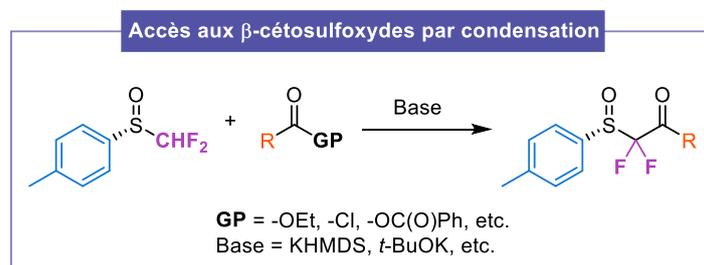


Schéma 73. Stratégie envisagée pour accéder aux  $\beta$ -cétosulfoxydes par condensation du sulfoxyde sur des équivalents d'esters.

Plusieurs essais ont été effectués à partir du sulfoxyde racémique III-1 en utilisant divers électrophiles tels que des esters, des anhydrides ou des chlorures d'acyles. Plusieurs bases ont été employées (*t*-BuOK, KHMDS, LiHMDS et *P*<sub>4</sub>-*t*Bu). Les solvants ont également été variés (THF, DMF, DCM, toluène) ainsi que les ordres d'addition des réactifs. Malheureusement, dans le meilleur des cas, un faible rendement de 30% a été obtenu en utilisant la base *P*<sub>4</sub>-*t*Bu et un chlorure d'acyle en tant qu'électrophile (Schéma 74). Autrement, le produit de départ et/ou la formation de produits secondaires ont été observés.

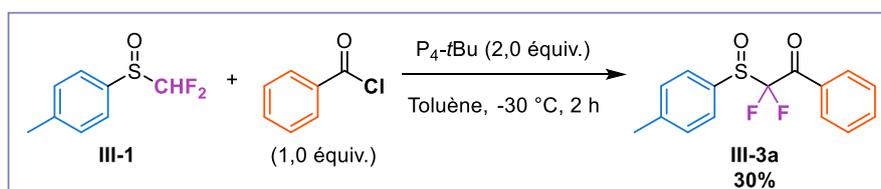


Schéma 74. Meilleur résultat obtenu pour accéder aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -cétosulfoxydes par condensation.

En raison de ces résultats peu satisfaisants, notre équipe a choisi de considérer une autre méthode pour accéder aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -céto sulfoxydes.

### c. Additions d'organométalliques polaires sur un $\beta$ -sulfinylester ou un $\beta$ -sulfinylamide

Ces travaux ont été effectués par le Dr Chloé Batisse et le Dr Maria F. Céspedes Dávila, anciennes doctorantes de l'équipe.

Il a ensuite été envisagé d'ajouter des organomagnésiens ou des organolithiens sur un  $\beta$ -sulfinylester ou un  $\beta$ -sulfinylamide pour obtenir les  $\beta$ -céto sulfoxydes (Schéma 75).

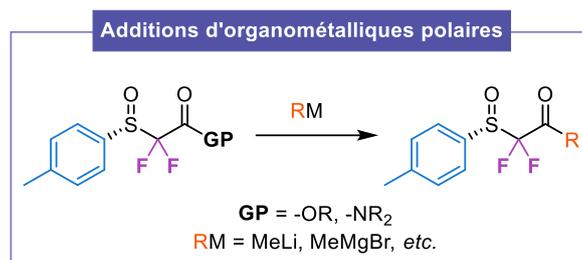


Schéma 75. Accès aux  $\beta$ -céto sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorés par addition d'organométalliques polaires sur un  $\beta$ -sulfinylester ou un  $\beta$ -sulfinylamide.

Pour débiter, plusieurs réactifs de Grignard ou organolithiens ont été mis en réaction avec le  $\beta$ -sulfinylester **III-4** (Schéma 76). Néanmoins, aucune trace des  $\beta$ -céto sulfoxydes correspondants n'a été observée au profit de la formation du produit secondaire **III-6**. Ce dernier proviendrait de l'addition du dérivé organométallique sur la fonction sulfoxyde du sulfinylester, réalisant une réaction d'échange sulfoxyde/métal. D'après ces résultats, le centre soufré serait plus électrophile que le groupement carbonyle et/ou l'anion généré serait très stabilisé grâce aux effets inductifs des deux atomes de fluor et aux effets attracteurs mésomère et inductif de la fonction ester. De la même manière, en additionnant un réactif de Grignard sur le sulfinylamide **III-5**, le produit désiré n'a pas été identifié et le même sous-produit **III-6** a une nouvelle fois été isolé (Schéma 76).

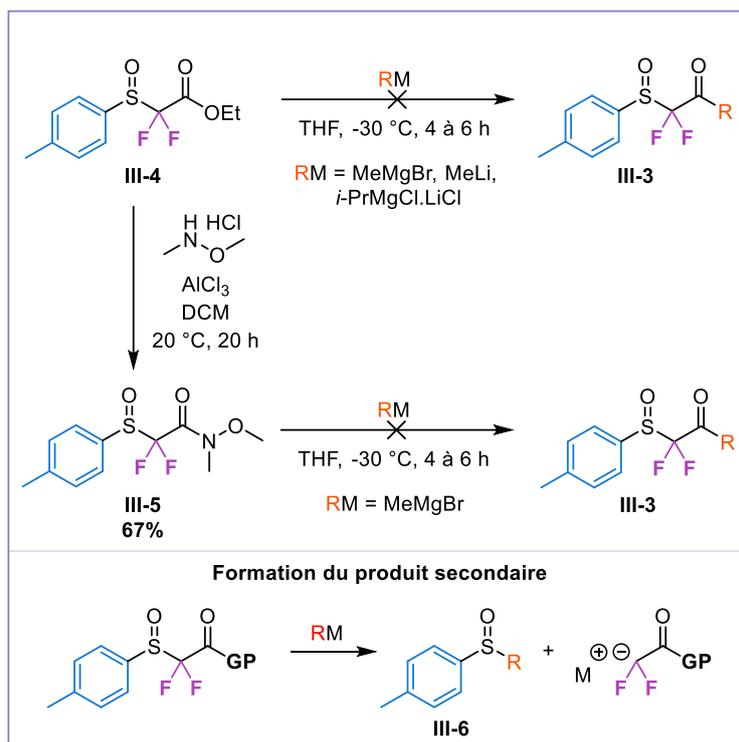


Schéma 76. Tentative d'accès aux  $\beta$ -cétosulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorés par addition d'organométalliques polaires sur un  $\beta$ -sulfinylester ou un  $\beta$ -sulfinamide.

#### d. Réaction de type Reformatsky

Ces travaux ont été effectués par le Dr Chloé Batisse, ancienne doctorante de l'équipe.

Une réaction de type Reformatsky a également été effectuée en présence de la *N*-sulfinyloxazolidinone III-7 et d'un organozincique difluorométhylé généré *in situ* mais aucune conversion n'a été obtenue (Schéma 77).

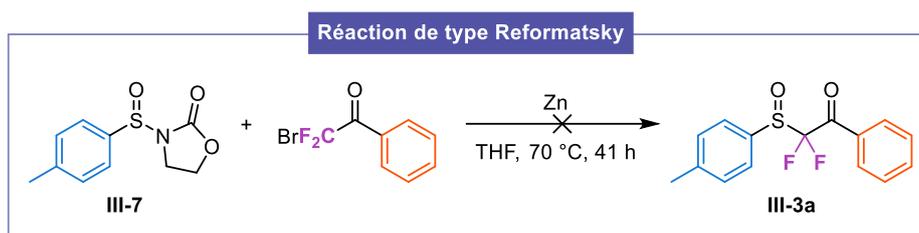


Schéma 77. Réaction de type Reformatsky pour accéder aux  $\beta$ -cétosulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorés.

#### e. Difluoration de $\beta$ -cétosulfoxydes

Ces travaux ont été effectués par le Dr Chloé Batisse et le Dr Maria F. Céspedes Dávila, anciennes doctorantes de l'équipe.

La dernière stratégie envisagée repose sur la difluoration de  $\beta$ -cétosulfoxydes énantiopurs après déprotonation et ajout d'un agent de fluoration électrophile (Schéma 78).



### 3. Réduction diastéréosélective de $\beta$ -céto sulfoxydes en série non-fluorée – État de l’art

La réduction diastéréosélective de  $\beta$ -céto sulfoxydes a été étudiée en 1979 par Cinquini et Cozzi.<sup>[195]</sup> Ils ont tout d’abord synthétisé les composés désirés par déprotonation du méthyl *p*-tolyl sulfoxyde et condensation sur des esters. Les composés obtenus ont ensuite été réduits par  $\text{NaBH}_4$  ou  $\text{LiAlH}_4$ . Une meilleure sélectivité a été observée en utilisant  $\text{LiAlH}_4$  avec des ratios diastéréoisomériques allant jusqu’à 83:17 (Schéma 81).

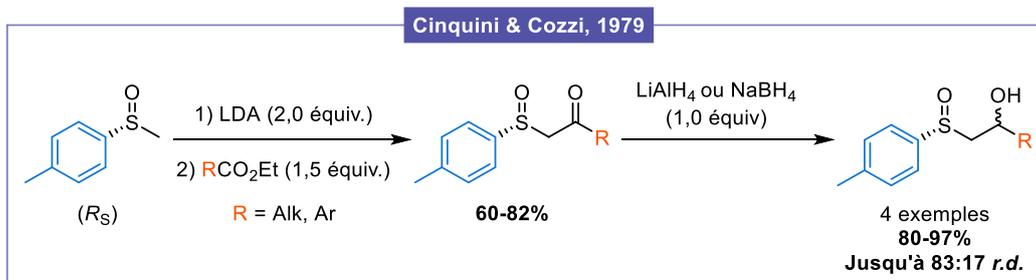


Schéma 81. Réduction diastéréosélective de  $\beta$ -céto sulfoxydes en présence de  $\text{LiAlH}_4$  ou  $\text{NaBH}_4$  développée par Cinquini et Cozzi.

Le groupe de Solladié et Solladié-Cavallo s’est également penché en détail sur la réduction sélective de  $\beta$ -céto sulfoxydes.<sup>[116,118,196–199]</sup> Parmi les agents réducteurs testés, le DIBAL-H s’est révélé être très efficace pour cette réaction. L’utilisation de ce réducteur leur a permis d’accéder aux  $\beta$ -hydroxy sulfoxydes correspondants de configuration *anti*. De façon intéressante, l’ajout d’un acide de Lewis tel que  $\text{ZnCl}_2$  leur a permis d’obtenir majoritairement l’isomère *syn* (Schéma 82).

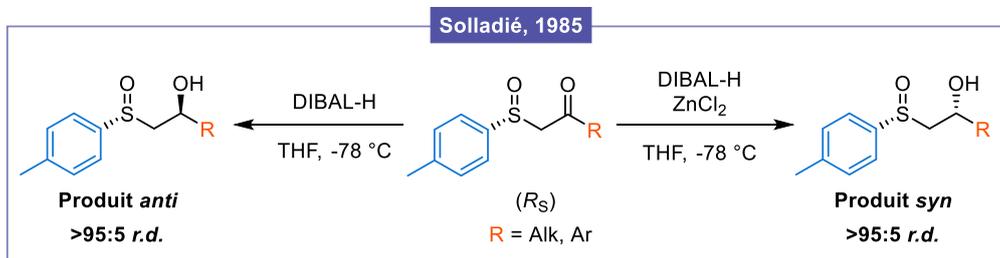


Schéma 82. Réduction diastéréosélective de  $\beta$ -céto sulfoxydes en présence de DIBAL-H ou DIBAL-H/ $\text{ZnCl}_2$  développée par Solladié et Solladié-Cavallo.

Le groupe a décrit deux modèles afin de rationaliser la configuration obtenue dans les deux types de conditions.<sup>[116,199]</sup>

Lorsque la réduction est conduite en présence de DIBAL-H, l’aluminium peut se coordonner aux atomes d’oxygène du sulfoxyde et du carbonyle et former un état de transition à 6 centres. Le transfert d’hydrure a donc lieu de manière intramoléculaire et deux modèles peuvent être représentés. La discrimination faciale repose uniquement sur des raisons stériques.

D’après le premier état de transition, le groupement aromatique porté par le sulfoxyde se situe du même côté que le substituant *iso*-butyle porté par l’aluminium, entraînant l’apparition d’interactions 1,3-diaxiales (Schéma 83, A). À l’inverse, dans le second modèle, la gêne stérique est minimisée entre ces deux groupements. C’est donc cet état de transition qui donnera accès à l’isomère majoritaire *anti* (Schéma 83, B).<sup>[116,199]</sup>

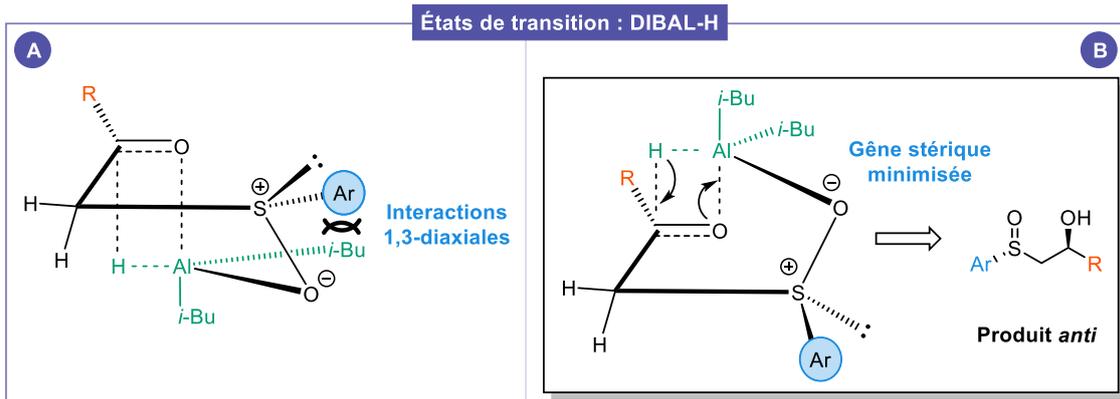


Schéma 83. États de transition proposés par Solladié pour la réduction diastéréosélective de  $\beta$ -cétosulfoxydes en présence de DIBAL-H.

En présence de DIBAL-H et de chlorure de zinc, le zinc va premièrement chélater les atomes d'oxygène du sulfoxyde et du carbonyle. Deux conformations de type demi-chaises peuvent être représentées (Schéma 84). Le modèle privilégié correspond à la demi-chaise portant le groupement aromatique en position pseudo-équatoriale. Ensuite, un complexe bimétallique peut être formé par coordination de l'aluminium à l'oxygène du carbonyle et à l'atome de chlore en position pseudo-axiale. L'aluminium est alors hybridé  $dsp^3$  avec une géométrie bipyramide trigonale. L'état de transition issu de la demi-chaise portant le noyau aromatique en position pseudo-axiale n'est pas favorisé en raison de la gêne stérique entre les substituants aryle et *iso*-butyle. À l'inverse, dans l'autre état de transition, cette gêne est minimisée expliquant ainsi la formation sélective du produit *syn*.<sup>[116,199]</sup>

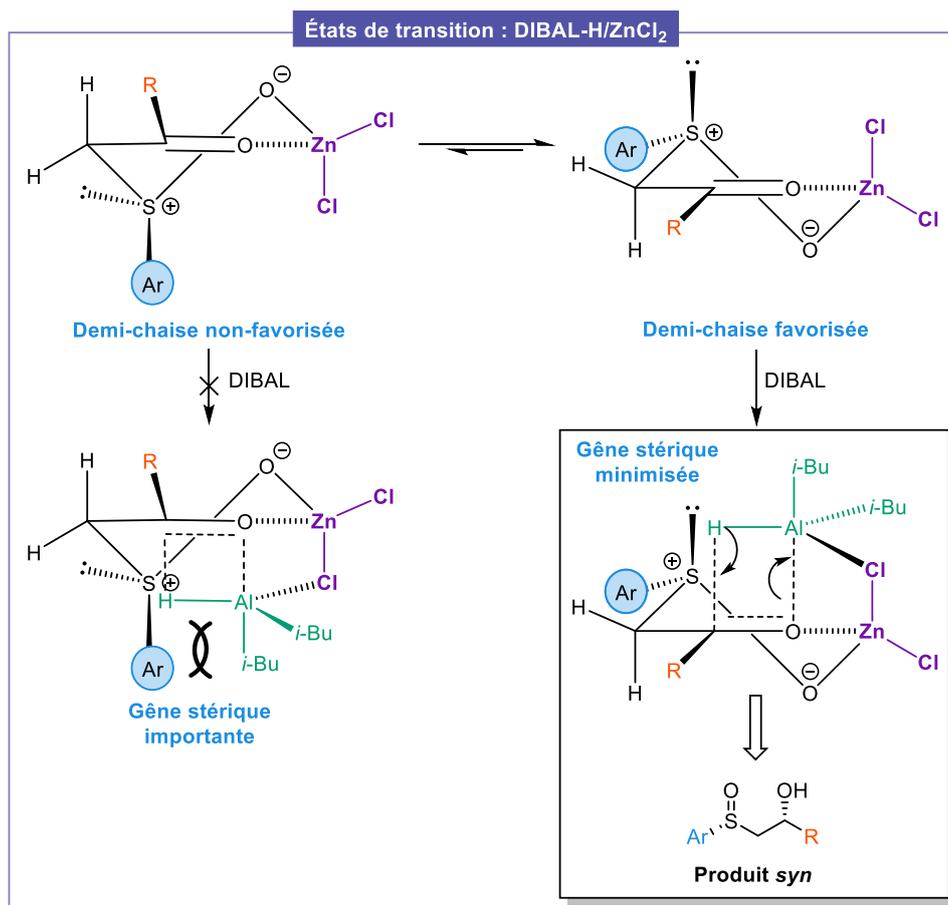


Schéma 84. États de transition proposés par Solladié et Solladié-Cavallo pour la réduction diastéréosélective de  $\beta$ -cétosulfoxydes en présence de DIBAL-H/ZnCl<sub>2</sub>.

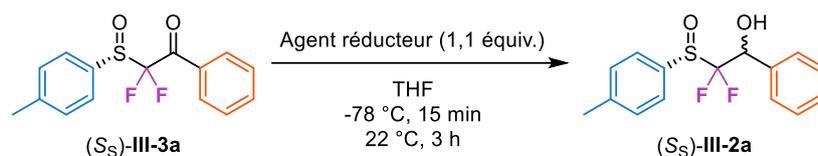
Les travaux de Solladié et Solladié-Cavallo ont donc permis d'élaborer une stratégie de réduction diastéréosélective modulable permettant d'accéder majoritairement à l'isomère *syn* ou *anti* d'un  $\beta$ -hydroxysulfoxyde suivant la combinaison employée. Nous avons alors souhaité nous inspirer de cette méthode efficace pour accéder aux  $\beta$ -hydroxysulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorés diastéréoenrichis.

#### 4. Réduction diastéréosélective de $\beta$ -cétosulfoxydes $\alpha,\alpha$ -difluorés énantiopurs

Ces travaux ont été effectués avec le Dr Chloé Batisse et le Dr Maria F. Céspedes Dávila, anciennes doctorantes de l'équipe.

Différents agents réducteurs ont été employés afin d'obtenir les  $\beta$ -hydroxysulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorés diastéréoenrichis à partir du  $\beta$ -cétosulfoxyde énantiopur **III-3a** (Tableau 12). En présence de NaBH<sub>4</sub> et LiAlH<sub>4</sub>, une faible sélectivité a été observée (Entrées 1 et 2). Des ratios diastéroisomériques plus élevés ont été constatés en utilisant le LiBH<sub>4</sub> et le L-Selectride® (Entrées 3 et 4). Finalement et comme attendu d'après les travaux de Solladié, la réduction en présence de DIBAL-H a conduit au produit ciblé **III-2a** avec un rendement de 77% et une excellente diastéréosélectivité (Entrée 5).

Tableau 12. Étude de la réduction diastéréosélective d'un β-cétosulfoxyde α,α-difluoré en présence de divers hydrures.



Entrée	Agent réducteur	Rendement (%)	r.d.
1	NaBH <sub>4</sub>	72	66:34
2	LiAlH <sub>4</sub>	62	49:51
3	LiBH <sub>4</sub>	>99	82:18
4	L-Selectride®	96 <sup>a</sup>	74:26
5	<b>DIBAL-H</b>	<b>77</b>	<b>2:98</b>

[a] Rendement RMN <sup>19</sup>F (déterminé en utilisant le fluorobenzène comme étalon interne).

Nous avons donc retenu ces conditions et la réaction a été évaluée à l'aide de deux autres substrats afin de vérifier l'efficacité de la réduction en termes de diastéréosélectivité. Nous avons alors été ravis de pouvoir isoler les β-hydroxysulfoxydes **III-2b-c** avec de très hauts rapports diastéréoisomériques (Schéma 85).

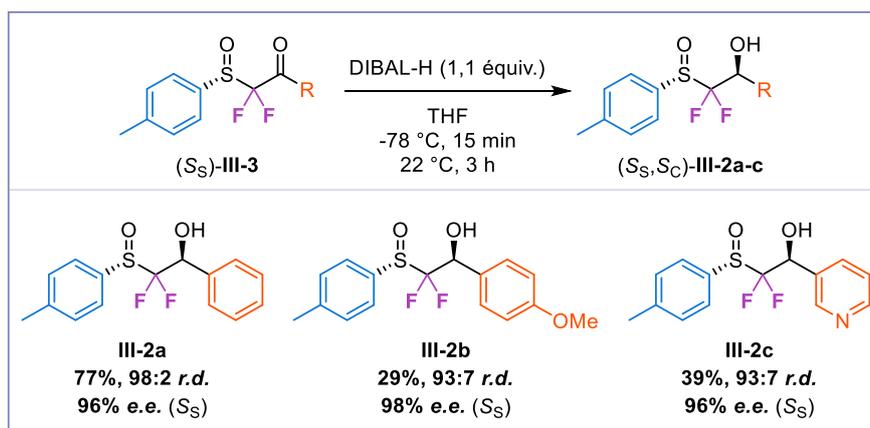


Schéma 85. Étude de la réduction diastéréosélective en présence de β-cétosulfoxydes α,α-difluorés à l'aide de DIBAL-H.

Un cliché cristallographique de diffraction des rayons X a montré que le composé majoritaire de réduction **III-2a** était l'isomère *anti* en présence de DIBAL-H (Figure 47). Il est intéressant de noter que c'est le diastéréoisomère *syn* qui est obtenu lorsque l'α,α-difluorométhyl *p*-tolyl sulfoxyde est mis en réaction avec le benzaldéhyde en présence de superbasse P<sub>4</sub>-tBu, comme nous l'avons vu plus haut.

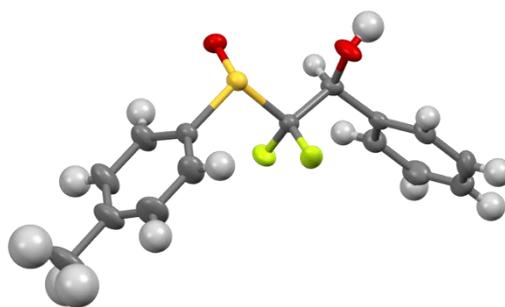


Figure 47. Structure radio-cristallographique de l' $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfoxyde *anti* III-2a.

Les travaux en série non-fluorée de Solladié *et al.* concernant la réduction par DIBAL-H ont conduit aux mêmes résultats en termes de configuration relative *anti*.<sup>[116,199]</sup> Par conséquent, nous avons pensé qu'un état de transition similaire à la série non-fluorée pouvait être représenté (Schéma 86). Dans ce contexte, l'introduction de deux atomes de fluor n'aurait alors engendré aucun changement.

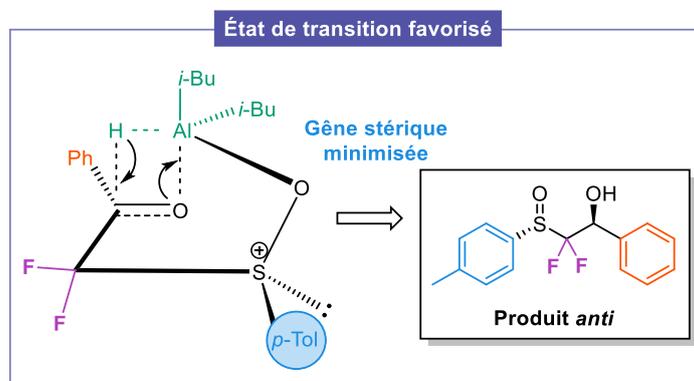


Schéma 86. État de transition envisagé pour la réduction de  $\beta$ -cétosulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorés à l'aide de DIBAL-H.

En continuant de suivre les traces de Solladié *et al.*, la réduction a ensuite été étudiée en présence de DIBAL-H et de  $ZnCl_2$  en tant qu'agent de chélation. Nous avons pour but d'obtenir l'isomère de configuration opposée. De façon surprenante, contrairement à la série non-fluorée, le diastéréoisomère *anti* a été obtenu majoritairement une nouvelle fois (Schéma 87).

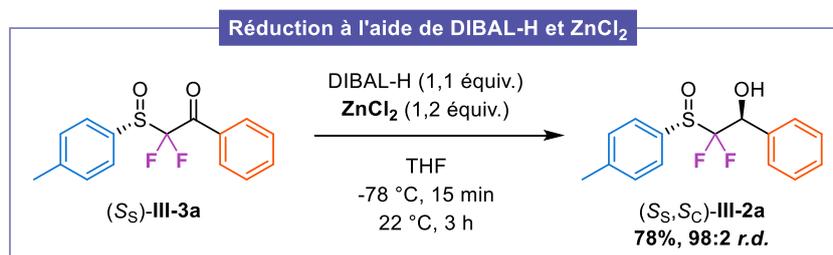


Schéma 87. Réduction diastéréosélective d'un  $\beta$ -cétosulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluoré en présence de DIBAL-H et  $ZnCl_2$ .

Le zinc n'aurait donc pas chélaté les atomes d'oxygène du sulfoxyde et du carbonyle comme cela a été décrit par Solladié et Solladié-Cavallo.<sup>[116,199]</sup> Dans ce cas, l'introduction de deux atomes de fluor pourrait défavoriser cette coordination rendant ainsi la formation de l'isomère *syn* attendu impossible (Schéma 88). L'une des causes possibles pourrait être l'hyperconjugaison  $\pi_{C=O} - \sigma^*_{C-F}$  qui appauvrirait la fonction carbonyle et rendrait la coordination du zinc beaucoup moins forte.

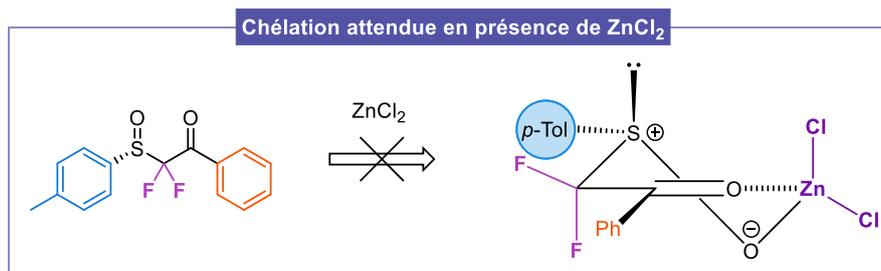


Schéma 88. Conformation de type demi-chaîne attendue par chélation du  $ZnCl_2$ .

Il est donc possible d'accéder aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfoxydes diastéreoenrichis par deux stratégies reposant sur l'utilisation d'un sulfoxyde en tant que stéréoinducteur. La première méthode consiste à déprotoner un sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé énantiopur en présence de la base  $P_4-tBu$  puis à le condenser sur des dérivés carbonylés. La seconde méthode implique la réduction diastérosélective de  $\beta$ -céto-sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorés optiquement purs. Ces deux stratégies sont complémentaires puisqu'elles donnent accès aux deux isomères des  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfoxydes (isomère *syn* grâce à la première méthode et *anti* par la seconde). La dernière étape pour conduire aux alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés hautement énantiopurifiés consiste à retirer le groupement sulfinyle comme nous allons le voir dans la section suivante.

#### IV. Accès aux alcools $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés par retrait de l'auxiliaire chiral

L'auxiliaire chiral doit être retiré tout en permettant une rétention de configuration du nouveau centre stéréogène formé afin d'obtenir les composés énantiopurs ciblés. Dans le cas des sulfoxydes, plusieurs stratégies ont été décrites dans la littérature. Il est possible de rompre la liaison carbone-soufre soit directement par désulfinylation, soit par désulfonylation après oxydation du sulfoxyde. Dans ce cadre, le nickel de Raney,<sup>[200,201]</sup> les amalgames au mercure<sup>[201,202]</sup> ou encore les organolithiens<sup>[203-205]</sup> par exemple sont efficaces pour ce type de coupure. Certaines de ces méthodes ont déjà été appliquées à des dérivés  $\alpha,\alpha$ -difluorés. Elles reposent principalement sur des réactions de désulfonylation. Quelques exemples seront explicités ci-dessous. Par la suite, les méthodes employées par notre équipe afin de rompre la liaison C-S seront présentées.

##### 1. Désulfonylation de composés $\alpha,\alpha$ -difluorés – État de l'art

L'accès à des alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés racémiques ou énantiopurifiés a déjà été rapporté *via* la désulfonylation d' $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfones.

En 1989, Stahly a notamment décrit l'utilisation de sodium afin d'effectuer cette transformation. Cependant, l'alcool correspondant n'a été isolé qu'avec un rendement modéré (Schéma 89).<sup>[206]</sup>

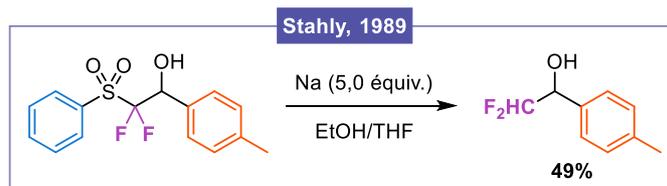
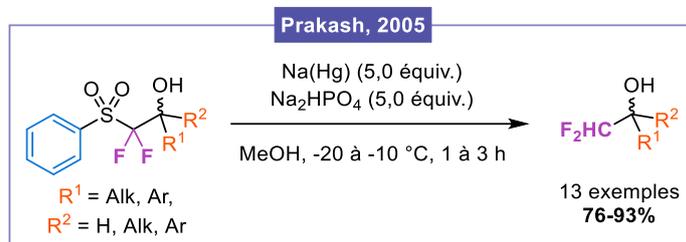


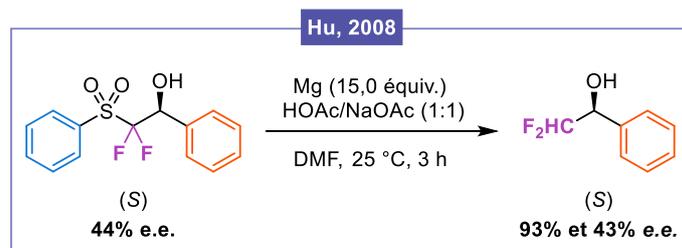
Schéma 89. Désulfonylation d'une  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfone en présence de sodium décrite par Stahly.

Quelques années plus tard, Prakash et ses collaborateurs ont décrit un système plus efficace composé d'un amalgame de sodium et de mercure. Dans ces conditions, des rendements très élevés ont été obtenus. En revanche, la toxicité du mercure reste une grande limitation de cette méthode (Schéma 90).<sup>[207]</sup>



Sch\u00e9ma 90. D\u00e9sulfonation d' $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfones \u00e0 l'aide d'un amalgame de sodium et mercure d\u00e9crite par Prakash.

Comme \u00e9voqu\u00e9 plus haut, le groupe de Hu a d\u00e9crit l'acc\u00e8s \u00e0 un alcool  $\alpha,\alpha$ -difluorom\u00e9thyl\u00e9 \u00e9nantioenrichi apr\u00e8s d\u00e9sulfonation en pr\u00e9sence de magn\u00e9sium. De plus, le produit d\u00e9sir\u00e9 a \u00e9t\u00e9 obtenu avec une parfaite conservation de l'enrichissement st\u00e9r\u00e9oisom\u00e9rique (Sch\u00e9ma 91).<sup>[182]</sup>



Sch\u00e9ma 91. D\u00e9sulfonation d'une  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfone en pr\u00e9sence de magn\u00e9sium d\u00e9crite par Hu.

## 2. M\u00e9thodes employ\u00e9es pour le retrait de l'auxiliaire chiral

Ces travaux ont \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9s avec le Dr Chlo\u00e9 Batisse et le Dr Maria F. C\u00e9spedes D\u00e1vila, anciennes doctorantes de l'\u00e9quipe.

Plusieurs strat\u00e9gies dont celles \u00e9voqu\u00e9es plus t\u00f4t, ont \u00e9t\u00e9 test\u00e9es sur les  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfoxydes pr\u00e9c\u00e9demment synth\u00e9tis\u00e9s afin d'acc\u00e9der aux alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorom\u00e9thyl\u00e9s \u00e9nantio purs.

Dans un premier temps, la d\u00e9sulfinylation du compos\u00e9 **III-2** a \u00e9t\u00e9 explor\u00e9e en pr\u00e9sence de magn\u00e9sium, d'amalgame de sodium/mercure, de nickel de Raney ou encore de compos\u00e9s organom\u00e9talliques. Malheureusement, ces essais ont \u00e9t\u00e9 infructueux (Sch\u00e9ma 92).

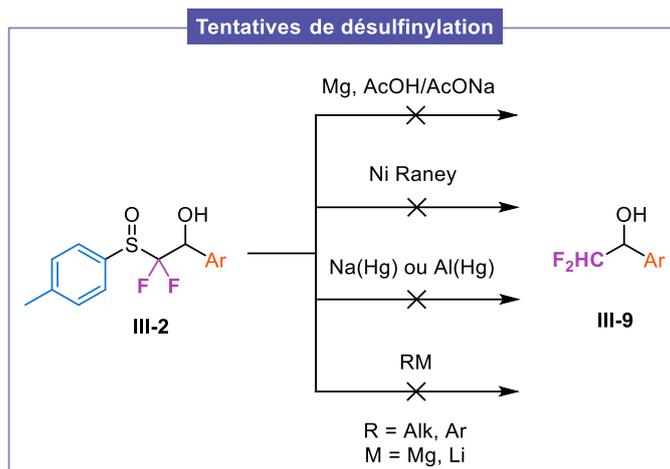


Schéma 92. Tentatives de désulfonylation effectuées précédemment au sein du groupe pour accéder aux alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés.

Ensuite, le  $\beta$ -hydroxysulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluoré **III-2** a été oxydé en sulfone **III-10** et diverses conditions de désulfonylation ont alors été employées. L'utilisation de nickel de Raney n'a pas été efficace. La réaction a également été conduite à l'aide de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  et d'AIBN mais aucune trace du produit désiré n'a été identifiée. Les conditions rapportées par Hu<sup>[182]</sup> en présence de magnésium n'ont permis d'obtenir qu'un faible rendement de 46%. Ensuite, l'emploi d'un amalgame de sodium/mercure a permis d'obtenir une conversion de 99% (Schéma 93). Néanmoins, en raison de la toxicité et de la non-reproductibilité de cette dernière méthode, nous avons décidé de poursuivre notre investigation.

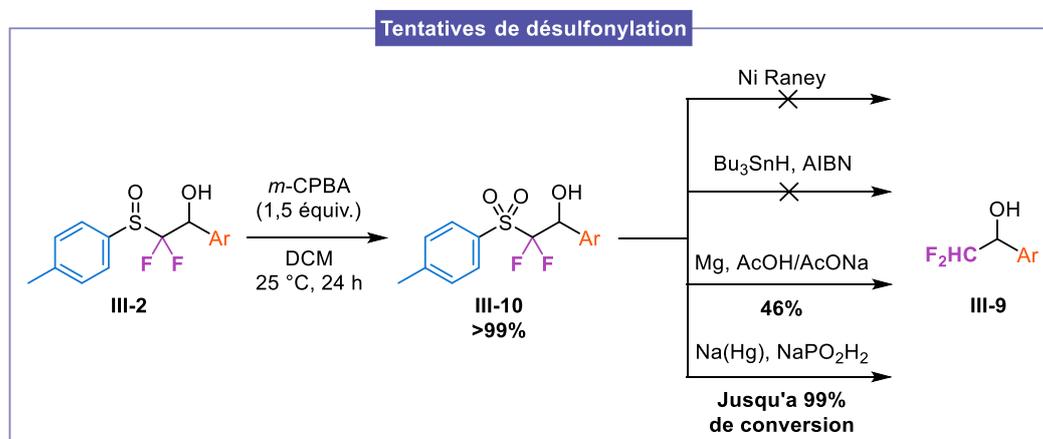


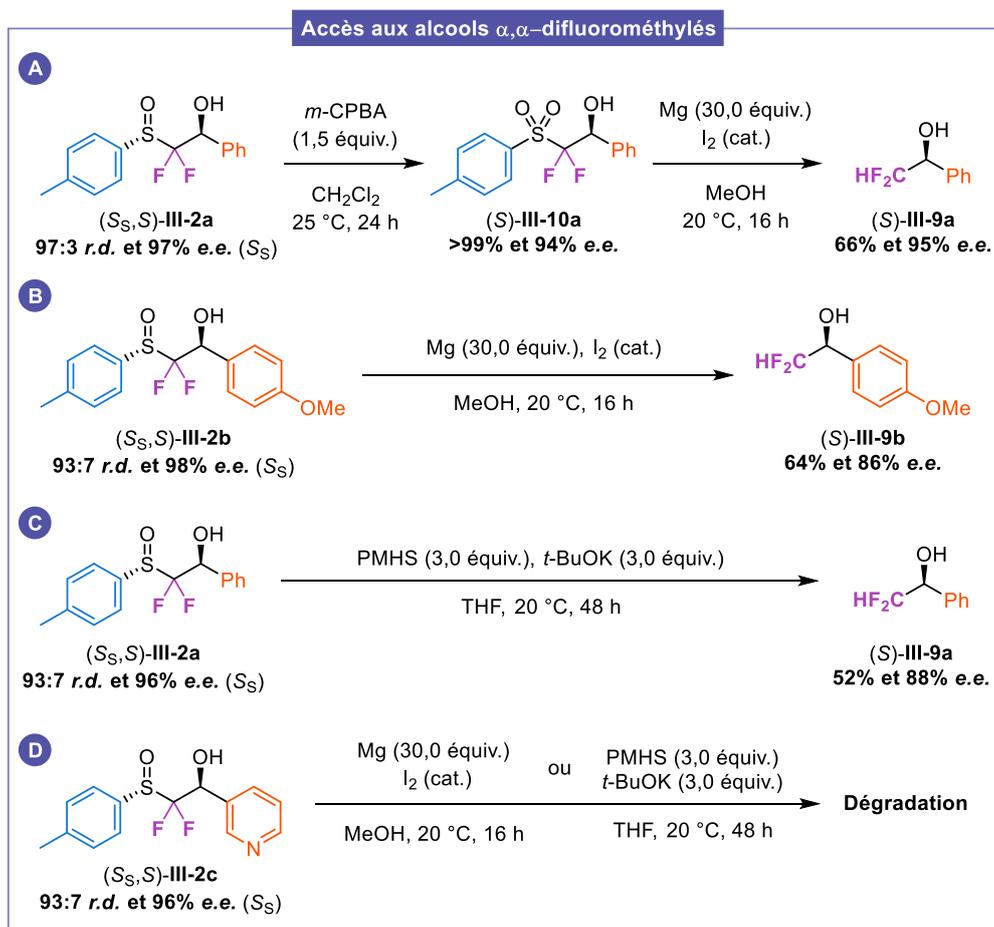
Schéma 93. Tentatives de désulfonylation effectuées précédemment au sein du groupe pour accéder aux alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés.

Finalement, trois voies d'approches ont été développées. La première stratégie consiste à oxyder l' $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfoxyde diastéréopur **III-2a** en sulfone **III-10a**. Nous avons appliqué des conditions similaires à celles décrites par Hu<sup>[182]</sup> tout en augmentant la quantité de magnésium employée. Ainsi, à l'aide de 30 équivalents de magnésium et d'une quantité catalytique d'iode, l'alcool  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé **III-9a** a été obtenu avec 66% de rendement et 95% d'excès énantiomérique. Une rétention parfaite de l'enrichissement stéréoisomérique a été observée au niveau du carbone stéréogène (de 97:3 *r.d.* à 95 % *e.e.*) (Schéma 94, A).

Deuxièmement, toujours en présence de magnésium, nous avons tenté de directement désulfinyler l'hydroxysulfoxyde **III-2b** (93:7 *r.d.*) sans oxydation préalable en sulfone. À notre grande satisfaction, l'alcool correspondant a pu être isolé avec 86% d'excès énantiomérique (Schéma 94, B).

Troisièmement, la désulfinylation directe de l'hydroxysulfoxyde **III-2a** a pu être réalisée à l'aide poly(méthylhydrosiloxane) (PMHS) et de *t*-BuOK. Nous avons suivi les travaux décrits par Midura *et al.*<sup>[208]</sup> tout en remplaçant le triphénylsilane par le PMHS. Encore une fois, une rétention parfaite de la richesse stéréoisomérique au niveau du carbone a été obtenue (de 93:7 *r.d.* à 88% *e.e.*) (Schéma 94, C).

Concernant le dérivé de pyridine **III-2c**, les deux types de conditions ont étonnement entraîné une dégradation en générant de nombreux sous-produits non identifiés à ce jour (Schéma 94, D).



Sch\u00e9ma 94. Acc\u00e8s aux alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorom\u00e9thyl\u00e9s par d\u00e9sulfinylation ou d\u00e9sulfonylation.

### 3. Conclusion

Au cours de ce premier projet, notre groupe s'est focalis\u00e9 sur la synth\u00e8se d'alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorom\u00e9thyl\u00e9s hautement \u00e9nantioenrichis. Pour rappel, l'objectif consistait \u00e0 employer un sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorom\u00e9thyl\u00e9 \u00e9nantio pur en tant qu'auxiliaire chiral pour obtenir des  $\beta$ -hydroxysulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluor\u00e9s diast\u00e9roenrichis. Ces compos\u00e9s nous permettraient ensuite d'acc\u00e9der aux alcools d\u00e9sir\u00e9s apr\u00e8s retrait du sulfoxyde. Dans ce contexte, deux voies d'approche ont \u00e9t\u00e9 d\u00e9velopp\u00e9es pour la synth\u00e8se de  $\beta$ -hydroxysulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluor\u00e9s diast\u00e9roenrichis.

La première stratégie a été précédemment élaborée au sein du groupe. Elle met en jeu la déprotonation et la condensation du sulfoxyde sur des dérivés carbonylés. L'utilisation de la superbases  $P_4-tBu$  a permis d'obtenir une excellente diastéréosélectivité en faveur de l'isomère *syn* dans le cas d'hydroxysulfoxydes secondaires. Cette sélectivité pourrait être rationalisée par un mécanisme de type dédoublement cinétique au cours duquel l'un des deux diastéréoisomères serait converti en  $\alpha$ -monofluoro- $\beta$ -céto-sulfoxyde.

Par la suite, une stratégie alternative reposant sur la réduction diastéréosélective de  $\beta$ -céto-sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorés énantiopurs a été mise au point. Ainsi, en présence de DIBAL-H, plusieurs  $\beta$ -hydroxysulfoxydes diastéreoenrichis ont été isolés. Il est important de noter que dans ces conditions, l'isomère majoritaire est de configuration *anti*. Ces méthodes sont donc complémentaires.

Le but ultime étant l'accès aux alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs, nous avons retiré l'auxiliaire chiral par rupture de la liaison carbone-soufre par désulfinylation ou désulfonylation. Une parfaite rétention de la richesse stéréoisomérique a été constatée au niveau du carbone stéréogène.

Néanmoins, certains points doivent être soulignés. Tout d'abord, la première stratégie requiert l'utilisation de deux équivalents de la base  $P_4-tBu$ . Même si cette dernière a permis d'observer une excellente sélectivité dans certains cas, elle est relativement coûteuse. De plus, l'obtention d'un bon rapport diastéréoisomérique est en général accompagnée d'un rendement assez modéré. Concernant, la seconde stratégie, bien qu'elle soit efficace, elle met en jeu plus d'étapes.

Au vu de ces constats, nous avons souhaité relever un nouveau défi en développant une méthode permettant l'accès aux alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés en présence qu'une quantité sub-stœchiométrique de la base  $P_4-tBu$ . Ces travaux seront explicités en détail dans la suite de ce chapitre.

## V. Difluorométhylation catalytique stéréosélective d'aldéhydes

*Ce projet a été réalisé en collaboration avec le Prof. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology).*

### 1. Description du projet

À partir des travaux réalisés au laboratoire, nous avons envisagé élaborer une méthode de difluorométhylation catalytique d'aldéhydes en employant la superbases  $P_4-tBu$  en quantité sub-stœchiométrique. Parmi les partenaires réactionnels, sont aussi compris une cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée en tant que source de  $-CHF_2$  et un hydrosilane comme agent réducteur (Schéma 95). Nous avons choisi un composé possédant un motif  $CHF_2$  non-chiral afin de simplifier l'étude de la méthode.

Pour rappel, nous voulions particulièrement utiliser la base  $P_4-tBu$  puisqu'elle a déjà été impliquée dans la génération de carbanion  $\alpha$ -fluorés stabilisés et avec une réactivité élevée vis-à-vis d'espèces électrophiles grâce à son contre-ion non-coordinant  $[P_4-tBu/H]^+$ .<sup>[190–193]</sup>

Dans un premier temps, nous nous sommes focalisés sur la version non-stéréosélective de cette stratégie ambitieuse. Cependant, pour accéder aux alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés hautement

énantioenrichis, il serait possible d'employer un auxiliaire chiral porteur d'un groupement  $-\text{CHF}_2$  tel qu'un sulfoxyde ou une superbasse chiral non-racémique (Schéma 95).

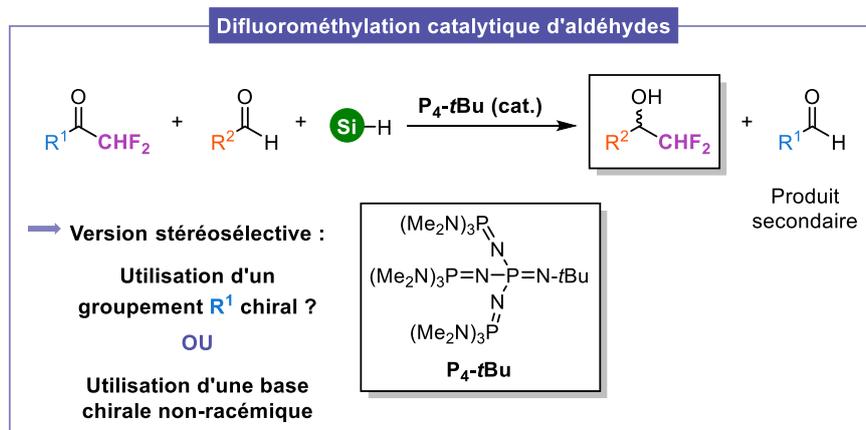


Schéma 95. Stratégie envisagée pour la difluorométhylation catalytique stéréosélective d'aldéhydes.

## 2. Mécanisme proposé

Le mécanisme envisagé pour la difluorométhylation d'aldéhydes est représenté ci-dessous (Schéma 96). Il consisterait en une réaction en chaîne, initiée par la déprotonation de la cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée **III-11** en présence de la base  $\text{P}_4\text{-tBu}$  afin de générer le carbanion correspondant **III-A**. Celui-ci pourra ensuite être piégé par un aldéhyde pour conduire à l'aldol  $\alpha,\alpha$ -difluoré sous forme déprotonée **III-B**.

Après chélation de l'hydrosilane aux atomes d'oxygène, un transfert d'hydrure pourrait avoir lieu pour conduire à l'intermédiaire de type diol **D**. Cette espèce anionique est supposée instable et devrait évoluer vers la formation d'un aldéhyde (sous-produit de la réaction) et de l'anion  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé **III-E**.

Étant donné le  $\text{p}K_a$  très élevé de  $\text{P}_4\text{-tBu}$  ( $\text{p}K_a(\text{MeCN}) = 42,6$ )<sup>[209]</sup>, cet anion **III-E** ne devrait pas être capable de régénérer la base au cours de cette transformation. En revanche, nous avons supposé qu'il serait suffisamment basique afin de déprotoner directement un autre équivalent de la cétone **III-11**. Par conséquent, cette espèce représenterait un relais de la base de départ lors de la formation de l'éther silylé  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé **III-F**. Après traitement acide ou en présence de fluorure, la liaison oxygène-silicium serait rompue, permettant ainsi d'accéder à l'alcool  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé racémique **III-9**.

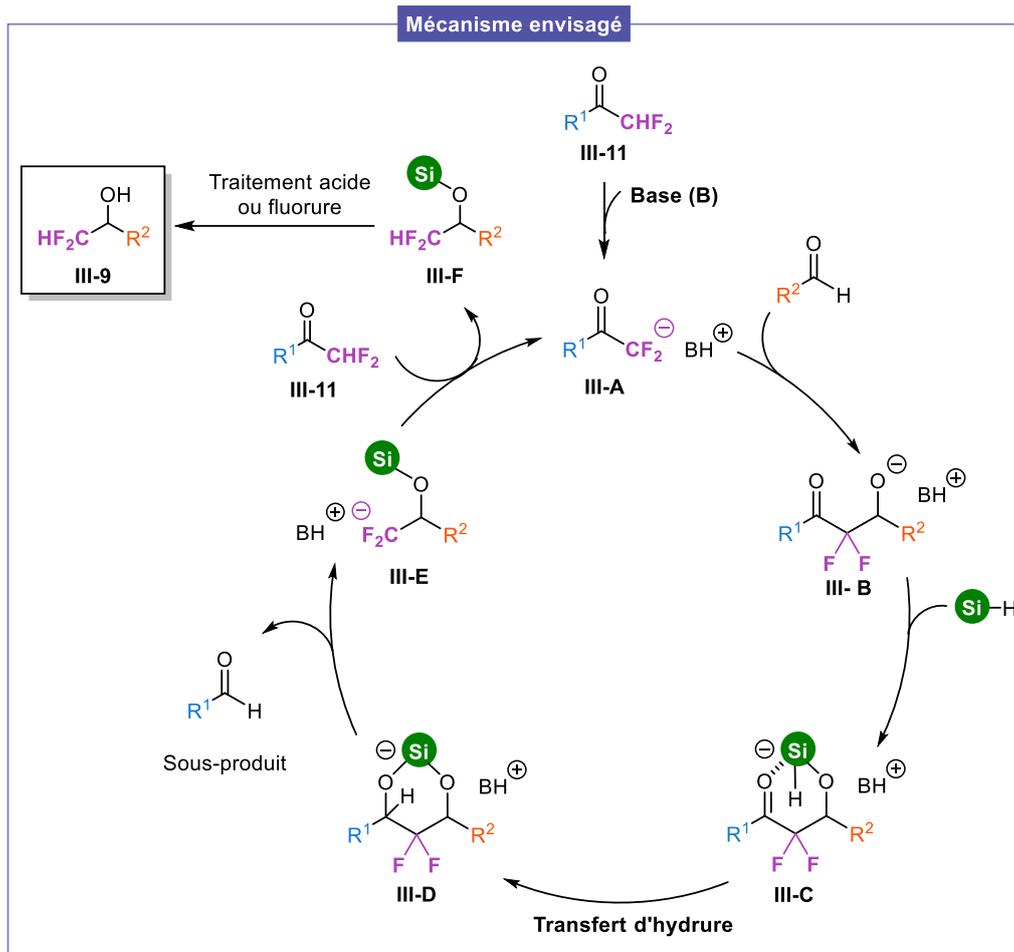


Schéma 96. Mécanisme envisagé pour la difluorométhylation catalytique d'aldéhydes.

Certains points critiques sont à prendre en compte et les réactifs doivent être judicieusement choisis (Schéma 97) :

- Premièrement, le choix de la base est un point clé. D'une part elle doit être capable de déprotoner la difluorométhyl cétone. Cependant, elle doit également posséder une faible basicité de Lewis et être encombrée stériquement afin d'éviter l'activation de l'hydrosilane qui pourrait réduire la cétone **III-11**. La superbase  $P_4-tBu$  est supposée répondre à ces critères puisque c'est une base de Brønsted forte et son acide conjugué est un faible acide à la fois de Brønsted et de Lewis.
- Le deuxième point concerne le choix de l'hydrosilane. Il doit être inactif envers la réduction directe de la cétone **III-11** et de l'aldéhyde afin d'éviter de possibles réactions secondaires. Nous avons pensé au PMHS (poly(méthylhydrosiloxane)) comme premier choix, car il est peu coûteux, non toxique et stable à l'air et à l'humidité.
- Le dernier point repose sur la cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée **III-11** à employer. Celle-ci pourrait réagir avec sa forme déprotonée pour former le produit d'autocondensation correspondant ou encore être directement réduite par l'hydrosilane. De plus la nature du groupement porté par la cétone est également importante puisqu'après le transfert d'hydrure, il aura probablement un impact sur l'étape de fragmentation menant à l'anion difluorométhylé **III-E**.

En premier lieu, nous avons donc souhaité utiliser une cétone encombrée stériquement telle que le dérivé mésitylé **III-11a** ainsi que le benzaldéhyde en tant que partenaires réactionnels.

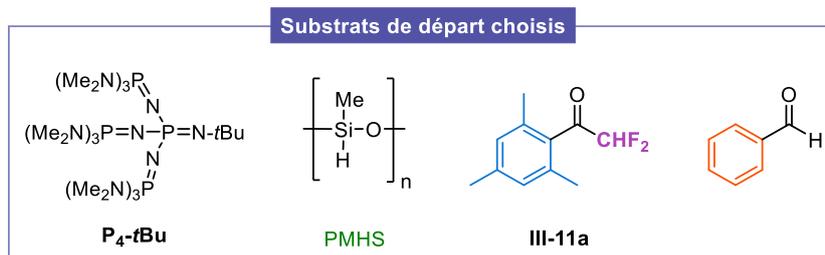


Schéma 97. Réactifs et substrats choisis pour étudier la difluorométhylation catalytique d'aldéhydes.

Le premier objectif de ce projet est de développer la difluorométhylation d'aldéhydes en version non stéréosélective. Nous avons souhaité étudier le mécanisme proposé étape par étape en utilisant une quantité stœchiométrique de P<sub>4</sub>-tBu pour débiter. Nous nous sommes tout d'abord concentrés sur la réaction d'aldolisation puis sur le processus de réduction/fragmentation en présence de l'hydrosilane.

### 3. Étude de l'étape d'aldolisation

La première étape du mécanisme proposé implique une aldolisation à partir d'une cétone α,α-difluorométhylée et d'un aldéhyde (Schéma 98). Pour information, la synthèse des cétones α,α-difluorométhylées sera détaillée dans le chapitre suivant.

Dans la littérature, plusieurs méthodes ont été rapportées pour accéder aux α,α-difluoro-β-hydroxycétones. Ces voies d'approche seront explicitées dans le chapitre suivant. Cependant, la déprotonation d'une cétone α,α-difluorométhylée suivie de la condensation sur des dérivés carbonyles n'a jamais été explorée probablement en raison de l'instabilité du carbanion généré mentionnée plus tôt. C'est donc un premier obstacle que nous devons franchir.

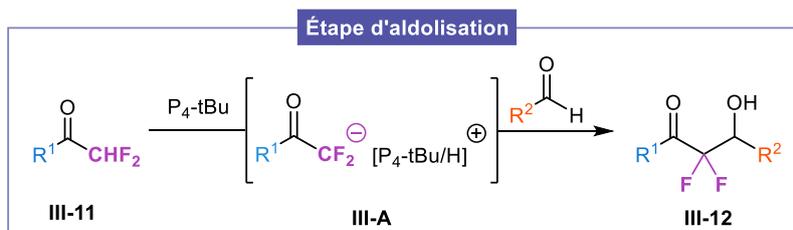


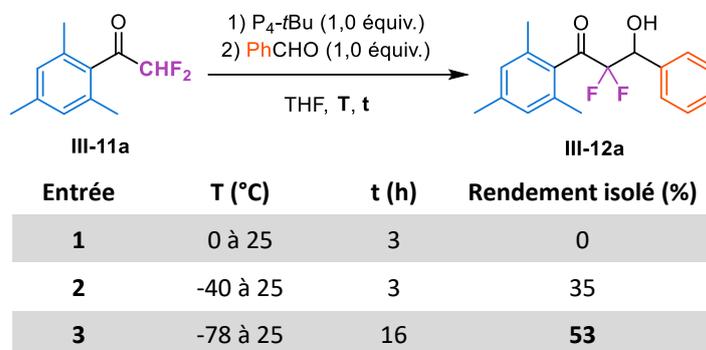
Schéma 98. Première étape du mécanisme impliquant une réaction d'aldolisation via la déprotonation d'une cétone α,α-difluorométhylée.

#### a. Conditions de piégeage séquentiel

Afin d'étudier cette réaction, la mésityl cétone α,α-difluorométhylée **III-11a** et le benzaldéhyde ont été employés en présence d'un équivalent de P<sub>4</sub>-tBu. Les premiers essais ont été réalisés de façon séquentielle c'est-à-dire en ajoutant tout d'abord la superbasse puis le benzaldéhyde dans une solution de mésityl cétone **III-11a**. Le THF a été choisi comme premier solvant. Lorsque la base a été ajoutée à 0 °C avant de laisser le milieu réactionnel revenir à température ambiante, l'aldol désiré **III-12a** n'a pas été obtenu (Tableau 13, entrée 1). Une analyse RMN a permis de constater que le produit de départ **III-11a** avait été entièrement consommé mais pour conduire uniquement à des produits de

dégradation. Ainsi, afin d'éviter la décomposition du carbanion  $\alpha,\alpha$ -difluoré généré, la déprotonation a été réalisée à des températures bien plus faibles. Le meilleur rendement, à savoir 53%, a été obtenu en additionnant la base à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (Entrée 3).

Tableau 13. Essais d'aldolisation effectués en piégeage séquentiel à l'aide d'un équivalent de  $P_4$ -tBu.



#### b. Conditions de piégeage *in situ*

Étant donné qu'en piégeage séquentiel, seul un rendement modéré a été obtenu pour l'aldol désiré, nous avons décidé de réaliser la réaction en conditions *in situ*. De ce fait, la cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée **III-11a** a été progressivement ajoutée dans un mélange aldéhyde/base toujours dans le THF. Dans ces conditions, le carbanion généré pourrait être directement piégé par le benzaldéhyde, limitant alors sa décomposition. En passant de  $-78$  à  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , un rendement RMN  $^{19}\text{F}$  de 68% a été constaté pour l'aldol **III-12a**, accompagné de la formation de plusieurs produits secondaires rendant le mélange difficile à purifier. L'un des sous-produits semblerait provenir de l'autocondensation de la cétone-difluorométhylée mais il n'a pas pu être isolé. En revanche, lorsque l'aldolisation a été effectuée en continu à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , seul le produit désiré a été observé et isolé avec un excellent rendement de 91% (Schéma 99).

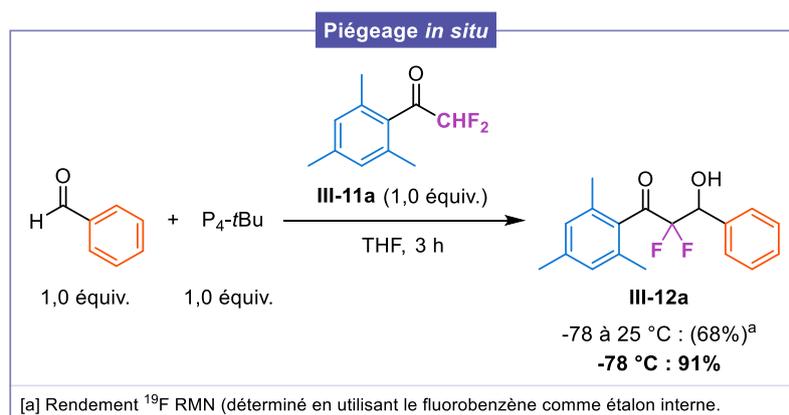
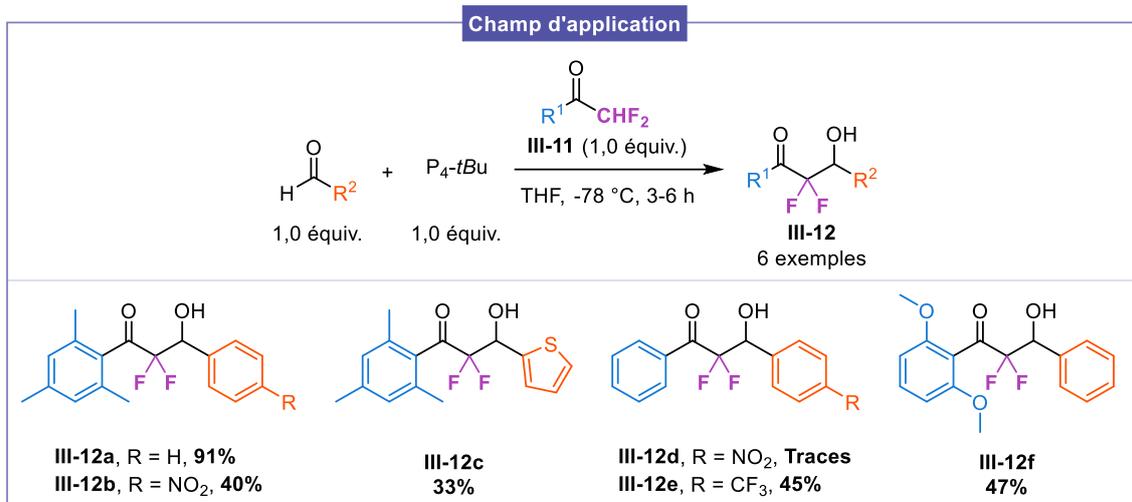


Schéma 99. Essais d'aldolisation effectués en piégeage *in situ* à l'aide d'un équivalent de  $P_4$ -tBu.

Ces conditions ont donc été retenues pour synthétiser une librairie d'aldols  $\alpha,\alpha$ -difluorés en faisant varier la partie aromatique de la cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée **III-11** ou de l'aldéhyde (Schéma 100). Cependant, des rendements beaucoup plus faibles allant de 33 à 47% ont été obtenus en raison de

conversions incomplètes des substrats de départ ainsi qu'à la formation de plusieurs composés secondaires n'ayant pas pu être identifiés.

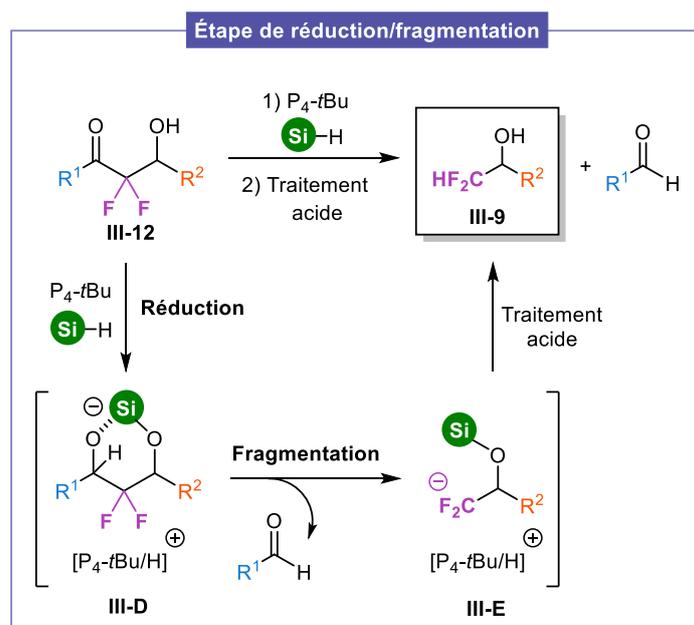


Sch\u00e9ma 100. Exploration de la r\u00e9action d'aldolisation \u00e0 l'aide d'autres c\u00e9tones  $\alpha,\alpha$ -difluorom\u00e9thyl\u00e9es et ald\u00e9h\u00e8des.

Malgr\u00e9 ces r\u00e9sultats peu satisfaisants, les aldols  $\alpha,\alpha$ -difluor\u00e9s isol\u00e9s pourront \u00eatre utilis\u00e9s au cours de l'\u00e9tude de la seconde partie du m\u00e9canisme r\u00e9actionnel envisag\u00e9.

#### 4. \u00c9tude de l'\u00e9tape de r\u00e9duction/fragmentation

La seconde \u00e9tape du m\u00e9canisme propos\u00e9 repose sur la r\u00e9duction de l'aldol  $\alpha,\alpha$ -difluor\u00e9 **III-12** pour conduire \u00e0 l'interm\u00e9diaire de type diol **III-D**. Celui-ci devrait ensuite \u00e9voluer vers la formation de l'anion difluorom\u00e9thyl\u00e9 **III-E** en lib\u00e9rant simultan\u00e9ment un ald\u00e9h\u00e8de. Apr\u00e8s traitement, l'esp\u00e8ce **III-E** permettrait d'obtenir l'alcool  $\alpha,\alpha$ -difluorom\u00e9thyl\u00e9 d\u00e9sir\u00e9 (Sch\u00e9ma 101).



Sch\u00e9ma 101. Seconde \u00e9tape du m\u00e9canisme conduisant \u00e0 la formation de l'alcool  $\alpha,\alpha$ -difluorom\u00e9thyl\u00e9 d\u00e9sir\u00e9.

Initialement, nous avons choisi d'explorer ce processus avec l'aldol mésitylé **III-12a** toujours en employant une quantité stœchiométrique de P<sub>4</sub>-tBu. Il a été supposé que l'encombrement stérique généré par le fragment mésityle pourrait favoriser l'étape d'élimination après réduction.

Comme déjà précisé, le polyméthylhydrosiloxane (PMHS) a été choisi comme agent réducteur. Ce polymère est un agent réducteur doux, stable et non coûteux. Il a déjà été utilisé par le groupe de Nikonov pour la réduction de divers composés carbonylés (Schéma 102).<sup>[210]</sup> Leurs travaux ont notamment montré qu'après activation du PMHS par un alcoolate ou un hydroxyde, celui-ci pouvait se réarranger en un gaz, à savoir le méthylsilane, qui est le réel réducteur dans cette réaction (Schéma 103).

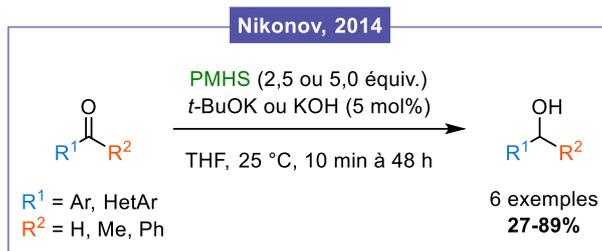


Schéma 102. Réduction de dérivés carbonylés en présence de PMHS et d'une base.

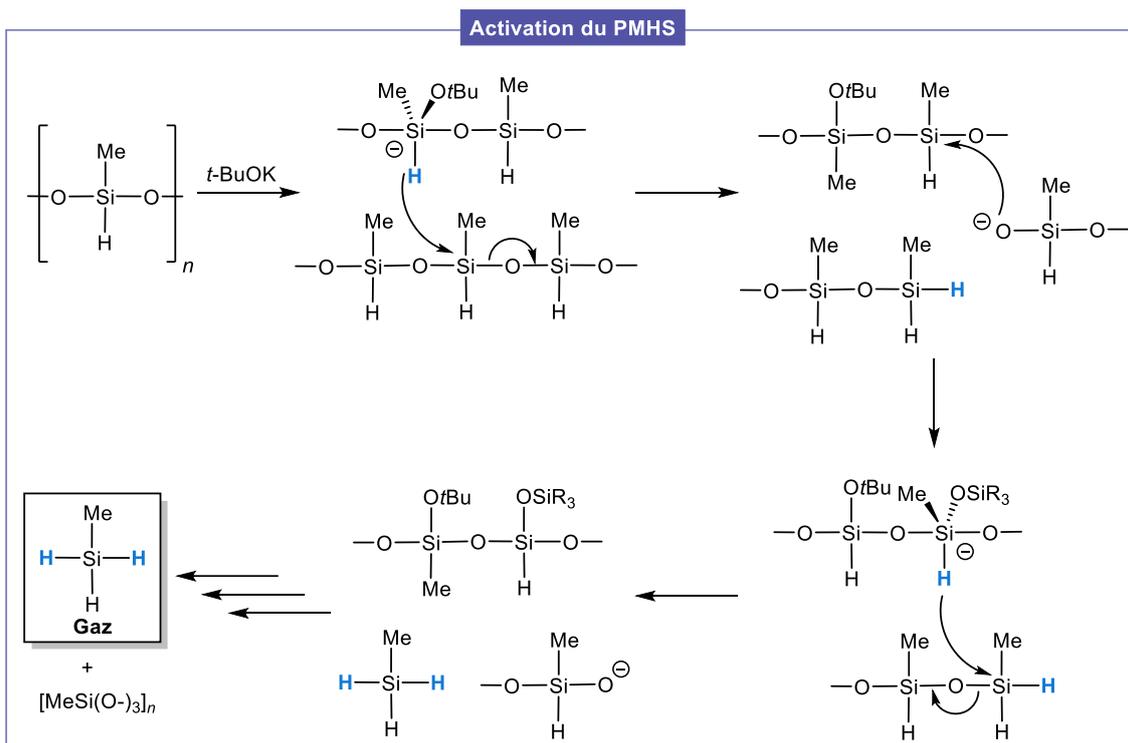


Schéma 103. Mécanisme de réarrangement du PMHS après activation par une base.

Dans notre cas, nous avons supposé que l'aldol **III-12** sous forme déprotonée pourrait activer le PMHS de façon similaire afin d'obtenir l'intermédiaire **III-D** après réduction (Schéma 101). Étant donné que l'agent réducteur généré *in situ* est un gaz, tous les essais ont été réalisés dans un tube scellé.

### a. Ordre d'addition des réactifs

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'importance de l'ordre d'addition des partenaires réactionnels. Trois essais ont été effectués en mélange équimolaire.

Le premier a été réalisé en déprotonant l'aldol **III-12a** puis en ajoutant le PMHS à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  dans le THF. Dans ce cas, la formation du diol correspondant **III-13a** a pu être observée avec un rendement RMN  $^{19}\text{F}$  de 27%. En revanche, aucune trace de l'alcool benzylique  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé désiré **III-9a** n'a été identifiée (Schéma 104, A). En ajoutant la superbasse sur un mélange contenant l'aldol et le PMHS, seul le diol **III-13a** a été obtenu avec un rendement plus faible de 16% (Schéma 104, B). Le dernier essai consistait à premièrement déprotoner l'aldol puis à l'introduire progressivement dans une solution de PMHS. À nouveau, un rendement de 27% pour le diol **III-13a** a été observé mais toujours sans formation de l'alcool attendu **III-9a** (Schéma 104, C).

Au vu des résultats obtenus, il semblerait que l'ordre d'addition des réactifs n'impacte que très peu la réaction puisque des conversions et des rendements similaires ont été observés dans les trois cas.

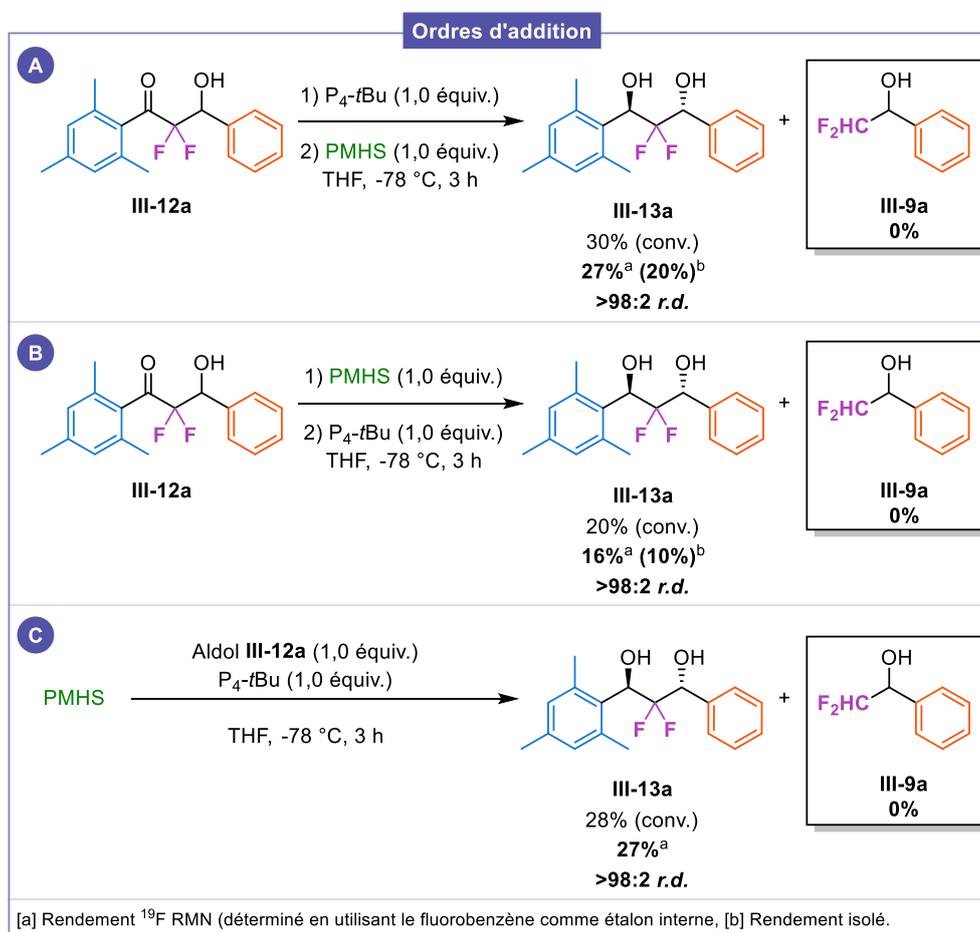


Schéma 104. Impact de l'ordre d'addition des réactifs sur l'étape de réduction/élimination à partir de l'aldol  $\alpha,\alpha$ -difluoré **III-12a**.

D'un autre côté et de manière satisfaisante, la réduction s'est révélée être diastéréosélective (*r.d.* > 98:2). Nous avons alors souhaité déterminer la configuration relative de l'isomère majoritaire. Comme démontré par Rychnovsky, la conformation des diols 1,3 peut être déterminée par RMN  $^{13}\text{C}$  après formation du cétal cyclique de type acétonide correspondant.<sup>[211]</sup> La méthode repose sur les différentes conformations que peuvent adopter les acétals *syn* et *anti*. Le cétal cyclique résultant d'un diol 1,3 *syn* va adopter une conformation chaise dans laquelle l'un des groupements méthyle de l'acétal se situera en position axiale et l'autre en position équatoriale. Ainsi, en RMN  $^{13}\text{C}$ , le méthyle en position axiale aura un déplacement chimique d'environ 20 ppm, tandis que le méthyle en position équatoriale aura un déplacement avoisinant les 30 ppm (Schéma 105, A).

En revanche, le cétal cyclique issu d'un diol *anti* va plutôt préférer une conformation de type bateau croisé afin d'éviter les interactions 1,3-diaxiales qui seraient présentes dans l'une ou l'autre des conformations chaises possibles. Par conséquent, les deux méthyles se trouveront dans une position presque identique et auront un déplacement chimique d'approximativement 25 ppm en RMN  $^{13}\text{C}$  (Schéma 105, B).

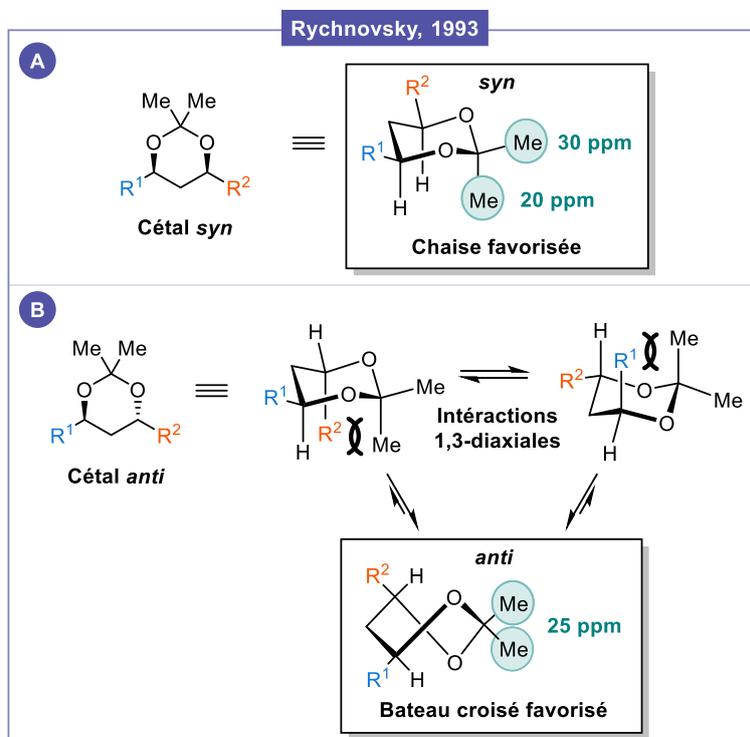


Schéma 105. Détermination de la configuration relative de diols 1,3 après formation du cétal cyclique correspondant.

En suivant ces travaux, le cétal cyclique **III-14a** a été synthétisé à partir du diol  $\alpha,\alpha$ -difluoré **III-13a**. Après analyse du spectre RMN  $^{13}\text{C}$ , nous avons constaté des déplacements chimiques similaires et proches de 25 ppm (23,6 et 24,2 ppm) pour les deux groupements méthyle du cétal, qui seraient alors dans une position similaire. Nous en avons donc déduit que l'isomère majoritaire était de configuration relative *anti* (Schéma 106). Cet argument serait en faveur d'un transfert d'hydrure intramoléculaire de façon similaire à la réduction d'Evans-Saksena permettant de générer l'isomère *anti* à partir d'une  $\beta$ -hydroxycétone en présence d'un borohydrure.<sup>[212,213]</sup>

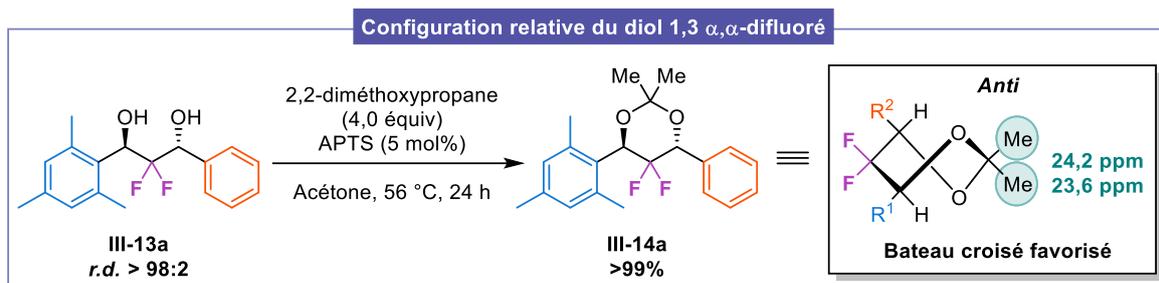


Schéma 106. Détermination de la configuration relative du diol 1,3  $\alpha,\alpha$ -difluoré **III-13a**.

### b. Variation des conditions réactionnelles

Afin de poursuivre nos études, nous avons retenu le premier ordre d'addition consistant à ajouter un équivalent de base suivi d'un équivalent de PMHS (Tableau 14, entrée 1). Nous avons alors étudié les conditions réactionnelles en faisant varier le nombre d'équivalents des composés, le solvant ou encore la température afin d'obtenir l'alcool  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé d'intérêt **III-9a**.

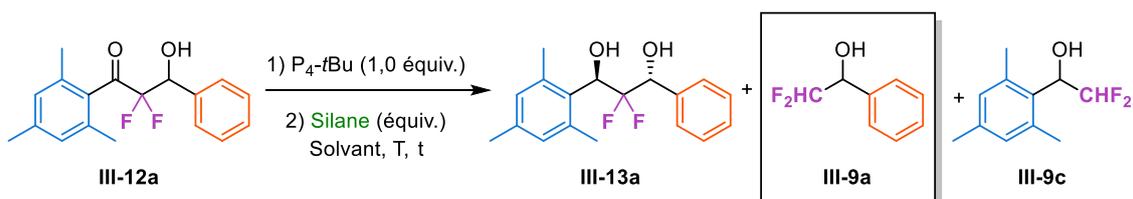
Tout d'abord afin d'améliorer la conversion du substrat de départ **III-12a**, le nombre d'équivalents de PMHS a été augmenté. Ainsi, en passant d'1 à 5 équivalents toujours dans le THF, une conversion totale a été observée et le diol  $\alpha,\alpha$ -difluoré **III-13a** a été isolé avec 88% de rendement. Cependant, aucune trace de l'alcool  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé attendu **III-9a** n'a pu être constatée (Entrée 2). En effectuant la réaction à  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  ou de  $-78$  à  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , seul le diol a été obtenu avec d'excellents rendements (96 et 95%) (Entrées 3 et 4).

Ensuite, le THF a été substitué par le DMF. Dans ce solvant, un temps de réaction bien plus long (72h contre 3h dans le THF) a été requis à  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  afin d'obtenir une conversion complète. Une nouvelle fois, le diol a été formé avec 92%. Étonnement, des traces de l'alcool  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé portant le fragment mésityle **III-9c** ont été identifiées tandis que l'alcool attendu **III-9a** n'a pas été observé (Entrée 5). À  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , le mésityl alcool **III-9c** a été isolé avec un rendement plus important de 22% (Entrée 6). L'alcool benzylique issu de la réduction du benzaldéhyde a également été observé.

Par la suite, l'utilisation d'un solvant apolaire, à savoir le toluène, a été explorée. Ce changement a permis une légère augmentation du rendement de l'alcool **III-9c** (28 %) sans conduire au produit souhaité **III-9a** (Entrée 7). L'emploi de 10 équivalents de PMHS pour pousser la réaction n'a pas eu d'impact significatif (Entrée 8). Le mélange réactionnel a également été chauffé à  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  après ajout du PMHS mais sans succès (Entrée 9).

Enfin, nous avons voulu varier la source d'hydrosilane en utilisant le triéthoxysilane. En présence de ce silane, le diol **III-13a** a été formé avec 88% de rendement (Entrée 10).

Tableau 14. Variation des conditions réactionnelles afin d'obtenir l'alcool  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé **III-9a**.



Entrée	Silane (équiv.)	Solvant	T (°C)	t (h)	Conv. de <b>III-12a</b> (%)	Rdt de <b>III-13a</b> (%)	Rdt de <b>III-9a</b> (%)	Rdt de <b>III-9c</b> (%)
1	PMHS (1,0)	THF	-78	3	30	20	0	0
2	PMHS (5,0)	THF	-78	3	100	88	0	0
3	PMHS (5,0)	THF	-40	3	100	96	0	0
4	PMHS (5,0)	THF	-78 à 25	16	100	95	0	0
5	PMHS (5,0)	DMF	-40	72	100	92	0	Traces
6	PMHS (5,0)	DMF	0	3	96	75	0	22
7	<b>PMHS (5,0)</b>	<b>Toluène</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>95</b>	<b>70</b>	<b>0</b>	<b>28</b>
8	PMHS (10,0)	Toluène	0	3	95	71	0	18
9	PMHS (5,0)	Toluène	0 à 50	18	100	69	0	11
10	(EtO) <sub>3</sub> SiH (5,0)	Toluène	0	4	98	88	0	Traces

Pour rappel, afin de favoriser l'étape de fragmentation et l'accès à l'alcool benzylique  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé **III-9a**, nous avons choisi d'employer un groupement stériquement encombré tel que le mésityle sur l'aldol **III-12a**. Néanmoins tout au long de notre étude, seule la formation du mésityl alcool  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé **III-9c** a été constatée avec un rendement maximal de 28%. De plus, des traces de l'alcool benzylique provenant de la réduction du benzaldéhyde ont été constatées.

Nous avons supposé que la génération de ces composés pourrait provenir d'un processus de rétro-aldolisation après déprotonation de l'aldol **III-12a**. Ce processus permettrait de générer la mésityl cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée correspondante et le benzaldéhyde. En présence de l'hydrosilane, ces derniers pourraient alors être réduits et conduire à l'alcool mésitylé **III-9c** et à l'alcool benzylique.

Pour vérifier notre hypothèse et rationaliser l'obtention de l'alcool  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé **III-9c**, plusieurs expériences de contrôle ont été réalisées et seront présentées dans une prochaine section.

### c. Autres substrats employés

Afin de favoriser et de contrôler la formation de l'alcool  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé, nous avons tenté de jouer sur les effets électroniques en plus des effets stériques. Pour ce faire, divers aldols portant des substituants électroattracteurs ou électrodonneurs ont été employés. Ces essais ne se sont pas montrés concluants puisque l'alcool attendu n'a pas été observé. En revanche, les diols correspondants ont été obtenus avec des rendements élevés et une excellente diastéréosélectivité (Schéma 107).

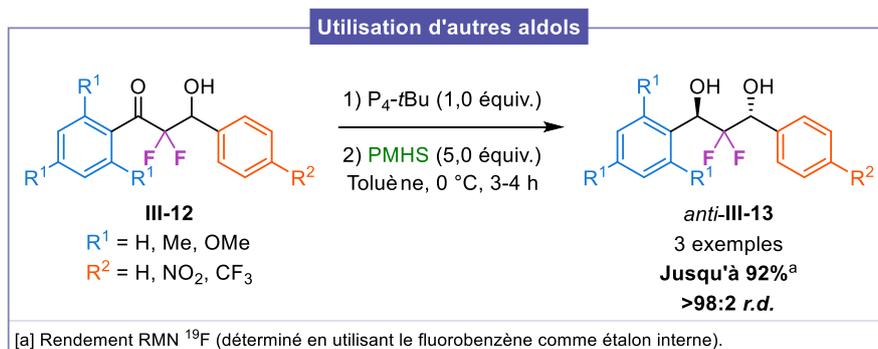


Schéma 107. Autres aldols employés au cours de l'étude du processus de réduction/fragmentation.

Nous souhaitons également explorer la réaction en présence d'un  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxyamide. Malheureusement, nous n'avons pas réussi à synthétiser le substrat grâce aux conditions précédemment développées. Une dégradation complète a été observée probablement en raison de l'instabilité de l'anion généré, le fragment amide étant moins stabilisant qu'un carbonyle (Schéma 108).

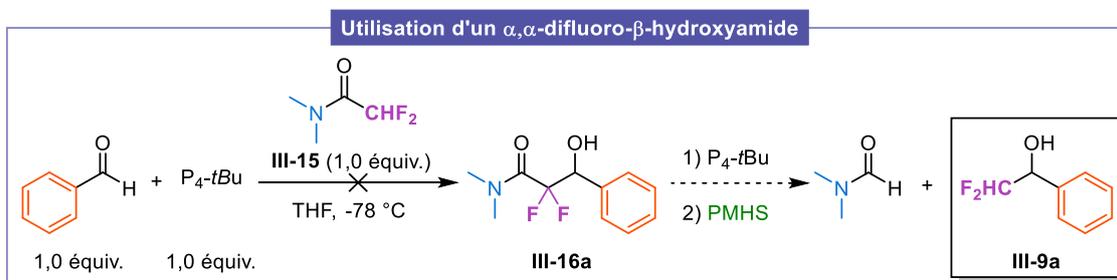


Schéma 108. Tentative de synthèse d'un  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxyamide afin de l'employer dans le processus de réduction/fragmentation.

## 5. Expériences de contrôle

Plusieurs expériences de contrôle ont été réalisées afin de mieux comprendre la réactivité de chacune des espèces en solution.

### a. Stabilité de l'aldol $\alpha,\alpha$ -difluoré sous forme déprotonée en solution

Comme mentionné précédemment, à partir de l'aldol **III-12a** et en présence de  $\text{P}_4\text{-}t\text{Bu}$  et de PMHS, nous avons réussi à obtenir le mésityl alcool  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé **III-9c** avec 28% de rendement dans le meilleur cas (Schéma 109). L'alcool benzylique issu de la réduction du benzaldéhyde par le PMHS a également été identifié. D'après le mécanisme envisagé, nous espérons obtenir l'alcool  $\alpha,\alpha$ -

difluorométhylé **III-9a** ainsi que le mésitaldéhyde (produit secondaire) au cours de cette étape de réduction/fragmentation de par l'encombrement stérique entraîné par le groupement mésityle.

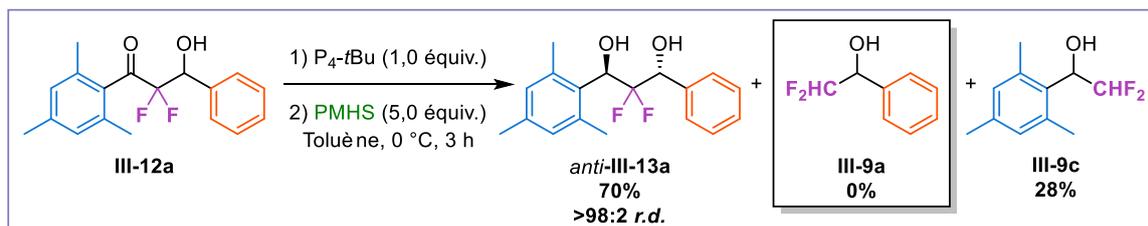


Schéma 109. Conditions d'obtention de l'alcool **III-9c** à partir de l'aldol **III-12a** en présence de  $P_4-tBu$  et de PMHS.

Il a alors été supposé que le composé **III-9c** ainsi que l'alcool benzylique pourraient être issus d'un processus de rétro-aldolisation après déprotonation de l'aldol  $\alpha,\alpha$ -difluoré **III-12a** par la superbase. Cela entraînerait la formation d'une mésityl cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée et de benzaldéhyde qui pourraient ensuite être réduits en présence de PMHS (Schéma 110).

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons étudié la stabilité de l'aldol **III-12a** en solution après déprotonation par  $P_4-tBu$  dans plusieurs solvants et à plusieurs températures. Aucune trace de cétone ou d'aldéhyde n'a été observée (Schéma 110). L'aldol **III-12a** semblerait donc stable dans ces conditions. Cette information pourrait nous laisser penser que la formation de l'alcool **III-9c** pourrait être envisageable *via* un processus de fragmentation après réduction de l'aldol  $\alpha,\alpha$ -difluoré. Cependant, à ce jour, nous n'avons pas été en mesure de confirmer cette hypothèse.

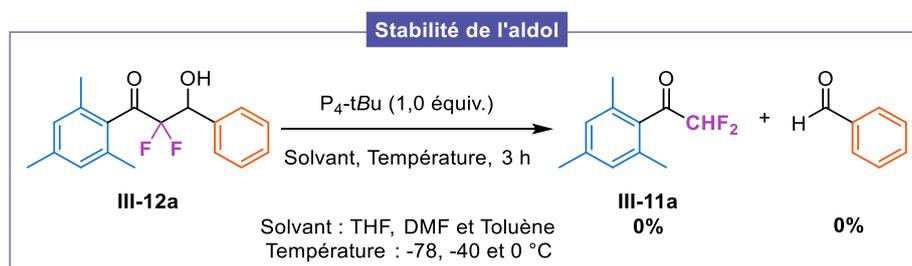


Schéma 110. Stabilité de l'aldol  $\alpha,\alpha$ -difluoré **III-12a** après déprotonation par  $P_4-tBu$ .

#### b. Interaction entre la superbase et l'hydrosilane

Un des autres points que nous souhaitons élucider concernait la possible activation du PMHS par  $P_4-tBu$ . De ce fait, la réduction directe de la cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée et de l'aldéhyde de départ pourrait avoir lieu avant la formation de l'aldol  $\alpha,\alpha$ -difluoré.

Dans la littérature et comme mentionné plus haut, il a été démontré que le PMHS pouvait être activé par des ions alcoolates ( $t-BuOK$ ) ou hydroxydes ( $KOH$ ). D'après notre mécanisme, nous avons envisagé qu'après la réaction d'aldolisation, l'alcoolate généré pourrait de la même façon activer le PMHS.

Néanmoins, le groupe de Kondo a rapporté que l'activation de plusieurs dérivés silylés par la base  $P_4-tBu$  était possible. Ils ont notamment décrit la réduction de composés carbonyles en présence de triéthylsilane et de 10 mol% de superbase (Schéma 111).<sup>[214]</sup>

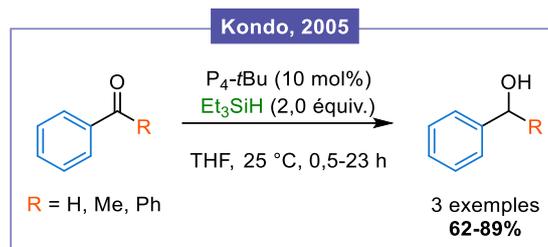


Schéma 111. Réduction de dérivés carbonyles en présence d'une quantité catalytique de  $\text{P}_4\text{-tBu}$  et de  $\text{Et}_3\text{SiH}$ .

D'autre part, He et Dai ont décrit une difluorométhylation d'aldéhydes et de cétones à l'aide d'une quantité catalytique de  $\text{P}_4\text{-tBu}$  et de  $\text{TMSCHF}_2$  (Schéma 112). Selon les auteurs, la superbase ne jouerait pas le rôle de base mais activerait le réactif silylé. Le groupement  $\text{-CHF}_2$  pourrait ensuite s'additionner sur les composés carbonyles.<sup>[215]</sup>

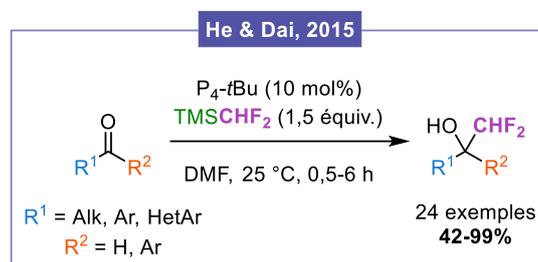


Schéma 112. Difluorométhylation d'aldéhydes et de cétones à l'aide d'une quantité catalytique de  $\text{P}_4\text{-tBu}$  et de  $\text{TMSCHF}_2$ .

Dans notre cas, nous avons supposé que la déprotonation de la cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée par la superbase  $\text{P}_4\text{-tBu}$  serait plus rapide que l'activation du PMHS. Pour étudier ce point, nous avons mis la cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée **III-11a** en présence d'1 équivalent de  $\text{P}_4\text{-tBu}$  et de 5 équivalents de PMHS dans le THF à 78 °C. L'alcool correspondant **III-9c** a été obtenu avec 77% de rendement. L'expérience a également été renouvelée en employant une quantité sub-stœchiométrique de base et la formation du composé réduit a été constatée avec un rendement de 59% (Schéma 113).

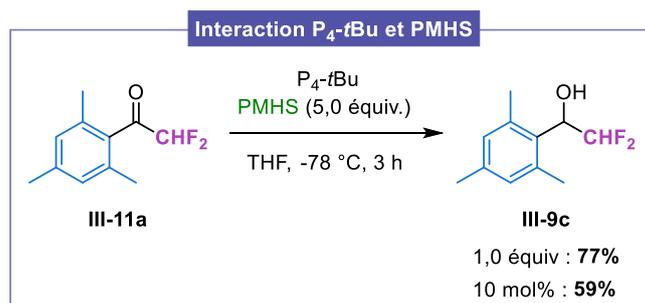
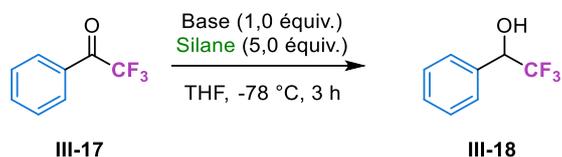


Schéma 113. Réduction de la cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée **III-11a** en présence de  $\text{P}_4\text{-tBu}$  et de PMHS.

Cependant, selon nous, il serait également possible que l'énolate généré après la déprotonation de la cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée puisse activer l'hydrosilane. Par conséquent, nous avons réalisé des expériences supplémentaires à l'aide d'une cétone trifluorométhylée non-énolisable **III-17**. De manière similaire l'alcool trifluorométhylé correspondant **III-18** a été obtenu avec 97% de rendement (Tableau 15, entrée 1). Lorsque la réaction a été conduite sans base, la réduction n'a pas eu lieu (Entrée 2). Pour approfondir notre étude, d'autres hydrosilanes ont été utilisés. Un rendement élevé a été

observé en employant le triéthoxysilane (Entrée 3). Contrairement aux travaux décrits par Kondo, l'utilisation d'alkyl ou d'aryl silanes n'a pas été efficace (Entrées 4 et 5).

Tableau 15. Réduction de la cétone trifluorométhylée III-17 en présence de  $P_4$ -tBu et de PMHS.



Entrée	Base	Silane	Rendement (%) <sup>a</sup>
1	$P_4$ -tBu	PMHS	97
2	Aucune	PMHS	0
3	$P_4$ -tBu	(EtO) <sub>3</sub> SiH	91
4	$P_4$ -tBu	Et <sub>3</sub> SiH	17
5	$P_4$ -tBu	Ph <sub>3</sub> SiH	0

[a] Rendement RMN <sup>19</sup>F (déterminé en utilisant le fluorobenzène comme étalon interne).

D'après ces résultats et les données rapportées dans la littérature, l'activation du PMHS par  $P_4$ -tBu serait envisageable et probablement plus rapide que la déprotonation de la cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée. De ce fait, la cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée et l'aldéhyde de départ pourraient être réduits avant la formation de l'aldol  $\alpha,\alpha$ -difluoré. Notre méthode de difluorométhylation catalytique d'aldéhydes serait donc difficile à mettre au point.

## 6. Conclusion

Au cours ce second projet, nos efforts se sont également portés sur la synthèse d'alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés hautement énantiométriques. Pour ce faire, nous souhaitons développer une difluorométhylation stéréosélective d'aldéhydes. Cette méthode repose sur l'utilisation de la superbase  $P_4$ -tBu en quantité sous-stœchiométrique, d'une cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée en tant que source de  $-\text{CHF}_2$  et d'un hydrosilane comme agent réducteur.

Initialement, nous avons commencé par nous focaliser sur la version non-stéréosélective de cette stratégie. Néanmoins, nous avons pensé employer une superbase chirale non-racémique ou un auxiliaire chiral porteur d'un groupement  $-\text{CHF}_2$  pour accéder aux alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs.

Notre stratégie d'approche consistait à étudier le mécanisme envisagé pour cette transformation étape par étape avec un équivalent de superbase. La première étape met en jeu une réaction d'aldolisation à partir d'une cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée et d'un aldéhyde. Grâce aux conditions développées, plusieurs aldols  $\alpha,\alpha$ -difluorés ont été synthétisés. Cependant, des rendements modérés ont été obtenus pour la plupart des composés.

La seconde étape du mécanisme commence par une étape de réduction de l'aldol  $\alpha,\alpha$ -difluoré pour conduire à un intermédiaire anionique de type diol suivie par un processus de fragmentation

permettant la formation d'un l'alcool  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé. La réduction en présence de PMHS s'est révélée très efficace et une excellente diastéréosélectivité a été observée en faveur de l'isomère *anti*. En revanche, malgré nos efforts, l'alcool  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé attendu n'a jamais été identifié. Par conséquent, les recherches sur ce projet n'ont pas été poursuivies.

## VI. Conclusion générale

Par rapport au groupement  $-\text{CF}_3$ , les méthodes d'introduction stéréosélective du motif  $-\text{CHF}_2$  sont encore limitées bien qu'elles permettraient de contribuer essentiellement à la découverte de nouveaux composés bioactifs.

Dans ce contexte, nous nous sommes particulièrement intéressés au développement de nouvelles voies d'accès à des alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés hautement énantioenrichis en tant que première cible. En effet, les méthodes décrites dans la littérature sont peu nombreuses et même si certaines permettent d'obtenir d'excellents excès énantiomériques, la stéréosélectivité reste grandement dépendante du substrat employé.

Par conséquent, nous avons imaginé deux voies d'approches différentes permettant la synthèse de ces synthons hautement énantioenrichis. Dans un premier temps, notre stratégie s'est appuyée sur l'utilisation d'un sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé énantiopur en tant qu'auxiliaire chiral afin d'obtenir les  $\beta$ -hydroxysulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorés diastéréoenrichis.

Ces composés ont pu être obtenus par deux voies de synthèse (Schéma 114). Premièrement, notre groupe a précédemment décrit une méthode de déprotonation du sulfoxyde suivie du piégeage par divers composés carbonyles.<sup>[137]</sup> En présence d'aldéhydes, l'utilisation de la superbases de type phosphazène  $\text{P}_4$ -*t*Bu a permis d'obtenir des rapports diastéréoisomériques allant jusqu'à 99:1 en faveur de l'isomère *syn*. Cependant, la sélectivité semblait grandement dépendre du composé carbonyle employé.

De plus, il est important de noter que l'obtention d'un bon ratio diastéréomérique est en général accompagnée d'un rendement assez modéré. L'origine de la sélectivité serait attribuée à un mécanisme de type dédoublement cinétique au cours duquel l'un des deux diastéréoisomères serait converti en  $\alpha$ -monofluoro- $\beta$ -céto sulfoxyde (produit secondaire).

Par la suite, en raison du coût élevé de la base  $\text{P}_4$ -*t*Bu, il a été mis au point une autre voie de synthèse pour accéder aux  $\beta$ -hydroxysulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorés diastéréoenrichis. Celle-ci repose sur la réduction diastéréosélective de  $\beta$ -céto sulfoxydes énantio purs. Ainsi, en présence de DIBAL-H, plusieurs  $\beta$ -hydroxysulfoxydes diastéréoenrichis ont été isolés. Dans ces conditions, l'isomère majoritaire est de configuration *anti*. Ces méthodes sont donc complémentaires.

Finalement, après retrait de l'auxiliaire chiral, il a été possible d'isoler les alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés hautement énantioenrichis avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 95%. Une parfaite rétention de la richesse stéréoisomérique a été observée au niveau du carbone stéréogène.

Ces travaux ont été publiés dans le journal *Tetrahedron*.<sup>[138]</sup>

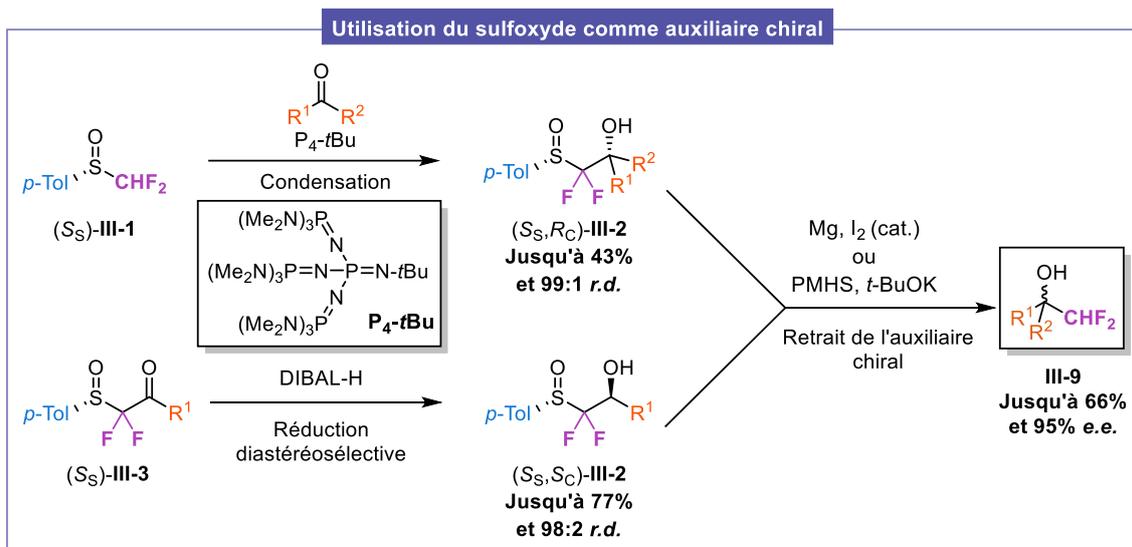


Schéma 114. Accès aux alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs à l'aide du sulfoxyde en tant qu'auxiliaire chiral.

Dans un second temps, nous voulions développer une difluorométhylation d'aldéhydes à l'aide de la superbases  $P_4$ -*t*Bu en quantité sub-stœchiométrique, d'une cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée en tant que source de  $-\text{CHF}_2$  et d'un hydrosilane comme agent réducteur (Schéma 115). Afin d'accéder aux alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs, nous avons supposé qu'il serait possible d'employer une superbases chirale non-racémique ou un auxiliaire chiral porteur d'un groupement  $-\text{CHF}_2$ .

Un mécanisme composé de deux étapes majeures a été envisagé. La première étape repose sur une réaction d'aldolisation à partir d'une cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée et d'un aldéhyde. La seconde consiste à réduire l'aldol  $\alpha,\alpha$ -difluoré obtenu pour générer un intermédiaire de type diol, supposé instable. Celui-ci devrait alors subir une fragmentation qui permettrait la formation d'un alcool  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé et d'un aldéhyde en tant que produit secondaire.

Pour débiter, le mécanisme proposé a été étudié étape par étape en version racémique avec un équivalent de superbases. Ainsi, l'aldolisation a été rapidement mise au point et un rendement de 91% a été obtenu pour le substrat modèle. Cependant, lorsque la réaction a été conduite en présence d'autres dérivés carbonylés, des rendements modérés ont été constatés (Schéma 115).

L'étude du mécanisme a été poursuivie avec le processus de réduction/fragmentation. La réduction de l'aldol  $\alpha,\alpha$ -difluoré en diol a été efficacement effectuée en présence de PMHS en tant qu'hydrosilane. De façon satisfaisante, une excellente diastéréosélectivité a été observée en faveur de l'isomère *anti* (>98:2 *r.d.*) (Schéma 115).

Malheureusement, l'étape de fragmentation s'est avérée être plus délicate. Initialement, nous pensions jouer sur les effets stériques en utilisant un aldol  $\alpha,\alpha$ -difluoré portant d'une part un fragment stériquement encombré tel que le mésityle et d'autre part un groupement phényle. Il a alors été supposé qu'après réduction, le processus de fragmentation engendrerait la formation de l'alcool  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé substitué par un phényle mais ce dernier n'a jamais été identifié indépendamment des conditions réactionnelles employées. En revanche, l'alcool  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé mésitylé a été observée à plusieurs reprises avec un rendement maximal de 28%. À ce jour, sa formation n'a pas pu être élucidée (Schéma 115).

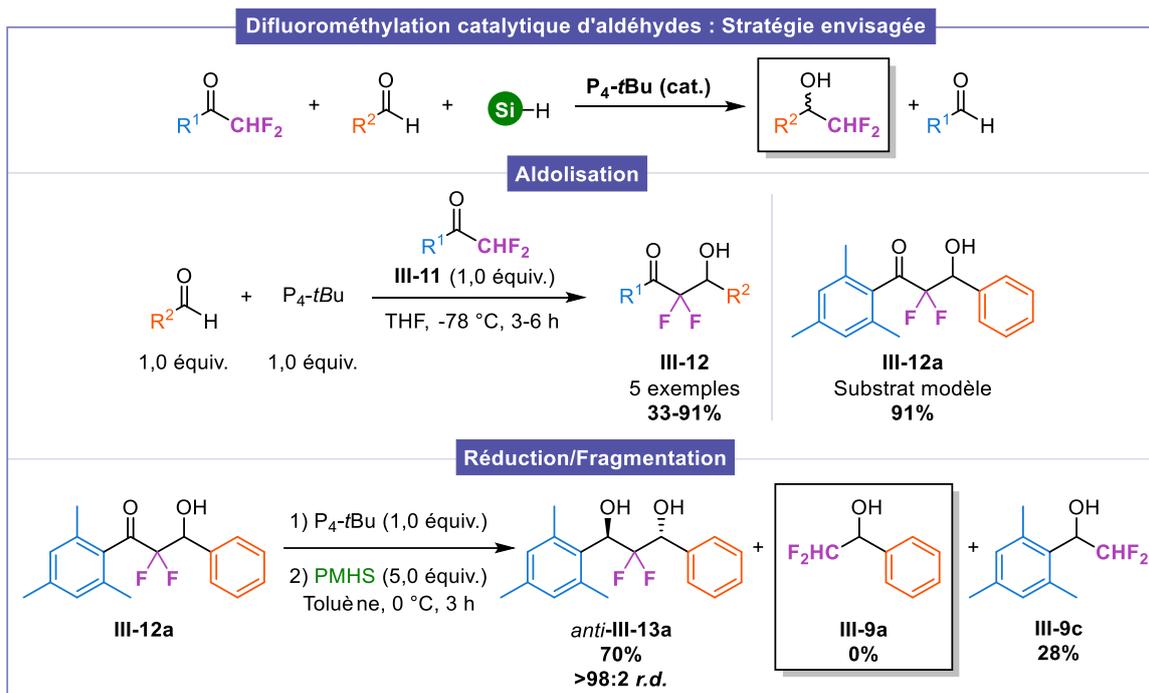


Schéma 115. Stratégie envisagée pour le développement d'une difluorométhylation d'aldéhydes et résultats obtenus.

Malgré nos efforts, ces résultats peu concluants nous ont poussés à arrêter le projet de difluorométhylation d'aldéhydes. Néanmoins, souhaitant tirer avantage de ces travaux, il a alors été envisagé de développer une réaction d'aldolisation ne nécessitant qu'une quantité catalytique de la base  $P_4-tBu$ . Ces travaux seront détaillés dans le chapitre suivant.





Chapitre IV – Vers l'accès à des  $\alpha,\alpha$ -  
difluoro- $\beta$ -hydroxycétones  
énantiopures



## TABLE DES MATIÈRES

<b>Chapitre IV – Vers l'accès à des <math>\alpha,\alpha</math>-difluoro-<math>\beta</math>-hydroxycétones énantiopures.....</b>	<b>151</b>
<b>I. Synthèse d'<math>\alpha,\alpha</math>-difluoro-<math>\beta</math>-hydroxycétones racémiques – État de l'art.....</b>	<b>156</b>
1. Aldolisation de Mukaiyama.....	156
2. Réaction de type Reformatsky.....	160
3. Utilisation d'énolates masqués.....	162
4. Autres méthodes.....	163
5. Conclusion.....	165
<b>II. Description du projet.....</b>	<b>166</b>
<b>III. Synthèse de cétones <math>\alpha,\alpha</math>-difluorométhylées.....</b>	<b>167</b>
1. Méthodes employées décrites dans la littérature.....	167
a. À partir d'une cétone trifluorométhylée.....	167
b. À partir d'un bromure d'aryle ou d'alkyle.....	167
c. À partir d'un acide carboxylique.....	168
d. À partir d'un alcyne.....	168
2. Stratégie développée au sein du groupe.....	169
<b>IV. Aldolisation non-stéréosélective par déprotonation d'<math>\alpha,\alpha</math>-difluorocétones en présence d'une quantité catalytique de <math>P_4-tBu</math>.....</b>	<b>170</b>
1. Travaux précédents dans la littérature sur la déprotonation du fluoroforme.....	170
2. Essais préliminaires.....	172
3. Étude des conditions réactionnelles.....	172
a. Impact du nombre d'équivalents des réactifs.....	172
b. Impact de la température.....	173
c. Impact du solvant.....	173
d. Impact de la base.....	174
e. Impact du silane.....	175
4. Étude du champ d'application de la réaction.....	175
a. Variation de la cétone $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée.....	175
b. Variation de l'aldéhyde.....	178
5. Vers une aldolisation intramoléculaire.....	180
6. Mécanisme proposé.....	181
7. Transformations réalisées sur les $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétones.....	183
<b>V. Extension de la méthode à d'autres électrophiles.....</b>	<b>186</b>
<b>VI. Extension de la méthode à un autre nucléophile <math>\alpha,\alpha</math>-difluorométhylé.....</b>	<b>188</b>
<b>VII. Vers la synthèse d'<math>\alpha,\alpha</math>-difluoro-<math>\beta</math>-hydroxycétones énantiopures.....</b>	<b>189</b>

1. État de l'art .....	189
a. Aldolisation de Mukaiyama .....	190
b. Réaction de Reformatsky .....	191
c. Utilisation d'un énolate masqué.....	191
d. Hydrogénation asymétrique.....	192
e. Dédoublment enzymatique.....	192
f. Conclusion .....	193
2. Description du projet.....	193
3. Version énantiosélective .....	194
a. Superbase iminophosphorane bifonctionnelle chirale – Travaux de Dixon.....	194
b. Essais préliminaires d'aldolisation énantiosélective d' $\alpha,\alpha$ -difluorocétones en présence des catalyseurs BIMP .....	195
4. Version diastéréosélective .....	196
a. Utilisation d'aldéhydes énantio-purs et/ou diastéréopurs .....	196
b. Utilisation d'un auxiliaire chiral porteur d'un groupement $-\text{CHF}_2$ .....	197
<b>VIII. Conclusion.....</b>	<b>200</b>

Tout comme l'entité  $-\text{CHF}_2$ , le groupement difluorométhylène  $-\text{CF}_2-$  possède des propriétés spécifiques. Il est notamment connu pour être un bioisostère des fonctions carbonyles et de l'atome d'oxygène comme évoqué dans la partie introductive.<sup>[45]</sup> Par rapport à un simple atome de fluor ou un substituant  $-\text{CF}_3$ , une moindre attention a été portée à ce type de motif.<sup>[85,90-92,216-222]</sup>

Dans ce contexte, nous nous sommes alors concentrés sur l'accès à des  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétones sous formes racémiques et énantiopures, toujours par déprotonation du groupement  $-\text{CHF}_2$ . En effet, au cours de la conception d'une méthode de difluorométhylation catalytique d'aldéhydes détaillée dans le chapitre précédent, nous avons réussi à obtenir ces aldols  $\alpha,\alpha$ -difluorés. Ils ont été générés par déprotonation d'une cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée en présence d'un équivalent de la superbasse  $\text{P}_4\text{-tBu}$  et condensation sur des dérivés carbonylés.

En chimie médicinale, ces motifs sont d'une haute importance puisqu'ils sont impliqués dans la structure de plusieurs molécules bioactives. Celles-ci se sont révélées être des inhibiteurs efficaces de nombreuses enzymes telles que le récepteur  $\text{GABA}_B$  en raison de leur capacité à former des hydrates, des hémiacétals ou des acétals stables (Figure 48).<sup>[223-226]</sup>

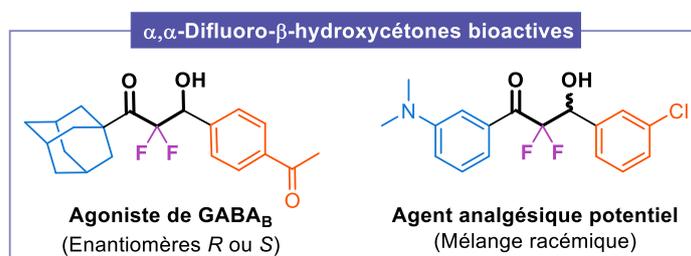


Figure 48. Molécules bioactives présentant une structure de type  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétone.

Dans la littérature, plusieurs méthodes ont été décrites pour l'obtention de ces composés grâce à divers précurseurs conduisant à l' $\alpha,\alpha$ -difluoroénolate correspondant. Cependant la réaction n'a jamais été réalisée par déprotonation directe d'une cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée bien que ce soit une méthode de choix pour la génération d'un énolate.

Par conséquent, à partir de nos travaux précédents, nous avons souhaité travailler sur l'accès aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétones *via* la déprotonation directe d'une cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée en présence d'une quantité catalytique de la base  $\text{P}_4\text{-tBu}$ , au vu de son coût. Notre objectif ultime consistait ensuite à élaborer la version stéréosélective de cette aldolisation.

Dans ce chapitre, les travaux rapportés dans la littérature pour obtenir des  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétones racémiques seront détaillés puis nous évoquerons notre stratégie reposant sur la déprotonation de cétones  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées. Dans un second temps, nous nous concentrerons sur les voies de synthèses décrites pour l'accès aux aldols  $\alpha,\alpha$ -difluorés énantiopurs ainsi que nos tentatives pour obtenir ces composés hautement énanti enrichis.

## I. Synthèse d' $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétone racémiques – État de l'art

La génération d' $\alpha,\alpha$ -difluoroénolates est une méthode de choix pour synthétiser les  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétone. Pour ce faire, des stratégies impliquant différents synthons conduisant à l'énolate  $\alpha,\alpha$ -difluoré ont été développées. La plupart des voies d'approche rapportées en présence d'aldéhydes et de cétones seront détaillées dans cette section.

### 1. Aldolisation de Mukaiyama

La première stratégie consiste à réaliser une aldolisation de Mukaiyama à l'aide d'un éther d'énol silylé  $\alpha,\alpha$ -difluoré.

En 1983, Ishihara a été le premier à mettre au point une voie d'accès aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétone. Plusieurs éthers d'énols silylés  $\alpha,\alpha$ -difluorés ont été générés à partir des  $\alpha$ -chloro- $\alpha,\alpha$ -difluorocétone correspondantes en présence de zinc (0) et de chlorure de triméthylsilyle. Les rendements sont compris entre 35 et 74%. Il est important de noter que les  $\alpha,\alpha$ -difluoroénoxysilanes ne sont pas toujours très stables et ne peuvent être gardés que quelques jours notamment ceux issus de cétones aromatiques (Schéma 116).<sup>[227]</sup>

Les auteurs ont également tenté d'obtenir l'éther d'énol silylé par déprotonation d'une octyl cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée. Cependant, lorsque cette alkyl cétone a été mise en réaction avec la triéthylamine et le TMSCl, seul l'énol non-fluoré a été obtenu. D'autre part, en remplaçant la triéthylamine par le diisopropylamide de lithium, une dégradation de la cétone de départ a été constatée.

Les éthers d'énols silylés ont ensuite été condensés sur divers composés carbonyles en employant un acide de Lewis pour conduire aux  $\beta$ -hydroxycétone avec des rendements très élevés. Les conditions de réaction ainsi que l'acide de Lewis utilisé n'ont pas été précisés par les auteurs.

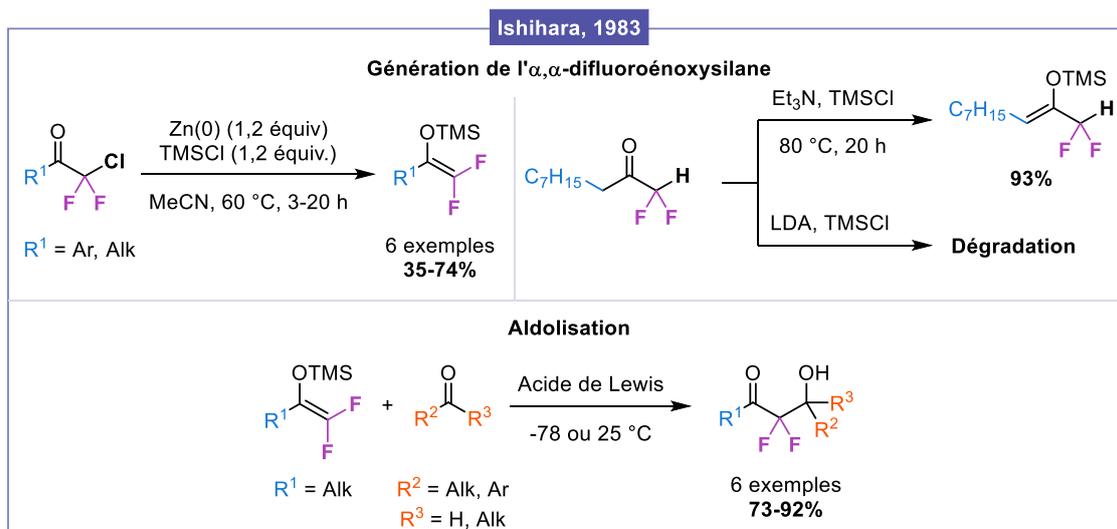


Schéma 116. Aldolisation de Mukaiyama décrite par Ishihara pour accéder aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétone.

Quelques années plus tard, cette réaction a été décrite plus précisément par Uneyama et Welch. Dans leur cas, l'éther d'énol silylé  $\alpha,\alpha$ -difluoré a été obtenu par réduction de la trifluoroacétophénone à l'aide de magnésium (0) et de TMSCl. Contrairement aux travaux de Ishihara<sup>[227]</sup> impliquant une insertion du zinc dans la liaison C-Cl, le magnésium ne devrait pas s'insérer dans la liaison C-F mais plutôt jouer le rôle de réducteur grâce à un transfert d'électrons selon les auteurs. Les éthers d'énols  $\alpha,\alpha$ -difluorés ont été obtenus par filtration puis engagés dans une aldolisation de Mukaiyama après activation de l'énol en présence de tétrachlorure de titane et piégeage par des composés carbonylés. Les aldols  $\alpha,\alpha$ -difluorés ont été isolés avec des rendements modérés à bons (Schéma 117).<sup>[228,229]</sup>

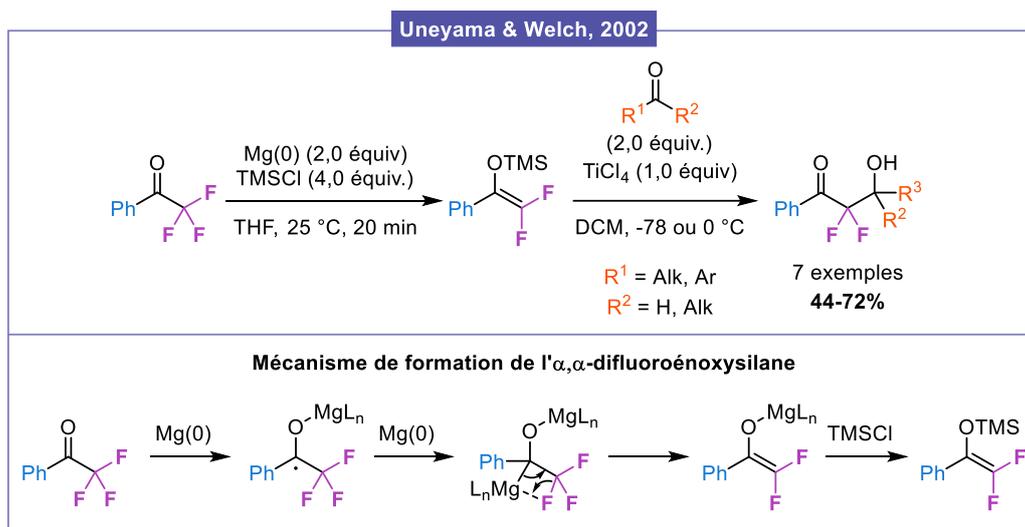


Schéma 117. Aldolisation de Mukaiyama décrite par Uneyama et Welch pour accéder aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétone.

L'utilisation d'autres éthers d'énols silylés ( $\text{Me}_2\text{PhSi}$ - et  $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ -) a été investiguée mais ces dérivés n'ont donné que de faibles rendements pour la condensation dans les mêmes conditions.<sup>[230]</sup>

Le groupe de Bégué a rapporté l'addition de divers  $\alpha,\alpha$ -difluoroénoxy silanes (générés selon la méthode d'Uneyama) sur des aldéhydes dérivés de l'artémisinine catalysé par  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  avec de très bons rendements (Schéma 118).<sup>[231]</sup>

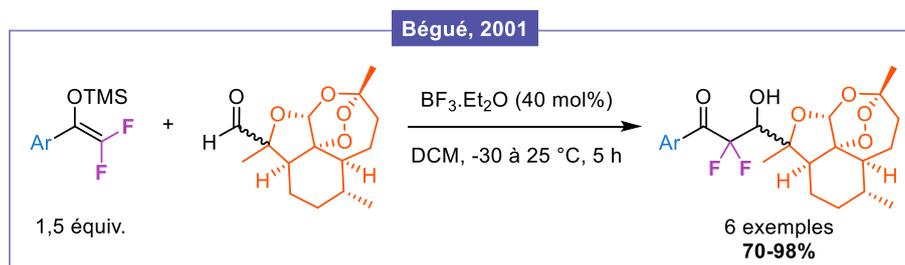


Schéma 118. Aldolisation de Mukaiyama sur des aldéhydes dérivés d'artémisinine décrite par Bégué.

Comme démontré par Zhou, il est également possible d'employer d'autres acides de Lewis en quantité catalytique tels que le triflate de bismuth ou le triflate de scandium.<sup>[232]</sup>

Une réaction d'aldolisation sans catalyseur et « sur » l'eau a également été développée en présence de plusieurs éthers d'énols silylés  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés et d'aldéhydes pour conduire aux aldols  $\alpha,\alpha$ -difluorés avec des rendements allant de 33 à 94% (Schéma 119).<sup>[233]</sup>

Les auteurs ont rationalisé cette réaction remarquable par la formation d'une microstructure composée d'une cavité hydrophobe et d'une périphérie hydrophile. Les molécules d'eau se trouvant à proximité de la périphérie hydrophile, elles permettront d'orienter favorablement les partenaires réactionnels pour faciliter la réaction grâce à un réseau de liaisons hydrogène. Ainsi, les parties hydrophiles de l' $\alpha,\alpha$ -difluoroénoxyasilane (c'est-à-dire le groupement fluoré) et de l'aldéhyde (c'est-à-dire l'atome d'oxygène) se positionneront à la périphérie hydrophile tandis que les parties hydrophobes de ces deux composés seront situées à l'intérieur de la cavité (Schéma 119).

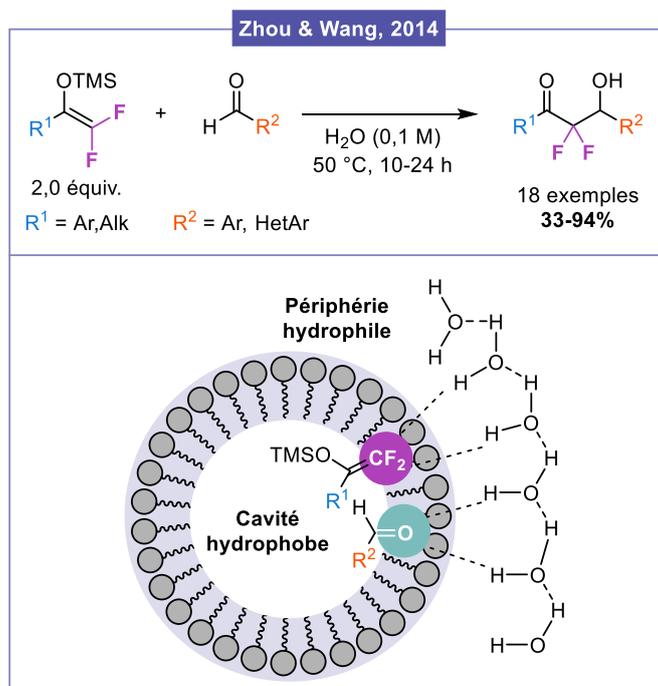


Schéma 119. Aldolisation « sur » l'eau sans catalyseur à l'aide d' $\alpha,\alpha$ -difluoroénoxyasilanes décrite par Zhou et Wang pour accéder aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétones.

Hormis les éthers d'énols silylés  $\alpha,\alpha$ -difluorés dérivés de cétones, d'autres  $\alpha,\alpha$ -difluoroénoxyasilanes ont été utilisés. Le groupe de Welch a notamment décrit l'accès aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxyacylsilanes. Pour ce faire, les éthers d'énols silylés correspondants ont été préparés à partir de trifluoroéthanol en présence de plusieurs chlorotrialkylsilanes et de LDA. Malheureusement, les auteurs n'ont pas précisé le nombre d'équivalents des réactifs employés ni les rendements obtenus. Les éthers d'énols silylés ont ensuite été additionnés sur des aldéhydes après activation par  $\text{TiCl}_4$  (Schéma 120).<sup>[234]</sup>

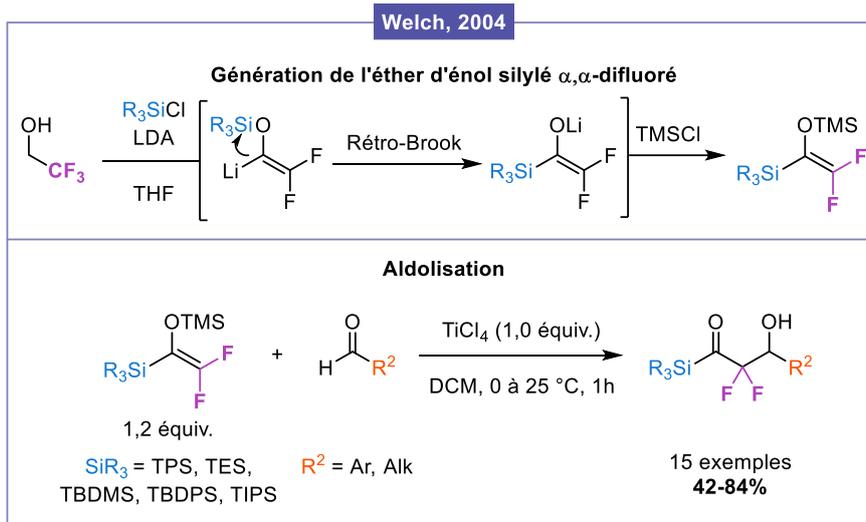


Schéma 120. Aldolisation de Mukaiyama décrite par Welch pour accéder aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxyacylsilanes.

Les  $\alpha,\alpha$ -difluoroénoxyasilanes peuvent également être générés *in situ* et directement employés dans le processus d'aldolisation.

Portella *et al.* ont rapporté la formation *in situ* d'un  $\alpha,\alpha$ -difluoroénoxyasilane grâce à un réarrangement de Brook à partir d'un acylsilane, du réactif de Ruppert-Prakash et d'une source de fluorure. L'éther d'énol  $\alpha,\alpha$ -difluoré a ensuite pu être engagé dans une réaction d'aldolisation à l'aide d'un excès de  $\text{TiCl}_4$  (Schéma 121).<sup>[235]</sup>

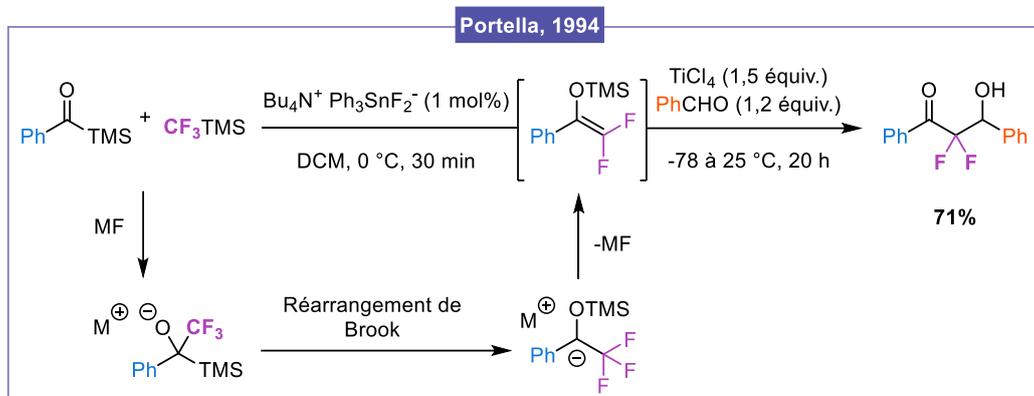


Schéma 121. Génération d'un  $\alpha,\alpha$ -difluoroénoxyasilane *in situ* via un réarrangement de Brook décrit par Portella pour accéder à un aldol  $\alpha,\alpha$ -difluoré.

Par la suite, les auteurs ont démontrés que d'autres acides de Lewis étaient bien tolérés pour cette transformation tels que  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  ou  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ .<sup>[236]</sup>

Inspiré par ces travaux, le groupe de Leclerc a davantage exploré cette stratégie. Ils ont mis au point un processus similaire nécessitant uniquement une quantité catalytique de difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium (TBAT). Ce silicate permettrait d'activer le réactif de Ruppert-Prakash afin de générer l' $\alpha,\alpha$ -difluoroénoxyasilane *via* un réarrangement de Brook tout en libérant un anion fluorure comme ci-dessus. Ce dernier permettrait ensuite de catalyser la réaction d'aldolisation sans ajout d'un acide de Lewis (Schéma 122).<sup>[237]</sup>

Dans ces conditions, les aldols  $\alpha,\alpha$ -difluorés ont été obtenus avec des rendements modérés à bons. Bien que cette méthode soit élégante, seuls les acylsilanes aliphatiques ont été tolérés et les auteurs n'ont pas employé d'aldéhydes aliphatiques.

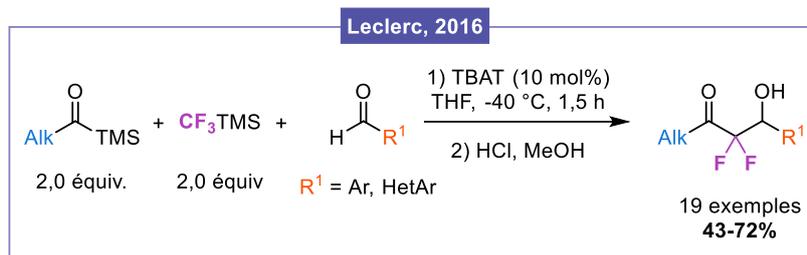


Schéma 122. Génération d'un  $\alpha,\alpha$ -difluoroénoxyasilane *in situ* via un réarrangement de Brook décrit par Leclerc pour accéder aux aldols  $\alpha,\alpha$ -difluorés.

## 2. Réaction de type Reformatsky

La réaction de Reformatsky est également une méthode de choix pour accéder aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétones ou esters. En 1984, Fried a rapporté l'addition de bromodifluoroacétate d'éthyle sur des composés carbonylés en présence de zinc activé par des lavages acides. Trois  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxyesters ont pu être isolés avec des rendements compris entre 35 et 72% (Schéma 123).<sup>[238]</sup>

Les dérivés chlorodifluoroacétate d'éthyle<sup>[239]</sup> et iodofluoroacétate d'éthyle<sup>[240]</sup> peuvent de même être utilisés pour cette transformation.

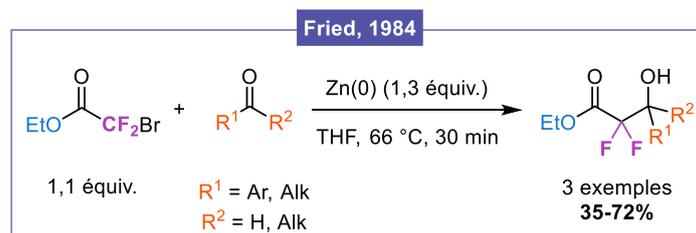
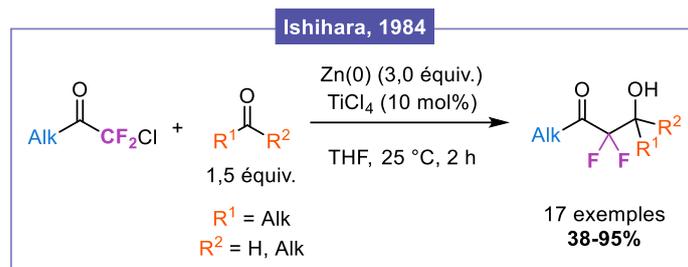


Schéma 123. Réaction de Reformatsky en présence de zinc activé décrite par Fried pour accéder aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxyesters.

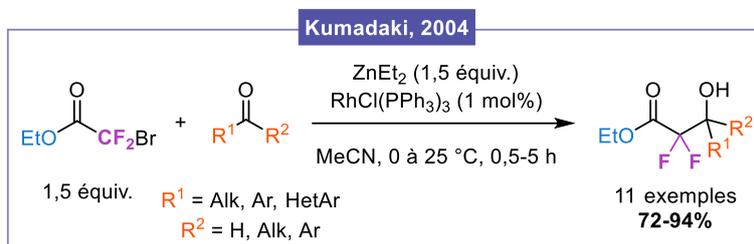
La même année, une réaction de Reformatsky similaire a été élaborée par Ishihara à partir d' $\alpha$ -chloro- $\alpha,\alpha$ -difluorocétones et d'un excès de zinc (0), pouvant être activé par une quantité catalytique de  $\text{TiCl}_4$ . Une variété d'aldéhydes et de cétones aliphatiques ont été mis en réaction pour obtenir les aldols  $\alpha,\alpha$ -difluorés correspondants avec des rendements modérés à excellents. Néanmoins, ces conditions ne se sont pas révélées efficaces en présence de dérivés carbonylés aromatiques et aucune  $\alpha$ -chloro- $\alpha,\alpha$ -difluorocétone aromatique n'a été employée (Schéma 124).<sup>[241]</sup>

Le même auteur a démontré que le  $\text{TiCl}_4$  pouvait être substitué par d'autres additifs tel que le chlorure de cuivre ou l'acétate d'argent. Dans ces nouvelles conditions, l'utilisation d'aldéhydes ou de cétones aromatiques ont été bien tolérés.<sup>[242,243]</sup>



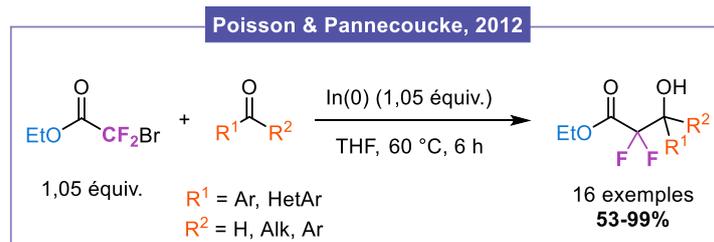
Sch\u00e9ma 124. R\u00e9action de Reformatsky en pr\u00e9sence de zinc et de  $\text{TiCl}_4$  d\u00e9crite par Ishihara pour acc\u00e9der aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxyc\u00e9tones.

Il est \u00e9galement possible d'effectuer une r\u00e9action de type Honda-Reformatsky en pr\u00e9sence de di\u00e9thylzinc, du catalyseur au rhodium de Wilkinson et de bromodifluoroac\u00e9tate d'\u00e9thyle. Cette strat\u00e9gie a permis d'obtenir des rendements plus \u00e9lev\u00e9s lors de l'utilisation de c\u00e9tones en tant qu'\u00e9lectrophiles par rapport aux travaux pr\u00e9c\u00e9dents (Sch\u00e9ma 125).<sup>[244]</sup>



Sch\u00e9ma 125. R\u00e9action de Honda-Reformatsky d\u00e9crite par Kumadaki pour acc\u00e9der aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxyesters.

Alternativement, l'utilisation d'un autre m\u00e9tal, \u00e0 savoir l'indium, a \u00e9t\u00e9 investigu\u00e9e. Contrairement au zinc, ce dernier pr\u00e9sente l'avantage de ne pas n\u00e9cessiter de pr\u00e9-activation et est donc plus pratique \u00e0 manipuler. Pour ces raisons, Poisson et Pannecoucke ont d\u00e9crit l'acc\u00e8s aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxyesters en pr\u00e9sence d'indium (0) avec des rendements g\u00e9n\u00e9ralement tr\u00e8s bons (Sch\u00e9ma 126).<sup>[245]</sup>



Sch\u00e9ma 126. R\u00e9action de Reformatsky en pr\u00e9sence d'indium d\u00e9crite par Poisson et Pannecoucke pour acc\u00e9der aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxyc\u00e9tones.

La r\u00e9action de Reformatsky peut aussi \u00eatre effectu\u00e9e en milieux aqueux que ce soit en pr\u00e9sence de zinc (0) ou d'indium (0) et divers halog\u00e9nodifluoroac\u00e9tates d'\u00e9thyles ont \u00e9t\u00e9 \u00e9valu\u00e9s.<sup>[246-248]</sup> Bien que l'utilisation d'eau soit plus favorable d'un point de vue environnemental par rapport aux autres solvants employ\u00e9s pr\u00e9c\u00e9demment, ce type de transformation n\u00e9cessite tout de m\u00eame une quantit\u00e9 st\u00e9chiom\u00e9trique de m\u00e9tal.

### 3. Utilisation d'énolates masqués

L'aldolisation de Mukaiyama et la réaction de Reformatsky sont les deux stratégies les plus étudiées. Cependant, le groupe de Colby a décrit une voie d'accès aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétone impliquant une forme masquée d'énolate.<sup>[249]</sup> Pour ce faire, l'intermédiaire clé a été synthétisé par difluoration d'une 1-trifluorométhyl-2,4-dione en présence de Sélectfluor®. Après déprotonation du *gem*-diol obtenu par une base faible, l' $\alpha,\alpha$ -difluoroénolate a pu être généré *in situ* par un processus de fragmentation relarguant du trifluoroacétate et piégé par de nombreux aldéhydes (Schéma 127).

Par rapport aux approches précédentes, les conditions sont bien plus douces et de manière générale, les rendements sont excellents. Il est tout de même important de mentionner que cette stratégie nécessite la pré-fonctionnalisation du substrat de départ.

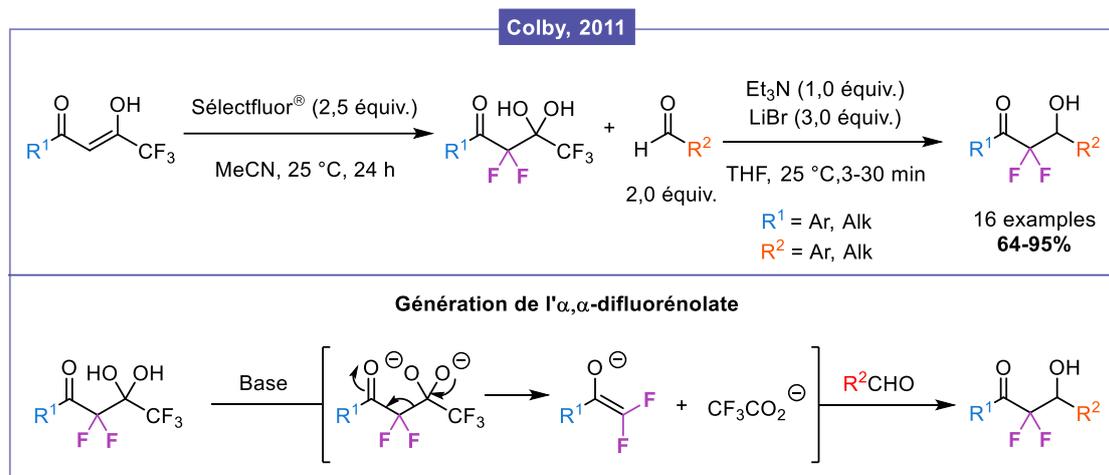


Schéma 127. Aldolisation décrite par Colby via l'utilisation d'un énolate masqué pour accéder aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétone.

Il est également possible de former l' $\alpha,\alpha$ -difluoroénolate *in situ* grâce à une décarboxylation en présence de cuivre, d'une base et d'un  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -cétoacide. L'énolate a ensuite été condensé sur divers carbonyles. L'utilisation d'aldéhydes aliphatiques ainsi que de dérivés aromatiques riches en électrons n'a pas permis d'accéder aux produits désirés de même que l'emploi de cétones (Schéma 128).<sup>[250]</sup>

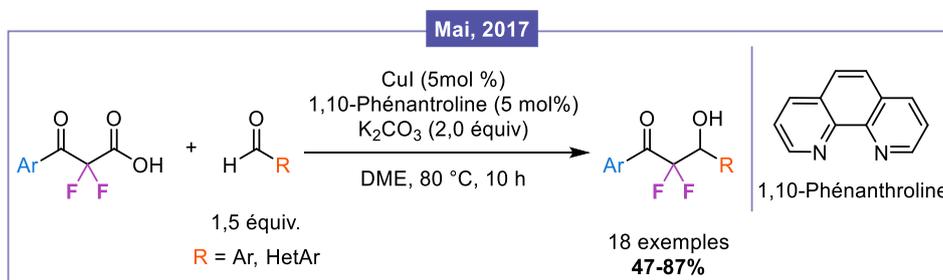


Schéma 128. Aldolisation par décarboxylation décrite par Mai pour accéder aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétone.

Une réaction similaire a été décrite en employant une source de zinc (II).<sup>[251]</sup> L'aldolisation par décarboxylation peut également être réalisée sans métaux, dans le toluène à 100 °C.<sup>[252]</sup>

#### 4. Autres méthodes

D'autres méthodes ont été décrites pour synthétiser les  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétones ou des analogues à partir d'autres intermédiaires.

En 1995, Taguchi a mis au point une aldolisation à partir d'éthers d'énols méthylés  $\alpha,\alpha$ -difluorés et de composés carbonylés. La réaction a été catalysée par divers acides de Lewis tels que le chlorure d'antimoine ou le triflate de cuivre. L'éther d'énol méthylé a pu être obtenu par déshydrochloration du méthyl éther  $\alpha$ -chloré- $\alpha,\alpha$ -difluoré à l'aide d'une base. La méthode n'est pas générale puisque différents acides de Lewis ont été employés suivant les substrats de départ choisis. Les rendements sont également assez variables (Schéma 129).<sup>[253]</sup>

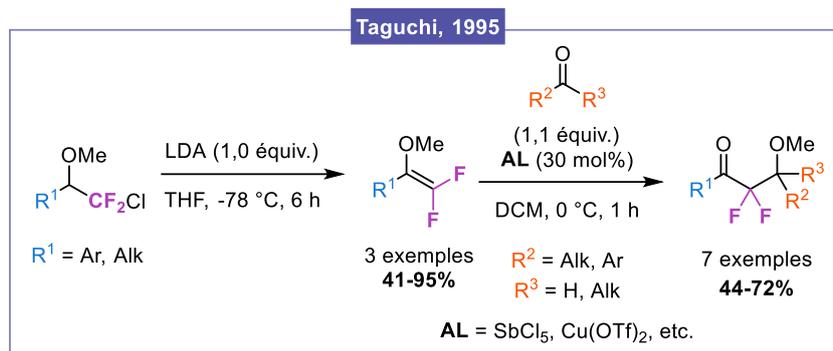


Schéma 129. Aldolisation décrite par Taguchi à partir d'éthers d'énols méthylés  $\alpha,\alpha$ -difluorés.

Un processus similaire, employant le triflate de lanthane en tant qu'acide de Lewis, a été développé par Sasaki et ses collaborateurs, cette fois-ci à partir d'un  $\alpha,\alpha$ -difluoroénol protégé par un groupement *t*-butoxycarbonyle. Les aldols  $\alpha,\alpha$ -difluorés ont été isolés avec des rendements modérés à excellents. Cependant, en présence d'électrophiles plus encombrés (comme le pivaldéhyde ou la benzophénone), cette méthode s'est révélée inefficace (Schéma 130).<sup>[254]</sup>

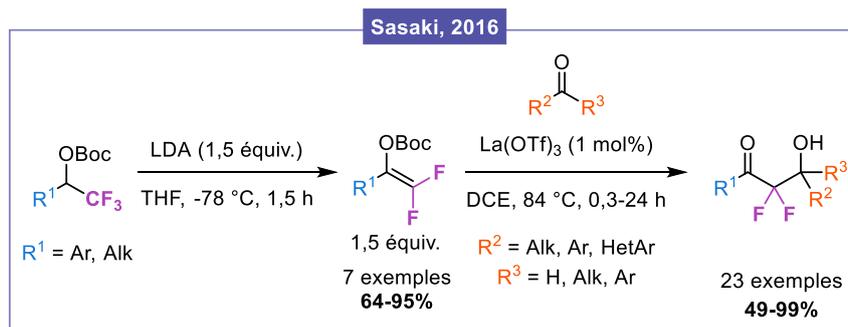


Schéma 130. Aldolisation catalysée par  $\text{La}(\text{OTf})_3$  décrite par Sasaki à partir d'éthers d'énols  $\alpha,\alpha$ -difluorés protégés par un groupement *t*-butoxycarbonyle.

De son côté, Ogoshi a rapporté la formation *in situ* d'un  $\alpha,\alpha$ -difluoroénolate de cuivre à partir d'une cétone trifluorométhylée, d'un composé diboré et de *t*-butoxyde de sodium. L'énolate proviendrait d'un processus d'addition 1,2 d'un intermédiaire borylcuprate suivi d'une élimination de fluorure. Cette espèce a ensuite été condensée sur plusieurs aldéhydes. Malheureusement, les aldéhydes aliphatiques n'ont pas été tolérés et des rendements assez faibles ont été obtenus en présence d'électrophiles encombrés (Schéma 131).<sup>[255]</sup>

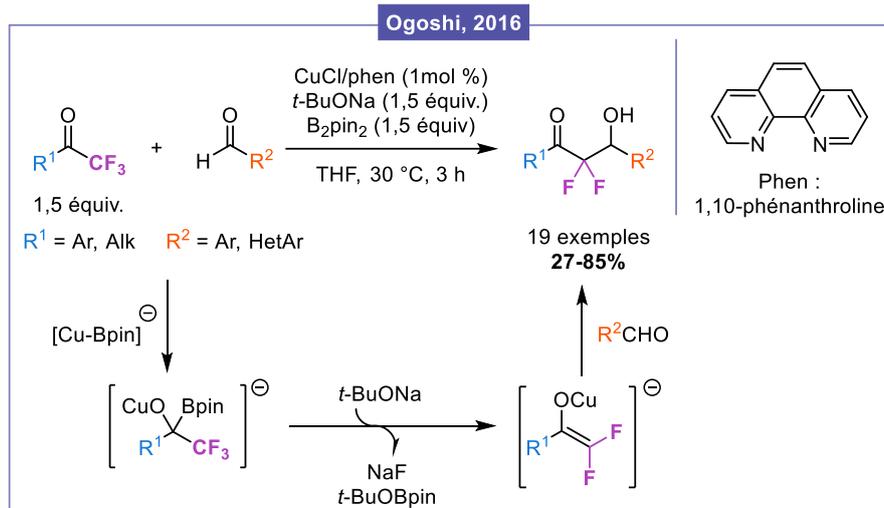


Schéma 131. Aldolisation décrite par Ogoshi via l'utilisation d'un énolate de cuivre pour accéder aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétones.

Le dernier exemple présenté dans cette section repose sur la réduction d' $\alpha$ -iodo- $\alpha,\alpha$ -difluorocétones en présence de triéthylborohydrure de lithium décrite par Wu *et al.* Initialement les auteurs espéraient réduire sélectivement soit le groupement carbonyle soit l'atome d'iode. Néanmoins, le produit d'autocondensation de l' $\alpha$ -iodo- $\alpha,\alpha$ -difluorocétone a été observé laissant penser qu'un  $\alpha,\alpha$ -difluoroénolate serait généré. Le groupe a alors souhaité tirer avantage de cette réactivité surprenante en réalisant la réaction en présence de benzaldéhyde et deux aldols  $\alpha,\alpha$ -difluorés ont été isolés avec environ 90% de rendement. Hélas, l'étendue de cette réaction n'a pas davantage été étudiée (Schéma 132).<sup>[256]</sup>

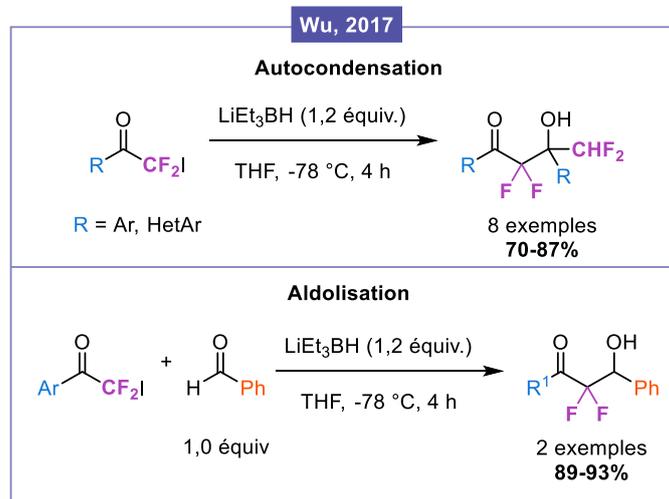
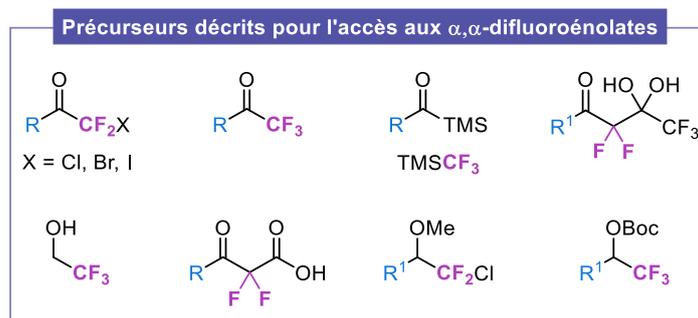


Schéma 132. Génération d'un  $\alpha,\alpha$ -difluoroénolate décrite par Wu en présence d'une  $\alpha,\alpha$ -difluorocétone iodée et de LiEt<sub>3</sub>H.

## 5. Conclusion

Comme nous venons de le voir dans cette section, plusieurs précurseurs permettant de synthétiser ou de générer *in situ* des  $\alpha,\alpha$ -difluoroénolates ont été employés dans des réactions d'aldolisation pour accéder aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétones (Figure 49). Bien que certaines de ces méthodes soient assez efficaces, elles présentent plusieurs désavantages. Par exemple, les aldolisations de Mukaiyama nécessitent la préparation d'éthers d'énols silylés peu stables. Comme démontré par Portella et Leclerc, il est possible de générer l' $\alpha,\alpha$ -difluoroénoxy silane *in situ* à partir du réactif de Ruppert-Prashash et d'acyl silanes mais ces derniers peuvent être difficile d'accès. Ensuite, les réactions de Reformatsky reposent sur l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de métaux. La méthode de Colby, consistant à employer une forme masquée d'énolate est élégante mais elle nécessite la pré-fonctionnalisation du substrat.



De surcroît, il est important de noter que la formation d' $\alpha,\alpha$ -difluoroénolate n'a jamais été effectuée par déprotonation directe d'une cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée probablement en raison de l'instabilité du carbanion généré. Celui-ci pourrait se décomposer en carbène par un effet de répulsion électronique (Schéma 133).<sup>[20]</sup>

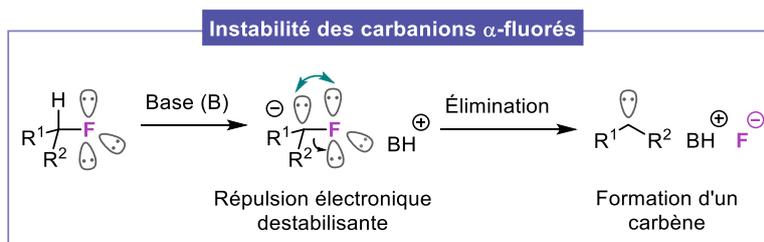


Schéma 133. Instabilité des carbanions  $\alpha$ -fluorés en raison d'un effet de répulsion électronique.

## II. Description du projet

Dans ce contexte, nous avons souhaité élaborer une voie d'accès aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétones via la déprotonation directe de cétones  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées.

Pour rappel, au cours de notre projet précédent portant sur la difluorométhylation catalytique d'aldéhydes, nous avons réussi à synthétiser quelques aldols  $\alpha,\alpha$ -difluorés par déprotonation d'une cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée en présence d'un équivalent de la superbasse de type phosphazène  $P_4$ -*t*Bu et condensation sur des aldéhydes. Dans la plupart des cas, des rendements assez faibles ont été obtenus (Schéma 134).

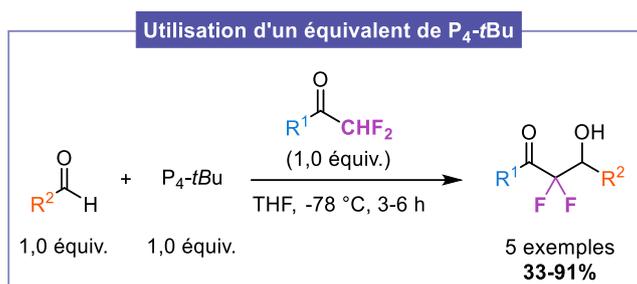


Schéma 134. Conditions développées précédemment pour l'aldolisation à l'aide d'un équivalent de  $P_4$ -*t*Bu.

Cependant, ces résultats très encourageants et prometteurs nous ont poussé à optimiser nos conditions réactionnelles tout en employant uniquement une quantité catalytique de la base  $P_4$ -*t*Bu en raison de son prix élevé ( $\approx 800\text{€}$  pour 25 mL à 0,8 M dans l'hexane, Sigma-Aldrich) (Schéma 135).

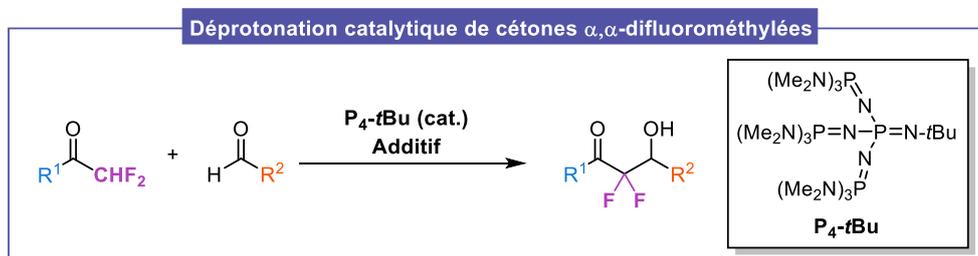


Schéma 135. Stratégie envisagée pour la déprotonation d' $\alpha,\alpha$ -difluorocétones et l'accès aux  $\alpha,\alpha$ -difluoroaldols racémiques.

Par conséquent, dans la suite de ce chapitre, nous aborderons les méthodes employées pour obtenir des cétones  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées puis nos travaux sur la déprotonation et la fonctionnalisation de ces espèces.

### III. Synthèse de cétones $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées

#### 1. Méthodes employées décrites dans la littérature

Afin de mener à bien ce projet, nous voulions obtenir une large librairie d' $\alpha,\alpha$ -difluorocétones. Par conséquent, certaines des méthodes décrites dans la littérature ont été employées.

##### a. À partir d'une cétone trifluorométhylée

La première stratégie employée, précédemment évoquée, consiste à réduire la cétone trifluorométhylée à l'aide de magnésium (0) et de TMSCl. L' $\alpha,\alpha$ -difluoroénoxy silane généré peut ensuite être traité en milieu acide ou en présence d'une source de fluorure pour conduire à la cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée désirée.<sup>[228,229,257]</sup> Ainsi, nous avons réussi à obtenir les cétones aromatiques ou hétéroaromatiques **IV-1a-e** avec des rendements modérés à bons (Schéma 136).

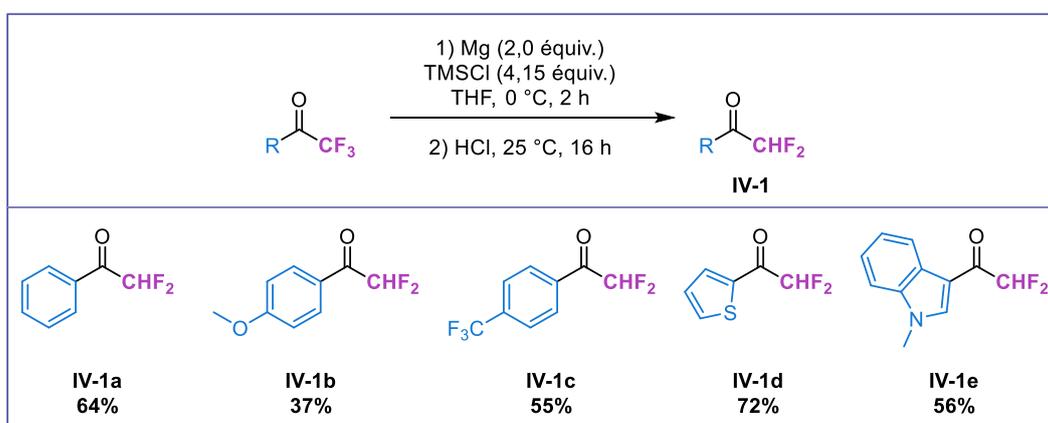


Schéma 136. Synthèse des cétones  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées **IV-1a-e** à partir des cétones trifluorométhylées correspondantes.

##### b. À partir d'un bromure d'aryle ou d'alkyle

Comme décrit précédemment par notre équipe, il est également possible d'effectuer un échange halogène-métal à partir d'un bromure d'aryle et de piéger l'intermédiaire lithié en présence de 2,2-difluoro-*N,N*-diméthylacétamide.<sup>[258]</sup> Dans ces conditions, l'aryl cétone **IV-1f** a été isolée avec 73% de rendement (Schéma 137).

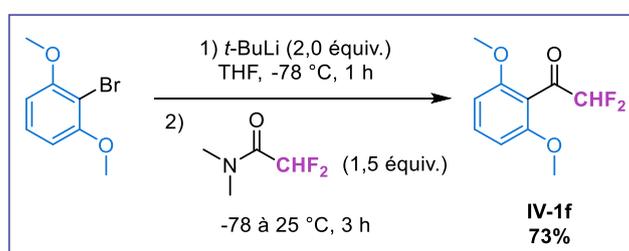


Schéma 137. Synthèse de la cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée **IV-1f** à partir du bromure d'aryle correspondant.

À partir d'un bromure d'alkyle, un processus similaire est réalisable en générant tout d'abord le réactif de Grignard puis en employant le difluoroacétate d'éthyle en tant que source électrophile (Schéma 138).

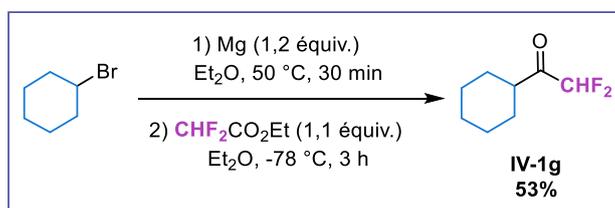


Schéma 138. Synthèse de la cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée **IV-1g** à partir du bromure d'alkyle correspondant.

### c. À partir d'un acide carboxylique

Dilman a décrit une difluorométhylation d'acides carboxyliques *via* l'addition d'un ylure de phosphore  $\alpha,\alpha$ -difluoré généré *in situ* sur les chlorures d'acyles correspondants.<sup>[259]</sup> Nous avons appliqué cette stratégie à un dérivé d'adamantane et la cétone désirée **IV-1h** a été obtenue avec 90% de rendement (Schéma 139).

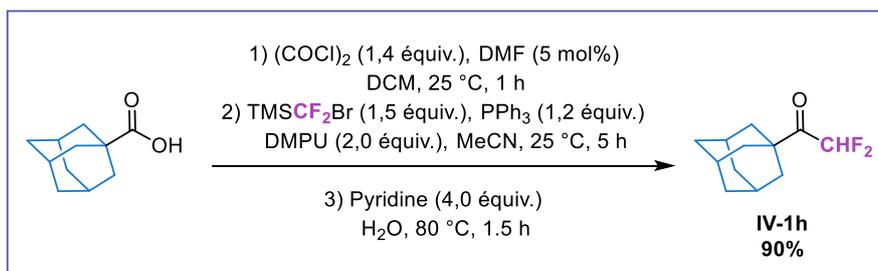


Schéma 139. Synthèse de la cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée **IV-1h** à partir de l'acide carboxylique correspondant.

### d. À partir d'un alcyne

En suivant les travaux de Xhiong et Zhang,<sup>[260]</sup> l'ynone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée **IV-1i** a pu être efficacement synthétisée par déprotonation d'un alcyne et piégeage par le difluoroacétate d'éthyle (Schéma 140).

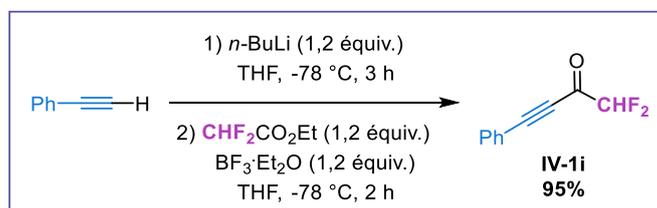


Schéma 140. Synthèse de l'ynone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée **IV-1i** à partir de l'alcyne correspondant.

## 2. Stratégie développée au sein du groupe

Nous avons également conçu une stratégie permettant d'obtenir les  $\alpha,\alpha$ -difluorocétones **IV-1j-m**. En effet, certains dérivés étant plus encombrés, ils n'ont pas pu être synthétisés grâce aux voies d'approche décrites dans la littérature. La méthode repose sur des aldéhydes en tant que substrats de départ. Une réaction de Reformatsky a été réalisée afin de conduire aux  $\beta$ -hydroxyesters correspondants, qui ont ensuite été oxydés grâce au periodinane de Dess-Martin. La dernière étape consiste en une désalcoxy-carbonylation de Krapcho. Bien que cette approche implique trois étapes, elle reste efficace et ne nécessite que l'utilisation de réactifs non coûteux (Schéma 141).

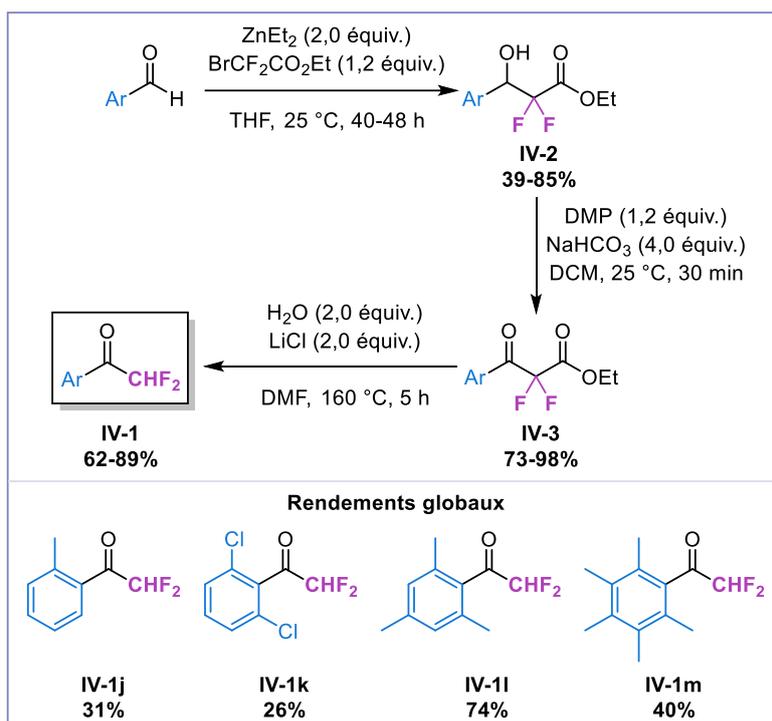


Schéma 141. Stratégie développée pour la synthèse des  $\alpha,\alpha$ -difluorocétones encombrées **IV-1j-m**.

Finalement, une librairie composée de 13 cétones  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées a été élaborée parmi lesquelles des dérivés aromatiques riches/pauvres en électrons ou stériquement encombrés ainsi que des motifs hétéroaromatiques ou aliphatiques (Figure 50).

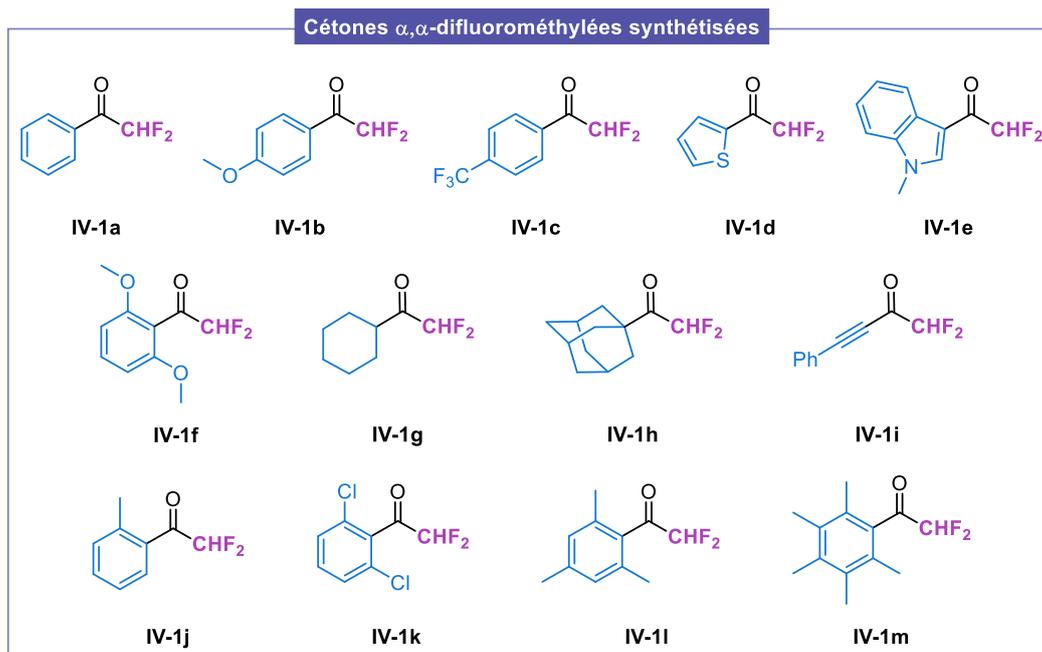


Figure 50. Librairie de cétones  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées obtenues.

#### IV. Aldolisation non-stéréosélective par déprotonation d' $\alpha,\alpha$ -difluorocétones en présence d'une quantité catalytique de $P_4$ -*t*Bu

Ce travail a été réalisé en collaboration avec le Prof. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology).

##### 1. Travaux précédents dans la littérature sur la déprotonation du fluoroforme

Afin de mettre au point la réaction d'aldolisation par déprotonation de cétones  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées en présence d'une quantité catalytique de la superbase  $P_4$ -*t*Bu, nous nous sommes inspirés des travaux des groupes de Mikami et de Shibata concernant la déprotonation du fluoroforme.<sup>[190–192]</sup> Ils ont tous deux démontré que cette base permettait d'éviter la décomposition du carbanion généré en difluorocarbène. Ils ont également mis en évidence son utilisation catalytique en employant des additifs silylés.

Ainsi, en 2013, Mikami a rapporté l'addition du fluoroforme sur la benzophénone après déprotonation à l'aide de 30 ou 50 mol% de  $P_4$ -*t*Bu et d'un excès de 1-triméthylsilylpropyne (TMSP) (Schéma 142).<sup>[191]</sup>

Deux années plus tard, Shibata a décrit un processus similaire mais en employant seulement 20 mol% de base et un excès de tris(triméthylsilyl)amine ( $N(TMS)_3$ ). Des rendements plus élevés compris entre 64 et 99% ont été obtenus (Schéma 142).<sup>[192]</sup>

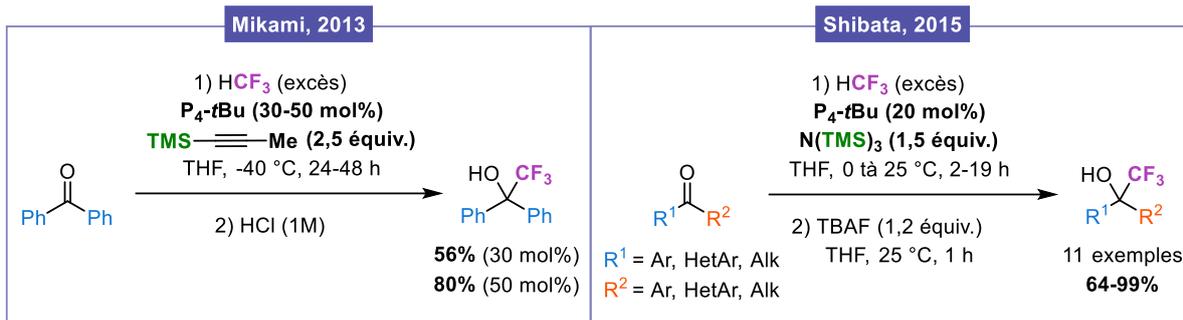


Schéma 142. Travaux de Mikami et Shibata sur la déprotonation du fluoroforme à l'aide d'une quantité catalytique de  $P_4-tBu$ .

Afin de rationaliser ces résultats, un mécanisme a été proposé par Shibata (Schéma 143).<sup>[192]</sup> Selon lui, la première étape impliquerait la déprotonation et d'addition du fluoroforme sur la cétone pour former la paire d'ions **A**. L'alcoolate généré devrait ensuite activer l'un des groupements triméthylsilyle portés par  $N(TMS)_3$  afin de conduire à l'éther silylé attendu **C**. L'amidure formé **B** agirait alors en tant que base relais afin de déprotoner un autre équivalent de fluoroforme qui pourra à nouveau réagir avec le dérivé carbonyle pour donner l'intermédiaire silylé **C** et conduire à l'alcool trifluorométhylé désiré après désilylation.

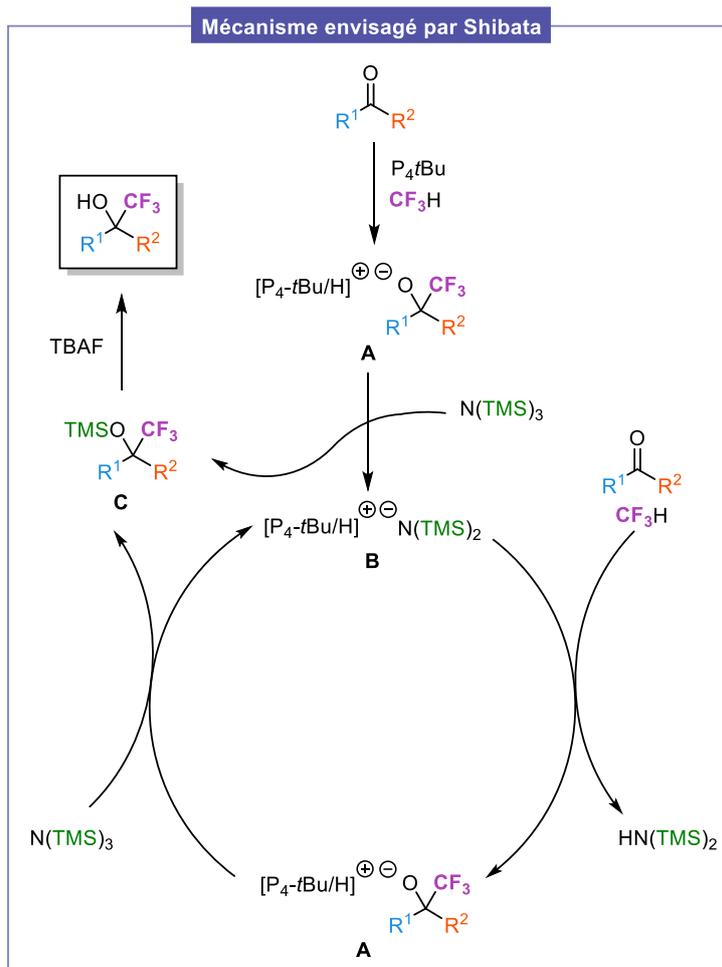


Schéma 143. Mécanisme proposé par Shibata pour la déprotonation et l'addition du fluoroforme sur des dérivés carbonyles à l'aide d'une quantité catalytique de  $P_4-tBu$ .

## 2. Essais préliminaires

Inspirés par ces travaux, des essais préliminaires ont été effectués. La mésityl cétone **IV-11** n'étant pas volatile contrairement à la plupart des  $\alpha,\alpha$ -difluorocétones, elle a été choisie en tant que substrat de départ.

Dans un premier temps, la mésityl cétone **IV-11** a été mise en réaction en présence de 10 mol% de  $P_4-tBu$  ainsi qu'un excès de TMSP et de benzaldéhyde dans le THF. De manière satisfaisante, l'aldol  $\alpha,\alpha$ -difluoré **IV-4I** a été isolé avec 83% de rendement. À l'aide de 20 mol% de  $P_4-tBu$  et d'un excès de  $N(TMS)_3$ , le produit désiré a été obtenu avec un rendement légèrement plus faible de 70% (Schéma 144).

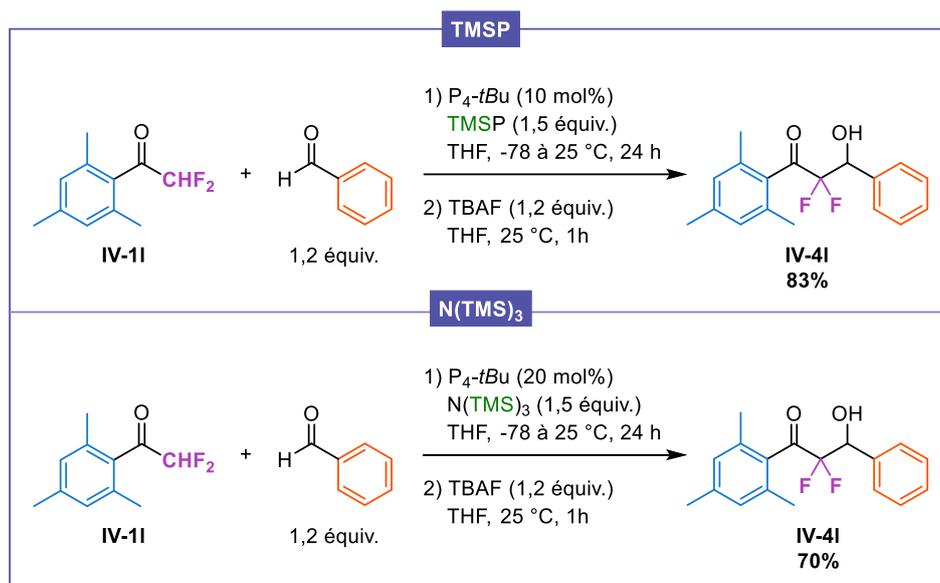


Schéma 144. Premiers essais réalisés pour l'aldolisation à l'aide d'une quantité sub-stœchiométrique de  $P_4-tBu$  en présence de TMSP ou  $N(TMS)_3$ .

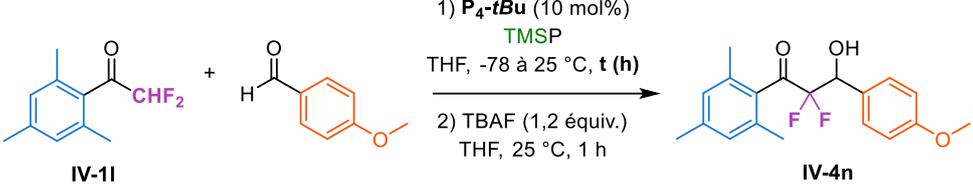
## 3. Étude des conditions réactionnelles

Nous avons ensuite étudié plus en détail les conditions réactionnelles en utilisant la mésityl cétone **IV-11** et le *p*-anisaldéhyde. Ces composés sont des substrats de choix puisque les signaux correspondants en RMN facilitent le suivi de la réaction. Pour commencer, nous avons choisi d'employer 10 mol% de  $P_4-tBu$  et le TMSP en tant qu'additif silylé, celui-ci étant plus pratique à manipuler par rapport au  $N(TMS)_3$ .

### a. Impact du nombre d'équivalents des réactifs

Le nombre d'équivalents des réactifs a été évalué. Tout d'abord, les conditions suivantes ont été employées : 1,0 équivalent de cétone **IV-4I** ; 1,2 équivalents d'aldéhyde ; 1,5 équivalents de TMSP ; 10 mol% de  $P_4-tBu$  ; de -78 à 25 °C dans le THF. Dans ce cas, l'aldol correspondant **IV-4n** a été obtenu avec 73% de rendement (Tableau 16, entrée 1). L'augmentation du nombre d'équivalents d'aldéhyde et de TMSP a permis d'augmenter légèrement le rendement (82 et 93%, respectivement) (Entrées 2 et 3). En revanche, l'utilisation de deux équivalents de cétone n'a pas été favorable. L'aldol **IV-4n** a été détecté mais la réaction a aussi fourni de nombreux sous-produits (Entrée 4).

Tableau 16. Variation du nombre d'équivalents de cétone, d'aldéhyde et de TMSP.



Entrée	Équiv. de cétone	Équiv. d'aldéhyde	Équiv. de TMSP	t (h)	Conversion (%)	Rendement (%)
1	1,0	1,2	1,5	48	95	73
2	1,0	3,0	1,5	24	100	82
3	1,0	1,2	3,0	24	100	93
4	2,0	1,0	1,5	24	100	n.d.

### b. Impact de la température

L'impact de la température a également été étudié. Un excellent rendement de 93% a été obtenu lorsque la réaction a été effectuée à une température plus élevée (de 0 à 25 °C au lieu de -78 à 25 °C) (Schéma 145). Nous avons donc retenu ces conditions pour la suite de l'optimisation.

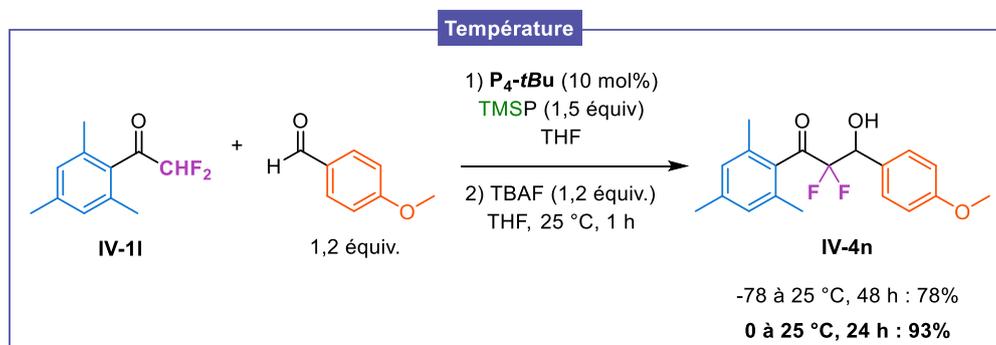
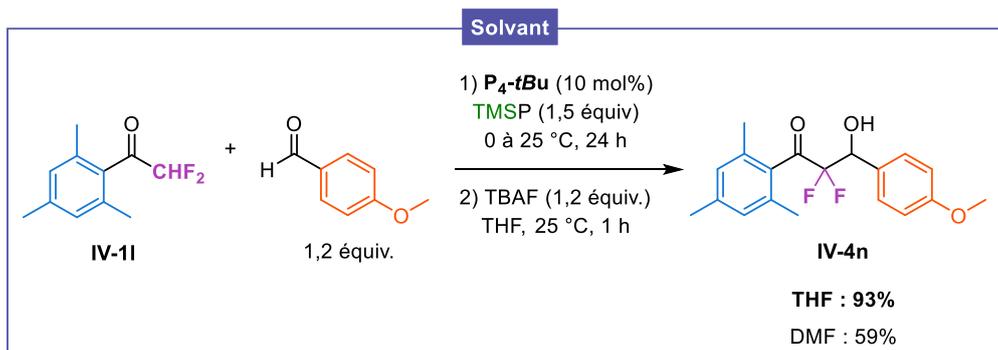


Schéma 145. Variation de la température.

### c. Impact du solvant

Nous avons initialement choisi le THF en tant que solvant, mais nous souhaitons également employer le DMF puisque celui-ci est connu pour stabiliser les carbanions  $\alpha$ -fluorés.<sup>[188,189,261]</sup> Concernant le fluoroforme par exemple, après déprotonation le carbanion l'anion peut être piégé par le DMF formant ainsi une espèce de type hémiaminolate ce qui permettrait d'éviter la décomposition en difluorocarbène. Cependant, dans notre cas, une diminution du rendement a été constatée (93 à 59%) (Schéma 146).



*Schéma 146. Variation du solvant.*

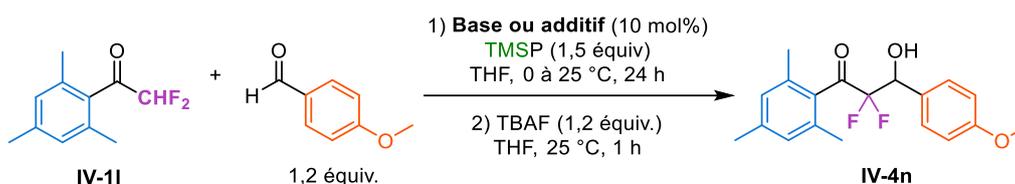
#### d. Impact de la base

Pour poursuivre, l'impact de la base a été investigué. Une expérience de contrôle a permis de démontrer qu'aucune réaction ne pouvait se produire en absence de la base P<sub>4</sub>-tBu (Tableau 17, entrées 1–2).

L'utilisation d'une autre base telle que le KHMDS n'a pas permis une transformation efficace puisqu'un rendement de seulement 32 % a été constaté (Entrée 3). Comme déjà évoqué, le contre-ion K<sup>+</sup> étant plus coordinant, il rendrait l'anion formé moins réactif, tandis que le contre ion très encombré stériquement [P<sub>4</sub>-tBu/H]<sup>+</sup> permettrait la formation d'un carbanion « nu » bien plus nucléophile.

Nous avons également tenté de désilyler le TMSP à l'aide de fluorure de césium ou d'argent afin de générer l'alcyne correspondant qui pourrait alors jouer le rôle de base mais sans succès (Entrées 4 et 5).

*Tableau 17. Variation de la base ou de l'additif employé.*



Entrée	Base ou additif (10 mol%)	Conversion (%)	Rendement (%)
1	P <sub>4</sub> -tBu	100	93
2	Sans P <sub>4</sub> -tBu	0	0
3	KHMDS	34	32
4	CsF	-	Traces
5	AgF	-	Traces

#### e. Impact du silane

Bien que le TMSP semble très efficace pour cette transformation, l'aldolisation a aussi été effectuée en présence de  $N(\text{TMS})_3$ . Un rendement similaire de 90% a été obtenu (Tableau 18, Entrées 1–2).

Une expérience supplémentaire a été menée sans additif silylé. Dans ces conditions, un rendement nettement inférieur de 43 % a été observé (Entrée 3). Ce résultat sera rationalisé plus loin dans ce manuscrit.

Tableau 18. Variation du silane.

Entrée	Silane (1,5 équiv.)	Conversion (%)	Rendement (%)
1	TMSP	100	93
2	$N(\text{TMS})_3$	99	90
3	Sans silane	66	43

Finalement, afin d'étudier le champ d'application de cette transformation, nous avons retenu les conditions suivantes : 1,0 équivalent de cétone ; 1,2 équivalents d'aldéhyde ; 1,5 équivalents de TMSP ; 10 mol% de  $P_4-t\text{Bu}$  ; de 0 à 25 °C dans le THF.

#### 4. Étude du champ d'application de la réaction

##### a. Variation de la cétone $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée

Avec les conditions optimales en mains, nous avons souhaité étudier l'étendue de cette réaction d'aldolisation en utilisant diverses  $\alpha,\alpha$ -difluorocétone ainsi que le benzaldéhyde en tant qu'électrophile (Schéma 147).

En employant la 2,2-difluoroacétophénone **IV-1a**, l'aldol désiré **IV-4a** a été observé avec un rendement RMN  $^{19}\text{F}$  de 45%, accompagné du sous-produit **IV-5** issu de l'autocondensation de la cétone **IV-1a** (Figure 51). De plus, nous n'avons jamais réussi à obtenir un échantillon pur du composé désiré en raison d'une dégradation lors des purifications comme cela a déjà été décrit par Leclerc *et al.*<sup>[237]</sup> pour le même produit.

Afin d'éviter la formation du sous-produit **IV-5**, un groupement méthoxy a été introduit en position *para* conduisant à l'aldol **IV-4b** avec un rendement de 39%. Au contraire, avec un substituant trifluorométhyle, le produit souhaité **IV-4c** n'a pas été obtenu et seul l'adduit d'autocondensation a été identifié. Pour éviter l'obtention du produit secondaire **IV-5**, nous avons également joué sur les effets stériques en introduisant un méthyle en position *ortho* du noyau aromatique de la cétone ; ainsi un rendement de 88% a été obtenu pour le dérivé **IV-4j**.

L'utilisation d'aryl cétones di-substituées en position *ortho* par des fragments méthoxy ou chloro a conduit à des rendements similaires de 68% et 72% (**IV-4f** et **IV-4k**), respectivement. De même, nous avons réalisé la réaction avec les mésityl et pentaméthyl cétones  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées pour accéder aux aldols **IV-4l-m** avec des rendements élevés. La structure du dérivé **IV-4l** a été confirmée *via* cristallographie par diffraction de rayons X.

Pour poursuivre notre étude, des cétones hétéroaromatiques ont été employées telles que des dérivés du thiophène ou de l'indole mais sans succès. En effet dans les deux cas, seules des traces des aldols désirés ont été observées accompagnées des substrats de départ ainsi que de plusieurs produits secondaires non-identifiés.

Enfin, la réaction a été menée en présence de cétones aliphatiques. En employant une cétone énolisable telle qu'un dérivé de cyclohexane, seules des traces de l'aldol **IV-4g** ont été détectées et le substrat a été entièrement récupéré. Ensuite, lorsque l'adamantyl cétone **IV-1h** a été mise en réaction dans les conditions optimales, le produit **IV-4h** n'a été obtenu qu'avec un rendement de 20%. De plus, deux produits secondaires **IV-6** et **IV-7** ont été identifiés (Figure 51). Ils proviennent de l'addition de l'alcynure issu du TMSP sur la cétone et l'aldéhyde de départ. En remplaçant la source de silane par  $N(TMS)_3$  afin de d'éviter la génération de ces composés, un excellent rendement de 91% a été obtenu pour l'aldol **IV-4h**, probablement grâce à la plus faible nucléophilie de l'anion bis(triméthylsilyl)amidure par rapport à l'alcynure issu du TMSP.

L'ynone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée **IV-1i** a également été utilisée mais une dégradation complète de cette dernière a été observée, échouant à fournir le produit attendu **IV-4i**.

Pour finir, nous avons également démontré la faisabilité de cette réaction à l'échelle du gramme : 1 gramme de **IV-1j** a fourni **IV-4j** avec un rendement de 71%.

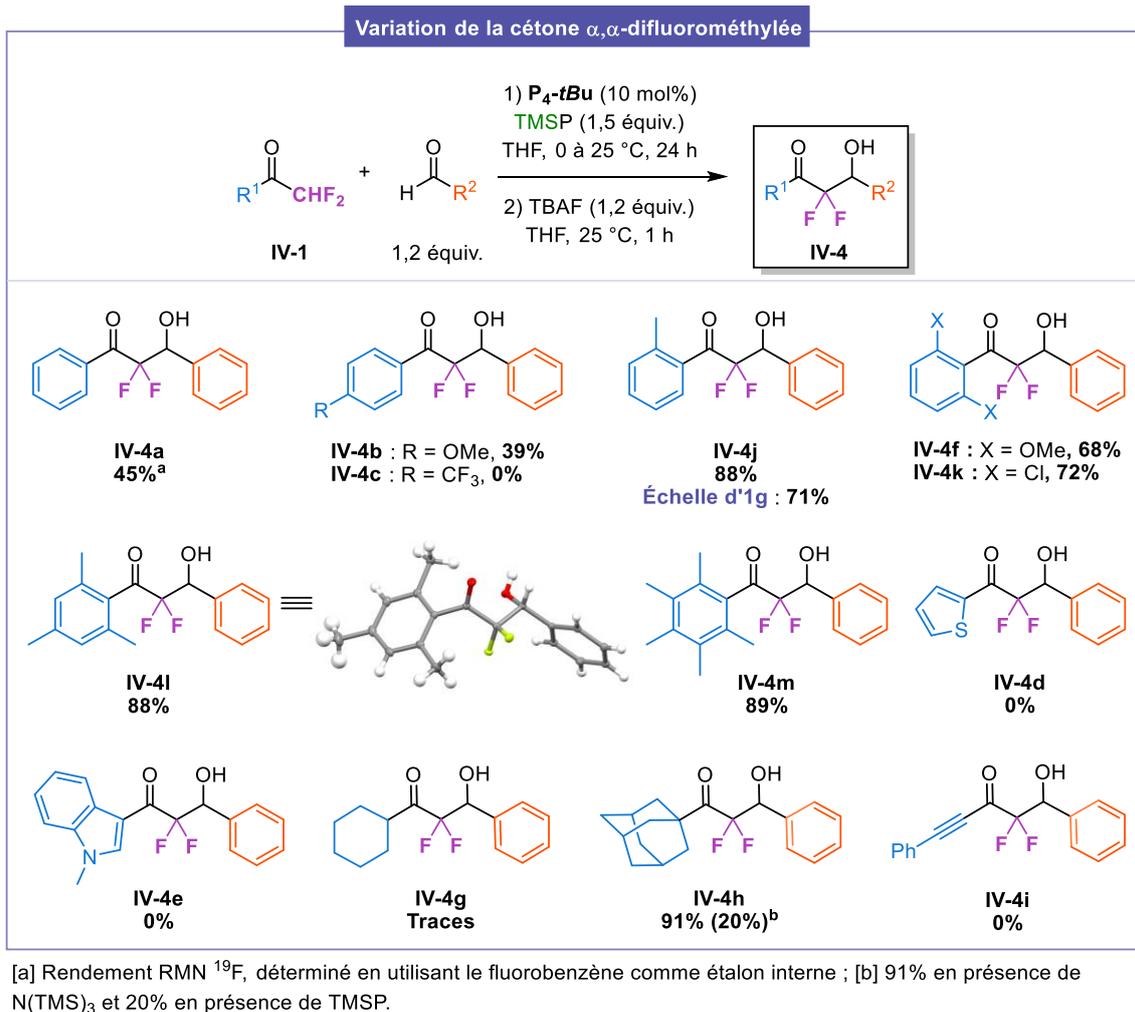


Schéma 147. Champ d'application de la réaction d'aldolisation en présence de diverses cétones  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées et du benzaldéhyde comme aldéhyde modèle.

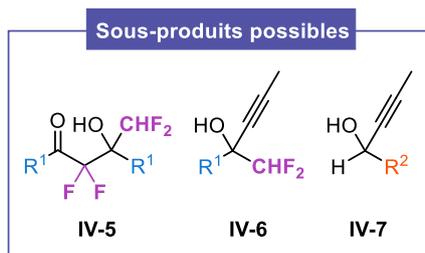


Figure 51. Sous-produits pouvant être obtenus lors de l'aldolisation.

En résumé, les substituants portés par l'aryl  $\alpha,\alpha$ -difluorocétone ont un rôle important puisque la réaction est plus efficace avec des cétones aromatiques riches en électrons et/ou *ortho*-substituées. D'une part, l'introduction de substituants électrodonneurs permet de limiter/éviter la formation du produit secondaire d'autocondensation en diminuant l'électrophilie de la cétone. D'autre part, concernant les substrats *ortho*-substitués, l'encombrement stérique permet de protéger le carbonyle de cette dimérisation.

Concernant les cétones aliphatiques, seuls les dérivés non-énolisables semblent être tolérés, probablement en raison d'une compétition de déprotonation de part et d'autre de la fonction carbonyle. Ce processus a déjà été décrit par Ishihara (cf. Schéma 116).<sup>[227,243]</sup>

#### b. Variation de l'aldéhyde

Pour poursuivre, nous avons évalué l'impact de l'aldéhyde de départ sur le déroulement de la réaction (Schéma 148). De manière intéressante, la 2,2-difluoroacétophénone **IV-1a** et le *p*-trifluorométhyl benzaldéhyde ont permis d'obtenir l'aldol **IV-4o** correspondant avec un rendement de 70%. Comme attendu, l'utilisation d'un électrophile plus pauvre en électrons que le benzaldéhyde a permis d'empêcher la dimérisation de la cétone.

Ensuite, divers aldéhydes ont été mis en réaction avec la mésityl cétone **IV-4l**. Les aldéhydes aromatiques portant des groupements électrodonneurs et attracteurs en position *para* du cycle phényle ont conduit aux produits ciblés **IV-4n-t** avec de bons rendements (75-95%). Les benzaldéhydes *ortho*- et *mé*ta-substitués ont également donné d'excellents résultats avec des rendements allant jusqu'à 85 % (**IV-4u-v**).

De manière satisfaisante, les aldéhydes hétéroaromatiques tels que les dérivés du furane, de la pyridine ou de l'indole ont fourni les produits **IV-4w-z** avec des rendements satisfaisants (67-87%).

La réaction a également été réalisée avec le cinnamaldéhyde, conduisant ainsi au produit d'addition 1,2 **IV-4aa** avec un rendement de 71% par RMN <sup>19</sup>F. Ce dernier n'a pas pu être isolé en raison de la dégradation qui se produit lors de la purification.

L'utilisation d'aldéhydes aliphatiques (énolisables ou non) a permis d'accéder aux composés désirés **IV-4ab**, **IV-4ac**, **IV-4ad** avec des rendements modérés à très bons allant de 50 à 81%.

À nouveau, la faisabilité de cette réaction d'aldolisation à l'échelle du gramme a été démontrée, 1 gramme de **IV-1l** donnant 90% de rendement pour le produit **IV-4n**.

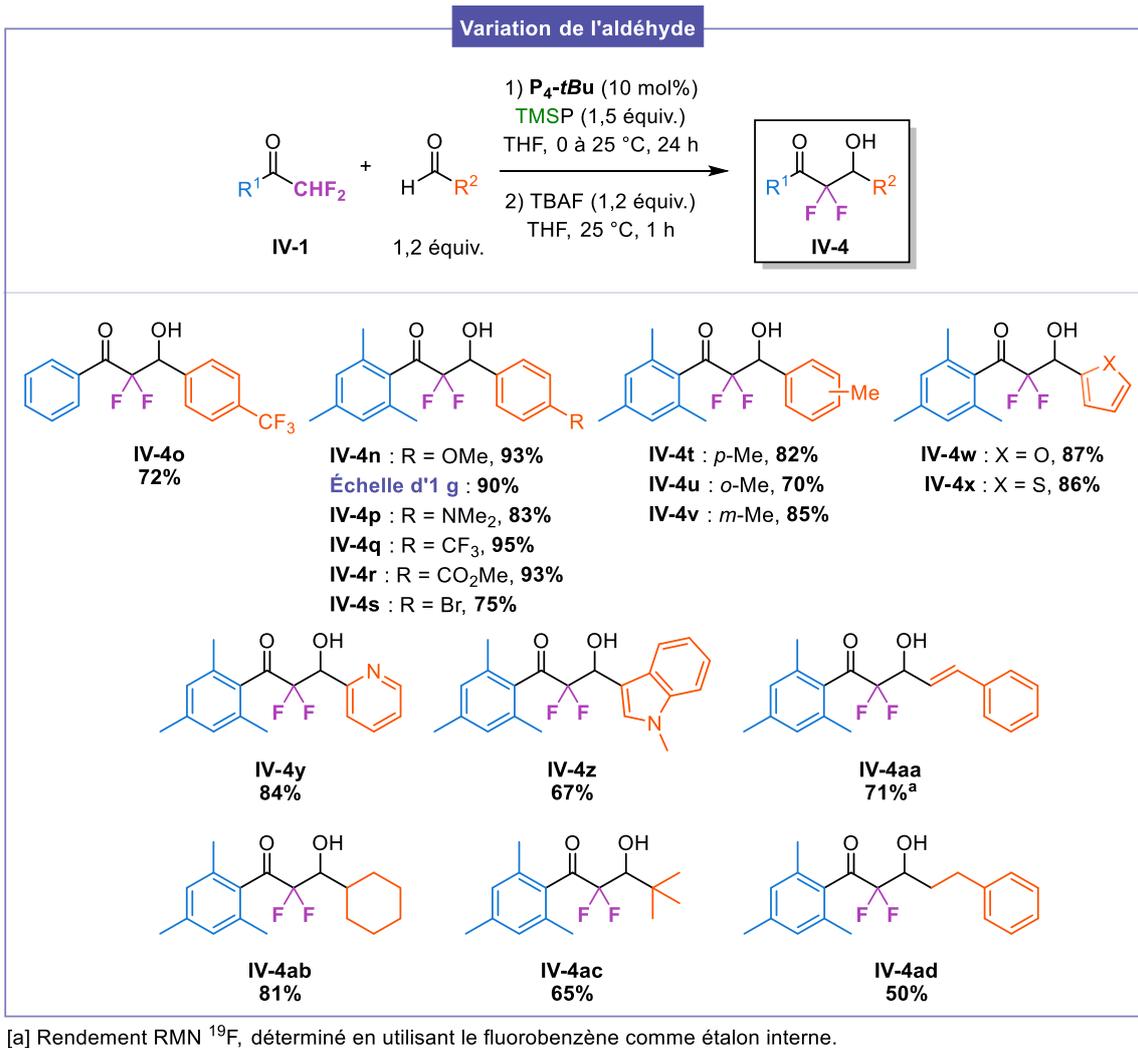


Schéma 148. Champ d'application de la réaction d'aldolisation en présence de divers aldéhydes.

Nous avons également tenté de synthétiser une molécule bioactive, à savoir l'agoniste de GABA<sub>B</sub> représenté dans la Figure 48,<sup>[224]</sup> avec notre stratégie. Ainsi, l'adamantyl cétone **IV-1h** a été mise en réaction avec le 4-acétylbenzaldéhyde. Néanmoins, dans nos conditions, seule une polymérisation de l'électrophile a été constatée (Schéma 149).

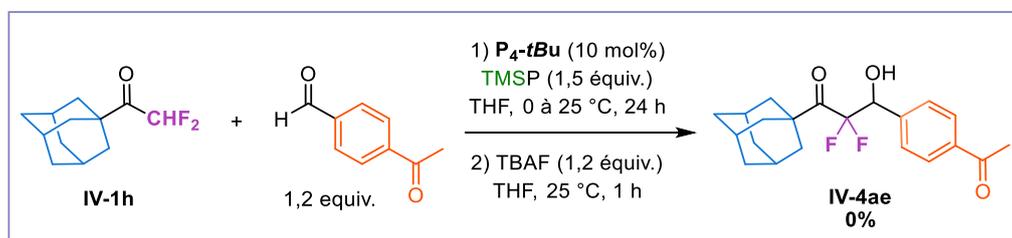


Schéma 149. Tentative d'accès à l'agoniste de GABA<sub>B</sub> à l'aide de notre stratégie d'aldolisation.

## 5. Vers une aldolisation intramoléculaire

Nous avons envisagé mettre au point une réaction d'aldolisation intramoléculaire à l'aide d'un substrat aromatique portant d'une part une cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée et d'autre part un aldéhyde en position *ortho* (Schéma 150).

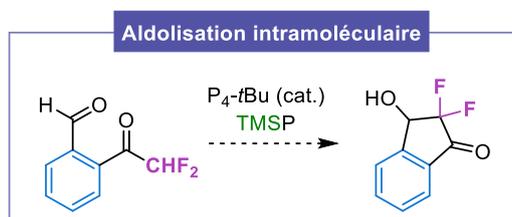


Schéma 150. Stratégie envisagée pour réaliser l'aldolisation intramoléculaire.

Dans un premier temps, le 2-bromobenzaldéhyde a d'abord été protégé pour conduire à l'acétal **IV-8**. Ensuite après échange halogène-métal et piégeage de l'espèce lithiée par le difluoroacétate d'éthyle, l' $\alpha,\alpha$ -difluorocétone désirée **IV-1n** a pu être obtenue avec 80% de rendement. Plusieurs conditions permettant la déprotection de l'acétal ont été testées mais malheureusement, une dégradation du substrat a été constatée (Schéma 151).

Malgré ce résultat, nous avons tout de même soumis l' $\alpha,\alpha$ -difluorocétone **IV-1n** à la réaction d'aldolisation en présence de benzaldéhyde. Dans les conditions précédemment décrites, l'aldol **IV-4af** a été isolé avec très bon rendement de 73% (Schéma 151). Il aurait été intéressant de déprotéger l'acétal porté par ce composé afin d'obtenir une fonction carbonyle en position *ortho*, ce qui ouvrirait la voie à de nombreuses transformations.

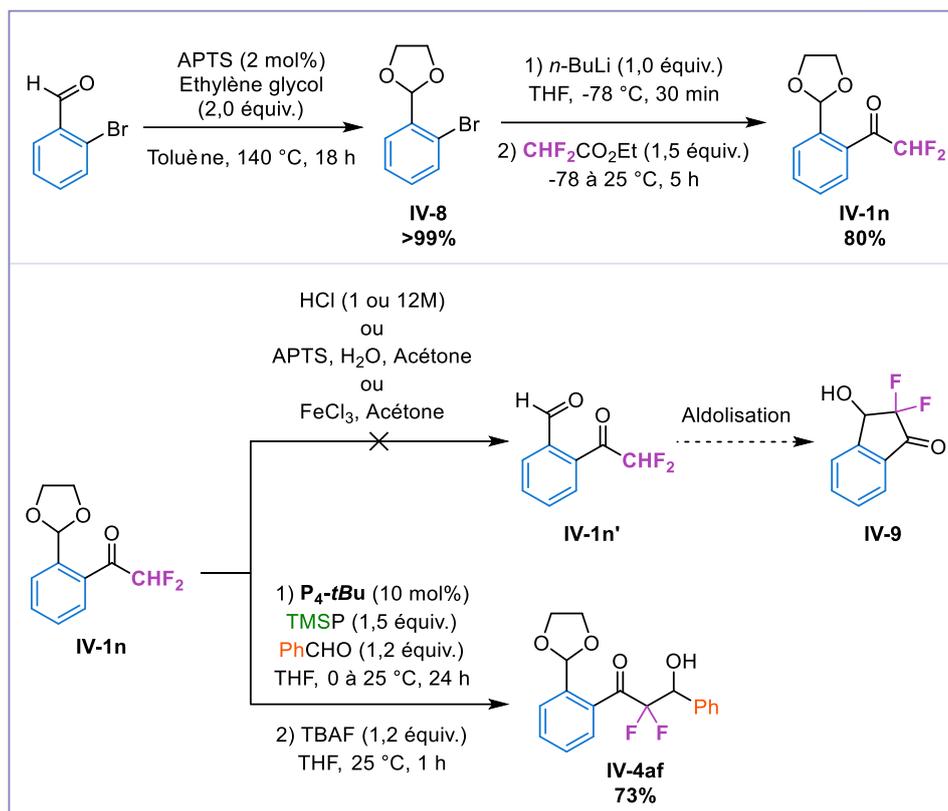


Schéma 151. Tentative d'aldolisation intramoléculaire et accès à l'aldol  $\alpha,\alpha$ -difluoré **IV-4af**.

## 6. Mécanisme proposé

D'après les rapports précédents de Mikami<sup>[191]</sup> et Shibata,<sup>[192]</sup> un mécanisme plausible peut être proposé pour cette réaction d'aldolisation. Selon nos observations, ce mécanisme impliquerait deux voies (Schéma 152).

La première voie serait l'analogie du mécanisme proposé par Shibata dans le cas de la trifluorométhylation à l'aide de fluoroforme, que nous avons vu plus haut (Schéma 143).<sup>[192]</sup> Elle consisterait tout d'abord à déprotoner l' $\alpha,\alpha$ -difluorocétone **IV-1** par l'organosuperbase  $P_4$ -tBu et à condenser le difluoroénolate sur l'aldéhyde pour former la paire d'ions **A**. L'alcoolate formé devrait activer le groupement triméthylsilyle sur le TMSP pour accéder à l'aldol silylé **C**. À ce niveau, l'alcoyne **B** généré pourrait agir en tant que base relais pour déprotoner un autre équivalent d' $\alpha,\alpha$ -difluorocétone. Le difluoroénolate pourrait alors réagir avec l'aldéhyde en conduisant à nouveau à la paire d'ions **A**, permettant d'accéder au produit ciblé **C** après réaction avec le TMSP. Avant d'effectuer la désilylation à l'aide de TBAF, l'éther silylé **C** a été observé au cours de l'analyse RMN du brut réactionnel, ce qui tendrait à valider notre hypothèse mécanistique (Schéma 152).

Nous avons également considéré un mécanisme complémentaire puisque comme vu précédemment lors de l'optimisation, l'aldolisation peut également se dérouler sans l'additif silylé, bien qu'un rendement significativement plus faible ait été obtenu (43% contre 93% en présence de TMSP). Cette seconde voie reposerait sur la déprotonation de l' $\alpha,\alpha$ -difluorocétone par l'alcoolate formé **A** pour conduire directement à l'aldol **IV-4** (Schéma 152). La 2,2-difluoroacétophénone possède un  $pK_a$  de 20,2 dans le DMSO.<sup>[151]</sup> Le  $pK_a$  d'un aldol  $\alpha,\alpha$ -difluoré n'a jamais été mesuré, cependant nous pouvons nous référer à celui du trifluoroéthanol qui est de 23,5 dans le DMSO.<sup>[151]</sup> Cette déprotonation devrait donc

être possible. Néanmoins, en présence de TMSP, la génération de propyne volatile semble être la force motrice de ce processus d'aldolisation.

De façon notable, dans les deux voies et comme décrit par Mikami<sup>[191]</sup> et Shibata,<sup>[192]</sup> le contre-ion  $[P_4-tBu/H]^+$  est supposé jouer un rôle important. Ce dernier pourrait, en effet, former une paire d'ions stabilisée avec la forme déprotonée de l'aldol et par son caractère non-coordinant, renforcer la nucléophilie de l'anion.

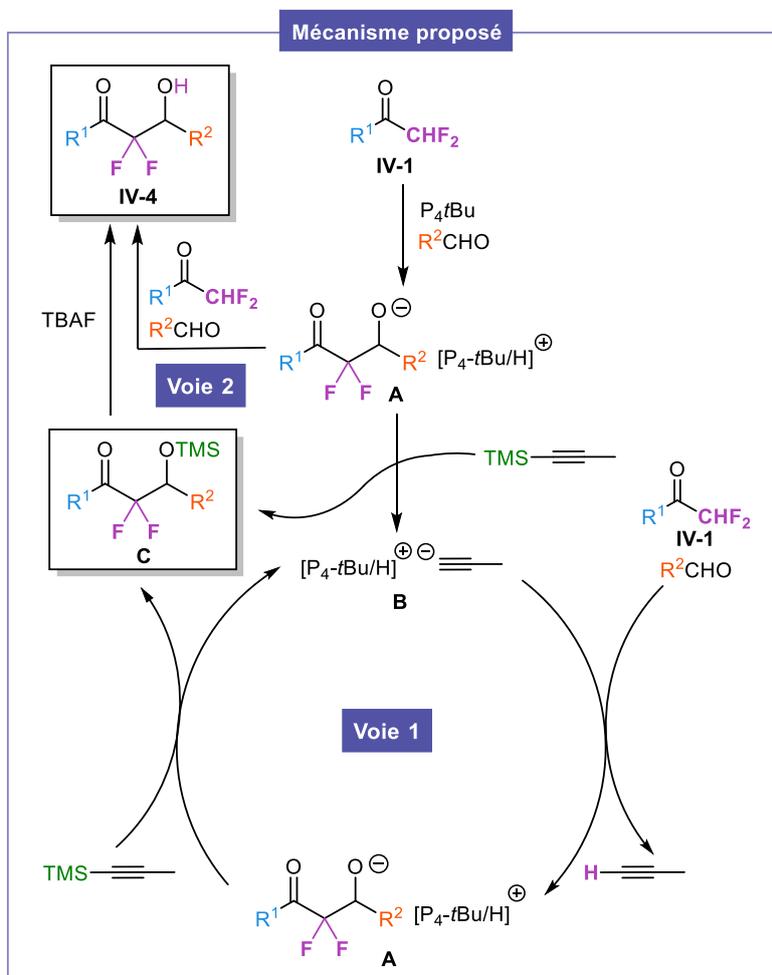


Schéma 152. Mécanisme proposé pour la réaction d'aldolisation.

De plus, selon nous, la base  $P_4-tBu$  ne devrait pas être régénérée au cours de la réaction en raison de sa basicité élevée ( $pK_a(THF) = 33,9$ ).<sup>[262]</sup> Afin d'éclaircir le mécanisme envisagé, la réaction a été suivie par RMN  $^{31}P$ . Après 19 h de réaction, seule la base protonée a été détectée. Dans ce cas, la base  $P_4-tBu$  ne semblerait donc pas être régénérée ni activer le TMSP (Schéma 153).

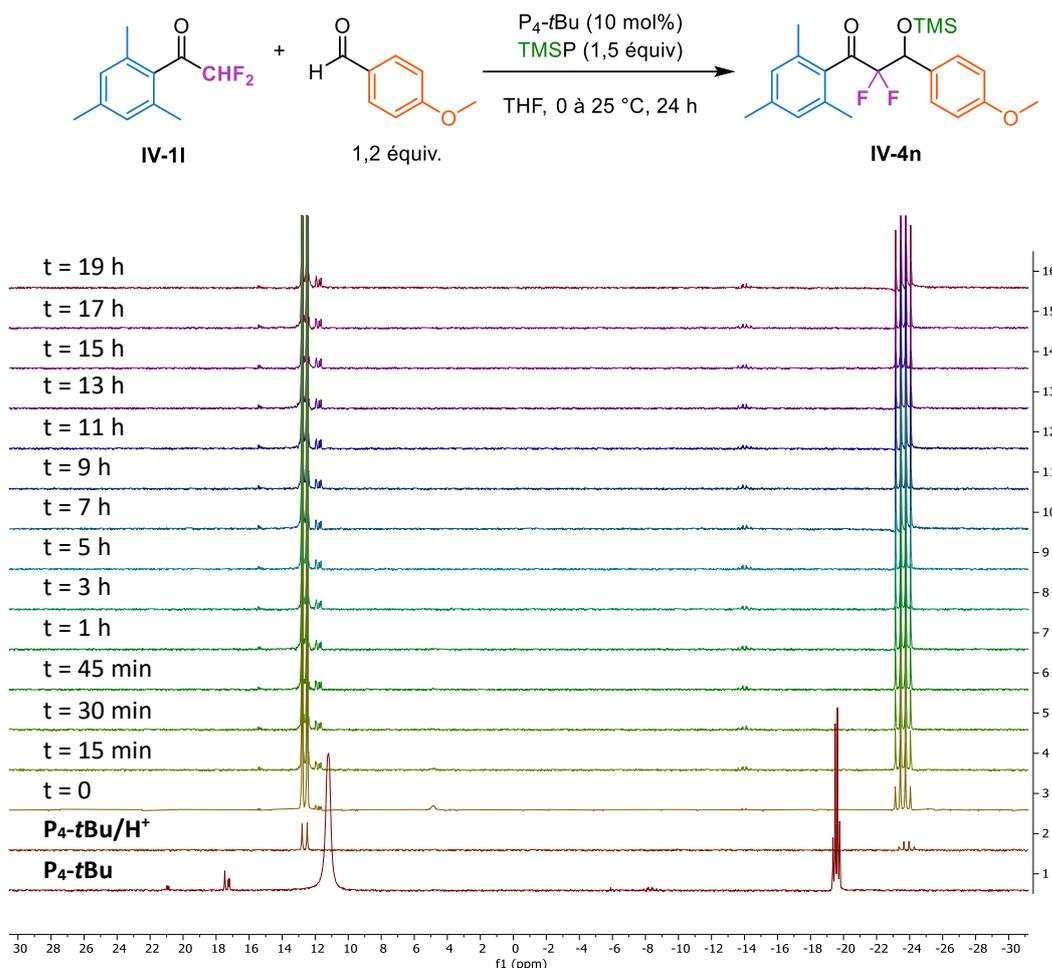


Schéma 153. Suivi de la réaction d'aldolisation par RMN  $^{31}P$ .

## 7. Transformations réalisées sur les $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétones

Afin d'exploiter le potentiel synthétique des  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétones obtenues, plusieurs transformations ont été effectuées (Schéma 154). Tout d'abord, une réduction diastéréosélective à l'aide de DIBAL-H a permis d'accéder à l'isomère *anti* du diol **IV-10** avec un rendement quantitatif. La configuration de ce composé a été déterminée suivant la méthode de Rychnovsky, explicitée dans le chapitre précédent.<sup>[211]</sup>

Inspirés par les travaux de Uneyama et Welch,<sup>[229]</sup> il a été possible d'obtenir l'énone monofluorée **IV-11** en conditions réductrices avec un rendement RMN  $^{19}F$  de 70% et un excellent ratio *Z/E* de 92:8. Malheureusement, ce produit n'a pas pu être isolé en raison d'une dégradation lors de la purification par chromatographie sur colonne.

Ensuite, afin de surmonter la limitation principale de notre méthode, à savoir l'utilisation d' $\alpha,\alpha$ -difluorocétones *ortho* ou di-*ortho* substituées, une réaction de Baeyer-Villiger a été effectuée pour fournir le  $\beta$ -hydroxyester **IV-12** avec 59% de rendement (non-optimisé). Ce dérivé a ensuite été converti en amide **IV-13** ou en acide carboxylique **IV-14** avec des rendements très élevés.

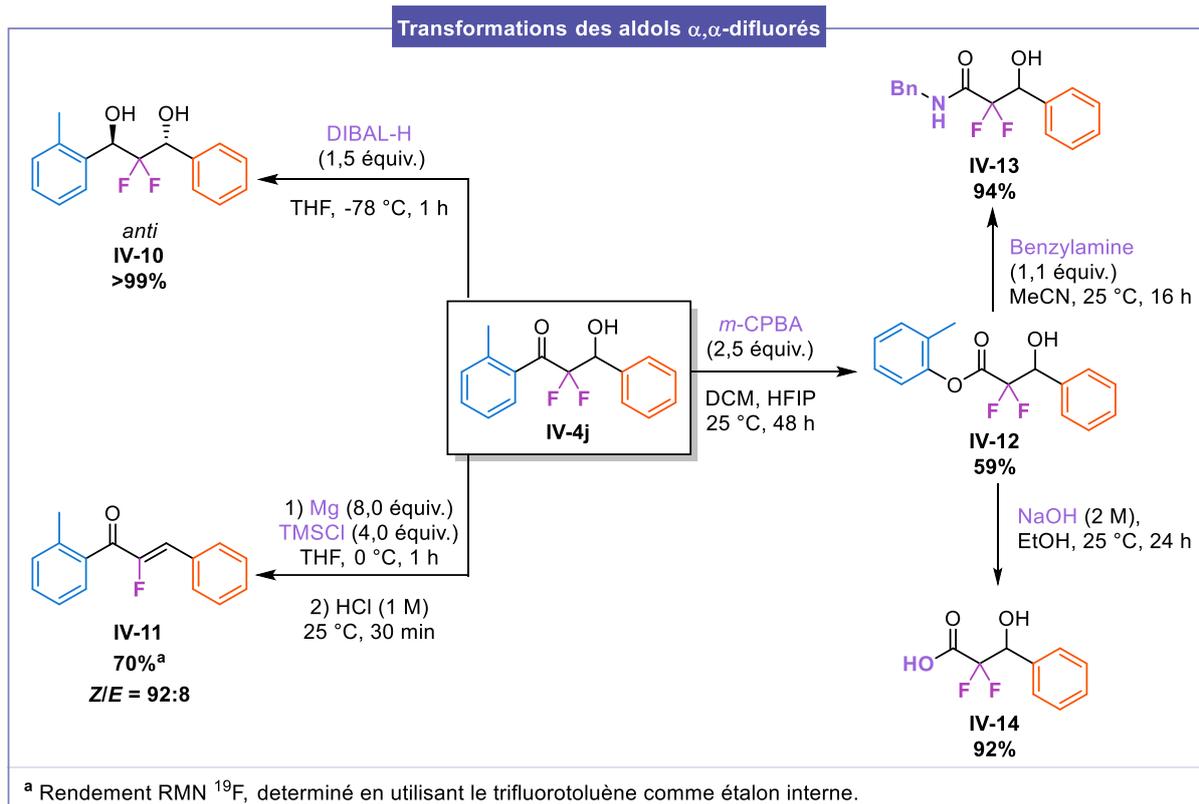


Schéma 154. Transformations réalisées sur l'aldol  $\alpha,\alpha$ -difluoré IV-4j.

D'autres transformations ont également été étudiées mais elles n'ont pas permis de fournir les produits attendus.

Concernant les aldols  $\alpha,\alpha$ -difluorés portant un groupement aromatique de type mésityle ou pentaméthyle, une rétro-acylation de Friedel-Crafts a été envisagée afin d'obtenir les acides carboxyliques correspondants. Ce type de transformation devrait être possible puisque les cétones di-*ortho*-substituées possèdent une conformation différente.

En effet, les aryl cétones telles que l'acétophénone par exemple, vont adopter préférentiellement une conformation planaire permettant une conjugaison entre le cycle aromatique et la fonction carbonyle. À l'inverse, pour les cétones di-*ortho*-substituées, ce type de conformation n'est pas favorable en raison des interactions stériques entre les substituants et le carbonyle. Par conséquent, pour ces dérivés, une torsion hors du plan du noyau aromatique peut être observée (Schéma 155).<sup>[263]</sup>

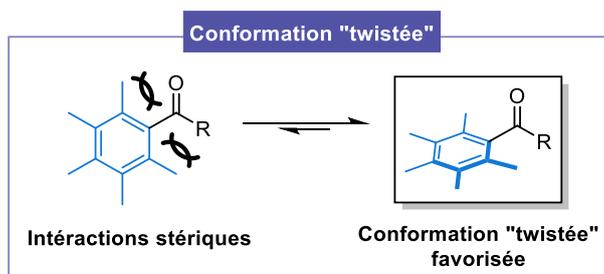


Schéma 155. Conformation « twistée » adoptée par les cétones aromatiques di-*ortho*-substituées.

Pour ces raisons, les mésityl et pentaméthyl cétones sont de bons précurseurs pour les réactions de rétro-acylation de Friedel-Crafts. Ces composés possèdent un cycle aromatique riche en électrons avec une conformation « twistée », rendant ainsi possible l'addition d'électrophiles en position *ipso*. L'intermédiaire de Wheland résultant peut alors subir une fragmentation pour générer un ion acylium qui pourra être piégé par un nucléophile pour former le dérivé d'acyle correspondant (Schéma 156).<sup>[263]</sup>

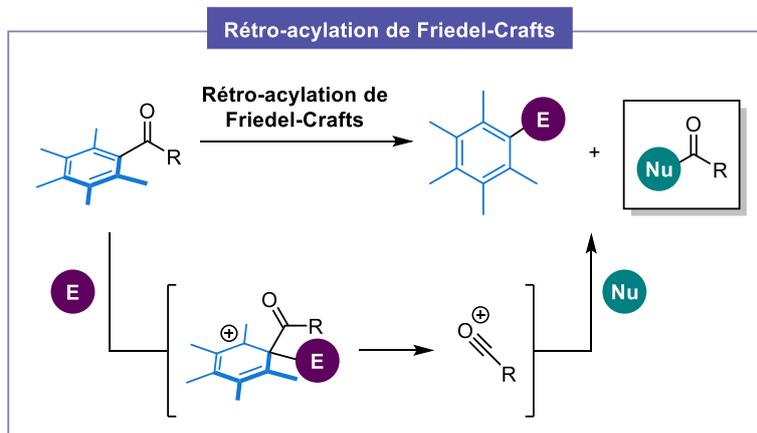


Schéma 156. Réaction de rétro-acylation de Friedel-Crafts à partir de cétones aromatiques di-ortho substituées.

En s'appuyant sur cette stratégie, nous avons tenté d'accéder à l'acide carboxylique **IV-14** à partir des  $\alpha,\alpha$ -difluoroaldols mésitylé **IV-4n** ou pentaméthylé **IV-4m** soit en conditions acides (HCl ou H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) soit à l'aide de dibrome et d'eau. Ces essais n'ont pas été concluants et généralement le substrat de départ a été entièrement récupéré (Schéma 157).

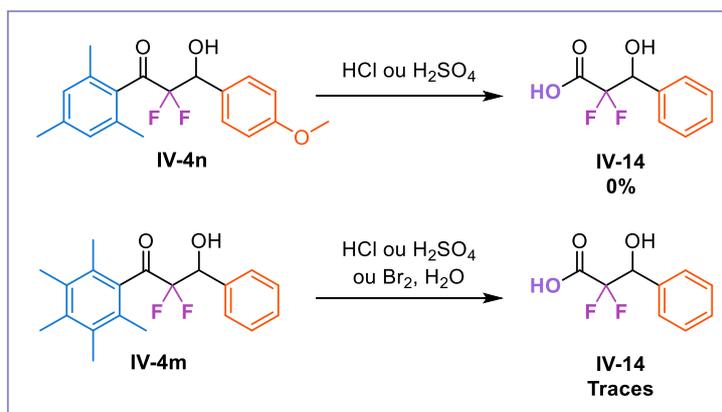


Schéma 157. Tentatives d'accès à l'acide carboxylique IV-X par une rétro-acylation de Friedel-Crafts.

Enfin, nous souhaitons obtenir l'oxime **IV-15** pour conduire ensuite à l'amide **IV-16** après un réarrangement de Beckmann. Malheureusement, l'oxime n'a pas pu être synthétisée et seul l'aldol de départ **IV-4l** a été détecté (Schéma 158).

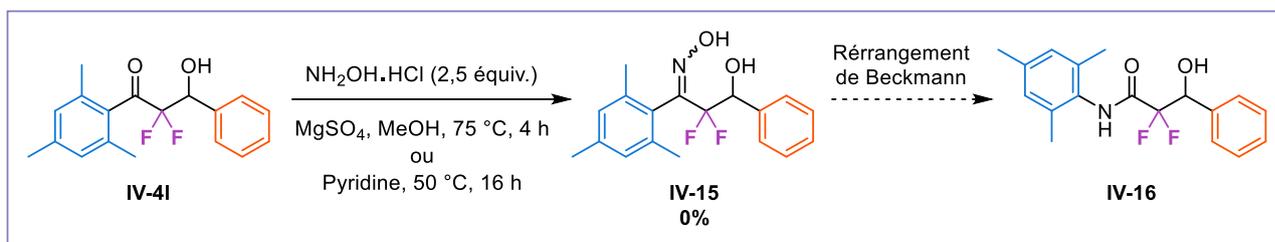


Schéma 158. Tentative d'accès à l'oxime  $\alpha,\alpha$ -difluorée **IV-15** ainsi qu'à l'amide **IV-16**.

## V. Extension de la méthode à d'autres électrophiles

Pour approfondir et généraliser notre stratégie, nous avons souhaité étudier la déprotonation et le piégeage d' $\alpha,\alpha$ -difluorocétone en présence d'autres électrophiles. De manière satisfaisante, plusieurs électrophiles ont été bien tolérés sans optimisation supplémentaire des conditions précédemment élaborées (Schéma 159).

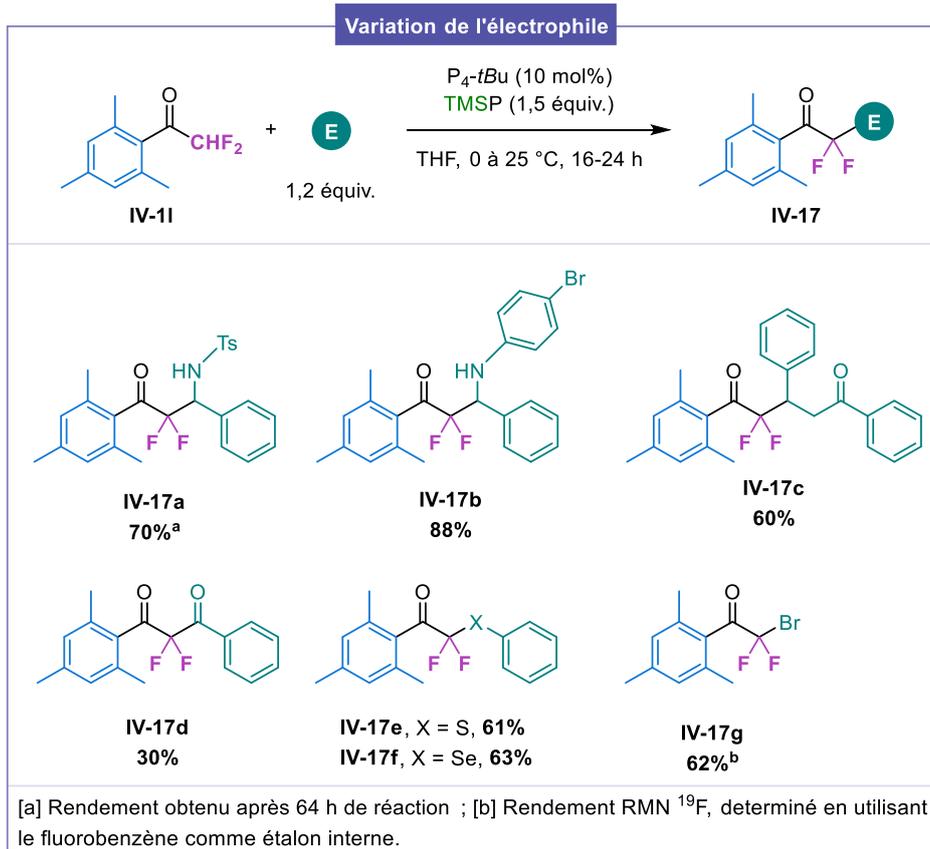
L'utilisation d'imines a conduit à la formation des  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -aminocétone **IV-17a** et **IV-17b** avec des rendements très élevés.

De façon remarquable, en employant une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée telle que la *trans*-chalcone, seul le composé d'addition 1,4 **IV-17c** a été obtenu avec 60% de rendement. Dans la littérature, Zhou a démontré que la réaction d'un  $\alpha,\alpha$ -difluoroénoxy silane avec différentes énone et un acide de Lewis conduisait aux adduits d'addition 1,2.<sup>[232]</sup> L' $\alpha,\alpha$ -difluoroénoxy silane est plutôt considéré comme un nucléophile dur et s'additionnerait donc sur le carbonyle qui est le centre le plus dur.<sup>[20,264]</sup> À l'inverse, dans notre cas, il serait possible que l'énoxy silane accompagné du contre-cation très encombré  $[P_4-tBu/H]^+$  soit plus mou et favorise alors la formation du produit d'addition 1,4 **IV-17c**.

Lorsque l'anhydride benzoïque a été engagé en tant qu'électrophile, une faible conversion de la cétone **IV-11** a été observée et la dicétone **IV-17d** a été isolée avec 30% de rendement.

La réaction a également été étudiée avec des dérivés chalcogènes tels que le disulfure ou le diséléniure de diphenyle, conduisant efficacement aux produits **IV-17e-f**.

Enfin, en utilisant un bromure d'alcyne, à savoir le 1-(2-bromoéthynyl)-3,5-diméthoxybenzène, nous avons réussi à former l' $\alpha$ -bromo- $\alpha,\alpha$ -difluorocétone **IV-17g** avec un rendement RMN  $^{19}F$  de 62%. Malheureusement ce composé n'a pas pu être totalement purifié en raison d'une dégradation au cours des purifications entreprises.



Sch\u00e9ma 159. D\u00e9protonation d' $\alpha,\alpha$ -difluoroc\u00e9tones et fonctionnalisation en pr\u00e9sence d'autres \u00e9lectrophiles.

Afin de mieux comprendre ce processus en pr\u00e9sence d'autres \u00e9lectrophiles, des exp\u00e9riences de contr\u00f4le ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9es en l'absence de TMSP, notamment pour le bromure d'alcyne et le disulfure ou le dis\u00e9l\u00e9niure de diph\u00e9nyle (Sch\u00e9ma 160).

Concernant le bromure d'alcyne, nous pensons que l'alcyne g\u00e9n\u00e9r\u00e9 pourrait permettre de remplacer le TMSP en jouant le r\u00f4le de base relais pour g\u00e9n\u00e9rer le difluoro\u00e9nolate. Cependant, seul un rendement RMN <sup>19</sup>F de 38% a \u00e9t\u00e9 d\u00e9termin\u00e9 sans TMSP (contre 62% avec TMSP).

Dans le cas des d\u00e9riv\u00e9s de chalcog\u00e8nes, au vu de la faible basicit\u00e9 des anions ph\u00e9nyl thiolate et s\u00e9l\u00e9nolate ( $pK_a(\text{DMSO}) = 10,3$  et  $7,1$ , respectivement),<sup>[151]</sup> la d\u00e9protonation de la difluoroc\u00e9tone par ces esp\u00e8ces est peu favorable ( $pK_a(\text{DMSO}) = 20,2$  pour  $\text{PhCOCHF}_2$ ).<sup>[151]</sup> Nous avons tout de m\u00eame voulu nous assurer que la r\u00e9action \u00e9tait moins efficace en l'absence de TMSP. De fa\u00e7on similaire, des rendements RMN <sup>19</sup>F plus faibles ont \u00e9t\u00e9 mesur\u00e9s.

Une tendance semblable avait \u00e9galement \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e pour la r\u00e9action d'aldolisation. Ces r\u00e9sultats sont coh\u00e9rents avec l'hypoth\u00e8se \u00e9mise pr\u00e9c\u00e9demment selon laquelle la g\u00e9n\u00e9ration de propyne en pr\u00e9sence de TMSP serait la force motrice de la r\u00e9action et que l'absence de ce dernier entra\u00eenerait donc une baisse de rendement.

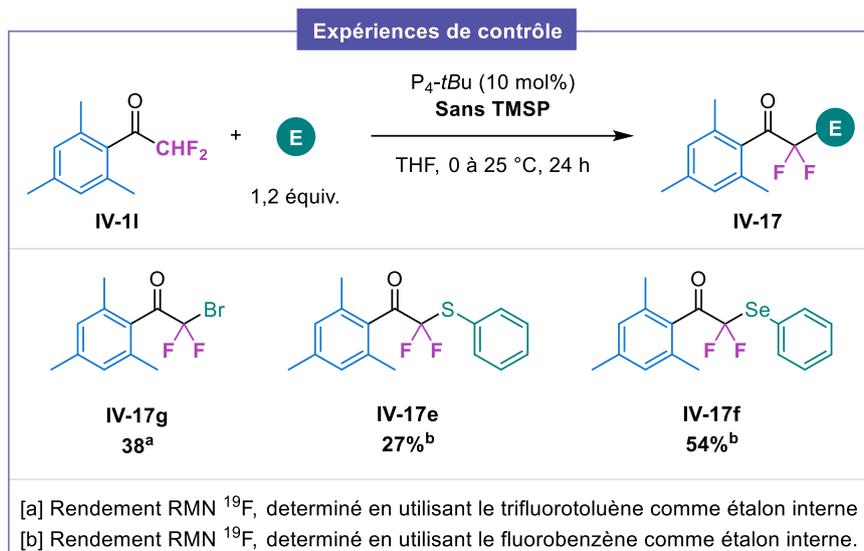


Schéma 160. Expériences de contrôle réalisées en absence de TMSP pour certains électrophiles.

D'autre part, certains électrophiles n'ont pas été tolérés (Schéma 161). En présence d'acétophénone ou d'autres sources d'halogènes électrophiles (NBS et I<sub>2</sub>), seules des traces des produits ciblés ont été détectées et l' $\alpha,\alpha$ -difluorocétone de départ a pu être récupérée. L'utilisation d'époxydes dont l'oxirane ou l'épichlorhydrine a aussi été étudiée mais un mélange très complexe et difficile à analyser a été obtenu.

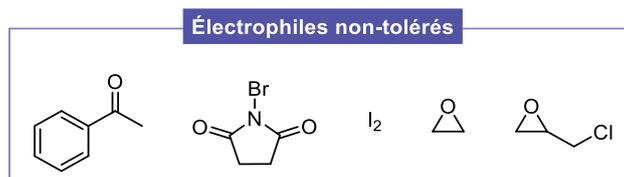
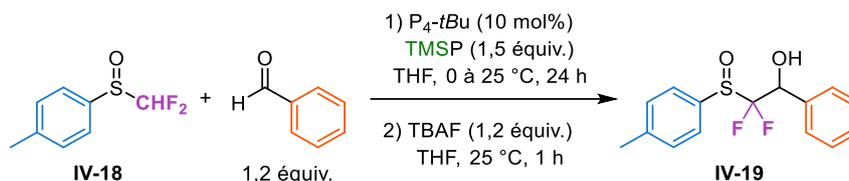


Schéma 161. Électrophiles non-tolérés dans le processus de déprotonation et fonctionnalisation d' $\alpha,\alpha$ -difluorocétones.

## VI. Extension de la méthode à un autre nucléophile $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé

Nous voulions également appliquer notre stratégie de déprotonation et de fonctionnalisation à un autre substrat pauvre en électrons porteur d'un groupement  $-\text{CHF}_2$ . Compte tenu de nos travaux sur les sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés, nous avons choisi d'employer le sulfoxyde **IV-18**. Celui-ci a été soumis aux conditions développées en présence de benzaldéhyde. De manière satisfaisante, le  $\beta$ -hydroxysulfoxyde **IV-19** a été isolé avec un rendement de 62% et un rapport diastéréoisomérique de 54:46 (Tableau 19, entrée 1). La substitution du THF par le DMF a donné des résultats similaires (Entrée 2). Lorsque la réaction a été conduite à  $-30\text{ °C}$  dans le DMF, une légère augmentation du rendement et du ratio diastéréoisomérique a été constatée (69% et 62:38 *r.d.*) (Entrée 3). Par manque de temps, ces travaux n'ont pas été davantage approfondis.

Tableau 19. Conditions testées pour la déprotonation et la fonctionnalisation d'un sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé à l'aide de 10 mol% de  $P_4$ -*t*Bu.



Entrée	Déviations des conditions standards	Rendement (%)	<i>r.d.</i>
1	Aucune	62	54:46
2	DMF au lieu de THF	64	55/45
3	<b>-30 °C dans le DMF</b>	<b>69</b>	<b>62:38</b>

De façon intéressante, la sélectivité obtenue *via* cette stratégie peut être comparée à celle obtenue au cours de nos travaux précédents. En effet, lorsque ce sulfoxyde a été déprotonné en présence de deux équivalents de *t*-BuOK, un ratio diastéréoisomérique similaire de 60:40 a été identifié. En revanche, à l'aide de deux équivalents de  $P_4$ -*t*Bu, une excellente sélectivité avait été obtenue à travers un processus de dédoublement cinétique impliquant la dégradation d'un des diastéréoisomères pour fournir un  $\beta$ -céto-sulfoxyde mono-fluoré comme vu dans le chapitre précédent. Deux hypothèses mécanistiques avaient été émises. La première consistait à effectuer une seconde déprotonation au pied de l'alcoolate formé après condensation du sulfoxyde sur le benzaldéhyde. La seconde impliquait une migration d'hydrure toujours à partir de l'alcoolate. Dans ces nouvelles conditions de déprotonation ne nécessitant qu'une quantité sub-stœchiométrique de  $P_4$ -*t*Bu, ces processus ne devraient pas se produire, puisque d'après le mécanisme proposé, la superbases ne devrait pas être régénérée et l'alcoolate serait piégé par un groupement triméthylsilyle provenant du TMSF.

## VII. Vers la synthèse d' $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétones énantiopures

En second lieu, nous nous sommes focalisés sur l'accès aux aldols  $\alpha,\alpha$ -difluorés hautement énantiométriques. Dans cette section, nous nous intéresserons tout d'abord aux méthodes décrites dans la littérature pour conduire à ce type de structures sous forme énantiopure puis notre voie d'approche sera détaillée.

### 1. État de l'art

En suivant des stratégies similaires à celles permettant d'obtenir les aldols  $\alpha,\alpha$ -difluorés racémiques, différentes voies d'approche ont été rapportées pour accéder à ces composés de façon énantiosélective. Certains exemples d'aldolisation en présence d'aldéhydes et de cétones seront détaillés dans cette section.

### a. Aldolisation de Mukaiyama

En 1997, une aldolisation de Mukaiyama énantiosélective a été élaborée par Iseki à partir d'un  $\alpha,\alpha$ -difluoroacétal silylé, d'aldéhydes et des dérivés d'oxazaborolidinones an tant qu'acides de Lewis chiraux. Cette méthode leur a permis de synthétiser efficacement divers  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxyesters avec une excellente pureté optique (Schéma 162).<sup>[265]</sup>

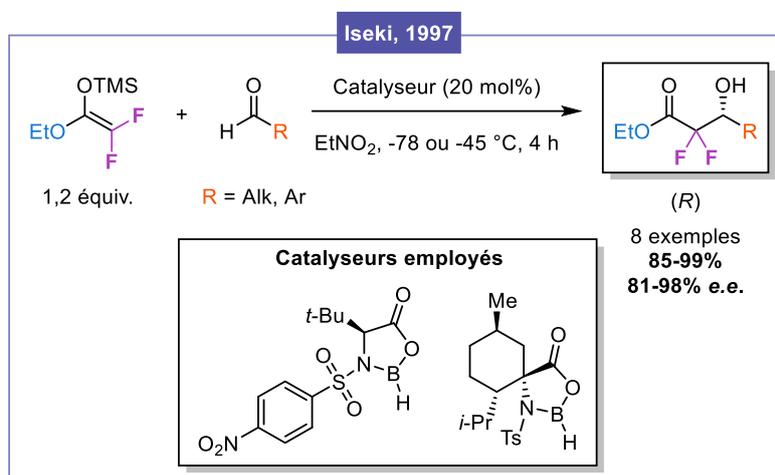


Schéma 162. Aldolisation de Mukaiyama énantiosélective décrite par Iseki à l'aide de catalyseurs borés chiraux.

Comme démontré précédemment, le groupe de Leclerc a décrit la formation *in situ* d' $\alpha,\alpha$ -difluoroénoxyasilane grâce à un réarrangement de Brook suivi d'une aldolisation catalysée par une source de fluorure. Les auteurs ont ensuite travaillé sur la version asymétrique de cette réaction en utilisant des sels d'ammonium quaternaires chiraux. Ils ont choisi d'employer un phénolate en tant qu'anion en raison du caractère fortement hygroscopique des fluorures d'ammonium les rendant difficile à manipuler et à conserver. Malheureusement, seul un faible excès énantiomérique de 24% a été obtenu (Schéma 163).<sup>[237]</sup>

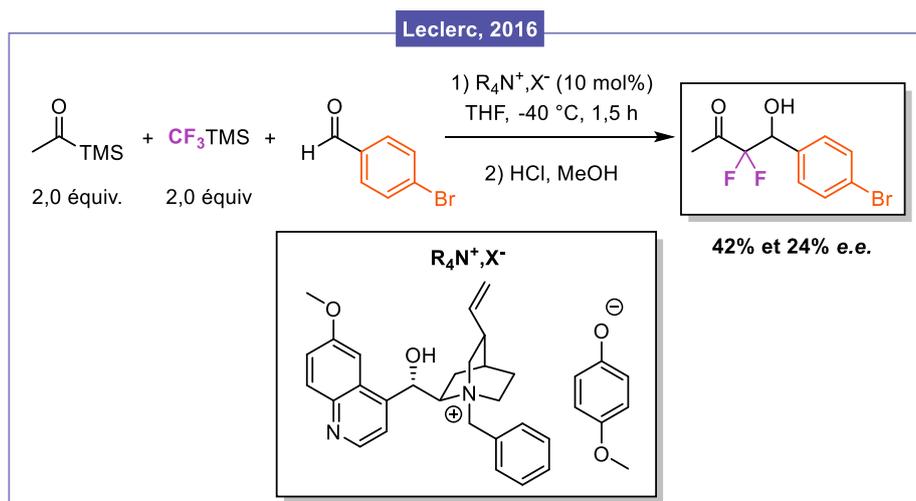


Schéma 163. Aldolisation de Mukaiyama décrite par Leclerc à l'aide d'un sel d'ammonium quaternaire chiral.

## b. Réaction de Reformatsky

Il est également possible d'effectuer une réaction de Reformatsky énantiosélective à l'aide de (1*R*,2*S*)-*N*-méthyléphédrine comme démontré par Braun en 1995. Plusieurs  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxyesters ont été obtenus avec des excès énantiomériques modérés à bons. Cependant, il est important de souligner que d'importantes quantités de réactifs et de métal sont nécessaires et l'énolate de zinc doit être préformé avant l'ajout du ligand chiral (Schéma 164).<sup>[266]</sup>

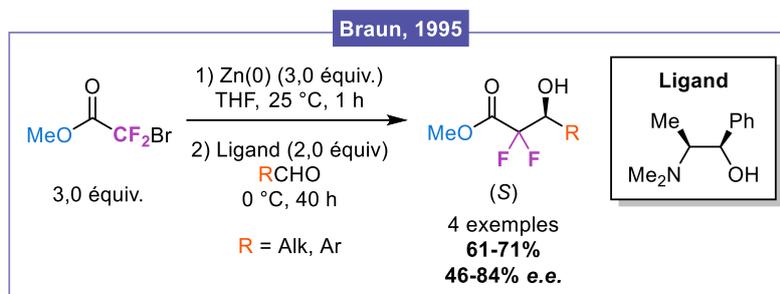


Schéma 164. Réaction de Réformatsky énantiosélective décrite par Braun à l'aide de (1*R*,2*S*)-*N*-méthyléphédrine.

Des conditions comparables ont été décrites par le groupe de Pedrosa, cette fois-ci en employant la (1*S*,2*R*)-*N*-méthyléphédrine pour conduire à l'énantiomère (*R*) de l' $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxyester.<sup>[267]</sup>

Grâce aux travaux de Knochel, les  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxyesters ont pu être obtenus avec une meilleure pureté optique à l'aide d'un autre aminoalcool chiral, à savoir le (-)-DAIB. L'énolate de zinc a également été pré-généré (Schéma 165).<sup>[268]</sup>

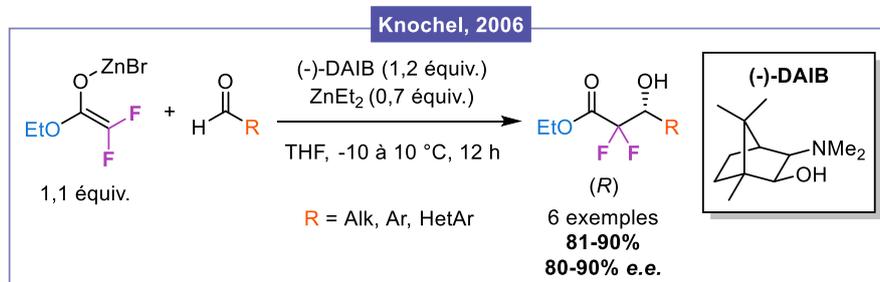


Schéma 165. Réaction de Réformatsky énantiosélective décrite par Knochel à l'aide du (-)-DAIB.

Auparavant, seuls les aldéhydes avaient été étudiés en tant qu'électrophiles mais, en 2012, Stuart et ses collaborateurs ont développé un processus similaire à partir de cétones, en présence de diéthylzinc, d'iododifluoroacétate d'éthyle et d'un aminoalcool chiral.<sup>[269]</sup>

## c. Utilisation d'un énolate masqué

La synthèse d'aldols  $\alpha,\alpha$ -difluorés énantopurs a aussi été réalisée à partir d'un précurseur d'énolate. Inspirés par les travaux de Colby en version racémique,<sup>[249]</sup> Wolf *et al.* ont rapporté une réaction d'aldolisation énantiosélective catalytique. L' $\alpha,\alpha$ -difluoroénolate a été généré *in situ* après déprotonation d'un  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -céto *gem*-diol et relargage de trifluoroacétate. Ensuite, cet énolate a été condensé sur une variété d'aldéhydes en présence d'une quantité catalytique de triflate de cuivre et d'un ligand chiral de type bisoxazoline. Les aldols  $\alpha,\alpha$ -difluorés ont été isolés avec d'excellents rendements et excès énantiomériques. Néanmoins seule l'utilisation de  $\beta$ -aryl *gem*-diols a été

exploitée. Cette méthode reste tout de même plus élégante que les précédentes puisqu'elle nécessite des conditions plus douces (Schéma 166).<sup>[270]</sup>

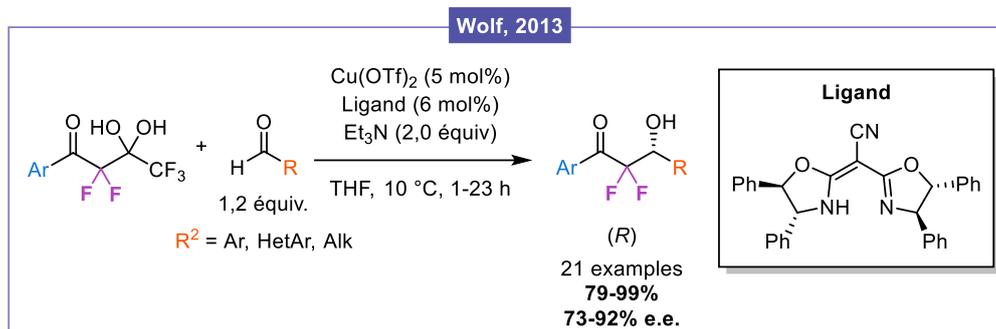


Schéma 166. Aldolisation énantiosélective catalytique décrite par Wolf via la génération *in situ* d'un  $\alpha,\alpha$ -difluoroénolate.

#### d. Hydrogénation asymétrique

Une des autres voies d'approche permettant d'accéder aux aldols  $\alpha,\alpha$ -difluorés hautement énantioenrichis repose sur l'hydrogénation asymétrique de dicétones ou de  $\beta$ -cétoesters  $\alpha,\alpha$ -difluorés. En 2000, Genêt a décrit la réduction asymétrique d'un  $\beta$ -cétoester  $\alpha,\alpha$ -difluoré en employant un complexe de ruthénium chiral généré *in situ* pour conduire quantitativement à l'hydroxyester correspondant avec 95% d'*e.e.* La réaction n'a pas été évaluée à partir d'autres  $\beta$ -cétoesters et la méthode nécessite la préformation du substrat de départ (Schéma 167).<sup>[271]</sup>

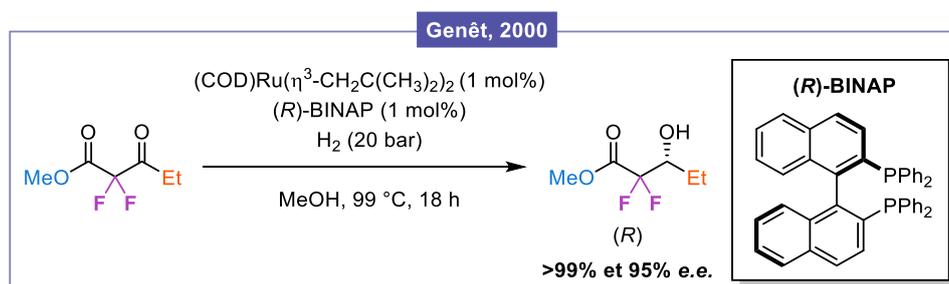


Schéma 167. Hydrogénation asymétrique d'un  $\beta$ -cétoester  $\alpha,\alpha$ -difluoré catalysée par un complexe de ruthénium chiral.

Il est également possible de remplacer le (R)-BINAP par un ligand de type diamine chirale et d'employer un mélange d'acide formique et de triéthylamine en tant que source d'hydrogène.<sup>[272]</sup>

De plus, l'utilisation d'un complexe de rhodium chiral a similairement permis à l'équipe d'Iseki d'obtenir les  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxyesters avec une excellente sélectivité.<sup>[273]</sup>

#### e. Dédoublage enzymatique

La dernière méthode présentée dans cette section repose sur l'exploitation d'enzymes. Kitazume et ses collaborateurs ont notamment rapporté un dédoublage enzymatique à l'aide d'hydrolases. Pour ce faire, il est d'abord nécessaire de synthétiser les  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxyamides racémiques souhaités avant de les acétyler. Les auteurs n'ont malheureusement pas précisé les conditions et les rendements de cette étape. Ensuite, en présence de lipase PS ou MY, divers  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxyamides hautement énantioenrichis ont été fournis avec des puretés optiques allant jusqu'à

99%. Néanmoins, cette stratégie n'est pas directe et nécessite plusieurs étapes de synthèse, ainsi que de long temps de réaction suivant les substrats (Schéma 168).<sup>[274]</sup>

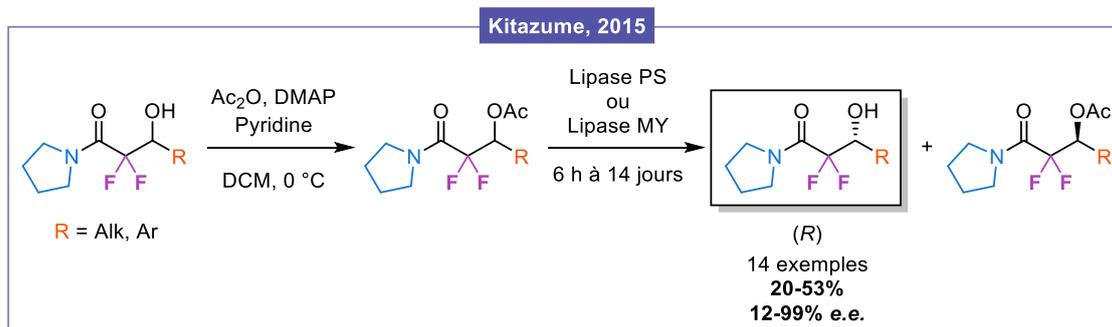


Schéma 168. Dédoublage enzymatique décrit par Kitazume pour accéder aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxyamides énantiomériques.

## f. Conclusion

Il est ainsi possible d'obtenir des aldols  $\alpha,\alpha$ -difluorés hautement énantiomériques par plusieurs approches. Bien que certaines stratégies présentent des désavantages tels que la préformation du substrat ou l'utilisation stœchiométrique de métaux, elles permettent d'obtenir d'excellents excès énantiomériques. Néanmoins, tout comme en version racémique, la synthèse de ces composés sous forme énantiopure n'a jamais été réalisée par déprotonation directe de cétones  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées.

## 2. Description du projet

Dans un second temps, nous avons donc souhaité développer la version stéréosélective de notre stratégie de déprotonation de cétones  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées afin d'accéder aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétones hautement énantiomériques. Ainsi, initialement, nous avons envisagé employer une organosuperbase chirale. Nous avons également pensé mettre au point la version diastéréosélective de cette aldolisation. Pour ce faire, d'une part, il serait possible de conduire la réaction en présence d'un aldéhyde chiral non-racémique. D'autre part, nous pourrions utiliser un auxiliaire chiral sur le réactif porteur du motif  $-\text{CHF}_2$ . Celui-ci pourrait ensuite être retiré, ce qui permettrait de généraliser la méthode (Schéma 169).



Nous nous sommes notamment intéressés à ses travaux portant sur la déprotonation d'aryl cétones et leur condensation sur des cétones  $\alpha$ -fluoroalkylées en présence d'un catalyseur BIMP. Les aldols correspondants ont été obtenus avec d'excellents rendements et des excès énantiomériques allant jusqu'à 98% (Schéma 171).<sup>[277]</sup>

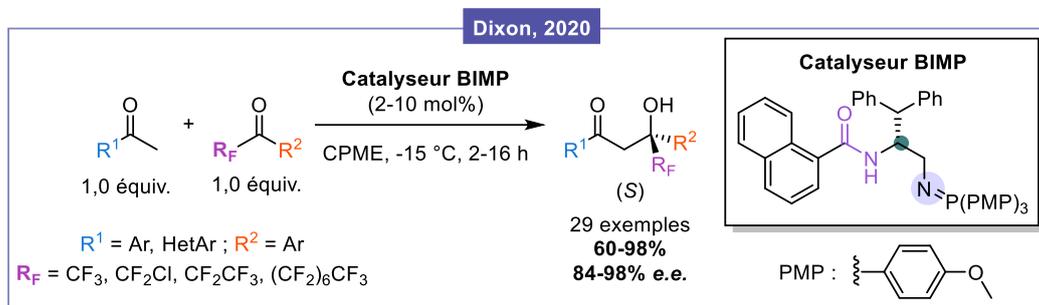


Schéma 171. Travaux de Dixon sur l'aldolisation énantiosélective d'aryl cétones sur des cétones  $\alpha$ -fluoroalkylées à l'aide d'un catalyseur BIMP.

### b. Essais préliminaires d'aldolisation énantiosélective d' $\alpha,\alpha$ -difluorocétones en présence des catalyseurs BIMP

Ces travaux ont été réalisés avec le doctorant Daniel Rozsar dans le cadre d'une collaboration avec le Prof. Darren J. Dixon (University of Oxford).

Ainsi la mésityl cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée **IV-11** a été mise en réaction avec un excès de benzaldéhyde et de TMSP ainsi qu'une quantité catalytique d'imino-phosphorane chiral dans le THF à température ambiante. Trois catalyseurs BIMP ont été évalués pour cette transformation mais après 48 h de réaction, seules des traces du produit désiré ont été observées et les substrats de départ ont été récupérés (Schéma 172).

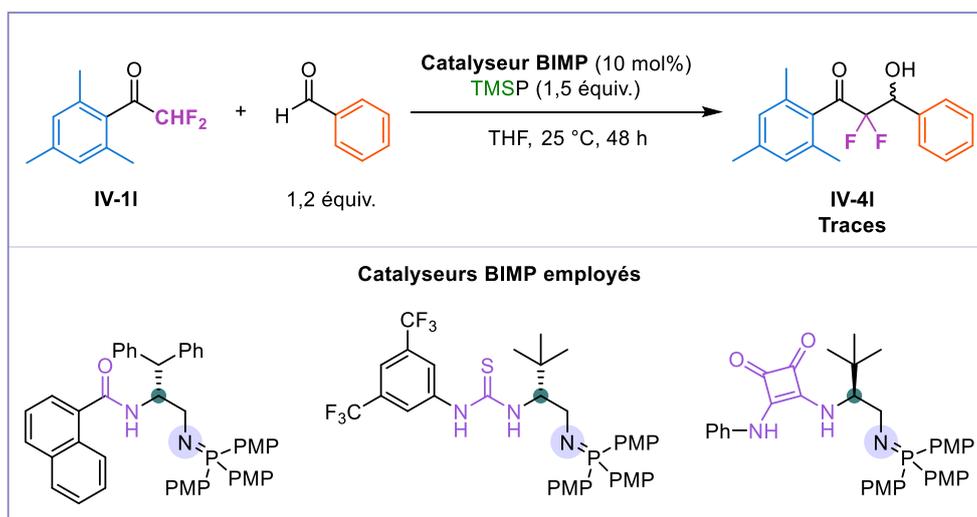


Schéma 172. Essais préliminaires d'aldolisation énantiosélective d' $\alpha,\alpha$ -difluorocétones en présence des catalyseurs BIMP.

Bien que la valeur de  $pK_a$  de la superbasse iminophosphorane soit plus faible ( $pK_a(\text{MeCN}) = 25,0$ )<sup>[275]</sup> que celle de la base phosphazène  $P_4$ -*t*Bu ( $pK_a(\text{MeCN}) = 42,7$ ),<sup>[155]</sup> nous avons supposé qu'elle puisse être capable de déprotoner l' $\alpha,\alpha$ -difluorocétone **IV-11**. En effet, d'après les travaux de Dixon, il a été

possible de déprotoner l'acétophénone qui est moins acide que la 2,2-difluoroacétophénone ( $pK_a(\text{DMSO}) = 24,7$  contre  $20,2$ , respectivement)<sup>[151]</sup> (Schéma 173).

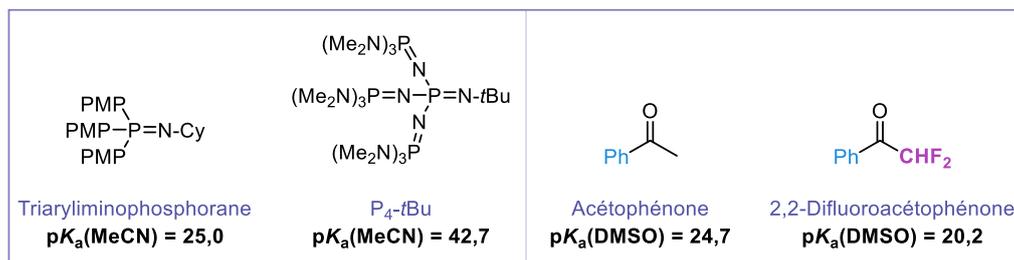


Schéma 173. Valeurs de  $pK_a$  des superbases et des substrats carbonylés.

Malheureusement, ces essais n'ont pas été davantage approfondis. Cependant, il aurait été intéressant de réaliser des expériences supplémentaires afin de comprendre la différence de réactivité entre les catalyseurs BIMP et la superbase  $P_4\text{-}t\text{Bu}$  envers la déprotonation d' $\alpha,\alpha$ -difluorocétone. Les conditions réactionnelles auraient pu être d'autant plus étudiées (avec ou sans TMSP, température, solvant, etc.). Il aurait aussi été nécessaire d'employer une cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée moins encombrée que le dérivé mésityle **IV-11**. Pour rappel, celui-ci possède une conformation « twistée » contrairement aux substrats carbonylés de conformation planaire utilisés par Dixon.<sup>[277]</sup>

#### 4. Version diastéréosélective

##### a. Utilisation d'aldéhydes énantiopurs et/ou diastéréopurs

En parallèle, nous nous sommes concentrés sur le développement de la version diastéréosélective de la réaction d'aldolisation tout d'abord en utilisant des aldéhydes énantiopurs et/ou diastéréopurs dans nos conditions standards avec la mésityl cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée **IV-11** (Schéma 174).

De manière satisfaisante, à l'aide du 2-(benzyloxy)propionaldéhyde présentant une chiralité centrale, un bon ratio diastéréosiomérique (70:30) a été obtenu et le diastéréoisomère majoritaire **IV-4ag** a été isolé avec un rendement de 30%. Malheureusement, ce diastéréoisomère a été obtenu sous forme d'un mélange racémique probablement en raison d'une racémisation de l'aldéhyde parent pendant la réaction (*via* une déprotonation en position  $\alpha$  suivi d'une reprotonation soit par l'aldéhyde, soit par l' $\alpha,\alpha$ -difluorocétone de départ). Inversement, un aldéhyde portant un motif acétonide a conduit à l'aldol **IV-4ah** avec un rendement de 83%, un rapport de 93:7 et une pureté optique supérieure à 99%. Nous avons ensuite employé un (hétéro)biaryle atropoisomère décrit par Wencel-Delord et Ackermann<sup>[278]</sup> et le produit ciblé **IV-4ai** a été obtenu avec un rendement élevé, un ratio diastéréoisomérique de 85:15 et une pureté optique de 97,5%. Le biaryle atropoisomère rapporté par Shi *et al.*<sup>[279]</sup> a donné les aldols correspondants **IV-4aj-aj'** avec un faible rapport diastéréoisomérique de 55:45. Cependant, les diastéréoisomères ont été séparés par chromatographie sur colonne et obtenus avec 99% d'excès énantiomérique.

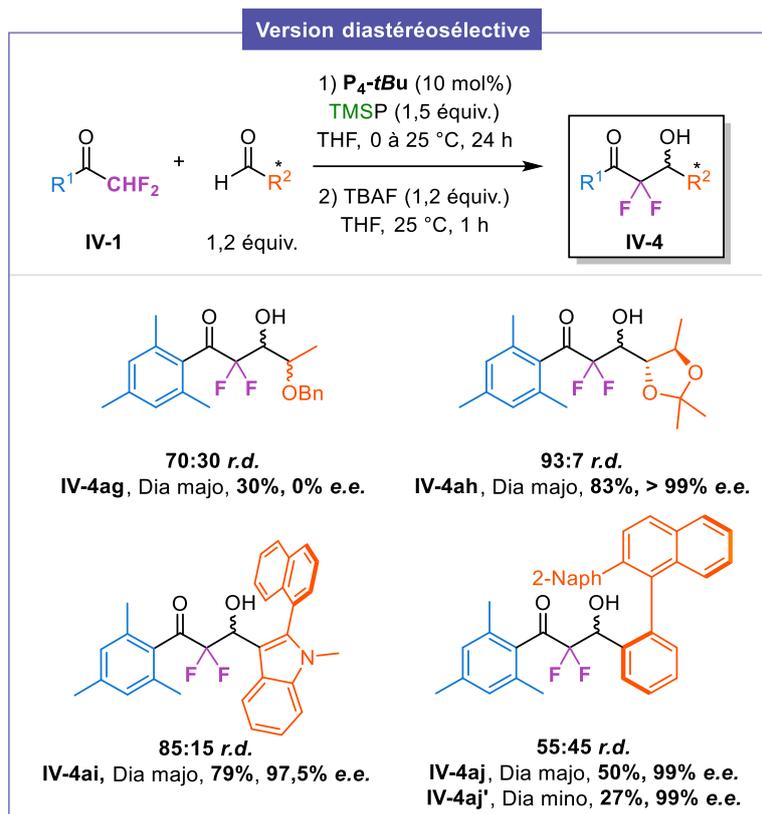


Schéma 174. Version diastéréosélective de l'aldolisation en présence d'aldéhydes énantio- et/ou diastéréopurs.

#### b. Utilisation d'un auxiliaire chiral porteur d'un groupement $-CHF_2$

Lorsque l'aldolisation a été conduite en présence d'aldéhydes chiraux non-racémiques, des rapports diastéroisomériques assez variables ont été obtenus (entre 55:45 et 93:7). De plus, cette stratégie n'est pas générale. Ainsi, nous avons alors souhaité introduire un auxiliaire chiral sur le réactif porteur de  $-CHF_2$ . Une fois son utilisation terminée, celui-ci pourra être retiré. Initialement, notre choix s'est porté sur l'oxazolidinone d'Evans, celle-ci étant efficace pour les réactions d'aldolisations (Schéma 175).<sup>[280–282]</sup>

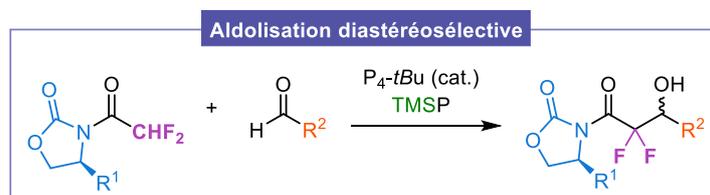


Schéma 175. Stratégie envisagée pour le développement de l'aldolisation à l'aide d'un auxiliaire chiral porteur d'un motif  $-CHF_2$ .

À notre connaissance, la synthèse de *N*-(difluoroacétyl)oxazolidinones **IV-20a-b** n'étant pas décrite, quelques essais préliminaires ont été réalisés. Premièrement, l'oxazolidinone a été déprotonée à l'aide de *n*-butyllithium et un excès de difluoroacétate d'éthyle a été ajouté dans le milieu. Malheureusement, seuls les substrats de départ ont été observés (Schéma 176, A).

Nous avons alors remplacé la source électrophile par l'anhydride difluoroacétique. Un rendement modéré de 59% a été obtenu pour le dérivé benzylique **IV-20a** tandis que le dérivé phényle **IV-20b**

a été isolé avec un faible rendement de 26%. Ces conditions n'ont pas été optimisées puisque nous souhaitions d'abord vérifier la compatibilité de ces substrats dans le processus d'aldolisation (Schéma 176, B).

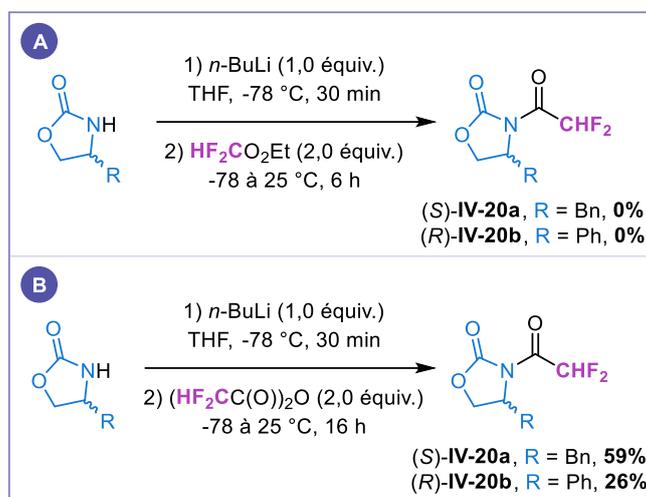


Schéma 176. Synthèse des *N*-(difluoroacétyl)oxazolidinones **IV-20a-b**

Après avoir obtenu les *N*-(difluoroacétyl)oxazolidinones **IV-20a-b**, quelques essais préliminaires ont été réalisés. Tout d'abord, les conditions d'aldolisation précédemment développées ont été appliquées au substrat **IV-20a** en présence de benzaldéhyde mais l'aldol  $\alpha,\alpha$ -difluoré **IV-21a** n'a pas été identifié. De plus, une dégradation complète du composé **IV-20a** a été constatée et seules des traces de signaux ont pu être détectées en RMN  $^{19}\text{F}$  (Tableau 20, entrée 1). L'utilisation d'un autre solvant, à savoir le DMF, n'a permis aucune amélioration (Entrée 2).

Afin de limiter la dégradation de l' $\alpha,\alpha$ -acétyloxazolidinone **IV-20a**, la réaction a été conduite à -78 °C dans le THF (Entrée 3). Dans ce cas, une conversion incomplète du produit de départ a été observée et de nombreux sous-produits ont été formés. Deux d'entre eux ont été identifiés et correspondent à l'oxazolidinone libre et à une ynone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée (Schéma 177). Ces espèces pourraient résulter de l'addition de l'alcynure, provenant du TMSP, sur le dérivé carbonyle **IV-20a**. Après élimination de l'oxazolidinone, cet intermédiaire permettrait de générer l'ynone correspondante.

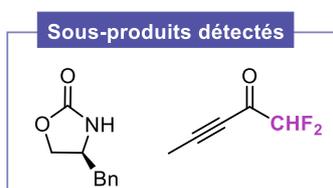
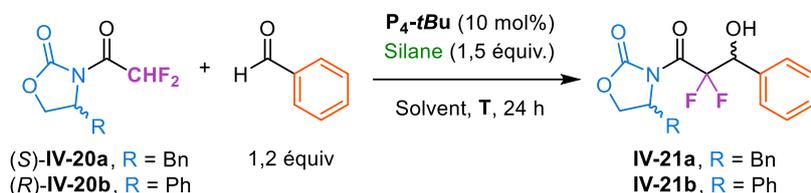


Schéma 177. Sous-produits détectés pour l'aldolisation effectuée à -78 °C dans le THF.

Pour information, l'addition de l'alcynure, provenant du TMSP, sur une cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée a déjà été observé plus haut lorsqu'une adamantyl cétone a été employée. Pour remédier à ce problème, nous avons conduit la réaction en présence d'un silane pouvant générer une base relais moins nucléophile tel que le  $\text{N}(\text{TMS})_3$ . Cependant, dans ce contexte, l'utilisation de  $\text{N}(\text{TMS})_3$  a également entraîné la dégradation complète du composé **IV-20a**.

En second-lieu, le groupement benzyle porté par l'oxazolidinone a été remplacé par un phényle et plusieurs essais ont été réalisés (Entrées 5, 6 et 7). Ce changement n'a tout de même pas permis d'obtenir l'aldol désiré **IV-21b**.

Tableau 20. Essais préliminaires d'aldolisation diastéréosélective à l'aide d'un auxiliaire chiral.



Entrée	R	Silane	Solvant	T (°C)	Rendement (%)
1		TMSP	THF	0 à 25	0
2	Bn	TMSP	DMF	0 à 25	0
3		TMSP	THF	-78	0
4		N(TMS) <sub>3</sub>	THF	-78	0
5		TMSP	THF	0 à 25	0
6	Ph	N(TMS) <sub>3</sub>	THF	0 à 25	0
7		TMSP	THF	-78	0

Par la suite, l'utilisation d'une imine en tant qu'électrophile a été évaluée mais cet essai n'a pas été concluant puisqu'un mélange complexe a été obtenu. L'analyse RMN a montré la présence des substrats de départ ainsi que de l'oxazolidinone libre (Schéma 178).

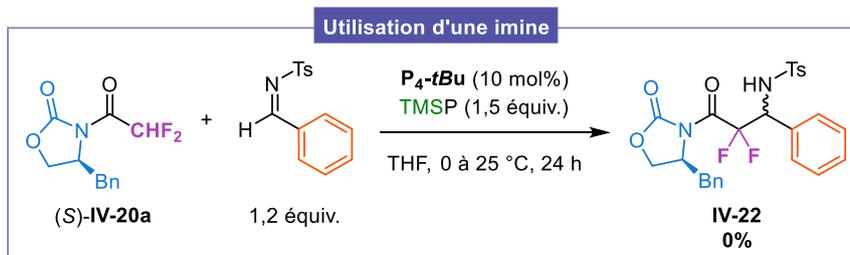


Schéma 178. Tentative réalisée en présence d'une imine comme électrophile.

Nous avons également tenté d'effectuer la réaction sans additif silylé à l'aide d'un équivalent de la superbase  $P_4-tBu$ . Dans ces conditions, des traces de l'aldol  $\alpha,\alpha$ -difluoré désiré **IV-21a** ont été détectées accompagnées de la formation de nombreux produits secondaires inconnus (Schéma 179).

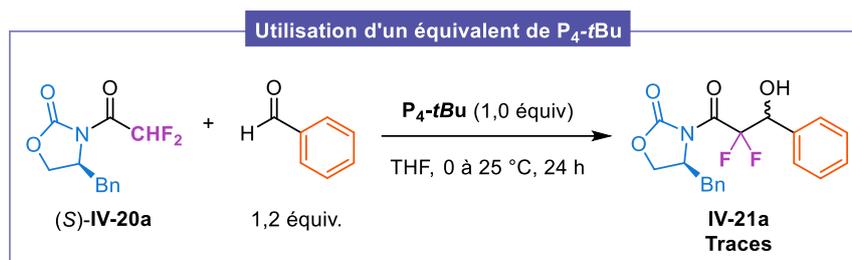


Schéma 179. Tentative d'aldolisation effectuée sans silane et en présence d'un équivalent de P<sub>4</sub>-tBu.

Par conséquent, au vu de ces essais peu encourageants, il semblerait que les  $\alpha,\alpha$ -difluoroacétyloxazolidinones ne soient pas des substrats de choix pour ce processus d'aldolisation. Après déprotonation, il est possible que l'énolate correspondant ne soit pas stable et se décompose en fluorocarbène ou difluorocétène par exemple. De plus, l'oxazolidinone libre a été observée à plusieurs reprises et semble agir en tant que groupement partant. Par manque de temps, ce projet n'a pas été approfondi mais il serait intéressant d'évaluer d'autres auxiliaires chiraux comme le menthol par exemple.

## VIII. Conclusion

Au cours de ce dernier chapitre, notre intérêt s'est porté sur l'accès aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétones sous formes racémiques et énantiopures. Ces motifs sont présents dans plusieurs molécules bioactives et sont donc d'une grande importance en chimie médicinale. La génération d'un  $\alpha,\alpha$ -difluoroénolate est une méthode de choix pour construire ce type de structures. Dans la littérature, plusieurs stratégies ont déjà été développées pour la préparation d' $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétones impliquant divers précurseurs conduisant à l'énolate. Néanmoins, aucune de ces méthodes ne décrit la déprotonation directe d' $\alpha,\alpha$ -difluorocétones, probablement en raison de l'instabilité du carbanion généré pouvant se décomposer en fluorocarbène.

Par conséquent, nous avons mis au point une réaction d'aldolisation *via* la déprotonation directe de cétones  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées à l'aide d'une organosuperbase catalytique et d'un additif silylé jouant le rôle de base relais. Cette condensation s'est avérée très efficace et a conduit à une large gamme d' $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétones en présence d'aldéhydes aromatiques, hétéroaromatiques ainsi qu'aliphatiques avec des rendements allant jusqu'à 95% (Schéma 180). Le potentiel synthétique des aldols  $\alpha,\alpha$ -difluorés obtenus a ensuite été démontré en les soumettant à différentes transformations dont une oxydation de Baeyer-Villiger ou une réduction diastéréosélective.

Afin d'approfondir ces travaux, cette stratégie a été appliquée à d'autres électrophiles tels que des imines, des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées ou encore des dérivés de chalcogènes, permettant ainsi de généraliser notre méthode. De plus, l'utilisation d'un autre substrat porteur d'un groupement  $-\text{CHF}_2$ , à savoir un  $\alpha,\alpha$ -difluorométhyl sulfoxyde, a également été très bien tolérée dans ce processus de déprotonation (Schéma 180).

Ces travaux ont été publiés dans le journal *Angewandte Chemie International Edition*.<sup>[283]</sup>

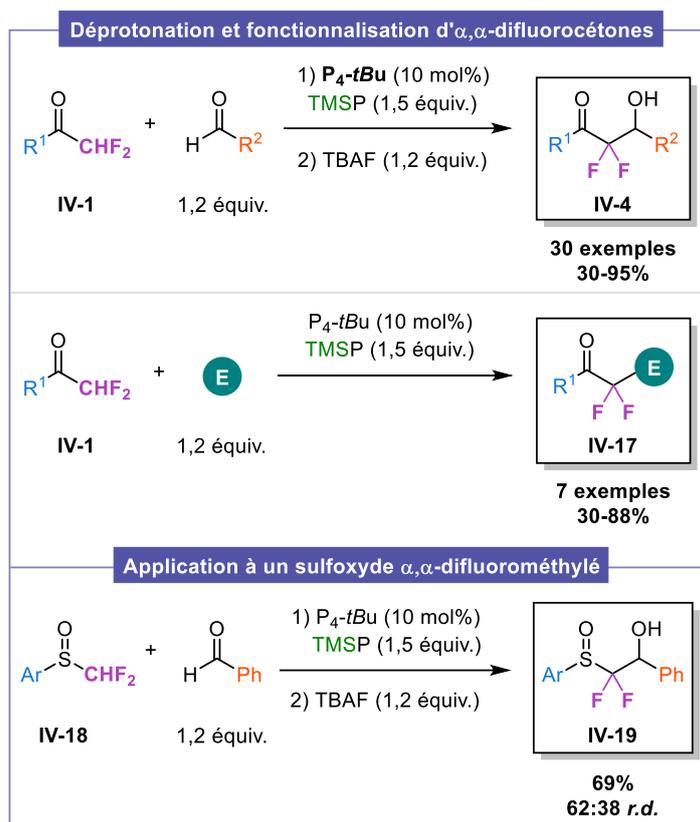


Schéma 180. Stratégie de déprotonation et de fonctionnalisation de substrats porteurs d'un groupement  $-\text{CHF}_2$  à l'aide d'une organosuperbase catalytique et d'un silane.

En second lieu, nous nous avons tenté de développer la version stéréosélective de la réaction d'aldolisation afin d'accéder aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétone hautement énanti enrichies. Ainsi, en collaboration avec le Prof. Darren Dixon (University of Oxford), nous avons conduit l'aldolisation en présence d'une superbase chirale de type iminophosphorane en quantité catalytique mais les essais réalisés ont été infructueux et seules des traces de l'aldol  $\alpha,\alpha$ -difluoré désiré ont été observées (Schéma 181).

Nous avons également réalisé la version diastéréosélective de cette réaction en utilisant des aldéhydes énantio- ou diastéréopurs présentant une chiralité centrale ou axiale avec des ratios diastéréoisomériques allant jusqu'à 93:7. D'autre part, nous avons décidé d'introduire un inducteur de chiralité sur l' $\alpha,\alpha$ -difluorocétone de départ. Notre premier choix s'est porté sur l'oxazolidinone d'Evans. Les tentatives effectuées en présence d'une quantité sous-stœchiométrique de  $P_4-tBu$  n'ont pas non plus été concluantes. En employant un équivalent de la superbasse, l'aldol  $\alpha,\alpha$ -difluoré attendu a seulement été détecté en infime quantité (Schéma 181).

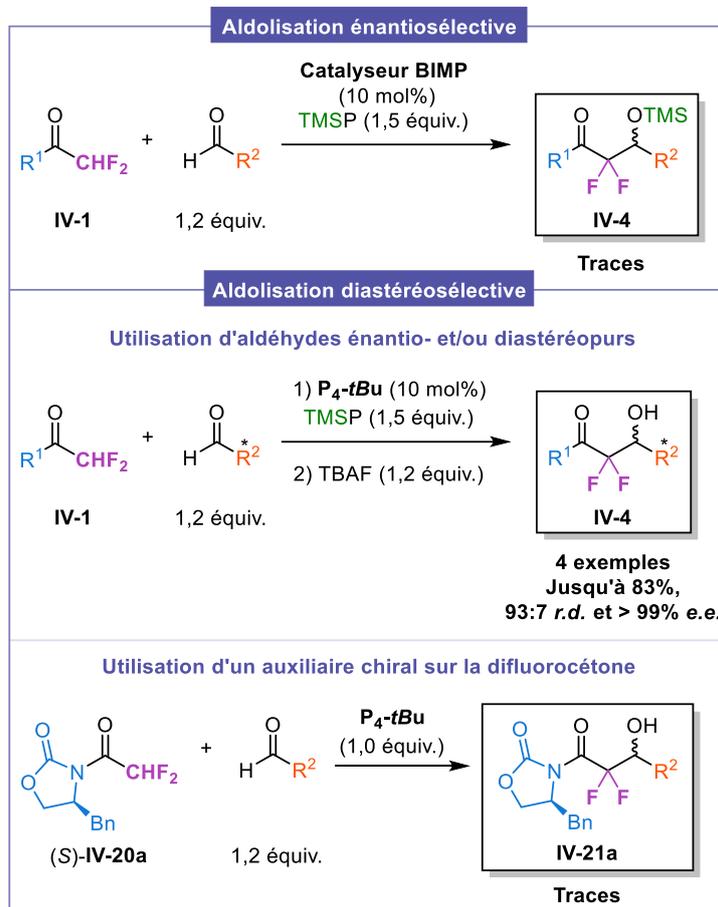


Schéma 181. Tentatives réalisées afin de développer la version stéréosélective de la réaction d'aldolisation





## Conclusion générale et perspectives



Les molécules fluorées présentent souvent des activités biologiques uniques par rapport à leurs analogues non-fluorés puisque l'introduction d'un ou de plusieurs atomes de fluor peut impacter la lipophilie, la stabilité métabolique ou encore le  $pK_a$ .<sup>[47]</sup> Actuellement, environ 16% des composés agrochimiques et 18% des produits pharmaceutiques contiennent au moins un atome de fluor.<sup>[41,284]</sup> Au cours de cette thèse, nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux groupements  $-CHF_2$  et  $-CF_2-$  pour leurs propriétés spécifiques. Le motif difluorométhyle est notamment considéré comme un donneur de liaisons hydrogène et un bioisostère lipophile des groupements hydroxyle et thiol.<sup>[76,162]</sup> L'entité difluorométhylène est, quant à elle, connue pour un être un bioisostère de carbonyle ou de pont oxo.<sup>[285]</sup>

Pourtant, les méthodes d'introduction stéréosélective des groupements  $-CHF_2$  et  $-CF_2-$  sont encore limitées.<sup>[93-95]</sup> En conséquence, notre intérêt s'est porté sur l'élaboration de nouvelles stratégies de synthèse asymétrique pour l'obtention de ces dérivés grâce à la déprotonation directe du motif difluorométhyle. Néanmoins, la génération de carbanions  $\alpha$ -fluorés est un défi ambitieux puisque ces derniers sont très instables en raison d'un effet de répulsion électronique.<sup>[184-186]</sup>

Lors d'un premier projet, nous nous sommes intéressés à la synthèse de sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs ainsi qu'à l'étude de certaines de leurs propriétés physico-chimiques. Précédemment, notre équipe a rapporté une nouvelle stratégie pour obtenir ce type de composé optiquement actif, les méthodes déjà décrites n'étant pas efficaces et reproductibles (Schéma 182).<sup>[137,138]</sup> L'objectif consistait à utiliser ce sulfoxyde en tant qu'auxiliaire chiral pour obtenir une variété de produits  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs. Au regard de ces travaux et puisqu'aucune de ces données n'existaient dans la littérature, nous avons souhaité évaluer la stabilité configurationnelle et l'acidité d'aryl sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés.

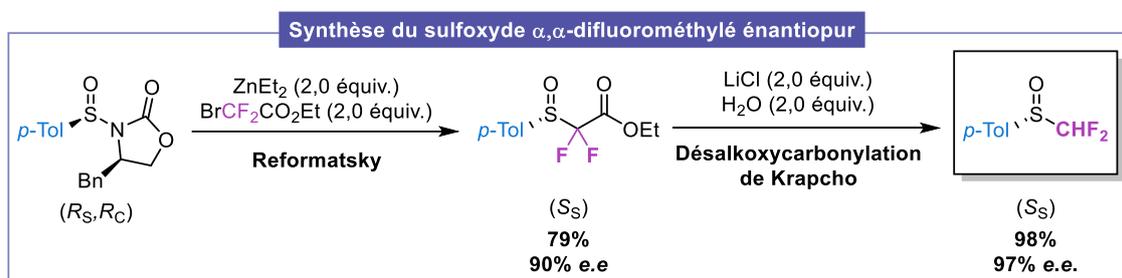


Schéma 182. Stratégie développée précédemment par notre équipe pour la synthèse de sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs.

Premièrement, les barrières énergétiques d'interconversion de plusieurs aryl sulfoxydes di- et trifluorométhylés ont été déterminées par voie thermique grâce à la chromatographie sur phase chirale (Schéma 183). Les résultats obtenus ont permis d'indiquer que ces espèces étaient optiquement stables jusqu'à des températures d'environ 200 °C avec des barrières d'interconversion comprises entre 38,2 et 41,0 kcal/mol et des temps de demi-vie allant de 98 minutes à 24,1 heures en fonction des substituants liés à l'atome de soufre. Ces mesures ont notamment permis de mettre en évidence la différence de vitesse d'énantiomérisation entre les sulfoxydes di- et trifluorométhylés. En effet, les dérivés  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés se sont révélés moins configurationnellement stables et possèdent des temps de demi-vie plus courts. Ce phénomène serait lié à la taille relative des groupements  $-CHF_2$  et  $-CF_3$ . L'énantiomérisation thermique du sulfoxyde se produisant à travers un état de transition planaire, l'effet inductif attracteur très marqué du fluor devrait permettre de stabiliser ce dernier. Cependant, concernant les dérivés trifluorométhylés, il y aurait une compétition

entre un effet stérique, en raison de la taille plus importante du substituant  $-\text{CF}_3$ , et l'effet inductif du fluor.

D'un autre côté, l'acidité de plusieurs aryl sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés a été étudiée en s'inspirant d'une méthode indirecte développée par Bordwell (Schéma 183).<sup>[149]</sup> Elle repose sur des titrages spectrophotométriques dans le DMSO en employant un indicateur coloré. Le but est de corrélérer l'acidité de deux acides en titrant une solution d'indicateur contenant une concentration connue de son anion coloré avec une deuxième solution d'un acide (dans ce cas, le sulfoxyde), dont l'anion est incolore. En mesurant les variations d'absorbance de l'anion coloré de l'indicateur, les concentrations des espèces en solution peuvent être calculées et ainsi nous permettre de déterminer les  $\text{p}K_a$  des sulfoxydes tout en connaissant le  $\text{p}K_a$  de l'indicateur. Les valeurs de  $\text{p}K_a$  sont comprises entre 20,3 et 22,5. Ces valeurs diffèrent de dix unités de  $\text{p}K_a$  par rapport aux analogues non-fluorés. Ainsi, il serait possible que le carbanion  $\alpha$ -fluoré formé soit davantage stabilisé que l'équivalent non-fluoré grâce à l'effet inductif attracteur du fluor et l'hyperconjugaison négative entre l'orbitale anti-liante de la liaison C-F et le doublet non-liant du soufre.

Ces travaux ont été effectués en collaboration avec Dr Nicolas Vanthuyne (Aix-Marseille Université), les Drs Emmanuel Magnier et Patrick Diter (Université de Versailles) et le Dr Mourad Elhabiri (Université de Strasbourg). Ils ont été publiés dans le *European Journal of Organic Chemistry*.<sup>[160]</sup>

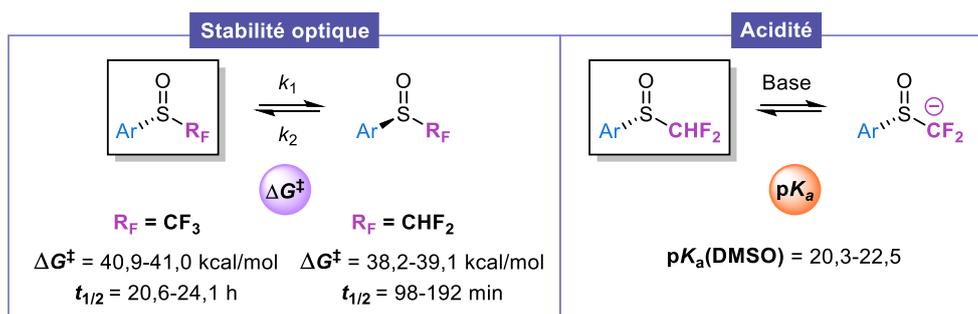


Schéma 183. Étude de la stabilité optique à 214 °C de sulfoxydes  $\alpha$ -fluoroalkylés et de l'acidité des dérivés  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés.

Ce premier projet pourrait être poursuivi en synthétisant des sulfoxydes portant divers groupements fluorés ( $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{SCF}_3$ , etc.) afin d'évaluer leur énantiomérisation thermique et de pouvoir comparer les données avec les résultats obtenus pour les sulfoxydes tri- et difluorométhylés. La méthode de mesure du  $\text{p}K_a$  pourrait également être appliquée à ces sulfoxydes fluorés ainsi qu'à d'autres composés  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés. Elle a déjà d'ailleurs permis de déterminer le  $\text{p}K_a$  d'un sulfoxyde  $\alpha$ -trifluorométhoxylé, synthétisé par le Dr Jérémie Saiter, ancien doctorant de notre équipe. Une valeur de  $\text{p}K_a$  de 20,3 a été obtenue. Comme dans notre cas, l'introduction d'un groupement  $-\text{OCF}_3$  a entraîné l'augmentation de l'acidité des protons voisins par rapport au méthyl phényl sulfoxyde ( $\text{p}K_a(\text{DMSO}) = 33,0$ )<sup>[150]</sup> (Schéma 184). Ces études supplémentaires permettraient de mieux appréhender l'impact du fluor sur la stabilité optique et l'acidité des composés.

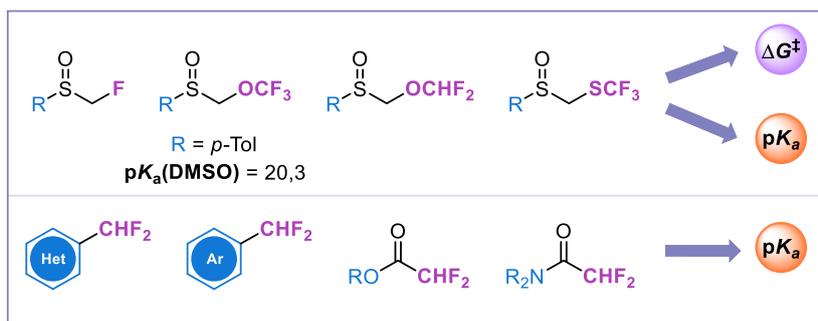


Schéma 184. Étude de la stabilité optique d'autres sulfoxydes fluorés et détermination du  $pK_a$  de divers composés fluorés.

Nos travaux se sont ensuite focalisés sur la synthèse d'alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs par le biais de deux stratégies. Comme mentionné précédemment, la synthèse asymétrique de molécules portant un groupement  $-\text{CHF}_2$  est encore sous-développée, en particulier dans le cas des alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiopurs. Plusieurs groupes ont déjà développé des méthodes permettant d'accéder à ces motifs. Cependant, celles-ci ne sont pas générales et les stéréosélectivités dépendent principalement des substrats employés.

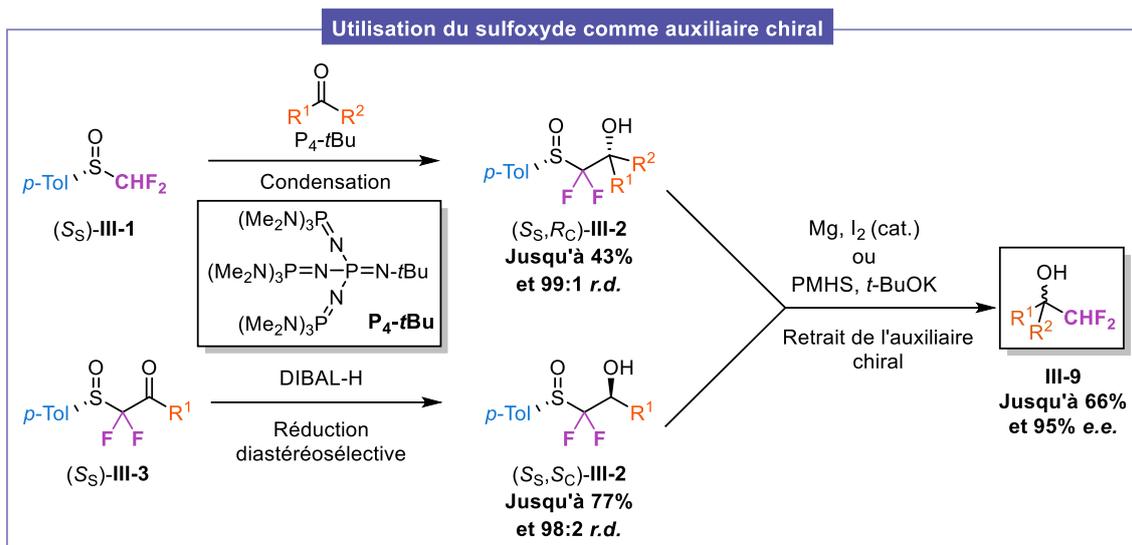
La première stratégie consistait à employer un sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé énantiopur comme équivalent chiral d'un anion  $\text{HF}_2\text{C}^-$  en présence de carbonyles pour accéder aux produits désirés. Le motif sulfinyle a été choisi en raison de son caractère électroattracteur,<sup>[187]</sup> qui pourrait permettre de limiter la décomposition du carbanion  $\alpha$ -fluoré après déprotonation.<sup>[9,10]</sup>

Dans ce contexte, notre équipe a déjà décrit une méthode de déprotonation du sulfoxyde suivie du piégeage par une variété de dérivés carbonylés pour conduire aux  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfoxydes. En utilisant la superbasse de type phosphazène  $\text{P}_4\text{-tBu}$ , des ratios diastéréoisomériques allant jusqu'à 99:1 en faveur de l'isomère *syn* ont été obtenus. Néanmoins, la sélectivité semblait très dépendante du substrat carbonylé employé (Schéma 185).

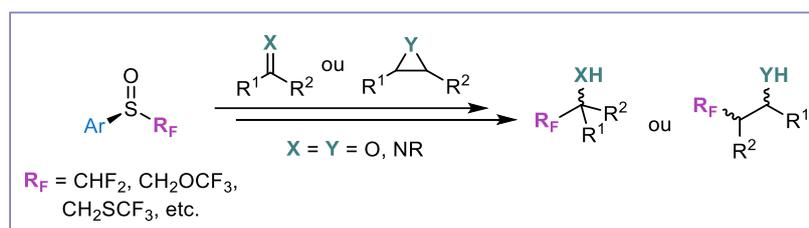
Par conséquent, pour accéder plus efficacement aux  $\beta$ -hydroxysulfoxydes diastéréoenrichis, nous avons développé une stratégie alternative impliquant la réduction diastéréosélective des  $\beta$ -céto-sulfoxydes correspondants. Dans ce cas, la formation de l'isomère *anti* a été observée. Bien que cette approche soit moins directe, elle donne accès au diastéréoisomère opposé et permet de pallier à l'utilisation de la base onéreuse  $\text{P}_4\text{-tBu}$  (Schéma 185).

Finalement, après clivage de la liaison carbone-soufre, il a été possible d'isoler les alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés hautement énantiopurs avec une rétention parfaite de l'enrichissement stéréoisomérique du carbone stéréogène formé (Schéma 185).

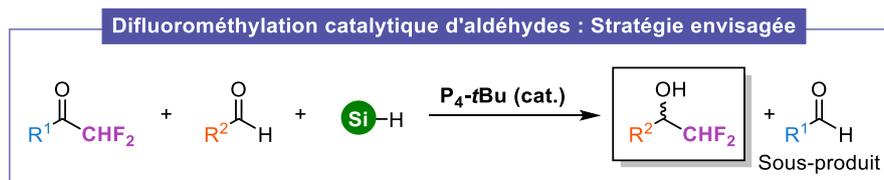
Ces travaux ont été publiés dans le journal *Tetrahedron*.<sup>[138]</sup>



Par la suite, il serait pertinent d'élargir la stratégie de déprotonation et de condensation à la synthèse d'autres composés  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiorenrichis en employant différents électrophiles comme des imines ou des époxydes par exemple. D'autre part, il serait tout aussi intéressant d'appliquer cette méthode à des sulfoxydes porteurs d'autres substituants fluorés (Schéma 186).



Dans un second temps, inspirés par nos travaux précédents, nous avons souhaité accéder aux alcools racémiques par une difluorométhylation d'aldéhydes en présence d'une quantité catalytique de la superbase  $P_4$ -*t*Bu, d'une  $\alpha,\alpha$ -difluorocétone en tant que source de  $-\text{CHF}_2$  et d'un hydrosilane comme agent réducteur (Schéma 187). En dépit de son coût, nous voulions particulièrement employer la superbase de Schwesinger puisqu'elle a déjà été impliquée dans la génération de carbanions  $\alpha$ -fluorés stabilisés et plus réactifs grâce à son contre-ion non-coordinant  $[\text{P}_4\text{-tBu}/\text{H}]^+$ .<sup>[190,191,193,286]</sup> Une version stéréosélective pourrait être développée à l'aide d'un inducteur de chiralité sur l' $\alpha,\alpha$ -difluorocétone ou d'une superbase chirale non racémique.



Pour élaborer cette méthode, nous nous sommes basés sur un mécanisme que nous avons envisagé, reposant sur une première étape d'aldolisation à partir d'une  $\alpha,\alpha$ -difluorocétone et d'un aldéhyde suivie d'une séquence de réduction/fragmentation en présence de l'hydrosilane pour obtenir l'alcool désiré. Ces deux étapes majeures ont été étudiées séparément à l'aide d'un équivalent de superbase.

De façon satisfaisante, après quelques essais, des conditions d'aldolisation ont été définies permettant d'isoler le substrat modèle avec un excellent rendement. Néanmoins, ces conditions se sont révélées moins efficaces lorsque d'autres composés carbonylés ont été employés (Schéma 188).

Avec ces résultats encourageants, l'étape de réduction/fragmentation a été investiguée. L'aldol  $\alpha,\alpha$ -difluoré **III-12a** a pu être efficacement réduit à l'aide de PMHS en tant qu'hydrosilane et agréablement, une excellente diastéréosélectivité a été observée en faveur de l'isomère *anti*. Malheureusement, l'alcool benzylique attendu **III-9a** après la fragmentation envisagée, n'a jamais été observé, malgré nos nombreux essais. De plus, l'alcool  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé mésitylé **III-9c** a été identifié à plusieurs reprises avec un rendement maximal de 28%. À ce jour, le mécanisme de sa formation n'a pas pu être élucidé. Par conséquent, il ne nous a pas paru judicieux de poursuivre ce projet (Schéma 188).

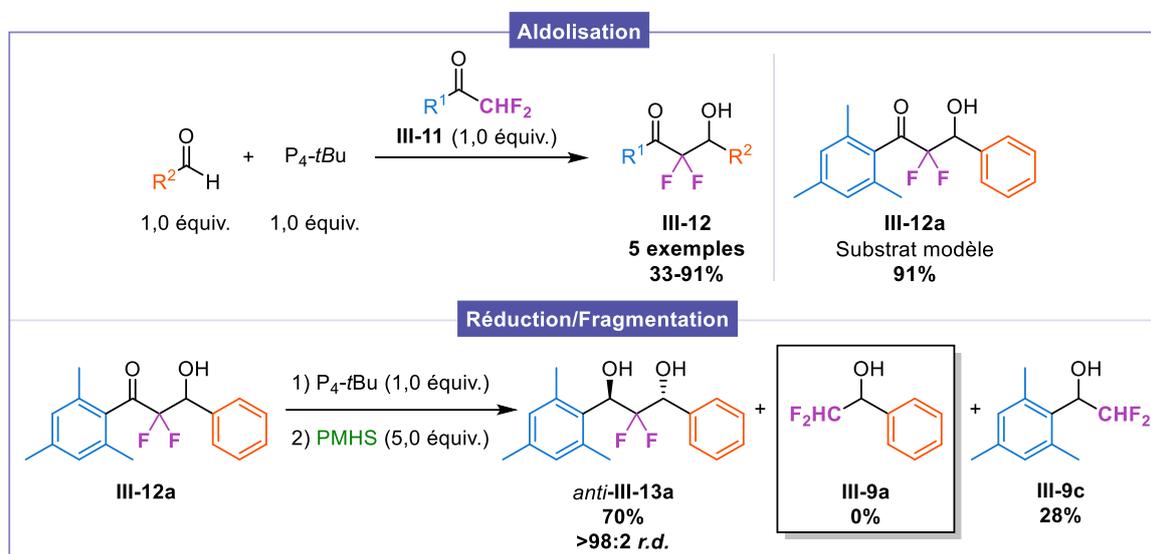


Schéma 188. Résultats obtenus pour l'étape d'aldolisation et la séquence de réduction/fragmentation.

Néanmoins, souhaitant tirer avantage de ces travaux, nous avons décidé d'élaborer une réaction d'aldolisation ne nécessitant qu'une quantité catalytique de la base  $P_4$ -*t*Bu comme nous l'avons vu au cours du dernier chapitre. D'autre part, il aurait été intéressant d'étudier davantage l'étape de réduction d'aldols  $\alpha,\alpha$ -difluorés en présence de PMHS étant donné qu'un ratio diastéréoisomérique très élevé a été obtenu. En effet, la réaction aurait pu être effectuée en présence d'une quantité catalytique de  $P_4$ -*t*Bu ou d'autres bases telles que *t*-BuOK, celles-ci étant capables d'activer les hydrosilanes (Schéma 189).<sup>[210,214]</sup>

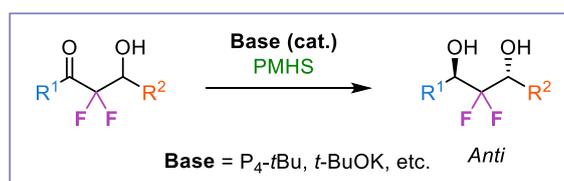


Schéma 189. Stratégie proposée pour la réduction diastéréosélective d'aldol  $\alpha,\alpha$ -difluoré à l'aide de PMHS.

Lors du dernier chapitre, nous nous sommes concentrés sur la déprotonation de cétones  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées pour accéder à plusieurs composés difluorométhyléniques dont notamment des  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétones. Ces produits sont d'un grand intérêt en chimie médicinale et peuvent être obtenus par de nombreuses voies d'approche. Celles-ci reposent sur la formation d'un  $\alpha,\alpha$ -difluoroénolate pouvant ensuite être condensé sur des dérivés carbonylés. Nonobstant, aucune de ces stratégies n'impliquent la déprotonation directe de cétones  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées pour générer l'énolate.

De ce fait, inspirés par nos travaux antérieurs, nous avons développé avec succès une méthode de déprotonation et de fonctionnalisation de cétones  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylées à l'aide de la superbase  $P_4-tBu$  en quantité sous-stœchiométrique et d'un réactif silylé agissant comme base relais. En employant une variété d' $\alpha,\alpha$ -difluorocétones et d'aldéhydes, une chimiothèque de 30 aldols a été constituée et d'excellent rendements ont majoritairement été obtenus. De plus, de nombreux groupements fonctionnels ont été tolérés. Par la suite, cinq post-fonctionnalisations ont été réalisées afin de mettre en évidence le potentiel synthétique des  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétones synthétisées (Schéma 190).

Pour aller plus loin, cette stratégie a été étendue à l'utilisation d'autres électrophiles comme une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée ou une imine, donnant alors accès à diverses structures portant un substituant difluorométhylène. Un  $\alpha,\alpha$ -difluorométhyl sulfoxyde a également pu être déprotoné et condensé sur un aldéhyde pour conduire au  $\beta$ -hydroxysulfoxyde correspondant avec un ratio diastéréoisomérique de 62:38 (Schéma 190).

Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec le Prof. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology) et publiés dans le journal *Angewandte Chemie International Edition*.<sup>[283]</sup>

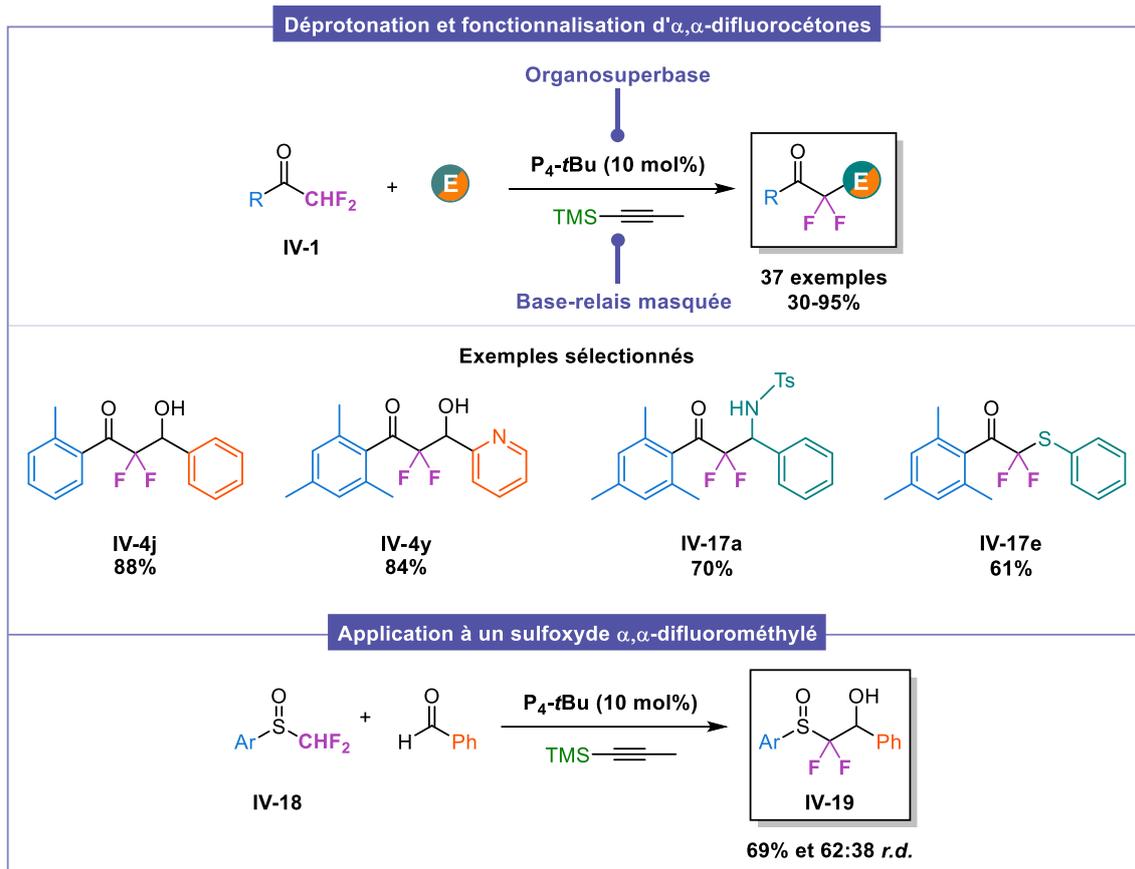


Schéma 190. Stratégie élaborée pour la déprotonation directe suivie de la fonctionnalisation d' $\alpha,\alpha$ -difluorocétones et application de la méthode à un sulfoxyde  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylé.

Notre second objectif consistait à obtenir les  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxycétones hautement énantioenrichies en mettant au point la version stéréosélective de la réaction d'aldolisation toujours *via* la déprotonation d' $\alpha,\alpha$ -difluorocétones. Tout d'abord, en collaboration avec le Prof. Darren Dixon (University of Oxford), cette condensation a été effectuée en remplaçant la base phosphazène  $P_4$ -tBu par une superbasse chirale de type iminophosphorane toujours en quantité catalytique (Schéma 191). Malheureusement, ces essais n'ont pas été concluants.

Par ailleurs, nous avons mis au point la version diastéréosélective de cette réaction en utilisant des aldéhydes énantio- ou diastéréopurs présentant une chiralité centrale ou axiale avec des rapports diastéréoisomériques allant jusqu'à 93:7. Nous avons également souhaité introduire un auxiliaire chiral comme l'oxazolidinone d'Evans sur le substrat porteur de  $-\text{CHF}_2$ . En conduisant la réaction à l'aide de 10 mol% de  $P_4$ -tBu, l'aldol  $\alpha,\alpha$ -difluoré n'a jamais été observé tandis qu'en employant un équivalent de base, seules des traces du produit désiré ont été identifiées (Schéma 191).

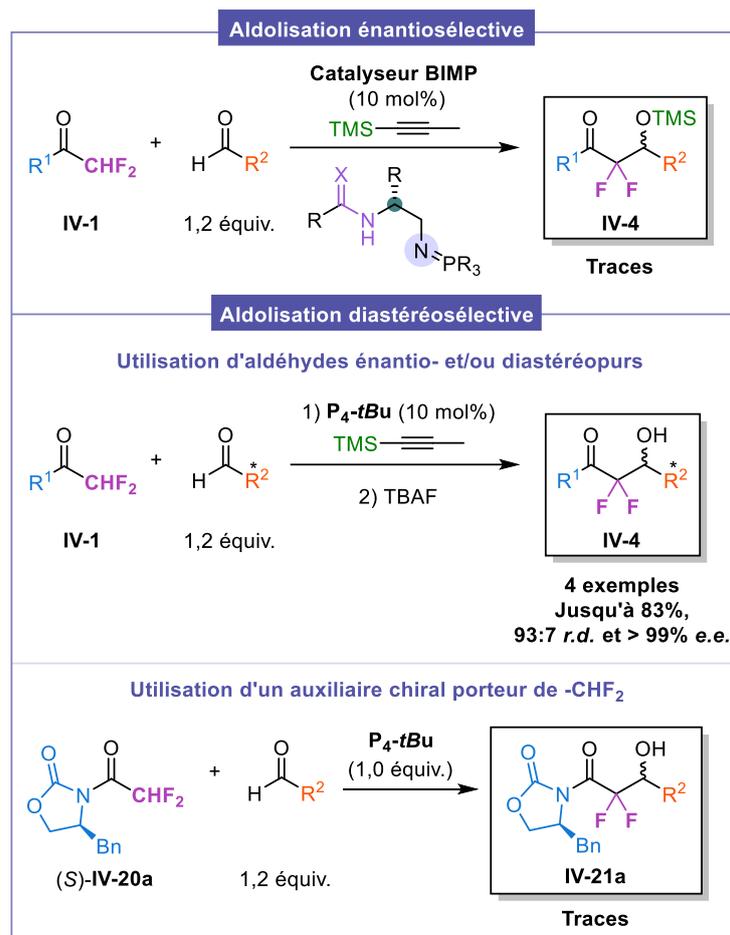


Schéma 191. Tentatives effectuées pour obtenir les aldols  $\alpha,\alpha$ -difluorés énantiorenrichis.

Les possibilités d'évolution concernant ce projet sont nombreuses. La stratégie de déprotonation pourrait être appliquée à d'autres substrats  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés tels que des dérivés hétéroaromatiques. Il serait également intéressant d'introduire d'autres motifs fluorés sur la cétone (Schéma 192).

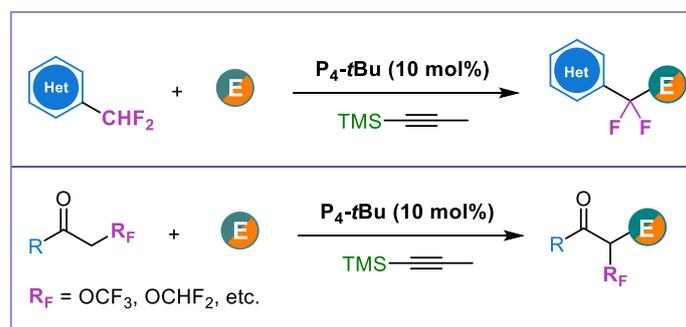


Schéma 192. Application de la stratégie de déprotonation à d'autres composés  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés ou à d'autres cétones fluorées.

Concernant la version stéréosélective de cette aldolisation, il serait envisageable d'évaluer d'autres superbases chirales de type phosphazène telles que celles décrites par Ooi<sup>[287]</sup> et Terada<sup>[288]</sup> (Figure 52).

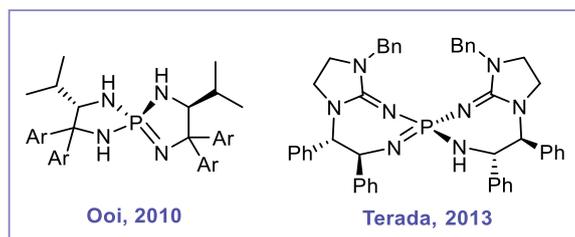


Figure 52. Superbases chirales de type phosphazène à évaluer.

Autrement, nous pourrions tout autant utiliser un auxiliaire différent de l'oxazolidinone sur la cétone  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylée comme le sultame d'Oppolzer ou le (-)-menthol (Figure 53).

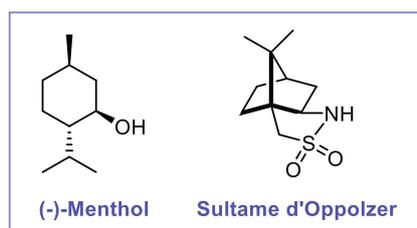


Figure 53. Autres auxiliaires chiraux à employer.



Contributions scientifiques



## I. Publications

**Direct deprotonative functionalization of  $\alpha,\alpha$ -difluoromethyl ketones using a catalytic organosuperbase**, A. Messara, A. Panossian, K. Mikami, G. Hanquet\*, F. R. Leroux\*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, e202215899. DOI: 10.1002/anie.202215899.

**Aryl fluoroalkyl sulfoxides: optical stability and  $pK_a$  measurement**, A. Messara, N. Vanthuyne, P. Diter, M. Elhabiri, A. Panossian, G. Hanquet\*, E. Magnier\*, F. R. Leroux\*, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 5019-5026. DOI: 10.1002/ejoc.202100816.

**Efficient asymmetric synthesis of aryl difluoromethyl sulfoxides and their use to access enantiopure  $\alpha$ -difluoromethyl alcohols**, C. Batisse, M. F. Céspedes Dávila, M. Castello, A. Messara, B. Vivet, G. Marciniak, A. Panossian, G. Hanquet\*, F. R. Leroux\*, *Tetrahedron* **2019**, 75, 3063–3079. DOI: 10.1016/j.tet.2019.04.037.

## II. Communications orales

**Towards the synthesis of enantioenriched difluoromethyl and difluoromethylene scaffolds**, A. Messara, A. Panossian, G. Hanquet\*, F. R. Leroux\*:

- 20<sup>th</sup> European Symposium on Fluorine Chemistry (ESFC), Berlin, Allemagne, 14-19 août 2022.
- 3<sup>ème</sup> Colloque Français de Chimie du Fluor (CFCF), Forges-les-Eaux, France, 16-19 mai 2022.

**Synthesis and physico-chemical properties of enantiopure difluoromethyl sulfoxides**, A. Messara, A. Panossian, G. Hanquet\*, F. R. Leroux\*:

- Mini-symposium for the International Day of Woman and Girls in Science, Strasbourg, France, 11 février 2022.
- Journées des doctorants de l'Ecole Doctorale des Sciences Chimiques, Université de Strasbourg, France, 30 Novembre 2021.

## III. Communications par affiches

**Towards the synthesis of enantioenriched difluoromethyl and difluoromethylene scaffolds**, A. Messara, A. Panossian, G. Hanquet\*, F. R. Leroux\*:

- LIMA Spring Day, Mulhouse, France, 5 juillet 2022.
- Hierarchical & Functional Materials for health, environment & energy (HiFunMat), Strasbourg, France, 21 avril 2022.
- 2<sup>nd</sup> French Industrial Chemistry Symposium (FICS), Paris, France, 1<sup>er</sup> avril 2022.

**New insights into enantioselective difluoromethylation by means of sulfoxides as chiral and traceless auxiliaries**, C. Batisse, M. F. Céspedes Dávila, M. Castello, A. Messara, B. Vivet, G. Marciniak, A. Panossian, G. Hanquet\*, F. R. Leroux\*, 39<sup>th</sup> Regio Symposium, Mittelwihr, France, 9-11 septembre 2019.



# Experimental part



## TABLE OF CONTENT

<b>Experimental part</b> .....	<b>221</b>
<b>I. General information</b> .....	<b>225</b>
<b>II. Synthesis of aryl fluoroalkyl sulfoxides II-1a-b and II-2a</b> .....	<b>227</b>
<b>III. Synthesis of racemic aryl <math>\alpha,\alpha</math>-difluoromethylsulfoxides II-2b-g</b> .....	<b>228</b>
<b>IV. Synthesis of enantiopure <math>\alpha,\alpha</math>-difluoromethyl <i>p</i>-tolyl sulfoxide (<math>S_S</math>)-II-2b or (<math>S_S</math>)-III-1</b> .....	<b>234</b>
1. Synthesis of the enantiopure sulfinyloxazolidinone .....	234
2. Reformatsky type reaction .....	235
3. Krapcho dealkoxycarbonylation .....	235
<b>V. Synthesis of <math>\alpha,\alpha</math>-difluoro-<math>\beta</math>-hydroxysulfoxides III-2a-c</b> .....	<b>236</b>
<b>VI. Synthesis of enantiopure <math>\alpha,\alpha</math>-difluoro-<math>\beta</math>-ketosulfoxides (<math>S_S</math>)-III-3a-c</b> .....	<b>237</b>
<b>VII. Diastereoselective reduction of <math>\alpha,\alpha</math>-difluoro-<math>\beta</math>-ketosulfoxides (<math>S_S</math>)-III-3a-c</b> .....	<b>239</b>
<b>VIII. Access to enantiopure <math>\alpha,\alpha</math>-difluoromethyl alcohols (<math>S</math>)-III-9a-b</b> .....	<b>240</b>
1. Desulfonylation .....	240
2. Desulfinylation .....	242
<b>IX. Synthesis of <math>\alpha,\alpha</math>-difluoro-<math>\beta</math>-hydroxy ketones III-12a-f using a stoichiometric amount of <math>P_4</math>-<i>t</i>Bu</b> .....	<b>243</b>
<b>X. Synthesis of <math>\alpha,\alpha</math>-difluorodiol <i>anti</i>-III-13a and <math>\alpha,\alpha</math>-difluoroalcohol III-9c</b> .....	<b>245</b>
<b>XI. Synthesis of <math>\alpha,\alpha</math>-difluoromethyl ketones IV-1a-n</b> .....	<b>246</b>
1. Path A: Starting from a trifluoromethyl ketone .....	246
2. Path B: Starting from an aryl bromide .....	248
3. Path C: Starting from an alkyl bromide .....	250
4. Path D: Starting from a carboxylic acid .....	250
5. Path E: Starting from an alkyne .....	251
6. Path F: Starting from an aldehyde .....	251
<b>XII. Synthesis of chiral aldehydes</b> .....	<b>256</b>
<b>XIII. Synthesis of <math>\alpha,\alpha</math>-difluoro-<math>\beta</math>-hydroxy ketones IV-4a-aj' under the <math>P_4</math>-<i>t</i>Bu/TMSP system</b> .....	<b>259</b>
<b>XIV. Post-functionalization of <math>\alpha,\alpha</math>-difluoro-<math>\beta</math>-hydroxy ketones</b> .....	<b>271</b>
<b>XV. Synthesis of other functionalized <math>\alpha,\alpha</math>-difluoromethyl ketones IV-17a-g</b> .....	<b>274</b>
<b>XVI. Synthesis of <math>\alpha,\alpha</math>-difluoromethyl-<math>\beta</math>-hydroxysulfoxide IV-19 under the <math>P_4</math>-<i>t</i>Bu/TMSP system</b> .....	<b>277</b>
<b>XVII. Synthesis of <i>N</i>-(difluoroacetyl)oxazolidinones IV-20a-b</b> .....	<b>277</b>
<b>XVIII. Annexes</b> .....	<b>279</b>
1. Determination of the interconversion barriers for sulfoxides <b>II-1a-b</b> , <b>II-2b-g</b> and <b>II-3</b> .....	279
a. (Methylsulfinyl)benzene (II-3) .....	279

b. ((Trifluoromethyl)sulfinyl)benzene ( <b>II-1a</b> ).....	285
c. ((Trifluoromethyl)sulfinyl)naphthalene ( <b>II-1b</b> ) .....	291
d. ((Difluoromethyl)sulfinyl)benzene ( <b>II-2a</b> ).....	297
e. 1-((Difluoromethyl)sulfinyl)-4-methylbenzene ( <b>II-2b</b> ).....	303
f. 1-((Difluoromethyl)sulfinyl)-4-methoxybenzene ( <b>II-2c</b> ).....	309
g. 1-((Difluoromethyl)sulfinyl)-4-trifluoromethylbenzene ( <b>II-2d</b> ) .....	315
h. 1-((Difluoromethyl)sulfinyl)-4-chlorobenzene ( <b>II-2e</b> ).....	321
i. 1-((Difluoromethyl)sulfinyl)-4-trifluoromethoxybenzene ( <b>II-2f</b> ) .....	325
j. 2-((Difluoromethyl)sulfinyl)naphthalene ( <b>II-2g</b> ).....	329
2. Determination of the $pK_a$ value of the aryl $\alpha,\alpha$ -difluoromethyl sulfoxides <b>II-2b-g</b> .....	333
a. Preparation of the solutions.....	333
b. Absorption spectrophotometric titrations.....	333
c. Selected titration UV/visible spectra for aryl $\alpha,\alpha$ -difluoromethyl sulfoxides <b>II-2b-g</b> .....	343
3. $^{31}\text{P}$ NMR studies of the aldol reaction.....	348
4. X-ray analysis .....	349

## I. General information

**Starting materials**, if commercially available, were purchased from standard suppliers (Sigma-Aldrich, Fluorochem, ABCR, TCI, BLD, Alfa Aesar or Apollo scientific) and used as such, provided that adequate checks by NMR analysis had confirmed the claimed purity. When needed, **solvents** were purified and dried following standard procedures. THF was dried by distillation over sodium/benzophenone prior to use. Anhydrous solvents like DMF purchased from Sigma Aldrich were used as received. Air- and moisture-sensitive materials were stored and handled under an atmosphere of argon. Reactions were carried out under an atmosphere of argon when needed. **t-Butyllithium** (1.7 M in pentane, Aldrich) and **n-butyllithium** (2.5 M in hexane, Sigma-Aldrich) were used as solutions in pentane or hexane and their concentration was determined following the Wittig-Harborth double titration method ((total base) - (residual base after reaction with 1,2-dibromoethane)).<sup>[289,290]</sup> **Reaction progress** was monitored by using thin-layer chromatography (TLC) with precoated silica on aluminium foils (0.25 mm thickness, Merck silica-gel (60-F254)). Chromatograms were visualized by fluorescence quenching with UV light at 254 nm or by staining using potassium permanganate. **Flash column chromatography** was performed on VWR silica gel (40–63  $\mu\text{m}$ ) using the indicated solvents, the solvent systems being indicated in v/v. **Yields** refer to purified and spectroscopically pure compounds. Spectroscopic NMR and MS data were obtained using chromatographically homogeneous samples. **<sup>1</sup>H NMR** (400 or 500 MHz), **<sup>19</sup>F NMR** (377 or 471 MHz) and **<sup>13</sup>C NMR** (101 or 126 MHz) spectra were recorded on Bruker Avance III HD 400 and 500 MHz instruments respectively in  $\text{CDCl}_3$ . All chemical shifts ( $\delta$ ) are reported in parts per million (ppm) and are referenced to residual solvent peaks in <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR experiments. Internal references of  $\delta_{\text{H}}$  7.26 and  $\delta_{\text{C}}$  77.16 were used for  $\text{CDCl}_3$ .<sup>[291]</sup> **<sup>19</sup>F**, **<sup>31</sup>P** NMR spectra were referenced using the unified scale (derived from the <sup>1</sup>H spectrum) in agreement with IUPAC recommendations, and values were expressed against  $\text{CFCl}_3$  and 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4(\text{aq})$  respectively.<sup>[292]</sup> **Multiplicities** are abbreviated as br s (broad singlet), s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), pentet (p), septet (se), octet (o), m (multiplet), td (triplet of doublets), dd (doublet of doublets). Coupling constants were quoted in Hz (*J*). **Spectra** were processed with the program MestReNova (Version 14.2, Mestrelab). **Melting points** were recorded on a Büchi Melting Point M-560. Purified compounds were further dried under high vacuum (0.1–0.2 mbar). **Infra-red spectra** were recorded using a Perkin Elmer's Spectrum one™ spectrometer (ATR). Wavelengths ( $\nu$ ) are reported in  $\text{cm}^{-1}$ . **High resolution mass spectra** (HRMS) were recorded with a TOF mass analyzer under ESI in positive ionization mode detection by the analytical facility at the Université de Strasbourg. **X-Ray** crystallographic experiments were performed by Dr. Lydia Karmazin, Dr. Corinne Bailly and Nathalie Gruber from the Crystallography Service of the University of Strasbourg (Service de Radiocristallographie de la Fédération de Chimie Le Bel FR 2010). **Optical rotations** were recorded on an Anton Paar MCP-200 automatic polarimeter at 589 nm and reported as follows:  $[\alpha]_D^{20}$ , concentration (*c* in g/100 mL), and solvent. **Chiral HPLC** measurements were performed on a Shimadzu system with a quaternary low-pressure LC-20AD pump, an automatic SIL-20A HT injector, a CTO-10 AS oven and a SPD-M20 A diode array detector (DAD). The injection volume was 1  $\mu\text{L}$ , the temperature of the oven set to 25 °C or 35 °C and the concentration of the sample around 1 g/L. The chiral columns IA and IC were used.

### Specific information for the study of optical stability of aryl fluoroalkyl sulfoxides

**Chiral HPLC** analyses were also performed on Agilent 1260 Infinity unit, monitored by SRA Instruments Seleccol software. Chiroptical detection was used with Jasco OR-1590 polarimetric detector. The preparative chiral HPLC separations were performed on Agilent 1260 Infinity unit with fraction collector G1364C. Heptane, hexane, dichloromethane, ethanol and 2-PrOH, HPLC grade, were degassed and filtered on a 0.45  $\mu\text{m}$  millipore membrane before use. Retention times  $R_t$  in minutes, retention factors  $k_i = (R_{t_i} - R_{t_0})/R_{t_0}$  and enantioselectivity factor  $\alpha = k_2/k_1$  and resolution  $R_s = 1.18 (R_{t_2} -$

$Rt_1/(w_1 + w_2)$  are given.  $Rt_0$  was determined by injection of tri-tertio-butyl benzene and  $w_i$  was the peak width at half-height. The analytical columns (250x4.6 mm) used are Lux-Cellulose-4 from Phenomenex (Le Pecq, France), Chiralcel OD-3 and Chiralpak IC from Chiral Technology Europa (Illkirch, France) and (S,S)-Whelk-O1 from Regis Technologies (Morton Grove, USA). The preparative columns (250 x 10 mm, 5  $\mu$ m) used are Lux-Cellulose-1, Lux-Cellulose-4 from Phenomenex and (S,S)-Whelk-O1 from Regis Technologies (Morton Grove, USA). **Optical rotations** were measured on a Jasco P-2000 polarimeter with a sodium lamp (589 nm), a halogen lamp (578, 546, 436, 405, 365 and 325nm), in a 10 cm cell, thermostated at 25°C with a Peltier controlled cell holder. **Electronic circular dichroism (ECD) and UV spectra** were measured on a JASCO J-815 spectrometer equipped with a JASCO Peltier cell holder PTC-423 to maintain the temperature at 25.0  $\pm$  0.2°C. A CD quartz cell of 1 mm of optical pathlength was used. The CD spectrometer was purged with nitrogen before recording each spectrum, which was baseline subtracted. The baseline was always measured for the same solvent and in the same cell as the samples. The spectra are presented without smoothing and further data processing. Acquisition parameters: 0.1 nm as intervals, scanning speed 50 nm/min, band width 2 nm, and 3 accumulations per sample. **DFT and TD-DFT** calculations were performed using Gaussian 16 package<sup>1</sup>, with the default parameters for solvent used in SMD. Spectra were plotted with Specdis v. 1.71<sup>2</sup> as sum of Gaussians with  $\sigma$  as half the bandwidth at 1/e peak height.

### Specific information for the $pK_a$ measurement of aryl $\alpha,\alpha$ -difluoromethyl sulfoxides

UV-visible absorption spectrophotometric titrations either of the indicators (HIn) or of the sulfoxides (HA) with the deprotonated indicators ( $In^-$ ) were conducted on a Varian CARY 50 spectrophotometer fitted with Hellma optical fibres (Hellma, 041.002-UV) and an immersion probe made of quartz suprazil (Hellma, 661.500-QX) of 2 mm pathlength. The spectra were recorded in the scan mode with the following parameters: Data Interval (1 nm), Average Time (0.2 sec), Scanning Rate (300 nm/min), Spectral Window (250 – 800 nm). Typically, the spectrophotometric titrations were performed in a two-necked round-bottom tube previously dried and purged with argon in which the quartz immersion probe of 2 mm was fitted. The second neck of the round-bottom tube was sealed with a septum cap through which an argon flask keeps the system under a controlled atmosphere. 10 mL of anhydrous DMSO was added and a baseline correction was recorded. A precise volume of the K-dimsyl stock solution was then introduced under inert atmosphere and a first absorption spectrum was recorded. Aliquots of the stock solution of the indicator (HIn) solution were added and an absorption spectrum was recorded after each addition. Complete consumption of the K-dimsyl base was assessed by the absence of spectral variation (i.e., only dilution effect) in the case of 9-methylfluorene or formation a new absorption band in the case of 4-nitroaniline. Processing of the absorption spectrophotometric data with Excel and Origin 7.5 programs allowed calculating the electronic absorption spectra of the coloured deprotonated indicators as well as the concentration of the K-dimsyl base. The knowledge of this K-dimsyl concentration allowed thus evaluating the proton exchange between the deprotonated indicator and the acid (i.e., sulfoxides). Known volumes of K-dimsyl and indicator (i.e., the indicator was used in slight excess with respect to the K-dimsyl) were introduced in 10 mL of DMSO in the same system (i.e., two-necked round-bottom tube) under argon. A first absorption spectrum was recorded and allowed evaluating precisely the concentration of the deprotonated indicator. Known volume of

<sup>1</sup> Gaussian 16, Revision A.03, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**.

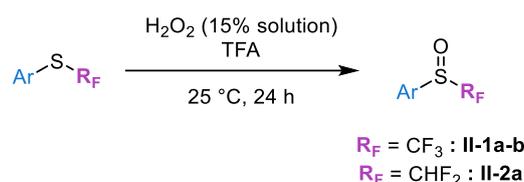
<sup>2</sup> Specdis version 1.71. T. Bruhn, A. Schaumlöffel, Y. Hemberger, G. Pescitelli. Berlin, Germany, **2017**, <https://specdis-software.jimdo.com/>.

the sulfoxide were there added and an absorption spectrum was recorded after each addition. The absorption spectrophotometric data sets were then processed with Excel and Origin 7.5 programs to calculate the exchange constant and accordingly evaluate the corresponding  $pK_a$  value of the considered sulfoxide. These experiments have been performed in duplicate or triplicate.

## II. Synthesis of aryl fluoroalkyl sulfoxides II-1a-b and II-2a

### General procedure GP1 for the synthesis of aryl fluoroalkyl sulfoxides II-1a-b and II-2a

These compounds were provided by Dr. Magnier's team.



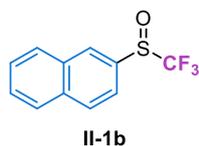
To the solution of the corresponding trifluoromethyl sulfide (1.0 equiv.) in trifluoroacetic acid (15–20 mL), a 15 mass% aqueous solution of hydrogen peroxide (containing 1.0 equiv. of  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) was added dropwise very slowly (over 40–90 min) at 25 °C. The reaction was strongly exothermic;  $\text{H}_2\text{O}_2$  was added at such a rate that the temperature was kept in the 25–28 °C range inside the flask. The reaction mixture was stirred overnight at 25 °C, poured into water, neutralized with solid  $\text{NaHCO}_3$  to pH = 6–7, then extracted four times with  $\text{Et}_2\text{O}$  or  $\text{EtOAc}$ . The organic phase was washed four times with water, dried over sodium sulfate. Solvent was removed at atmospheric pressure for low-boiling liquids or on a rotary evaporator for solids or high-boiling liquids. The crude products were purified if necessary.

#### ((Trifluoromethyl)sulfinyl)benzene (II-1a)



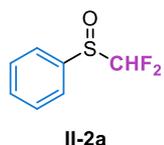
The general procedure **GP1** was followed using ((trifluoromethyl)sulfinyl)benzene (1.8 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was used without further purification (1.8 g, 9.5 mmol, **95% yield**), colorless liquid.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.77 – 7.75 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.63 – 7.56 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) –76.6 (s, 3F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[146]</sup>

#### 2-((Trifluoromethyl)sulfinyl)naphthalene (II-1b)



The general procedure **GP1** was followed using 2-((trifluoromethyl)sulfinyl)naphthalene (2.3 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using petroleum ether/ $\text{Et}_2\text{O}$  (90/10) to afford the desired product (2.1 g, 8.7 mmol, **87% yield**) as a pale yellow liquid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.31 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.99 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.96 – 7.85 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.75 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.67–7.53 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (188 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) –74.5 (s, 3F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[146]</sup>

## ((Difluoromethyl)sulfinyl)benzene (II-2a)

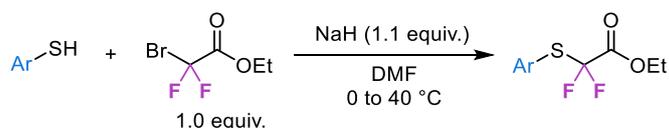


The general procedure **GP1** was followed using ((difluoromethyl)sulfinyl)benzene (1.6 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was used without further purification (1.2 g, 7.0 mmol, **70% yield**), colorless liquid.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.71 – 7.69 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.60 – 7.55 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.02 (t,  $^2J_{\text{H-F}} = 55.6$  Hz, 1H,  $\text{CHF}_2$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) –119.4 (d,  $^2J_{\text{F-F}} = 260.0$  Hz, 1F), –120.2 (d,  $^2J_{\text{F-F}} = 260.0$  Hz, 1F).

Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[146]</sup>

## III. Synthesis of racemic aryl $\alpha,\alpha$ -difluoromethylsulfoxides II-2b-g

### General procedure GP2 for the synthesis of racemic $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -sulfonylacetates



A solution of the corresponding thiophenol (1.0 equiv.) dissolved in anhydrous DMF (C = 2.3 M) was cannulated dropwise onto a suspension of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 1.1 equiv.) in anhydrous DMF (C = 2.3 M) at 0 °C under argon. Ethyl bromodifluoroacetate (1.0 equiv.) was then syringed dropwise into the previous solution. The reaction mixture was heated at 40 °C for the desired time, then cooled to 0 °C, quenched with water and extracted three times with DCM. The combined organic layers were washed with large amounts of water and with brine. The resulting organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.

### Ethyl 2,2-difluoro-2-((*p*-tolyl)thio)acetate



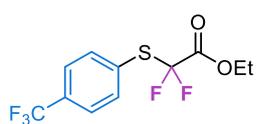
The general procedure **GP2** was followed using *p*-toluenethiol (7.0 g, 56.36 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at 40 °C for 20 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 95/5) to afford the desired product (10.8 g, 43.96 mmol, **78% yield**) as a pale yellow oil.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.50 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.20 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.26 (q,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$  Hz, 2H, O- $\text{CH}_2$ ), 2.38 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.27 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) –82.6 (s, 2F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[137]</sup>

### Ethyl 2,2-difluoro-2-((4-methoxyphenyl)thio)acetate



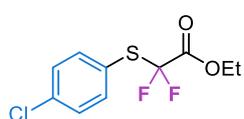
The general procedure **GP2** was followed using 4-methoxythiophenol (4.0 g, 28.53 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at 40 °C for 43 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 95/5) to afford the desired product (7.3 g, 27.67 mmol, **97% yield**) as a light yellow oil.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.53 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.91 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.26 (q,  $^3J_{\text{H-H}} = 2$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.28 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) –83.2 (s, 2F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[137]</sup>

### Ethyl 2,2-difluoro-2-((4-trifluoromethylphenyl)thio)acetate



The general procedure **GP2** was followed using 4-(trifluoromethyl)thiophenol (3.0 g, 16.84 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at 40 °C for 20 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 95/5) to afford the desired product (4.0 g, 13.32 mmol, **79% yield**) as a yellow oil.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.75 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.66 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.30 (q,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.29 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) -63.1 (s, 3F,  $\text{CF}_3$ ), -81.2 (s, 2F,  $\text{CF}_2$ ). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[293]</sup>

### Ethyl 2,2-difluoro-2-((4-chlorophenyl)thio)acetate



The general procedure **GP2** was followed using 4-chlorothiophenol (12.0 g, 81.32 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at 40 °C for 21 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (20.4 g, 20.39 mmol, **94% yield**) as a light yellow oil.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.55 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.38 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.29 (q,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.29 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) -82.1 (s, 2F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[137]</sup>

### Ethyl 2,2-difluoro-2-((4-(trifluoromethoxy)phenyl)thio)acetate



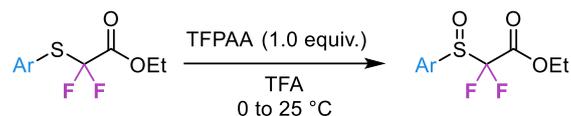
The general procedure **GP2** was followed using 4-(trifluoromethoxy)thiophenol (2.0 g, 10.30 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at 40 °C for 20 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 95/5) to afford the desired product (2.4 g, 7.46 mmol, **72% yield**) as a light yellow oil.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.72 – 7.59 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.34 – 7.15 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.28 (q,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.28 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) -57.8 (s, 3F,  $\text{OCF}_3$ ), -81.9 (s, 2F,  $\text{CF}_2$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 161.5 (t,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.2$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 151.3 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 1.9$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OCF}_3$ ), 138.5 (2 $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 123.4 (t,  $^3J_{\text{C-F}} = 2.7$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-SCF}_2$ ), 121.5 (2 $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 120.4 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 258.6$  Hz,  $\text{OCF}_3$ ), 119.9 (t,  $^1J_{\text{C-F}} = 288.0$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 63.9 (O- $\text{CH}_2$ ), 13.9 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ). IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2989, 1766, 1592, 1492, 1449, 1373, 1255, 1209, 1168, 1132, 1105, 979. **HRMS** (ESI) calcd for  $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_5\text{O}_3\text{S} + \text{Na}]^+$ : 339.2360, found: 339.2376.

### Ethyl 2,2-difluoro-2-(naphthalen-2-ylthio)acetate



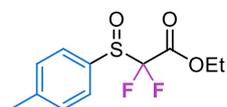
The general procedure **GP2** was followed using 2-naphthalenethiol (2.0 g, 12.71 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at 40 °C for 20 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 95/5) to afford the desired product (2.7 g, 9.61 mmol, **76% yield**) as a yellow oil.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.17 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 1.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.92 – 7.80 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.64 (dd,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.5$  Hz,  $^4J_{\text{H-H}} = 1.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.61 – 7.51 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.24 (q,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.21 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) -81.8 (s, 2F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[294]</sup>

## General procedure GP3 for the synthesis of racemic $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -sulfinylacetates



To a solution of trifluoroperoxyacetic acid (TFPAA) at 0 °C (1.0 equiv., freshly prepared by mixing 1 equiv. of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 30% w/w in water, with 1.0 equiv. of trifluoroacetic acid at 0 °C) was added dropwise the corresponding sulfide (1.0 equiv.) dissolved in TFA (C = 0.7 M). The solution was warmed up to 25 °C and stirred at this temperature for the desired time. The reaction mixture was carefully poured onto a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>. The aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The combined organic phases were washed with water and with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure.

### Ethyl 2,2-difluoro-2-((*p*-tolyl)sulfinyl)acetate



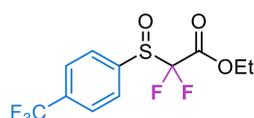
The general procedure **GP3** was followed using ethyl 2,2-difluoro-2-((*p*-tolyl)thio)acetate (8.0 g, 24.36 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 23 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 80/20) to afford the desired product (6.1 g, 23.26 mmol, **95% yield**) as a yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.61 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.2 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.38 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.2 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4.25 (q, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.27 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) -110.6 (AB system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 228.0 Hz,  $\Delta\nu_{AB}$  = 722.5 Hz, 2F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[137]</sup>

### Ethyl 2,2-difluoro-2-((4-methoxyphenyl)sulfinyl)acetate



The general procedure **GP3** was followed using ethyl 2,2-difluoro-2-((4-methoxyphenyl)thio)acetate (5.8 g, 22.30 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 48 h. The crude product was used without further purification (**99% yield** (6.2 g, 22.30 mmol), yellow oil). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.65 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.8 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.06 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.9 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4.30 (q, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.28 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) -111.0 (AB system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 227.5 Hz,  $\Delta\nu_{AB}$  = 749.7 Hz, 2F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[137]</sup>

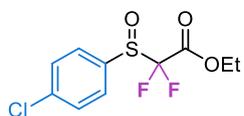
### Ethyl 2,2-difluoro-2-((4-trifluoromethylphenyl)sulfinyl)acetate



The general procedure **GP3** was followed using ethyl 2,2-difluoro-2-((4-trifluoromethylphenyl)thio)acetate (4.0 g, 13.32 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 20 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 80/20) to afford the desired product (3.9 g, 12.33 mmol, **93% yield**) as a pale yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.90-7.83 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 4.31 (q, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.29 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) -63.1 (s, 3F, CF<sub>3</sub>), -110.2 (AB system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 228.3 Hz,  $\Delta\nu_{AB}$  = 1315.0 Hz, 2F, CF<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 159.1 (app. t, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 28.2 Hz, C=O), 140.6 (C<sub>Ar</sub>), 135.2 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 33.1 Hz, C<sub>Ar</sub>-CF<sub>3</sub>), 126.8 (2C<sub>Ar</sub>), 126.5 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.8 Hz, 2C<sub>Ar</sub>), 123.4 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 273.0 Hz, CF<sub>3</sub>), 118.1 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 307.4 Hz, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 301.8 Hz, CF<sub>2</sub>), 64.6 (O-CH<sub>2</sub>), 14.0 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3060,

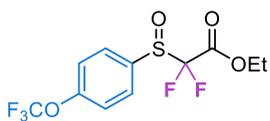
2924, 2853, 1763, 1607, 1467, 1404, 1374, 1323, 1169, 1131, 1099, 1060, 1014, 960. **HRMS** (ESI) calcd for  $[C_{11}H_9F_5O_3S + Na]^+$ : 339.0085, found: 339.0099.

### Ethyl 2,2-difluoro-2-((4-chlorophenyl)sulfinyl)acetate



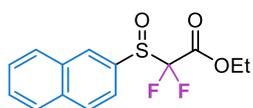
The general procedure **GP3** was followed using ethyl 2,2-difluoro-2-((4-chlorophenyl)thio)acetate (5.0 g, 18.75 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 23 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 80/20) to afford the desired product (4.0 g, 14.06 mmol, **75% yield**) as a yellow oil. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.67 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.4 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.57 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.5 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4.30 (q, H<sub>Ar</sub> = 7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.30 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) -110.0 (AB system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 228.0 Hz, ΔV<sub>AB</sub> = 994.3 Hz, 2F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[137]</sup>

### Ethyl 2,2-difluoro-2-((4-(trifluoromethoxy)phenyl)sulfinyl)acetate



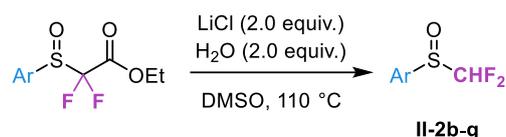
The general procedure **GP3** was followed using ethyl 2,2-difluoro-2-((4-(trifluoromethoxy)thio)acetate (2.3 g, 7.18 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 21 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 80/20) to afford the desired product (2.1 g, 6.29 mmol, **88% yield**) as a yellow oil. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.83 – 7.75 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.47 – 7.38 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4.29 (tq, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.2 Hz, <sup>5</sup>J<sub>H-F</sub> = 3.5 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.28 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) -57.8 (s, 3F, OCF<sub>3</sub>), -109.8 (AB system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 228.2 Hz, ΔV<sub>AB</sub> = 1467.1 Hz, 2F, CF<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 159.3 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 29.0 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 27.4 Hz, C=O), 153.0 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 1.5 Hz, C<sub>Ar</sub>-OCF<sub>3</sub>), 134.4 (app. t, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 2.9 Hz, C<sub>Ar</sub>-SCF<sub>2</sub>), 128.3 (2C<sub>Ar</sub>), 121.6 (2C<sub>Ar</sub>), 120.4 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 259.4 Hz, OCF<sub>3</sub>), 118.0 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 306.1 Hz, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 301.5 Hz, CF<sub>2</sub>), 64.5 (O-CH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). **IR** ν (cm<sup>-1</sup>) 3100, 2990, 2944, 1761, 1589, 1492, 1405, 1373, 1297, 1253, 1207, 1159, 1130, 1093, 1068, 1013, 964. **HRMS** (ESI) calcd for  $[C_{11}H_9F_5O_4S + Na]^+$ : 355.0034, found: 355.0025.

### Ethyl 2,2-difluoro-2-(naphthalen-2-ylsulfinyl)acetate



The general procedure **GP3** was followed using ethyl 2,2-difluoro-2-(naphthalen-2-ylthio)acetate (2.7 g, 9.56 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 20 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 80/20) to afford the desired product (2.8 g, 9.39 mmol, **98% yield**) as a pale yellow oil. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.30 – 8.25 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 8.03 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.7 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 8.00 – 7.92 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.74 – 7.70 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.69 – 7.59 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4.22 (qd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.2 Hz, <sup>5</sup>J<sub>H-F</sub> = 1.4 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.18 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) -119.7 (AB system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 227.5 Hz, ΔV<sub>AB</sub> = 1048.9 Hz, 2F). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 159.5 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 28.6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 27.9 Hz, C=O), 135.6 (C<sub>Ar</sub>), 133.3 (dd, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 5.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 2.4 Hz, C<sub>Ar</sub>-SCF<sub>2</sub>), 132.7 (C<sub>Ar</sub>), 129.7 (C<sub>Ar</sub>), 129.0 (C<sub>Ar</sub>), 129.0 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (C<sub>Ar</sub>), 127.8 (C<sub>Ar</sub>), 127.7 (C<sub>Ar</sub>), 121.0 (C<sub>Ar</sub>), 118.3 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 304.6 Hz, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 301.7 Hz, CF<sub>2</sub>), 64.3 (OCH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). **IR** ν (cm<sup>-1</sup>) 3060, 2986, 2940, 1759, 1627, 1589, 1504, 1469, 1449, 1372, 1347, 1302, 1163, 1128, 1086, 1012, 963. **HRMS** (ESI) calcd for  $[C_{14}H_{13}F_2O_3S + Na]^+$ : 299.0548, found: 299.0565.

## General procedure GP4 for the synthesis of racemic $\alpha,\alpha$ -difluoromethyl sulfoxides II-2b-g



The corresponding sulfinylacetate (1.0 equiv.), LiCl (2.0 equiv.) and H<sub>2</sub>O (2.0 equiv.) were dissolved in DMSO (C = 0.1 M). The reaction mixture was stirred at 110 °C for the desired time, cooled to room temperature and then poured onto ice-cold water. The aqueous layer was saturated with NaCl and then extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with water, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.

### 1-((Difluoromethyl)sulfinyl)-4-methylbenzene (II-2b)



The general procedure **GP4** was followed using ethyl 2,2-difluoro-2-((*p*-tolyl)sulfinyl)acetate (6.0 g, 7.63 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at 110 °C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 80/20) to afford the desired product (1.3 g, 6.79 mmol, **89% yield**) as a colorless solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.61 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.1 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.39 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.1 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.01 (app. t, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 55.5 Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) -119.5 (ABX system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 261.6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>AX</sub> = <sup>2</sup>J<sub>BX</sub> = <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 55.2 Hz, Δ<sub>VAB</sub> = 72.3 Hz, 2F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[137]</sup>

### 1-((Difluoromethyl)sulfinyl)-4-methoxybenzene (II-2c)



The general procedure **GP4** was followed using ethyl 2,2-difluoro-2-(4-methoxybenzenesulfinyl)acetate (1.4 g, 5.03 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at 110 °C for 15 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 80/20) to afford the desired product (0.7 g, 3.42 mmol, **68% yield**) as a yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.64 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.8 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.07 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.9 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.00 (app. t, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 55.5 Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>), 3.86 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) -119.7 (ABX system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 261.6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>AX</sub> = <sup>2</sup>J<sub>BX</sub> = <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 55.2 Hz, Δ<sub>VAB</sub> = 73.7 Hz, 2F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[137]</sup>

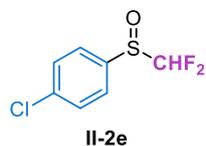
### 1-((Difluoromethyl)sulfinyl)-4-trifluoromethylbenzene (II-2d)



The general procedure **GP4** was followed using ethyl 2,2-difluoro-2-(4-(trifluoromethyl)benzenesulfinyl)acetate (3.0 g, 9.49 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at 110 °C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 80/20) to afford the desired product (1.4 g, 5.73 mmol, **61% yield**) as a beige solid. **Mp**: 68-70 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.87 (br s, 4H, H<sub>Ar</sub>), 6.11 (app. t, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 55.2 Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>). <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) -63.1 (s, 3F, CF<sub>3</sub>), -119.0 (ABX system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 262.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>AX</sub> = <sup>2</sup>J<sub>BX</sub> = <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 55.2 Hz, Δ<sub>VAB</sub> = 232.6 Hz, 2F, CHF<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 141.1 (C<sub>Ar</sub>), 135.0 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 33.1 Hz, C<sub>Ar</sub>-CF<sub>3</sub>), 126.7 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.7 Hz, 2C<sub>Ar</sub>), 126.2 (2C<sub>Ar</sub>), 123.4 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 272.9 Hz, CF<sub>3</sub>), 120.7 (dd,

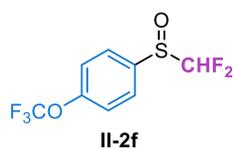
$^1J_{C-F} = 293.5$  Hz,  $^1J_{C-F} = 289.5$  Hz, CHF<sub>2</sub>). IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3059, 2978, 2933, 1607, 1404, 1323, 1171, 1124, 1104, 1082, 1060, 1015. HRMS (ESI) calcd for [C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>F<sub>5</sub>OS + H]<sup>+</sup>: 245.0054, found: 245.0059.

### 1-((Difluoromethyl)sulfinyl)-4-chlorobenzene (II-2e)



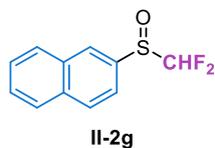
The general procedure **GP4** was followed using ethyl 2,2-difluoro-2-(4-chlorobenzenesulfinyl)acetate (3.5 g, 13.33 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at 110 °C for 21 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 80/20) to afford the desired product (2.5 g, 13.19 mmol, **99% yield**) as a colorless solid. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.67 (d,  $^3J_{H-H} = 8.5$  Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.58 (d,  $^3J_{H-H} = 8.5$  Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.19 (app. t,  $^2J_{H-F} = 55.2$  Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) -119.3 (ABX system,  $^2J_{AB} = ^2J_{F-F} = 262.3$  Hz,  $^2J_{AX} = ^2J_{BX} = ^2J_{H-F} = 55.2$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 256.7$  Hz, 2F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[137]</sup>

### 1-((Difluoromethyl)sulfinyl)-4-(trifluoromethoxy)benzene (II-2f)



The general procedure **GP4** was followed using ethyl 2,2-difluoro-2-(4-(trifluoromethoxy)benzenesulfinyl)acetate (2.0 g, 13.33 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at 110 °C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 80/20) to afford the desired product (1.3 g, 4.91 mmol, **80% yield**) as a white solid. **Mp**: 76-78 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.84 – 7.72 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.50 – 7.41 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.07 (app. t,  $^2J_{H-F} = 55.3$  Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) -57.8 (s, 3F, OCF<sub>3</sub>), -119.3 (ABX system,  $^2J_{AB} = ^2J_{F-F} = 262.5$  Hz,  $^2J_{AX} = ^2J_{BX} = ^2J_{H-F} = 55.3$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 318.9$  Hz, 2F, CHF<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 152.7 (q,  $^3J_{C-F} = 2.0$  Hz, C<sub>Ar</sub>-OCF<sub>3</sub>), 134.9 (app. t,  $^3J_{C-F} = 3.4$  Hz, C<sub>Ar</sub>-SCF<sub>2</sub>), 127.7 (2C<sub>Ar</sub>), 121.9 (2C<sub>Ar</sub>), 120.7 (dd,  $^1J_{C-F} = 292.7$  Hz,  $^1J_{C-F} = 288.5$  Hz, CHF<sub>2</sub>), 120.4 (q,  $^1J_{C-F} = 259.4$  Hz, OCF<sub>3</sub>). IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3100, 2979, 1589, 1493, 1406, 1253, 1206, 1162, 1096, 1055, 1015, 923. HRMS (ESI) calcd for [C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>F<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S + H]<sup>+</sup>: 261.0003, found: 261.0000.

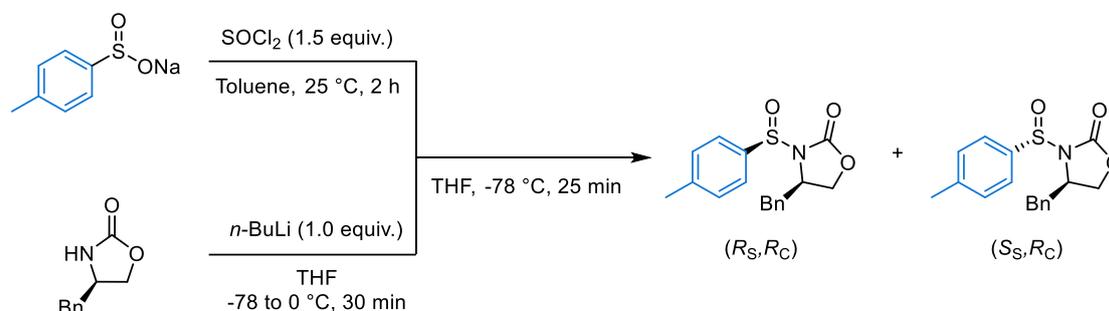
### 2-((Difluoromethyl)sulfinyl)naphthalene (II-2g)



The general procedure **GP4** was followed using ethyl 2,2-difluoro-2-(naphthalene-2-sulfinyl)acetate (2.8 g, 9.39 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at 110 °C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 80/20) to afford the desired product (1.7 g, 7.51 mmol, **80% yield**) as a beige solid. **Mp**: 66-68 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8.34 – 8.27 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 8.05 (d,  $^3J_{H-H} = 8.6$  Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 8.00 – 7.93 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.70 (dt,  $^3J_{H-H} = 8.6$  Hz,  $^4J_{H-H} = 1.7$  Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.68 – 7.61 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.11 (app. t,  $^2J_{H-F} = 55.4$  Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) -118.6 (ABX system,  $^2J_{AB} = ^2J_{F-F} = 262.1$  Hz,  $^2J_{AX} = ^2J_{BX} = ^2J_{H-F} = 55.3$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 230.3$  Hz, 2F). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 135.4 (C<sub>Ar</sub>), 133.9 (app. t,  $^3J_{C-F} = 3.3$  Hz, C<sub>Ar</sub>-SCF<sub>2</sub>), 132.9 (C<sub>Ar</sub>), 130.0 (C<sub>Ar</sub>), 128.9 (C<sub>Ar</sub>), 128.8 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (C<sub>Ar</sub>), 127.8 (C<sub>Ar</sub>), 127.0 (C<sub>Ar</sub>), 121.2 (dd,  $^1J_{C-F} = 291.3$  Hz,  $^1J_{C-F} = 288.4$  Hz, CHF<sub>2</sub>), 120.6 (C<sub>Ar</sub>). IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3057, 2976, 1590, 1504, 1347, 1279, 1268, 1090, 1068, 1049. HRMS (ESI) calcd for [C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>OS + Na]<sup>+</sup>: 249.0156, found: 249.0158.

## IV. Synthesis of enantiopure $\alpha,\alpha$ -difluoromethyl *p*-tolyl sulfoxide ( $S_S$ )-II-2b or ( $S_S$ )-III-1

### 1. Synthesis of the enantiopure sulfinyloxazolidinone



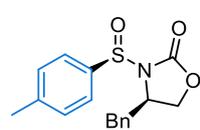
#### Preliminary synthesis of *p*-tolylsulfinyl chloride

$\text{SOCl}_2$  (10.2 mL, 140.31 mmol, 5.0 equiv.) was diluted in 30 mL of freshly distilled toluene under argon. The solution was cooled to 0 °C. Sodium *p*-tolylsulfinate (5.0 g, 28.06 mmol, 1.0 equiv) was slowly added to the previous solution. The reaction mixture was warmed up to 25 °C and was stirred for 2 h. The remaining  $\text{SOCl}_2$  was distilled (azeotrope with toluene) followed by removal of the residual solvent under reduced pressure, to afford *p*-tolylsulfinyl chloride. The resulting yellow mixture was used without further purification.

#### Procedure

Following Evan's procedure:<sup>[131]</sup> To a solution of (*R*)-4-benzyl-2-oxazolidinone (2.0 g, 11.29 mmol, 1.0 equiv.) in 24 mL of freshly distilled THF under argon at 0 °C was added dropwise  $n\text{-BuLi}$  (8.0 mL, 12.42 mmol, 1.1 equiv. 1.55 M in hexane) over a 5 to 10 minute-period. The resulting suspension was stirred at this temperature for 10 min and then cooled to -78 °C. It was stirred for 10 min at this temperature. The freshly prepared *p*-tolylsulfinyl chloride (3.0 g, 16.93 mmol, 1.5 equiv.) dissolved in 16 mL of freshly distilled THF was then added as a slurry to the previous mixture. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 25 min. It was quenched with a saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and diluted with EtOAc. The aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with a saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$  and with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. An NMR analysis of the crude mixture revealed total conversion of (*R*)-4-benzyl-2-oxazolidinone with a ratio ( $R_C, R_S$ ):( $R_C, S_S$ ) of 61:39. The crude product was purified by chromatography on demetalated silica gel with cyclohexane/EtOAc (100/0 to 80/20).

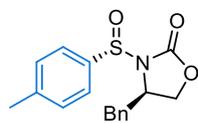
#### (*R*)-4-Benzyl-3-((*R*)-*p*-tolylsulfinyl)oxazolidin-2-one



The residue was crystallized in  $\text{Et}_2\text{O}$  to afford the desired product (1.7 g, 5.42 mmol, **49% yield**) as a colorless solid.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.71 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_{p\text{-Tol}}$ ), 7.48 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{p\text{-Tol}}$ ), 7.29-7.18 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 6.98-6.91 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 4.07 (dd,  $^2J_{\text{H-H}} = 9.0$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 3.8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.97 (t,  $^2J_{\text{H-H}} = ^3J_{\text{H-H}} = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.76-3.68 (m, 1H,  $\text{CH-Bn}$ ), 3.37 (dd,  $^2J_{\text{H-H}} = 13.8$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 3.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 2.90 (dd,  $^2J_{\text{H-H}}$

$J_{\text{H}} = 13.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H-H}} = 10.4 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 2.51 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[131]</sup>

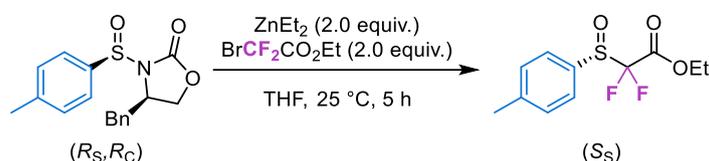
### (R)-4-Benzyl-3-((S)-p-tolylsulfinyl)oxazolidin-2-one



The desired product was obtained in **23% yield** (0.8 g, 2.60 mmol) as an orange oil.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.76 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H}_{p\text{-Tol}}$ ), 7.41 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.0 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H}_{p\text{-Tol}}$ ), 7.28-7.17 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 6.98-6.92 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 4.59-4.48 (m, 1H,  $\text{CH-Bn}$ ), 4.16 (t,  $^2J_{\text{H-H}} = ^3J_{\text{H-H}} = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.08 (dd,  $^2J_{\text{H-H}} = 8.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H-H}} = 4.7 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.20-2.14 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[131]</sup>

## 2. Reformatsky type reaction

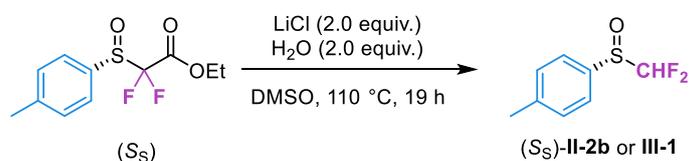
### Ethyl (S)-2,2-difluoro-2-(p-tolylsulfinyl)acetate



Under argon was added (*R*)-4-benzyl-3-((*R*)-*p*-tolylsulfinyl)oxazolidin-2-one (1.5 g, 4.76 mmol, 1.0 equiv.) and ethyl bromodifluoroacetate (1.2 mL, 9.51 mmol, 2.0 equiv.) in 50 mL of freshly distilled THF. Diethylzinc (9.5 mL, 9.51 mmol, 1 M solution in hexane, 2.0 equiv.) was added dropwise at 0 °C and the resulting mixture was stirred at 25 °C for 5 h. It was quenched with a mixture of water and  $\text{Et}_2\text{O}$  and stirred for 5 min. The heterogeneous solution was filtered through a pad of Celite®, which was further washed with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The organic layer was separated. The aqueous layer was extracted three times with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on demetalated silica gel using cyclohexane/ $\text{EtOAc}$  (100/0 to 80/20) to afford the desired product (1.0 g, 3.76 mmol, **79% yield, 90% e.e.**) as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.61 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.0 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.38 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.2 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.26 (q,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.2 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.27 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.2 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) -110.6 (AB system,  $^2J_{\text{AB}} = ^2J_{\text{F-F}} = 227.0 \text{ Hz}$ ,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 727.0 \text{ Hz}$ , 2F).  $t_{\text{R}}$  (IC column, Hex/ $\text{IPA}$  80/20, 0.5 mL/min, 35 °C, 206 nm) = 24.6 min (4.8%), 32.9 min (95.2%). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[137]</sup>

## 3. Krapcho dealkoxycarbonylation

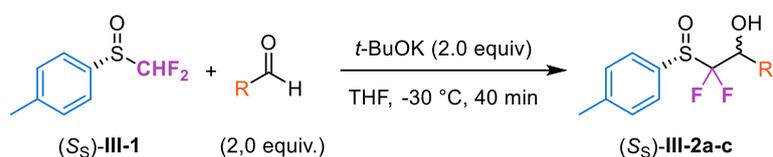
### (S)-1-((Difluoromethyl)sulfinyl)-4-methylbenzene ((S)-II-2b or (S)-III-1)



Ethyl (*S*<sub>S</sub>)-2,2-difluoro-2-(*p*-tolylsulfinyl)acetate (0.9 g, 3.43 mmol, 1.0 equiv.), LiCl (0.3 g, 6.86 mmol, 2.0 equiv.) and H<sub>2</sub>O (0.12 mL, 6.86 mmol, 2.0 equiv.) were dissolved in 28 mL of DMSO. The reaction mixture was stirred at 110 °C for 19 h, cooled to room temperature and then poured onto ice-cold water. The aqueous layer was saturated with NaCl and then extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on demetalated silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 60/40) to afford the desired product (0.64 g, 3.36 mmol, **98% yield, 84% e.e.**) as a colorless solid. The product was recrystallized in Et<sub>2</sub>O to obtain **97% e.e.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.62 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.1 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.40 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.0 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.00 (app. t, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 55.5 Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>), 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) -119.4 (app. d, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 55.9 Hz, 2F). *t*<sub>R</sub> (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.5 mL/min, 35 °C, 205 nm) = 17.8 min (1.5%), 24.0 min (98.5%). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[137]</sup>

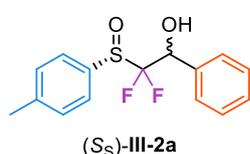
## V. Synthesis of α,α-difluoro-β-hydroxysulfoxides III-2a-c

### General procedure GP5 for the synthesis of α,α-difluoro-β-hydroxysulfoxides III-2a-c



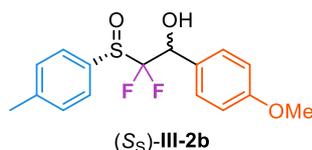
In a Schlenk flask, under argon, were dissolved (*S*<sub>S</sub>)-*p*-tolyl α,α-difluoromethyl sulfoxide **III-1** (1.0 equiv.) and the carbonyl derivative (2.0 equiv.) in freshly distilled THF (C = 0.1 M). The mixture was stirred at -30 °C for 5 min. Potassium *t*-butoxide (2.0 equiv.), previously suspended in a minimal amount of freshly distilled THF, was added dropwise to the previous solution. The reaction mixture was stirred at -30 °C for 40 min, then quenched with water at this temperature. The aqueous layer was extracted three times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl and a saturated solution of brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.

### 2,2-Difluoro-1-phenyl-2-((*S*)-*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-ol ((*S*<sub>S</sub>)-III-2a)



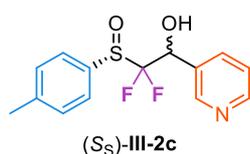
The general procedure **GP5** was followed using (*S*<sub>S</sub>)-*p*-tolyl α,α-difluoromethyl sulfoxide **III-1** (100 mg, 0.53 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled benzaldehyde (0.1 mL, 1.05 mmol, 2.0 equiv.). <sup>19</sup>F NMR analysis of the crude reaction mixture showed a diastereomeric ratio of 40/60. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 60/40) to afford the desired product (156 mg, 0.53 mmol, **>99% yield**) as a pale yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.65-7.59 (m, 2H, H<sub>*p*-Tol</sub>), 7.54-7.49 (m, 0.8H, H<sub>*p*-Tol</sub>), 7.49-7.44 (m, 1.2H, H<sub>*p*-Tol</sub>), 7.42-7.33 (m, 5H, H<sub>Ph</sub>), 5.47-5.33 (m, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 4.63 (br s, 0.6H, OH), 3.82 (br s, 0.4H, OH), 2.44 (s, 1.2H, CH<sub>3</sub>), 2.43 (s, 1.8H, CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) **Diastereomer 1**: -114.7 (ABX system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 219.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>AX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 8.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>BX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 15.7 Hz, Δν<sub>AB</sub> = 4020.6 Hz, 0.40F); **Diastereomer 2**: -113.8 (ABX system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 225.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>BX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 23.2 Hz, Δν<sub>AB</sub> = 2380.8 Hz, 0.60F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[137]</sup>

## 2,2-Difluoro-1-(4-methoxyphenyl)-2-((S)-p-tolylsulfinyl)ethan-1-ol ((S<sub>S</sub>)-III-2b)



The general procedure **GP5** was followed using (S<sub>S</sub>)-p-tolyl α,α-difluoromethyl sulfoxide **III-1** (300 mg, 1.58 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled 4-methoxybenzaldehyde (0.4 mL, 3.15 mmol, 2.0 equiv.). <sup>19</sup>F NMR analysis of the crude reaction mixture showed a diastereomeric ratio of 40/60. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 70/30) to afford the desired product (454 mg, 1.39 mmol, **88% yield**) as a pale yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.61 – 7.56 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.45 – 7.31 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 6.93 – 6.87 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 5.39 – 5.26 (app. m, 1H, CH-CF<sub>2</sub>), 4.75 (br s, 0.6H, OH), 3.95 (br s, 0.4 H, OH), 3.80 (s, 1.2H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 1.8H, OCH<sub>3</sub>), 2.43 (s, 1.2H, CH<sub>3</sub>), 2.42 (s, 1.8H, CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) **Diastereomer 1**: –115.1 (ABX system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 217.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>AX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 10.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>BX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 14.4 Hz, Δν<sub>AB</sub> = 4141.0 Hz, 0.40F); **Diastereomer 2**: –114.1 (ABX system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 224.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>BX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 22.6 Hz, Δν<sub>AB</sub> = 3018.0 Hz, 0.60F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[137]</sup>

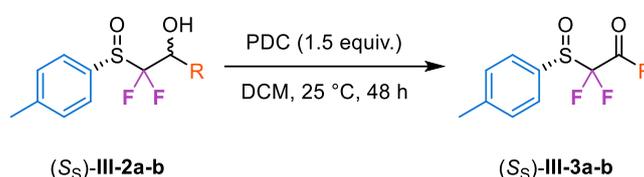
## 2,2-Difluoro-1-(pyridin-3-yl)-2-((S)-p-tolylsulfinyl)ethan-1-ol ((S<sub>S</sub>)-III-2c)



The general procedure **GP5** was followed using (S<sub>S</sub>)-p-tolyl α,α-difluoromethyl sulfoxide **III-1** (300 mg, 1.58 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled 3-pyridinecarboxaldehyde (0.3 mL, 3.15 mmol, 2.0 equiv.). <sup>19</sup>F NMR analysis of the crude reaction mixture showed a diastereomeric ratio of 39/61. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 60/40) to afford the desired product (336 mg, 1.13 mmol, **72% yield**) as a yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.67-8.47 (m, 2H, H<sub>HetAr</sub>), 7.94-7.84 (m, 1H, H<sub>HetAr</sub>), 7.67-7.60 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.42-7.28 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 5.45 (app. d, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 22.6 Hz, 0.4H, CH-CF<sub>2</sub>), 5.34 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 16.8 Hz, 0.6H, CH-CF<sub>2</sub>), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) **Diastereomer 1**: –113.9 (ABX system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 221.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>AX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>BX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 16.3 Hz, Δν<sub>AB</sub> = 4311.0 Hz, 0.6F); **Diastereomer 2**, δ (ppm) –114.3 (ABX system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 226.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>BX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 22.5 Hz, Δν<sub>AB</sub> = 2403.1 Hz, 0.4F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[137]</sup>

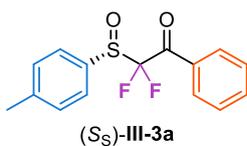
## VI. Synthesis of enantiopure α,α-difluoro-β-ketosulfoxides (S<sub>S</sub>)-III-3a-c

### General procedure GP6 for the synthesis of enantiopure α,α-difluoro-β-ketosulfoxides III-3a-b



4Å Molecular sieves and PDC (1.5 equiv.) were added to a solution of α,α-difluoro-β-hydroxysulfoxide (1.0 equiv.) in anhydrous DCM (C = 0.02 M). The resulting suspension was stirred at 25 °C for 48 h. Et<sub>2</sub>O and water were added to the reaction mixture, which was then filtered. The aqueous phase was extracted three times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with a saturated solution of brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.

### (S)-2,2-Difluoro-1-phenyl-2-(p-tolylsulfinyl)ethan-1-one ((S)-III-3a)



The general procedure **GP6** was followed using  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfoxide (S)-III-2a (120 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 80/20) to afford the desired product (119 mg, 0.40 mmol, **>99% yield**) as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.01 (dd,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.6$  Hz,  $^4J_{\text{H-H}} = 1.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.67 (tt,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$  Hz,  $^4J_{\text{H-H}} = 1.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.56-7.48 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.31 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 2.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) -103.7 (AB system,  $^2J_{\text{AB}} = ^2J_{\text{F-F}} = 237.7$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 1223.8$  Hz, 2F).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 185.5 (app. t,  $^2J_{\text{C-F}} = 22.7$ ,  $\text{C=O}$ ), 144.1 ( $\text{C}_{\text{Ar-S}}$ ), 135.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.8 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.2 ( $3\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 126.4 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ). Unfortunately, we didn't observe the  $-\text{CF}_2$  signal on the  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum. **IR**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2924, 1694, 1597, 1493, 1450, 1274, 1142, 1090, 1067, 974, 810. **HRMS** (ESI) calcd for  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$ : 295.0598, found: 295.0584.

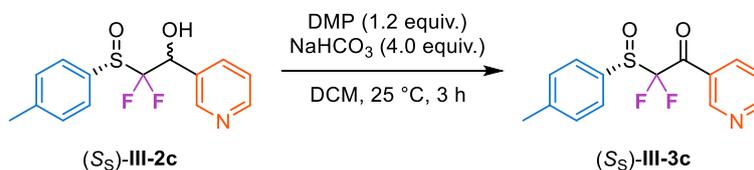
### (S)-2,2-Difluoro-1-(4-methoxyphenyl)-2-(p-tolylsulfinyl)ethan-1-one ((S)-III-3b)



The general procedure **GP6** was followed using  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfoxide (S)-III-2b (130 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv.) The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 80/20) to afford the desired product (115 mg, 0.35 mmol, **89% yield**) as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.02 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.53 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.30 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.96 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) -104.9 (AB system,  $^2J_{\text{AB}} = ^2J_{\text{F-F}} = 235.8$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 1385.1$  Hz, 2F).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 183.3 (app. s,  $\text{C=O}$ ), 165.4 ( $\text{C}_{\text{Ar-OCH}_3}$ ), 143.9 ( $\text{C}_{\text{Ar-S}}$ ), 133.4 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.1 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 126.3 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 126.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 114.2 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 55.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ). Unfortunately, we didn't observe the  $-\text{CF}_2$  signal on the  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum. **IR**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2924, 1694, 1597, 1493, 1450, 1274, 1142, 1090, 1067. **HRMS** (ESI) calcd for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_3\text{S} + \text{K}]^+$ : 363.0263, found: 363.0253.

### Synthesis of enantiopure $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -ketosulfoxides III-3c

#### (S)-2,2-Difluoro-1-(pyridin-3-yl)-2-(p-tolylsulfinyl)ethan-1-one ((S)-III-3c)

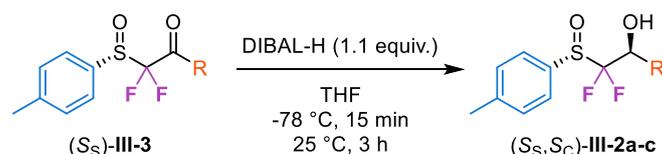


DMP (419 mg, 0.99 mmol, 1.2 equiv.) was added to a solution of  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxysulfoxide (S)-III-2c (245 mg, 0.82 mmol, 1.0 equiv.) and  $\text{NaHCO}_3$  (277 mg, 3.30 mmol, 4.0 equiv.) in 5 mL of dry DCM. The mixture was stirred at 25 °C for 30 min and quenched with a saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$ . The mixture was extracted with DCM. The combined organic layers were washed with a saturated solution of brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 20/80) to afford the desired product (211 mg, 0.71 mmol, **87% yield**) as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9.13-9.10 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{HetAr}}$ ), 8.84 (dd,  $^3J_{\text{H-H}} = 4.9$  Hz,  $^4J_{\text{H-H}} = 1.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{HetAr}}$ ), 8.32-8.28 (m,

1H,  $H_{\text{HetAr}}$ ), 7.55 – 7.49 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.45 (ddd,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 4.8$  Hz,  $^5J_{\text{H-H}} = 0.9$  Hz, 1H,  $H_{\text{HetAr}}$ ), 7.36 – 7.30 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 2.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) –104.3 (AB system,  $^2J_{\text{AB}} = ^2J_{\text{F-F}} = 238.4$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 1907.6$  Hz, 2F).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 185.1 (app. t,  $^2J_{\text{C-F}} = 24.6$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 154.9 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 151.5 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 144.4 ( $\text{C}_{\text{Ar-S}}$ ), 138.0 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 132.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.3 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 126.1 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 123.6 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ). Interestingly, we could not observe the  $-\text{CF}_2$  signal on the  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum. IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1699, 1585, 1140, 1089, 810, 700, 515. HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{O}_2\text{SN} + \text{Na}]^+$ : 318.0371, found: 318.0360.

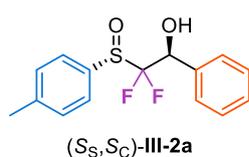
## VII. Diastereoselective reduction of $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -ketosulfoxides ( $S_S$ )-III-3a-c

### General procedure GP7 to access enantio- and diastereopure $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -ketosulfoxides III-3a-c



A solution of DIBAL-H (1.1 equiv., 1 M solution in THF) was added to a solution of the corresponding enantioenriched  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -ketosulfoxide (1.0 equiv.) in freshly distilled THF ( $C = 0.17$  M) under argon at  $-78$  °C. The resulting mixture was stirred at  $-78$  °C for 15 min. It was then allowed to warm at  $22$  °C and stirred at this temperature until completion of the reaction (monitoring by TLC). After 3 h, the mixture was cooled to  $0$  °C and diluted in  $\text{Et}_2\text{O}$ . Water was slowly added, followed by a 1 M solution of NaOH. The cooling bath was removed and the mixture was stirred for 15 min at  $22$  °C. The organic layer was collected and the aqueous phase was extracted three times with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.

### ( $S_S$ )-2,2-Difluoro-1-phenyl-2-(( $S_S$ )-*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-ol (( $S_S,S_C$ )-III-2a)



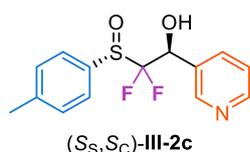
The general procedure **GP7** was followed using  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -ketosulfoxide ( $S_S$ )-III-3a (115 mg, 0.39 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/ $\text{EtOAc}$  (100/0 to 50/50) to afford the desired product (89 mg, 0.30 mmol, **77% yield, 98:2 d.r., 96% e.e.**) as colorless crystals. The same procedure was reproduced by adding  $\text{ZnCl}_2$  (64 mg, 0.47 mmol, 1.2 equiv.) to afford the same product (90, 0.31 mmol, **78% yield, 98:2 d.r., 96% e.e.**).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.62 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.49-7.45 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.39-7.34 (m, 5H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 5.42 (ddd,  $^3J_{\text{H-F}} = 22.6$  Hz,  $^3J_{\text{H-F}} = 1.4$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 5.0$  Hz,  $\text{CF}_2\text{-CH}$ ), 4.67 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 5.5$  Hz, 1H, OH), 2.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) –114.7 (ABX system,  $^2J_{\text{AB}} = ^2J_{\text{F-F}} = 225.4$  Hz,  $^3J_{\text{BX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 22.5$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 2417.3$  Hz, 2F).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 143.6 ( $\text{C}_{\text{Ar-S}}$ ), 134.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.1 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.2 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 126.5 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 124.4 (dd,  $^1J_{\text{C-F}} = 305.6$  Hz,  $^1J_{\text{C-F}} = 297.5$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 70.9 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 28.6$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 20.0$  Hz,  $\text{CH-CF}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ). IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3225, 2924, 1494, 1456, 1112, 1086, 1042, 809, 729, 698. HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$ : 297.0755, found: 297.0747.  $[\alpha]_D^{20} = +125.1$  ( $c = 0.89$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $t_R$  (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.5 mL/min,  $35$  °C, 205 nm) = 9.8 min (1.9%), 10.8 min (96.1%), 20.0 min (0.1%), 23.6 min (1.8%).

### (S)-2,2-Difluoro-1-(4-methoxyphenyl)-2-((S)-p-tolylsulfinyl)ethan-1-ol ((S<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>)-III-2b)



The general procedure **GP7** was followed using  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -ketosulfoxide (S<sub>S</sub>)-III-3b (210 mg, 0.65 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 50/50) to afford the desired product (89 mg, 0.30 mmol, **29% yield, 93:7 d.r., 98% e.e.**) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.60 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.8 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.39 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.2 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.35 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.7 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.89 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.3 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 5.37 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 22.6 Hz, 1H, CF<sub>2</sub>-CH), 4.75 (br s, OH), 3.79 (s, 2H, OCH<sub>3</sub>), 2.43 (s, 2H, CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) -114.0 (ABX system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 224.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>BX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 22.3 Hz,  $\Delta\nu_{AB}$  = 3035.5 Hz, 2F). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 160.3 (C<sub>Ar</sub>-OCH<sub>3</sub>), 143.5 (C<sub>Ar</sub>-S), 132.3 (C<sub>Ar</sub>), 130.0 (2C<sub>Ar</sub>), 129.2 (2C<sub>Ar</sub>), 126.8 (C<sub>Ar</sub>), 126.5 (2C<sub>Ar</sub>), 113.9 (2C<sub>Ar</sub>), 70.4 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 28.9 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 19.4 Hz, CH-CF<sub>2</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>). Unfortunately, we didn't observe the -CF<sub>2</sub> signal on the <sup>13</sup>C NMR spectrum. IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3326, 2930, 1611, 1513, 1250, 1175, 1113, 1085, 1034. HRMS (ESI) calcd. for [C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S + K]<sup>+</sup>: 365.0420, found: 365.0432. *t<sub>r</sub>* (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.5 mL/min, 35 °C, 204 nm) = 20.5 min (0.5%), 23.8 min (92.5%), 31.7 min (0.1%), 41.7 min (6.9%).

### (S)-2,2-Difluoro-1-(pyridin-3-yl)-2-((S)-p-tolylsulfinyl)ethan-1-ol ((S<sub>S</sub>,S<sub>C</sub>)-III-2c)



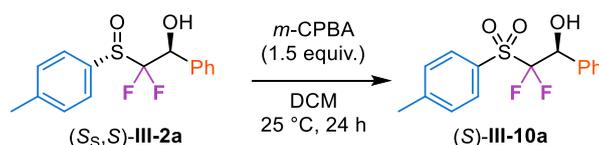
The general procedure **GP7** was followed using  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -ketosulfoxide (S<sub>S</sub>)-III-3c (210 mg, 0.71 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 30/70) to afford the desired product (82 mg, 0.28 mmol, **39% yield, 93:7 d.r., 96% e.e.**) as a yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8.66 (s, 2H, H<sub>HetAr</sub>), 7.89 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.8 Hz, 1H, H<sub>HetAr</sub>), 7.60 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.7 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.35 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.7 Hz, 3H, H<sub>Ar</sub>), 5.51 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 22.9 Hz, 1H, CF<sub>2</sub>-CH), 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) -114.4 (ABX system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 225.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>BX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 23.2 Hz,  $\Delta\nu_{AB}$  = 2245.4 Hz, 2F). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 149.9 (C<sub>HetAr</sub>), 148.9 (C<sub>HetAr</sub>), 143.8 (C<sub>Ar</sub>-S), 136.2 (C<sub>Ar</sub>), 132.0 (C<sub>Ar</sub>), 131.5 (C<sub>Ar</sub>), 130.1 (2C<sub>Ar</sub>), 126.6 (2C<sub>Ar</sub>), 123.7 (C<sub>Ar</sub>), 68.4 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 29.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 19.6 Hz, CH-CF<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>). Unfortunately, we didn't observe the -CF<sub>2</sub> signal on the <sup>13</sup>C NMR spectrum. IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3056, 1699, 1585, 1420, 1280, 1140, 1065, 810, 700, 515. HRMS (ESI) calcd. for [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S + Na]<sup>+</sup>: 318.0371, found: 318.0360. *t<sub>r</sub>* (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.5 mL/min, 35 °C, 207 nm) = 20.5 min (91.7%), 23.8 min (1.5%), 49.2 min (0.1%), 59.7 min (6.7%).

## VIII. Access to enantiopure $\alpha,\alpha$ -difluoromethyl alcohols (S)-III-9a-b

### 1. Desulfonylation

#### Oxidation to sulfone

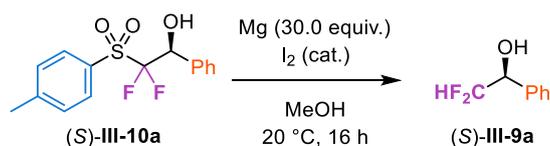
### (S)-2,2-Difluoro-1-phenyl-2-tosylethan-1-ol ((S)-III-10a)



To a solution of (*S*)-2,2-difluoro-1-phenyl-2-((*S*)-*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-ol **III-2a** (70 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv.) in 4 mL of anhydrous DCM was added *m*-CPBA (78 mg, 0.35 mmol, 78% of active oxygen, 1.5 equiv.) at 25 °C. The solution was stirred at this temperature for 24 h. The reaction was quenched with a saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. The aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were washed with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> and with a saturated solution of brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 80/20) to afford the desired product (74 mg, 0.24 mmol, >99% yield, 94% *e.e.*) as a colorless solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.88 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.3 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.51-7.45 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.41 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.1 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.40-7.36 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 5.56 (dd, J = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 21.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 2.1 Hz, 1H), 3.44-3.17 (br s, 1H, OH), 2.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) -111.9 (ABX system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 237.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>BX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 21.1 Hz, Δν<sub>AB</sub> = 5850.5 Hz, 2F). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 147.4 (C<sub>Ar</sub>-S), 133.8 (C<sub>Ar</sub>), 130.9 (2C<sub>Ar</sub>), 130.3 (2C<sub>Ar</sub>), 129.7 (C<sub>Ar</sub>), 129.7 (C<sub>Ar</sub>), 128.7 (2C<sub>Ar</sub>), 128.3 (2C<sub>Ar</sub>), 120.2 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 298.4 Hz, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 288.8 Hz, CF<sub>2</sub>), 71.5 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 26.3 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 20.0 Hz, CH-CF<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +22.9 (c = 1.25, CHCl<sub>3</sub>). t<sub>R</sub> (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.5 mL/min, 35 °C, 220 nm) = 17.8 min (97.2 %), 20.1 min (2.8%). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[137]</sup>

#### Mg(0)-mediated desulfonylation

##### (*S*)-2,2-Difluoro-1-phenylethan-1-ol ((*S*)-III-9a)

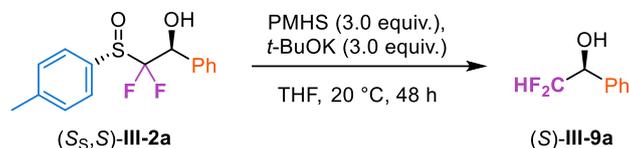


Magnesium turnings (68 mg, 2.59 mmol, 30.0 equiv.) were previously placed under vacuum. 0.3 mL of methanol and a minimal amount of iodine were added to the medium. The mixture was cooled to 0 °C. A solution of (*S*)-2,2-difluoro-1-phenyl-2-tosylethan-1-ol **III-10a** (27 mg, 0.086 mmol, 1.0 equiv.) in 0.7 mL of methanol was added. The reaction mixture was allowed to warm to 20 °C and stirred at this temperature for 16 h. The reaction was quenched with a saturated solution of ammonium chloride. The aqueous phase was extracted three times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with a saturated solution of brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 70/30) to afford the desired product (9 mg, 0.057 mmol, 66% yield, 95% *e.e.*) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.46-7.35 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 5.77 (td, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 55.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.8 Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.84 (td, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.6 Hz, 1H, CH-OH), 2.43 (br s, 1H, OH). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) -127.2 (ABX system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 284.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>AX</sub> = <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 55.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>BX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 9.5 Hz, Δν<sub>AB</sub> = 278.5 Hz, 1F) and -128.0 (ABX system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 284.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>AX</sub> = <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 55.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>BX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 10.9 Hz, Δν<sub>AB</sub> = 278.8 Hz, 1F). t<sub>R</sub> (IC column, Hex/IPA 95/5, 0.5 mL/min, 35 °C, 207 nm) = 10.7 min (2.7 %), 11.7 min (97.3%). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[168]</sup>

## 2. Desulfinylation

### PMHS/*t*-BuOK-mediated desulfinylation

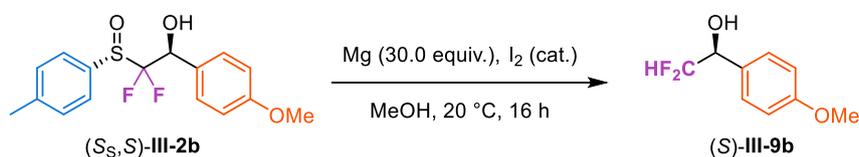
#### (*S*)-2,2-Difluoro-1-phenylethan-1-ol ((*S*)-III-9a)



To a stirred solution of (*S*)-2,2-difluoro-1-phenyl-2-((*S*)-*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-ol **III-2a** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) and *t*-BuOK (57 mg, 0.51 mmol, 3.0 equiv.) in 0.5 mL of freshly distilled THF was added dropwise PMHS (0.14 mL, 0.51 mmol, 3.0 equiv.). The mixture was stirred at 20 °C for 48 h in a sealed tube, then quenched with a solution of KOH in a water/methanol (1:1, V/V) mixture and left under stirring for 2 h. The aqueous phase was extracted three times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were washed with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> and with a saturated solution of brine, dried over sodium sulfate, filtered over Celite® and activated charcoal and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 70/30) to afford the desired product (14 mg, 0.089 mmol, **52% yield, 88% e.e.**) as a colorless oil. The product was already described above.

### Mg(0)-mediated desulfinylation

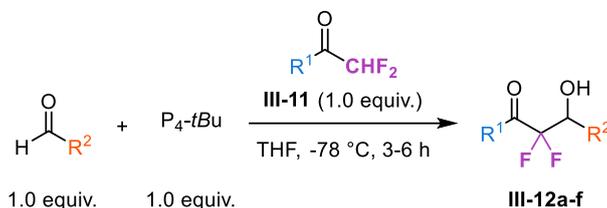
#### (*S*)-2,2-Difluoro-1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-ol ((*S*)-III-9b)



The same procedure as for the desulfonylation of the sulfone (*S*)-**III-10a** was used on (*S*)-2,2-difluoro-1-(4-methoxyphenyl)-2-((*S*)-*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-ol **III-2b** (60 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 60/40) to afford the desired product (22 mg, 0.12 mmol, **64% yield, 86% e.e.**) as a colorless oil. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.34 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.7 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.93 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.7 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 5.74 (td, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 56.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 5.1 Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.77 (td, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.7 Hz, 1H, CH-OH), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) -127.5 (app. dd, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 56.2, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 9.5 Hz, 2F). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 160.3 (C<sub>Ar</sub>-OCH<sub>3</sub>), 128.6 (2C<sub>Ar</sub>), 128.1 (C<sub>Ar</sub>), 116.0 (app. t, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 245.2 Hz, CHF<sub>2</sub>), 114.3 (2C<sub>Ar</sub>), 73.5 (app. t, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 24.6 Hz, CH-OH), 55.5 (O-CH<sub>3</sub>). **IR** ν (cm<sup>-1</sup>) 3414, 2924, 1515, 1250, 1068, 832, 552. **HRMS** (ESI) calcd. for [C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - H]<sup>-</sup>: 187.0576, found: 187.0591. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +13.4 (c = 0.7, CHCl<sub>3</sub>). **t<sub>R</sub>** (IC column, Hex/IPA 98/2, 0.5 mL/min, 35 °C, 204 nm) = 27.7 min (6.9%), 31.3 min (93.1%).

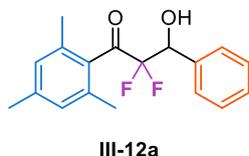
## IX. Synthesis of $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxy ketones III-12a-f using a stoichiometric amount of $P_4$ -*t*Bu

### General procedure GP8 to access $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxy ketones III-12a-f



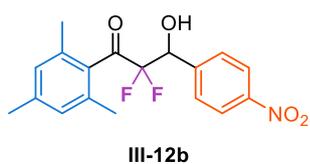
Under argon, in a Schlenk flask, was added  $P_4$ -*t*Bu (1.0 equiv., 0.8 M solution in hexane) in freshly distilled THF (C = 0.063 M) followed by the corresponding aldehyde (1.0 equiv., freshly distilled if needed). The mixture was cooled to -78 °C and the  $\alpha,\alpha$ -difluoroketone (1.0 equiv.) was added dropwise as a suspension in a minimal amount of THF. The mixture was then stirred at this temperature for the desired time before quenching with a 10% aqueous solution of HCl. The aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum.

### 2,2-Difluoro-3-hydroxy-1-mesityl-3-phenylpropan-1-one (III-12a)



The general procedure **GP8** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one (200 mg, 1.01 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled benzaldehyde (0.1 mL, 1.01 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 3 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (279 mg, 0.92 mmol, **91% yield**) as colorless crystals after recrystallization in  $CHCl_3$ . **Mp**: 85-88 °C.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.53 – 7.47 (m, 2H,  $H_{Ph}$ ), 7.43 – 7.35 (m, 3H,  $H_{Ph}$ ), 6.86 (s, 2H,  $H_{Mes}$ ), 5.45 (dt,  $^3J_{H-F}$  = 18.6 Hz,  $^3J_{H-F}$  = 5.4 Hz,  $^3J_{H-H}$  = 5.4 Hz, 1H,  $CH-CF_2$ ), 2.69 (d,  $^3J_{H-H}$  = 5.3 Hz, 1H, OH), 2.29 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.17 (s, 6H,  $2CH_3$ ).  $^{19}F$  NMR (471 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) -114.6 (ABX system,  $^2J_{AB} = ^2J_{F-F} = 284.2$  Hz,  $^3J_{AX} = ^3J_{H-F} = 18.5$  Hz,  $^3J_{BX} = ^3J_{H-F} = 5.6$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 7312.1$  Hz, 2F).  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 201.8 (dd,  $^2J_{C-F} = 36.3$  Hz,  $^2J_{C-F} = 28.9$  Hz, C=O), 140.2 ( $C_{Mes}$ ), 135.6 ( $C_{Ph}$ ), 135.3 ( $2C_{Mes}$ ), 133.3 ( $C_{Mes}$ ), 129.3 ( $C_{Ph}$ ), 128.8 ( $2C_{Mes}$ ), 128.5 ( $2C_{Ph}$ ), 128.3 ( $2C_{Ph}$ ), 114.5 (dd,  $^1J_{C-F} = 264.3$  Hz,  $^1J_{C-F} = 255.4$  Hz,  $CF_2$ ), 73.2 (dd,  $^2J_{C-F} = 29.7$  Hz,  $^2J_{C-F} = 23.1$  Hz,  $CH-CF_2$ ), 21.3 ( $CH_3$ ), 19.5 ( $2CH_3$ ). IR  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) 3490, 3035, 2961, 2924, 2862, 1713, 1610, 1571, 1496, 1455, 1382, 1298, 1258, 1192, 1110, 1062, 1028, 958, 901. HRMS (ESI) calcd for  $[C_{18}H_{18}F_2O_2 + Na]^+$ : 327.1167, found: 327.1166.

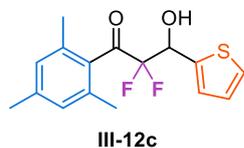
### 2,2-Difluoro-3-hydroxy-1-mesityl-3-(4-nitrophenyl)propan-1-one (III-12b)



The general procedure **GP8** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one (100 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.) and 4-nitrobenzaldehyde (76 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 3 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (70 mg, 0.20 mmol, **40% yield**) as a yellow oil.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.44 – 8.17 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.79 – 7.65 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 6.88 (s, 2H,  $H_{Mes}$ ), 5.63 – 5.54 (m, 1H,  $CH-CF_2$ ), 2.90 (d,  $^3J_{H-H} = 5.1$  Hz, 1H, OH), 2.30 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.20 (s, 6H,  $2CH_3$ ).  $^{19}F$  NMR (377 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm)

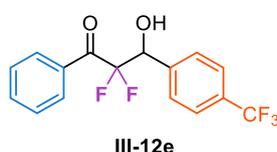
-114.3 (ABX system,  $^2J_{AB} = ^2J_{F-F} = 291.0$  Hz,  $^3J_{AX} = ^3J_{H-F} = 19.0$  Hz,  $^3J_{BX} = ^3J_{H-F} = 4.5$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 6553.3$  Hz, 2F). Unfortunately, degradation of the product occurred overnight.

### 2,2-Difluoro-3-hydroxy-1-mesityl-3-(thiophen-2-yl)propan-1-one (III-12c)



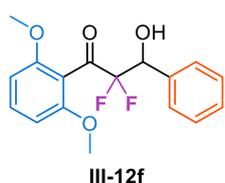
The general procedure **GP8** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one (54 mg, 0.27 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled 2-thenaldehyde (25  $\mu$ L, 0.27 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at -78 for 3 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (28 mg, 0.09 mmol, **33% yield**) as a dark brown solid. **mp**: 76-79 °C.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.38 (dd,  $^3J_{H-H} = 5.1$  Hz,  $^4J_{H-H} = 1.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{HetAr}}$ ), 7.22 – 7.19 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{HetAr}}$ ), 7.04 (dd,  $^3J_{H-H} = 5.1$  Hz,  $^3J_{H-H} = 3.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{HetAr}}$ ), 6.87 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{Mes}}$ ), 5.70 (dt,  $^3J_{H-F} = 17.5$  Hz,  $^3J_{H-F} = 5.5$  Hz,  $^3J_{H-H} = 5.5$  Hz, 1H,  $\text{CH-CF}_2$ ), 2.94 – 2.86 (app. m, 1H, OH), 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.18 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) -114.5 (ABX system,  $^2J_{AB} = ^2J_{F-F} = 280.4$  Hz,  $^3J_{AX} = ^3J_{H-F} = 17.5$  Hz,  $^3J_{BX} = ^3J_{H-F} = 6.3$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 7003.8$  Hz, 2F).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 201.2 (dd,  $^2J_{C-F} = 35.8$  Hz,  $^2J_{C-F} = 28.5$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 140.3 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 137.6 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 135.8 ( $2\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 133.0 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 128.8 ( $2\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 127.9 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 127.2 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 127.0 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 114.0 (dd,  $^2J_{C-F} = 264.4$  Hz,  $^2J_{C-F} = 256.6$  Hz,  $\text{CH-CF}_2$ ), 69.8 (dd,  $^2J_{C-F} = 30.6$  Hz,  $^2J_{C-F} = 24.2$  Hz,  $\text{CH-CF}_2$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 19.4 ( $2\text{CH}_3$ ). **IR**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3479, 2958, 2924, 2856, 1709, 1610, 1571, 1452, 1434, 1381, 1298, 1220, 1188, 1108, 1064, 1041, 957, 888, 851, 782, 704. **HRMS** (ESI) calcd for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S} + \text{Na}]^+$ : 333.0731, found: 333.0743.

### 2,2-Difluoro-3-hydroxy-1-phenyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one (III-12e)



The general procedure **GP8** was followed using 2,2-difluoro-1-phenylethan-1-one (70.0 mg, 0.45 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (61  $\mu$ L, 0.45 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 5 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (66 mg, 0.20 mmol, **45% yield**) as a white solid.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.08 (dq,  $^3J_{H-H} = 8.5$  Hz,  $^4J_{H-H} = 1.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.74 – 7.57 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.54 – 7.42 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.47 (dt,  $^3J_{H-F} = 19.2$  Hz,  $^3J_{H-F} = 4.4$  Hz,  $^3J_{H-H} = 4.4$  Hz, 1H,  $\text{CH-CF}_2$ ), 3.17 (d,  $^3J_{H-H} = 4.4$  Hz, 1H, OH).  $^{19}\text{F NMR}$  (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) -62.7 (s, 3F,  $\text{CF}_3$ ), -103.9 (ABX system,  $^2J_{AB} = ^2J_{F-F} = 300.3$  Hz,  $^3J_{AX} = ^3J_{H-F} = 19.1$  Hz,  $^3J_{BX} = ^3J_{H-F} = 4.7$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 4807.5$  Hz, 2F,  $\text{CF}_2$ ). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[251]</sup>

### 1-(2,6-Dimethoxyphenyl)-2,2-difluoro-3-hydroxy-3-phenylpropan-1-one (III-12f)

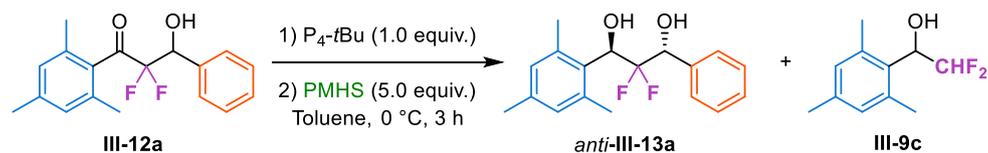


The general procedure **GP8** was followed using 1-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,2-difluoroethan-1-one (80 mg, 0.37 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled benzaldehyde (38  $\mu$ L, 0.37 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 6 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (56 mg, 0.17 mmol, **47% yield**) as a brown solid. **mp**: 105-108 °C.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.44 – 7.32 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.31 – 7.22 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.49 (d,  $^3J_{H-H} = 8.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.21 (dd,  $^3J_{H-F} = 18.6$  Hz,  $^3J_{H-F} = 5.2$  Hz, 1H,  $\text{CH-CF}_2$ ), 3.67 (s, 6H,  $2\text{OCH}_3$ ), 3.07 (br s, 1H, OH).  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) -117.8 (ABX system,  $^2J_{AB} = ^2J_{F-F} = 265.0$  Hz,  $^3J_{AX} = ^3J_{H-F} = 18.8$  Hz,  $^3J_{BX} = ^3J_{H-F} = 5.4$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 7050.3$  Hz, 2F).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 197.3 (dd,  $^2J_{C-F} = 34.9$  Hz,  $^2J_{C-F} = 29.5$  Hz,  $\text{C=O}$ ),

158.0 (2C<sub>Ar</sub>-OCH<sub>3</sub>), 135.0 (C<sub>Ar</sub>), 132.8 (C<sub>Ar</sub>), 128.8 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (2C<sub>Ar</sub>), 128.2 (2C<sub>Ar</sub>), 114.8 (C<sub>Ar</sub>), 114.5 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 264.5 Hz, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 258.9 Hz, CF<sub>2</sub>), 104.4 (2C<sub>Ar</sub>), 73.3 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 28.8 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 23.5 Hz, CH-CF<sub>2</sub>), 56.2 (2OCH<sub>3</sub>). IR ν (cm<sup>-1</sup>) 3492, 3031, 3007, 2926, 2843, 1714, 1594, 1474, 1455, 1433, 1302, 1254, 1190, 1177, 1108, 1064, 1027, 920. HRMS (ESI) calcd for [C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup>: 323.1089, found: 323.1082.

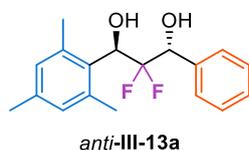
## X. Synthesis of α,α-difluorodiol *anti*-III-13a and α,α-difluoroalcohol III-9c

### Procedure



Under argon, P<sub>4</sub>-tBu (0.41 mL, 0.33 mmol, 1.0 equiv., 0.8 M solution in hexane) was added dropwise as a suspension in 1 mL of anhydrous toluene into a sealed tube containing aldol III-12a (100 mg, 0.33 mmol, 1.0 equiv.) in 2 mL of anhydrous toluene at 0 °C. After 5 min, polymethylhydrosiloxane (PMHS) (0.1 mL, 1.64 mmol, 5.0 equiv.) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at this temperature for 3 h before quenching with a 10% aqueous solution of HCl. The aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum.

### (±)-*anti*-2,2-Difluoro-1-mesityl-3-phenylpropane-1,3-diol (III-13a)



The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (71 mg, 0.23 mmol, **70% yield**, **>98:2 d.r.**) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.58 – 7.47 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>), 7.45 – 7.34 (m, 3H, H<sub>Ph</sub>), 6.95 – 6.69 (m, 2H, H<sub>Mes</sub>), 5.57 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 16.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 12.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 3.3 Hz, 1H, CH-CF<sub>2</sub>), 5.20 (td, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.3 Hz, 1H, CH-CF<sub>2</sub>), 3.45 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 5.6 Hz, 1H, OH), 2.97 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.2 Hz, 1H, OH), 2.67 – 2.42 (br s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.05 (br s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) –115.4 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 16.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 9.2 Hz, 2F). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 139.0 (br s, C<sub>Ar</sub>), 137.9 (C<sub>Ar</sub>), 136.6 (C<sub>Ar</sub>), 131.5 (br s, C<sub>Ar</sub>), 129.1 (br s, C<sub>Ar</sub>), 128.8 (2C<sub>Ar</sub>), 128.4 (3C<sub>Ar</sub>), 127.6 (2C<sub>Ar</sub>), 121.1 (t, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 252.6 Hz, CF<sub>2</sub>), 74.5 (t, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 29.6 Hz, CH-CF<sub>2</sub>), 70.2 (t, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 29.5 Hz, CH-CF<sub>2</sub>), 21.3 (br s, CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (br s, CH<sub>3</sub>). IR ν (cm<sup>-1</sup>) 3401, 3034, 2959, 2923, 2860, 1611, 1576, 1495, 1454, 1380, 1271, 1204, 1134, 1088, 1058, 1040, 1028, 909, 852, 825. HRMS (ESI) calcd for [C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup>: 329.1324, found: 329.1317.

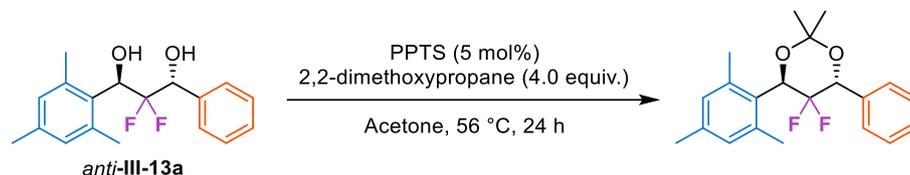
### 2,2-Difluoro-1-mesitylethan-1-ol (III-9c)



The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (18 mg, 0.09 mmol, **28% yield**) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 6.88 (s, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.09 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 58.3 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 55.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.5 Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>), 5.26 (dtd, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 13.4, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 6.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 2.2 Hz, 1H, CH-CHF<sub>2</sub>), 2.43 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.35 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 3.3 Hz, OH), 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) –123.5 (ABX system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 288.5 Hz, <sup>2</sup>J<sub>AX</sub> = <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 58.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>BX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 12.9 Hz, Δν<sub>AB</sub> = 282.4 Hz, 1F), –125.3 (ABX system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 288.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>AX</sub> = <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 55.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>BX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 7.3 Hz, Δν<sub>AB</sub> = 282.9 Hz, 1F). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) 138.5 ( $C_{Ar}$ ), 137.6 ( $2C_{Ar}$ ), 130.4 ( $2C_{Ar}$ ), 129.1 ( $C_{Ar}$ ), 115.5 (dd,  $^1J_{C-F} = 245.6$  Hz,  $^1J_{C-F} = 242.2$  Hz,  $CH-CF_2$ ), 71.3 (dd,  $^2J_{C-F} = 29.1$  Hz,  $^2J_{C-F} = 23.9$  Hz,  $CH-CF_2$ ), 20.9 ( $CH_3$ ), 20.9 ( $2CH_3$ ). IR  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) 3413, 2958, 2925, 2863, 1612, 1577, 1480, 1453, 1379, 1271, 1206, 1116, 1063, 1019, 931, 852, 804. HRMS (ESI) calcd for  $[C_{11}H_{14}F_2O - H]^+$ : 199.0940, found: 199.0944.

### Determination of the configuration of diol **III-13a**: ( $\pm$ )-*anti*-5,5-difluoro-4-mesityl-2,2-dimethyl-6-phenyl-1,3-dioxane

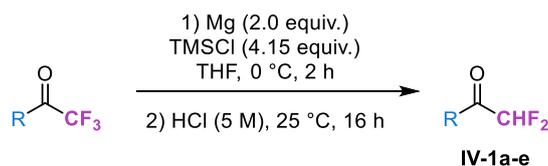


Following Abiko's and Masamune's procedure:<sup>[295]</sup> 2,2-dimethoxypropane (0.12 mL, 0.95 mmol, 4.0 equiv.) and PPTS (3.0 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) were added to a solution of diol **III-13a** (73.0 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv.) in 2 mL of acetone. The mixture was heated under reflux for 24 h. The solvent was removed and the residue was partitioned between water and DCM. The aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum. The crude product was then purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 95/5) to afford the desired product (83.0 mg, 0.24 mmol, >99% yield, >98:2 *d.r.*) as a colorless oil.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.59 – 7.51 (m, 2H,  $H_{Ph}$ ), 7.50 – 7.35 (m, 3H,  $H_{Ph}$ ), 6.94 (s, 2H,  $H_{Mes}$ ), 5.63 (dd,  $^3J_{H-F} = 20.8$  Hz,  $^3J_{H-F} = 10.8$  Hz, 1H,  $CH-CF_2$ ), 5.24 (dd,  $^3J_{H-F} = 20.2$  Hz,  $^3J_{H-F} = 11.2$  Hz, 1H,  $CH-CF_2$ ), 2.51 (br s, 6H, 2Ar- $CH_3$ ), 2.32 (s, 3H, Ar- $CH_3$ ), 1.64 (s, 3H,  $C_{Alk}-CH_3$ ), 1.61 (s, 3H,  $C_{Alk}-CH_3$ ).  $^{19}F$  NMR (377 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) –108.4 (ABX system,  $^2J_{AB} = ^2J_{F-F} = 237.8$  Hz,  $^2J_{AX} = ^2J_{H-F} = 20.7$  Hz,  $^3J_{BX} = ^3J_{H-F} = 6.7$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 237.3$  Hz, 1F) and –111.7 (ABX system,  $^2J_{AB} = ^2J_{F-F} = 237.8$  Hz,  $^2J_{AX} = ^2J_{H-F} = 20.4$  Hz,  $^3J_{BX} = ^3J_{H-F} = 10.9$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 237.1$  Hz, 1F).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 138.3 ( $2C_{Ar}$ ), 133.1 ( $C_{Ar}$ ), 128.6 ( $2C_{Ar}$ ), 128.3 ( $3C_{Ar}$ ), 128.2 ( $C_{Ar}$ ), 127.5 ( $2C_{Ar}$ ), 126.3 ( $C_{Ar}$ ), 121.8 (dd,  $^1J_{C-F} = 259.1$  Hz,  $^1J_{C-F} = 254.6$  Hz,  $CF_2$ ), 102.8 (O-C-O), 74.0 (dd,  $^2J_{C-F} = 34.1$  Hz,  $^2J_{C-F} = 24.9$  Hz,  $CH-CF_2$ ), 72.4 (dd,  $^2J_{C-F} = 37.3$  Hz,  $^2J_{C-F} = 25.3$  Hz,  $CH-CF_2$ ), 24.2 ( $C_{Alk}-CH_3$ ), 23.6 ( $C_{Alk}-CH_3$ ), 21.4 (br s,  $2C_{Ar}-CH_3$ ), 21.0 ( $C_{Ar}-CH_3$ ). IR  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) 3069, 3036, 2992, 2935, 1499, 1456, 1379, 1221, 1196, 1170, 1119, 1091, 1070, 1056, 1032, 908. Unfortunately, the product was not detected in HRMS. According to the literature<sup>[211]</sup> and  $^{13}C$  NMR analysis, the configuration is *anti*.

## XI. Synthesis of $\alpha,\alpha$ -difluoromethyl ketones **IV-1a-n**

### 1. Path A: Starting from a trifluoromethyl ketone

#### General procedure GP9 to access $\alpha,\alpha$ -difluoromethyl ketones **IV-4a-e**



Following Prakash's procedure:<sup>[257]</sup> Under argon, to a mixture of magnesium (2.0 equiv.) and trimethylsilyl chloride (4.15 equiv.) in freshly distilled THF ( $C = 0.22$  M) at 0 °C, was added the corresponding trifluoromethyl ketone (1.0 equiv.) Then the mixture was stirred at 0 °C for 2 h. THF and

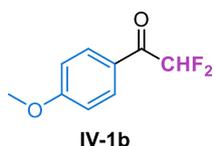
excess TMSCl were removed under vacuum and 30 mL of hexane were added to the residue. The solid was removed by suction filtration, and the filtrate was condensed under vacuum to give the crude product. HCl (30 mL, C = 5 M) was further added to the residue and the mixture was stirred at 25 °C overnight. It was extracted three times with Et<sub>2</sub>O, washed with water and brine. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum.

### 2,2-Difluoro-1-phenylethan-1-one (IV-1a)



The general procedure **GP9** was followed using 2,2,2-trifluoro-1-(thiophen-2-yl)ethan-1-one (1.5 g, 8.61 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using pentane/Et<sub>2</sub>O (100/0 to 95/5) to afford the desired product (683 mg, 4.37 mmol, **64% yield**) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.13 – 8.03 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.73 – 7.64 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.58 – 7.48 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.29 (t, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 53.5 Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>). <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) –121.9 (d, J = 53.8 Hz, 2F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[257]</sup>

### 2,2-Difluoro-1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-one (IV-1b)



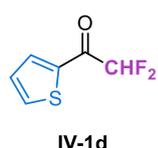
The general procedure **GP9** was followed using 2,2,2-trifluoro-1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-one (900 mg, 4.41 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using pentane/Et<sub>2</sub>O (100/0 to 95/5) to afford the desired product (300 mg, 1.61 mmol, **37% yield**) as a pale yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.14 – 7.99 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.03 – 6.93 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.25 (t, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 53.7 Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) –121.3 (d, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 53.8 Hz, 2F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[296]</sup>

### 2,2-Difluoro-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethan-1-one (IV-1c)



The general procedure **GP9** was followed using 2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethan-1-one (1.5 g, 6.20 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using pentane/Et<sub>2</sub>O (100/0 to 95/5) to afford the desired product (500 mg, 2.23 mmol, **55% yield**) as a pale yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.24 – 8.18 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.85 – 7.77 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.27 (t, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 53.3 Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>). <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) –63.49 (s, 3F, CF<sub>3</sub>), –121.7 (d, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 53.5 Hz, 2F, CHF<sub>2</sub>). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[297]</sup>

### 2,2-Difluoro-1-(thiophen-2-yl)ethan-1-one (IV-1d)



The general procedure **GP9** was followed using 2,2,2-trifluoro-1-(thiophen-2-yl)ethan-1-one (1.0 g, 5.55 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using pentane/Et<sub>2</sub>O (100/0 to 95/5) to afford the desired product (500 mg, 3.08 mmol, **72% yield**) as a yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.12 – 8.06 (m, 1H, H<sub>HetAr</sub>), 7.84 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.9, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.1 Hz, 1H, H<sub>HetAr</sub>), 7.23 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 3.9 Hz, 1H, H<sub>HetAr</sub>), 6.18 (t, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 53.7 Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>). <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) –121.6 (d, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 55.2 Hz, 2F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[257]</sup>

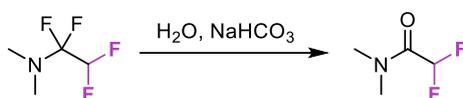
## 2,2-Difluoro-1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)ethan-1-one (IV-1e)



The general procedure **GP9** was followed using 2,2,2-trifluoro-1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)ethan-1-one (900 mg, 3.96 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using pentane/Et<sub>2</sub>O (100/0 to 95/5) to afford the desired product (460 mg, 2.20 mmol, **56% yield**) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.48 – 8.31 (m, 1H, H<sub>HetAr</sub>), 8.02 (t, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.8 Hz, 1H, H<sub>HetAr</sub>), 7.44 – 7.31 (m, 3H, H<sub>HetAr</sub>), 6.30 – 5.94 (app. m, 1H, CHF<sub>2</sub>), 3.91 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) –120.1 (d, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 54.5 Hz, 2F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[296]</sup>

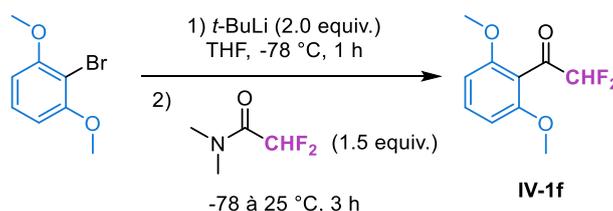
## 2. Path B: Starting from an aryl bromide

### 2,2-Difluoro-*N,N*-dimethylacetamide



Following Leroux's procedure:<sup>[258]</sup> At 0° C, 1,1,2,2-tetrafluoro-*N,N*-dimethylethan-1-amine (4.84 mL, 41.35 mmol, 1.0 equiv.) was added dropwise in 100 mL of a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>. After 10 minutes, the mixture was diluted with 100mL of DCM. The aqueous phase was washed three times with DCM. Ca(OH)<sub>2</sub> was then added in the aqueous phase. The organic layers were gathered, dried over sodium sulfate, filtered and the solvent was removed under reduced pressure (volatile compound). The crude product was obtained as a colorless liquid in **96% yield** (4.9 g, 39.80 mmol) and was used without further purification. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 6.09 (t, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 53.7 Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>), 3.13 (t, <sup>5</sup>J<sub>H-F</sub> = 1.6 Hz, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.00 (t, <sup>5</sup>J<sub>H-F</sub> = 1.1 Hz, 3H, NCH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) –121.7 (d, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 53.9 Hz, 2F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[258]</sup>

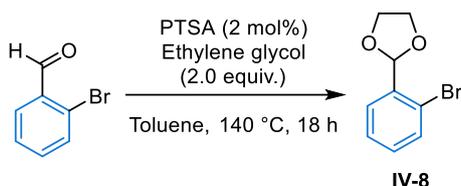
### 1-(2,6-Dimethoxyphenyl)-2,2-difluoroethan-1-one (IV-1f)



Inspired by Leroux's procedure:<sup>[258]</sup> Under argon, to a solution of 2-bromo-1,3-dimethoxybenzene (200 mg, 0.92 mmol, 1.0 equiv.) in 4 mL of freshly distilled THF was added dropwise *t*-BuLi (1.1 mL, 64.06 mmol, 2.0 equiv., 1.68 M solution in pentane) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 1 h. Then, 2,2-difluoro-*N,N*-dimethylacetamide (0.15 mL, 1.38 mmol, 1.5 equiv.) was added at -78 °C. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 3 hours before quenching with 10 mL of a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using pentane/Et<sub>2</sub>O (100/0 to 90/10) to afford the desired product (146 mg, 0.68 mmol, **73%**

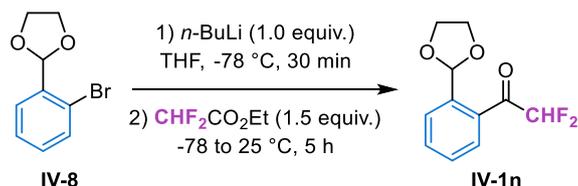
**yield**) as a white solid. **Mp**: 74-77 °C.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.39 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.59 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.21 (t,  $^2J_{\text{H-F}} = 54.3$  Hz, 1H,  $\text{CHF}_2$ ), 3.83 (s, 6H, 2 $\text{OCH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) -128.8 (d,  $^2J_{\text{H-F}} = 54.7$  Hz, 2F).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 191.7 (t,  $^2J_{\text{C-F}} = 25.8$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 159.0 (2 $\text{C}_{\text{Ar-OCH}_3}$ ), 133.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 114.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 109.4 (t,  $^1J_{\text{C-F}} = 250.1$  Hz,  $\text{CHF}_2$ ), 104.2 (2 $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 56.2 (2 $\text{OCH}_3$ ). **IR**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3018, 2987, 2951, 2844, 1730, 1587, 1474, 1456, 1431, 1342, 1304, 1290, 1257, 1222, 1176, 1111, 1084, 1056, 1026, 968, 902, 857. **HRMS** (ESI) calcd for  $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ : 239.0490 found: 239.0492.

## 2-(2-Bromophenyl)-1,3-dioxolane (IV-8)



To a solution of the 2-bromobenzaldehyde (2.85 mL, 24.32 mmol, 1.0 equiv.) in 243 mL of toluene in a two-necks round bottom flask was added ethylene glycol (2.71 mL, 48.64 mmol, 2.0 equiv.), PTSA (0.084 g, 0.49 mmol, 2 mol%). A dean stark apparatus was added. The resulting mixture was stirred at 140 °C for 18 h, then cooled to 25 °C and quenched by the addition of a saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$ . The aqueous phase was three times extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was obtained as a colorless liquid (5.6 g, 24.32 mmol, **>99% yield**) and used without further purification.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.73 – 7.51 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.38 – 7.29 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.25 – 7.19 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 6.10 (s, 1H,  $\text{CH}$ ), 4.20 – 4.04 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[298]</sup>

## 1-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl)-2,2-difluoroethan-1-one (IV-1n)

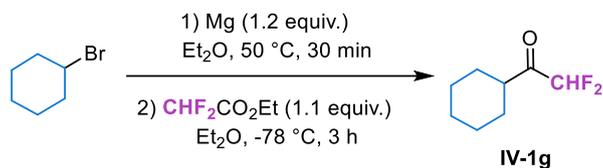


Under argon, a solution of 2-(2-bromophenyl)-1,3-dioxolane **IV-8** (1.0 g, 4.37 mmol, 1.0 equiv) in 22 mL of anhydrous THF was cooled to -78 °C, and  $n\text{-BuLi}$  (2.20 mL, 4.35 mmol, 1.0 equiv., 1.98 M solution in hexane) was added dropwise. A white precipitate separated during the addition. After being stirred for 30 min at -78 °C, the mixture was cannulated dropwise on a solution of ethyl difluoroacetate (0.65 mL, 6.55 mmol, 1.5 equiv.) in 10 mL of anhydrous THF at -78 °C. The mixture was then allowed to warm up to 25 °C and stirred for 5 h before quenching with water. The aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/ $\text{EtOAc}$  (100/0 to 90/10) to afford the desired product (0.8 g, 3.51 mmol, **80% yield**) as a colorless liquid.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.65 – 7.61 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.60 – 7.53 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.53 – 7.44 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 6.22 (s, 1H,  $\text{CH}$ ), 6.19 (t,  $^2J_{\text{H-F}} = 54.3$  Hz, 1H,  $\text{CHF}_2$ ), 4.01 – 3.97 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.90 – 3.86 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) -124.5 (d,  $^2J_{\text{H-F}} = 53.9$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 193.8 (t,  $^2J_{\text{C-F}} = 25.7$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 138.5 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 133.3 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ),

131.8 (C<sub>Ph</sub>), 129.1 (C<sub>Ph</sub>), 128.0 (C<sub>Ph</sub>), 127.3 (C<sub>Ph</sub>), 110.1 (t, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 252.3 Hz, CHF<sub>2</sub>), 101.6 (CH), 64.9 (2CH<sub>2</sub>). IR ν (cm<sup>-1</sup>) 3434, 2898, 1726, 1600, 1347, 1284, 1241, 1115, 1084, 973, 949. HRMS (ESI) calcd for [C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + Na]<sup>+</sup>: 251.0490 found: 251.0486.

### 3. Path C: Starting from an alkyl bromide

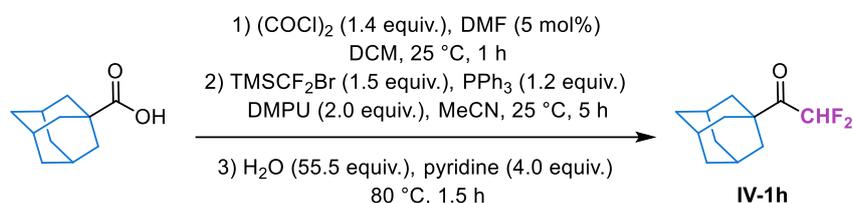
#### 1-Cyclohexyl-2,2-difluoroethan-1-one (IV-1g)



A solution of bromocyclohexane (4.0 mL, 32.63 mmol, 1.0 equiv.) in dry Et<sub>2</sub>O (12 mL) was dropwise added to a flame dried 100 mL three-necks round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar and a reflux condenser charged with magnesium (0.95 g, 39.15 mmol, 1.2 equiv.), a piece of iodine and 2 mL of anhydrous Et<sub>2</sub>O. The resulting mixture was stirred at reflux for 30 min. After this time, the Grignard solution was dropwise added to a solution of ethyl difluoroacetate (3.59 mL, 35.89 mmol, 1.1 equiv.) in 20 mL of dry Et<sub>2</sub>O at -78 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 3 h and was then quenched with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl and 1 M aqueous solution of HCl. The mixture was diluted with water and extracted with pentane. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using pentane to afford the desired product (2.8 g, 17.26 mmol, **53% yield**) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 5.74 (t, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 53.9 Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>), 2.91 – 2.70 (m, 1H, H<sub>Alk</sub>), 1.96 – 1.64 (m, 5H, H<sub>Alk</sub>), 1.47 – 1.17 (m, 5H, H<sub>Alk</sub>). <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) -126.9 (d, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 53.9 Hz, 2F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[299]</sup>

### 4. Path D: Starting from a carboxylic acid

#### 1-(Adamantan-1-yl)-2,2-difluoroethan-1-one (IV-1h)

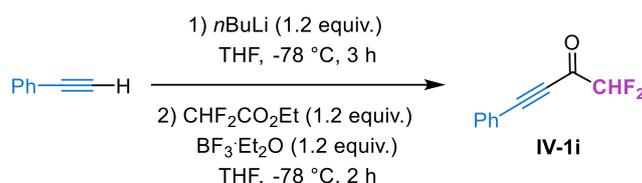


Following Dilman's procedure:<sup>[259]</sup> 1-adamantanecarboxylic acid (300 mg, 1.66 mmol, 1.0 equiv.) and oxalyl chloride (0.2 mL, 2.33 mmol, 1.4 equiv.) were added successively to a solution of DMF (6.4 μL) in 1.66 mL of DCM at 25 °C. The reaction mixture was vigorously stirred at 25 °C for 1 h and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in 1.66 mL of MeCN followed by successive addition of (bromodifluoromethyl)trimethylsilane (0.39 mL, 2.50 mmol, 1.5 equiv.), PPh<sub>3</sub> (524 mg, 2.00 mmol, 1.2 equiv.) and DMPU (0.40 mL, 3.33 mmol, 2.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at 5 °C for 5 h. After addition of water (1.66 mL, 92.39 mmol, 55.5 equiv.) and pyridine (0.54 mL, 6.66 mmol, 4.0 equiv.), the reaction mixture was vigorously stirred at 80 °C for 1.5 h, and then cooled to 25 °C. Water was added, and the aqueous phase was extracted three times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic

layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 98/2) to afford the desired product (0.32 g, 1.49 mmol, **90% yield**) as a pale yellow oil.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.97 (t,  $^2J_{\text{H-F}} = 53.3$  Hz, 1H,  $\text{CHF}_2$ ), 2.12 – 2.03 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Alk}}$ ), 1.97 – 1.89 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{Alk}}$ ), 1.81 – 1.69 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{Alk}}$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) –124.7 (d,  $^2J_{\text{H-F}} = 53.2$  Hz, 2F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[259]</sup>

## 5. Path E: Starting from an alkyne

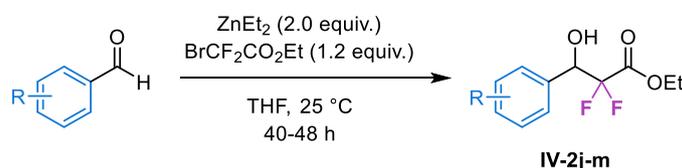
### 1,1-Difluoro-4-phenylbut-3-yn-2-one (IV-1i)



Following Xiong's and Zhang's procedure:<sup>[260]</sup> Under argon, to a flame dried 250 mL round-bottom flask, was added phenylacetylene (0.8 mL, 7.28 mmol, 1.0 equiv) in 69 mL of freshly distilled THF. The flask was cooled to  $-78$  °C, and *n*-BuLi (4 mL, 8.72 mmol, 1.2 equiv., 2.18 M solution in hexane) was dropwise added over 5 min. The solution was stirred for 3 h following the completion of the *n*-BuLi addition. To this solution, were slowly added ethyl difluoroacetate (0.87 mL, 8.74 mmol, 1.2 equiv.) and  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (1.11 mL, 8.74 mmol, 1.2 equiv.) directly into the solution which was further stirred for 2 h at  $-78$  °C. The mixture was quenched with a saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The aqueous phase was three times extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 95/5) to afford the desired product (1.31 g, 6.94 mmol, **95% yield**) as a yellow oil.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.69 – 7.63 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.57 – 7.51 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.47 – 7.39 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.87 (t,  $^2J_{\text{H-F}} = 54.2$  Hz, 1H,  $\text{CHF}_2$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) –125.5 (d,  $^2J_{\text{H-F}} = 54.5$  Hz, 2F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[260]</sup>

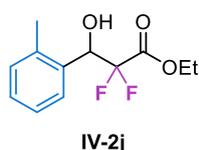
## 6. Path F: Starting from an aldehyde

### General procedure GP10 to access $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxyesters IV-2j-m



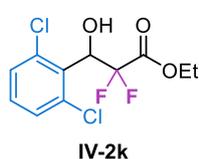
Under argon, a solution of the corresponding aldehyde (1.0 equiv.) and ethyl bromodifluoroacetate (1.2 equiv.) in freshly distilled THF ( $C = 0.1$  M) was stirred at  $25$  °C.  $\text{ZnEt}_2$  (2.0 equiv., 1 M solution in hexane) was added very slowly at  $0$  °C. Then, the resulting mixture was stirred at  $25$  °C for the desired time (follow by TLC) and quenched at  $0$  °C with a 10% solution of HCl. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum.

### Ethyl 2,2-difluoro-3-hydroxy-3-(*o*-tolyl)propanoate (IV-2j)



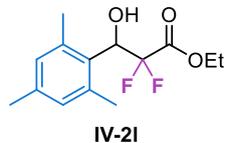
The general procedure **GP10** was followed using 2-methylbenzaldehyde (2.5 mL, 21.62 mmol, 1.0 equiv.) and the reaction mixture was stirred for 48 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (3.05 g, 12.49 mmol, **58% yield**) as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.57 – 7.52 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.32 – 7.23 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.21 – 7.15 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.49 (dd,  $^3J_{\text{H-F}} = 16.9$  Hz,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.1$  Hz, 1H,  $\text{CH-CF}_2$ ), 4.34 (q,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.40 (s, 3H,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$ ), 1.31 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ). Unfortunately, we didn't observe the -OH signal on the  $^1\text{H NMR}$  spectrum.  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) -116.6 (ABX system,  $^2J_{\text{AB}} = ^2J_{\text{F-F}} = 263.6$  Hz,  $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 17.0$  Hz,  $^3J_{\text{BX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 6.1$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 3238.1$  Hz, 2F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[245]</sup>

### Ethyl 3-(2,6-dichlorophenyl)-2,2-difluoro-3-hydroxypropanoate (IV-2k)



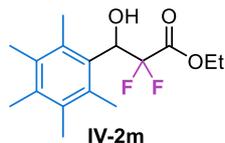
The general procedure **GP10** was followed using 2,6-dichlorobenzaldehyde (3.0 g, 17.14 mmol, 1.0 equiv.) and the reaction mixture was stirred for 48 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (2.0 g, 6.69 mmol, **39% yield**) as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.36 (br s, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.25 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.04 (ddd,  $^3J_{\text{H-F}} = 22.0$  Hz,  $^3J_{\text{H-F}} = 4.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 12.5$  Hz, 1H,  $\text{CH-CF}_2$ ), 4.39 (qd,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$  Hz,  $^4J_{\text{H-F}} = 2.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.10 (dd,  $^3J_{\text{H-H}} = 12.1$  Hz,  $^4J_{\text{H-F}} = 1.0$  Hz, 1H, OH), 1.37 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) -109.1 (dd,  $^2J_{\text{F-F}} = 259.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-F}} = 4.5$  Hz, 1F), -119.5 (ddd,  $^2J_{\text{F-F}} = 259.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-F}} = 22.6$  Hz,  $^4J_{\text{H-F}} = 3.3$  Hz, 1F).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 163.3 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 33.0$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 29.7$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 130.7 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.3 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 114.7 (dd,  $^1J_{\text{C-F}} = 262.7$  Hz,  $^1J_{\text{C-F}} = 256.4$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 72.0 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 29.9$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 24.2$  Hz,  $\text{CH-CF}_2$ ), 63.5 ( $\text{OCH}_2$ ), 14.0 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ). IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3541, 2986, 2933, 2853, 1760, 1580, 1563, 1468, 1437, 1413, 1374, 1305, 1242, 1212, 1180, 1152, 1094, 1069, 1010, 780, 767. HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ : 320.9867 found: 320.9855.

### Ethyl 2,2-difluoro-3-hydroxy-3-mesitylpropanoate (IV-2l)



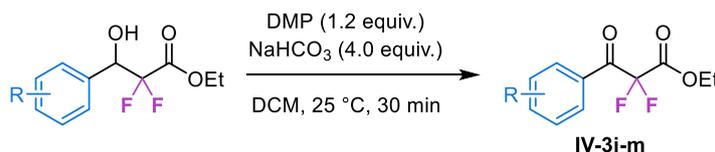
The general procedure **GP10** was followed using 2,4,6-trimethylbenzaldehyde (3.0 mL, 20.24 mmol, 1.0 equiv.) and the reaction mixture was stirred for 40 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (4.69 g, 17.21 mmol, **85% yield**) as a yellow oil.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.88 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.69 (dt,  $^3J_{\text{H-F}} = 23.3$  Hz,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.1$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 6.1$  Hz, 1H,  $\text{CH-CF}_2$ ), 4.36 (qd,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz,  $^4J_{\text{H-F}} = 2.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.56 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 5.7$  Hz, 1H, OH), 2.44 (s, 6H,  $2\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$ ), 2.27 (s, 3H,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$ ), 1.35 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) -114.0 (ABX system,  $^2J_{\text{AB}} = ^2J_{\text{F-F}} = 261.8$  Hz,  $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 23.4$  Hz,  $^3J_{\text{BX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 6.0$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 4818.8$  Hz, 2F).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 164.4 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 33.7$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 30.1$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 138.5 ( $3\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 115.5 (dd,  $^1J_{\text{C-F}} = 263.3$  Hz,  $^1J_{\text{C-F}} = 250.9$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 71.4 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 30.8$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 24.1$  Hz,  $\text{CH-CF}_2$ ), 63.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 21.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$ ), 20.9 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$ ), 14.0 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ). IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3519, 2985, 2925, 2865, 1756, 1611, 1575, 1467, 1148, 1374, 1309, 1189, 1148, 1099, 1078, 1022, 853, 806, 697. HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ : 295.1116 found: 295.1128.

### Ethyl 2,2-difluoro-3-hydroxy-3-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)propanoate (IV-2m)



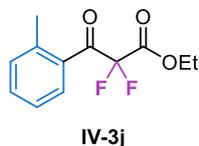
The general procedure **GP10** was followed using pentamethylbenzaldehyde (0.9 g, 5.106 mmol, 1.0 equiv.) and the reaction mixture was stirred for 48 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (0.95 g, 3.16 mmol, **62% yield**) as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.93 (ddd,  $^3J_{\text{H-F}} = 24.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.8$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 5.0$  Hz, 1H,  $\text{CH-CF}_2$ ), 4.39 (q,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.49 (dd,  $^3J_{\text{H-H}} = 5.3$  Hz,  $^4J_{\text{H-F}} = 1.1$  Hz, 1H, OH), 2.39 (br s, 6H,  $2\text{C}_{\text{Ar-CH}_3}$ ), 2.27 (s, 3H,  $\text{C}_{\text{Ar-CH}_3}$ ), 2.24 (s, 6H,  $2\text{C}_{\text{Ar-CH}_3}$ ), 1.37 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) -107.6 (dd,  $^2J_{\text{F-F}} = 260.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.3$  Hz, 1F), -117.09 – -117.98 (app. m, 1F).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 164.5 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 33.6$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 30.2$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 136.2 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.3 (br s,  $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 115.7 (dd,  $^1J_{\text{C-F}} = 264.3$  Hz,  $^1J_{\text{C-F}} = 249.4$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 71.9 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 31.6$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 23.9$  Hz,  $\text{CH-CF}_2$ ), 63.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 17.4 ( $2\text{C}_{\text{Ar-CH}_3}$ ), 17.0 ( $3\text{C}_{\text{Ar-CH}_3}$ ), 14.0 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ). **IR**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3526, 2982, 2938, 1756, 1461, 1447, 1374, 1307, 1249, 1188, 1068, 1034, 1010, 909, 855, 844, 731. **HRMS** (ESI) calcd for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{O}_3 + \text{K}]^+$ : 339.1169 found: 339.1168.

### General procedure GP11 to access $\alpha,\alpha$ -difluoroketoesters IV-3j-m



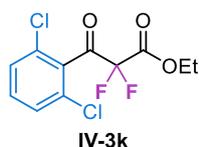
DMP (1.2 equiv.) was added to a solution of the corresponding  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxyester (1 equiv.) and  $\text{NaHCO}_3$  (4.0 equiv.) in anhydrous DCM ( $\text{C} = 0.2$  M). The mixture was stirred for 30 minutes at 25 °C and quenched at 0 °C with a saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$  and a saturated solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . The aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum.

### Ethyl 2,2-difluoro-3-oxo-3-(*o*-tolyl)propanoate (IV-3j)



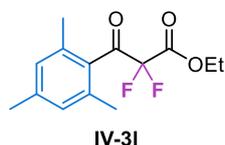
The general procedure **GP11** was followed using ethyl 2,2-difluoro-3-hydroxy-3-(*o*-tolyl)propanoate (3.0 g, 12.28 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 95/5) to afford the desired product (2.6 g, 10.73 mmol, **87% yield**) as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.87 (dq,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$  Hz,  $^4J_{\text{H-H}} = 1.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.49 (td,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$  Hz,  $^4J_{\text{H-H}} = 1.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.35-7.28 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.38 (q,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.53 (s, 3H,  $\text{C}_{\text{Ar-CH}_3}$ ), 1.31 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) -106.9 (s, 2F).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 188.3 (t,  $^2J_{\text{C-F}} = 26.8$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 162.2 (t,  $^2J_{\text{C-F}} = 30.8$  Hz,  $\text{C(O)OEt}$ ), 141.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.0 (t,  $^3J_{\text{C-F}} = 5.0$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar-C=O}}$ ), 125.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 109.6 (t,  $^1J_{\text{C-F}} = 266.1$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 63.8 ( $\text{OCH}_2$ ), 21.5 ( $\text{C}_{\text{Ar-CH}_3}$ ), 13.9 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ). **IR**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3078, 2985, 2939, 1774, 1714, 1602, 1571, 1485, 1458, 1394, 1372, 1312, 1243, 1205, 1160, 1126, 1086, 1071, 1036, 1007, 919, 833, 725. **HRMS** (ESI) calcd for  $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ : 265.0647 found: 265.0649.

### Ethyl 3-(2,6-dichlorophenyl)-2,2-difluoro-3-oxopropanoate (IV-3k)



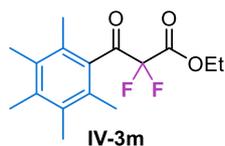
The general procedure **GP11** was followed using ethyl 3-(2,6-dichlorophenyl)-2,2-difluoro-3-hydroxypropanoate (1.9 g, 6.35 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 95/5) to afford the desired product (1.6 g, 5.39 mmol, **85% yield**) as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 – 7.38 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.41 (q,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.38 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) –110.3 (s, 2F).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 189.3 (t,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.2$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 160.8 (t,  $^2J_{\text{C-F}} = 30.6$  Hz,  $\text{C(O)OEt}$ ), 133.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 108.1 (t,  $^1J_{\text{C-F}} = 265.4$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 64.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 14.0 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ). **IR**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3090, 2988, 2942, 1773, 1742, 1577, 1562, 1432, 1372, 1306, 1238, 1174, 1106, 1088, 1057, 1009, 911, 832, 782. **HRMS** (ESI) calcd for  $[\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{F}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$ : 296.9891 found: 296.9889.

### Ethyl 2,2-difluoro-3-mesityl-3-oxopropanoate (IV-3l)



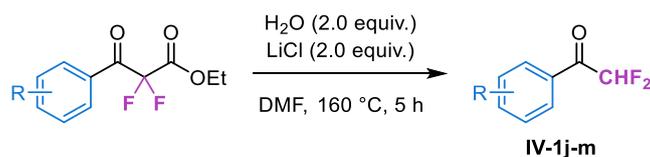
The general procedure **GP11** was followed using ethyl 2,2-difluoro-3-hydroxy-3-(2,4,6-trimethylphenyl)propanoate (4.5 g, 16.53 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 95/5) to afford the desired product (4.4 g, 16.20 mmol, **98% yield**) as a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.90 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.41 (q,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.31 (s, 3H,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$ ), 2.25 (s, 6H,  $2\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$ ), 1.37 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) –110.0 (s, 2F).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 197.6 (t,  $^2J_{\text{C-F}} = 30.6$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 161.8 (t,  $^2J_{\text{C-F}} = 30.8$  Hz,  $\text{C(O)OEt}$ ), 140.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $3\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 108.4 (t,  $^1J_{\text{C-F}} = 265.7$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 63.8 ( $\text{OCH}_2$ ), 21.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$ ), 19.5 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$ ), 14.0 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ). **IR**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2985, 2927, 2862, 1778, 1768, 1610, 1572, 1448, 1372, 1308, 1257, 1175, 1145, 1130, 1087, 1034, 1010, 956, 894, 852, 825. **HRMS** (ESI) calcd for  $[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ : 293.0960 found: 293.0967.

### Ethyl 2,2-difluoro-3-oxo-3-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)propanoate (IV-3m)



The general procedure **GP11** was followed using ethyl 2,2-difluoro-3-hydroxy-3-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)propanoate (0.92 g, 3.06 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 95/5) to afford the desired product (0.67 g, 2.25 mmol, **73% yield**) as a pale yellow oil.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.42 (q,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.26 (s, 3H,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$ ), 2.21 (s, 6H,  $2\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$ ), 2.16 (s, 6H,  $2\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$ ), 1.39 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) –110.3 (s, 2F).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 198.1 (t,  $^2J_{\text{C-F}} = 30.2$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 161.98 (t,  $^2J_{\text{C-F}} = 30.7$  Hz,  $\text{C(O)OEt}$ ), 137.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.5 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.1 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 108.7 (t,  $^1J_{\text{C-F}} = 265.8$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 63.8 ( $\text{OCH}_2$ ), 18.1 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$ ), 17.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$ ), 16.1 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$ ), 14.0 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ). **IR**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2995, 2931, 1778, 1725, 1571, 1470, 1447, 1387, 1372, 1306, 1267, 1184, 1144, 1126, 1064, 1045, 1010, 884, 826. **HRMS** (ESI) calcd for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_3 + \text{K}]^+$ : 337.1012 found: 337.1013.

## General procedure GP12 to access $\alpha,\alpha$ -difluoromethyl ketones IV-1j-m



LiCl (2.0 equiv.) and H<sub>2</sub>O (2.0 equiv.) were added in a round-bottom flask containing a solution of the corresponding  $\alpha,\alpha$ -difluoroketoester (1.0 equiv.) in DMF (C = 0.1 M). The flask was equipped with an air condenser and the reaction mixture was stirred for 5 h at 160 °C. After 5 h, the mixture was cooled to room temperature and water was added. The aqueous phase was extracted three times with EtOAc and the combined organic layers were washed three times with cold water, filtered and concentrated under vacuum.

### 2,2-Difluoro-1-(*o*-tolyl)ethan-1-one (IV-1j)



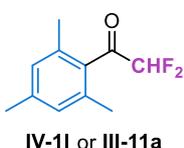
The general procedure **GP12** was followed using ethyl 2,2-difluoro-3-(2-methylphenyl)-3-oxopropanoate (2.3 g, 9.50 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 98/2) to afford the desired product (1.0 g, 5.88 mmol, **62% yield**) as a colorless liquid. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.89 (dq, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.6 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.50 (td, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.4 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.36 – 7.32 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.26 (t, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 54.0 Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>), 2.57 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) –121.7 (d, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 52.5 Hz, 2F). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 189.9 (t, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 24.5 Hz, C=O), 141.7 (C<sub>Ar</sub>), 133.6 (C<sub>Ar</sub>), 132.7 (C<sub>Ar</sub>), 131.1 (C<sub>Ar</sub>), 130.4 (t, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 4.0 Hz, C<sub>Ar</sub>-C=O), 126.0 (C<sub>Ar</sub>), 110.9 (t, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 254.3 Hz, CHF<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>). **IR**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3068, 2975, 2930, 2853, 1704, 1602, 1571, 1491, 1457, 1383, 1345, 1295, 1267, 1235, 1147, 1121, 1054, 965, 873, 859, 758, 723. **HRMS** (ESI) calcd for [C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>O + H]<sup>+</sup>: 171.0616 found: 171.0601.

### 1-(2,6-Dichlorophenyl)-2,2-difluoroethan-1-one (IV-1k)



The general procedure **GP12** was followed using ethyl 3-(2,6-dichlorophenyl)-2,2-difluoro-3-oxopropanoate (1.4 g, 4.71 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 98/2) to afford the desired product (0.8 g, 3.62 mmol, **77% yield**) as a colorless liquid. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.39 – 7.37 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 6.22 (t, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 53.6 Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) –127.5 (d, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 53.8 Hz, 2F). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 191.1 (t, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 27.9 Hz, C=O), 134.5 (C<sub>Ar</sub>), 132.4 (2C<sub>Ar</sub>), 131.9 (C<sub>Ar</sub>), 128.4 (2C<sub>Ar</sub>), 108.7 (t, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 253.0 Hz, CHF<sub>2</sub>). **IR**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3090, 2982, 2924, 2850, 1743, 1581, 1562, 1432, 1339, 1232, 1194, 1136, 1098, 1068, 973, 860, 780. Unfortunately, the product was not detected in HRMS.

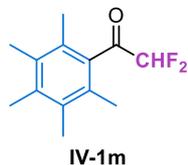
### 2,2-Difluoro-1-mesitylethan-1-one (IV-1l or III-11a)



The general procedure **GP12** was followed using ethyl 2,2-difluoro-3-mesityl-3-oxopropanoate (4.3 g, 15.91 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 99/1) to afford the desired product (2.8 g, 14.16 mmol, **89% yield**) as a colorless liquid. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 6.9 (s, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.01 (t, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 54.1 Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) –126.1 (d, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 54.3 Hz, 2F). **<sup>13</sup>C NMR** (126

MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 199.0 (t,  $^2J_{C-F}$  = 26.0 Hz, C=O), 140.6 (C<sub>Ar</sub>), 134.9 (2C<sub>Ar</sub>), 133.1 (C<sub>Ar</sub>), 128.8 (2C<sub>Ar</sub>), 109.5 (t,  $^1J_{C-F}$  = 253.1 Hz, CHF<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 19.6 (2CH<sub>3</sub>). IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2973, 2927, 2869, 1723, 1611, 1574, 1454, 1381, 1339, 1298, 1254, 1232, 1165, 1123, 1068, 970, 849. HRMS (ESI) calcd for [C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>O + H]<sup>+</sup>: 199.0929 found: 199.0922.

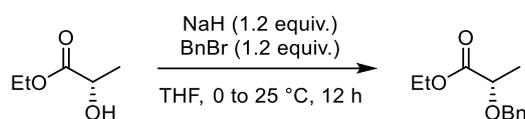
## 2,2-Difluoro-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (IV-1m)



The general procedure **GP12** was followed using ethyl 2,2-difluoro-3-oxo-3-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)propanoate (0.63 g, 2.12 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 99/1) to afford the desired product (0.42 g, 1.86 mmol, **88% yield**) as a white solid. **Mp**: 67-70 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 5.98 (t,  $^2J_{H-F}$  = 54.1 Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>), 2.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.21 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.13 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) -126.4 (d,  $^2J_{H-F}$  = 53.8 Hz, 2F). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 200.0 (t,  $^2J_{C-F}$  = 25.4 Hz, C=O), 137.6 (C<sub>Ar</sub>), 134.0 (C<sub>Ar</sub>), 133.5 (2C<sub>Ar</sub>), 129.4 (2C<sub>Ar</sub>), 109.7 (t,  $^1J_{C-F}$  = 253.5 Hz, CHF<sub>2</sub>), 17.9 (2CH<sub>3</sub>), 17.0 (CH<sub>3</sub>), 16.1 (2CH<sub>3</sub>). IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2985, 2935, 2881, 1729, 1571, 1449, 1385, 1338, 1303, 1267, 1160, 1088, 1067, 990, 859. HRMS (ESI) calcd for [C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>O + H]<sup>+</sup>: 227.1242 found: 227.1244.

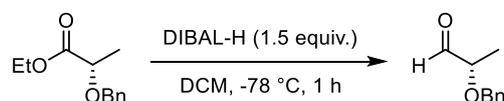
## XII. Synthesis of chiral aldehydes

### Ethyl (S)-2-(benzyloxy)propanoate



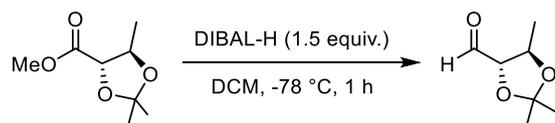
Under argon, to a stirred solution of commercial (S)-ethyl lactate (1.0 mL, 8.75 mmol, 1.0 equiv.) in 26 mL of freshly distilled THF, was added NaH (0.42 g, 10.50 mmol, 1.2 equiv.) at 0 °C and the mixture was stirred for 20 min. Benzyl bromide (1.3 mL, 10.50 mmol, 1.2 equiv.) was then added and the reaction mixture was slowly warmed to 25 °C and stirred for 12 h. The reaction mixture was quenched with water and the solution extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water, brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using petroleum ether/EtOAc (100/0 to 95/5) to afford the desired product (1.6 g, 7.68 mmol, **88% yield**) as a colorless oil. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.39 – 7.26 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 4.70 (d,  $^2J_{H-H}$  = 11.6 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>-Ph), 4.45 (d,  $^2J_{H-H}$  = 11.7 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>-Ph), 4.22 (qd,  $^3J_{H-H}$  = 7.1 Hz,  $^4J_{H-H}$  = 2.6 Hz, 2H, CH-OBn), 4.05 (q,  $^3J_{H-H}$  = 6.9 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.44 (t,  $^3J_{H-H}$  = 6.9 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.30 (t,  $^3J_{H-H}$  = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 173.4 (C=O), 137.8 (C<sub>Ar</sub>), 128.6 (2C<sub>Ar</sub>), 128.1 (2C<sub>Ar</sub>), 128.0 (C<sub>Ar</sub>), 74.2 (OCH<sub>2</sub>), 72.1 (OCH<sub>2</sub>), 61.0 (CH-OBn), 18.9 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[300]</sup>

### (S)-2-(Benzyloxy)propanal



Under argon, to a stirred solution of ethyl (*S*)-2-(benzyloxy)propanoate (1.6 g, 7.68 mmol, 1.0 equiv.) in 25 mL of anhydrous DCM at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  was added DIBAL-H (11.5 mL, 11.52 mmol, 1.5 equiv., 1 M solution in toluene) dropwise over 25 min. The reaction mixture was stirred for 1 h and then quenched with 4 mL saturated aqueous Rochelle's salt solution and stirred vigorously at  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 h. The aqueous layer was separated and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with water, brine, dried over sodium sulfate and concentrated to give the corresponding aldehyde (1.0 g, 5.97 mmol, **78% yield**) which was used directly in the next reaction.<sup>[300]</sup>

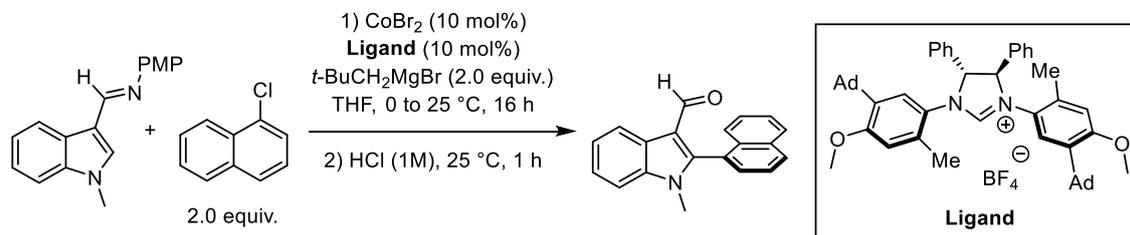
#### (4*S*,5*R*)-2,2,5-Trimethyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde



The same procedure as above was applied for the reduction of methyl (4*S*,5*R*)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxolane-4-carboxylate (0.5 g, 2.87 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred for 30 min at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The corresponding aldehyde (0.4 g, 2.87 mmol, **>99% yield**) was used directly in the next reaction.

#### (*S*)-1-Methyl-2-(naphthalen-1-yl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde

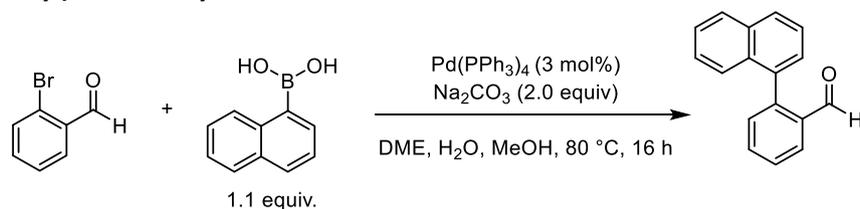
This aldehyde was provided by Dr. Nicolas Jacob, former PhD student in the group of Dr. Wencel-Delord.<sup>[278]</sup>



In an argon glovebox,  $\text{CoBr}_2$  (4.3 mg, 0.02 mmol, 10 mol%) was loaded in a 10 mL Schlenk flask. The Schlenk flask was removed from the glovebox, and *N*-(4-methoxyphenyl)-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)methanimine (52.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.), ligand (16.4 mg, 0.02 mmol, 10 mol%), 1-chloronaphthalene (0.05 mL, 0.40 mmol, 2.0 equiv.) and THF (0.50 mL) were added to the reaction tube. The reaction was cooled to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  and *t*- $\text{BuCH}_2\text{MgBr}$  (0.20 mL, 0.40 mmol, 2.0 equiv., 2 M solution in THF) was added dropwise. The reaction mixture was then allowed to warm up to  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  over 16 h. After 16 h, the reaction mixture was quenched by addition of 2 mL of 1 M HCl and 1 mL of THF. The solution was stirred at  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 hour. Then, water and EtOAc were added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (56.6 mg, 0.20 mmol, **99% yield, 95% e.e.**) as a white solid. Recrystallization from  $\text{Et}_2\text{O}$  afforded the product with **99% e.e.**  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9.60 (s, 1H,  $\text{H-C=O}$ ), 8.53 – 8.48 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{HetAr}}$ ), 8.08 (dd,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.0\text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{H-H}} = 1.5\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{\text{HetAr}}$ ), 7.99 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.2\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{\text{HetAr}}$ ), 7.67 – 7.60 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Naph}}$ ), 7.57 (ddd,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.1\text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H-H}} = 5.9\text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{H-H}} = 2.1\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{\text{HetAr}}$ ), 7.52 – 7.40 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Naph}}$ ), 3.49 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 186.5

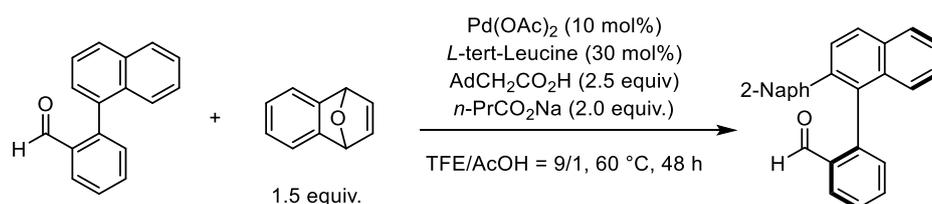
(C=O), 150.2 (C<sub>Ar</sub>), 137.6 (C<sub>Ar</sub>), 133.5 (C<sub>Ar</sub>), 132.9 (C<sub>Ar</sub>), 130.7 (C<sub>Ar</sub>), 130.2 (C<sub>Ar</sub>), 128.7 (C<sub>Ar</sub>), 127.6 (C<sub>Ar</sub>), 126.80 (C<sub>Ar</sub>), 126.3 (C<sub>Ar</sub>), 125.4 (C<sub>Ar</sub>), 125.3 (C<sub>Ar</sub>), 125.1 (C<sub>Ar</sub>), 124.1 (C<sub>Ar</sub>), 123.4 (C<sub>Ar</sub>), 122.4 (C<sub>Ar</sub>), 117.1 (C<sub>Ar</sub>), 109.9 (C<sub>Ar</sub>), 31.3 (NCH<sub>3</sub>). IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 1651, 1465, 1382, 1044, 749, 567. HRMS (ESI) calcd for [C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>NO + H]<sup>+</sup>: 286.1226, found 286.1251.  $[\alpha]_D^{20} = -42.5$  ( $c = 0.505$ , CHCl<sub>3</sub>).  $t_R$  (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 218 nm) = 21.4 min (96%), 22.9 min (4%).

## 2-(Naphthalen-1-yl)benzaldehyde



Following Shi's procedure:<sup>[301]</sup> A Schlenk tube was charged with a solution of 2-bromobenzaldehyde (0.63 mL, 5.41 mmol, 1.0 equiv.) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (190 mg, 0.16 mmol, 3 mol%) in 13 mL of DME. A solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.15 g, 10.81 mmol, 2.0 equiv.) in 5 mL of H<sub>2</sub>O and a solution of 1-naphthaleneboronic acid (1.02 g, 5.95 mmol, 1.1 equiv.) in 4 mL of MeOH were sequentially added. The reaction mixture was stirred at 80 °C overnight. After cooling to room temperature, the reaction mixture was quenched with H<sub>2</sub>O and extracted with DCM. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using petroleum ether/EtOAc (100/0 to 97/3) to afford the desired product (2.1 g, 9.04 mmol, **80% yield**) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.63 (s, 1H, H-C=O), 8.12 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.98 – 7.91 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.71 (td, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.62 – 7.47 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.45 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.3 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.42 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.3 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 192.2 (C=O), 144.4 (C<sub>Ar</sub>), 135.6 (C<sub>Ar</sub>), 135.0 (C<sub>Ar</sub>), 133.8 (C<sub>Ar</sub>), 133.6 (C<sub>Ar</sub>), 132.9 (C<sub>Ar</sub>), 131.9 (C<sub>Ar</sub>), 128.8 (C<sub>Ar</sub>), 128.5 (C<sub>Ar</sub>), 128.4 (2C<sub>Ar</sub>), 127.3 (C<sub>Ar</sub>), 126.9 (C<sub>Ar</sub>), 126.4 (C<sub>Ar</sub>), 125.9 (C<sub>Ar</sub>), 125.2 (C<sub>Ar</sub>). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[301]</sup>

## 2-((2,2'-Binaphthalen)-1-yl)benzaldehyde

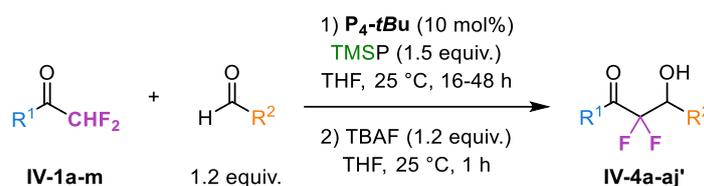


Following Shi's procedure:<sup>[279]</sup> To an oven-dried 50 mL Schlenk tube were added 2-(naphthalen-1-yl)benzaldehyde (150 mg, 0.65 mmol, 1.0 equiv.), 7-oxabenzonorbornadiene (139 mg, 0.97 mmol, 1.5 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mg, 0.06 mmol, 10 mol%), L-tert-leucine (25 mg, 0.19 mmol, 30 mol%), 1-adamantaneacetic acid (313 mg, 1.61 mmol, 2.5 equiv.), sodium butyrate (142 mg, 1.29 mmol, 2.0 equiv.) in TFE/HOAc = 9:1 (6.5 mL). The mixture was stirred for 48 h at 60 °C followed by cooling. The resulting mixture was quenched by filtered through a pad of Celite® and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 95/5) to afford the desired product (141g, 0.39 mmol, **61% yield**) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.67 (s, 1H, H-C=O), 8.05 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.99 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.0 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.88 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.4 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.76 – 7.66 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.64 – 7.52 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.47 – 7.36 (m, 6H,

$H_{Ar}$ ), 7.18 (dd,  $^3J_{H-H} = 8.5$  Hz,  $^4J_{H-H} = 1.8$  Hz, 1H,  $H_{Ar}$ ).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 191.8 (C=O), 143.0 ( $C_{Ar}$ ), 139.7 ( $C_{Ar}$ ), 138.8 ( $C_{Ar}$ ), 135.1 ( $C_{Ar}$ ), 133.6 (2 $C_{Ar}$ ), 133.3 ( $C_{Ar}$ ), 133.2 ( $C_{Ar}$ ), 133.1 (2 $C_{Ar}$ ), 132.8 ( $C_{Ar}$ ), 132.1 ( $C_{Ar}$ ), 129.1 ( $C_{Ar}$ ), 128.9 ( $C_{Ar}$ ), 128.3 ( $C_{Ar}$ ), 128.2 ( $C_{Ar}$ ), 128.1 ( $C_{Ar}$ ), 127.8 ( $C_{Ar}$ ), 127.7 ( $C_{Ar}$ ), 127.6 ( $C_{Ar}$ ), 127.4 ( $C_{Ar}$ ), 127.1 ( $C_{Ar}$ ), 126.5 ( $C_{Ar}$ ), 126.3 ( $C_{Ar}$ ), 126.3 ( $C_{Ar}$ ), 126.2 ( $C_{Ar}$ ).  $t_R$  (AD-H column, Hex/IPA 90/10, 0.5 mL/min, 25 °C, 248 nm) = 16.0 min (98.7%), 23.6 min (1.3%). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[279]</sup>

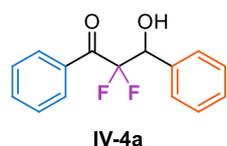
### XIII. Synthesis of $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxy ketones IV-4a-aj' under the $P_4$ -tBu/TMSP system

#### General procedure GP13 to access $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxy ketones IV-4a-aj'



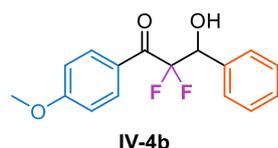
Under argon, in a Schlenk flask, was added the  $\alpha,\alpha$ -difluoroketone (1.0 equiv.) in freshly distilled THF (C = 0.66 M) followed by the corresponding aldehyde (1.2 equiv., freshly distilled if needed) and 1-(trimethylsilyl)propyne (1.5 equiv). To the mixture was added  $P_4$ -tBu (10 mol%, 0.8 M solution in hexane) dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 25 °C for the desired time and quenched with a saturated solution of  $NH_4Cl$  at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude silyl ether was treated with TBAF (1.2 equiv., 1 M solution in THF) in THF (C = 0.1 M) at 25 °C for 1 h. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure.

#### 2,2-Difluoro-3-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-3-phenylpropan-1-one (IV-4a)



The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-phenylethan-1-one **IV-1a** (50 mg, 0.32 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled benzaldehyde (39  $\mu$ L, 0.38 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 24 h. The desired compound was observed in **45%  $^{19}F$  NMR yield** using fluorobenzene as an internal standard. Unfortunately, no pure sample was obtained due to degradation during purifications by flash chromatography on silica gel.

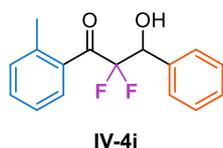
#### 2,2-Difluoro-3-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-3-phenylpropan-1-one (IV-4b)



The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-one **IV-1b** (70 mg, 0.38 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled benzaldehyde (46  $\mu$ L, 0.45 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 48 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (43 mg, 0.15 mmol, **39% yield**) as a white solid.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.10 – 8.02 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.53 – 7.43 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.44 – 7.34 (m, 3H,  $H_{Ph}$ ), 6.98 – 6.89 (m, 2H,  $H_{Ph}$ ), 5.37 (app. dt,  $^3J_{H-F} = 19.1$  Hz,  $^3J_{H-F} = 4.6$  Hz,  $^3J_{H-H} = 4.6$  Hz, 1H, CH- $CF_2$ ), 3.89 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.16 (d,  $^3J_{H-H} = 4.4$  Hz, 1H, OH).  $^{19}F$  NMR (377 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) –109.9 (ABX system,  $^2J_{AB} = ^2J_{F-F} = 294.3$  Hz,  $^3J_{AX} = ^3J_{H-F} = 19.0$  Hz,  $^3J_{BX} =$

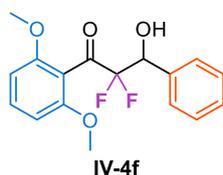
$^3J_{\text{H-F}} = 5.2$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 5593.8$  Hz, 2F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[251]</sup>

### 2,2-Difluoro-3-hydroxy-3-phenyl-1-(*o*-tolyl)propan-1-one (IV-4j)



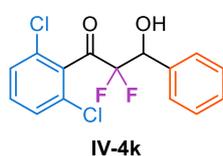
The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-(2-methylphenyl)ethan-1-one **IV-1j** (70 mg, 0.41 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled benzaldehyde (50  $\mu\text{L}$ , 0.49 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25  $^{\circ}\text{C}$  for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (100 mg, 0.36 mmol, **88% yield**) as a pale yellow oil. The same procedure was applied for the **gram-scale** using 2,2-difluoro-1-(2-methylphenyl)ethan-1-one (1 g, 5.88 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled benzaldehyde (0.71 mL, 7.05 mmol, 1.2 equiv.) to afford the desired product (1.15 g, 4.16 mmol, **71% yield**).  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 – 7.66 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.50 – 7.46 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.45 – 7.37 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.31 – 7.18 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.39 (ddd,  $^3J_{\text{H-F}} = 17.5$  Hz,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.8$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 5.0$  Hz, 1H,  $\text{CH-CF}_2$ ), 3.04 – 2.95 (app. m, 1H,  $\text{OH}$ ), 2.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{19}\text{F NMR}$**  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) –111.3 (ABX system,  $^2J_{\text{AB}} = ^2J_{\text{F-F}} = 279.6$  Hz,  $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 17.5$  Hz,  $^3J_{\text{BX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 6.7$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 4690.6$  Hz, 2F).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 195.0 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 31.0$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 27.4$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 139.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.0 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.4 (dd,  $^3J_{\text{C-F}} = 6.1$  Hz,  $^3J_{\text{C-F}} = 4.4$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 125.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 115.5 (dd,  $^1J_{\text{C-F}} = 265.1$  Hz,  $^1J_{\text{C-F}} = 257.6$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 73.5 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 28.4$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 23.5$  Hz,  $\text{CH-CF}_2$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ). **IR**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3484, 3071, 3031, 2930, 1702, 1601, 1571, 1494, 1455, 1383, 1295, 1266, 1190, 1142, 1107, 1061, 1028, 906. **HRMS** (ESI) calcd for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ : 299.0854, found: 299.0860.

### 1-(2,6-Dimethoxyphenyl)-2,2-difluoro-3-hydroxy-3-phenylpropan-1-one (IV-4f)



The general procedure **GP13** was followed using 1-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,2-difluoroethan-1-one **IV-1f** (80 mg, 0.37 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled benzaldehyde (45  $\mu\text{L}$ , 0.44 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25  $^{\circ}\text{C}$  for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (81 mg, 0.25 mmol, **68% yield**) as a brown solid. *For the complete description, see above compound III-12f.*

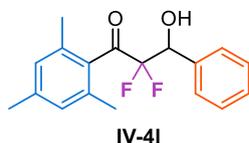
### 1-(2,6-Dichlorophenyl)-2,2-difluoro-3-hydroxy-3-phenylpropan-1-one (IV-4k)



The general procedure **GP13** was followed using 1-(2,6-dichlorophenyl)-2,2-difluoroethan-1-one **IV-1k** (80 mg, 0.36 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled benzaldehyde (43  $\mu\text{L}$ , 0.43 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25  $^{\circ}\text{C}$  for 48 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (85 mg, 0.26 mmol, **72% yield**) as a white solid. **Mp**: 146–149  $^{\circ}\text{C}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.52 – 7.50 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.42 – 7.37 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.35 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.42 (app. dt,  $^3J_{\text{H-F}} = 18.8$  Hz,  $^3J_{\text{H-F}} = 5.1$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 5.1$  Hz, 1H,  $\text{CH-CF}_2$ ), 2.75 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 5.0$  Hz, 1H,  $\text{OH}$ ).  **$^{19}\text{F NMR}$**  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) –115.9 (ABX system,  $^2J_{\text{AB}} = ^2J_{\text{F-F}} = 284.3$  Hz,  $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 17.5$  Hz,  $^3J_{\text{BX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 6.7$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 7031.1$  Hz, 2F).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 194.1 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 36.5$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.6$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 134.7 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.0 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 114.1 (dd,  $^1J_{\text{C-F}} = 264.0$  Hz,  $^1J_{\text{C-F}} = 257.2$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 73.1 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 28.9$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 22.7$  Hz,  $\text{CH-CF}_2$ ). **IR**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3566, 3078, 3068, 2924,

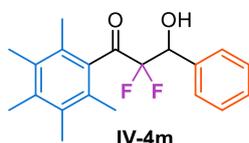
2847, 1728, 1578, 1561, 1495, 1455, 1431, 1393, 1347, 1251, 1203, 1185, 1143, 1097, 1088, 1062, 1028, 917. **HRMS** (ESI) calcd for  $[C_{15}H_{10}Cl_2F_2O_2 + K]^+$ : 368.9657, found: 368.9669.

### 2,2-Difluoro-3-hydroxy-1-mesityl-3-phenylpropan-1-one (IV-4l)



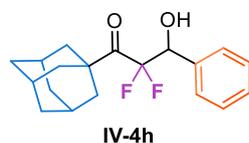
The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-1l** (80.0 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled benzaldehyde (49  $\mu$ L, 0.48 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (108 mg, 0.35 mmol, **88% yield**) as a viscous colorless oil. *For the complete description, see above compound III-12a.*

### 2,2-Difluoro-3-hydroxy-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)-3-phenylpropan-1-one (IV-4m)



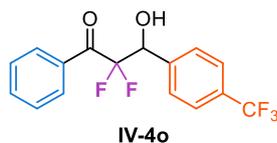
The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one **IV-1m** (80.0 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled benzaldehyde (43  $\mu$ L, 0.42 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 95/5) to afford the desired product (105 mg, 0.32 mmol, **89% yield**) as a white solid. **Mp**: 113–116 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.54 – 7.47 (m, 2H,  $H_{Ph}$ ), 7.43 – 7.35 (m, 3H,  $H_{Ph}$ ), 5.43 (app. dt,  $^3J_{H-F} = 18.9$  Hz,  $^3J_{H-F} = 5.1$  Hz,  $^3J_{H-H} = 5.1$  Hz, 1H, CH- $CF_2$ ), 2.82 (d,  $^3J_{H-H} = 5.3$  Hz, 1H, OH), 2.25 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.19 (br s, 6H, 2 $CH_3$ ), 2.15 (br s, 3H,  $CH_3$ ), 2.02 (br s, 3H,  $CH_3$ ). **<sup>19</sup>F NMR** (471 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) –114.8 (ABX system,  $^2J_{AB} = ^2J_{F-F} = 288.7$  Hz,  $^3J_{AX} = ^3J_{H-F} = 18.9$  Hz,  $^3J_{BX} = ^3J_{H-F} = 5.1$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 7102.5$  Hz, 2F). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 202.5 (dd,  $^2J_{C-F} = 35.0$  Hz,  $^2J_{C-F} = 29.3$  Hz, C=O), 137.4 ( $C_{Ar}$ ), 135.3 (2 $C_{Ar}$ ), 133.9 ( $C_{Ar}$ ), 133.3 (br s,  $C_{Ar}$ ), 133.2 (br s,  $C_{Ar}$ ), 130.2 (br s,  $C_{Ar}$ ), 129.9 (br s,  $C_{Ar}$ ), 129.2 ( $C_{Ar}$ ), 128.5 (2 $C_{Ar}$ ), 128.3 ( $C_{Ar}$ ), 114.3 (dd,  $^1J_{C-F} = 264.7$  Hz,  $^1J_{C-F} = 255.7$  Hz,  $CF_2$ ), 73.0 (dd,  $^2J_{C-F} = 29.8$  Hz,  $^2J_{C-F} = 22.9$  Hz, CH- $CF_2$ ), 17.9 (2 $CH_3$ ), 17.0 ( $CH_3$ ), 16.1 (2 $CH_3$ ). **IR**  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) 3476, 3062, 3031, 2998, 2926, 1716, 1573, 1495, 1454, 1385, 1305, 1267, 1196, 1074, 1060, 1028, 887, 733, 701. **HRMS** (ESI) calcd for  $[C_{20}H_{22}F_2O_2 + K]^+$ : 371.1219, found: 371.1223.

### 1-(Adamantan-1-yl)-2,2-difluoro-3-hydroxy-3-phenylpropan-1-one (IV-4h)



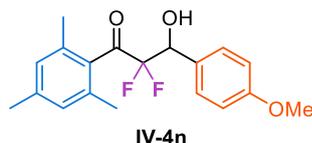
The general procedure **GP13** was followed using 1-(adamantan-1-yl)-2,2-difluoroethan-1-one **IV-1h** (80.0 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled benzaldehyde (34  $\mu$ L, 0.34 mmol, 1.2 equiv.). **Tris(trimethylsilyl)amine** (98 mg, 0.42 mmol, 1.5 equiv.) was used instead of 1-trimethylsilylpropyne. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 95/5) to afford the desired product (82 mg, 0.26 mmol, **91% yield**) as a white solid. (Only 20% yield was obtained using 1-trimethylsilylpropyne). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.45 – 7.39 (m, 2H,  $H_{Ph}$ ), 7.40 – 7.31 (m, 3H,  $H_{Ph}$ ), 5.25 (ddd,  $^3J_{H-F} = 17.3$  Hz,  $^3J_{H-F} = 7.2$  Hz,  $^3J_{H-H} = 5.0$  Hz, 1H, CH- $CF_2$ ), 2.79 (d,  $^3J_{H-H} = 5.1$  Hz, 1H, OH), 2.05 – 1.98 (m, 3H,  $H_{Alk}$ ), 1.93 – 1.88 (m, 6H,  $H_{Alk}$ ), 1.77 – 1.63 (m, 6H,  $H_{Alk}$ ). **<sup>19</sup>F NMR** (377 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) –112.6 (ABX system,  $^2J_{AB} = ^2J_{F-F} = 285.7$  Hz,  $^3J_{AX} = ^3J_{H-F} = 17.3$  Hz,  $^3J_{BX} = ^3J_{H-F} = 7.3$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 3968.0$  Hz, 2F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[254]</sup>

### 2,2-Difluoro-3-hydroxy-1-phenyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one (IV-4o)



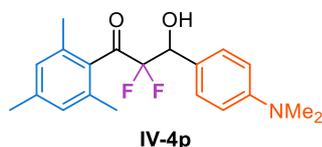
The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-phenylethan-1-one **IV-1a** (60.0 mg, 0.38 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (63  $\mu$ L, 0.46 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25  $^{\circ}$ C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (105 mg, 0.32 mmol, **72% yield**) as a white solid. *For the complete description, see above compound III-12e.*

### 2,2-Difluoro-3-hydroxy-1-mesityl-3-(4-methoxyphenyl)propan-1-one (IV-4n)



The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-1l** (80.0 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled 4-methoxybenzaldehyde (59  $\mu$ L, 0.48 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25  $^{\circ}$ C for 16 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (126 mg, 0.38 mmol, **93% yield**) as a yellow viscous oil. The same procedure was applied for the **gram-scale** using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one (1 g, 5.04 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled 4-methoxybenzaldehyde (0.74 mL, 6.05 mmol, 1.2 equiv.) to afford the desired product (1.51 g, 4.52 mmol, **90% yield**).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.44 – 7.38 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 6.94 – 6.89 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 6.86 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{Mes}}$ ), 5.4 (app. dt,  $^3J_{\text{H-F}} = 18.4$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 5.7$  Hz,  $^3J_{\text{H-F}} = 5.7$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.73 – 2.68 (app. m, 1H, OH), 2.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.17 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) –114.8 (ABX system,  $^2J_{\text{AB}} = ^2J_{\text{F-F}} = 282.0$  Hz,  $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 18.5$  Hz,  $^3J_{\text{BX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 5.8$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 7329.9$  Hz, 2F).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 201.9 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 36.4$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 28.8$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 160.4 ( $\text{C}_{\text{Ar-OCH}_3}$ ), 140.2 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 135.6 ( $2\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 133.3 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 129.6 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $2\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 127.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 114.6 (dd,  $^1J_{\text{C-F}} = 263.9$  Hz,  $^1J_{\text{C-F}} = 254.9$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 114.0 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 72.8 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 29.9$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 23.0$  Hz,  $\text{CH-CF}_2$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 19.5 ( $2\text{CH}_3$ ). **IR**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3472, 3001, 2958, 2932, 2841, 1711, 1610, 1586, 1513, 1456, 1442, 1424, 1381, 1304, 1249, 1175, 1110, 1064, 1038, 958, 903, 846, 789. **HRMS** (ESI) calcd for  $[\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_3 + \text{K}]^+$ : 373.1012, found: 373.1028

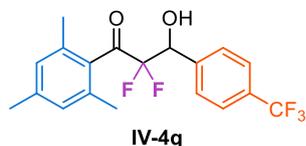
### 3-(4-(Dimethylamino)phenyl)-2,2-difluoro-3-hydroxy-1-mesitylpropan-1-one (IV-4p)



The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-1l** (70 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv.) and 4-dimethylaminobenzaldehyde (63 mg, 0.42 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25  $^{\circ}$ C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 85/15) to afford the desired product (102 mg, 0.29 mmol, **83% yield**) as a dark brown solid. **Mp**: 93-96  $^{\circ}$ C.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.41 – 7.29 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.86 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{Mes}}$ ), 6.76 – 6.64 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.33 (dd,  $^3J_{\text{H-F}} = 18.9$  Hz,  $^3J_{\text{H-F}} = 5.7$  Hz, 1H,  $\text{CH-CF}_2$ ), 2.96 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.19 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ). Unfortunately, we didn't observe the -OH signal on the  $^1\text{H NMR}$  spectrum.  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) –114.8 (ABX system,  $^2J_{\text{AB}} = ^2J_{\text{F-F}} = 278.6$  Hz,  $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 19.0$  Hz,  $^3J_{\text{BX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 5.9$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 7718.5$  Hz, 2F).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 202.1 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 36.8$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 28.7$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 151.2 ( $\text{C}_{\text{Ar-N}(\text{CH}_3)_2}$ ), 140.0 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 135.7 ( $2\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 133.6 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 129.2 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $2\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 122.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 114.9 (dd,  $^1J_{\text{C-F}} = 263.8$  Hz,  $^1J_{\text{C-F}} = 254.2$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 112.2 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 73.1 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 30.4$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 22.7$  Hz,  $\text{CH-CF}_2$ ), 40.5 ( $2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 19.5 ( $2\text{CH}_3$ ). **IR**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3540, 2955, 2922, 2859, 2804, 1710, 1611, 1568, 1524,

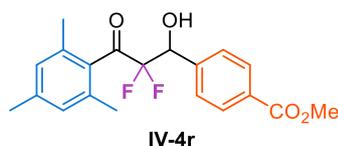
1479, 1445, 1354, 1298, 1258, 1229, 1186, 1166, 1109, 1062, 947. **HRMS** (ESI) calcd for  $[C_{20}H_{23}F_2NO_2 + H]^+$ : 348.1769, found: 348.1789.

### 2,2-Difluoro-3-hydroxy-1-mesityl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one (IV-4q)



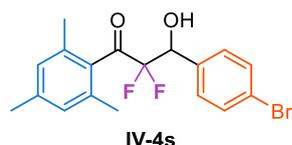
The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-1I** (70 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (58  $\mu$ L, 0.42 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25  $^{\circ}$ C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 95/5) to afford the desired product (125 mg, 0.34 mmol, **95% yield**) as a white solid. **Mp**: 78-81  $^{\circ}$ C.  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.70-7.59 (m, 4H,  $H_{Ar}$ ), 6.87 (s, 2H,  $H_{Mes}$ ), 5.52 (app. dt,  $^3J_{H-F} = 19.0$  Hz,  $^3J_{H-F} = 4.9$  Hz,  $^3J_{H-H} = 4.9$  Hz, 1H), 2.89 (d,  $^3J_{H-H} = 5.3$  Hz, 1H, OH), 2.29 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.19 (s, 6H, 2 $CH_3$ ).  **$^{19}F$  NMR** (471 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) -62.71 (s, 3F,  $CF_3$ ), -114.5 (ABX system,  $^2J_{AB} = ^2J_{F-F} = 287.9$  Hz,  $^3J_{AX} = ^3J_{H-F} = 19.0$  Hz,  $^3J_{BX} = ^3J_{H-F} = 4.7$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 8086.7$  Hz, 2F,  $CF_2$ ).  **$^{13}C$  NMR** (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 201.5 (dd,  $^2J_{C-F} = 36.3$  Hz,  $^2J_{C-F} = 28.6$  Hz,  $C=O$ ), 140.4 ( $C_{Mes}$ ), 139.1 ( $C_{Ar}$ ), 135.6 (2 $C_{Mes}$ ), 133.0 ( $C_{Mes}$ ), 131.4 (q,  $^2J_{C-F} = 32.6$  Hz,  $C_{Ar}-CF_3$ ), 128.9 (2 $C_{Mes}$ ), 128.7 (2 $C_{Ar}$ ), 125.4 (q,  $^3J_{C-F} = 3.8$  Hz, 2 $C_{Ar}$ ), 124.1 (q,  $^1J_{C-F} = 272.2$  Hz,  $CF_3$ ), 114.1 (dd,  $^1J_{C-F} = 265.6$  Hz,  $^1J_{C-F} = 255.6$  Hz,  $CF_2$ ), 72.5 (dd,  $^2J_{C-F} = 30.0$  Hz,  $^2J_{C-F} = 23.2$  Hz,  $CH-CF_2$ ), 21.3 ( $CH_3$ ), 19.5 (2 $CH_3$ ). **IR**  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) 3475, 2964, 2927, 2862, 1711, 1611, 1458, 1419, 1381, 1324, 1258, 1166, 1126, 1067, 1019, 958. **HRMS** (ESI) calcd for  $[C_{19}H_{17}F_5O_2 + Cl]^+$ : 407.0843, found: 407.0827.

### Methyl 4-(2,2-difluoro-1-hydroxy-3-mesityl-3-oxopropyl)benzoate (IV-4r)



The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-1I** (70 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv.) and 4-carbomethoxybenzaldehyde (69 mg, 0.42 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25  $^{\circ}$ C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 85/15) to afford the desired product (119 mg, 0.33 mmol, **93% yield**) as a yellow solid. **Mp**: 93-96  $^{\circ}$ C.  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.11 – 7.95 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.56 (d,  $^3J_{H-H} = 8.1$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 6.85 (s, 2H,  $H_{Mes}$ ), 5.50 (dd,  $^3J_{H-F} = 19.1$  Hz,  $^3J_{H-F} = 4.6$  Hz, 1H,  $CH-CF_2$ ), 3.91 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 3.24 (br s, 1H, OH), 2.28 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.18 (s, 6H, 2 $CH_3$ ).  **$^{19}F$  NMR** (471 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) -105.15 - -106.21 (app m, 1F), -122.34 - -123.86 (app m, 1F).  **$^{13}C$  NMR** (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 201.5 (dd,  $^2J_{C-F} = 36.3$  Hz,  $^2J_{C-F} = 28.1$  Hz,  $C=O$ ), 167.0 ( $CO_2CH_3$ ), 140.4 ( $C_{Ar}$ ), 140.3 ( $C_{Mes}$ ), 135.6 (2 $C_{Mes}$ ), 133.0 ( $C_{Mes}$ ), 130.7 ( $C_{Ar}$ ), 129.6 (2 $C_{Ar}$ ), 128.8 (2 $C_{Mes}$ ), 128.3 (2 $C_{Ar}$ ), 114.3 (dd,  $^1J_{C-F} = 265.6$  Hz,  $^1J_{C-F} = 255.5$  Hz,  $CF_2$ ), 72.6 (dd,  $^2J_{C-F} = 30.0$  Hz,  $^2J_{C-F} = 23.1$  Hz,  $CH-CF_2$ ), 52.4 ( $CO_2CH_3$ ), 21.2 ( $CH_3$ ), 19.5 (2 $CH_3$ ). **IR**  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) 3455, 2954, 2924, 2856, 1705, 1610, 1578, 1436, 1417, 1382, 1312, 1279, 1191, 1109, 1066, 1019, 960. **HRMS** (ESI) calcd for  $[C_{20}H_{20}F_2O_4 + K]^+$ : 401.0961, found: 401.0971.

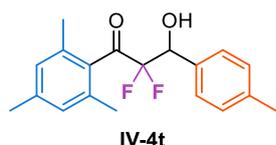
### 3-(4-Bromophenyl)-2,2-difluoro-3-hydroxy-1-mesitylpropan-1-one (IV-4s)



The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-1I** (70 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv.) and 4-bromobenzaldehyde (78 mg, 0.42 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25  $^{\circ}$ C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (102 mg, 0.27 mmol, **75% yield**) as a white solid. **Mp**: 108-111  $^{\circ}$ C.  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.55 – 7.50 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.39-7.34 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 6.87 (s, 2H,  $H_{Mes}$ ), 5.40 (app. dt,  $^3J_{H-F} = 19.0$  Hz,  $^3J_{H-F} =$

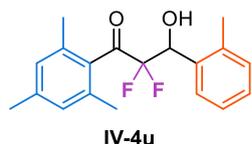
4.6 Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 4.6$  Hz, 1H, CH-CF<sub>2</sub>), 2.87 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 5.1$  Hz, 1H, OH), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) -114.6 (ABX system,  $^2J_{\text{AB}} = ^2J_{\text{F-F}} = 286.1$  Hz,  $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 18.7$  Hz,  $^3J_{\text{BX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 5.1$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 7933.7$  Hz, 2F). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 201.7 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 36.3$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 28.7$  Hz, C=O), 140.3 (C<sub>Mes</sub>), 135.6 (2C<sub>Mes</sub>), 134.2 (C<sub>Ar</sub>), 133.0 (C<sub>Mes</sub>), 131.6 (2C<sub>Ar</sub>), 129.9 (2C<sub>Ar</sub>), 128.8 (2C<sub>Mes</sub>), 123.4 (C<sub>Ar</sub>), 114.1 (dd,  $^1J_{\text{C-F}} = 265.0$  Hz,  $^1J_{\text{C-F}} = 255.3$  Hz, CF<sub>2</sub>), 72.5 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 30.2$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 23.0$  Hz, CH-CF<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 19.5 (2CH<sub>3</sub>). **IR**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3479, 2961, 2924, 2853, 1708, 1610, 1594, 1571, 1489, 1454, 1427, 1406, 1381, 1298, 1258, 1189, 1110, 1068, 1011, 957. **HRMS** (ESI) calcd for [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>BrF<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Cl]<sup>-</sup>: 417.0074, found: 417.0098.

### 2,2-Difluoro-3-hydroxy-1-mesityl-3-(*p*-tolyl)propan-1-one (IV-4t)



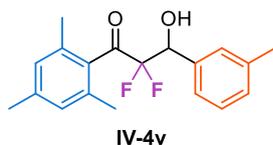
The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-1I** (80 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled 4-methylbenzaldehyde (57  $\mu$ L, 0.48 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (105 mg, 0.33 mmol, **82% yield**) as a pale yellow solid. **mp**: 88-91 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.38 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$  Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.21 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$  Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.87 (s, 2H, H<sub>Mes</sub>), 5.40 (dd,  $^3J_{\text{H-F}} = 19.1$  Hz,  $^3J_{\text{H-F}} = 5.1$  Hz, 1H, CH-CF<sub>2</sub>), 2.68 (br s, 1H, OH), 2.38 (s, 3H, 2C<sub>Ar</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.30 (s, 3H, C<sub>Mes</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 6H, 2C<sub>Mes</sub>-CH<sub>3</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) -114.7 (ABX system,  $^2J_{\text{AB}} = ^2J_{\text{F-F}} = 282.4$  Hz,  $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 19.0$  Hz,  $^3J_{\text{BX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 5.3$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 7790.2$  Hz, 2F). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 201.9 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 36.6$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 28.7$  Hz, C=O), 140.2 (C<sub>Mes</sub>), 139.2 (C<sub>Ar</sub>), 135.6 (2C<sub>Mes</sub>), 133.3 (C<sub>Mes</sub>), 132.3 (C<sub>Ar</sub>), 129.2 (2C<sub>Ar</sub>), 128.8 (2C<sub>Mes</sub>), 128.2 (2C<sub>Ar</sub>), 114.5 (dd,  $^1J_{\text{C-F}} = 264.1$  Hz,  $^1J_{\text{C-F}} = 255.2$  Hz, CF<sub>2</sub>), 73.0 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 30.1$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 23.0$  Hz, CH-CF<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 19.5 (2C<sub>Mes</sub>-CH<sub>3</sub>). **IR**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3479, 3028, 2964, 2924, 2865, 1710, 1610, 1571, 1515, 1453, 1427, 1381, 1298, 1258, 1183, 1110, 1065, 1021, 958. **HRMS** (ESI) calcd for [C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + K]<sup>+</sup>: 357.1063, found: 357.1063.

### 2,2-Difluoro-3-hydroxy-1-mesityl-3-(*o*-tolyl)propan-1-one (IV-4u)



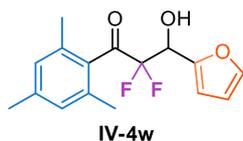
The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-1I** (80 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled 2-methylbenzaldehyde (56  $\mu$ L, 0.48 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (90 mg, 0.28 mmol, **70% yield**) as a yellow solid. **mp**: 126-129 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.60 (dt,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.4$  Hz,  $^4J_{\text{H-H}} = 2.0$  Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.32 – 7.19 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 6.89 (s, 2H, H<sub>Mes</sub>), 5.80 (app. dt,  $^3J_{\text{H-F}} = 20.9$  Hz,  $^3J_{\text{H-F}} = 5.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 5.2$  Hz, 1H, CH-CF<sub>2</sub>), 2.63 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 5.2$  Hz, 1H, OH), 2.45 (s, 3H, C<sub>Ar</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.31 (s, 3H, C<sub>Mes</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 6H, 2C<sub>Mes</sub>-CH<sub>3</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) -114.7 (ABX system,  $^2J_{\text{AB}} = ^2J_{\text{F-F}} = 283.1$  Hz,  $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 20.3$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 8418.8$  Hz, 2F). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 202.0 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 37.3$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 27.9$  Hz, C=O), 140.2 (C<sub>Mes</sub>), 137.1 (C<sub>Ar</sub>), 135.6 (2C<sub>Mes</sub>), 133.9 (C<sub>Ar</sub>), 133.4 (C<sub>Mes</sub>), 130.6 (C<sub>Ar</sub>), 129.0 (C<sub>Ar</sub>), 128.8 (2C<sub>Mes</sub>), 128.0 (C<sub>Ar</sub>), 126.3 (C<sub>Ar</sub>), 115.2 (dd,  $^1J_{\text{C-F}} = 265.6$  Hz,  $^1J_{\text{C-F}} = 254.3$  Hz, CF<sub>2</sub>), 68.8 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 31.1$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 22.3$  Hz, CH-CF<sub>2</sub>), 21.3 (C<sub>Mes</sub>-CH<sub>3</sub>), 19.6 (C<sub>Ar</sub>-CH<sub>3</sub>), 19.5 (2C<sub>Mes</sub>-CH<sub>3</sub>). **IR**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3548, 3028, 2964, 2925, 2865, 1710, 1610, 1571, 1491, 1460, 1427, 1381, 1298, 1257, 1196, 1181, 1108, 1064, 957. **HRMS** (ESI) calcd for [C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup>: 341.1324, found: 341.1315.

## 2,2-Difluoro-3-hydroxy-1-mesityl-3-(*m*-tolyl)propan-1-one (IV-4v)



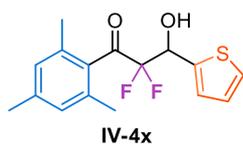
The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-1I** (80 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled 3-methylbenzaldehyde (57  $\mu$ L, 0.48 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (109 mg, 0.34 mmol, **85% yield**) as a yellow solid. **Mp**: 64-67 °C.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.32 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.31 – 7.27 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.23 – 7.19 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.88 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{Mes}}$ ), 5.40 (app. dt,  $^3J_{\text{H-F}} = 18.9$  Hz,  $^3J_{\text{H-F}} = 5.5$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 5.5$  Hz, 1H,  $\text{CH-CF}_2$ ), 2.81 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 5.3$  Hz, 1H, OH), 2.38 (s, 3H,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$ ), 2.31 (s, 3H,  $\text{C}_{\text{Mes}}\text{-CH}_3$ ), 2.19 (s, 6H,  $2\text{C}_{\text{Mes}}\text{-CH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) –114.5 (ABX system,  $^2J_{\text{AB}} = ^2J_{\text{F-F}} = 282.6$  Hz,  $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 18.9$  Hz,  $^3J_{\text{BX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 5.4$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 7630.1$  Hz, 2F).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 201.9 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 36.4$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 28.5$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 140.2 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 138.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.6 ( $2\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 135.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.3 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ) 130.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $2\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 125.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 114.5 (dd,  $^1J_{\text{C-F}} = 264.4$  Hz,  $^1J_{\text{C-F}} = 255.3$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 73.1 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 29.9$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 22.9$  Hz,  $\text{CH-CF}_2$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 19.4 ( $2\text{C}_{\text{Mes}}\text{-CH}_3$ ). **IR**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3484, 3025, 2961, 2923, 2865, 1709, 1610, 1568, 1488, 1454, 1427, 1380, 1298, 1258, 1194, 1159, 1110, 1064, 958. **HRMS** (ESI) calcd for  $[\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ : 341.1324, found: 341.1316.

## 2,2-Difluoro-3-(furan-2-yl)-3-hydroxy-1-mesitylpropan-1-one (IV-4w)



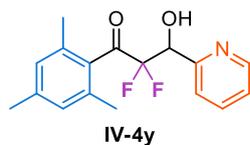
The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-1I** (80 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv.) and furfural (40  $\mu$ L, 0.48 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (103 mg, 0.35 mmol, **87% yield**) as a dark brown oil.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.46 (dd,  $^3J_{\text{H-H}} = 1.9$  Hz,  $^4J_{\text{H-H}} = 0.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{HetAr}}$ ), 6.87 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{Mes}}$ ), 6.51 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 3.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{HetAr}}$ ), 6.41 (dd,  $^3J_{\text{H-H}} = 3.3$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 1.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{HetAr}}$ ), 5.47 (dd,  $^3J_{\text{H-F}} = 17.4$  Hz,  $^3J_{\text{H-F}} = 6.1$  Hz, 1H,  $\text{CH-CF}_2$ ), 3.04 (br s, 2H, OH), 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.19 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) –114.5 (ABX system,  $^2J_{\text{AB}} = ^2J_{\text{F-F}} = 281.6$  Hz,  $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 17.4$  Hz,  $^3J_{\text{BX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 6.1$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 6259.5$  Hz, 2F).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 200.8 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 35.6$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 28.3$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 148.5 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 143.4 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 140.3 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 135.7 ( $2\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 132.9 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 128.8 ( $2\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 114.2 (dd,  $^1J_{\text{C-F}} = 263.9$  Hz,  $^1J_{\text{C-F}} = 257.6$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 110.9 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 110.5 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 67.5 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 30.1$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 24.4$  Hz,  $\text{CH-CF}_2$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 19.4 ( $2\text{CH}_3$ ). **IR**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3446, 2967, 2925, 2856, 1712, 1610, 1571, 1501, 1455, 1427, 1381, 1261, 1215, 1201, 1148, 1112, 1080, 1062, 1013, 959. **HRMS** (ESI) calcd for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ : 317.0960, found: 317.0951.

## 2,2-Difluoro-3-hydroxy-1-mesityl-3-(thiophen-2-yl)propan-1-one (IV-4x)



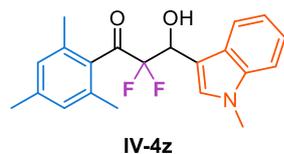
The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-1I** (80.0 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled 2-thenaldehyde (45  $\mu$ L, 0.48 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (108 mg, 0.35 mmol, **86% yield**) as a dark brown solid. *For the complete description, see above compound III-12c.*

### 2,2-Difluoro-3-hydroxy-1-mesityl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-one (IV-4y)



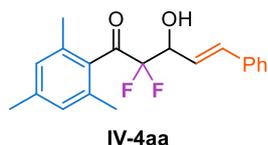
The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-1I** (80 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv.) and 2-pyridinecarboxaldehyde (46  $\mu$ L, 0.48 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25  $^{\circ}$ C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (104 mg, 0.34 mmol, **84% yield**) as a pale yellow solid. **Mp**: 89-92  $^{\circ}$ C.  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.60 (dt,  $^3J_{\text{H-H}} = 4.8$  Hz,  $^4J_{\text{H-H}} = 1.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{HetAr}}$ ), 7.76 (td,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$  Hz,  $^4J_{\text{H-H}} = 1.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{HetAr}}$ ), 7.47 (ddd,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 2.6$  Hz,  $^4J_{\text{H-H}} = 1.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{HetAr}}$ ), 7.33 (ddd,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 4.9$  Hz,  $^4J_{\text{H-H}} = 1.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{HetAr}}$ ), 6.87 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{Mes}}$ ), 5.46 (dd,  $^3J_{\text{H-F}} = 21.3$  Hz,  $^3J_{\text{H-F}} = 2.1$  Hz, 1H,  $\text{CH-CF}_2$ ), 5.40 (br s, 1H,  $\text{OH}$ ), 2.29 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 2.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{19}\text{F NMR}$**  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) -115.3 (ABX system,  $^2J_{\text{AB}} = ^2J_{\text{F-F}} = 274.0$  Hz,  $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 20.9$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 10853.1$  Hz, 2F).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 200.9 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 37.8$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 25.2$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 152.6 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 148.2 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 140.1 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 136.9 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 135.8 ( $2\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 133.5 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 128.7 ( $2\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 124.0 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 123.3 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 114.9 (dd,  $^1J_{\text{C-F}} = 267.0$  Hz,  $^1J_{\text{C-F}} = 256.2$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 71.1 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 30.3$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 24.1$  Hz,  $\text{CH-CF}_2$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 19.6 ( $2\text{CH}_3$ ). **IR**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3354, 3022, 2964, 2925, 2856, 1713, 1610, 1596, 1574, 1474, 1443, 1415, 1311, 1259, 1194, 1151, 1113, 1084, 1068, 905. **HRMS** (ESI) calcd for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_2 + \text{H}]^+$ : 306.1300, found: 306.1295.

### 2,2-Difluoro-3-hydroxy-1-mesityl-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)propan-1-one (IV-4z)



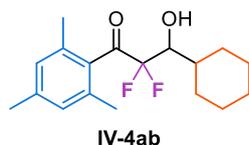
The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-1I** (60 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and 1-methylindole-3-carboxaldehyde (58 mg, 0.36 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25  $^{\circ}$ C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (72 mg, 0.20 mmol, **67% yield**) as a dark brown oil.  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.79 – 7.75 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{HetAr}}$ ), 7.33 (dt,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.4$  Hz,  $^4J_{\text{H-H}} = 0.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{HetAr}}$ ), 7.27 (ddd,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 6.9$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 1.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{HetAr}}$ ), 7.20 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{HetAr}}$ ), 7.17 (ddd,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$  Hz,  $^4J_{\text{H-H}} = 1.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{HetAr}}$ ), 6.86 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{Mes}}$ ), 5.78 (dd,  $^3J_{\text{H-F}} = 19.1$  Hz,  $^3J_{\text{H-F}} = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{CH-CF}_2$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.45 (br s, 1H,  $\text{OH}$ ), 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.17 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ).  **$^{19}\text{F NMR}$**  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) -114.0 (ABX system,  $^2J_{\text{AB}} = ^2J_{\text{F-F}} = 275.4$  Hz,  $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 19.1$  Hz,  $^3J_{\text{BX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 6.8$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 6122.0$  Hz, 2F).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 201.8 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 35.7$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 28.7$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 140.1 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 137.0 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 135.8 ( $2\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 133.5 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 129.0 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 128.8 ( $2\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 127.0 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 122.4 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 120.1 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 119.9 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 115.5 (dd,  $^1J_{\text{C-F}} = 263.3$  Hz,  $^1J_{\text{C-F}} = 255.3$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 109.6 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 109.1 ( $\text{C}_{\text{HetAr}}$ ), 67.6 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 30.6$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 24.0$  Hz,  $\text{CH-CF}_2$ ), 33.0 ( $\text{NCH}_3$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 19.5 ( $2\text{CH}_3$ ). **IR**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3542, 2955, 2924, 2853, 1710, 1610, 1549, 1475, 1425, 1334, 1258, 1202, 1158, 1131, 1109, 1069, 1014, 957. **HRMS** (ESI) calcd for  $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_2 + \text{K}]^+$ : 396.1172, found: 396.1165.

### (E)-2,2-Difluoro-3-hydroxy-1-mesityl-5-phenylpent-4-en-1-one (IV-4aa)



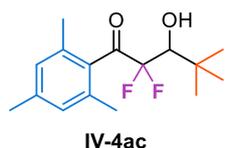
The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-1I** (70 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled trans-cinnamaldehyde (53  $\mu$ L, 0.42 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25  $^{\circ}$ C for 48 h. The desired compound was observed in **71%  $^{19}\text{F NMR}$  yield** using fluorobenzene as an internal standard. Unfortunately, no pure sample was obtained due to degradation during purifications.

### 3-Cyclohexyl-2,2-difluoro-3-hydroxy-1-mesitylpropan-1-one (IV-4ab)



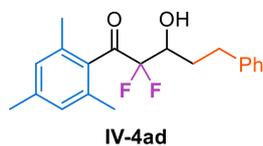
The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-11** (80 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled cyclohexanecarboxaldehyde (59  $\mu$ L, 0.48 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25  $^{\circ}$ C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 95/5) to afford the desired product (99 mg, 0.32 mmol, **81% yield**) as an orange oil.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.87 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{Mes}}$ ), 4.23 – 3.85 (app. m, 1H,  $\text{CH-CF}_2$ ), 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.25 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 2.10 (br s, 1H, OH), 1.98 – 1.90 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Cy}}$ ), 1.89 – 1.72 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Cy}}$ ), 1.71 – 1.62 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Cy}}$ ), 1.39 – 1.12 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{Cy}}$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) –114.4 (ABX system,  $^2J_{\text{AB}} = ^2J_{\text{F-F}} = 282.6$  Hz,  $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 23.0$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 8407.1$  Hz, 2F).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 202.1 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 37.7$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 28.1$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 140.0 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 135.5 (2 $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 133.5 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 128.8 (2 $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 116.5 (dd,  $^1J_{\text{C-F}} = 264.3$  Hz,  $^1J_{\text{C-F}} = 257.1$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 74.2 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 28.4$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 23.0$  Hz,  $\text{CH-CF}_2$ ), 38.0 ( $\text{C}_{\text{Alk}}$ ), 30.2 ( $\text{C}_{\text{Alk}}$ ), 27.1 ( $\text{C}_{\text{Alk}}$ ), 26.4 ( $\text{C}_{\text{Alk}}$ ), 26.2 ( $\text{C}_{\text{Alk}}$ ), 26.0 ( $\text{C}_{\text{Alk}}$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 19.6 (2 $\text{CH}_3$ ). IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3498, 2924, 2854, 1714, 1610, 1575, 1450, 1424, 1380, 1299, 1257, 1213, 1097, 1060, 1034, 997. HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 311.1817, found: 311.1824.

### 2,2-Difluoro-3-hydroxy-1-mesityl-4,4-dimethylpentan-1-one (IV-4ac)



The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-11** (80 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled pivaldehyde (54  $\mu$ L, 0.48 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25  $^{\circ}$ C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 95/5) to afford the desired product (74 mg, 0.26 mmol, **65% yield**) as a pale pink oil.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.87 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{Mes}}$ ), 4.08 (dd,  $^3J_{\text{H-F}} = 26.3$  Hz,  $^3J_{\text{H-F}} = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{CH-CF}_2$ ), 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.26 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 1.11 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ). Unfortunately, we didn't observe the -OH signal on the  $^1\text{H NMR}$  spectrum.  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) –112.8 (ABX system,  $^2J_{\text{AB}} = ^2J_{\text{F-F}} = 281.8$  Hz,  $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 26.3$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 11987.3$  Hz, 2F).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 202.2 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 39.7$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 26.8$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 140.0 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 135.6 (2 $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 133.4 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 128.7 (2 $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 117.7 (dd,  $^1J_{\text{C-F}} = 267.0$  Hz,  $^1J_{\text{C-F}} = 258.1$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 75.9 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 27.6$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 22.3$  Hz,  $\text{CH-CF}_2$ ), 35.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 19.7 (2 $\text{CH}_3$ ). IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3557, 2961, 2918, 2875, 1717, 1611, 1572, 1481, 1465, 1381, 1370, 1238, 1196, 1164, 1109, 1060, 1020, 961. HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 285.1661, found: 285.1652.

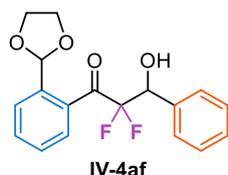
### 2,2-Difluoro-3-hydroxy-1-mesityl-5-phenylpentan-1-one (IV-4ad)



The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-11** (80 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv.) and 3-phenylpropanal (64  $\mu$ L, 0.48 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25  $^{\circ}$ C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 95/5) to afford the desired product (67 mg, 0.20 mmol, **50% yield**) as a yellow oil.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.36 – 7.30 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.29 – 7.20 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 6.88 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{Mes}}$ ), 4.35 – 4.23 (app. m, 1H,  $\text{CH-CF}_2$ ), 2.98 (ddd,  $^2J_{\text{H-H}} = 14.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 9.4$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 5.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 2.78 (ddd,  $^2J_{\text{H-H}} = 13.9$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 9.1$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 2.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.24 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.12 (dddd,  $^2J_{\text{H-H}} = 12.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 9.9$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 2.3$  Hz, 1H,  $\text{CH-CH}_2$ ), 2.00 (dddd,  $^2J_{\text{H-H}} = 14.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 10.5$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 9.2$  Hz, 5.1 Hz  $^3J_{\text{H-H}}$ , 1H,  $\text{CH-CH}_2$ ). Unfortunately, we didn't observe the -OH signal on the  $^1\text{H NMR}$  spectrum.  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) –116.7 (ABX system,  $^2J_{\text{AB}} = ^2J_{\text{F-F}} = 287.2$  Hz,  $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 19.0$  Hz,  $^3J_{\text{BX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 4.5$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}}$

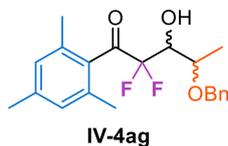
= 7084.7 Hz, 2F).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 201.9 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 35.8$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 29.3$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 141.1 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 140.1 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 135.4 ( $2\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 133.3 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 128.7 ( $2\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 128.7 ( $2\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 128.6 ( $2\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 126.3 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 115.3 (dd,  $^1J_{\text{C-F}} = 261.4$  Hz,  $^1J_{\text{C-F}} = 256.3$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 70.4 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 29.1$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 24.5$  Hz,  $\text{CH-CF}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 19.6 ( $2\text{CH}_3$ ). IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3534, 3087, 3059, 3027, 2955, 2926, 2856, 1715, 1611, 1581, 1496, 1454, 1381, 1295, 1253, 1213, 1154, 1086, 1068, 1031, 936. HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 333.1661, found: 333.1655.

#### 1-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl)-2,2-difluoro-3-hydroxy-3-phenylpropan-1-one (IV-4af)



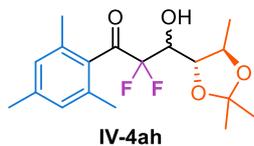
The general procedure **GP13** was followed using 1-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-2,2-difluoroethan-1-one **IV-1n** (70 mg, 0.31 mmol, 1.0 equiv.) and freshly distilled benzaldehyde (37  $\mu\text{L}$ , 0.37 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25  $^\circ\text{C}$  for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 90/10) to afford the desired product (75 mg, 0.22 mmol, **73% yield**) as a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.72 – 7.65 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.57 – 7.47 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.44 – 7.36 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.25 (s, 1H, O-CH-O), 5.32 (dd,  $^3J_{\text{H-F}} = 20.0$  Hz,  $^3J_{\text{H-F}} = 4.1$  Hz, 1H,  $\text{CH-CF}_2$ ), 4.03 – 3.90 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ). Unfortunately, we didn't observe the -OH signal on the  $^1\text{H}$  NMR spectrum.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) -113.7 (ABX system,  $^2J_{\text{AB}} = ^2J_{\text{F-F}} = 271.5$  Hz,  $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 19.9$  Hz,  $^3J_{\text{BX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 4.3$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 7626.9$  Hz, 2F).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 196.8 (dd,  $J = 33.3$ , 26.8 Hz,  $\text{C=O}$ ), 138.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 126.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 115.3 (dd,  $J = 265.4$ , 256.5 Hz,  $\text{CF}_2$ ), 101.2 (O-CH-O), 73.2 (dd,  $J = 29.4$ , 23.1 Hz,  $\text{CH-CF}_2$ ), 65.1 ( $\text{CH}_2$ ), 65.0 ( $\text{CH}_2$ ). IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3423, 3068, 2961, 2896, 2847, 1714, 1600, 1578, 1494, 1454, 1396, 1345, 1281, 1204, 1138, 1110, 1087, 1068, 1027, 941, 924. HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_4 + \text{K}]^+$ : 373.0648, found: 373.0653.

#### 4-(Benzyloxy)-2,2-difluoro-3-hydroxy-1-mesitylpentan-1-one (IV-4ag)



The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-1I** (60 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a diastereomeric ratio of 70/30. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 95/5) to afford the major diastereoisomer (33 mg, 0.09 mmol, **30% yield, 0% e.e.**) as a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.42 – 7.27 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 6.88 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{Mes}}$ ), 4.64 (d,  $^2J_{\text{H-H}} = 11.2$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.54 (d,  $^2J_{\text{H-H}} = 11.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-OBn}$ ), 4.25 – 4.10 (m, 1H,  $\text{CH-CF}_2$ ), 4.04 (qdd,  $^3J_{\text{H-H}} = 6.3$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 3.0$  Hz,  $^4J_{\text{H-H}} = 1.6$  Hz, 1H,  $\text{CH-OBn}$ ), 3.06 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$  Hz, 1H, OH), 2.30 (s, 3H,  $\text{C}_{\text{Mes}}\text{-CH}_3$ ), 2.26 (s, 6H,  $2\text{C}_{\text{Mes}}\text{-CH}_3$ ), 1.35 (dd,  $^3J_{\text{H-H}} = 6.5$  Hz,  $^4J_{\text{H-H}} = 1.5$  Hz, 3H,  $\text{CH-CH}_3$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) -115.6 (ABX system,  $^2J_{\text{AB}} = ^2J_{\text{F-F}} = 282.3$  Hz,  $^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 22.3$  Hz,  $^3J_{\text{BX}} = ^3J_{\text{H-F}} = 3.4$  Hz,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 6246.6$  Hz, 2F).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 201.0 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 38.5$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 26.2$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 140.1 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 138.0 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 135.7 ( $2\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 133.2 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 128.8 ( $2\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 128.6 ( $2\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 128.0 ( $2\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 127.9 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 115.6 (dd,  $^1J_{\text{C-F}} = 265.8$  Hz,  $^1J_{\text{C-F}} = 254.4$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 73.1 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 30.3$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 22.3$  Hz,  $\text{CH-CF}_2$ ), 71.6 ( $\text{CH-OBn}$ ), 71.5 ( $\text{OCH}_2$ ), 21.3 ( $\text{C}_{\text{Mes}}\text{-CH}_3$ ), 19.7 ( $2\text{C}_{\text{Mes}}\text{-CH}_3$ ), 14.7 ( $\text{CH-CH}_3$ ). IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3426, 3031, 2973, 2924, 2869, 1718, 1611, 1571, 1496, 1456, 1381, 1259, 1206, 1153, 1078, 1027, 956. HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{O}_3 + \text{K}]^+$ : 401.1325, found: 401.1336.

**2,2-Difluoro-3-hydroxy-1-mesityl-3-((4S,5R)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)propan-1-one (IV-4ah)**

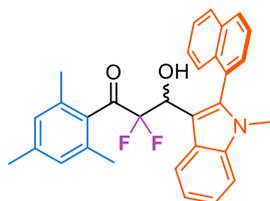


IV-4ah

The general procedure **GP13** was followed using 2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-11** (60 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and (4S,5R)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde (52 mg, 0.36 mmol, 1.2 equiv.).

The reaction mixture was stirred at 25 °C for 24 h. NMR analysis of the crude reaction mixture showed a diastereomeric ratio of 93/7. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 95/5) to afford the major diastereomer (86 mg, 0.25 mmol, **83% yield, >99% e.e.**) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 6.88 (s, 2H, H<sub>Mes</sub>), 4.72 – 4.60 (app. m, 1H, CH-CF<sub>2</sub>), 4.39 – 4.28 (m, 1H, CH-O), 3.96 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.6 Hz, 1H, CH-O), 2.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H, OH), 2.30 (s, 3H, C<sub>Mes</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 6H, 2C<sub>Mes</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.42 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) 1.38 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH). <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) –114.8 (ABX system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 288.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>AX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 22.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>BX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 4.1 Hz, ΔV<sub>AB</sub> = 5271.9 Hz, 2F). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 200.4 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 37.7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 27.1 Hz, C=O), 140.2 (C<sub>Mes</sub>), 135.6 (2C<sub>Mes</sub>), 132.9 (C<sub>Mes</sub>), 128.8 (2C<sub>Mes</sub>), 115.2 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 264.2 Hz, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 255.2 Hz, CF<sub>2</sub>), 108.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 80.1 (CH-O), 73.2 (CH-O), 69.9 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 28.8 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 22.1 Hz, CH-CF<sub>2</sub>), 27.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.2 (C<sub>Mes</sub>-CH<sub>3</sub>), 19.6 (2C<sub>Mes</sub>-CH<sub>3</sub>), 18.9 (CH<sub>3</sub>). IR ν (cm<sup>-1</sup>) 3422, 2985, 2933, 1716, 1611, 1571, 1455, 1424, 1380, 1254, 1214, 1171, 1069, 1011, 994. HRMS (ESI) calcd for [C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + K]<sup>+</sup>: 381.1274, found: 381.1277. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 9.3 (c = 0.65, CHCl<sub>3</sub>). t<sub>R</sub> (IA column, Hex/IPA 99/1, 0.5 mL/min, 35 °C, 220 nm) = 23.0 min (>99%).

**(aS)-2,2-Difluoro-3-hydroxy-1-mesityl-3-(1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-1H-indol-3-yl)propan-1-one (IV-4ai)**

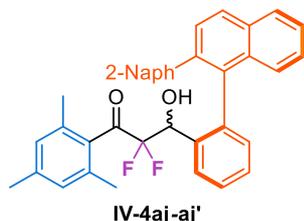


IV-4ai

The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-11** (30 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) and 1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde (52 mg, 0.18 mmol, 1.2 equiv.) that was provided by Wencel-Delord and Ackermann.<sup>[278]</sup> The reaction mixture was stirred at 25 °C for 24 h. NMR analysis of the crude reaction mixture showed a diastereomeric ratio of 85/15. The crude product

was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 95/5) to afford the major diastereoisomer (58 mg, 0.12 mmol, **79% yield, 97.5% e.e.**) as a light brown solid. **Mp**: 152–155 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.03 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H, H<sub>HetAr</sub>), 8.00 – 7.96 (m, 2H, H<sub>HetAr</sub>), 7.64 – 7.57 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.54 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 5.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 2.2 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.44 – 7.39 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.32 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.2 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.21 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.0 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.85 (s, 2H, H<sub>Mes</sub>), 5.26 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 24.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 2.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 2.4 Hz, 1H, CH-CF<sub>2</sub>), 3.41 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.38 (d, J = 4.5 Hz, 1H, OH), 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.20 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) –111.7 (ABX system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 277.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>AX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 24.9 Hz, ΔV<sub>AB</sub> = 9883.2 Hz, 2F). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 202.4 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 38.7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 27.5 Hz, C=O), 139.9 (C<sub>Mes</sub>), 139.8 (C<sub>Ar</sub>), 137.7 (C<sub>Ar</sub>), 135.6 (2C<sub>Mes</sub>), 133.8 (C<sub>Ar</sub>), 133.6 (C<sub>Ar</sub>), 133.2 (C<sub>Mes</sub>), 130.6 (C<sub>Ar</sub>), 130.6 (C<sub>Ar</sub>), 130.0 (C<sub>Ar</sub>), 128.7 (2C<sub>Mes</sub>), 127.9 (C<sub>Ar</sub>), 127.2 (C<sub>Ar</sub>), 126.4 (C<sub>Ar</sub>), 126.1 (C<sub>Ar</sub>), 125.5 (C<sub>Ar</sub>), 125.4 (C<sub>Ar</sub>), 122.4 (C<sub>Ar</sub>), 121.8 (C<sub>Ar</sub>), 120.5 (C<sub>Ar</sub>), 115.8 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 266.7 Hz, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 251.5 Hz, CF<sub>2</sub>), 109.7 (C<sub>Ar</sub>), 108.8 (C<sub>Ar</sub>), 68.8 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32.8 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 23.1 Hz, CH-CF<sub>2</sub>), 30.8 (NCH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 19.6 (2CH<sub>3</sub>). IR ν (cm<sup>-1</sup>) 3559, 2924, 2854, 1714, 1610, 1551, 1505, 1467, 1436, 1381, 1362, 1254, 1215, 1181, 1069, 1023, 987. HRMS (ESI) calcd for [C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> + K]<sup>+</sup>: 522.1641, found: 522.1663. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = – 84.7 (c = 0.48, CHCl<sub>3</sub>). t<sub>R</sub> (IA column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 220 nm) = 8.5 min (1.4%), 10.5 min (98.6%).

## 2,2-Difluoro-3-hydroxy-1-mesityl-3-(2'-(naphthalen-2-yl)-(1,1'-biphenyl)-2-yl)propan-1-one (IV-4aj-aj')

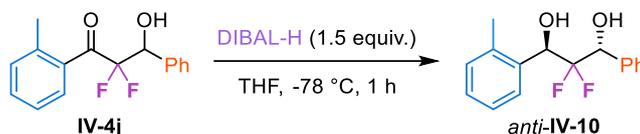


The general procedure **GP13** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-11** (40 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 2-((2,2'-binaphthalen)-1-yl)benzaldehyde (87 mg, 0.24 mmol, 1.2 equiv.) that was synthesized according to Shi's procedure.<sup>[302]</sup> NMR analysis of the crude reaction mixture showed a diastereomeric ratio of 55/45. Separation of the diastereoisomers was performed through column chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 95/5). **Diastereoisomer 1 (IV-4aj)** (56 mg, 0.10 mmol, **50% yield, 99% e.e.**), orange oil. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.04 – 7.92 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.79 – 7.72 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.69 – 7.31 (m, 13H, H<sub>Ar</sub>), 7.20 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.8 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.72 (s, 2H, H<sub>Mes</sub>), 5.05 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 23.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 1.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.2 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.86 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>). Unfortunately, we didn't observe the -OH signal on the <sup>1</sup>H NMR spectrum. **<sup>19</sup>F NMR** (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) -114.9 (ABX system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 280.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>AX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 23.2 Hz, Δν<sub>AB</sub> = 9629.5 Hz, 2F). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 140.0 (C<sub>Mes</sub>), 139.7 (C<sub>Ar</sub>), 139.2 (C<sub>Ar</sub>), 138.0 (C<sub>Ar</sub>), 135.5 (2C<sub>Mes</sub>), 135.4 (C<sub>Ar</sub>), 134.7 (C<sub>Ar</sub>), 133.4 (C<sub>Ar</sub>), 133.3 (C<sub>Mes</sub>), 133.3 (C<sub>Ar</sub>), 133.0 (C<sub>Ar</sub>), 132.6 (C<sub>Ar</sub>), 131.8 (C<sub>Ar</sub>), 129.2 (C<sub>Ar</sub>), 129.2 (C<sub>Ar</sub>), 128.6 (C<sub>Ar</sub>), 128.5 (2C<sub>Mes</sub>), 128.4 (C<sub>Ar</sub>), 128.2 (C<sub>Ar</sub>), 128.1 (C<sub>Ar</sub>), 128.0 (C<sub>Ar</sub>), 127.9 (C<sub>Ar</sub>), 127.8 (C<sub>Ar</sub>), 127.7 (C<sub>Ar</sub>), 127.5 (C<sub>Ar</sub>), 127.4 (C<sub>Ar</sub>), 126.6 (C<sub>Ar</sub>), 126.5 (C<sub>Ar</sub>), 126.4 (C<sub>Ar</sub>), 126.2 (C<sub>Ar</sub>), 68.8 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 34.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 20.3 Hz, CH-CF<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (2CH<sub>3</sub>). Unfortunately, we could not observe the -CF<sub>2</sub> and -C=O signals on the <sup>13</sup>C NMR spectrum. **IR** ν (cm<sup>-1</sup>) 3569, 3053, 2924, 2853, 1722, 1610, 1501, 1456, 1380, 1264, 1187, 1107, 1067, 987, 902, 818, 745. **HRMS** (ESI) calcd for [C<sub>38</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup>: 579.2106, found: 579.2094. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -3.8 (c = 0.60, CHCl<sub>3</sub>). **t<sub>R</sub>** (IC column, Hex/IPA 95/5, 0.5 mL/min, 25 °C, 254 nm) = 10.7 min (0.3%), 19.8 min (99.7%).

**Diastereoisomer 2 (IV-4aj')** (30 mg, 0.05 mmol, **27% yield, 99% e.e.**), orange oil. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.05 – 7.96 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.78 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> = 1.7 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.75 – 7.66 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.64 – 7.50 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.46 – 7.27 (m, 8H, H<sub>Ar</sub>), 6.78 (s, 2H, H<sub>Mes</sub>), 5.14 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 24.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 5.9 Hz, 1H, CH-CF<sub>2</sub>), 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.21 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.0 Hz, 1H, OH), 1.95 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) -113.4 (ABX system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 286.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>AX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 23.8 Hz, Δν<sub>AB</sub> = 8308.3 Hz, 2F). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 139.9 (C<sub>Mes</sub>), 139.6 (C<sub>Ar</sub>), 139.1 (C<sub>Ar</sub>), 138.8 (C<sub>Ar</sub>), 135.5 (C<sub>Ar</sub>), 135.4 (C<sub>Ar</sub>), 135.3 (2C<sub>Mes</sub>), 135.1 (C<sub>Ar</sub>), 133.2 (C<sub>Ar</sub>), 133.1 (C<sub>Mes</sub>), 133.1 (C<sub>Ar</sub>), 132.8 (C<sub>Ar</sub>), 132.8 (C<sub>Ar</sub>), 132.1 (C<sub>Ar</sub>), 129.6 (C<sub>Ar</sub>), 129.6 (C<sub>Ar</sub>), 129.0 (C<sub>Ar</sub>), 128.8 (C<sub>Ar</sub>), 128.6 (2C<sub>Mes</sub>), 128.4 (C<sub>Ar</sub>), 128.4 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (C<sub>Ar</sub>), 128.2 (C<sub>Ar</sub>), 127.5 (C<sub>Ar</sub>), 126.9 (C<sub>Ar</sub>), 126.8 (C<sub>Ar</sub>), 126.2 (C<sub>Ar</sub>), 126.2 (C<sub>Ar</sub>), 125.9 (C<sub>Ar</sub>), 68.3 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32.3 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 20.1 Hz, CH-CF<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (2CH<sub>3</sub>). Unfortunately, we could not observe the -CF<sub>2</sub> and -C=O signals on the <sup>13</sup>C NMR spectrum. **IR** ν (cm<sup>-1</sup>) 3556, 3055, 2958, 2922, 2862, 1720, 1610, 1502, 1447, 1379, 1256, 1182, 1107, 1066, 1035, 905, 816, 728. **HRMS** (ESI) calcd for [C<sub>38</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + K]<sup>+</sup>: 595.1845, found: 595.1828. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -6.7 (c = 0.65, CHCl<sub>3</sub>). **t<sub>R</sub>** (IC column, Hex/IPA 95/5, 0.5 mL/min, 25 °C, 254 nm) = 11.4 min (0.4%), 12.3 min (99.6%).

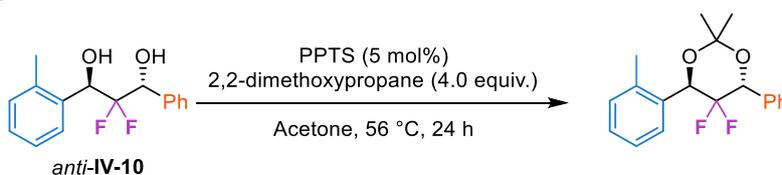
## XIV. Post-functionalization of $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxy ketones

### ( $\pm$ )-*anti*-2,2-Difluoro-1-phenyl-3-(*o*-tolyl)propane-1,3-diol (*anti*-IV-10)



Following Ishihara's procedure:<sup>[303]</sup> Under argon, in a Schlenk flask was added 2,2-difluoro-3-hydroxy-1-(2-methylphenyl)-3-phenylpropan-1-one **IV-4j** (50 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) in 1.82 mL of anhydrous THF. The mixture was cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and DIBAL-H (0.27 mL, 0.27 mmol, 1.5 equiv., 1 M solution in toluene) was added dropwise. The mixture was stirred for 1 h at this temperature and quenched with a saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The aqueous layer was extracted three times with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. NMR analysis of the crude reaction mixture showed a diastereomeric ratio of 92/8. The crude product was then purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/ $\text{EtOAc}$  (100/0 to 80/20) to afford the desired product (50 mg, 0.18 mmol, **>99% yield**) as a white solid. **Mp**: 110-113  $^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.67 – 7.57 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.46 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.41 – 7.34 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.29 – 7.21 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.19 – 7.10 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.42 – 5.34 (m, 1H,  $\text{CH-CF}_2$ ), 5.21 – 5.11 (m, 1H,  $\text{CH-CF}_2$ ), 3.23 (br s, 1H, OH), 2.60 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 9.9$  Hz, 1H, OH), 2.18 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)  $-117.1$  –  $-120.3$  (app. m, 2F, major isomer).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 137.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 136.4 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 126.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 120.0 (dd,  $^1J_{\text{C-F}} = 253.4$  Hz,  $^1J_{\text{C-F}} = 251.2$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 74.0 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 31.5$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 26.2$  Hz,  $\text{CH-CF}_2$ ), 69.0 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.7$  Hz,  $^2J_{\text{C-F}} = 24.9$  Hz,  $\text{CH-CF}_2$ ), 19.3 ( $\text{CH}_3$ ). **IR**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3390, 3065, 3031, 2961, 2925, 2865, 1493, 1455, 1384, 1200, 1141, 1113, 1087, 1050, 990, 748, 700. **HRMS** (ESI) calcd for [ $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{O}_2 - \text{H}$ ]: 277.1046, found: 277.1047.

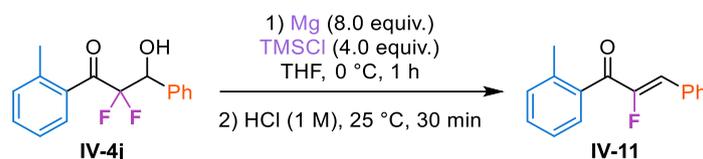
### Determination of the configuration of diol **IV-10**: ( $\pm$ )-*anti*-5,5-difluoro-2,2-dimethyl-4-phenyl-6-(*o*-tolyl)-1,3-dioxane



Following Abiko's and Masamune's procedure:<sup>[295]</sup> 2,2-dimethoxypropane (50  $\mu\text{L}$ , 0.43 mmol, 4.0 equiv.) and PPTS (1.35 mg, 0.054 mmol, 5 mol%) were added to the solution diol **IV-10** (30 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv.) in 1 mL of acetone. The mixture was heated under reflux for 24 h. The solvent was removed and the residue was partitioned between water and DCM. The aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum. NMR analysis of the crude reaction mixture showed a diastereomeric ratio of 95/5. The crude product was then purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/ $\text{EtOAc}$  (100/0 to 94/6) to afford the desired product (27 mg, 0.085 mmol, **79% yield**) as a white solid.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.61 – 7.57 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.51 – 7.47 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.44 – 7.34 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.33 – 7.21 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.23 – 7.17 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.38 (dd,  $^3J_{\text{H-F}} = 18.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-F}} = 8.9$  Hz, 1H,  $\text{CH-CF}_2$ ), 5.16 (dd,  $^3J_{\text{H-F}} = 18.9$ ,  $^3J_{\text{H-F}} = 8.7$  Hz, 1H,  $\text{CH-CF}_2$ ), 2.41 (s, 3H,  $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{CH}_3$ ), 1.62 (s, 3H,  $\text{C}_{\text{Alk}}-\text{CH}_3$ ), 1.60 (s, 3H,  $\text{C}_{\text{Alk}}-\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)  $-108.55$  –  $-111.32$  (m, 2F, major isomer).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 136.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),

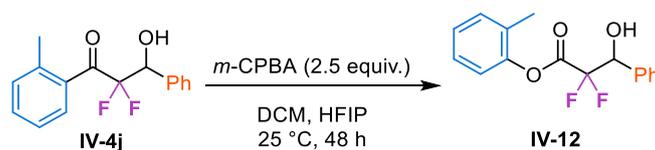
130.5 (C<sub>Ar</sub>), 128.6 (C<sub>Ar</sub>), 128.5 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (2C<sub>Ar</sub>), 127.4 (C<sub>Ar</sub>), 126.0 (C<sub>Ar</sub>), 121.1 (app. t, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 257.2 Hz, CF<sub>2</sub>), 102.8 (O-C-O), 74.1 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 35.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 25.5 Hz, CH-CF<sub>2</sub>), 71.6 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 36.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 25.2 Hz, CH-CF<sub>2</sub>), 24.2 (C<sub>Alk</sub>-CH<sub>3</sub>), 24.0 (C<sub>Alk</sub>-CH<sub>3</sub>), 19.9 (C<sub>Ar</sub>-CH<sub>3</sub>). IR ν (cm<sup>-1</sup>) 3071, 3034, 2989, 2937, 1497, 1454, 1378, 1224, 1194, 1169, 1117, 1090, 1071, 1056, 1037, 900. Unfortunately, the product was not detected in HRMS. According to the literature<sup>[211]</sup> and <sup>13</sup>C NMR analysis, the configuration is *anti*.

### (Z)-2-Fluoro-3-phenyl-1-(*o*-tolyl)prop-2-en-1-one (IV-11)



Following Uneyama's and Welch's procedure:<sup>[229]</sup> Under argon, magnesium (68 mg, 2.61 mmol, 8.0 equiv.) and chlorotrimethylsilane (0.17 mL, 1.30 mmol, 4.0 equiv.) were added in 1.8 mL of freshly distilled THF. The mixture was cooled to 0 °C and 2,2-difluoro-3-hydroxy-1-(2-methylphenyl)-3-phenylpropan-1-one **IV-4j** (90 mg, 0.33 mmol, 1.0 equiv.) was added dropwise. The mixture was stirred at this temperature for 1 h. After evaporation of most of THF, hexane (20 mL) was added to the residue. The resulting salt was filtered and the filtrate concentrated to give the crude product. Then, HCl (2 mL of 1 M solution) was added dropwise to the residue in 5 mL of Et<sub>2</sub>O and the mixture was stirred at 25 °C for 30 min. It was extracted three times with Et<sub>2</sub>O, washed with water and brine. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. A **Z/E** ratio of **92/8** was determined in crude <sup>19</sup>F NMR. The desired compound was observed in **70%** <sup>19</sup>F NMR yield using fluorobenzene as an internal standard. Unfortunately, no pure sample was obtained due to degradation during purification.

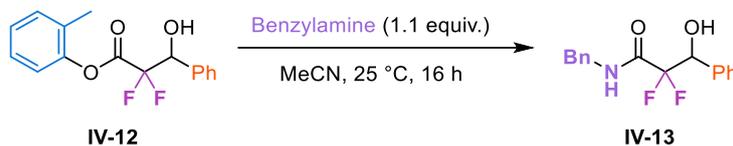
### *o*-Tolyl 2,2-difluoro-3-hydroxy-3-phenylpropanoate (IV-12)



Following Uneyama's procedure:<sup>[304]</sup> To a solution of 2,2-difluoro-3-hydroxy-1-(2-methylphenyl)-3-phenylpropan-1-one **IV-4j** (170 mg, 0.62 mmol, 1.0 equiv.) in 6 mL of DCM and 2.25 mL of HFIP were added *m*-CPBA (344.7 mg, 1.54 mmol, 2.5 equiv.) and a phosphate buffer (0.38 mL, C = 0.2 M of Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH = 7.6). The reaction was performed at 25 °C and stirred for 48 h. The mixture was diluted with DCM and aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/ACOEt (100/0 to 90/10) to afford the desired product (106 mg, 0.36 mmol, **59% yield**) as a white solid. **Mp**: 76–79 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.57 – 7.48 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.49 – 7.39 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.30 – 7.15 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.04 – 6.90 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 5.34 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 15.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 7.7 Hz, 1H, CH-CF<sub>2</sub>), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). Unfortunately, we could not observe the -OH signal on the <sup>1</sup>H NMR spectrum. <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) –116.3 (ABX system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 263.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>AX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 15.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>BX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 7.8 Hz, Δν<sub>AB</sub> = 2557.7 Hz, 2F). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 162.0 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 33.5 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 31.5 Hz, C=O), 148.5 (C<sub>Ar</sub>-O), 134.4 (C<sub>Ar</sub>), 134.3 (C<sub>Ar</sub>), 131.6 (C<sub>Ar</sub>), 130.0 (C<sub>Ar</sub>), 129.7 (C<sub>Ar</sub>), 128.8 (2C<sub>Ar</sub>), 128.0 (C<sub>Ar</sub>), 127.3 (C<sub>Ar</sub>), 127.1 (C<sub>Ar</sub>), 121.3 (C<sub>Ar</sub>), 114.1 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 259.9 Hz, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 254.7 Hz, CF<sub>2</sub>), 74.1 (dd,

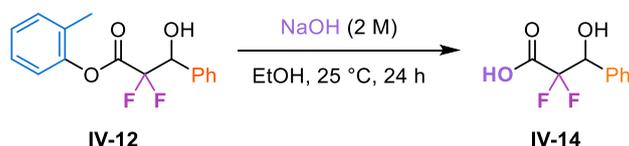
$^2J_{C-F} = 28.0$  Hz,  $^2J_{C-F} = 24.1$  Hz, CH-CF<sub>2</sub>), 15.9 (CH<sub>3</sub>). IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3485, 3061, 3037, 2919, 2856, 1780, 1746, 1584, 1488, 1455, 1383, 1362, 1300, 1273, 1221, 1169, 1105, 1059, 1027, 837, 745, 702. HRMS (ESI) calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + K]<sup>+</sup>: 331.0543, found: 331.0534.

### N-Benzyl-2,2-difluoro-3-hydroxy-3-phenylpropanamide (IV-13)



Following Weisell's procedure:<sup>[305]</sup> Under argon, 2-methylphenyl 2,2-difluoro-3-hydroxy-3-phenylpropanoate **IV-12** (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) and benzylamine (21  $\mu$ L, 0.19 mmol, 1.1 equiv.) were added in 1.5 mL of MeCN and stirred overnight at 25 °C. The solvent was concentrated under vacuum and the residue was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 95/5) to afford the desired product (47 mg, 0.16 mmol, **94% yield**) as a white solid. **Mp**: 138-141 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.48 – 7.41 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.39 – 7.34 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.33 – 7.28 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.16 – 7.04 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.59 (s, 1H, NH), 5.27 (ddd,  $^3J_{H-F} = 15.0$  Hz,  $^3J_{H-F} = 8.3$  Hz,  $^3J_{H-H} = 3.7$  Hz, 1H, CH-CF<sub>2</sub>), 4.45 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 3.42 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H, OH). **<sup>19</sup>F NMR** (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) -117.2 (ABX system,  $^2J_{AB} = ^2J_{F-F} = 258.7$  Hz,  $^3J_{AX} = ^3J_{H-F} = 15.3$  Hz,  $^3J_{BX} = ^3J_{H-F} = 8.5$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 2601.4$  Hz, 2F). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 163.9 (app. t,  $^2J_{C-F} = 27.9$  Hz, C=O), 136.4 (2C<sub>Ar</sub>), 134.9 (C<sub>Ar</sub>), 129.2 (C<sub>Ar</sub>), 129.0 (2C<sub>Ar</sub>), 128.5 (2C<sub>Ar</sub>), 128.1 (C<sub>Ar</sub>), 127.9 (C<sub>Ar</sub>), 127.8 (2C<sub>Ar</sub>), 114.8 (dd,  $^1J_{C-F} = 260.9$ ,  $^1J_{C-F} = 257.0$  Hz, CF<sub>2</sub>), 73.4 (dd,  $^2J_{C-F} = 27.2$  Hz,  $^2J_{C-F} = 24.5$  Hz, CH-CF<sub>2</sub>), 43.5 (CH<sub>2</sub>-Ph). IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3314, 3028, 2921, 2853, 1677, 1548, 1495, 1454, 1433, 1359, 1236, 1186, 1143, 1069, 1053, 1027, 697. HRMS (ESI) calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 292.1144, found: 292.1143.

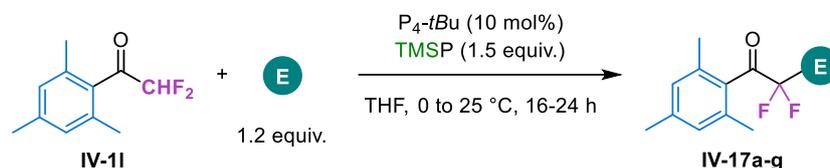
### 2,2-Difluoro-3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid (IV-14)



To a solution of 2-methylphenyl 2,2-difluoro-3-hydroxy-3-phenylpropanoate **IV-12** (20 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv.) in 0.5 mL of EtOH was added NaOH (2 mL, 2.0 mmol, 5.5 equiv., 2 M solution) and the mixture was stirred at 25 °C for 24 h. The mixture was diluted with DCM and HCl (1 M solution). The aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to afford the desired product (13 mg, 0.06 mmol, **92% yield**) as a white solid. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.50 – 7.44 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>), 7.41 (m, 3H, H<sub>Ph</sub>), 5.21 (dd,  $^3J_{H-F} = 16.2$  Hz,  $^3J_{H-F} = 7.1$  Hz, 1H, CH-CF<sub>2</sub>), 3.31 (br s, 2H, 2OH). **<sup>19</sup>F NMR** (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) -117.1 (ABX system,  $^2J_{AB} = ^2J_{F-F} = 264.2$  Hz,  $^3J_{AX} = ^3J_{H-F} = 16.1$  Hz,  $^3J_{BX} = ^3J_{H-F} = 7.1$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 3173.9$  Hz, 2F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[306]</sup>

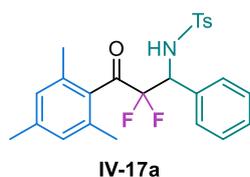
## XV. Synthesis of other functionalized $\alpha,\alpha$ -difluoromethyl ketones IV-17a-g

### General procedure GP14 to access compounds IV-17a-g



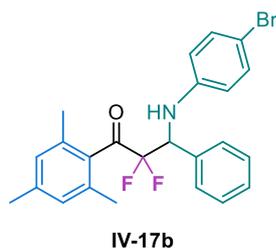
Under argon, in a Schlenk flask, was added 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-11** (1.0 equiv.) in freshly distilled THF ( $C = 0.66$  M) followed by the corresponding electrophile (1.2 equiv.) and 1-(trimethylsilyl)propyne (1.5 equiv.). To the mixture was added  $P_4-tBu$  (10 mol%, 0.8 M solution in hexane) dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 25 °C for the desired time and quenched with a saturated solution of  $NH_4Cl$  at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure.

### *N*-(2,2-Difluoro-3-mesityl-3-oxo-1-phenylpropyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**IV-17a**)



The general procedure **GP14** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-11** (60 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and 4-methyl-*N*-((1*E*)-phenylmethylidene)benzene-1-sulfonamide (94 mg, 0.36 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 64 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (100/0 to 95/5) to afford the desired product (95 mg, 0.21 mmol, **69% yield**) as a white solid. **Mp**: 143-146 °C.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.66 – 7.63 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.42 – 7.21 (m, 5H,  $H_{Ar}$ ), 7.18 – 7.11 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 6.89 (s, 2H,  $H_{Mes}$ ), 5.94 (d,  $^3J_{H-H} = 10.1$  Hz, 1H,  $NH$ ), 5.43 (ddd,  $^3J_{H-F} = 13.9$  Hz,  $^3J_{H-F} = 11.6$  Hz,  $^3J_{H-H} = 10.1$  Hz, 1H,  $CH-CF_2$ ), 2.42 (s, 3H,  $C_{Ph}-CH_3$ ), 2.36 (s, 3H,  $C_{Mes}-CH_3$ ), 2.02 (s, 6H,  $2C_{Mes}-CH_3$ ).  $^{19}F$  NMR (471 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) –108.5 (ABX system,  $^2J_{AB} = ^2J_{F-F} = 283.8$  Hz,  $^3J_{AX} = ^3J_{H-F} = 11.7$  Hz,  $^3J_{BX} = ^3J_{H-F} = 13.9$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 1503.9$  Hz, 2F).  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 199.5 (app. t,  $^2J_{C-F} = 32.6$  Hz,  $C=O$ ), 143.5 ( $C_{Ar}$ ), 140.3 ( $C_{Mes}$ ), 137.2 ( $C_{Ar}$ ), 135.8 ( $2C_{Mes}$ ), 132.6 ( $C_{Mes}$ ), 132.5 ( $C_{Ar}$ ), 129.4 ( $2C_{Ar}$ ), 129.0 ( $2C_{Ar}$ ), 128.8 ( $2C_{Mes}$ ), 128.6 ( $2C_{Ar}$ ), 128.1 ( $C_{Ar}$ ), 127.2 ( $2C_{Ar}$ ), 114.7 (app. t,  $^1J_{C-F} = 261.6$  Hz,  $CF_2$ ), 59.2 (app. t,  $^2J_{C-F} = 25.0$  Hz,  $CH-CF_2$ ), 21.5 ( $C_{Ph}-CH_3$ ), 21.2 ( $C_{Mes}-CH_3$ ), 19.2 ( $2C_{Mes}-CH_3$ ). IR  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) 3269, 3062, 3028, 2958, 2924, 2855, 1717, 1610, 1602, 1496, 1456, 1439, 1380, 1355, 1255, 1209, 1186, 1117, 1163, 1090, 1068, 1032, 911. HRMS (ESI) calcd for  $[C_{25}H_{25}F_2NO_3S + K]^+$ : 496.1155, found: 496.1136.

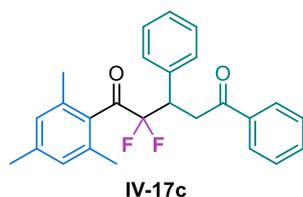
### 3-((4-Bromophenyl)amino)-2,2-difluoro-1-mesityl-3-phenylpropan-1-one (**IV-17b**)



The general procedure **GP14** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-11** (60 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and (1*E*)-*N*-(4-bromophenyl)-1-phenylmethanimine (94 mg, 0.36 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 15 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/ACOEt (100/0 to 95/5) to afford the desired product (122 mg, 0.27 mmol, **88% yield**) as a brown solid. **Mp**: 136-139 °C.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.42 –

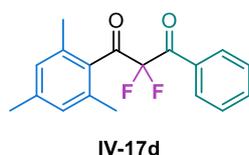
7.31 (m, 5H,  $H_{Ar}$ ), 7.24 – 7.18 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 6.87 (s, 2H,  $H_{Mes}$ ), 6.57 – 6.45 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 5.38 – 5.19 (app. m, 1H, CH-CF<sub>2</sub>), 4.43 (br s, 1H, NH), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.11 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) –111.4 (ABX system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 269.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>AX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 20.8. Hz, ΔV<sub>AB</sub> = 9255.0 Hz, 2F). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 200.6 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 36.6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 27.0 Hz, C=O), 144.3 (C<sub>Ar</sub>), 140.5 (C<sub>Mes</sub>), 136.1 (2C<sub>Mes</sub>), 134.0 (C<sub>Ar</sub>), 133.1 (C<sub>Mes</sub>), 132.3 (2C<sub>Ar</sub>), 129.0 (C<sub>Ar</sub>), 129.0 (2C<sub>Ar</sub>), 128.8 (2C<sub>Mes</sub>), 128.7 (2C<sub>Ar</sub>), 116.2 (2C<sub>Ar</sub>), 115.8 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 262.5 Hz, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 259.1 Hz, CF<sub>2</sub>), 111.4 (C<sub>Ar</sub>), 59.7 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 29.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 21.6 Hz, CH-CF<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 19.6 (2CH<sub>3</sub>). IR ν (cm<sup>-1</sup>) 3384, 3034, 2955, 2922, 2851, 1709, 1609, 1594, 1491, 1454, 1399, 1379, 1313, 1293, 1247, 1181, 1116, 1070, 1031, 1002, 958. HRMS (ESI) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>BrF<sub>2</sub>NO + H]<sup>+</sup>: 458.0926, found: 458.0927.

### 2,2-Difluoro-1-mesityl-3,5-diphenylpentane-1,5-dione (IV-17c)



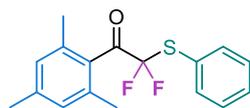
The general procedure **GP14** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-11** (60 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and (2E)-1,3-diphenylprop-2-en-1-one (75 mg, 0.36 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane to afford the desired product (74 mg, 0.27 mmol, **60% yield**) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.04 – 7.88 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.60 – 7.50 (m, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.49 – 7.39 (m, 4H,  $H_{Ar}$ ), 7.32 – 7.18 (m, 3H,  $H_{Ar}$ ), 6.76 (s, 2H,  $H_{Mes}$ ), 4.69 – 4.57 (m, 1H, CH-CF<sub>2</sub>), 3.76 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 17.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 3.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.67 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 17.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 9.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.83 (br s, 6H, 2CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) –105.1 (ABX system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 281.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>AX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 23.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>BX</sub> = <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 9.8 Hz, ΔV<sub>AB</sub> = 7474.7 Hz, 2F). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 199.8 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 38.7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 28.6 Hz, C<sub>Mes</sub>-C=O), 196.5 (C<sub>Ph</sub>-C=O), 139.9 (C<sub>Mes</sub>), 136.8 (C<sub>Ar</sub>), 135.6 (2C<sub>Mes</sub>), 135.5 (C<sub>Ar</sub>), 133.4 (C<sub>Mes</sub>), 133.4 (C<sub>Ar</sub>), 133.3 (C<sub>Ar</sub>), 130.5 (2C<sub>Ar</sub>), 128.8 (2C<sub>Mes</sub>), 128.7 (3C<sub>Ar</sub>), 128.2 (2C<sub>Ar</sub>), 128.1 (C<sub>Ar</sub>), 118.0 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 261.2 Hz, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 256.3 Hz, CF<sub>2</sub>), 43.7 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 22.5 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 20.3 Hz, CH-CF<sub>2</sub>), 38.3 (CH<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 19.1 (2CH<sub>3</sub>). IR ν (cm<sup>-1</sup>) 3065, 3034, 2958, 2923, 2923, 2856, 1715, 1688, 1610, 1598, 1581, 1495, 1448, 1424, 1363, 1291, 1254, 1221, 1179, 1114, 1082, 1043, 1002, 986. HRMS (ESI) calcd for [C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + K]<sup>+</sup>: 445.1376, found: 445.1392.

### 2,2-Difluoro-1-mesityl-3-phenylpropane-1,3-dione (IV-17d)



The general procedure **GP14** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-11** (70 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv.) and benzoic anhydride (81 μL, 0.42 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane to afford the desired product (32 mg, 0.10 mmol, **30% yield**) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.17 – 7.99 (m, 2H,  $H_{Ph}$ ), 7.63 – 7.56 (m, 1H,  $H_{Ph}$ ), 7.48 – 7.43 (m, 2H,  $H_{Ph}$ ), 6.92 (s, 2H,  $H_{Mes}$ ), 2.48 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) –100.1 (AB system, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 51.5 Hz, ΔV<sub>AB</sub> = 4150.3 Hz, 2F). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 163.7 (2C=O), 153.5 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 293.3 Hz, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 281.2 Hz, CF<sub>2</sub>), 139.9 (C<sub>Ar</sub>), 139.1 (C<sub>Ar</sub>), 133.8 (C<sub>Ar</sub>), 130.3 (2C<sub>Ar</sub>), 128.9 (C<sub>Ar</sub>), 128.8 (2C<sub>Ar</sub>), 128.7 (2C<sub>Ar</sub>), 124.5 (C<sub>Ar</sub>), 109.6 (dd, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 48.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 18.4 Hz, C<sub>Ar</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 20.0 (2CH<sub>3</sub>). IR ν (cm<sup>-1</sup>) 2958, 2924, 2865, 1764, 1745, 1612, 1602, 1452, 1378, 1297, 1256, 1177, 1166, 1109, 1054, 1022, 981. HRMS (ESI) calcd for [C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup>: 325.1011, found: 325.0998.

### 2,2-Difluoro-1-mesityl-2-(phenylthio)ethan-1-one (IV-17e)



IV-17e

The general procedure **GP14** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-1I** (70 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv.) and diphenyl disulfide (92mg, 0.42 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 16 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane to afford the desired product (66 mg, 0.22 mmol, **61% yield**, 90% conversion) as a pale yellow oil. The reaction was also performed without 1-trimethylsilylpropyne leading to a  $^{19}\text{F}$  NMR yield of 27% (34% conversion) using fluorobenzene as internal standard.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.55 – 7.48 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.38 – 7.19 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 6.75 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{Mes}}$ ), 2.17 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.14 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) –78.9 (s, 2F).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 196.9 (t,  $^2J_{\text{C-F}} = 30.7$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 140.3 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 136.9 (2 $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 135.2 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 133.1 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 132.8 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 130.5 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 129.3 (2 $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 128.6 (2 $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 123.5 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 123.2 (t,  $^1J_{\text{C-F}} = 292.4$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 19.8 (2 $\text{CH}_3$ ). IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3065, 2961, 2923, 2862, 1722, 1610, 1581, 1475, 1440, 1380, 1299, 1244, 1168, 1123, 1066, 1024, 987. HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{OS} + \text{Na}]^+$ : 329.0782, found: 329.0776.

### 2,2-Difluoro-1-mesityl-2-(phenylselanyl)ethan-1-one (IV-17f)



IV-17f

The general procedure **GP14** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-1I** (70 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv.) and diphenyl diselenide (132 mg, 0.42 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 24 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane to afford the desired product (79 mg, 0.22 mmol, **63% yield**, 80% conversion) as a yellow oil. The reaction was also performed without 1-trimethylsilylpropyne leading to a  $^{19}\text{F}$  NMR yield of 54% (60% conversion) using fluorobenzene as internal standard.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.76 – 7.68 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.48 – 7.40 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.40 – 7.33 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 6.88 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{Mes}}$ ), 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.27 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) –78.5 (s, 2F).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 196.9 (t,  $^2J_{\text{C-F}} = 28.4$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 140.4 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 137.5 (2 $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 135.3 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 132.5 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 130.0 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 129.4 (2 $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 129.3 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 128.6 (2 $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 123.5 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 121.2 (t,  $^1J_{\text{C-F}} = 307.6$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 19.6 (2 $\text{CH}_3$ ). IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3065, 2955, 2921, 2850, 1714, 1610, 1577, 1476, 1452, 1439, 1380, 1299, 1243, 1168, 1120, 1086, 1065, 1035, 1021, 977. HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{OSe} + \text{K}]^+$ : 392.9966, found: 392.9966.

### 2-Bromo-2,2-difluoro-1-mesitylethan-1-one (IV-17g)

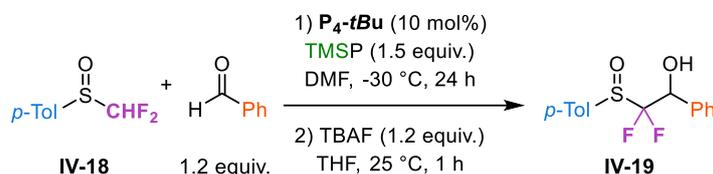


IV-17g

The general procedure **GP14** was followed using 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-1I** (80 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv.) and 1-(2-bromoethynyl)-3,5-dimethoxybenzene (116 mg, 0.48 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 24 h. A  $^{19}\text{F}$  NMR yield was determined using trifluorotoluene as internal standard (**62% yield**). The reaction was also performed without 1-trimethylsilylpropyne leading to 38%  $^{19}\text{F}$  NMR yield with the same internal standard. Degradation occurred during purification on column chromatography and only a clean analytical amount was isolated.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.91 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{Mes}}$ ), 2.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.27 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) –59.0 (s, 2F).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 192.1 (t,  $J = 28.8$  Hz,  $\text{C=O}$ ), 140.9 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 135.3 (2 $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 131.1 ( $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 128.8 (2 $\text{C}_{\text{Mes}}$ ), 115.8 (t,  $^1J_{\text{C-F}} = 320.9$  Hz,  $\text{CF}_2\text{Br}$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 20.0 (2 $\text{CH}_3$ ). IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2924, 2851, 1732, 1610, 1597, 1475, 1430, 1379, 1258, 1116, 1034, 974, 852, 826. Unfortunately, due to its instability, the product was not detected in HRMS.

## XVI. Synthesis of $\alpha,\alpha$ -difluoromethyl- $\beta$ -hydroxysulfoxide IV-19 under the $P_4$ -*t*Bu/TMSP system

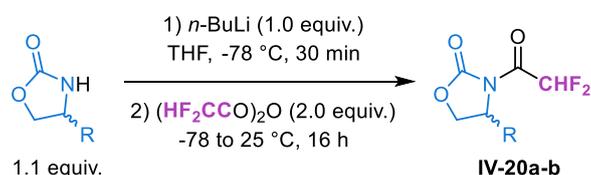
### 2,2-Difluoro-1-phenyl-2-(*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-ol (IV-19)



Under argon, in a Schlenk flask, was added racemic *p*-tolyl  $\alpha,\alpha$ -difluoromethyl sulfoxide **IV-18** (50 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv.) in 0.4 mL of anhydrous in DMF followed by freshly distilled benzaldehyde (32  $\mu$ L, 0.32 mmol, 1.2 equiv.) and 1-(trimethylsilyl)propyne (59  $\mu$ L, 0.47 mmol, 1.5 equiv.). The mixture was cooled to -30 °C and  $P_4$ -*t*Bu (33  $\mu$ L, 0.026 mmol, 0.1 equiv, 0.8 M solution in hexane) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -30 °C for 24 h and quenched with a saturated solution of  $NH_4Cl$  at this temperature. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude was treated with TBAF (1.2 equiv., 0.38 mL, 0.38 mmol, 1 M solution in THF) in 2.5 mL of THF at 25 °C for 1 h. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure.  $^{19}F$  NMR analysis of the crude reaction mixture showed a diastereomeric ratio of 38/62. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel with cyclohexane/EtOAc (100/0 to 60/40) to afford the desired product (51 mg, 0.18 mmol, **69% yield**) as a colorless solid.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.69 – 7.61 (m, 2H,  $H_{p-Tol}$ ), 7.55 – 7.48 (m, 1H,  $H_{p-Tol}$ ), 7.48 – 7.42 (m, 1H,  $H_{p-Tol}$ ), 7.43 – 7.35 (m, 5H,  $H_{Ph}$ ), 5.44 – 5.38 (m, 0.6H,  $CH-CF_2$ ), 5.38 – 5.34 (m, 0.4H,  $CH-CF_2$ ), 3.99 (m, 0.5H, OH), 3.54 (d,  $^3J_{H-H} = 3.6$  Hz, 0.5H, OH), 2.45 (s, 3H,  $CH_3$ ).  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) **Diastereomer 1**: -114.5 (ABX system,  $^2J_{AB} = ^2J_{F-F} = 219.8$  Hz,  $^3J_{AX} = ^3J_{H-F} = 8.2$  Hz,  $^3J_{BX} = ^3J_{H-F} = 16.4$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 4383.1$  Hz, 0.38F); **Diastereomer 2**: -113.5 (ABX system,  $^2J_{AB} = ^2J_{F-F} = 227.2$  Hz,  $^3J_{BX} = ^3J_{H-F} = 22.1$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 2614.2$  Hz, 0.62F). Analytical data are in accordance with the ones reported in the literature.<sup>[137]</sup>

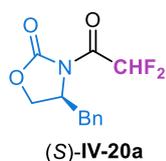
## XVII. Synthesis of *N*-(difluoroacetyl)oxazolidinones IV-20a-b

### General procedure GP15 to access *N*-(difluoroacetyl)oxazolidinones IV-20a-b



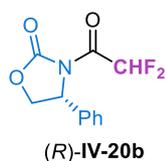
To a solution of oxazolidinone (1.1 equiv.) in THF ( $C = 0.1$  M) under argon at -78 °C was added dropwise *n*-BuLi (1.0 equiv., 1.34 M solution in hexane). The solution was stirred at -78 °C for 30 min and was then cannulated on a solution of 2,2-difluoroacetyl 2,2-difluoroacetate (2 equiv.) in THF ( $C = 0.2$  M) at -78 °C. The mixture was slowly warmed up overnight to 25 °C and quenched with a saturated solution of  $NH_4Cl$ . The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum.

### (S)-4-Benzyl-3-(2,2-difluoroacetyl)oxazolidin-2-one ((S)-IV-20a)



The general procedure **GP15** was followed using (S)-4-benzyl-2-oxazolidinone (1.0 g, 5.64 mmol mmol, 1.1 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel on silica gel using cyclohexane/ACOEt (100/0 to 80/20) to afford the desired product (0.8 g, 3.33 mmol, **59% yield**) as a colorless oil. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.37 – 7.33 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>), 7.31 – 7.27 (m, 1H, H<sub>Ph</sub>), 7.22 – 7.19 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>), 6.86 (t, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 52.7 Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>), 4.71 (ddt, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 9.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 3.3 Hz, 1H, CH), 4.34 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 9.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.8 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.29 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 9.2, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 3.2 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.29 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 3.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 2.88 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 9.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph). **<sup>19</sup>F NMR** (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) –127.4 (app. dd, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 52.9, J = 15.1 Hz). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 161.6 (t, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 28.6 Hz, C(O)CHF<sub>2</sub>), 152.5 (OC(O)N), 134.3 (C<sub>Ph</sub>), 129.2 (2C<sub>Ph</sub>), 129.1 (2C<sub>Ph</sub>), 127.6 (C<sub>Ph</sub>), 105.4 (t, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 245.6 Hz, CHF<sub>2</sub>), 67.7 (OCH<sub>2</sub>), 54.8 (CH), 37.0 (CH<sub>2</sub>-Ph). **IR** ν (cm<sup>-1</sup>) 3031, 3924, 1786, 1723, 1497, 1480, 1422, 1390, 1352, 1280, 1213, 1138, 1071, 908. **HRMS** (ESI) calcd for [C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> + Na]<sup>+</sup>: 278.0599, found: 278.0599.

### (R)-3-(2,2-Difluoroacetyl)-4-phenyloxazolidin-2-one ((R)-IV-20b)



The general procedure **GP15** was followed using (R)-4-phenyl-2-oxazolidinone (400 mg g, 2.45 mmol mmol, 1.1 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel on silica gel using cyclohexane/ACOEt (100/0 to 80/20) to afford the desired product (156 mg, 0.65 mmol, **26% yield**) as a white solid. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.44 – 7.37 (m, 3H, H<sub>Ph</sub>), 7.34 – 7.31 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>), 6.88 (t, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 52.9 Hz, 1H, CHF<sub>2</sub>), 5.45 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.1 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.85 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.9 Hz, 1H, CH), 4.44 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 9.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 4.1 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) –127.70 (app. dd, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 52.9 Hz, J = 8.6 Hz). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 161.2 (t, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 28.8 Hz, C(O)CHF<sub>2</sub>), 152.8 (OC(O)N), 137.2 (C<sub>Ph</sub>), 129.6 (2C<sub>Ph</sub>), 129.5 (C<sub>Ph</sub>), 126.1 (2C<sub>Ph</sub>), 105.6 (t, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 246.6 Hz, CHF<sub>2</sub>), 71.5 (OCH<sub>2</sub>), 57.6 (CH). **IR** ν (cm<sup>-1</sup>) 3020, 2987, 2927, 1794, 1731, 1493, 1473, 1459, 1404, 1388, 1332, 1277, 1211, 1199, 1120, 1071, 1064, 1035, 953. **HRMS** (ESI) calcd for [C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> + Na]<sup>+</sup>: 264.0443, found: 264.0442.

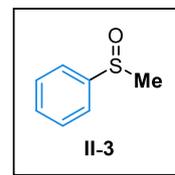
## XVIII. Annexes

### 1. Determination of the interconversion barriers for sulfoxides II-1a-b, II-2b-g and II-3

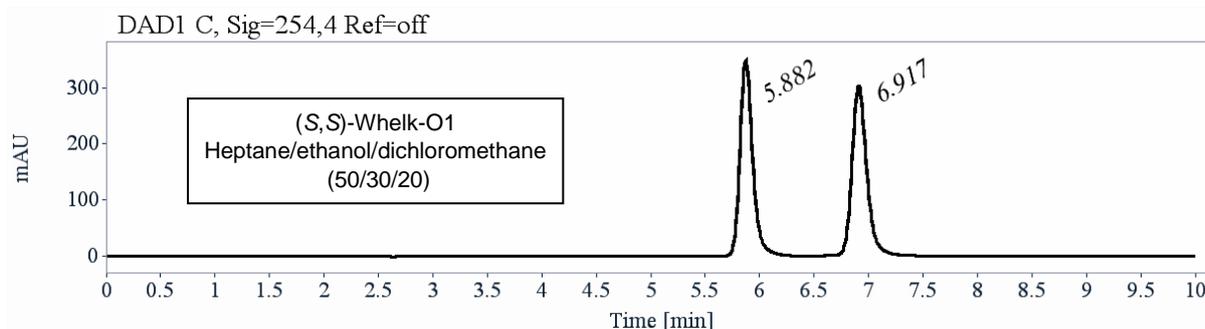
#### a. (Methylsulfinyl)benzene (II-3)

- Analytical chiral HPLC separation of compound **II-3a**

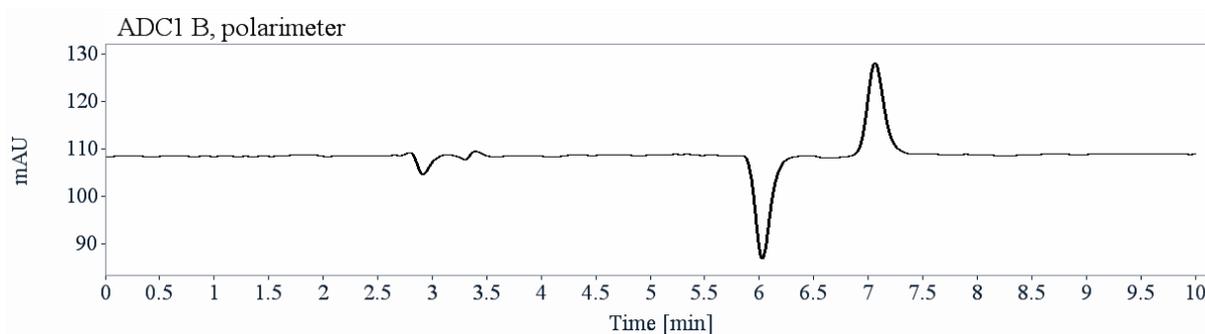
The sample is dissolved in dichloromethane, injected on the chiral column, and detected with an UV detector at 254 nm and a polarimetric detector. The flow-rate is 1 mL/min.



Column	Mobile Phase	t1	k1	t2	k2	$\alpha$	Rs
(S,S)-Whelk-O1	Heptane/ethanol/ dichloromethane	5.88 (-)	0.99	6.92 (+)	1.34	1.35	4.64



RT [min]	Area	Area%	Capacity Factor	Enantioselectivity	Resolution (USP)
5.88	2849	49.65	0.99		
6.92	2889	50.35	1.34	1.35	4.64
Sum	5738	100.00			



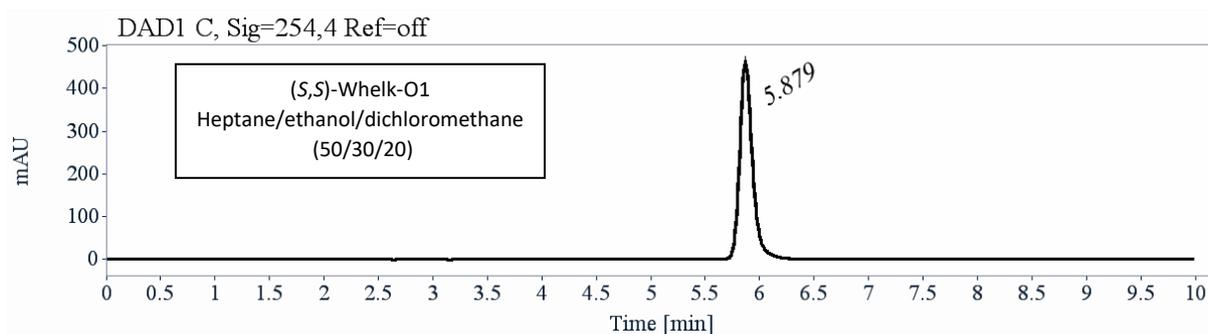
- Preparative separation of compound **II-3**

- Sample preparation: About 4.9 g of compound **II-3** were dissolved in 48 mL of mobile phase: hexane/ethanol/dichloromethane (50/30/20).

- Chromatographic conditions: (S,S)-Whelk-O1 (250 x 10 mm), hexane/ethanol/dichloromethane (50/30/20) as mobile phase, flow-rate = 5 mL/min, UV detection at 280 nm.

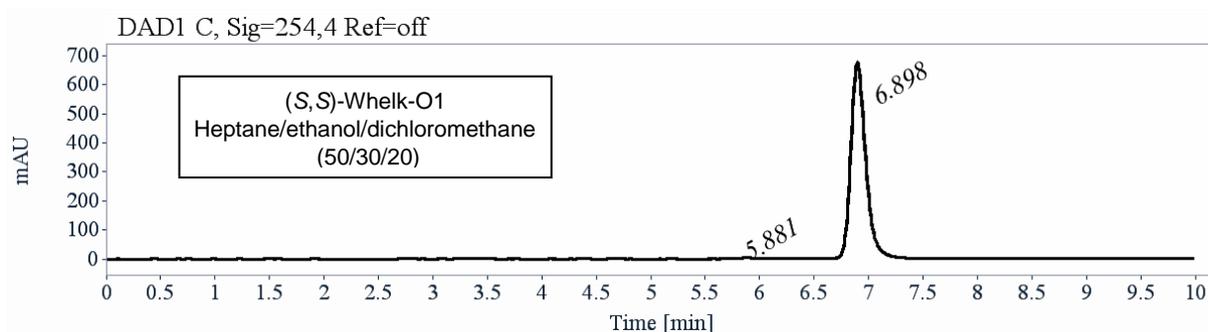
- Injections: 282 times 170  $\mu$ L, every 2.5 minutes.

- First fraction: 2.4 g of the first eluted with *ee* > 99.5%.



RT [min]	Area	Area%
5.88	3790	100.00
Sum	3790	100.00

- Second fraction: 2.4 g of the second eluted with *ee* > 98.9%.



RT [min]	Area	Area%
5.88	33	0.51
6.90	6429	99.49
Sum	6462	100.00

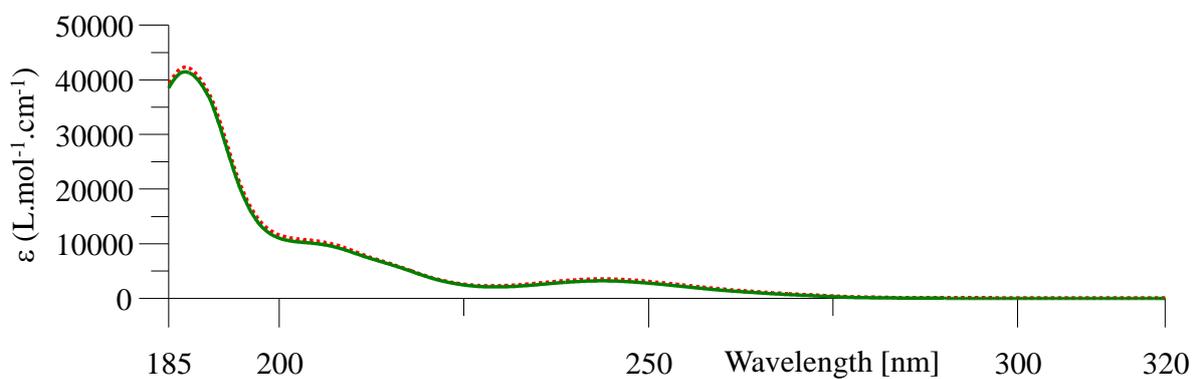
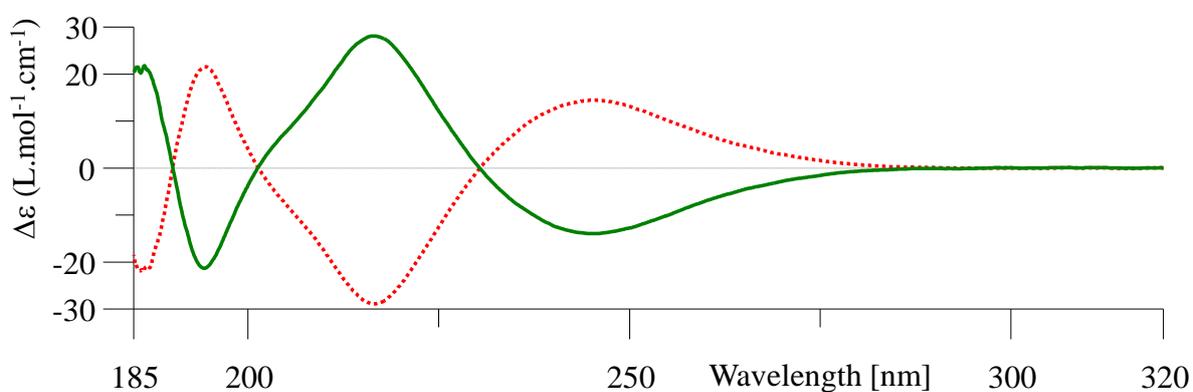
- Optical rotations of compound **II-3**

$\lambda$ (nm)	First eluted on ( <i>S,S</i> )-Whelk-O1 $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.90)	Second eluted on ( <i>S,S</i> )-Whelk-O1 $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.91)
589	- 160	+ 160
578	- 167	+ 167
546	- 199	+ 199
436	- 406	+ 406
405	- 536	+ 535
365	- 888	+ 887

- Electronic Circular Dichroism of compound **II-3**

First eluted enantiomer: green solid line, concentration = 0.517 mmol.L<sup>-1</sup> in acetonitrile.

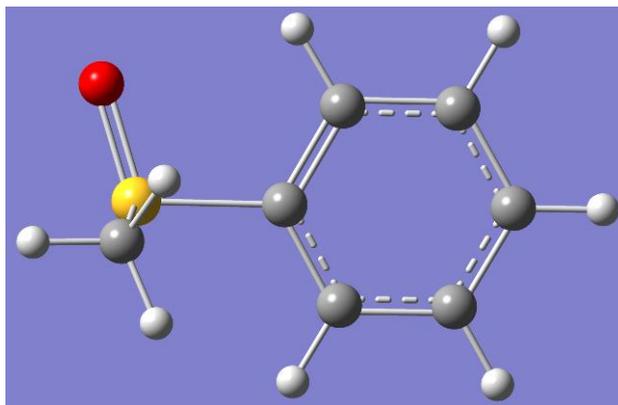
Second eluted enantiomer: red dotted line, concentration = 0.523 mmol.L<sup>-1</sup> in acetonitrile.



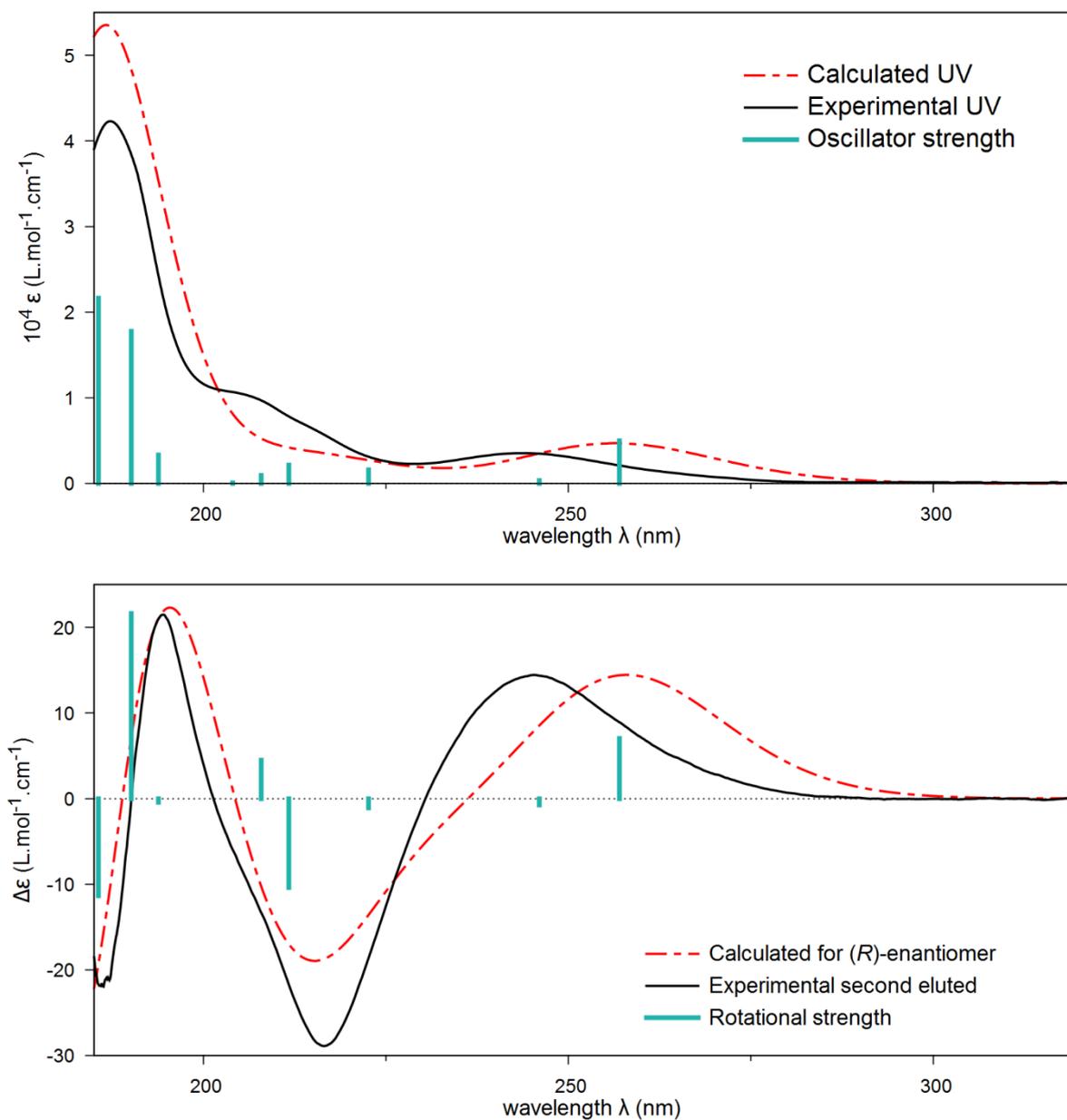
- Absolute configuration determination by comparison of calculated and experimental ECD spectra of compound **II-3**

According to the following ECD spectra calculations, the second eluted enantiomer on (*S,S*)-Whelk-O1, with  $[\alpha]_D^{25}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, c = 0.91) = + 160, is the (*R*)-enantiomer.

Only one conformer geometry was found for the (*R*)-enantiomer after a conformational analysis with molecular mechanics and DFT at the SMD(CH<sub>3</sub>CN)/PBE0/Def2TZVPP level.



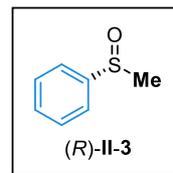
Frequency calculations and TD-DFT calculations at SMD(CH<sub>3</sub>CN)/PBE0/Def2TZVPP level: 120 excited states were computed.



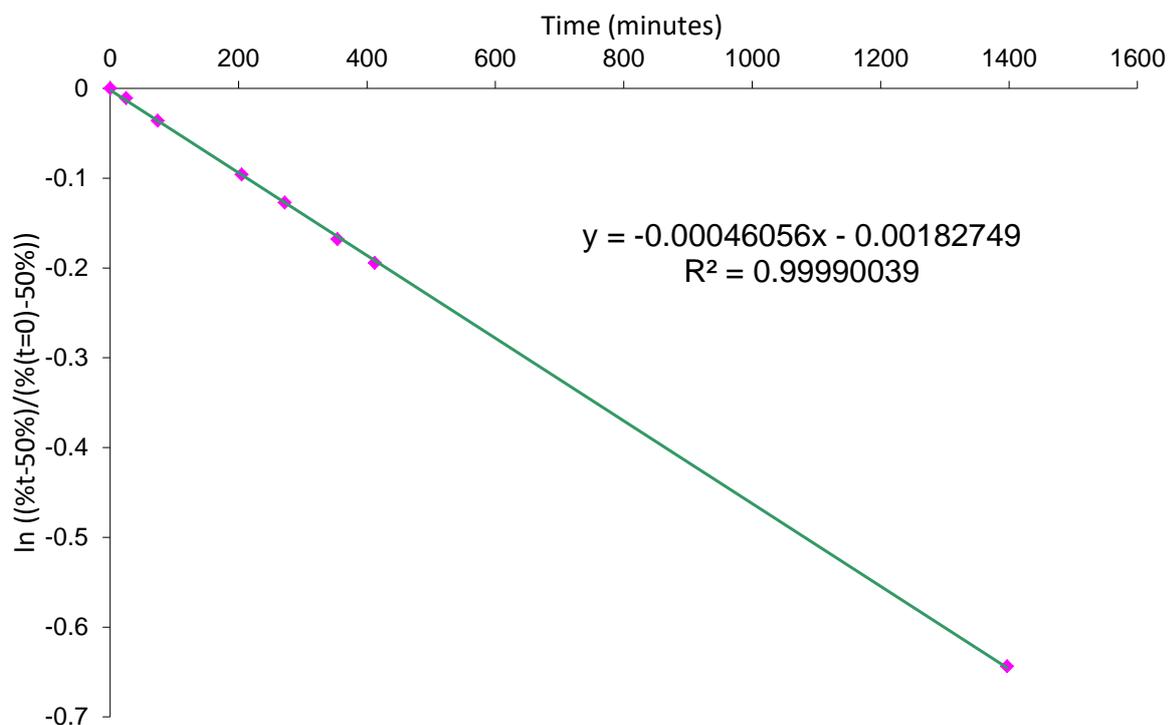
**Figure 1.** Comparison of UV (top) and ECD (bottom) experimental spectra in acetonitrile for the second eluted enantiomer on (S,S)-Whelk-O1 and TD-DFT calculated spectra ( $\sigma = 0.36$  eV, shifted by 4 nm). Vertical bars are oscillator and rotational strengths calculated for the two conformers with arbitrary unit.

- Kinetic of enantiomerization of compound (R)-II-3

About 10 mg of the second eluted enantiomer were refluxed in about 20 mL of 1,2,4-trichlorobenzene at 214°C. 10  $\mu$ L were taken and then injected on (S,S)-Whelk-O1 (5:3:2 heptane/ethanol/dichloromethane, 1 mL/min, UV 254 nm). The percentage decrease of the second eluted enantiomer was monitored.



Time (min)	% of second eluted enantiomer	$\ln ((\%t-50\%)/(\%(t=0)-50\%))$
0	99.47	0
25	98.94	-0.010771367
74	97.72	-0.036015828
205	94.94	-0.096038158
272	93.56	-0.127227127
354	91.82	-0.167991731
412	90.73	-0.194401504
1397	75.99	-0.643654577



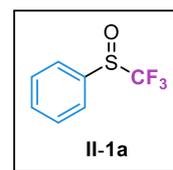
$k_{\text{enantiomerisation}} = 3.84 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$  (214°C, 1,2,4-trichlorobenzene)

$\Delta G^\ddagger = 41.1 \text{ kcal/mol}$  (214°C, 1,2,4-trichlorobenzene)

$t_{1/2} = 25.1 \text{ hours}$  (214°C, 1,2,4-trichlorobenzene)

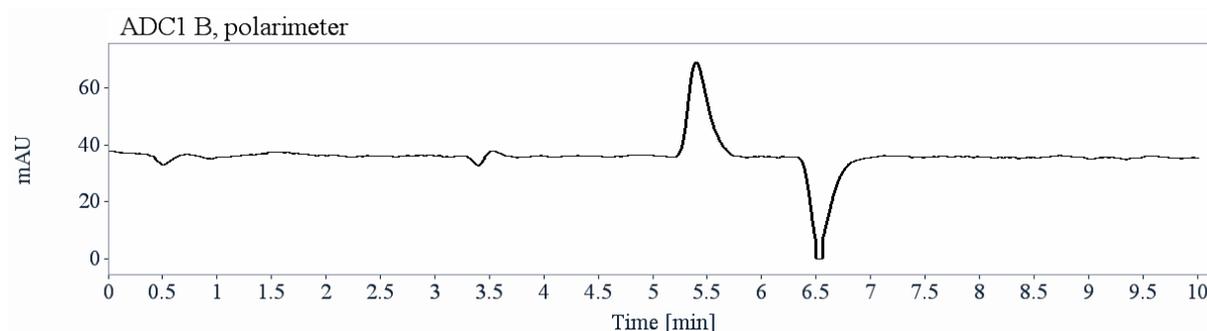
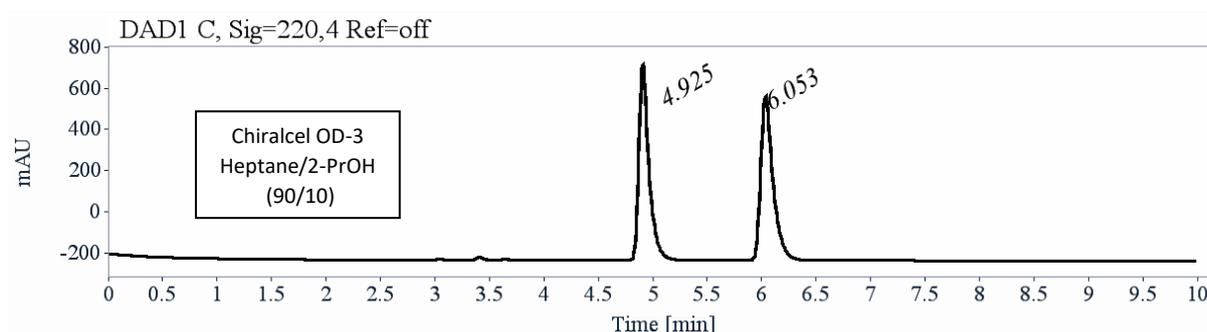
b. ((Trifluoromethyl)sulfinyl)benzene (II-1a)

- Analytical chiral HPLC separation of compound II-1a



The sample was dissolved in heptane and 2-PrOH, injected on the chiral column, and detected with an UV detector at 220 nm and a polarimetric detector. The flow-rate was 1 mL/min.

Column	Mobile Phase	t1	k1	t2	k2	$\alpha$	Rs
Chiralcel OD-3	Heptane/2-PrOH (90/10)	4.92 (+)	0.67	6.05 (-)	1.05	1.57	6.44

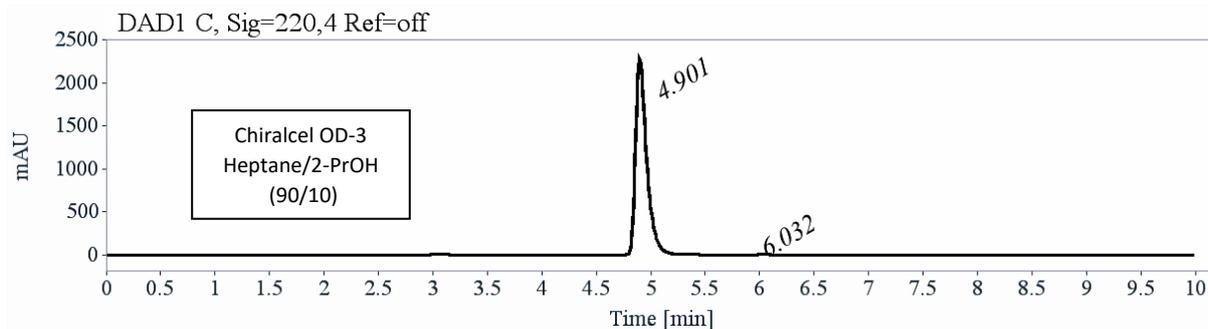


RT [min]	Area	Area%	Capacity Factor	Enantioselectivity	Resolution (USP)
4.92	6175	49.87	0.67		
6.05	6206	50.13	1.05	1.57	6.44
Sum	12381	100.00			

- Preparative separation of compound **II-1a**

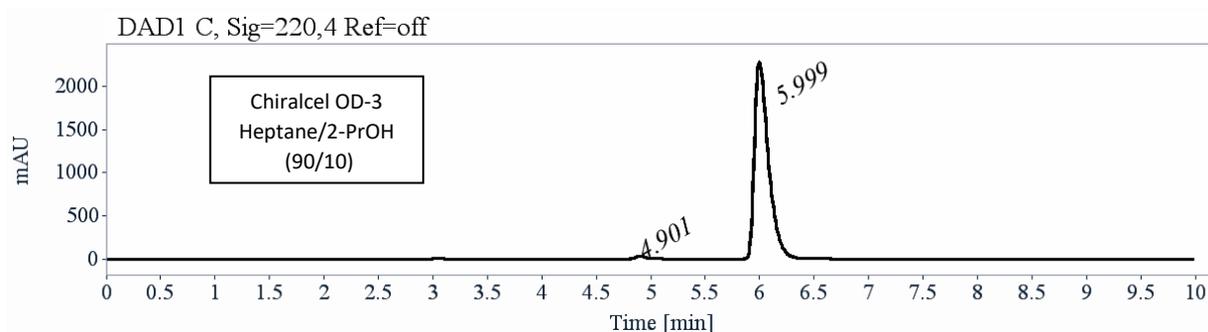
- Sample preparation: About 3.92 g of compound **II-1a** were dissolved in 15 mL of the mobile phase.
- Chromatographic conditions: Lux-Cellulose-1 (250 x 10 mm), hexane/2-PrOH (90/10) as mobile phase, flow-rate = 5 mL/min, UV detection at 290 nm.
- Injections: 60 times 300  $\mu$ L, every 6.7 minutes.

- First fraction: 1.7 g of the first eluted with *ee* > 99.5%.



RT [min]	Area	Area%
4.90	16323	99.97
6.03	5	0.03
Sum	16328	100.00

- Second fraction: 1.7 g of the second eluted with *ee* > 98 %.



RT [min]	Area	Area%
4.90	186	0.91
6.00	20393	99.09
Sum	20580	100.00

-

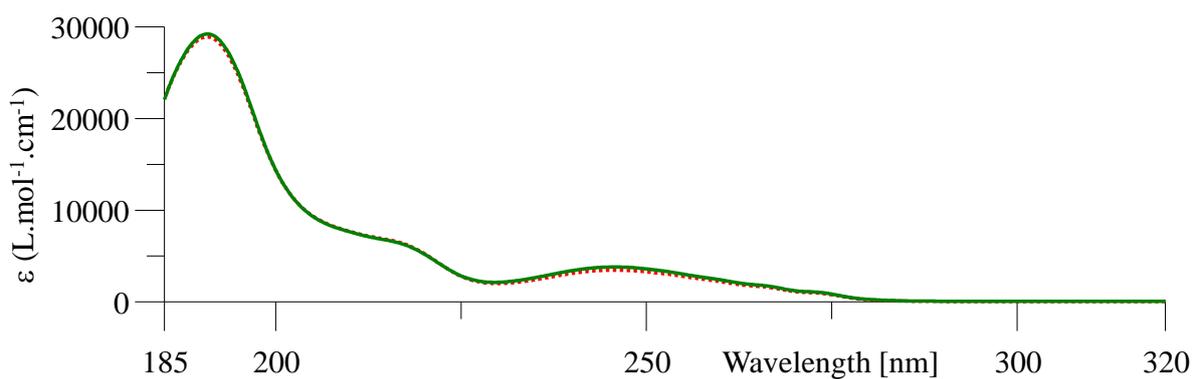
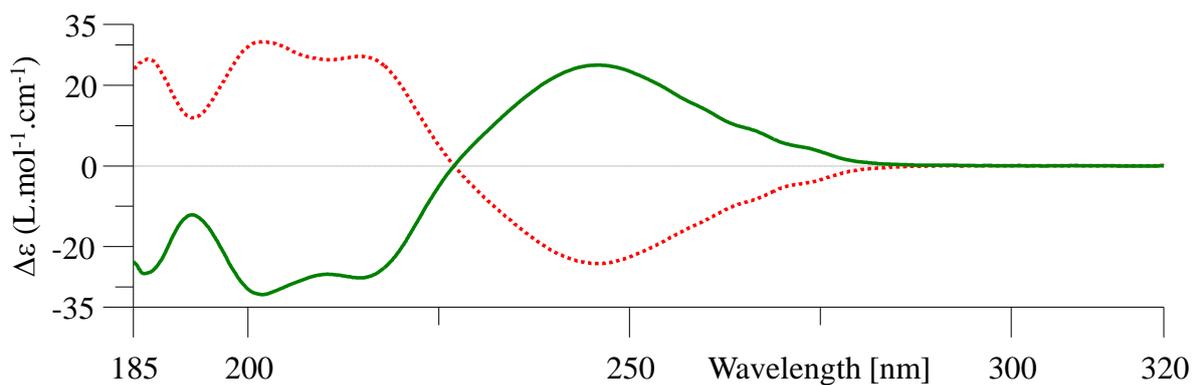
- Optical rotations of compound **II-1a**

$\lambda$ (nm)	First eluted on Chiralcel OD-3 $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.12)	Second eluted on Chiralcel OD-3 $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.11)
589	+ 197	- 194
578	+ 207	- 205
546	+ 246	- 245
436	+ 510	- 504
405	+ 689	- 679
365	+ 1162	- 1142
325	+ 2099	- 2067

- Electronic Circular Dichroism of compound **II-1a**

First eluted enantiomer: green solid line, concentration = 0.466 mmol.L<sup>-1</sup> in acetonitrile.

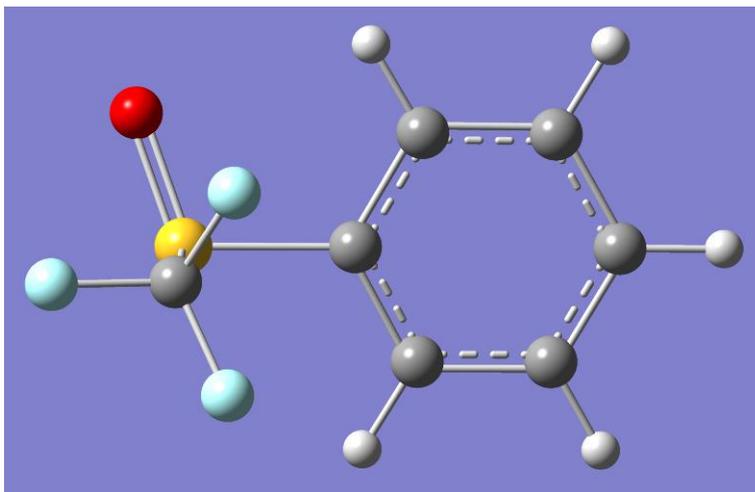
Second eluted enantiomer: red dotted line, concentration = 0.470 mmol.L<sup>-1</sup> in acetonitrile.



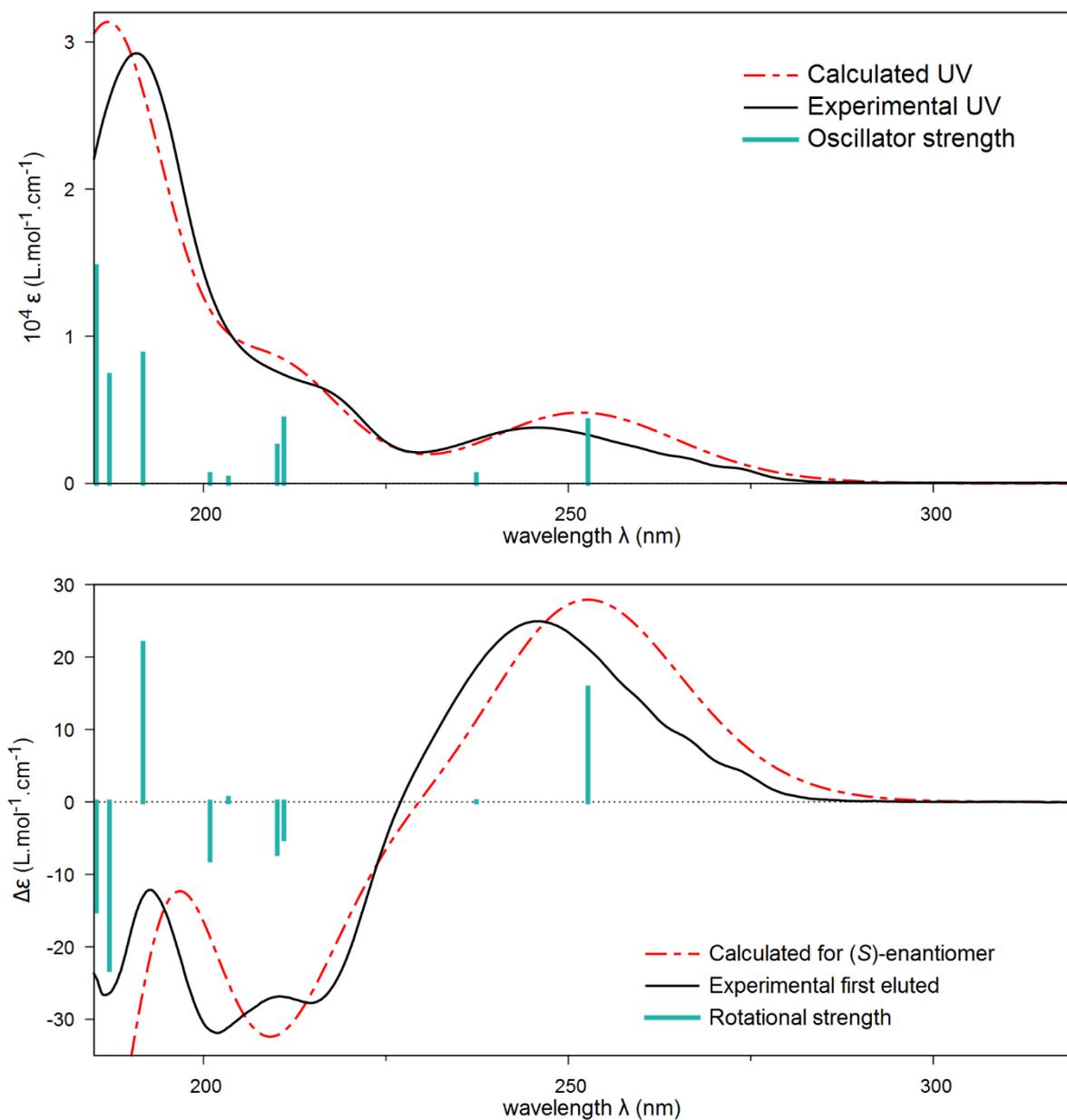
- Absolute configuration determination by comparison of calculated and experimental ECD spectra of compound **II-1a**

According to the following ECD spectra calculations, the first eluted enantiomer on Chiralcel OD-3, with  $[\alpha]_D^{25}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, c = 0.12) = + 197, is the (*S*)-enantiomer.

Only one conformer geometry was found for the (*S*)-enantiomer after a conformational analysis with molecular mechanics and DFT at the SMD(CH<sub>3</sub>CN)/PBE0/Def2TZVPP level.



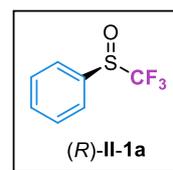
Frequency calculations and TD-DFT calculations at SMD(CH<sub>3</sub>CN)/PBE0/Def2TZVPP level: 120 excited states were computed.



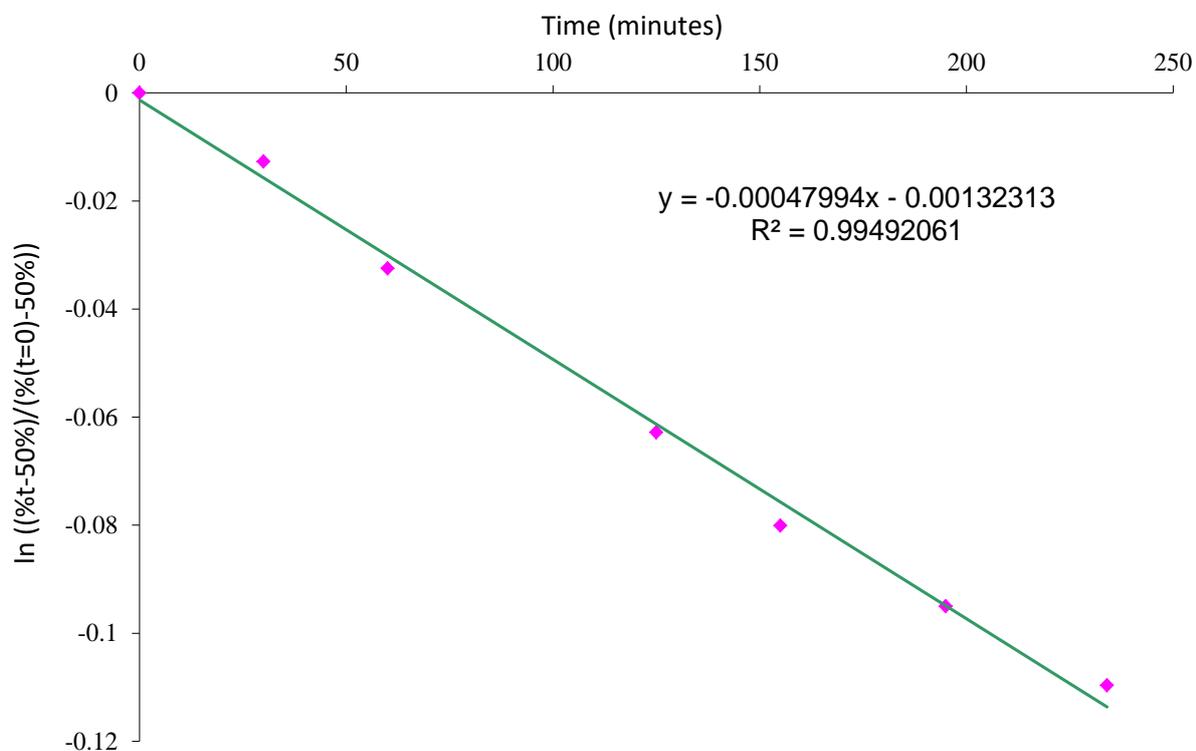
**Figure 2.** Comparison of UV (top) and ECD (bottom) experimental spectra in acetonitrile for the first eluted enantiomer on Chiralcel OD-3 and TD-DFT calculated spectra ( $\sigma = 0.34$  eV, no shift). Vertical bars are oscillator and rotational strengths calculated for the two conformers with arbitrary unit.

- Kinetic of enantiomerization of compound (R)-II-1a

About 6 mg of the second eluted enantiomer were refluxed in about 20 mL of 1,2,4-trichlorobenzene at 214°C. 10 µL were taken and then injected on Chiralpak IC (9:1 heptane/2-PrOH, 1 mL/min, UV 254 nm,  $R_{t1}$ =5.94 min,  $R_{t2}$ =6.70 min, same elution order than on Chiralcel OD-3). The percentage decrease of the second eluted enantiomer was monitored.



Time (min)	% of second eluted enantiomer	$\ln ((\%t-50\%)/(\%(t=0)-50\%))$
0	99.11	0
30	98.49	-0.012705089
60	97.54	-0.032491218
125	96.12	-0.062815985
155	95.33	-0.080093615
195	94.66	-0.094984434
234	94.01	-0.109645799



$$k_{\text{enantiomerisation}} = 4.00 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1} \text{ (214}^\circ\text{C, 1,2,4-trichlorobenzene)}$$

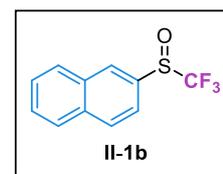
$$\Delta G^\ddagger = 41.0 \text{ kcal/mol (214}^\circ\text{C, 1,2,4-trichlorobenzene)}$$

$$t_{1/2} = 24.1 \text{ hours (214}^\circ\text{C, 1,2,4-trichlorobenzene)}$$

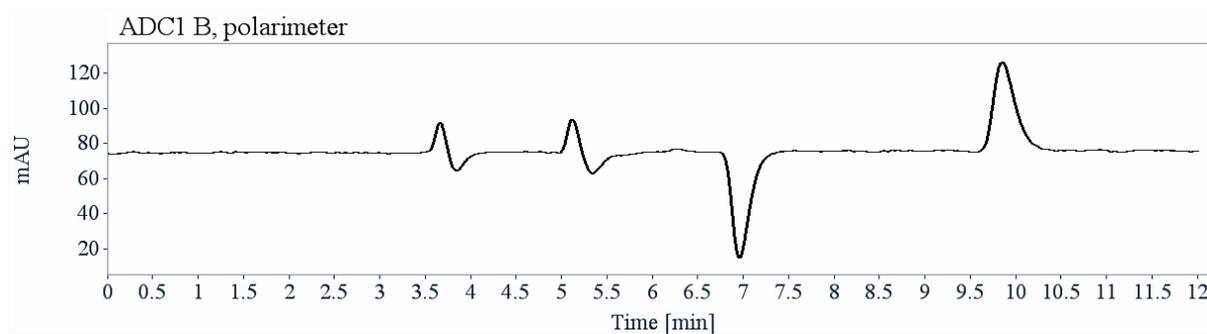
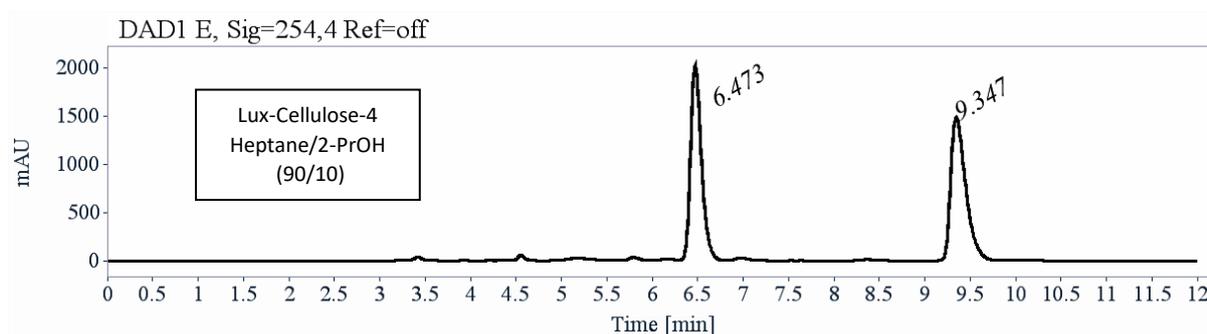
c. ((Trifluoromethyl)sulfinyl)naphthalene (II-1b)

- Analytical chiral HPLC separation of compound II-1b

The sample was dissolved in heptane and 2-PrOH, injected on the chiral column, and detected with an UV detector at 254 nm and a polarimetric detector. The flow-rate was 1 mL/min.



Column	Mobile Phase	t1	k1	t2	k2	$\alpha$	Rs
Lux-Cellulose-4	Heptane/2-PrOH (90/10)	6.47 (-)	1.19	9.35 (+)	2.17	1.82	11.23



RT [min]	Area	Area%	Capacity Factor	Enantioselectivity	Resolution (USP)
6.47	16882	49.74	1.19		
9.35	17057	50.26	2.17	1.82	11.23
Sum	33939	100.00			

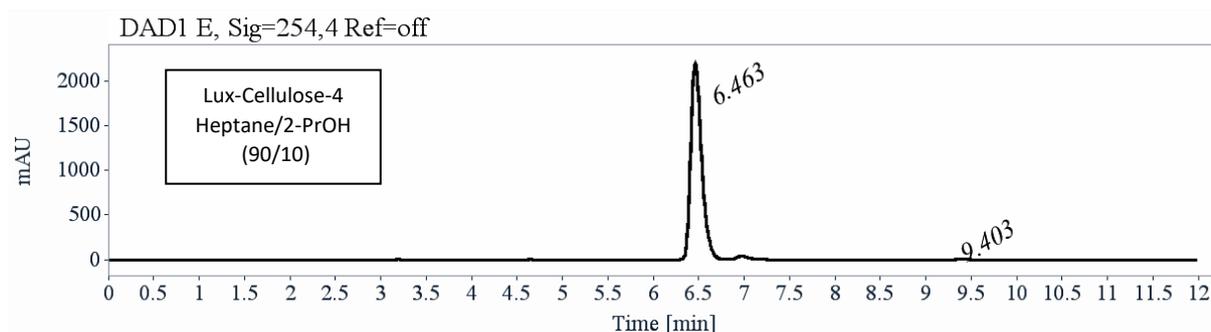
- Preparative separation of compound **II-1b**

- Sample preparation: About 179 mg of compound **II-1b** were dissolved in 1.7 mL of a mixture heptane and 2-PrOH.

- Chromatographic conditions: Lux-Cellulose-4 (250 x 10 mm), hexane/2-PrOH (90/10) as mobile phase, flow-rate = 5 mL/min, UV detection at 254 nm.

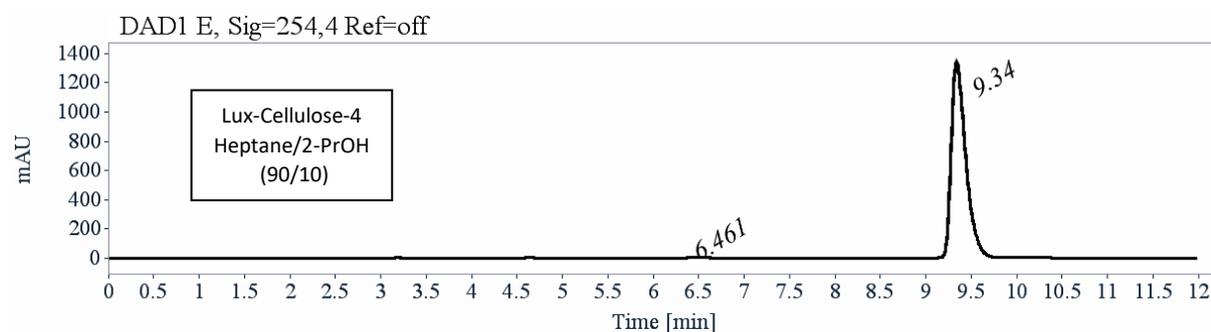
- Injections: 35 times 50  $\mu$ L, every 7 minutes.

- First fraction: 67 mg of the first eluted with *ee* > 99.5%.



RT [min]	Area	Area%
6.46	18417	99.88
9.40	21	0.12
Sum	18438	100.00

- Second fraction: 63 mg of the second eluted with *ee* > 99.5 %.



RT [min]	Area	Area%
6.46	29	0.19
9.34	14926	99.81
Sum	14955	100.00

-

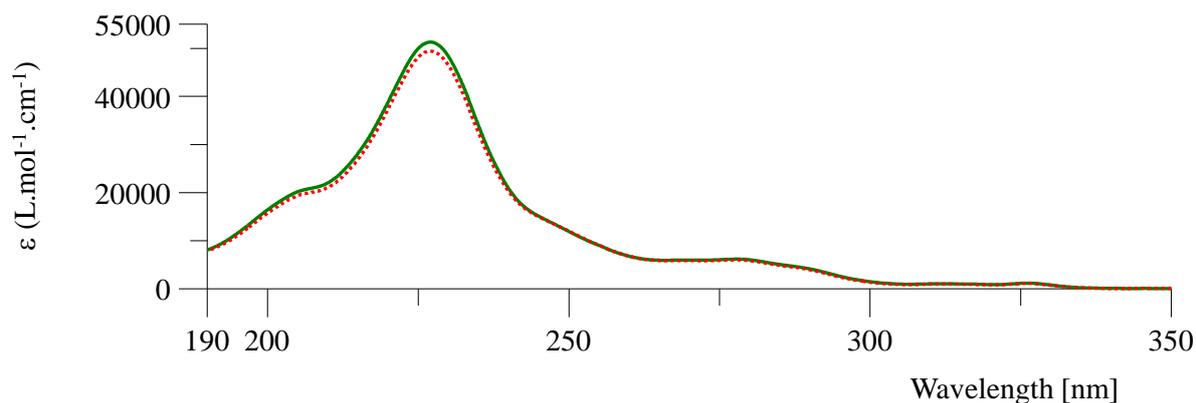
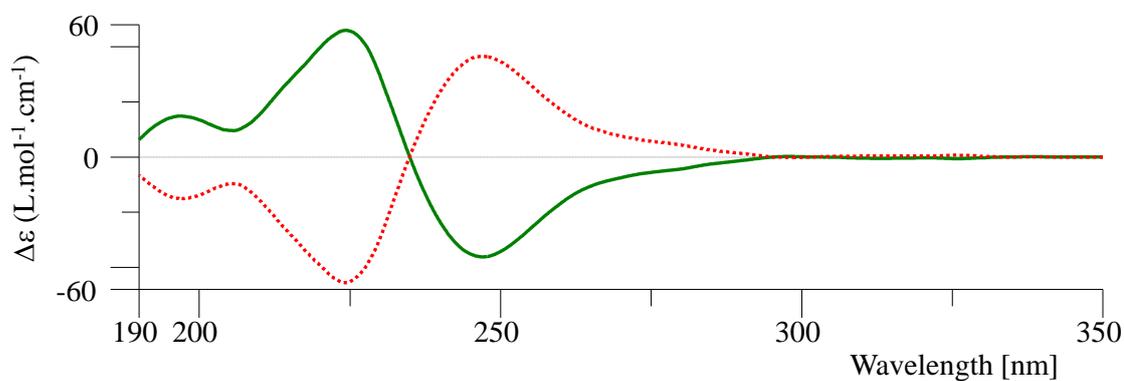
- Optical rotations of compound **II-1b**

$\lambda$ (nm)	First eluted on Lux-Cellulose-4 $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.21)	Second eluted on Lux-Cellulose-4 $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.29)
589	- 197	+ 197
578	- 208	+ 208
546	- 250	+ 250
436	- 528	+ 528
405	- 730	+ 730
365	- 1300	+ 1300

- Electronic Circular Dichroism of compound **II-1b**

First eluted enantiomer: green solid line, concentration = 0.372 mmol.L<sup>-1</sup> in acetonitrile.

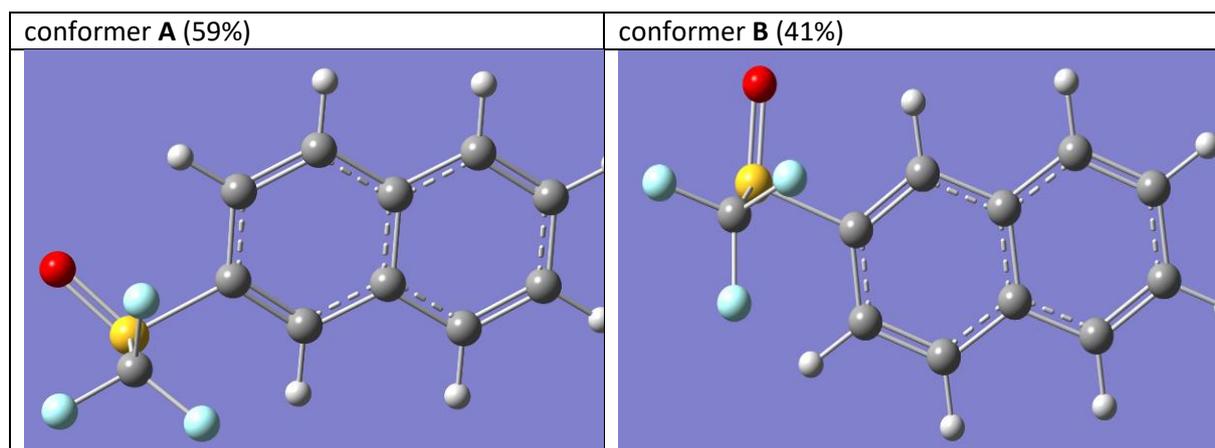
Second eluted enantiomer: red dotted line, concentration = 0.368 mmol.L<sup>-1</sup> in acetonitrile.



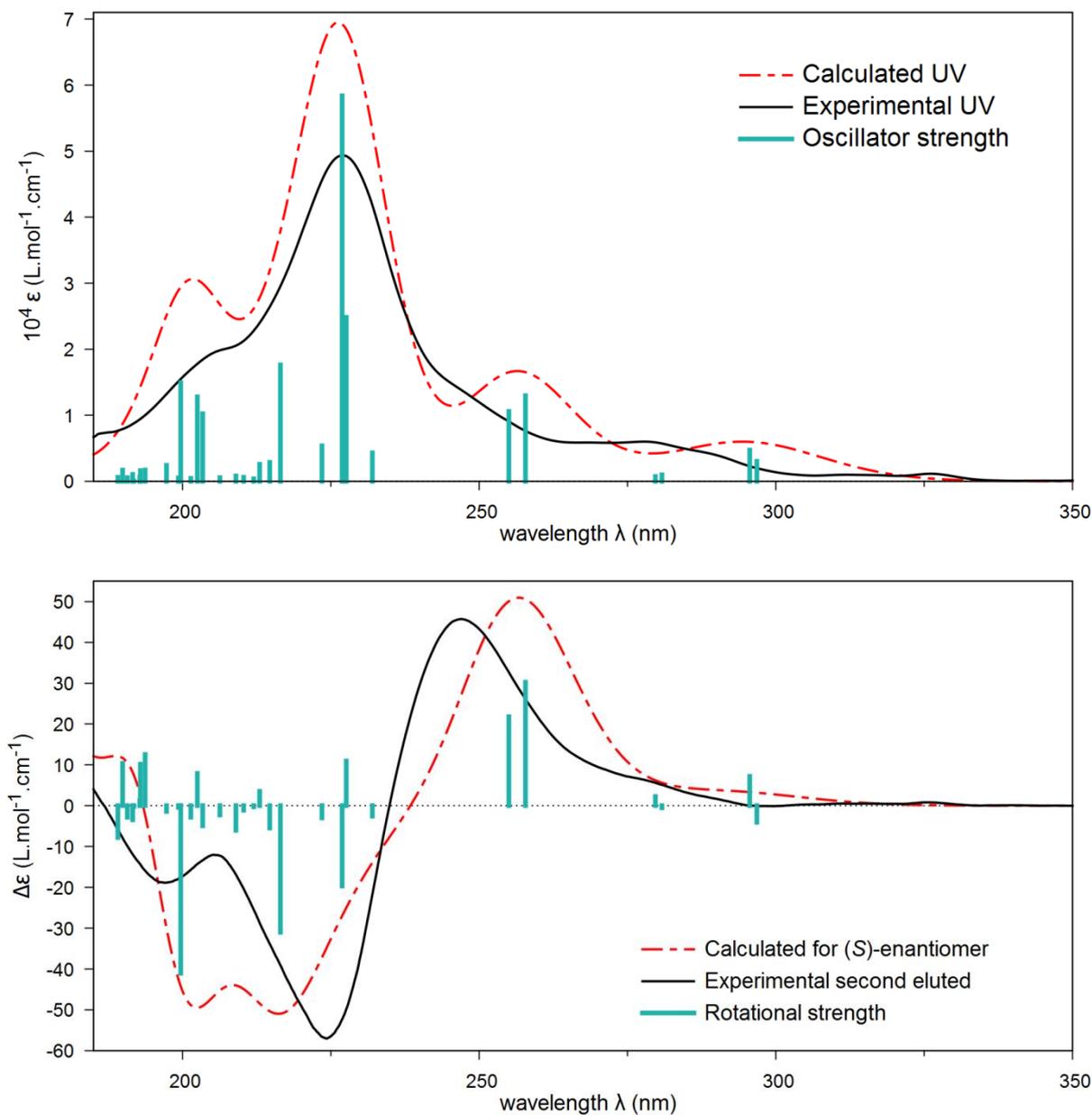
- Absolute configuration determination by comparison of calculated and experimental ECD spectra of compound **II-1b**

According to the following ECD spectra calculations, the second eluted enantiomer on Lux-Cellulose-4, with  $[\alpha]_D^{25}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c = 0.29$ ) = + 197, is the (*S*)-enantiomer.

Two conformer geometries were found for the (*S*)-enantiomer after a conformational analysis with molecular mechanics and DFT at the SMD( $\text{CH}_3\text{CN}$ )/PBE0 /Def2TZVPP level.



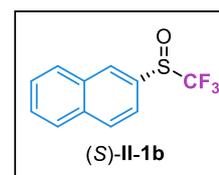
Frequency calculations and TD-DFT calculations at SMD(CH<sub>3</sub>CN)/PBE0/Def2TZVPP level: 120 excited states were computed.



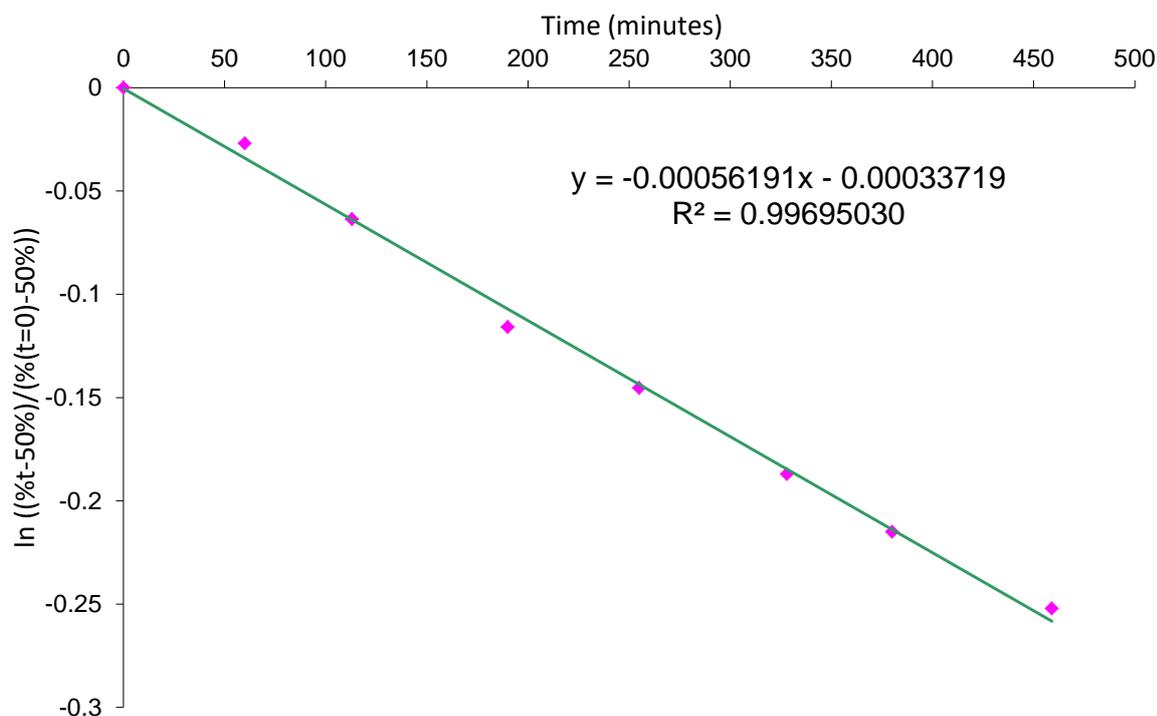
**Figure 3.** Comparison of UV (top) and ECD (bottom) experimental spectra in acetonitrile for the second eluted enantiomer on Lux-Cellulose-4 and TD-DFT calculated spectra ( $\sigma = 0.24$  eV, no shift). Vertical bars are oscillator and rotational strengths calculated for the two conformers with arbitrary unit.

- Kinetic enantiomerization of compound (S)- II-1b

About 3 mg of the second eluted enantiomer were refluxed in about 20 mL of 1,2,4-trichlorobenzene at 214°C. 10 μL were taken and then injected on (S,S)-Whelk-O1 (9:1 heptane/2-PrOH, 1 mL/min, UV 254 nm). The percentage decrease of the second eluted enantiomer was monitored.



Time (min)	% of second eluted enantiomer	ln ((%t-50%)/(%(t=0)-50%))
0	99.01	0
60	97.71	-0.026883339
113	95.99	-0.063600377
190	93.65	-0.115821077
255	92.38	-0.145347806
328	90.65	-0.187025523
380	89.53	-0.214964482
459	88.09	-0.252072578



$k_{\text{enantiomerisation}} = 4.68 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$  (214°C, 1,2,4-trichlorobenzene)

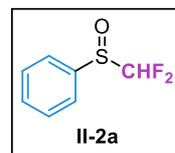
$\Delta G^\ddagger = 40.9 \text{ kcal/mol}$  (214°C, 1,2,4-trichlorobenzene)

$t_{1/2} = 20.6 \text{ hours}$  (214°C, 1,2,4-trichlorobenzene)

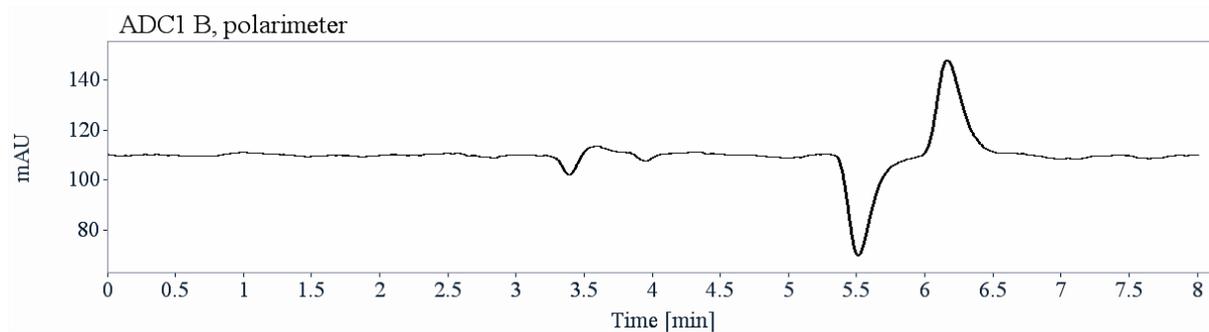
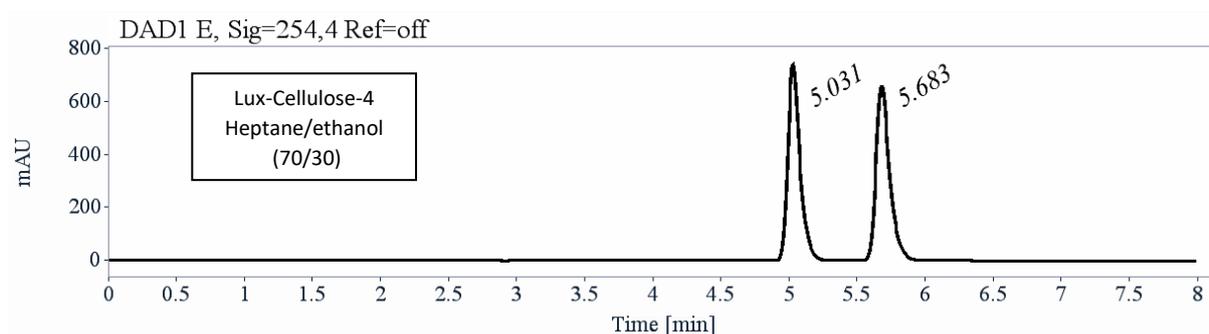
d. ((Difluoromethyl)sulfinyl)benzene (II-2a)

- Analytical chiral HPLC separation of compound II-2a

The sample was dissolved in heptane and 2-PrOH, injected on the chiral column, and detected with an UV detector at 254 nm and a polarimetric detector. The flow-rate was 1 mL/min.



Column	Mobile Phase	t1	k1	t2	k2	$\alpha$	Rs
Lux-Cellulose-4	Heptane / ethanol (70/30)	5.03 (-)	0.71	5.68 (+)	0.93	1.31	3.88



RT [min]	Area	Area%	Capacity Factor	Enantioselectivity	Resolution (USP)
5.03	4614	50.04	0.71		
5.68	4607	49.96	0.93	1.31	3.88
Sum	9220	100.00			

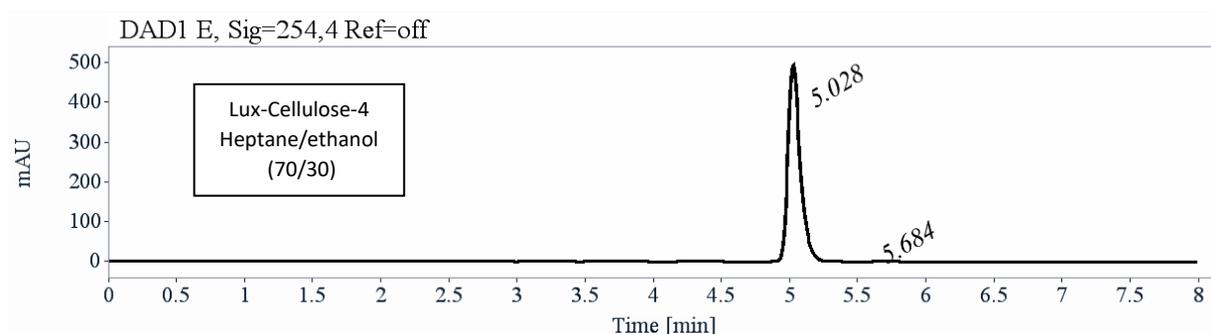
- Preparative separation of compound **II-2a**

- Sample preparation: About 95 mg of compound **II-2a** were dissolved in 4 mL of a mixture of ethanol and hexane (50/50).

- Chromatographic conditions: Lux-Cellulose-4 (250 x 10 mm), hexane/ethanol (70/30) as mobile phase, flow-rate = 5 mL/min, UV detection at 254 nm.

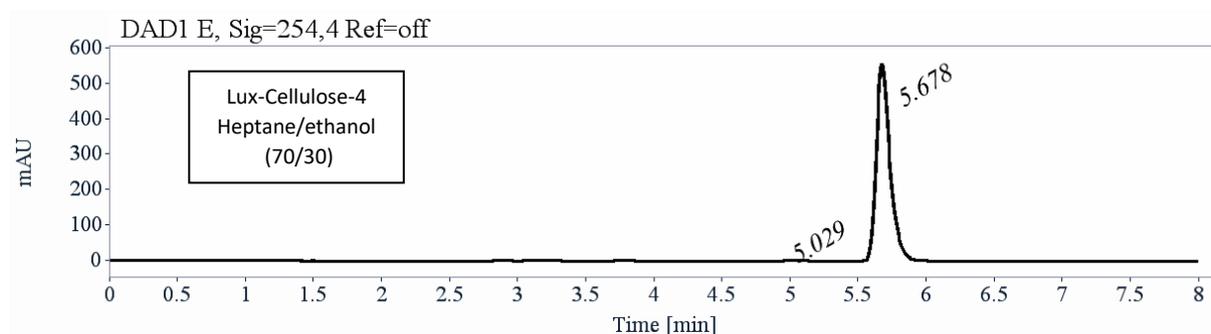
- Injections: 100 times 40  $\mu$ L, every 2.5 minutes.

- First fraction: 38 mg of the first eluted enantiomer with *ee* > 99.5%.



RT [min]	Area	Area%
5.03	3102	99.82
5.68	6	0.18
Sum	3107	100.00

- Second fraction: 37 mg of the second eluted enantiomer with *ee* > 99 %.



RT [min]	Area	Area%
5.03	12	0.30
5.68	3881	99.70
Sum	3892	100.00

-

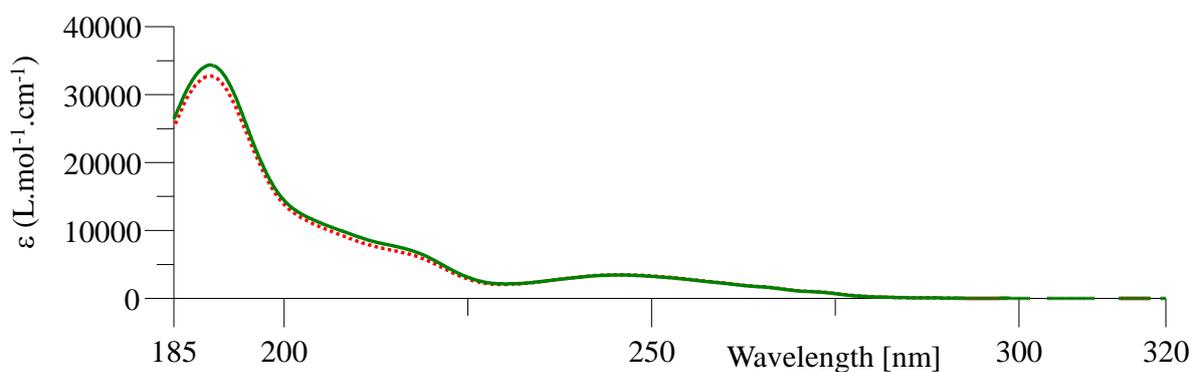
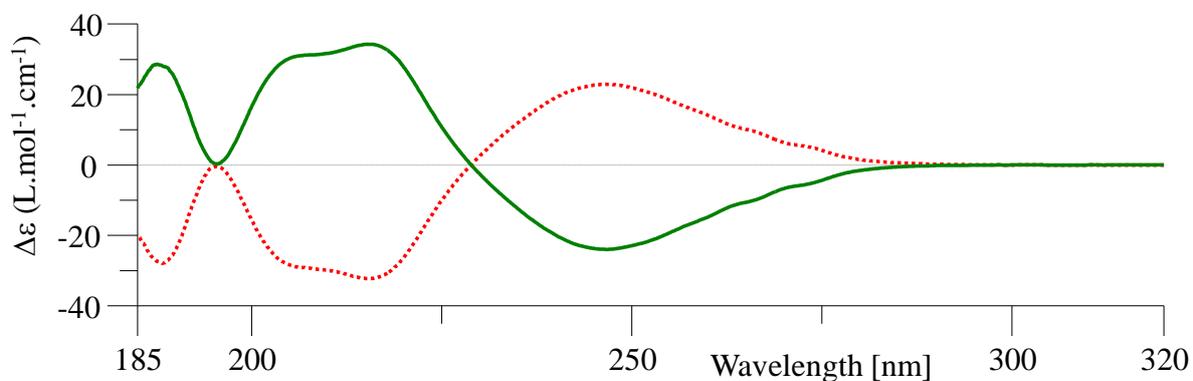
- Optical rotations of compound **II-2a**

$\lambda$ (nm)	First eluted on Lux-Cellulose-4 $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.21)	Second eluted on Lux-Cellulose-4 $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.18)
589	- 186	+ 186
578	- 196	+ 196
546	- 234	+ 234
436	- 479	+ 479
405	- 655	+ 655

- Electronic Circular Dichroism of compound **II-2a**

First eluted enantiomer: green solid line, concentration = 0.576 mmol.L<sup>-1</sup> in acetonitrile.

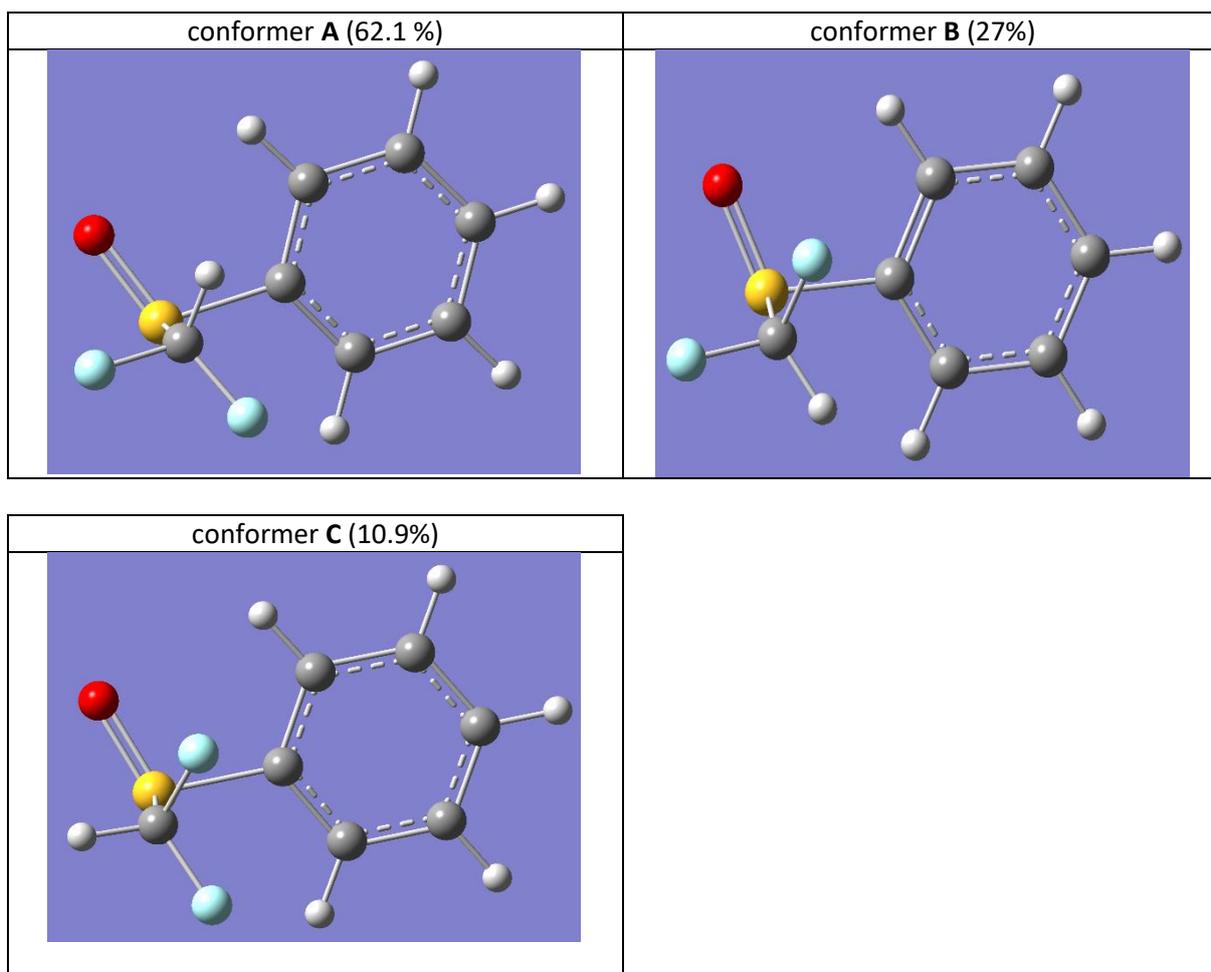
Second eluted enantiomer: red dotted line, concentration = 0.553 mmol.L<sup>-1</sup> in acetonitrile.



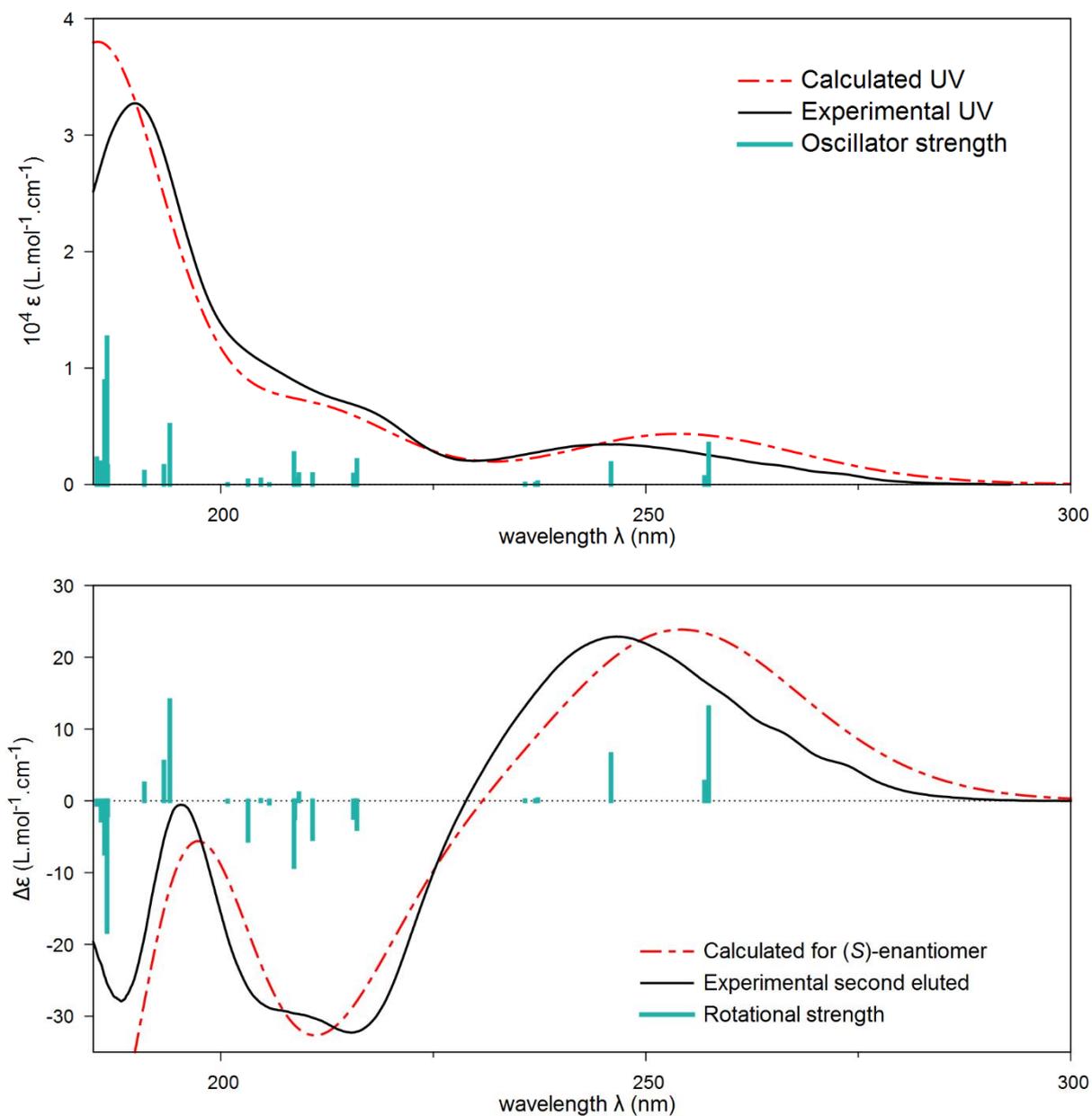
- Absolute configuration determination by comparison of calculated and experimental ECD spectra of compound **II-2a**

According to the following ECD spectra calculations, the second eluted enantiomer on Lux-Cellulose-4, with  $[\alpha]_D^{25}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c = 0.18$ ) = + 186, is the (*S*)-enantiomer.

Three conformer geometries were found for the (*S*)-enantiomer after a conformational analysis with molecular mechanics and DFT at the SMD( $\text{CH}_3\text{CN}$ )/PBE0 /Def2TZVPP level.



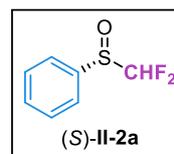
Frequency calculations and TD-DFT calculations at SMD(CH<sub>3</sub>CN)/PBE0/Def2TZVPP level: 120 excited states were computed.



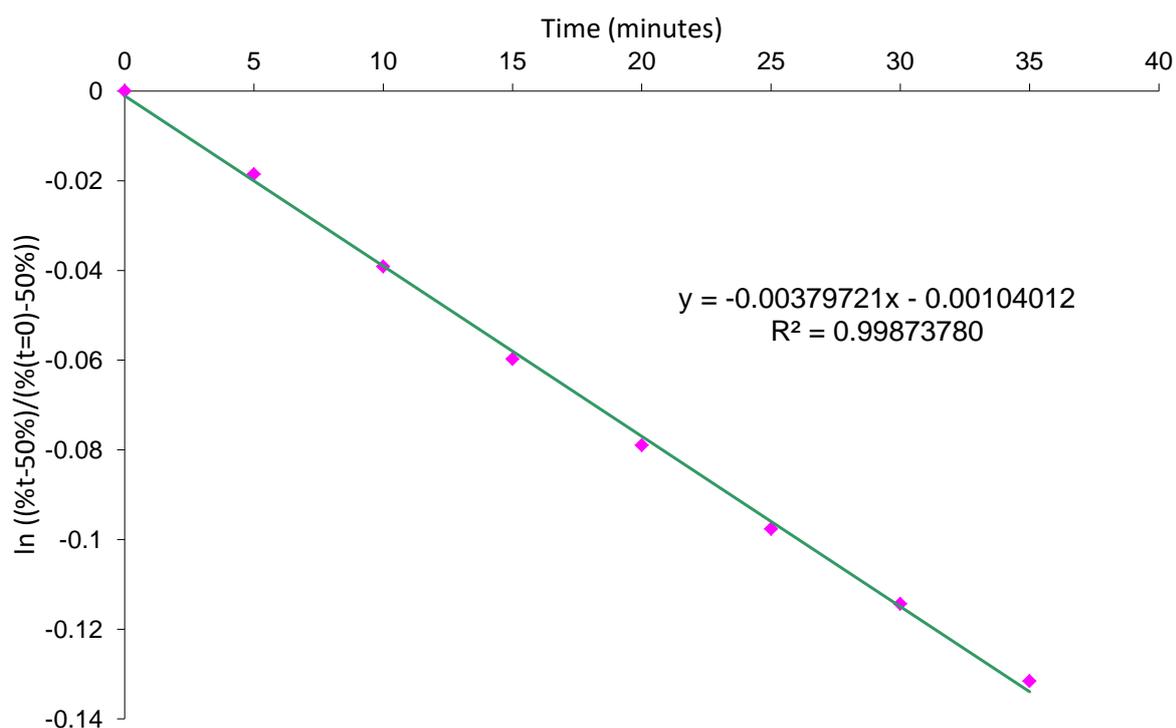
**Figure 4.** Comparison of UV (top) and ECD (bottom) experimental spectra in acetonitrile for the second eluted enantiomer on Lux-Cellulose-4 and TD-DFT calculated spectra ( $\sigma = 0.34$  eV, no shift). Vertical bars are oscillator and rotational strengths calculated for the two conformers with arbitrary unit.

- Kinetic of enantiomerization of compound (S)-II-2a

About 5 mg of the second eluted were refluxed in about 20 mL of 1,2,4-trichlorobenzene at 214°C. 10 µL were taken and then injected on Chiralpak IC (8:2 heptane / ethanol, 1 mL/min, UV 254 nm,  $R_{t1}$ = 6.12 min,  $R_{t2}$ = 6.94 min, same elution order than on Lux-Cellulose-4). The percentage decrease of the second eluted enantiomer was monitored.



Time (min)	% of second eluted enantiomer	$\ln ((\%t-50\%)/(\%t=0)-50\%))$
0	97.94	0
5	97.06	-0.018526846
10	96.1	-0.039137279
15	95.16	-0.05973849
20	94.3	-0.078965552
25	93.48	-0.097649167
30	92.76	-0.114347143
35	92.03	-0.13156658



$$k_{\text{enantiomerisation}} = 3.16 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} \text{ (214}^\circ\text{C, 1,2,4-trichlorobenzene)}$$

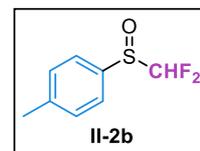
$$\Delta G^\ddagger = 39.0 \text{ kcal/mol (214}^\circ\text{C, 1,2,4-trichlorobenzene)}$$

$$t_{1/2} = 183 \text{ minutes (214}^\circ\text{C, 1,2,4-trichlorobenzene)}$$

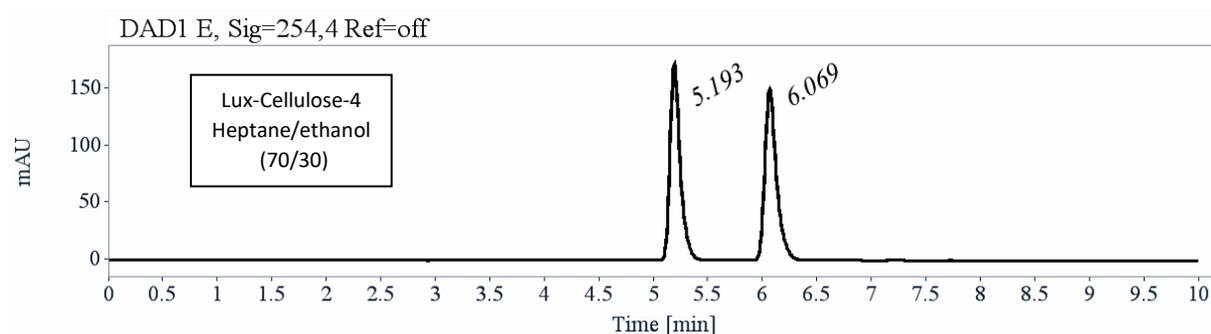
e. 1-((Difluoromethyl)sulfinyl)-4-methylbenzene (II-2b)

- Analytical chiral HPLC separation of compound II-2b

The sample was dissolved in heptane/2-PrOH, injected on the chiral column, and detected with an UV detector at 254 nm. The flow-rate was 1 mL/min.



Column	Mobile Phase	t1	k1	t2	k2	$\alpha$	Rs
Lux-Cellulose-4	Heptane/ethanol (70/30)	5.19	0.76	6.07	1.06	1.39	5.00



RT [min]	Area	Area%	Capacity Factor	Enantioselectivity	Resolution (USP)
5.19	1117	49.96	0.76		
6.07	1119	50.04	1.06	1.39	5.00
Sum	2236	100.00			

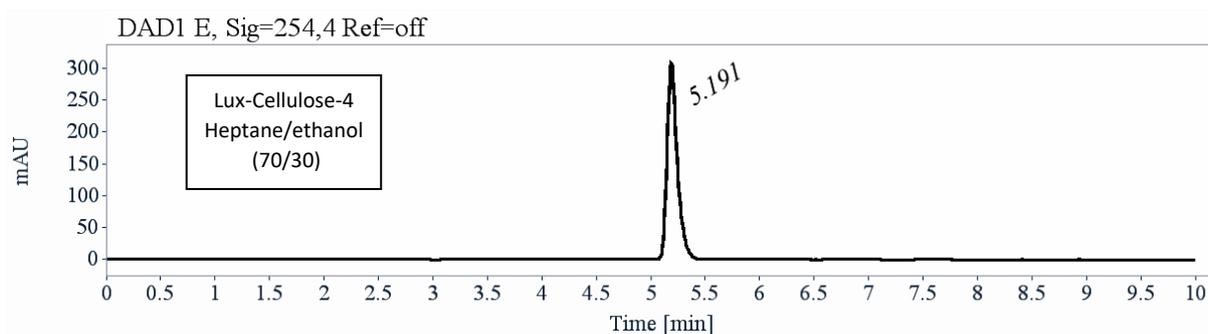
- Preparative separation of compound **II-2b**

- Sample preparation: About 140 mg of compound **II-2b** were dissolved in 6 mL of a mixture of ethanol and hexane (50/50).

- Chromatographic conditions: Lux-Cellulose-4 (250 x 10 mm), hexane/ethanol (70/30) as mobile phase, flow-rate = 5 mL/min, UV detection at 254 nm.

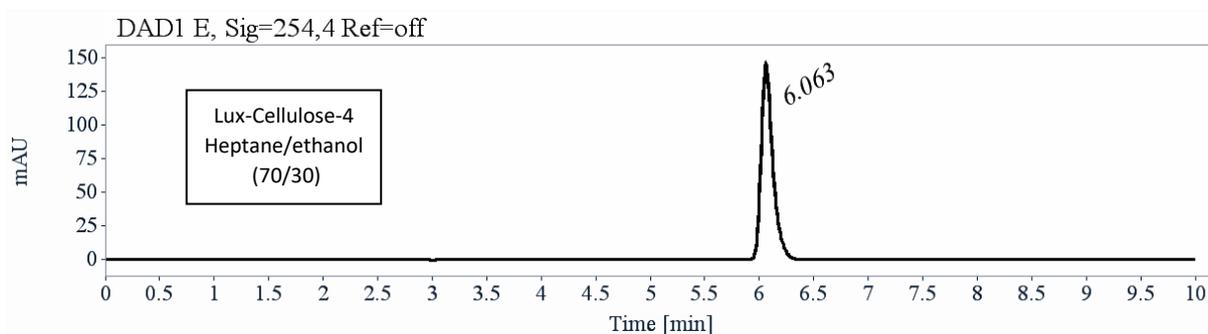
- Injections: 70 times 80  $\mu$ L, every 3 minutes.

- First fraction: 64 mg of the first eluted enantiomer with *ee* > 99.5%.



RT (min)	Area	Area%
5.19	2016	100.00
Sum	2016	100.00

- Second fraction: 66 mg of the second eluted enantiomer with *ee* > 99.5%.



RT (min)	Area	Area%
6.06	1090	100.00
Sum	1090	100.00

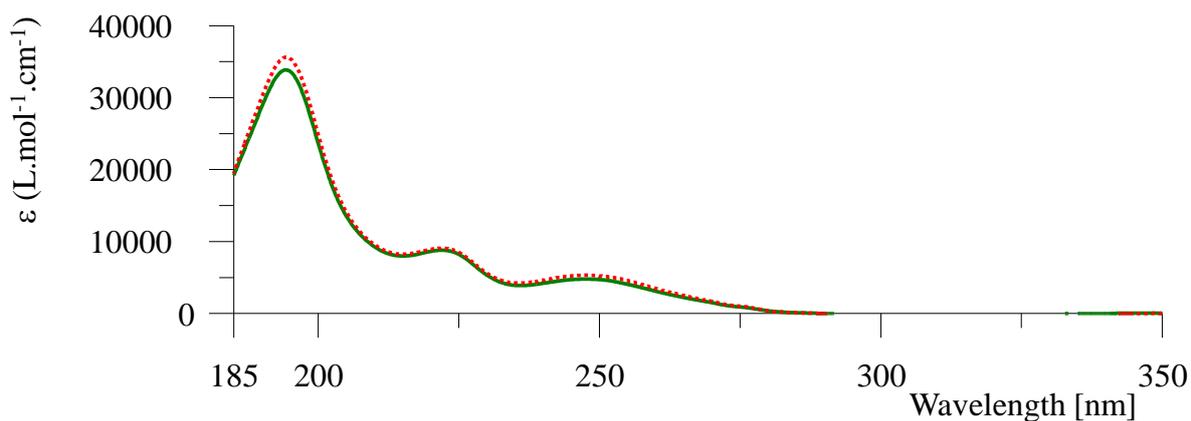
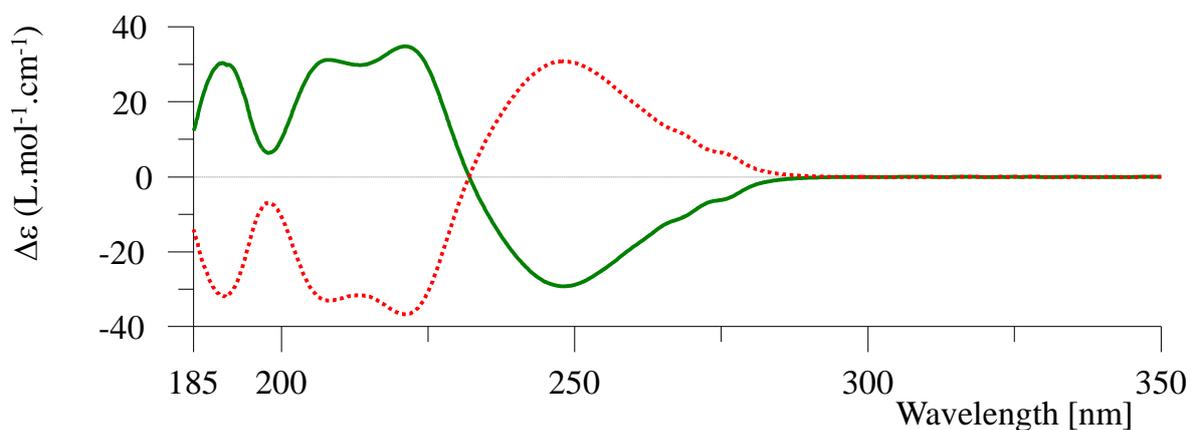
- Optical rotations of compound **II-2b**

$\lambda$ (nm)	First eluted on Lux-Cellulose-4 $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.16)	Second eluted on Lux-Cellulose-4 $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.18)
589	- 224	+ 224
578	- 235	+ 235
546	- 284	+ 284
436	- 588	+ 588
405	- 807	+ 807
365	- 1392	+ 1392

- Electronic Circular Dichroism of compound **II-2b**

First eluted enantiomer: green solid line, concentration = 0.558 mmol.L<sup>-1</sup> in acetonitrile.

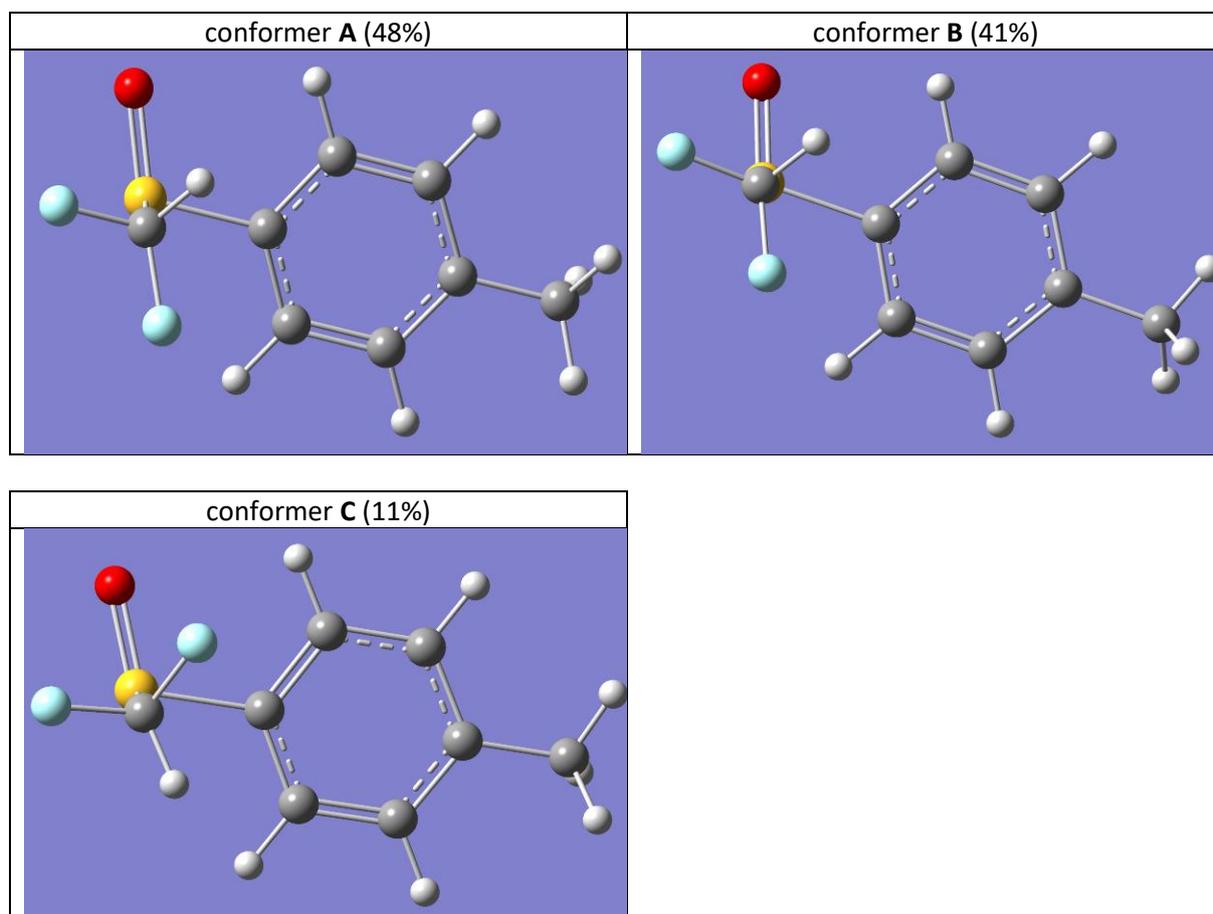
Second eluted enantiomer: red dotted line, concentration = 0.567 mmol.L<sup>-1</sup> in acetonitrile.



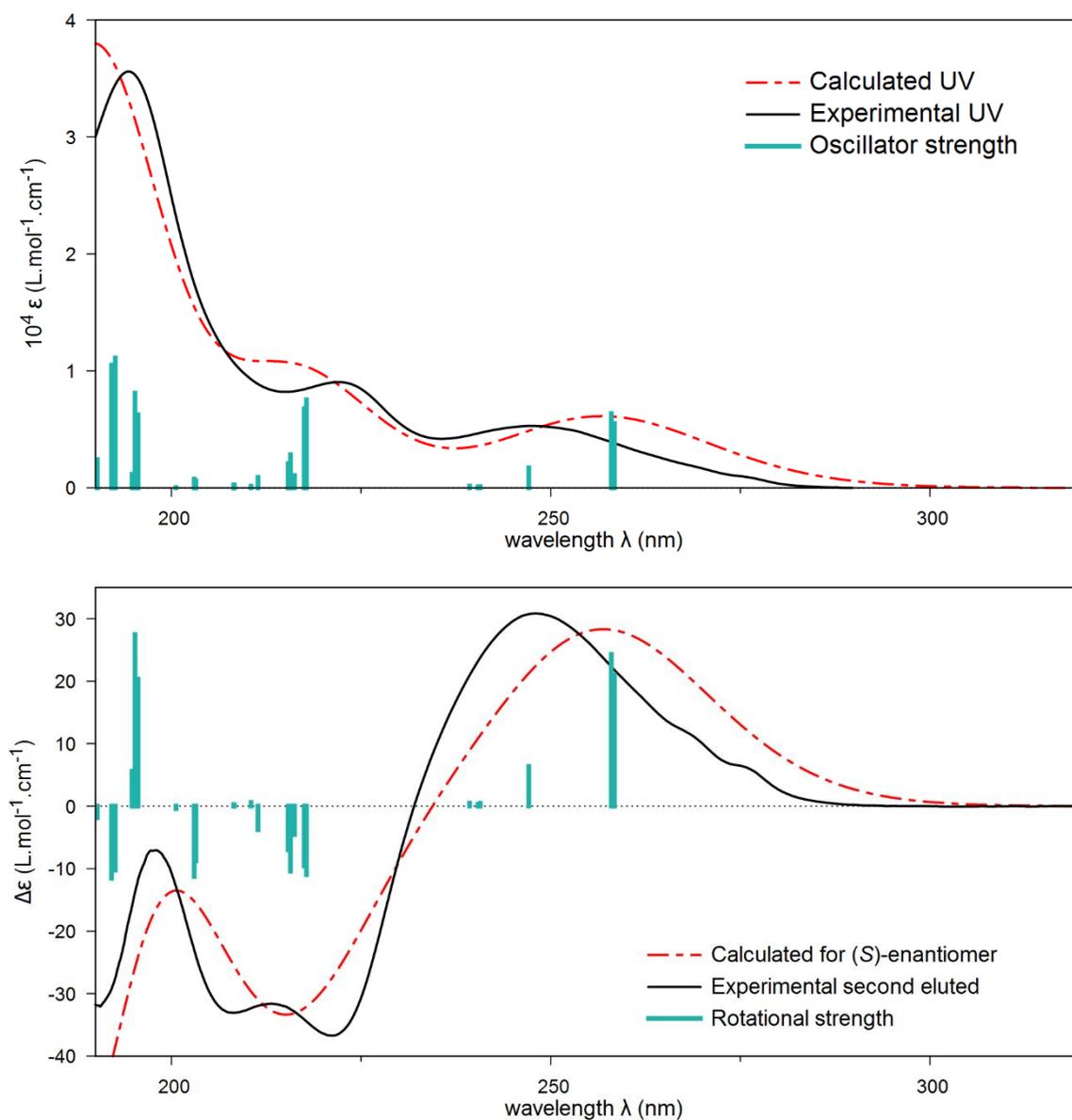
- Absolute configuration determination by comparison of calculated and experimental ECD spectra of compound **II-2b**

According to the following ECD spectra calculations, the second eluted enantiomer on Lux-Cellulose-4, with  $[\alpha]_D^{25}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c = 0.18$ ) = + 224, is the (*S*)-enantiomer.

Three conformer geometries were found for the (*S*)-enantiomer after a conformational analysis with molecular mechanics and DFT at the SMD( $\text{CH}_3\text{CN}$ )/PBE0 /Def2TZVPP level.



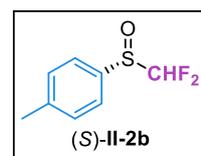
Frequency calculations and TD-DFT calculations at SMD(CH<sub>3</sub>CN)/PBE0/Def2TZVPP level: 120 excited states were computed.



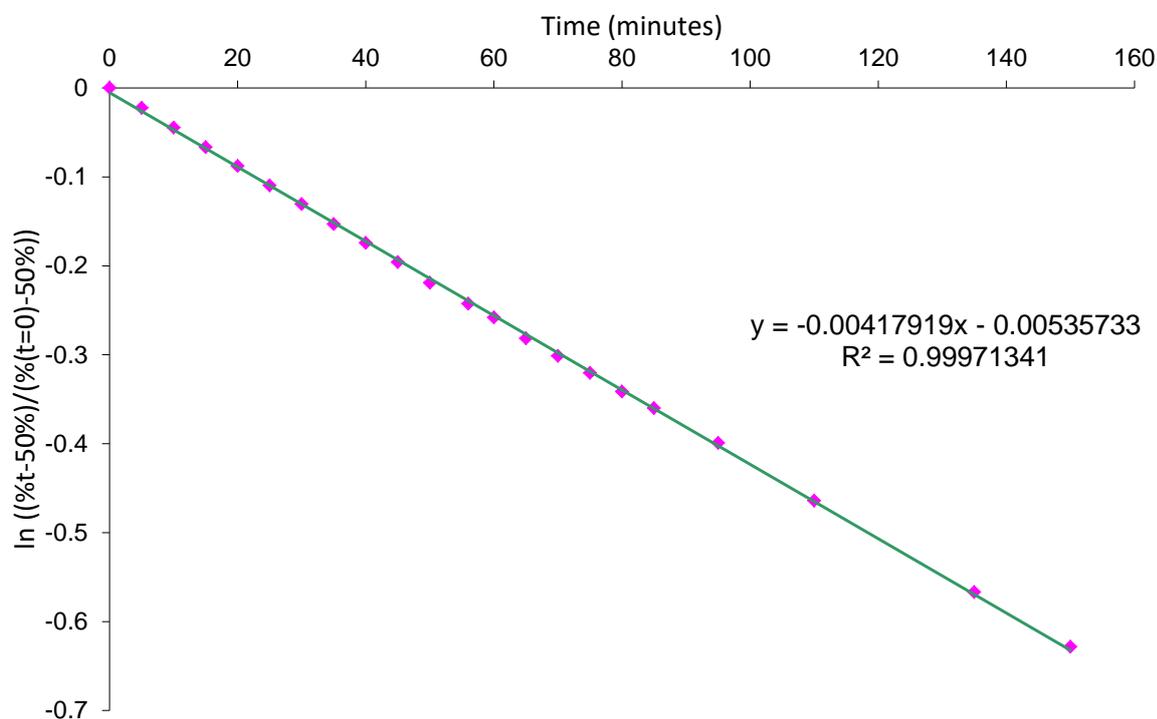
**Figure 5.** Comparison of UV (top) and ECD (bottom) experimental spectra in acetonitrile for the second eluted enantiomer on Lux-Cellulose-4 and TD-DFT calculated spectra ( $\sigma = 0.35$  eV, no shift). Vertical bars are oscillator and rotational strengths calculated for the two conformers with arbitrary unit.

- Kinetic of enantiomerization of compound (S)- II-2b

About 5 mg of the second eluted were refluxed in about 20 mL of 1,2,4-trichlorobenzene at 214°C. 10  $\mu$ L were taken and then injected on Chiralpak IC (8:2 heptane/ethanol, 1 mL/min, UV 254 nm,  $R_{t1}$ =6.64 min,  $R_{t2}$ =8.11 min, same elution order than on Lux-Cellulose-4). The percentage decrease of the second eluted enantiomer was monitored.



Time (min)	% of second eluted enantiomer	$\ln ((\%t-50\%) / (\%t=0)-50\%))$	Time (min)	% of second eluted enantiomer	$\ln ((\%t-50\%) / (\%t=0)-50\%))$
0	99.78	0	50	89.99	-0.218983874
5	98.68	-0.022345029	56	89.06	-0.242514371
10	97.61	-0.044570474	60	88.46	-0.257994557
15	96.57	-0.06665674	65	87.56	-0.281673643
20	95.6	-0.08770558	70	86.83	-0.301300566
25	94.61	-0.109655248	75	86.13	-0.320489752
30	93.69	-0.130494054	80	85.38	-0.341466608
35	92.72	-0.152946102	85	84.73	-0.36000943
40	91.82	-0.174238603	95	83.4	-0.399057397
45	90.93	-0.195750006	110	81.3	-0.463995199



$$k_{\text{enantiomerisation}} = 3.48 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} \text{ (214}^\circ\text{C, 1,2,4-trichlorobenzene)}$$

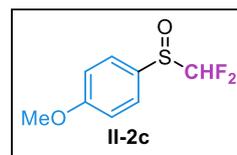
$$\Delta G^\ddagger = 38.7 \text{ kcal/mol (214}^\circ\text{C, 1,2,4-trichlorobenzene)}$$

$$t_{1/2} = 166 \text{ minutes (214}^\circ\text{C, 1,2,4-trichlorobenzene)}$$

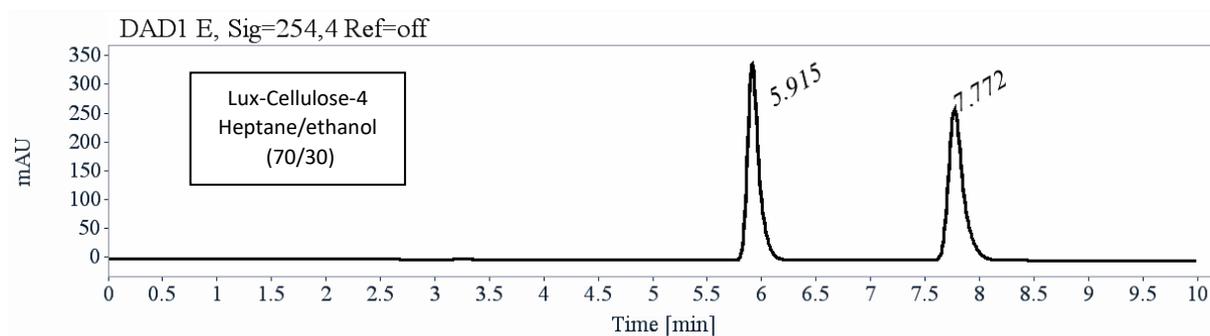
f. 1-((Difluoromethyl)sulfinyl)-4-methoxybenzene (II-2c)

- Analytical chiral HPLC separation of compound II-2c

The sample was dissolved in heptane and 2-PrOH, injected on the chiral column, and detected with an UV detector at 254 nm. The flow-rate was 1 mL/min.



Column	Mobile Phase	t1	k1	t2	k2	$\alpha$	Rs
Lux-Cellulose-4	Heptane/ethanol (70/30)	5.91	1.01	7.77	1.63	1.63	8.80



RT [min]	Area	Area%	Capacity Factor	Enantioselectivity	Resolution (USP)
5.91	2507	49.97	1.01		
7.77	2510	50.03	1.63	1.63	8.80
Sum	5017	100.00			

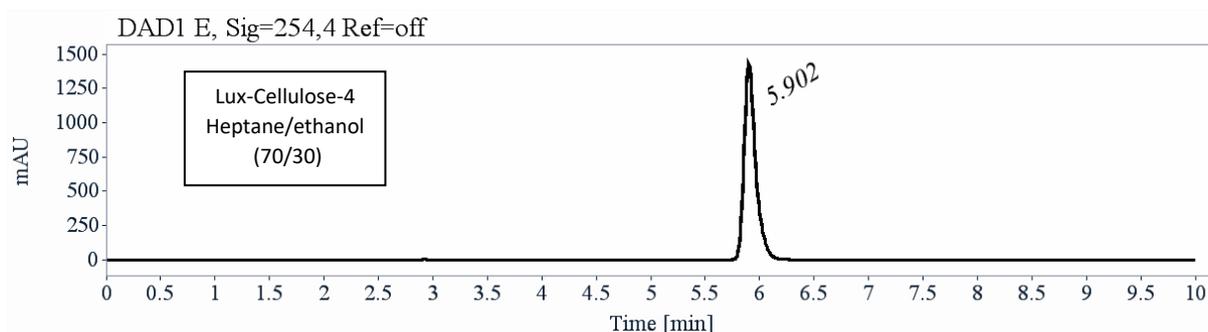
- Preparative separation of compound **II-2c**

- Sample preparation: About 393 mg of compound **II-2c** were dissolved in 10 mL of a mixture of ethanol and hexane (50/50).

- Chromatographic conditions: Lux-Cellulose-4 (250 x 10 mm), hexane/ethanol (70/30) as mobile phase, flow-rate = 5 mL/min, UV detection at 254 nm.

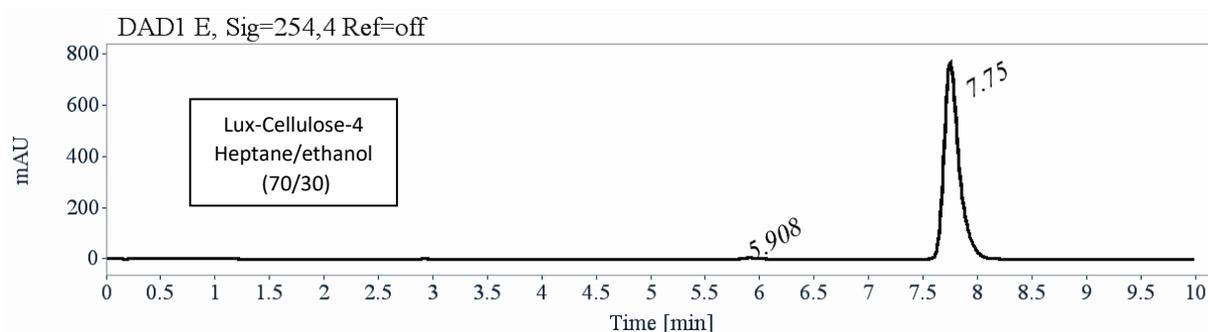
- Injections: 99 times 100  $\mu$ L, every 5.5 minutes.

- First fraction: 189 mg of the first eluted enantiomer with *ee* > 99.5%.



RT [min]	Area	Area%
5.90	10627	100.00
Sum	10627	100.00

- Second fraction: 192 mg of the second eluted enantiomer with *ee* > 99.5 %.



RT [min]	Area	Area%
5.91	35	0.47
7.75	7401	99.53
Sum	7436	100.00

-

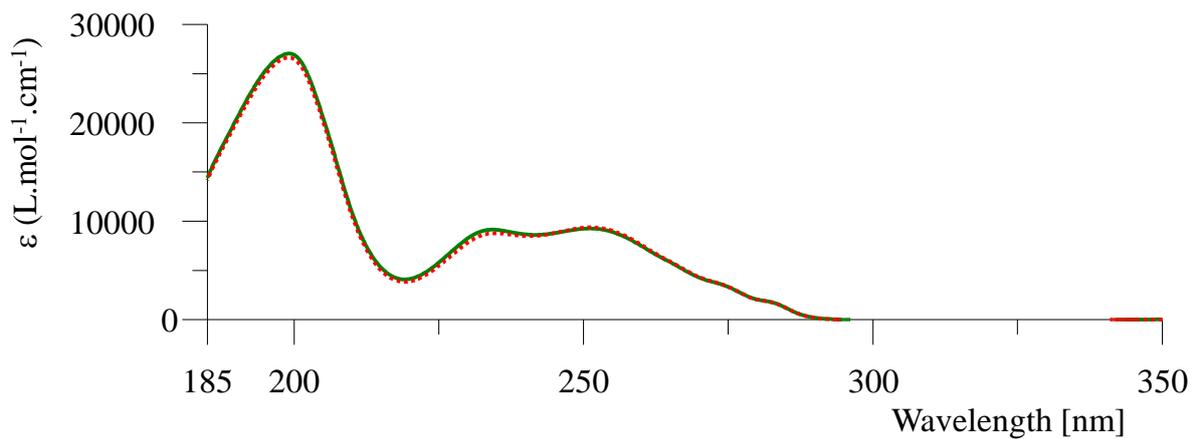
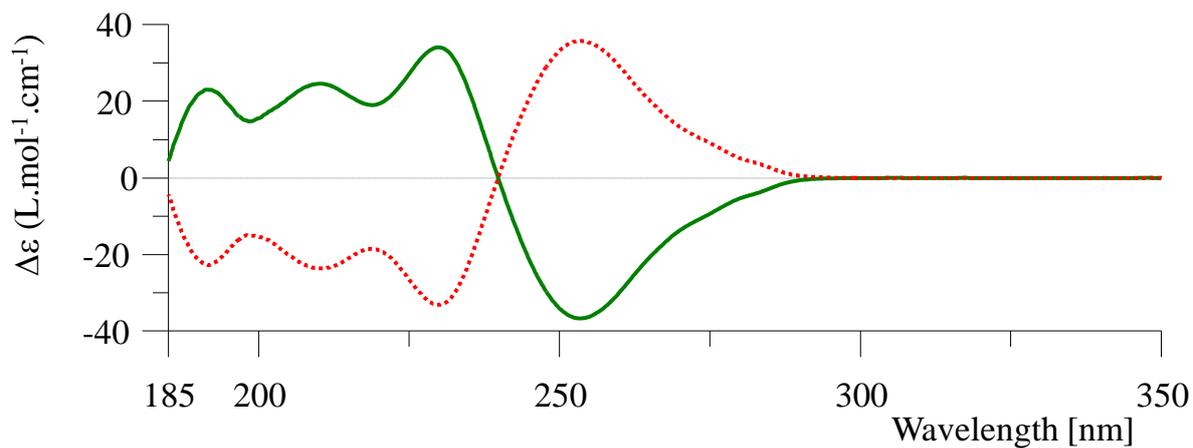
- Optical rotations of compound **II-2c**

$\lambda$ (nm)	First eluted on Lux-Cellulose-4 $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.26)	Second eluted on Lux-Cellulose-4 $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.24)
589	- 223	+ 223
578	- 235	+ 235
546	- 282	+ 282
436	- 596	+ 596
405	- 827	+ 827
365	- 1453	+ 1453

- Electronic Circular Dichroism of compound **II-2c**

First eluted enantiomer: green solid line, concentration = 0.660 mmol.L<sup>-1</sup> in acetonitrile.

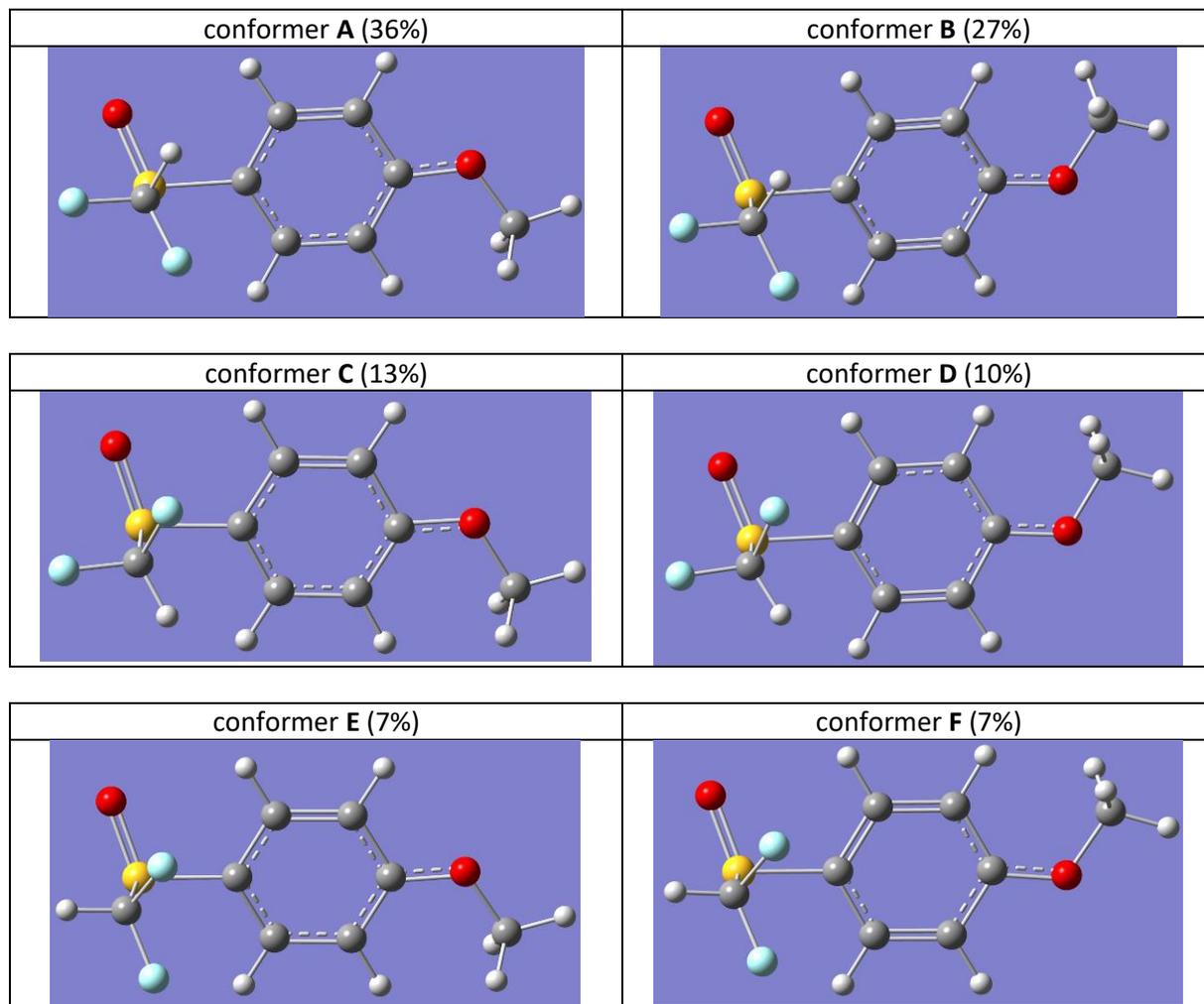
Second eluted enantiomer: red dotted line, concentration = 0.655 mmol.L<sup>-1</sup> in acetonitrile.



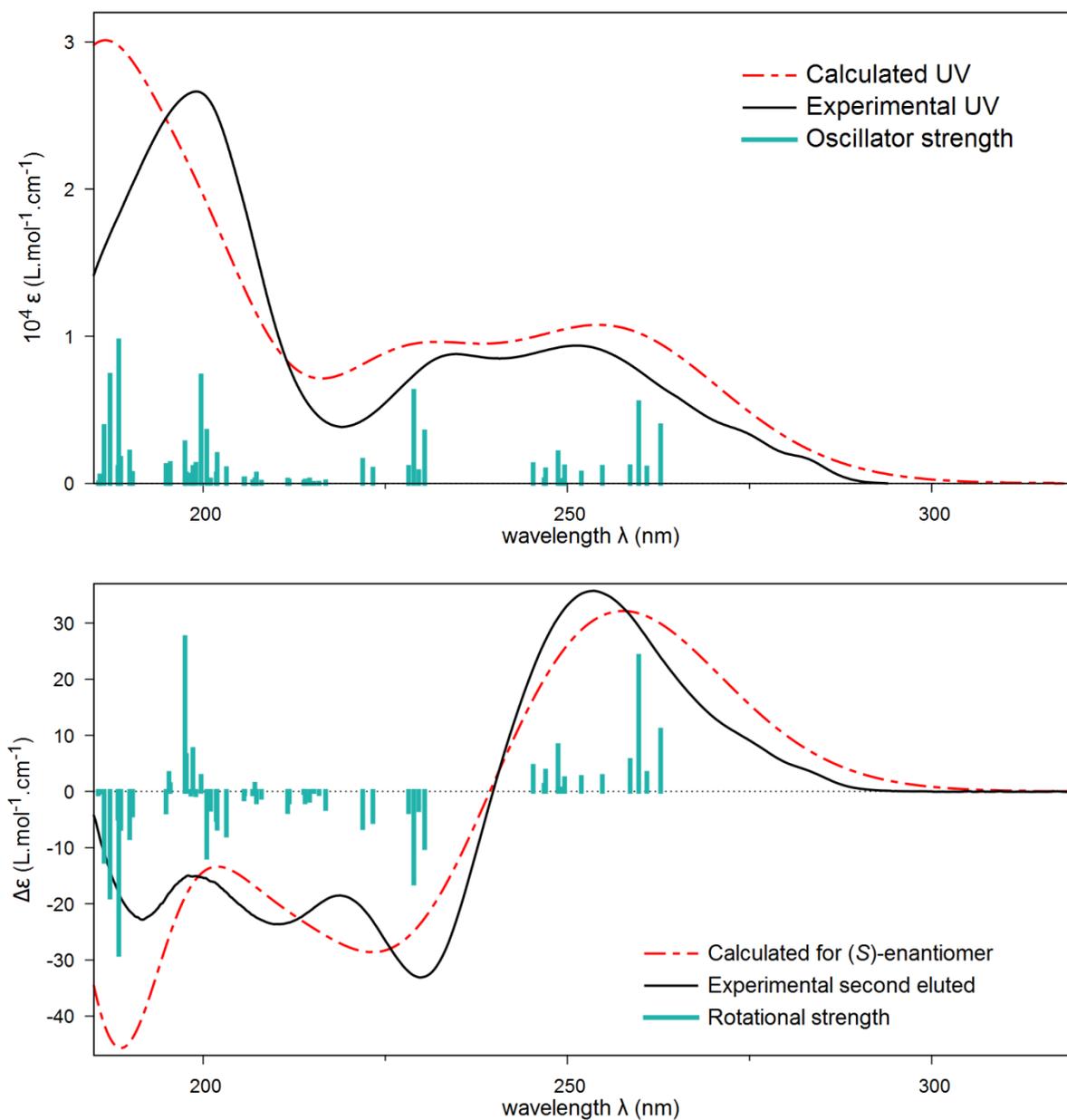
- Absolute configuration determination by comparison of calculated and experimental ECD spectra of compound **II-2c**

According to the following ECD spectra calculations, the second eluted enantiomer on Lux-Cellulose-4, with  $[\alpha]_D^{25}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c = 0.24$ ) = + 223, is the (*S*)-enantiomer.

Six conformer geometries were found for the (*S*)-enantiomer after a conformational analysis with molecular mechanics and DFT at the SMD( $\text{CH}_3\text{CN}$ )/PBE0 /Def2TZVPP level.



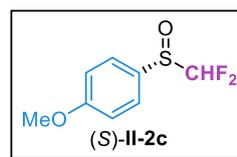
Frequency calculations and TD-DFT calculations at SMD(CH<sub>3</sub>CN)/PBE0/Def2TZVPP level: 120 excited states were computed.



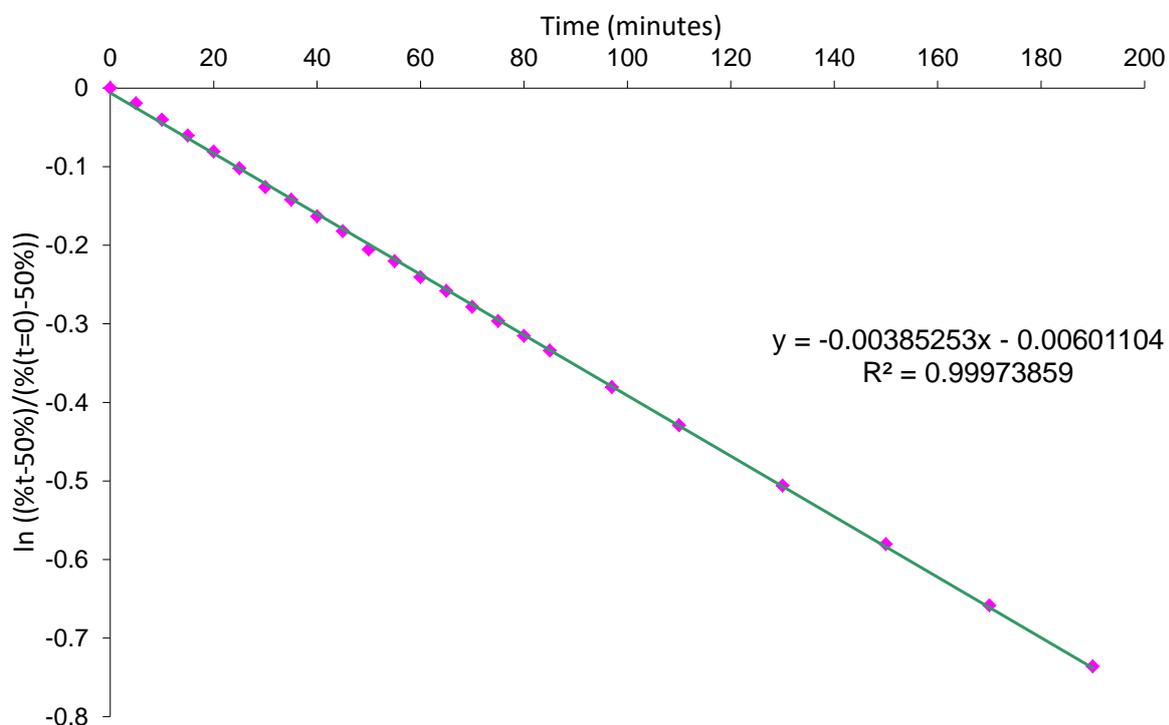
**Figure 6.** Comparison of UV (top) and ECD (bottom) experimental spectra in acetonitrile for the second eluted enantiomer on Lux-Cellulose-4 and TD-DFT calculated spectra ( $\sigma = 0.34$  eV, no shift). Vertical bars are oscillator and rotational strengths calculated for the two conformers with arbitrary unit.

- Kinetic enantiomerization of compound (S)-II-2c

About 5 mg of the second eluted were refluxed in about 20 mL of 1,2,4-trichlorobenzene at 214°C. 10 µL were taken and then injected on Chiralpak IC (8:2 heptane/ethanol, 1 mL/min, UV 254 nm,  $R_{t1}$ =7.75 min,  $R_{t2}$ =9.45 min, same elution order than on Lux-Cellulose-4). The percentage decrease of the second eluted enantiomer was monitored.



Time (min)	% of second eluted enantiomer	$\ln ((\%t-50\%) / (\%t=0)-50\%))$	Time (min)	% of second eluted enantiomer	$\ln ((\%t-50\%) / (\%t=0)-50\%))$
0	98.98	0	60	88.51	-0.240494104
5	98.04	-0.019378054	65	87.84	-0.258045307
10	97.05	-0.040201185	70	87.08	-0.278334311
15	96.11	-0.060382205	75	86.42	-0.296293977
20	95.18	-0.08075754	80	85.73	-0.315421379
25	94.23	-0.10200876	85	85.07	-0.334065987
30	93.18	-0.126034626	97	83.48	-0.380463806
35	92.49	-0.142143297	110	81.89	-0.429119571
40	91.61	-0.163071529	130	79.53	-0.506005356
45	90.83	-0.181994946	150	77.41	-0.580504141
50	89.89	-0.205286386	170	75.36	-0.658238922
55	89.3	-0.220187533	190	73.46	-0.736115208



$$k_{\text{enantiomerisation}} = 3.21 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} \text{ (214}^\circ\text{C, 1,2,4-trichlorobenzene)}$$

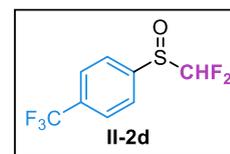
$$\Delta G^\ddagger = 38.9 \text{ kcal/mol (214}^\circ\text{C, 1,2,4-trichlorobenzene)}$$

$$t_{1/2} = 180 \text{ minutes (214}^\circ\text{C, 1,2,4-trichlorobenzene)}$$

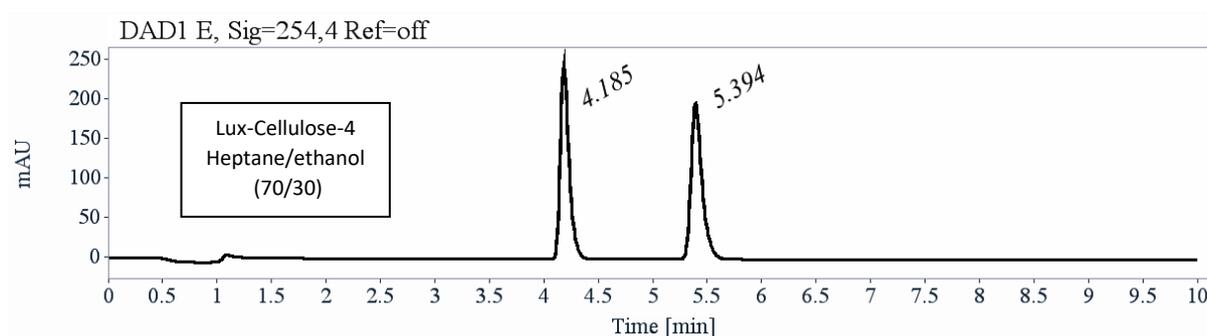
g. 1-((Difluoromethyl)sulfinyl)-4-trifluoromethylbenzene (II-2d)

- Analytical chiral HPLC separation of compound II-2d

The sample was dissolved in heptane/2-PrOH, injected on the chiral column, and detected with an UV detector at 254 nm. The flow-rate was 1 mL/min.



Column	Mobile Phase	t1	k1	t2	k2	$\alpha$	Rs
Lux-Cellulose-4	Heptane/ethanol (70/30)	4.19	0.42	5.39	0.83	1.98	7.56



RT [min]	Area	Area%	Capacity Factor	Enantioselectivity	Resolution (USP)
4.19	1380	49.99	0.42		
5.39	1381	50.01	0.83	1.98	7.56
Sum	2761	100.00			

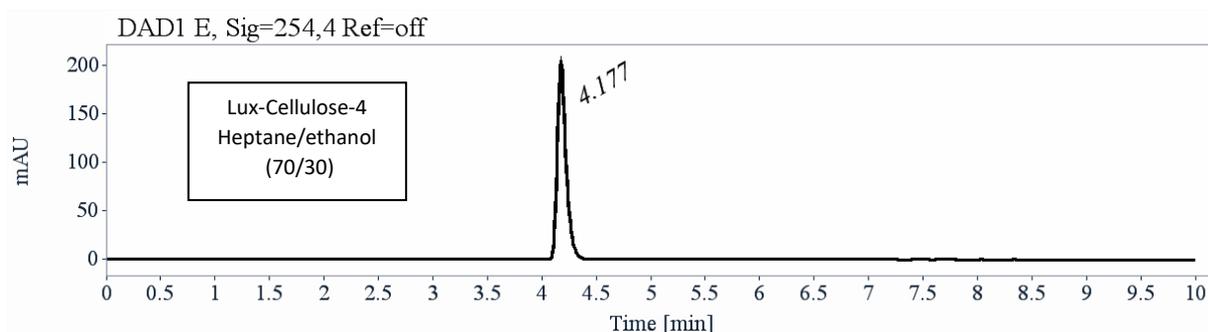
- Preparative separation of compound **II-2d**

- Sample preparation: About 480 mg of compound **II-2d** were dissolved in 7 mL of a mixture of ethanol and hexane (50/50).

- Chromatographic conditions: Lux-Cellulose-4 (250 x 10 mm), hexane/ethanol (70/30) as mobile phase, flow-rate = 5 mL/min, UV detection at 254 nm.

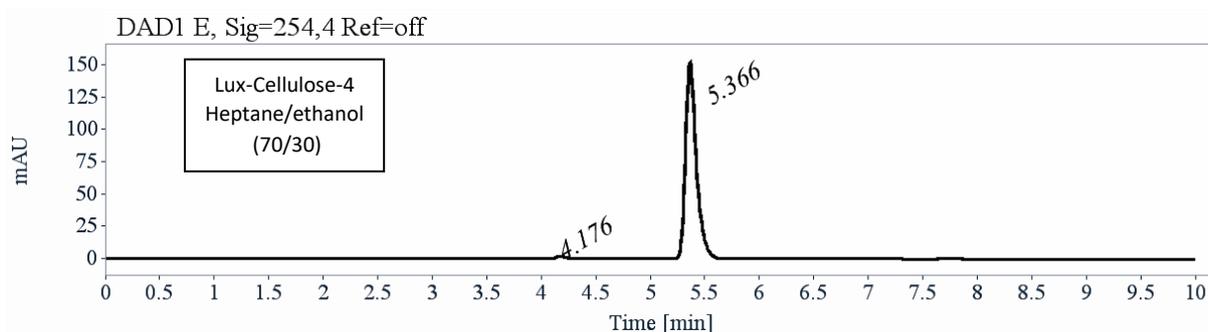
- Injections: 70 times 100  $\mu$ L, every 3 minutes.

- First fraction: 234 mg of the first eluted enantiomer with *ee* > 99.5 %.



RT [min]	Area	Area%
4.18	587	100.00
Sum	587	100.00

- Second fraction: 233 mg of the second eluted enantiomer with *ee* > 97.5 %.



RT [min]	Area	Area%
4.18	11	1.05
5.37	1056	98.95
Sum	1068	100.00

-

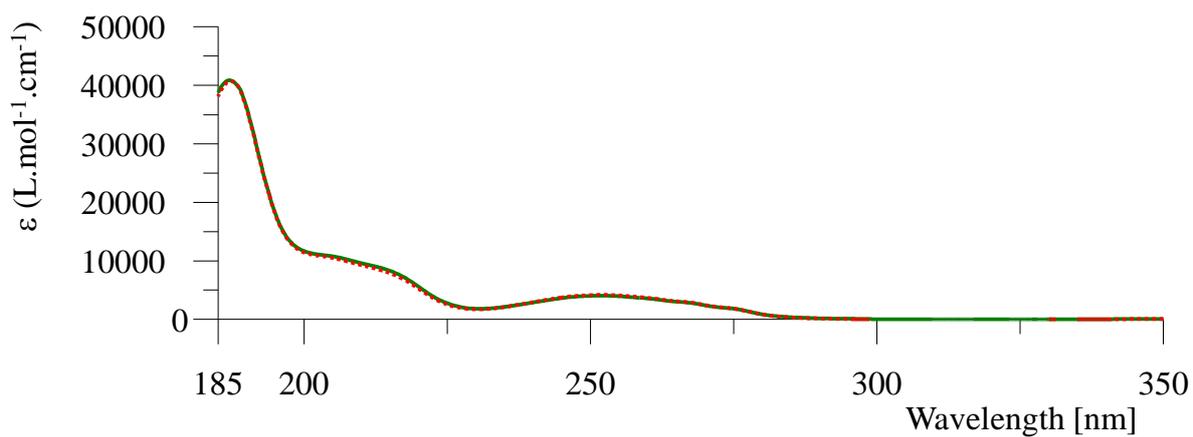
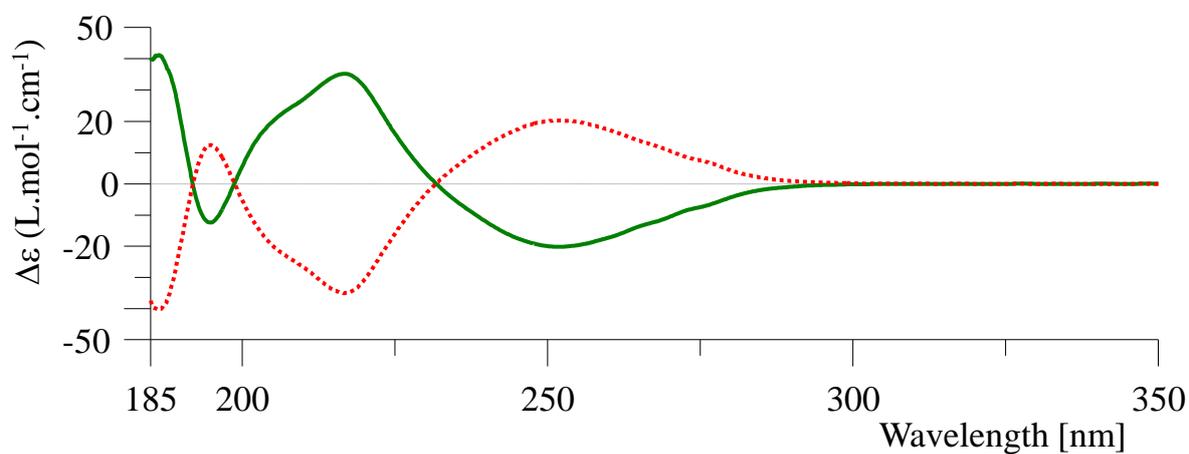
- Optical rotations of compound **II-2d**

$\lambda$ (nm)	First eluted on Lux-Cellulose-4 $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.21)	Second eluted on Lux-Cellulose-4 $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.20)
589	- 160	+ 157
578	- 169	+ 166
546	- 203	+ 199
436	- 422	+ 414
405	- 580	+ 568
365	- 1007	+ 988

- Electronic Circular Dichroism of compound **II-2d**

First eluted enantiomer: green solid line, concentration = 0.483 mmol.L<sup>-1</sup> in acetonitrile.

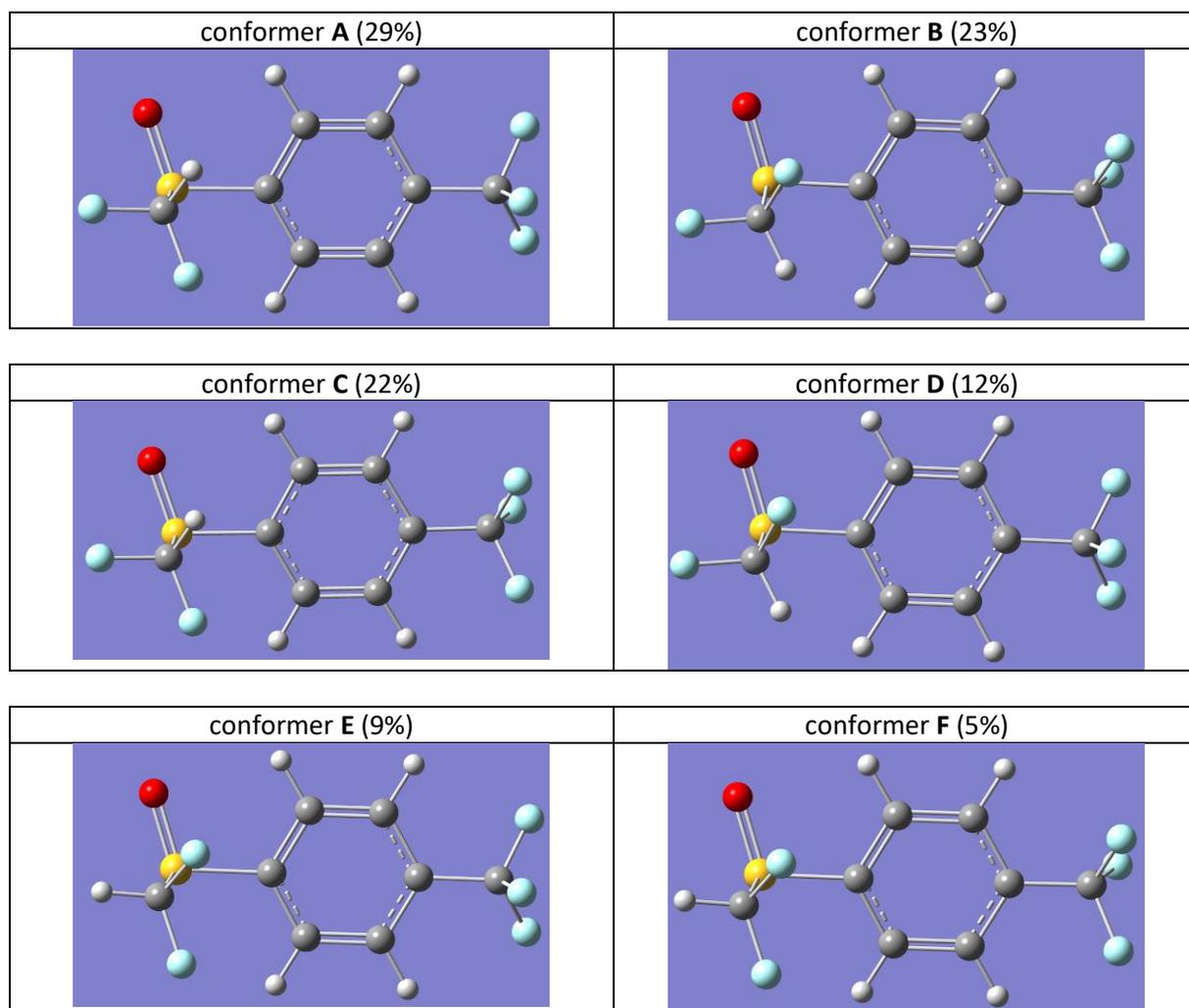
Second eluted enantiomer: red dotted line, concentration = 0.458 mmol.L<sup>-1</sup> in acetonitrile.



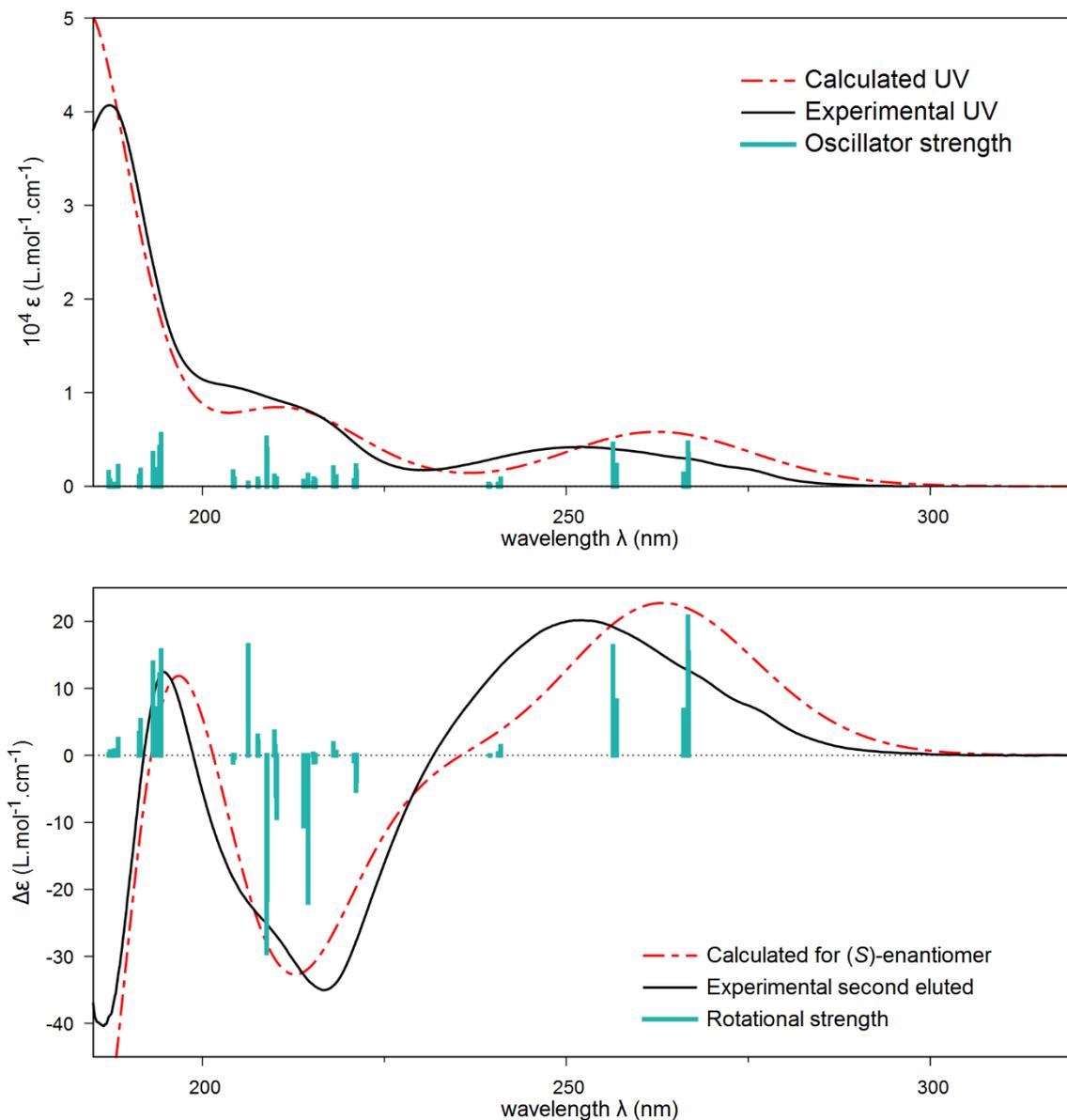
- Absolute configuration determination by comparison of calculated and experimental ECD spectra of compound **II-2d**

According to the following ECD spectra calculations, the second eluted enantiomer on Lux-Cellulose-4, with  $[\alpha]_D^{25}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c = 0.20$ ) = + 157, is the (*S*)-enantiomer.

Six conformer geometries were found for the (*S*)-enantiomer after a conformational analysis with molecular mechanics and DFT at the SMD( $\text{CH}_3\text{CN}$ )/PBE0 /Def2TZVPP level.



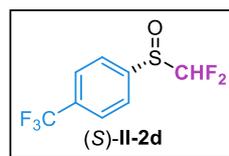
Frequency calculations and TD-DFT calculations at SMD(CH<sub>3</sub>CN)/PBE0/Def2TZVPP level: 120 excited states were computed.



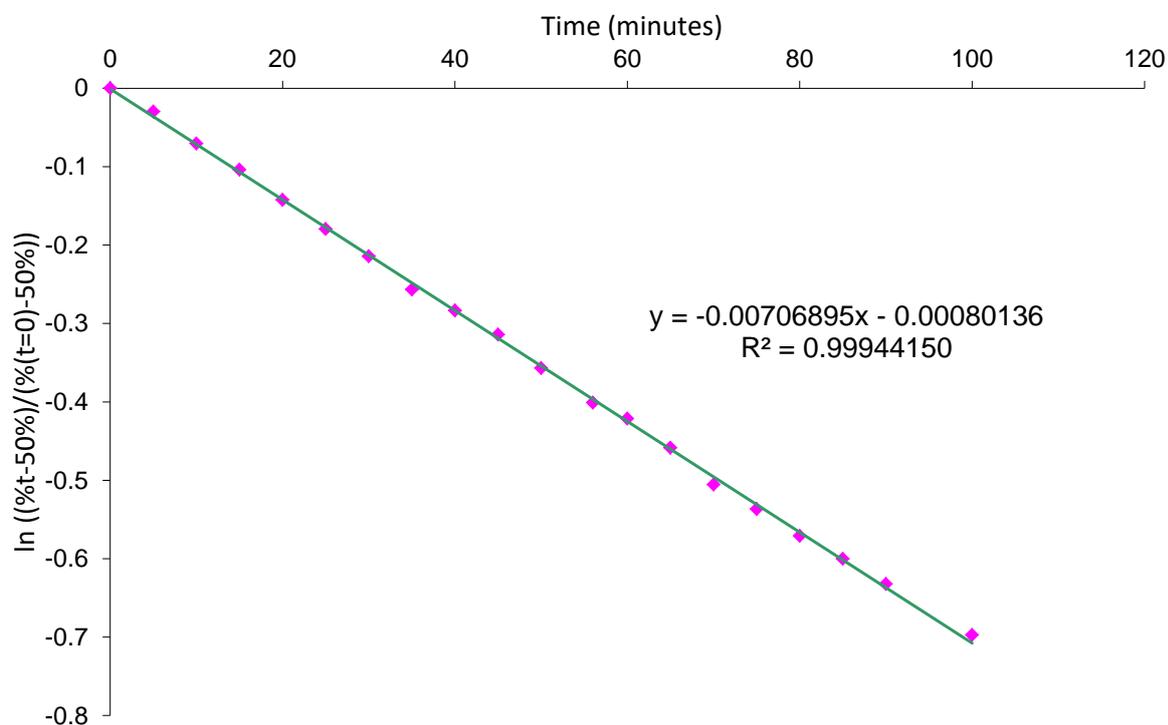
**Figure 7.** Comparison of UV (top) and ECD (bottom) experimental spectra in acetonitrile for the second eluted enantiomer on Lux-Cellulose-4 and TD-DFT calculated spectra ( $\sigma = 0.29$  eV, no shift). Vertical bars are oscillator and rotational strengths calculated for the two conformers with arbitrary unit.

- Kinetic enantiomerization of compound (S)- II-2d

About 5 mg of the second eluted were refluxed in about 20 mL of 1,2,4-trichlorobenzene at 214°C. 10  $\mu$ L were taken and then injected on Chiralpak IC (8:2 heptane/ethanol, 1 mL/min, UV 254 nm,  $R_{t1}$ =4.82 min,  $R_{t2}$ =5.80 min, same elution order than on Lux-Cellulose-4). The percentage decrease of the second eluted enantiomer was monitored.



Time (min)	% of second eluted enantiomer	$\ln ((\%t-50\%) / (\%t=0)-50\%))$	Time (min)	% of second eluted enantiomer	$\ln ((\%t-50\%) / (\%t=0)-50\%))$
0	96.71	0	50	82.69	-0.356889054
5	95.35	-0.029548098	56	81.28	-0.400979359
10	93.54	-0.070278219	60	80.65	-0.421325612
15	92.11	-0.103673032	65	79.53	-0.458551579
20	90.52	-0.142162595	70	78.18	-0.505345768
25	89.04	-0.179371513	75	77.31	-0.536705339
30	87.7	-0.21429818	80	76.39	-0.570973124
35	86.14	-0.256557989	85	75.63	-0.600194734
40	85.18	-0.283480535	90	74.82	-0.632308495
45	84.12	-0.314074552	100	73.26	-0.697223127



$$k_{\text{enantiomerisation}} = 5.89 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} \text{ (214}^\circ\text{C, 1,2,4-trichlorobenzene)}$$

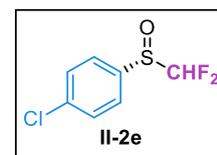
$$\Delta G^\ddagger = 38.2 \text{ kcal/mol (214}^\circ\text{C, 1,2,4-trichlorobenzene)}$$

$$t_{1/2} = 98 \text{ minutes (214}^\circ\text{C, 1,2,4-trichlorobenzene)}$$

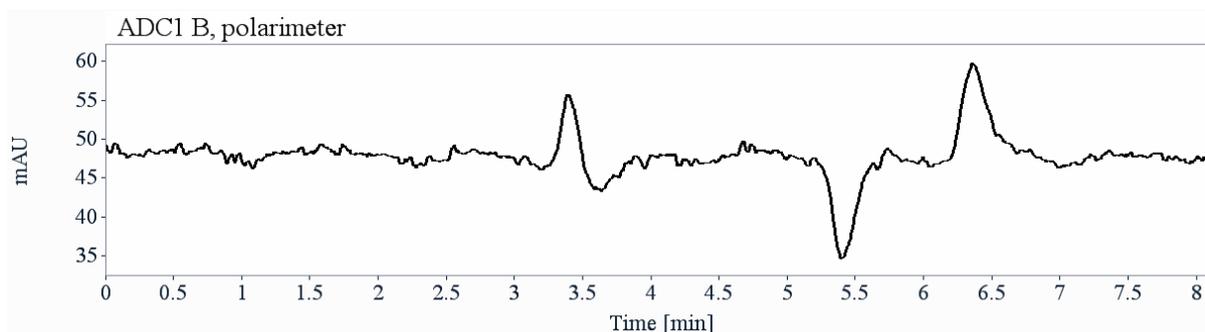
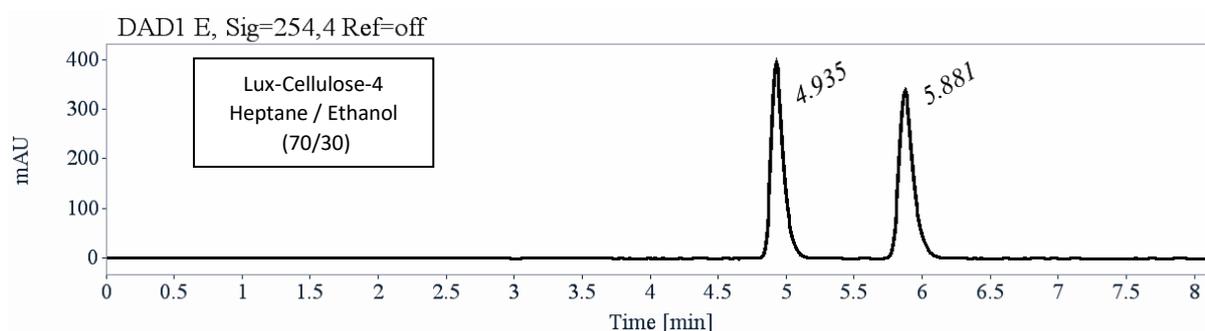
h. 1-((Difluoromethyl)sulfinyl)-4-chlorobenzene (II-2e)

- Analytical chiral HPLC separation for compound **II-2e**

The sample is dissolved in ethanol, injected on the chiral column, and detected with an UV detector at 254 nm and a polarimetric detector. The flow-rate is 1 mL/min.



Column	Mobile Phase	t1	k1	t2	k2	$\alpha$	Rs
Lux-Cellulose-4	Heptane / Ethanol (70/30)	4.93 (-)	0.67	5.88 (+)	0.99	1.48	5.41



RT [min]	Area	Area%	Capacity Factor	Enantioselectivity	Resolution (USP)
4.93	2513	49.97	0.67		
5.88	2516	50.03	0.99	1.48	5.41
Sum	5030	100.00			

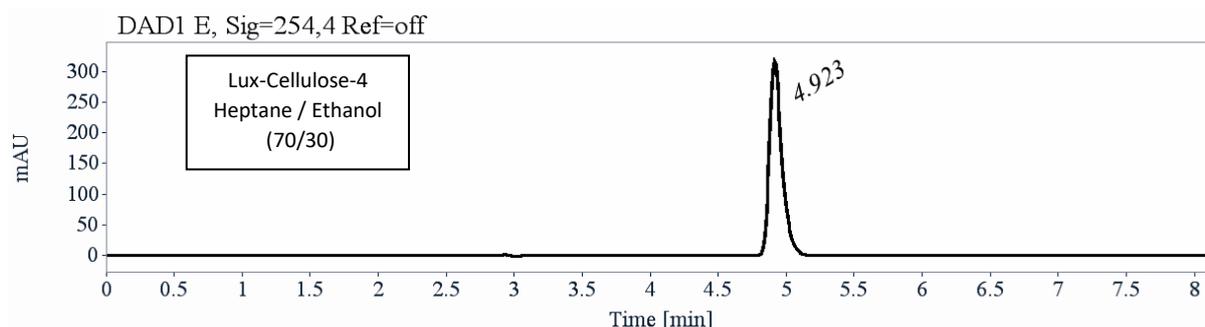
- Preparative separation for compound **II-2e**

- Sample preparation: About 180 mg of compound **II-2e** are dissolved in 5 mL of a mixture of ethanol and hexane (50/50).

- Chromatographic conditions: Lux-Cellulose-4 (250 x 10 mm), hexane / ethanol (70/30) as mobile phase, flow-rate = 5 mL/min, UV detection at 280 nm.

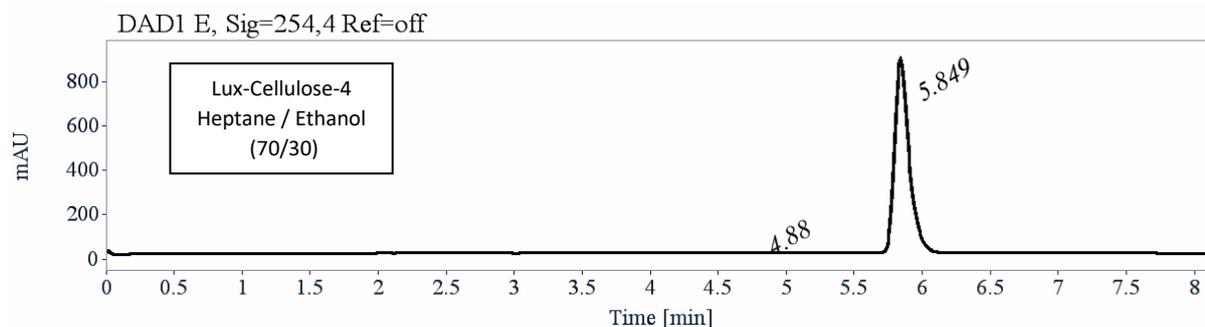
- Injections: 25 times 200  $\mu$ L, every 5.9 minutes.

- First fraction: 82 mg of the first eluted enantiomer with *ee* > 99.5 %.



RT [min]	Area	Area%
4.92	2038	100.00
Sum	2038	100.00

- Second fraction: 83 mg of the second eluted enantiomer with *ee* > 99.5 %.



RT [min]	Area	Area%
4.88	16	0.24
5.85	6555	99.76
Sum	6570	100.00

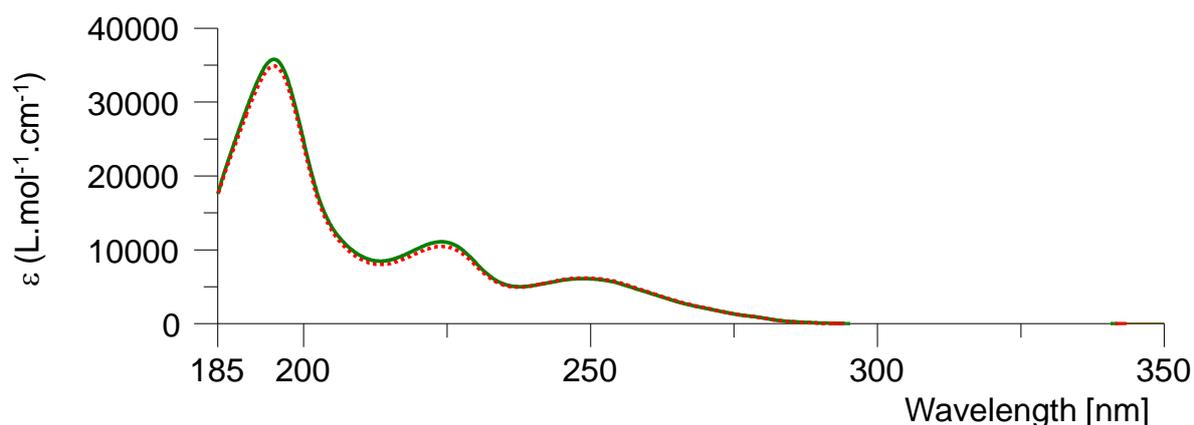
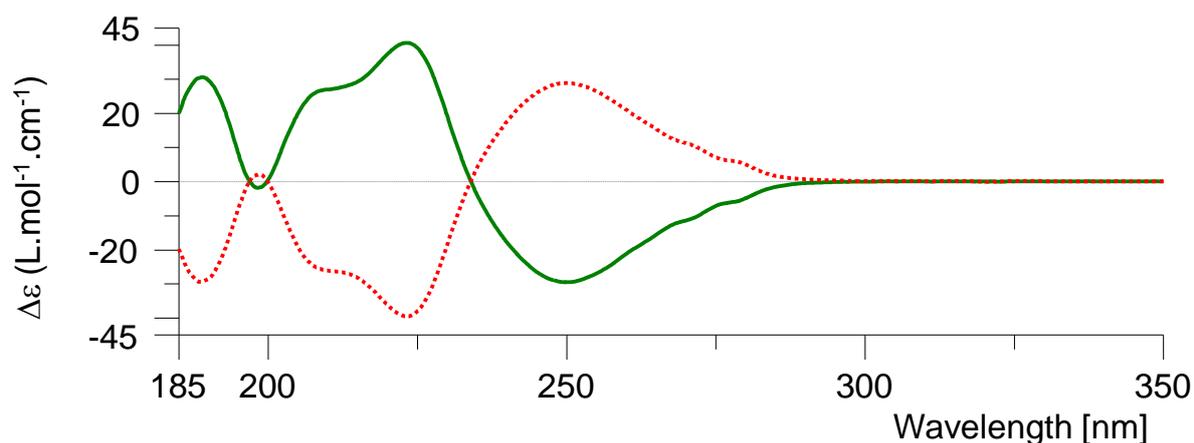
- Optical rotations of compound **II-2e**

$\lambda$ (nm)	First eluted on Lux-Cellulose-4 $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.21)	Second eluted on Lux-Cellulose-4 $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.24)
589	- 210	+ 210
578	- 221	+ 221
546	- 265	+ 265
436	- 550	+ 550
405	- 770	+ 770
365	- 1350	+ 1350
325	- 2500	+ 2500

- Electronic Circular Dichroism of compound **II-2e**

First eluted enantiomer: green solid line, concentration = 0.43 mmol.L<sup>-1</sup> in acetonitrile.

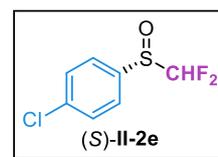
Second eluted enantiomer: red dotted line, concentration = 0.43 mmol.L<sup>-1</sup> in acetonitrile.



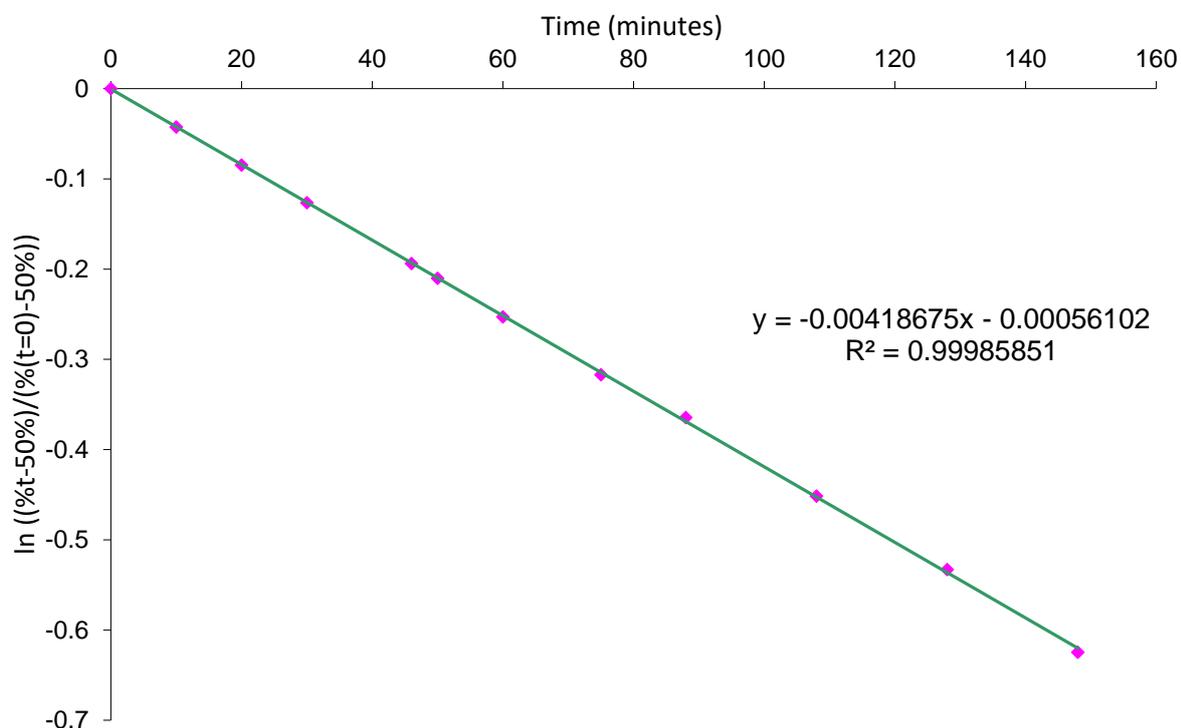
By comparison of the ECD spectra with the previous ((difluoromethyl)sulfinyl)benzene described, the second eluted enantiomer on Lux-Cellulose-4, with  $[\alpha]_{D}^{25}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, c = 0.21) = + 210, is the (*S*)-enantiomer.

- Kinetic enantiomerization of compound (S)-II-2e

About 3 mg of the second eluted is refluxed in about 12 mL of 1,2,4-trichlorobenzene at 214°C. 10 µL are taken and then injected on Chiralpak IC (8:1:1 heptane / 2-PrOH/ dichloromethane, 1 mL/min, UV 254 nm,  $R_{t1}$ =7.1 min,  $R_{t2}$ =9.2 min, same elution order than on Lux-Cellulose-4). The percentage decrease of the second eluted enantiomer is monitored.



Time (min)	% second eluted enantiomer	$\ln ((\%t-50\%)/(\%t=0)-50\%))$
0	97.92	0
10	95.92	-0.042632202
20	94.03	-0.084661734
30	92.23	-0.126402085
46	89.48	-0.193738739
50	88.84	-0.21008231
60	87.21	-0.252955411
75	84.9	-0.317046125
88	83.28	-0.364576338
108	80.51	-0.451478455
128	78.12	-0.533051887
148	75.66	-0.624599595



$k_{\text{enantiomerisation}} = 3.49 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$  (214°C, 1,2,4-trichlorobenzene)

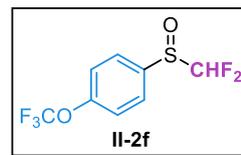
$\Delta G^\ddagger = 162.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  (214°C, 1,2,4-trichlorobenzene)

$t_{1/2} = 166 \text{ minutes}$  (214°C, 1,2,4-trichlorobenzene)

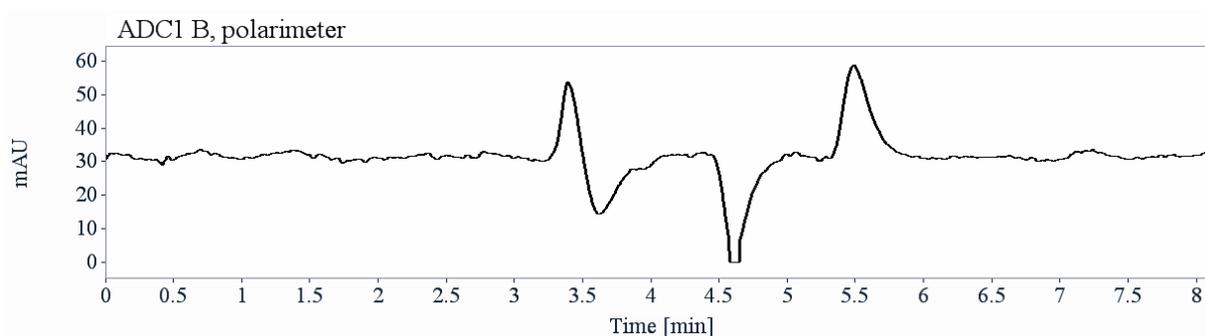
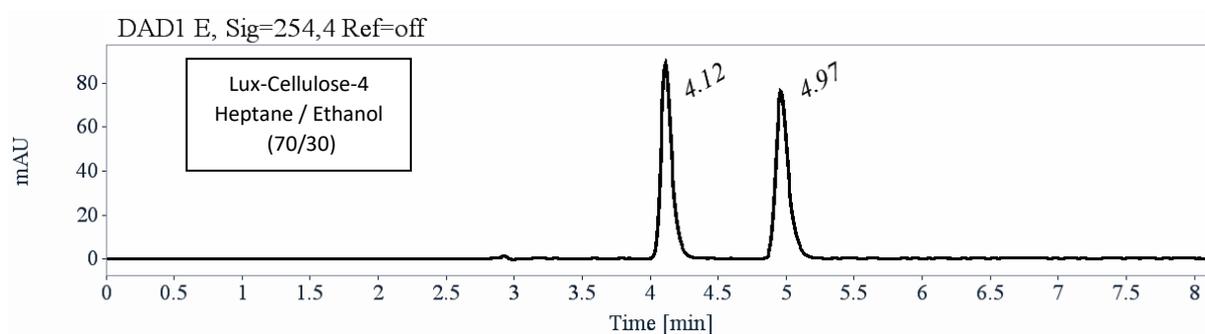
i. 1-((Difluoromethyl)sulfinyl)-4-trifluoromethoxybenzene (II-2f)

- Analytical chiral HPLC separation for compound **II-2f**

The sample is dissolved in ethanol, injected on the chiral column, and detected with an UV detector at 254 nm and a polarimetric detector. The flow-rate is 1 mL/min.



Column	Mobile Phase	t1	k1	t2	k2	$\alpha$	Rs
<b>Lux-Cellulose-4</b>	Heptane / Ethanol (70/30)	4.12 (-)	0.40	4.97 (+)	0.68	1.73	5.48



RT [min]	Area	Area%	Capacity Factor	Enantioselectivity	Resolution (USP)
4.12	507	50.23	0.40		
4.97	503	49.77	0.68	1.73	5.48
Sum	1010	100.00			

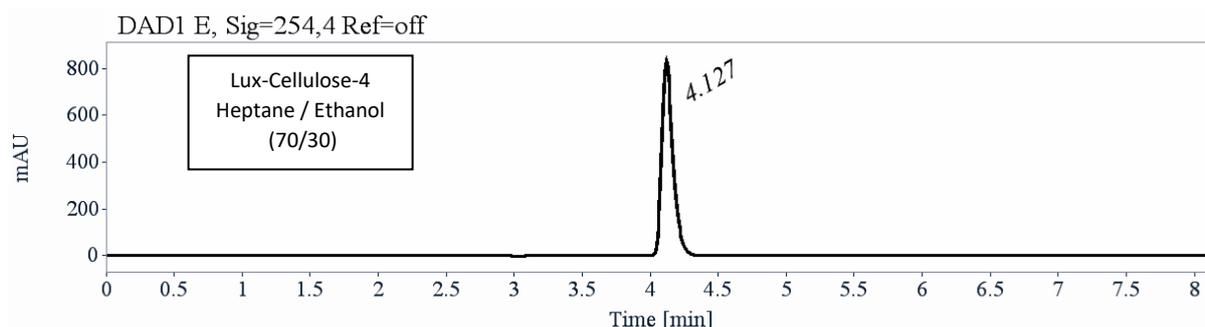
- Preparative separation for compound **II-2f**

- Sample preparation: About 230 mg of compound **II-2f** are dissolved in 6 mL of a mixture of ethanol and hexane (50/50).

- Chromatographic conditions: Lux-Cellulose-4 (250 x 10 mm), hexane / ethanol (70/30) as mobile phase, flow-rate = 5 mL/min, UV detection at 280 nm.

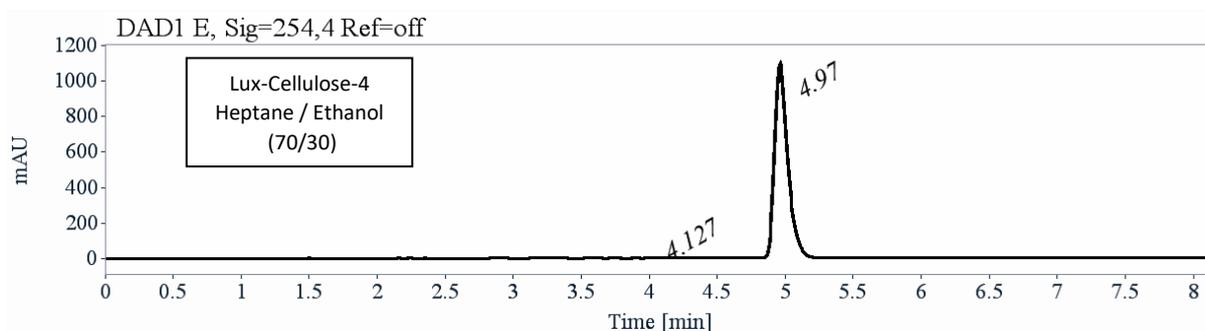
- Injections: 20 times 300  $\mu$ L, every 4.8 minutes.

- First fraction: 107 mg of the first eluted enantiomer with *ee* > 99.5 %.



RT [min]	Area	Area%
4.13	4802	100.00
Sum	4802	100.00

- Second fraction: 107 mg of the second eluted enantiomer with *ee* > 99 %.



RT [min]	Area	Area%
4.13	35	0.46
4.97	7462	99.54
Sum	7496	100.00

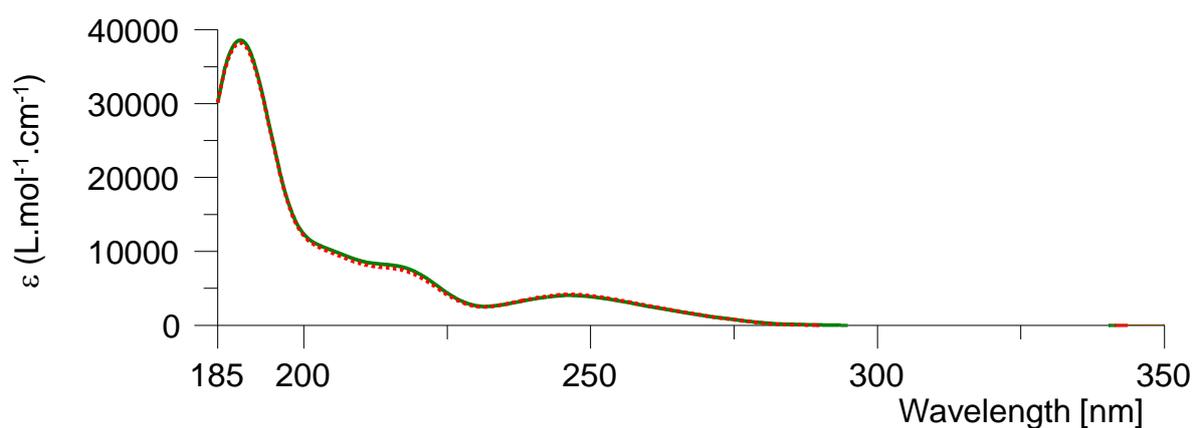
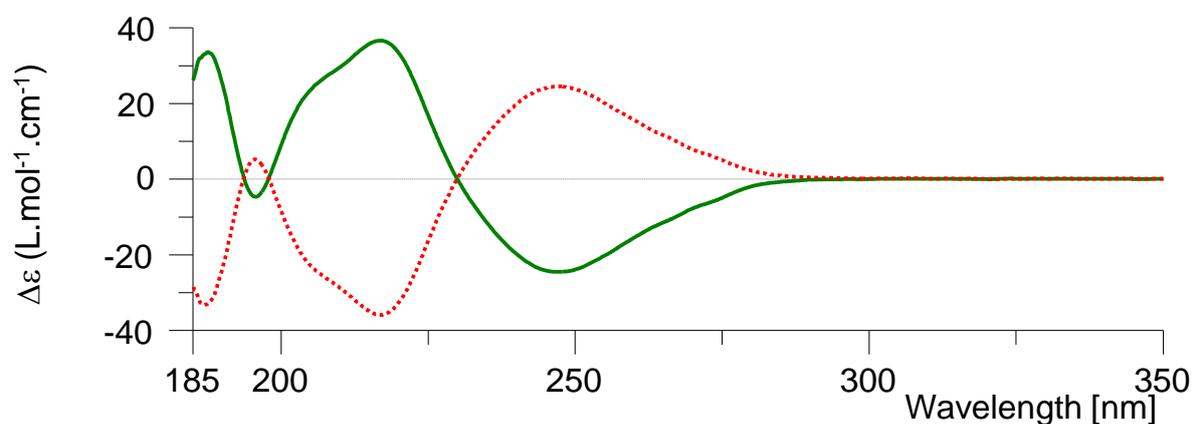
- Optical rotations of compound **II-2f**

$\lambda$ (nm)	First eluted on Lux-Cellulose-4 $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.27)	Second eluted on Lux-Cellulose-4 $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.15)
589	- 156	+ 155
578	- 165	+ 164
546	- 198	+ 197
436	- 400	+ 400
405	- 560	+ 560

- Electronic Circular Dichroism of compound **II-2f**

First eluted enantiomer: green solid line, concentration = 0.425 mmol.L<sup>-1</sup> in acetonitrile.

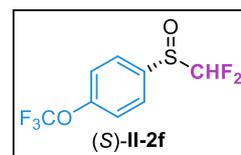
Second eluted enantiomer: red dotted line, concentration = 0.425 mmol.L<sup>-1</sup> in acetonitrile.



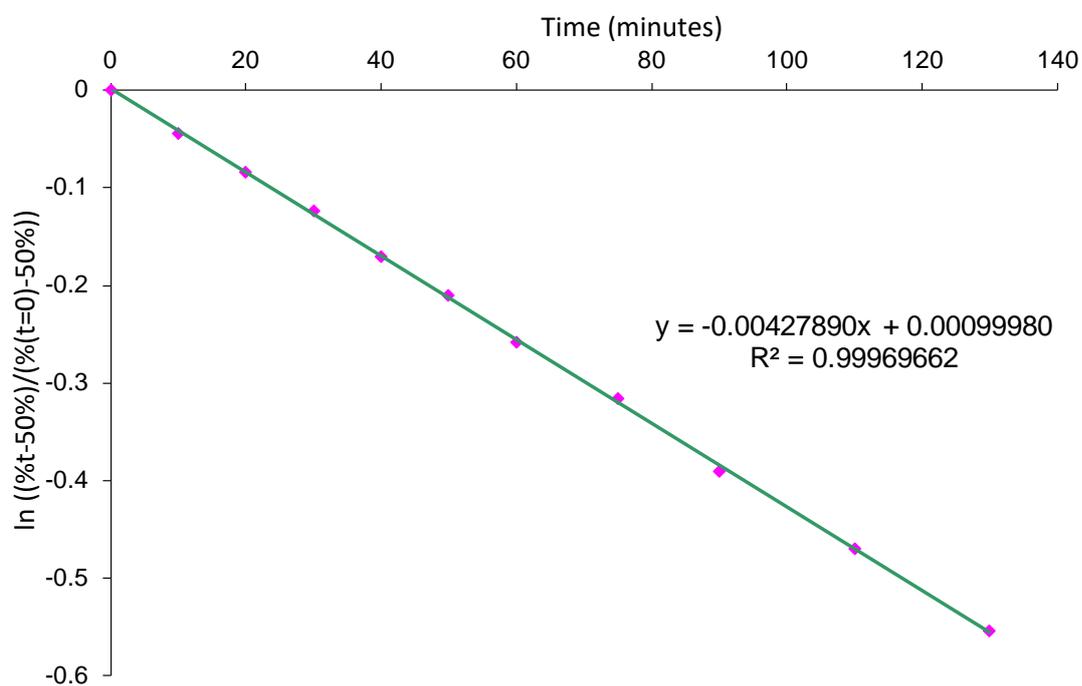
By comparison of the ECD spectra with the previous ((difluoromethyl)sulfinyl)benzene described, the second eluted enantiomer on Lux-Cellulose-4, with  $[\alpha]_{D}^{25}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, c = 0.15) = + 155, is the (S)-enantiomer.

- Kinetic enantiomerization of compound (S)- II-2f

About 3 mg of the second eluted is refluxed in about 12 mL of 1,2,4-trichlorobenzene at 214°C. 10 µL are taken and then injected on Chiralpak IC (8:1:1 heptane / 2-PrOH/ dichloromethane, 1 mL/min, UV 254 nm,  $R_{t1}$ =5.6 min,  $R_{t2}$ =7.0 min, same elution order than on Lux-Cellulose-4). The percentage decrease of the second eluted enantiomer is monitored.



Time (min)	% second eluted enantiomer	$\ln ((\%t-50\%)/(\%(t=0)-50\%))$
0	96.99	0
10	94.94	-0.044606546
20	93.22	-0.083631462
30	91.54	-0.123277995
40	89.62	-0.170600772
50	88.07	-0.210508243
60	86.29	-0.258392592
75	84.27	-0.315664477
90	81.81	-0.390154107
110	79.37	-0.469961068
130	77.01	-0.553727645



$$k_{\text{enantiomerisation}} = 3.57 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} \text{ (214}^\circ\text{C, 1,2,4-trichlorobenzene)}$$

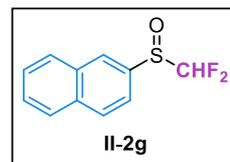
$$\Delta G^\ddagger = 162.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1} \text{ (214}^\circ\text{C, 1,2,4-trichlorobenzene)}$$

$$t_{1/2} = 162 \text{ minutes (214}^\circ\text{C, 1,2,4-trichlorobenzene)}$$

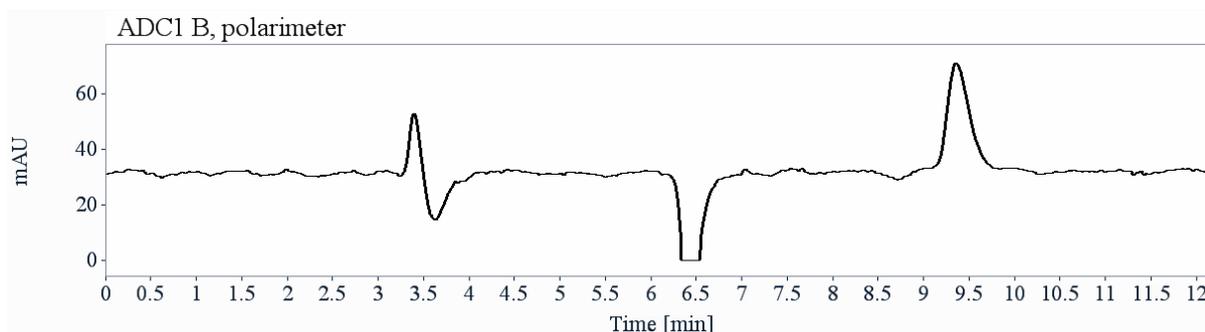
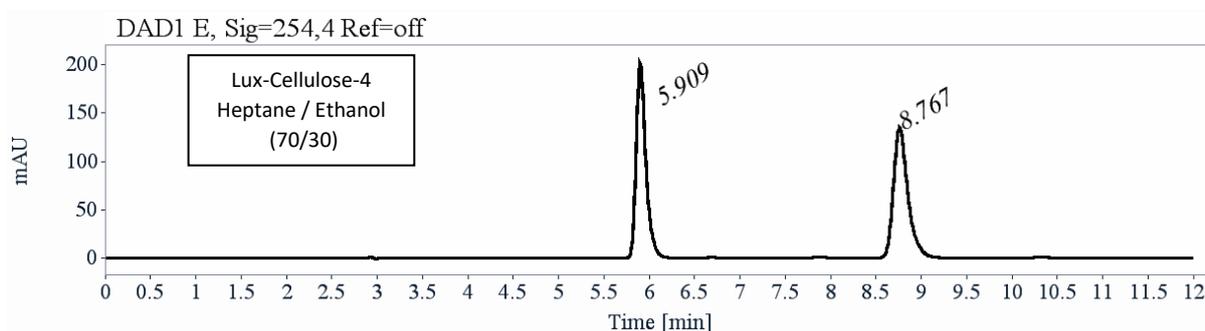
j. 2-((Difluoromethyl)sulfinyl)naphthalene (II-2g)

- Analytical chiral HPLC separation for compound **II-2g**

The sample is dissolved in ethanol, injected on the chiral column, and detected with an UV detector at 254 nm and a polarimetric detector. The flow-rate is 1 mL/min.



Column	Mobile Phase	t1	k1	t2	k2	$\alpha$	Rs
Lux-Cellulose-4	Heptane / Ethanol (70/30)	5.91 (-)	1.00	8.77 (+)	1.97	1.97	12.25



RT [min]	Area	Area%	Capacity Factor	Enantioselectivity	Resolution (USP)
5.91	1499	50.02	1.00		
8.77	1498	49.98	1.97	1.97	12.25
Sum	2998	100.00			

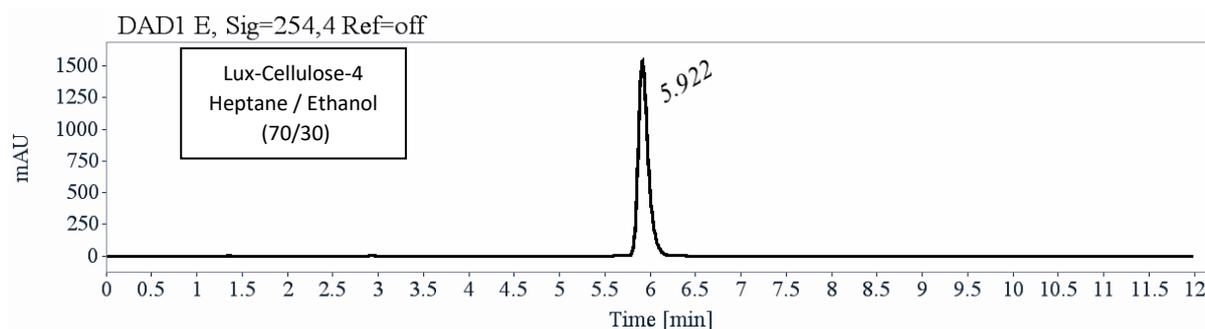
- Preparative separation for compound **II-2g**

- Sample preparation: About 190 mg of compound **3g** are dissolved in 6 mL of a mixture of ethanol and hexane (50/50).

- Chromatographic conditions: Lux-Cellulose-4 (250 x 10 mm), hexane / ethanol (70/30) as mobile phase, flow-rate = 5 mL/min, UV detection at 280 nm.

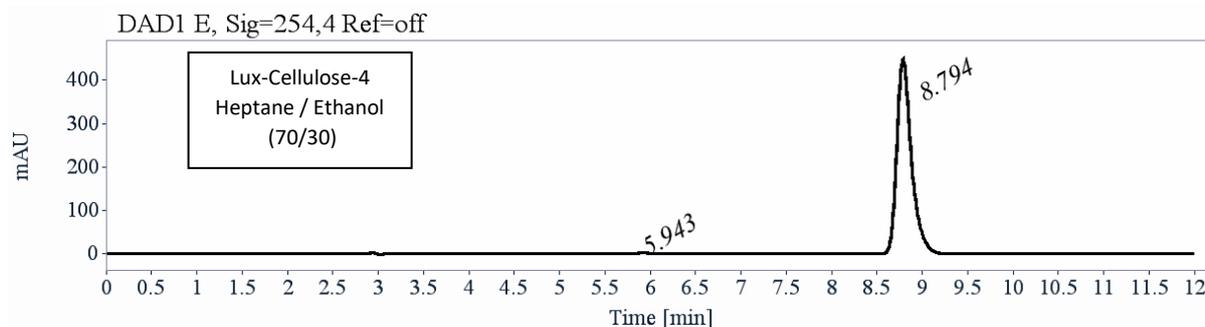
- Injections: 20 times 300  $\mu$ L, every 9.2 minutes.

- First fraction: 98 mg of the first eluted enantiomer with *ee* > 99.5 %.



RT [min]	Area	Area%
5.92	11779	100.00
Sum	11779	100.00

- Second fraction: 94 mg of the second eluted enantiomer with *ee* > 99 %.



RT [min]	Area	Area%
5.94	23	0.46
8.79	5044	99.54
Sum	5067	100.00

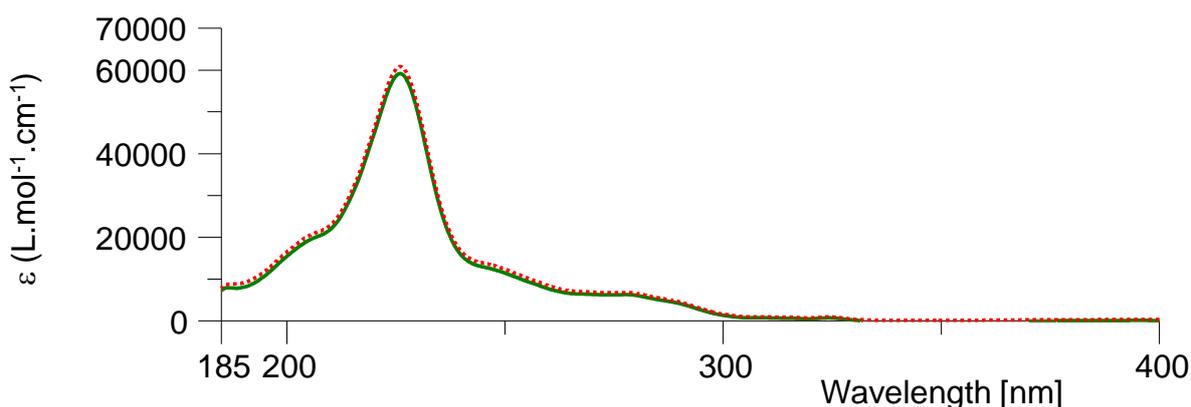
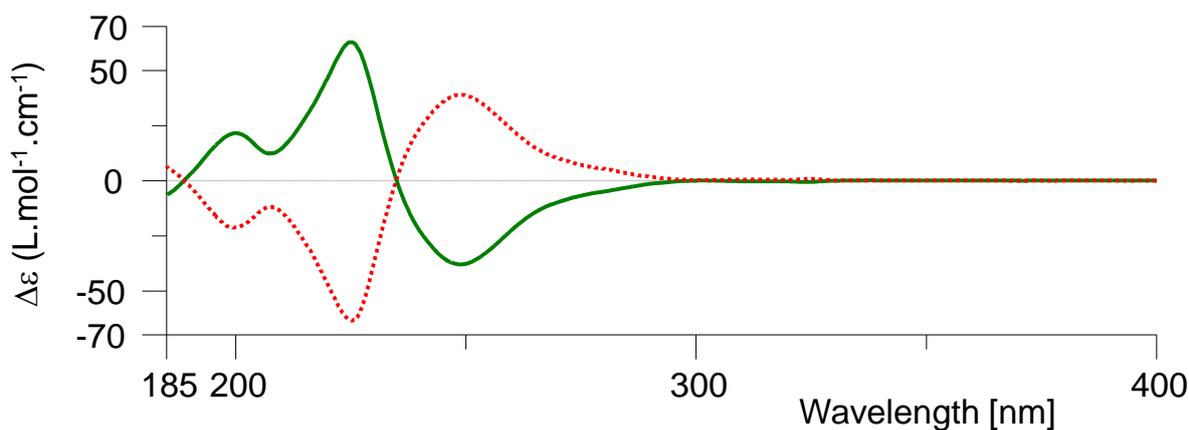
- Optical rotations of compound **II-2g**

$\lambda$ (nm)	First eluted on Lux-Cellulose-4 $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.27)	Second eluted on Lux-Cellulose-4 $[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , c = 0.17)
589	- 203	+ 202
578	- 214	+ 213
546	- 257	+ 256
436	- 539	+ 536
405	- 760	+ 760
365	- 1370	+ 1360

- Electronic Circular Dichroism of compound **II-2g**

First eluted enantiomer: green solid line, concentration = 0.318 mmol.L<sup>-1</sup> in acetonitrile.

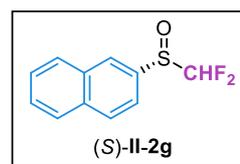
Second eluted enantiomer: red dotted line, concentration = 0.316 mmol.L<sup>-1</sup> in acetonitrile



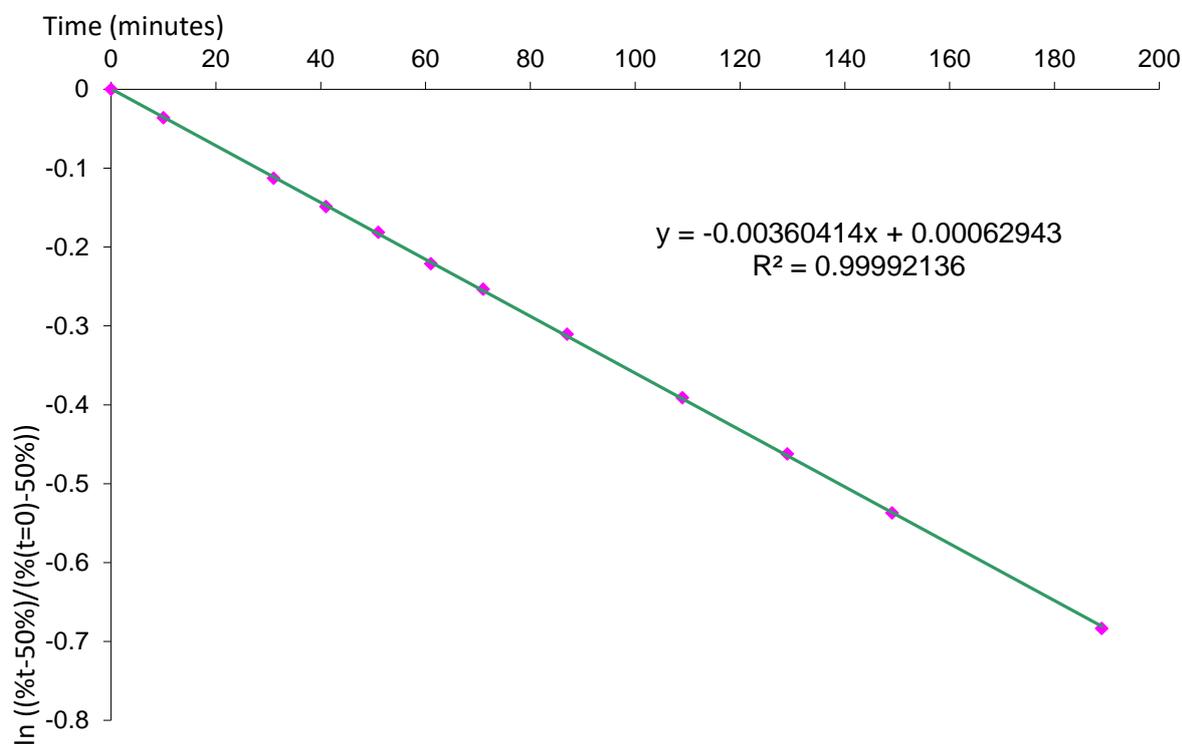
By comparison of the ECD spectra with the previous ((difluoromethyl)sulfinyl)benzene described, the second eluted enantiomer on Lux-Cellulose-4, with  $[\alpha]_{D}^{25}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, c = 0.17) = + 202, is the (*S*)-enantiomer.

- Kinetic enantiomerization of compound (S)-II-2g

About 3 mg of the second eluted is refluxed in about 12 mL of 1,2,4-trichlorobenzene at 214°C. 10 µL are taken and then injected on Chiralpak IC (8:1:1 heptane / 2-PrOH/ dichloromethane, 1 mL/min, UV 254 nm,  $R_{t1}$ =8.9 min,  $R_{t2}$ =12.5 min, same elution order than on Lux-Cellulose-4). The percentage decrease of the second eluted enantiomer is monitored.



Time (min)	% second eluted enantiomer	$\ln ((\%t-50\%)/(\%(t=0)-50\%))$
0	99.2	0
10	97.46	-0.036006372
31	93.96	-0.112613494
41	92.4	-0.148745261
51	91.04	-0.181346423
61	89.44	-0.221113094
71	88.19	-0.253319922
87	86.07	-0.310432129
109	83.28	-0.390937008
129	80.99	-0.462229052
149	78.76	-0.536908091
189	74.84	-0.683438366



$k_{\text{enantiomerisation}} = 3.00 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$  (214°C, 1,2,4-trichlorobenzene)

$\Delta G^\ddagger = 163.5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  (214°C, 1,2,4-trichlorobenzene)

$t_{1/2} = 192 \text{ minutes}$  (214°C, 1,2,4-trichlorobenzene)

## 2. Determination of the $pK_a$ value of the aryl $\alpha,\alpha$ -difluoromethyl sulfoxides II-2b-g

The method described was inspired from the previous work of Bordwell et al.<sup>[149]</sup>

### a. Preparation of the solutions

- K-dimsyl base solution

An amount of potassium hydride (25-35 w% dispersion in mineral oil) was added to an oven-dried Schlenk tube under argon and washed five times with anhydrous pentane. Each time, the mixture was stirred vigorously and allowed to settle, before most of the solvent was syringed out and the remaining solvent was removed under vacuum. Then, under argon and with vigorous stirring, anhydrous DMSO was added to the solid. The reaction was slightly exothermic. The dihydrogen formed was removed under vacuum after the gas evolution had ceased and the Schlenk flask was flushed with argon. The concentration of the dimsyl base (potassium salt, noted K-dimsyl) solution was in the range of  $10^{-3}$ - $10^{-1}$  M. The solution was stored in the schlenk tube under argon and covered with aluminum foil. It was only freshly used for one day after its preparation.

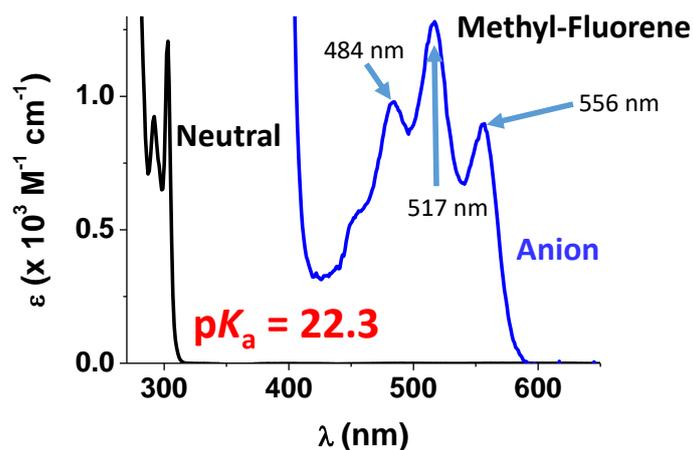
- Sulfoxide and indicator solutions

The desired compound was weighed precisely in an oven-dried flask. The flask was then capped with a septum and submitted to vacuum/argon cycles. A precise amount of anhydrous DMSO was then added to dissolve the solid. The concentrations of the indicator and sulfoxide solutions were in range of  $10^{-4}$ - $10^{-2}$  M. The solutions were kept under argon and always prepared freshly prior to use.

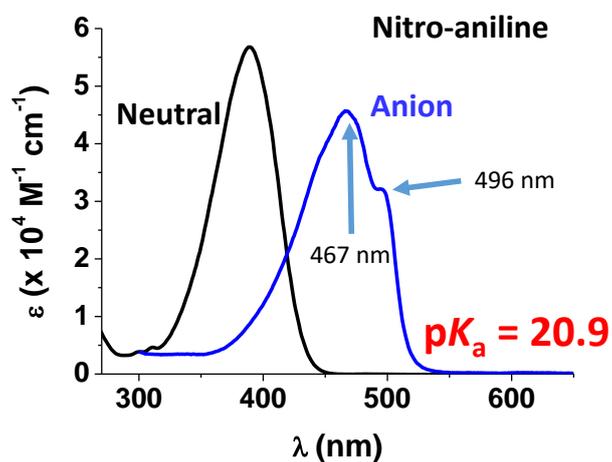
### b. Absorption spectrophotometric titrations

- Preliminary experiments (equipment, screening of indicators and stability)

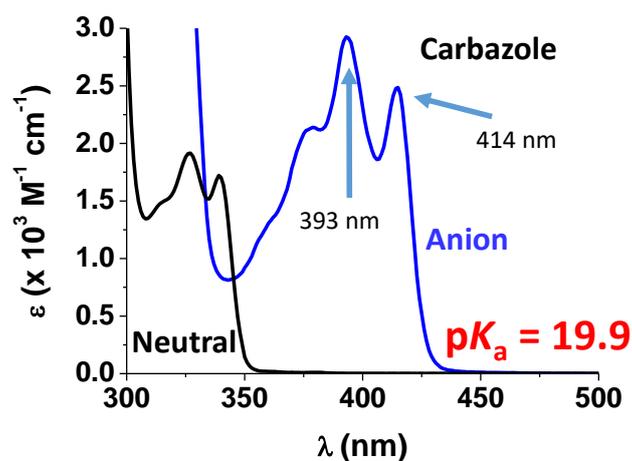
Six compounds were first tested for their ability to act as efficient and valuable colorimetric reporters in their basic form in DMSO: 9-methyl-fluorene ( $pK_a = 22.3$ ),<sup>[149]</sup> 4-nitro-aniline ( $pK_a = 20.9$ ),<sup>[151,158]</sup> indole ( $pK_a = 21.0$ ),<sup>[307]</sup> 2-naphthyl-acetonitrile ( $pK_a = 20.7$ ),<sup>[159]</sup> carbazole ( $pK_a = 19.9$ )<sup>[157]</sup> and 9-benzyl-fluorene ( $pK_a = 21.8$ ).<sup>[157]</sup> 9-Benzyl-fluorene and 2-naphthyl-acetonitrile were discarded because of the very rapid fading of the solutions (absorption spectra recorded over 90 minutes available in Figures 15 and 16 for 9-benzyl-fluorene and 2-naphthyl-acetonitrile, respectively) or lack of coloration (indole). For each selected indicator, the most appropriate wavelengths were then determined in order to evaluate the  $pK_a$  values of the aryl  $\alpha,\alpha$ -difluoromethyl sulfoxides. The absorption spectra of the protonated and deprotonated forms of the indicators as well as the sulfoxides were first recorded in DMSO. The corresponding electronic absorption spectra of the selected colorimetric reporters are given in Figures 8, 9 and 10, while those of the aryl  $\alpha,\alpha$ -difluoromethyl sulfoxides are available in Figure 11.



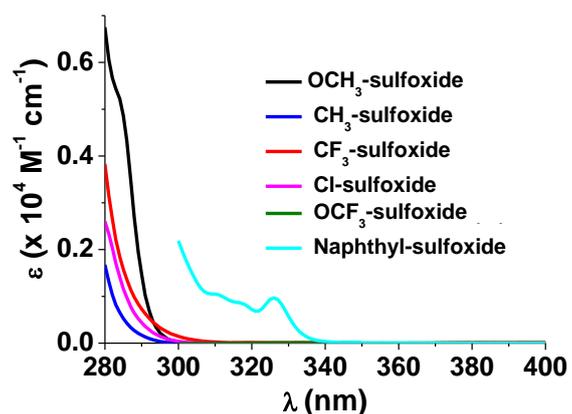
**Figure 8.** UV-visible electronic absorption spectra of **9-methylfluorene** and its derived anion in DMSO at 25 °C. The blue arrows correspond to the selected wavelengths for the  $pK_a$  determinations of the aryl difluoromethyl sulfoxides where only the deprotonated form of the indicator absorbs.



**Figure 9.** UV-visible electronic absorption spectra of **4-nitroaniline** and its derived anion in DMSO at 25 °C. The blue arrows correspond to the selected wavelengths for the  $pK_a$  determinations of the aryl difluoromethyl sulfoxides where only the deprotonated form of the indicator absorbs.



**Figure 10.** UV-visible electronic absorption spectra of **carbazole** and its derived anion in DMSO at 25 °C. The blue arrows correspond to the selected wavelengths for the  $pK_a$  determinations of the aryl difluoromethyl sulfoxides where only the deprotonated form of the indicator absorbs.

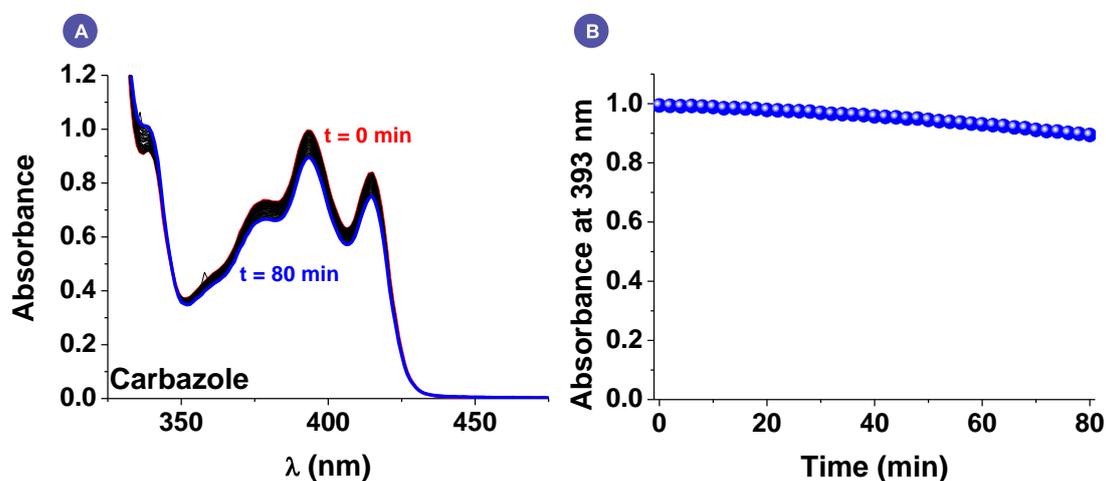


**Figure 11.** UV electronic absorption spectra of the aryl  $\alpha,\alpha$ -difluoromethyl sulfoxides **II-2b-g** in DMSO at 25 °C.

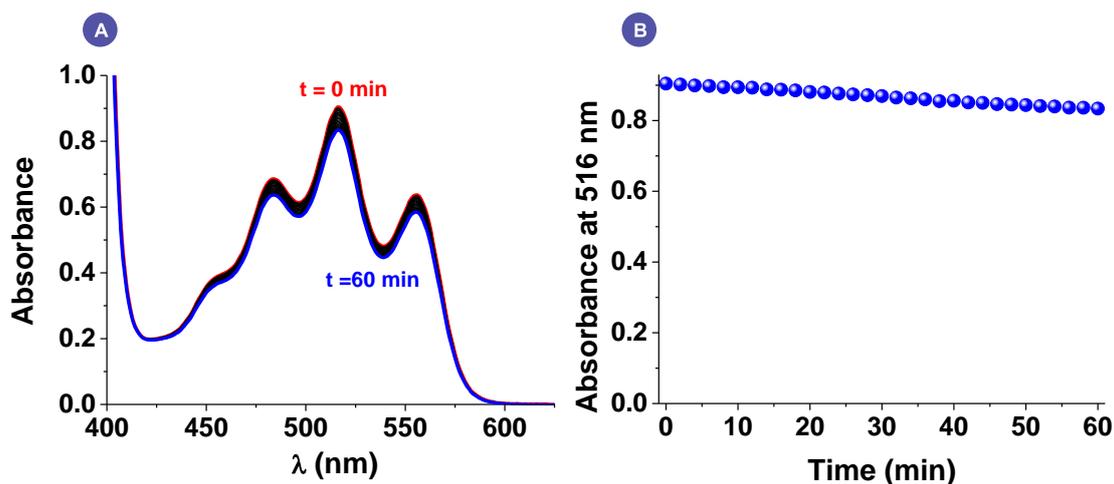
An original device allowing the *in situ* measurement of UV-visible absorption spectra was used to carry out these  $pK_a$  determinations on aryl difluoromethyl sulfoxides in the presence of K-dimsyl (anhydrous conditions) and under controlled atmosphere (Argon). The measurements were performed in a two-necked round-bottom tube. The flask was oven-dried, equipped with a magnetic stirrer and flushed with argon. An immersion probe made of quartz suprazil (Hellma, 661.500-QX) of 2 mm pathlength and fitted with Hellma optical fibers (Hellma, 041.002-UV) was inserted in one of the two necks while the other one was sealed with a septum cap as illustrated in the picture below:



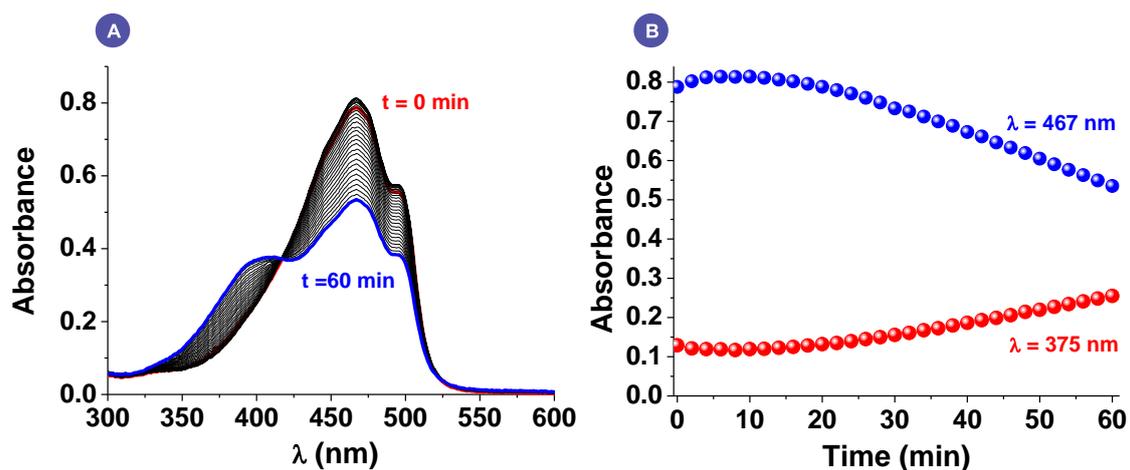
Under argon, in a two-necked round-bottom tube, were added 10 mL of anhydrous DMSO and a known volume of the K-dimsyl solution. Then an excess of indicator was added in the medium. UV-visible absorption spectra were recorded every 2 minutes over 1 hour or 80 minutes. The results are summarized in Figures 12-16.



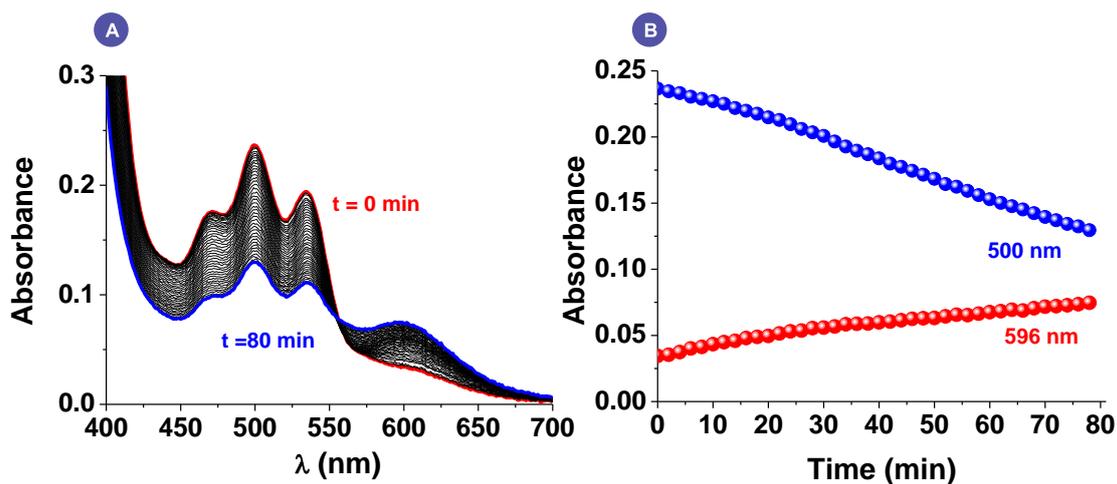
**Figure 12.** A) UV-vis. absorption spectra recorded for the anion derived from **carbazole** in DMSO solution over 80 min and B) absorbance data at 393 nm as a function of time showing about 6.5% of absorbance decrease after 60 minutes in solution. Solvent: DMSO;  $T = 25$  °C; argon atmosphere.



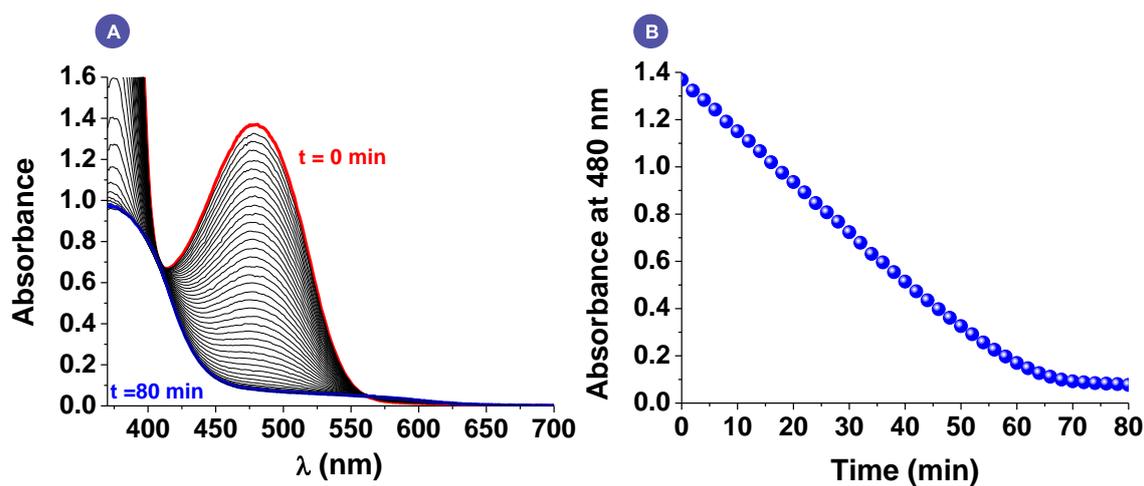
**Figure 13.** A) UV-vis. absorption spectra recorded for the anion derived from **9-methylfluorene** in DMSO solution over 60 min and B) absorbance data at 516 nm as a function of time showing about 7.5% of absorbance decrease after 60 minutes in solution. Solvent: DMSO;  $T = 25$  °C; argon atmosphere.



**Figure 14.** A) UV-vis. absorption spectra recorded for the anion derived from **4-nitro-aniline** in DMSO solution over 60 min and B) absorbance data at 467 and 375 nm as a function of time showing about 35% of absorbance loss after 60 minutes in solution. The coloured deprotonated species of **4-nitro-aniline** was found to be stable over 20 minutes that was used as the maximum time to perform the experiments. Solvent: DMSO;  $T = 25$  °C; argon atmosphere.



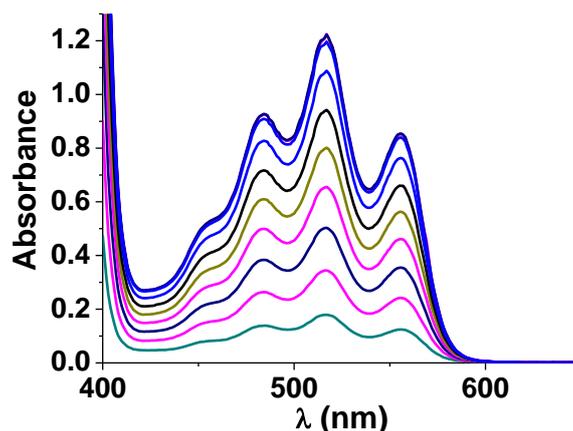
**Figure 15.** A) UV-vis. absorption spectra recorded for the anion derived from 9-benzylfluorene in DMSO solution over 80 min and B) absorbance data at 500 and 596 nm as a function of time showing about 35% of absorbance decrease after 60 minutes in solution. Solvent: DMSO;  $T = 25$  °C; argon atmosphere.



**Figure 16.** A) UV-vis. absorption spectra recorded for the anion derived from 2-naphthyl-acetonitrile in DMSO solution over 80 min and B) absorbance data at 480 nm as a function of time showing about 90% of absorbance decrease after 80 minutes in solution. Solvent: DMSO;  $T = 25$  °C; argon atmosphere.

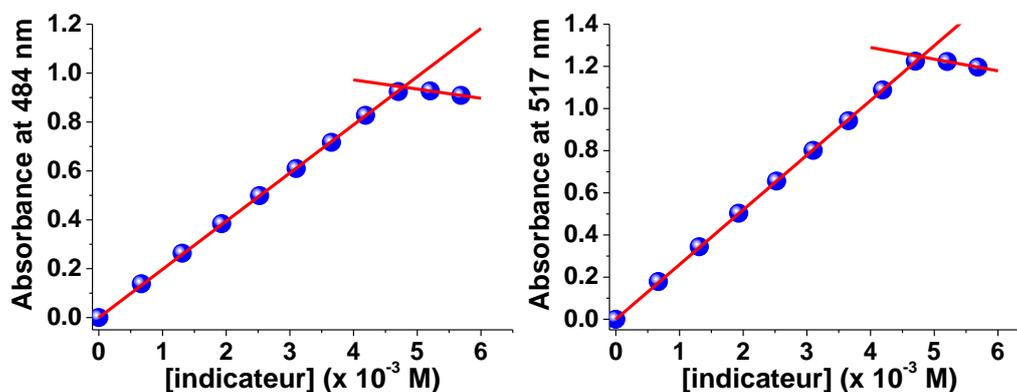
- Determination of molar extinction coefficient of the protonated and deprotonated indicators

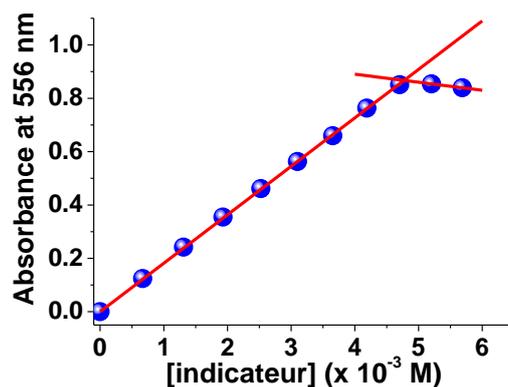
Under argon, a known volume of the K-dimsyl base solution (0.1-0.2 mL) was added to 10 mL of anhydrous DMSO contained in a two-necks round-bottom tube. A UV-visible absorption spectrum was then recorded. Several aliquots of the indicator (noted InH) solution (0.1-0.2 mL) were successively added under continuous stirring at room temperature. After each addition of the indicator, a UV-visible absorption spectrum was recorded until all the K-dimsyl base was entirely consumed and the absorbance of the colored anion (noted In<sup>-</sup>) formed did not vary anymore as shown in Figure 17 for 9-methylfluorene. The absorbance data were corrected in our calculations from the dilution effects.



**Figure 17.** UV-visible absorption spectra of the anion derived from **9-methylfluorene** in DMSO recorded after each addition of the indicator in the K-dimsyl solution ( $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; argon atmosphere). The absorption spectra presented are not corrected from dilution effects.

With the absorbance values of the anion (In<sup>-</sup>) (corrected from dilution effects) and the known concentration of indicator (InH) added, a Beer-Lambert plot can be plotted at the chosen wavelengths (maxima of absorbance) as depicted in Figure 18 for 9-methylfluorene. The plateau indicates that all the K-dimsyl base has been consumed and the solution only contains the anion (In<sup>-</sup>) and the neutral protonated form (InH) of the indicator (used in slight excess). The slope of the linear curve allowed the determination of the molar extinction coefficient ( $\epsilon$ ) of the colored deprotonated indicator (In<sup>-</sup>) at the given wavelength while the point of intersection between the two straight lines allowed the accurate calculation of the concentration of the K-dimsyl base. The absorption spectrophotometric titrations were reproduced several times always using freshly prepared solutions of indicator and K-dimsyl. The average molar extinction coefficients at the selected wavelengths for each of the indicators considered in this work are given in Table 1.





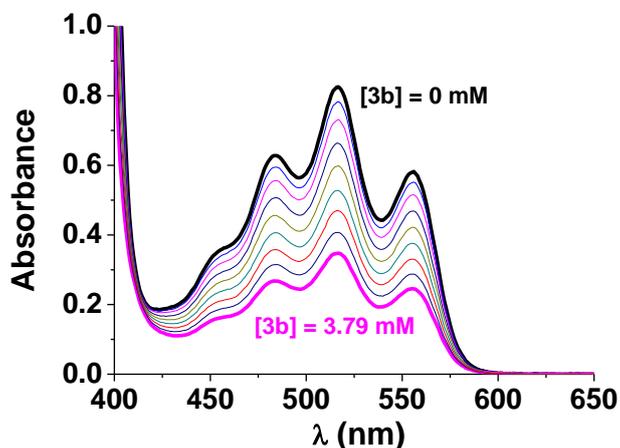
**Figure 18.** Example of a Beer-Lambert plots for 9-methylfluorene measured at 484, 517 and 586 nm in DMSO at 25 °C.

**Table 1.** Molar extinction coefficients of the indicators at the selected wavelengths.

Indicator (number of replicates)	$\lambda$ (nm)	$\epsilon$ ( $M^{-1}.cm^{-1}$ )
9-methylfluorene (8)	556	$905 \pm 60$
9-methylfluorene (8)	517	$1285 \pm 85$
9-methylfluorene (8)	484	$980 \pm 65$
4-nitroaniline (6)	496	$32335 \pm 2280$
4-nitroaniline (6)	467	$45640 \pm 3620$
Carbazole (3)	414	$2475 \pm 265$
Carbazole (3)	393	$2930 \pm 305$

- Determination of  $pK_a$  values

Once the entire K-dimsyl base in the medium was consumed, several aliquots of the sulfoxide solution were then added and a UV-visible absorption spectrum was recorded after each addition. A decrease in absorbance could be clearly observed as the result of the proton exchange between the deprotonated indicator anion and the acid (Figure 19).



**Figure 19.** UV-visible absorption spectra of the anion derived from **9-methylfluorene** in DMSO after each addition of the sulfoxide **II-2b** in the solution.  $[In^-] = 4.70$  mM;  $T = 25$  °C; argon atmosphere. The absorption spectra presented herein are not corrected from dilution effects.

The concentration of the anion can be calculated with the absorbance value using the Beer-Lambert law as shown hereafter:

$$A = \epsilon \cdot l \cdot C$$

$$[In^-] = \frac{A}{\epsilon \cdot l}$$

Where:

- $A$  is the absorbance of the indicator anion  $In^-$
- $[In^-]$  is the concentration of the conjugate base  $In^-$  of the indicator
- $\epsilon$  is the molar extinction coefficient
- $l$  is the optical pathlength

Then, since the analytical concentration  $[InH]_0$  of the species is known, the concentration of the protonated form  $[InH]$  at equilibrium can be deduced using the following expression:

$$[InH] = [InH]_0 - [In^-]$$

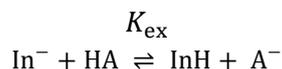
With the change of absorbance, the concentration of the remaining  $In^-$  anion can be determined. Since the initial concentration of  $In^-$  before the addition of the sulfoxide is known, the concentration of the deprotonated form  $A^-$  can be accordingly calculated by:

$$[A^-] = [In^-]_0 - [In^-]$$

Then, the knowledge of the analytical concentration of sulfoxide  $[HA]_0$  added allowed determining the concentration of the protonated sulfoxide  $[HA]$ :

$$[HA] = [HA]_0 - [A^-]$$

With all concentrations well defined, the exchange constant of the equilibrium below can be calculated:



$$K_{ex} = \frac{[\text{InH}] \cdot [\text{A}^-]}{[\text{In}^-] \cdot [\text{HA}]}$$

Finally, thanks to the equilibrium constant  $K_{ex}$  and the  $pK_a$  value of the indicator, the  $pK_a$  of the sulfoxide can be expressed as follows:

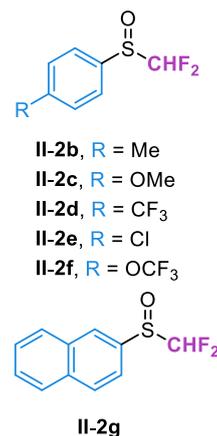
$$pK_{HA} = pK_{\text{InH}} - \log K_{ex}$$

In order to determine the  $pK_a$  values with the highest accuracy, the absorbance measurements were repeated several times for each of the sulfoxides (duplicate or triplicate). The  $pK_a$  values as well as the indicator used are summarized in Table 2.

**Table 2.**  $pK_a$  values determined for sulfoxides **II-2b-g**

Sulfoxide	$pK_a$	Indicator used (number of replicates)
<b>II-2b</b>	$22.3 \pm 0.2$	9-Methyl-fluorene (3)
<b>II-2c</b>	$22.5 \pm 0.4$	9-Methylfluorene (2)
<b>II-2d</b>	$20.3 \pm 0.6$	9-Methyl-fluorene (2) (na)
		4-Nitroaniline (3) Carbazole (2)
<b>II-2e</b>	$21.7 \pm 0.6$	9-Methylfluorene (4)
		4-Nitroaniline (2) Carbazole (1)
<b>II-2f</b>	$21.8 \pm 0.2$	9-Methylfluorene (2)
<b>II-2g</b>	21.7(1)	9-Methylfluorene (3)

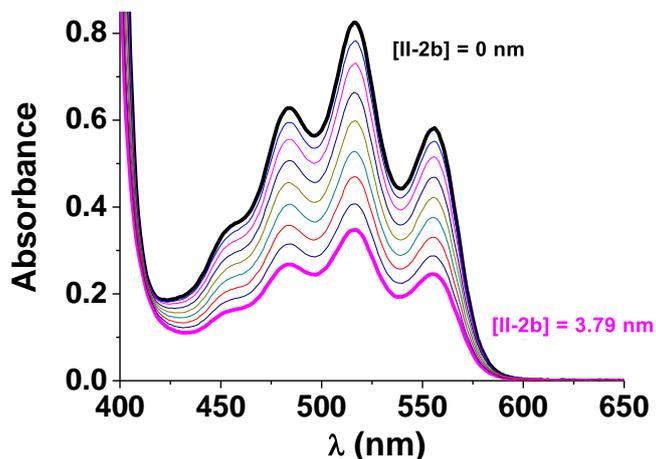
(na) = not applicable. Solvent: DMSO;  $T = 25^\circ\text{C}$ .



c. Selected titration UV/visible spectra for aryl  $\alpha,\alpha$ -difluoromethyl sulfoxides **II-2b-g**

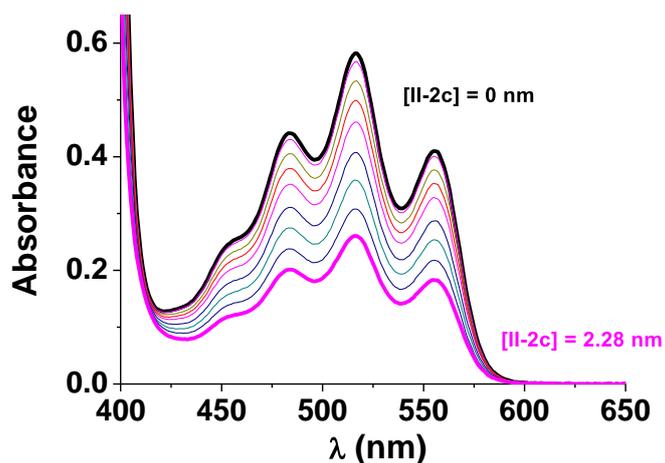
The following section describes some examples of UV-visible absorption spectrophotometric titrations carried out on the selected indicators (9-methylfluorene, carbazole and 4-nitroaniline in their deprotonated form) in the presence of the aryl  $\alpha,\alpha$ -difluoromethyl sulfoxides **II-2b-g**.

- 1-((Difluoromethyl)sulfinyl)-4-methylbenzene **II-2b**



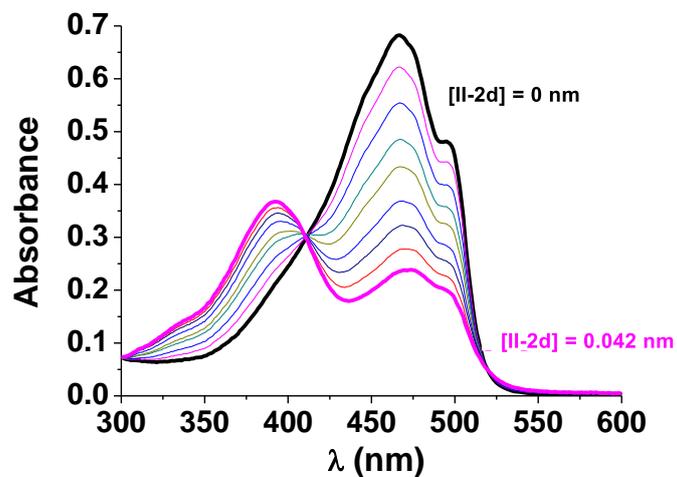
**Figure 20.** UV-visible absorption spectra of the anion derived from **9-methylfluorene** in DMSO after each addition of the sulfoxide **II-2b** in the solution.  $[In^-] = 3.22$  mM;  $T = 25$  °C; argon atmosphere. The absorption spectra presented herein are not corrected from dilution effects.

- 1-((Difluoromethyl)sulfinyl)-4-methoxybenzene **II-2c**

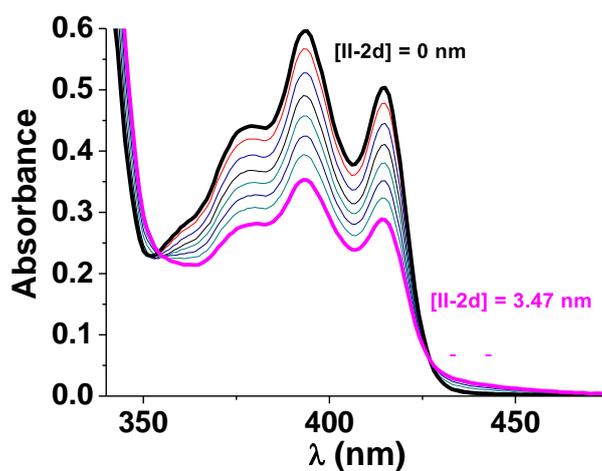


**Figure 21.** UV-visible absorption spectra of the anion derived from **9-methylfluorene** in DMSO after each addition of the sulfoxide **II-2c** in the solution.  $[In^-] = 2.27$  mM;  $T = 25$  °C; argon atmosphere. The absorption spectra presented herein are not corrected from dilution effects.

- 1-((Difluoromethyl)sulfinyl)-4-trifluoromethylbenzene **II-2d**

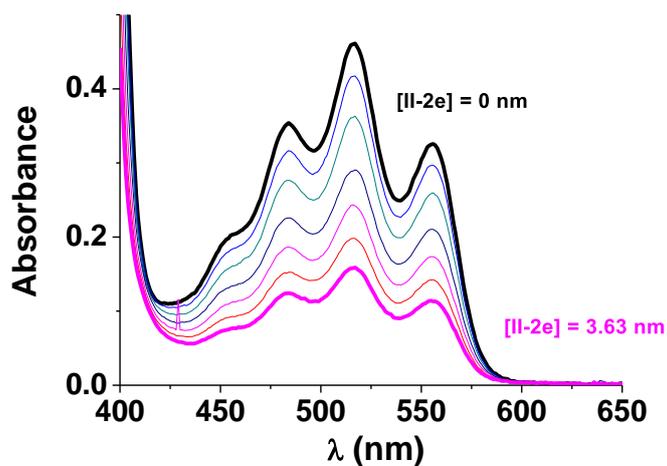


**Figure 22.** UV-visible absorption spectra of the anion derived from **4-nitroaniline** in DMSO after each addition of the sulfoxide **II-2d** in the solution.  $[In^-] = 0.075 \text{ mM}$ ;  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ ; argon atmosphere. The absorption spectra presented herein are not corrected from dilution effects.

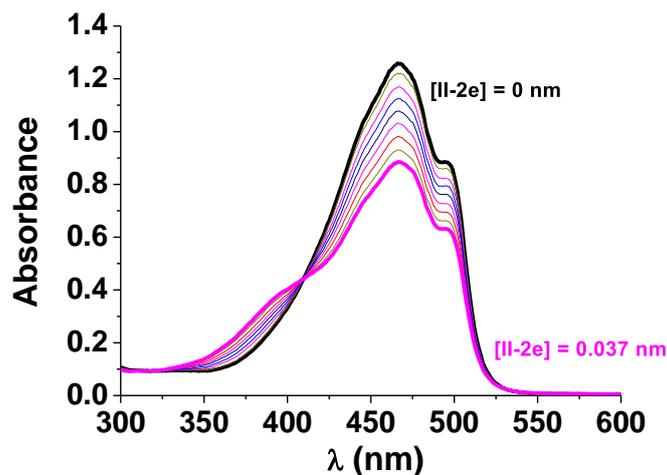


**Figure 23.** UV-visible absorption spectra of the anion derived from **carbazole** in DMSO after each addition of the sulfoxide **II-2d** in the solution.  $[In^-] = 1.01 \text{ mM}$ ;  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ ; argon atmosphere. The absorption spectra presented herein are not corrected from dilution effects.

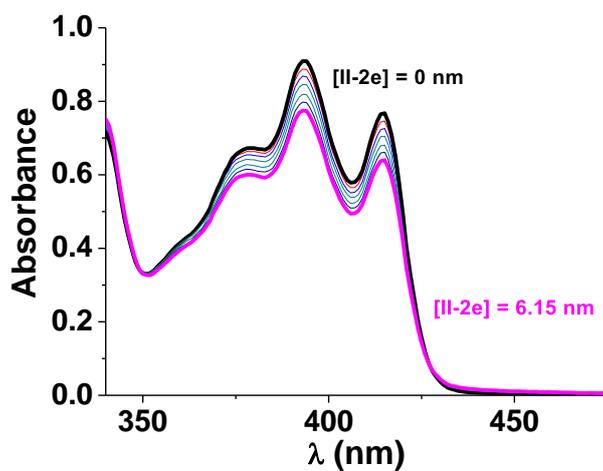
- 1-Chloro-4-((difluoromethyl)sulfinyl)benzene **II-2e**



**Figure 24.** UV-visible absorption spectra of the anion derived from **9-methylfluorene** in DMSO after each addition of the sulfoxide **II-2e** in the solution.  $[\text{In}^-] = 2.11 \text{ mM}$ ;  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ ; argon atmosphere. The absorption spectra presented herein are not corrected from dilution effects.

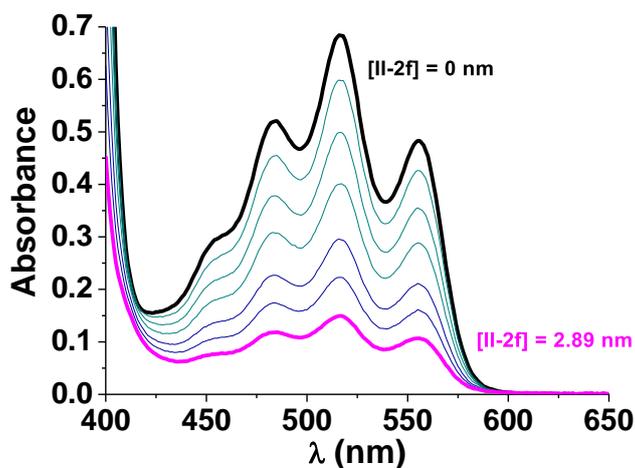


**Figure 25.** UV-visible absorption spectra of the anion derived from **4-nitroaniline** in DMSO after each addition of the sulfoxide **II-2e** in the solution.  $[\text{In}^-] = 0.14 \text{ mM}$ ;  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ ; argon atmosphere. The absorption spectra presented herein are not corrected from dilution effects.



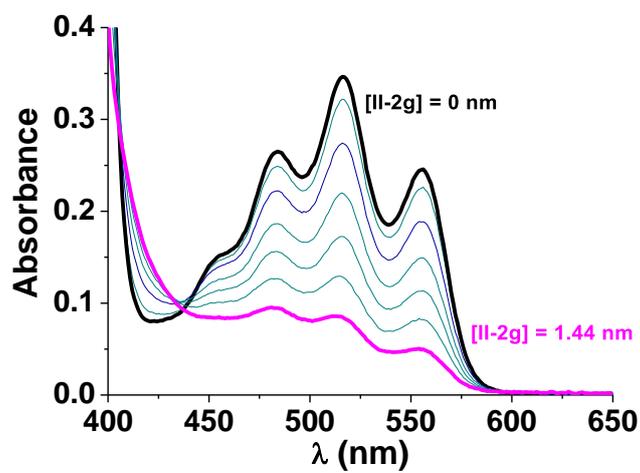
**Figure 26.** UV-visible absorption spectra of the anion derived from **carbazole** in DMSO after each addition of the sulfoxide **II-2e** in the solution.  $[In^-] = 1.54$  mM;  $T = 25$  °C; argon atmosphere. The absorption spectra presented herein are not corrected from dilution effects.

- 1-((Difluoromethyl)sulfinyl)-4-(trifluoromethoxy)benzene **II-2f**



**Figure 27.** UV-visible absorption spectra of the anion derived from **9-methylfluorene** in DMSO after each addition of the sulfoxide **II-2f** in the solution.  $[In^-] = 2.66$  mM;  $T = 25$  °C; argon atmosphere. The absorption spectra presented herein are not corrected from dilution effects.

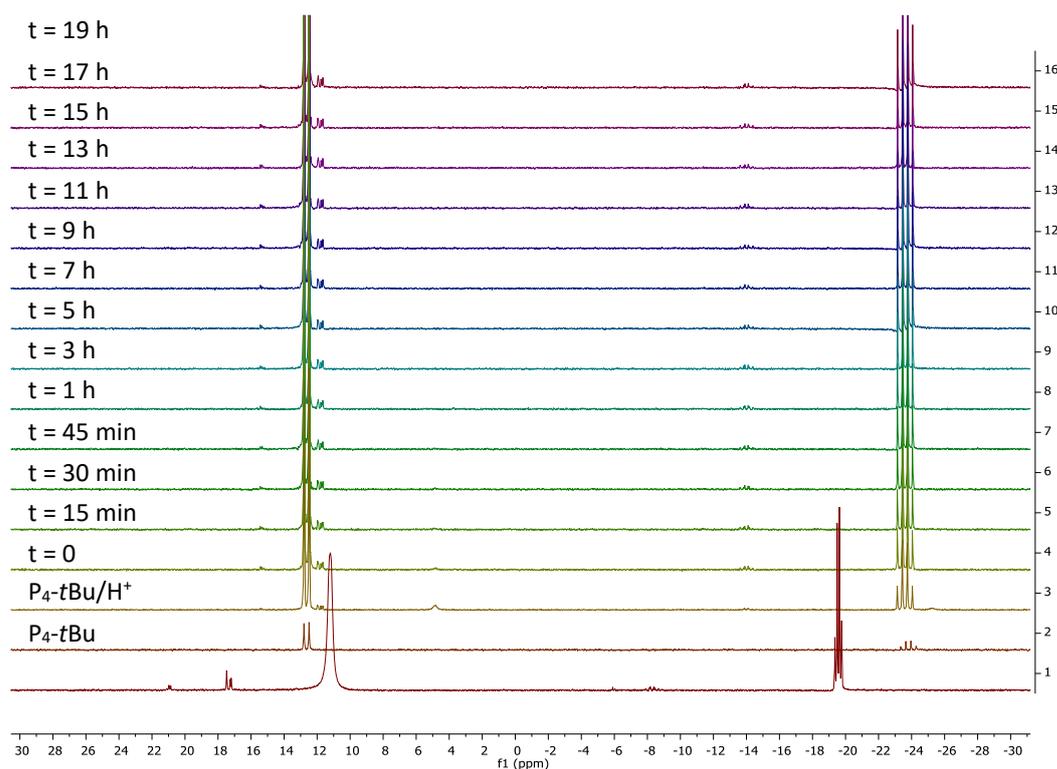
- 2-((Difluoromethyl)sulfinyl)naphthalene **II-2g**



**Figure 28.** UV-visible absorption spectra of the anion derived from **9-methylfluorene** in DMSO after each addition of the sulfoxide **II-2g** in the solution.  $[In^-] = 1.35 \text{ mM}$ ;  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ ; argon atmosphere. The absorption spectra presented herein are not corrected from dilution effects.

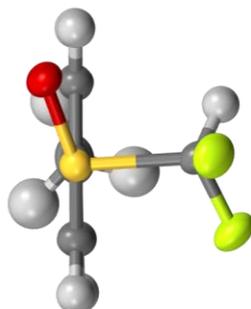
### 3. $^{31}\text{P}$ NMR studies of the aldol reaction

This procedure was carried out under exclusion of air at all times. Under argon, in a Young NMR tube (Wilmad<sup>®</sup> low pressure/vacuum NMR tube (LPV)), was added a solution of 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **IV-1I** (60 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) in 0.45 mL of anhydrous  $d_8$ -THF followed by freshly distilled 4-methoxybenzaldehyde (44  $\mu\text{L}$ , 0.36 mmol, 1.2 equiv.) and 1-(trimethylsilyl)propyne (68  $\mu\text{L}$ , 0.45 mmol, 1.5 equiv). To the mixture was added  $\text{P}_4$ -*t*Bu (38  $\mu\text{L}$ , 0.03 mmol, 10 mol%, 0.8 M solution in hexane) dropwise at 25  $^\circ\text{C}$ .  $^{31}\text{P}$  NMR spectra were recorded on a Bruker Ascend 400 at different reaction times as depicted below.  $^{31}\text{P}$  NMR spectra of the  $\text{P}_4$ -*t*Bu base and its protonated form were also recorded (under argon in anhydrous  $d_8$ -THF for  $\text{P}_4$ -*t*Bu and in  $d_8$ -THF for  $\text{P}_4$ -*t*Bu/ $\text{H}^+$ ). After 19 h of reaction time, only the protonated base was detected.



#### 4. X-ray analysis

##### (S)-1-((Difluoromethyl)sulfinyl)-4-methylbenzene ((S<sub>s</sub>)-II-2b or (S<sub>s</sub>)-III-1)

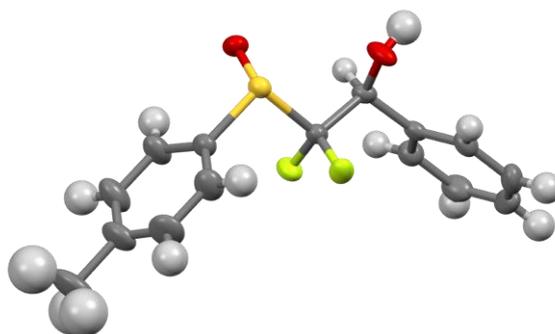


The crystals were placed in oil, and a single crystal was selected, mounted on a glass fibre and placed in a low-temperature N<sub>2</sub> stream. X-ray diffraction data collection was carried out on a Nonius Kappa-CCD diffractometer equipped with an Oxford Cryosystem liquid N<sub>2</sub> device, using Mo-K $\alpha$  radiation ( $\lambda$  = 0.71073 Å). The crystal-detector distance was 36 mm. The cell parameters were determined (Denzo software)[376] from reflections taken from one set of 10 frames (1.0 ° steps in  $\pi$  angle), each at 20 s exposure. The structure was solved by Direct methods using the program SHELXS-2014. The refinement and all further calculations were carried out using SHELXL-2014. The H-atoms were included in calculated positions and treated as riding atoms using SHELXL default parameters. The non-H-atoms were refined anisotropically, using weighted full-matrix least-squares on F<sup>2</sup>.

##### Sample and crystal data for CCDC 1855018

Identification code	CCDC 1855018	
Chemical formula	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> F <sub>2</sub> OS	
Formula weight	190.20 g/mol	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal size	0.340 x 0.180 x 0.120 mm	
Crystal system	orthorhombic	
Space group	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	
Unit cell dimensions	a = 4.91110(10) Å	$\alpha$ = 90°
	b = 8.9793(2) Å	$\beta$ = 90°
	c = 18.9180(4) Å	$\gamma$ = 90°
Volume	834.253 Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Density (calculated)	1.514 g/cm <sup>3</sup>	
Configuration	S	
F(000)	392	

**(S)-2,2-Difluoro-1-phenyl-2-((S)-*p*-tolylsulfinyl)ethan-1-ol ((S<sub>s</sub>,S<sub>c</sub>)-III-2a)**

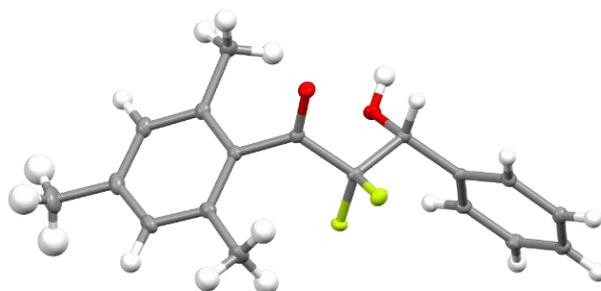


The crystals were placed in oil, and a single crystal was selected, mounted on a glass fibre and placed in a low-temperature N<sub>2</sub> stream. X-ray diffraction data collection was carried out on a Bruker APEX II DUO Kappa-CCD diffractometer equipped with an Oxford Cryosystem liquid N<sub>2</sub> device, using Mo-K $\alpha$  radiation ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). The crystal-detector distance was 38 mm. The cell parameters were determined (APEX3 software) from reflections taken from three sets of 6 frames, each at 10s exposure. The structure was solved using the program SHELXT-2014. The refinement and all further calculations were carried out using SHELXL-2014. The hydrogen atom of the OH group was located from Fourier difference. The other H-atoms were included in calculated positions and treated as riding atoms using SHELXL default parameters. The non-H atoms were refined anisotropically, using weighted full-matrix least-squares on F<sup>2</sup>. A semi-empirical absorption correction was applied using SADABS in APEX3; transmission factors:  $T_{\min}/T_{\max} = 0.6765/0.7456$ .

**Sample and crystal data for CCDC 1871933**

Identification code	CCDC 1871933	
Chemical formula	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> F <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	
Formula weight	296.32 g/mol	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal size	0.240 x 0.180 x 0.120 mm	
Crystal system	orthorhombic	
Space group	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	
Unit cell dimensions	a = 7.2232(4) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 7.7962(4) Å	$\beta = 90^\circ$
	c = 26.8653(15) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	834.251 Å <sup>3</sup>	
Z	0	
Density (calculated)	1.301 g/cm <sup>3</sup>	
Configuration	S <sub>s</sub> ,S	
F(000)	616	

## 2,2-Difluoro-3-hydroxy-1-mesityl-3-phenylpropan-1-one (III-12a or IV-4I)



A specimen of  $C_{18}H_{18}F_2O_2$ , approximate dimensions 0.180 mm x 0.180 mm x 0.200 mm, was used for the X-ray crystallographic analysis. The X-ray intensity data were measured ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). The integration of the data using an orthorhombic unit cell yielded a total of 36625 reflections to a maximum  $\theta$  angle of  $27.90^\circ$  ( $0.76 \text{ \AA}$  resolution), of which 3698 were independent (average redundancy 9.904, completeness = 99.8%,  $R_{\text{int}} = 3.50\%$ ,  $R_{\text{sig}} = 1.60\%$ ) and 3206 (86.70%) were greater than  $2\sigma(F^2)$ . The final cell constants of  $a = 11.5084(2) \text{ \AA}$ ,  $b = 8.7352(2) \text{ \AA}$ ,  $c = 30.8383(5) \text{ \AA}$ , volume =  $3100.12(10) \text{ \AA}^3$ , are based upon the refinement of the XYZ-centroids of reflections above  $20 \sigma(I)$ . The calculated minimum and maximum transmission coefficients (based on crystal size) are 0.7075 and 0.7456. The structure was solved and refined using the Bruker SHELXTL Software Package, using the space group  $P b c a$ , with  $Z = 8$  for the formula unit,  $C_{18}H_{18}F_2O_2$ . The final anisotropic full-matrix least-squares refinement on  $F^2$  with 203 variables converged at  $R1 = 3.59\%$ , for the observed data and  $wR2 = 11.01\%$  for all data. The goodness-of-fit was 1.025. The largest peak in the final difference electron density synthesis was  $0.338 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$  and the largest hole was  $-0.275 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$  with an RMS deviation of  $0.041 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$ . On the basis of the final model, the calculated density was  $1.304 \text{ g/cm}^3$  and  $F(000)$ , 1280  $e^-$ .

### Sample and crystal data for CCDC 2192082

Identification code	CCDC 2192082	
Chemical formula	$C_{18}H_{18}F_2O_2$	
Formula weight	304.32 g/mol	
Temperature	120(2) K	
Wavelength	0.71073 $\text{\AA}$	
Crystal size	0.180 x 0.180 x 0.200 mm	
Crystal system	orthorhombic	
Space group	$P b c a$	
Unit cell dimensions	$a = 11.5084(2) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 8.7352(2) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 30.8383(5) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volume	$3100.12(10) \text{ \AA}^3$	
$Z$	8	
Density (calculated)	$1.304 \text{ g/cm}^3$	
Absorption coefficient	$0.100 \text{ mm}^{-1}$	
$F(000)$	1280	



## Références bibliographiques



- [1] A. Tressaud, in *Fluorine, A Paradoxical Element* (Ed.: A. Tressaud), Elsevier, **2019**, pp. 1–75.
- [2] G. Agricola, in *Sive De Re Metallica*, Froben, Basel, **1530**, pp. 121–126.
- [3] H. Moissan, *Le fluor et ses composés*, G. Steinheil, **1900**.
- [4] R. E. Banks, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *33*, 3–26.
- [5] D. B. Harper, D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123–133.
- [6] D. O'Hagan, D. B. Harper, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127–133.
- [7] H. Deng, D. O'Hagan, C. Schaffrath, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 773–784.
- [8] G. W. Gribble, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 141–152.
- [9] G. W. Gribble, *J. Chem. Educ.* **2004**, *81*, 1441.
- [10] C.-G. Zhan, D. A. Dixon, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 2020–2029.
- [11] C. D. Murphy, C. Schaffrath, D. O'Hagan, *Chemosphere* **2003**, *52*, 455–461.
- [12] D. O'Hagan, H. Deng, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 634–649.
- [13] S. W. Benson, *J. Chem. Educ.* **1965**, *42*, 502–518.
- [14] J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, in *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, John Wiley & Sons, Ltd, **2008**, pp. 1–22.
- [15] O. Jacobson, D. O. Kiesewetter, X. Chen, *Bioconjugate Chem.* **2015**, *26*, 1–18.
- [16] D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308–319.
- [17] L. Hunter, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 38.
- [18] R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow, *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, Plenum Press, New York, **1994**.
- [19] B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3–11.
- [20] C. Ni, J. Hu, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5441–5454.
- [21] L. Hunter, A. M. Z. Slawin, P. Kirsch, D. O'Hagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7887–7890.
- [22] C. R. S. Briggs, M. J. Allen, D. O'Hagan, D. J. Tozer, A. M. Z. Slawin, A. E. Goeta, J. A. K. Howard, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 732–740.
- [23] N. E. J. Gooseman, D. O'Hagan, M. J. G. Peach, A. M. Z. Slawin, D. J. Tozer, R. J. Young, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5904–5908.
- [24] C. Thiehoff, Y. P. Rey, R. Gilmour, *Isr. J. Chem.* **2017**, *57*, 92–100.
- [25] T. Okazoe, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **2009**, *85*, 276–289.
- [26] A. Harsanyi, G. Sandford, *Green Chem.* **2015**, *17*, 2081–2086.
- [27] S. Dehnen, L. L. Schafer, T. Lectka, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 16213–16219.
- [28] G. A. C. M. Spierings, *J. Mater. Sci.* **1993**, *28*, 6261–6273.
- [29] C. Wakselman, C. Kaziz, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *33*, 347–359.
- [30] K.-H. Kim, Z.-H. Shon, H. T. Nguyen, E.-C. Jeon, *Atmos. Environ.* **2011**, *45*, 1369–1382.
- [31] F. S. Rowland, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1786–1798.
- [32] H. Goldwhite, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *33*, 109–132.
- [33] J. F. Ellis, G. F. May, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *33*, 133–147.
- [34] B. Ameduri, S. Fomin, *Fascinating Fluoropolymers and Their Applications*, Elsevier, Amsterdam, **2020**.
- [35] Z. Chen, Z. Zhang, K. Amine, in *Advanced Fluoride-Based Materials for Energy Conversion* (Eds.: T. Nakajima, H. Groult), Elsevier, **2015**, pp. 1–31.
- [36] G. Pizzo, M. R. Piscopo, I. Pizzo, G. Giuliana, *Clin. Oral. Invest.* **2007**, *11*, 189–193.
- [37] R. M. Davies, R. P. Ellwood, G. M. Davies, *Int. J. Dent. Hyg.* **2003**, *1*, 3–8.
- [38] J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1455–1456.
- [39] C. Heidelberger, N. K. Chaudhuri, P. Danneberg, D. Mooren, L. Griesbach, R. Duschinsky, R. J. Schnitzer, E. Plevin, J. Scheiner, *Nature* **1957**, *179*, 663–666.
- [40] M. Inoue, Y. Sumii, N. Shibata, *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633–10640.
- [41] Y. Ogawa, E. Tokunaga, O. Kobayashi, K. Hirai, N. Shibata, *iScience* **2020**, *23*, 101467.
- [42] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330.
- [43] S. Pazenok, D. Bernier, M. Donnard, G. Hanquet, A. Panossian, F. R. Leroux, in *PATAI'S Chemistry of Functional Groups*, John Wiley & Sons, Ltd, **2022**, pp. 1–77.

- [44] D. Cahard, J.-A. Ma, Eds. , *Emerging Fluorinated Motifs: Synthesis, Properties and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2020**.
- [45] N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822–5880.
- [46] P. Jeschke, *Pest Manag. Sci.* **2018**, *74*, 2389–2404.
- [47] G. Haufe, F. R. Leroux, *Fluorine in Life Science: Pharmaceuticals, Medicinal Diagnostics, and Agrochemicals*, Academic Press, London, **2018**.
- [48] H. Groult, F. Leroux, A. Tressaud, Eds. , *Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds*, Elsevier, Amsterdam ; Boston, **2017**.
- [49] Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, K. Izawa, H. Liu, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422–518.
- [50] E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *58*, 8315–8359.
- [51] C. D. Murphy, G. Standford, *Expert Opin. Drug Metabol. Toxicol.* **2015**, *11*, 589–599.
- [52] J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432–2506.
- [53] D. O’Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1071–1081.
- [54] J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2008**.
- [55] K. L. Kirk, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 305–321.
- [56] K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881–1886.
- [57] J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 992–1012.
- [58] P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570–589.
- [59] M. Rowley, D. J. Hallett, S. Goodacre, C. Moyes, J. Crawforth, T. J. Sparey, S. Patel, R. Marwood, S. Patel, S. Thomas, L. Hitzel, D. O’Connor, N. Szeto, J. L. Castro, P. H. Hutson, A. M. MacLeod, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1603–1614.
- [60] A. Leo, C. Hansch, D. Elkins, *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 525–616.
- [61] A. G. Myers, J. K. Barbay, B. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7207–7219.
- [62] D. Cantacuzene, K. L. Kirk, D. H. McCulloh, C. R. Creveling, *Science* **1979**, *204*, 1217–1219.
- [63] S. B. Rosenblum, T. Huynh, A. Afonso, H. R. Davis, N. Yumibe, J. W. Clader, D. A. Burnett, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 973–980.
- [64] M. Melchert, A. List, *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* **2007**, *39*, 1489–1499.
- [65] E. Tokunaga, T. Yamamoto, E. Ito, N. Shibata, *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 17131.
- [66] Y. Takeuchi, T. Shiragami, K. Kimura, E. Suzuki, N. Shibata, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1571–1573.
- [67] E. Tokunaga, H. Akiyama, V. A. Soloshonok, Y. Inoue, H. Hara, N. Shibata, *PLoS One* **2017**, *12*, e0182152.
- [68] Y. Ozoe, M. Asahi, F. Ozoe, K. Nakahira, T. Mita, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2010**, *391*, 744–749.
- [69] Q. A. Huchet, B. Kuhn, B. Wagner, H. Fischer, M. Kansy, D. Zimmerli, E. M. Carreira, K. Müller, *J. Fluorine Chem.* **2013**, *152*, 119–128.
- [70] Y. Carcenac, M. Tordeux, C. Wakselman, P. Diter, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 447–457.
- [71] Y. Zafrani, G. Sod-Moriah, D. Yeffet, A. Berliner, D. Amir, D. Marciano, S. Elias, S. Katalan, N. Ashkenazi, M. Madmon, E. Gershonov, S. Saphier, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 5628–5637.
- [72] J. A. Erickson, J. I. McLoughlin, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1626–1631.
- [73] W. Caminati, S. Melandri, P. Moreschini, P. G. Favero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2924–2925.
- [74] E. Camerino, D. M. Wong, F. Tong, F. Körber, A. D. Gross, R. Islam, E. Viayna, J. M. Mutunga, J. Li, M. M. Totrov, J. R. Bloomquist, P. R. Carlier, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 4405–4411.
- [75] S. Thompson, S. A. McMahan, J. H. Naismith, D. O’Hagan, *Bioorg. Chem.* **2016**, *64*, 37–41.
- [76] Y. Zafrani, D. Yeffet, G. Sod-Moriah, A. Berliner, D. Amir, D. Marciano, E. Gershonov, S. Saphier, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 797–804.
- [77] C. D. Sessler, M. Rahm, S. Becker, J. M. Goldberg, F. Wang, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9325–9332.

- [78] B. Zheng, S. V. D'Andrea, L.-Q. Sun, A. X. Wang, Y. Chen, P. Hrniciar, J. Friberg, P. Falk, D. Hernandez, F. Yu, A. K. Sheaffer, J. O. Knipe, K. Mosure, R. Rajamani, A. C. Good, K. Kish, J. Tredup, H. E. Klei, M. Paruchuri, A. Ng, Q. Gao, R. A. Rampulla, A. Mathur, N. A. Meanwell, F. McPhee, P. M. Scola, *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 143–148.
- [79] J. P. Shanahan, D. M. Mullis, M. Zeller, N. K. Szymczak, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 8809–8817.
- [80] N. Brown, in *Bioisosteres in Medicinal Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, **2012**, pp. 1–14.
- [81] N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529–2591.
- [82] S. Di Marco, M. Rizzi, C. Volpari, M. A. Walsh, F. Narjes, S. Colarusso, R. De Francesco, V. G. Matassa, M. Sollazzo, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 7152–7157.
- [83] F. Narjes, K. F. Koehler, U. Koch, B. Gerlach, S. Colarusso, C. Steinkühler, M. Brunetti, S. Altamura, R. De Francesco, V. G. Matassa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 701–704.
- [84] D. O'Hagan, Y. Wang, M. Skibinski, A. M. Z. Slawin, *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 1587–1595.
- [85] S. Saphier, S. Katalan, G. Yacov, A. Berliner, O. Redy-Keisar, G. Fridkin, L. Ghindes-Azaria, I. Columbus, A. Pevzner, E. Drug, H. Prihed, E. Gershonov, Y. Eichen, S. Elias, G. Parvari, Y. Zafrani, *Chem. Eur. J.* **2022**, e202202939.
- [86] T. Hakogi, T. Yamamoto, S. Fujii, K. Ikeda, S. Katsumura, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2627–2630.
- [87] J. B. I. Sap, C. F. Meyer, N. J. W. Straathof, N. Iwumene, C. W. am Ende, A. A. Trabanco, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 8214–8247.
- [88] N. Levi, D. Amir, E. Gershonov, Y. Zafrani, *Synthesis* **2019**, *51*, 4549–4567.
- [89] D. E. Yerien, S. Barata-Vallejo, A. Postigo, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 14676–14701.
- [90] F. Zhao, W. Zhou, Z. Zuo, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 234–267.
- [91] D. R. Carvalho, A. H. Christian, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 947–964.
- [92] D.-Q. Dong, H. Yang, J.-L. Shi, W.-J. Si, Z.-L. Wang, X.-M. Xu, *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 2538–2575.
- [93] F. Gao, B. Li, Y. Wang, Q. Chen, Y. Li, K. Wang, W. Yan, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 2799–2819.
- [94] X. Yang, T. Wu, R. J. Phipps, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 826–870.
- [95] N. Shibata, S. Mizuta, H. Kawai, *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 2633–2644.
- [96] E. Sanganyado, Z. Lu, Q. Fu, D. Schlenk, J. Gan, *Water Res.* **2017**, *124*, 527–542.
- [97] G. Solladié, *Synthesis* **1981**, 185–196.
- [98] M. Carmen Carreño, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717–1760.
- [99] G. Hanquet, F. Colobert, S. Lanners, G. Solladié, *Arkivoc* **2003**, 328–401.
- [100] H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5559–5601.
- [101] J. L. García Ruano, J. Alemán, M. B. Cid, M. Á. Fernández-Ibáñez, M. Carmen Maestro, M. R. Martín, A. M. Martín-Castro, in *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, **2008**, pp. 55–159.
- [102] M. Carmen Carreño, G. Hernández-Torres, M. Ribagorda, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2009**, 6129.
- [103] J. Han, V. A. Soloshonok, K. D. Klika, J. Drabowicz, A. Wzorek, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1307–1350.
- [104] P. Lindberg, A. Brändström, B. Wallmark, H. Mattsson, L. Rikner, K.-J. Hoffmann, *Med. Res. Rev.* **1990**, *10*, 1–54.
- [105] E. Murillo-Rodríguez, A. Barciela Veras, N. Barbosa Rocha, H. Budde, S. Machado, *ACS Chem. Neurosci.* **2018**, *9*, 151–158.
- [106] B. M. Trost, M. Rao, A. P. Dieskau, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18697–18704.
- [107] B. M. Trost, M. Rao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5026–5043.
- [108] J. V. Allen, J. F. Bower, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, *5*, 1895–1898.
- [109] K. Hiroi, I. Izawa, T. Takizawa, K. Kawai, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2155–2162.
- [110] D. B. Chesnut, L. D. Quin, *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 734–738.
- [111] V. M. Bzhezovsky, N. N. Ilchenko, E. G. Kapustin, M. B. Chura, L. M. Yagupolskii, L. Gorb, J. Leszczynski, *Struc. Chem.* **2004**, *15*, 527–538.
- [112] T. Clark, J. S. Murray, P. Lane, P. Politzer, *J. Mol. Model.* **2008**, *14*, 689–697.
- [113] D. R. Rayner, A. J. Gordon, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4854–4860.

- [114] H. Marom, P. U. Biedermann, I. Agranat, *Chirality* **2007**, *19*, 559–569.
- [115] H. Kosugi, H. Konta, H. Uda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 211–213.
- [116] M. Carmen Carreño, J. L. Garcia Ruano, A. M. Martin, C. Pedregal, J. H. Rodriguez, A. Rubio, J. Sanchez, G. Solladié, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2120–2128.
- [117] Heinrich. Hauptmann, W. Ferdinand. Walter, *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 347–404.
- [118] G. Solladié, C. Greck, G. Demailly, A. Solladié-Cavallo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5047–5050.
- [119] M. Node, K. Nishide, Y. Shigeta, K. Obata, H. Shiraki, H. Kunishige, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12883–12894.
- [120] H. B. Kagan, in *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, **2008**, pp. 1–29.
- [121] A. Volonterio, M. Zanda, in *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, **2008**, pp. 351–374.
- [122] E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4303–4356.
- [123] P. Pitchen, E. Dunach, M. N. Deshmukh, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188–8193.
- [124] F. D. Furia, G. Modena, R. Seraglia, *Synthesis* **1984**, *1984*, 325–326.
- [125] A. Massa, V. Mazza, A. Scettri, *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 2271–2275.
- [126] F. A. Davis, R. T. Reddy, W. Han, P. J. Carroll, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1428–1437.
- [127] F. A. Davis, M. C. Weismiller, C. K. Murphy, R. T. Reddy, B. C. Chen, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7274–7285.
- [128] K. K. Andersen, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 93–95.
- [129] K. K. Andersen, William. Gaffield, N. E. Papanikolaou, J. W. Foley, R. I. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5637–5646.
- [130] C. Mioskowski, G. Solladié, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 227–236.
- [131] D. A. Evans, M. M. Faul, L. Colombo, J. J. Bisaha, J. Clardy, D. Cherry, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5977–5985.
- [132] N. M. Kamerbeek, A. J. J. Olsthoorn, M. W. Fraaije, D. B. Janssen, *Appl. Environ. Microbiol.* **2003**, *69*, 419–426.
- [133] G. de Gonzalo, D. E. Torres Pazmiño, G. Ottolina, M. W. Fraaije, G. Carrea, *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 130–135.
- [134] A. Arnone, P. Bravo, M. Frigerio, G. Salani, F. Viani, M. Zanda, C. Zappalà, *J. Fluorine Chem.* **1997**, *84*, 79–82.
- [135] A. V. Matsnev, N. V. Kondratenko, Y. L. Yagupolskii, L. M. Yagupolskii, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2949–2952.
- [136] L. M. Yagupolskii, A. V. Matsnev, *Mendeleev Commun.* **2006**, *16*, 132–134.
- [137] C. Batisse, A. Panossian, G. Hanquet, F. R. Leroux, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10423–10426.
- [138] C. Batisse, M. F. Céspedes Dávila, M. Castello, A. Messara, B. Vivet, G. Marciniak, A. Panossian, G. Hanquet, F. R. Leroux, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 3063–3079.
- [139] M. Reist, B. Testa, P.-A. Carrupt, M. Jung, V. Schurig, *Chirality* **1995**, *7*, 396–400.
- [140] D. R. Rayner, E. G. Miller, P. Bickart, A. J. Gordon, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3138–3139.
- [141] Kurt. Mislow, Todd. Simmons, J. T. Melillo, A. L. Ternay, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1452–1453.
- [142] K. Mislow, M. Axelrod, D. R. Rayner, H. Gotthardt, L. M. Coyne, G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4958–4959.
- [143] E. G. Miller, D. R. Rayner, H. T. Thomas, Kurt. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4861–4868.
- [144] P. Bickart, F. W. Carson, J. Jacobus, E. G. Miller, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4869–4876.
- [145] L. Bailly, E. Petit, M. Maeno, N. Shibata, O. Trapp, P. Cardinael, I. Chataigner, D. Cahard, *Chirality* **2016**, *28*, 136–142.
- [146] L. Sokolenko, R. Orlova, A. Filatov, Y. Yagupolskii, E. Magnier, B. Pégot, P. Diter, *Molecules* **2019**, *24*, 1249–1260.
- [147] Y. Carcenac, P. Diter, C. Wakselman, M. Tordeux, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 442–446.
- [148] F. G. Bordwell, W. S. Matthews, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1214–1216.

- [149] W. S. Matthews, J. E. Bares, J. E. Bartmess, F. G. Bordwell, F. J. Cornforth, G. E. Drucker, Z. Margolin, R. J. McCallum, G. J. McCollum, N. R. Vanier, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7006–7014.
- [150] F. G. Bordwell, J. C. Branca, C. R. Johnson, N. R. Vanier, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3884–3889.
- [151] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456–463.
- [152] H. Zheng, Z. Li, J. Jing, X.-S. Xue, J.-P. Cheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 9401–9406.
- [153] L. Zhu, Y. Li, C. Ni, J. Hu, P. Beier, Y. Wang, G. K. Surya Prakash, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1241–1247.
- [154] D. H. B. Ripin, in *Practical Synthetic Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, **2011**, pp. 771–803.
- [155] R. Schwesinger, H. Schlemper, C. Hasenfratz, J. Willaredt, T. Dambacher, T. Breuer, C. Ottaway, M. Fletschinger, J. Boele, H. Fritz, D. Putzas, H. W. Rotter, F. G. Bordwell, A. V. Satish, G.-Z. Ji, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, L. Walz, *Liebigs Ann.* **1996**, 1055–1081.
- [156] S. Tshepelevitsh, A. Kütt, M. Lökov, I. Kaljurand, J. Saame, A. Heering, P. G. Plieger, R. Vianello, I. Leito, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6735–6748.
- [157] E. S. Petrov, M. I. Terekhova, S. P. Mesyats, A. I. Shatenshtein, *Zh. Obshch. Khim.* **1975**, *45*, 1529–1533.
- [158] F. G. Bordwell, D. Algrim, N. R. Vanier, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1817–1819.
- [159] F. G. Bordwell, J.-P. Cheng, M. J. Bausch, J. E. Bares, *J. Phys. Org. Chem.* **1988**, *1*, 209–223.
- [160] A. Messara, N. Vanthuyne, P. Diter, M. Elhabiri, A. Panossian, G. Hanquet, E. Magnier, F. R. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 5019–5026.
- [161] B. M. Johnson, Y.-Z. Shu, X. Zhuo, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 6315–6386.
- [162] Y. Zafrani, S. Saphier, E. Gershonov, *Future Med. Chem.* **2020**, *12*, 361–365.
- [163] J. B. I. Sap, C. F. Meyer, N. J. W. Straathof, N. Iwumene, C. W. am Ende, A. A. Trabanco, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 8214–8247.
- [164] T. Kitazume, M. Asai, T. Tsukamoto, T. Yamazaki, *J. Fluorine Chem.* **1992**, *56*, 271–284.
- [165] K. Nakamura, R. Yamanaka, *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 2529–2533.
- [166] W. Borzęcka, I. Lavandera, V. Gotor, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7312–7317.
- [167] K. Kato, H. Nakamura, K. Nakanishi, *Appl. Surf. Sci.* **2014**, *293*, 312–317.
- [168] P. V. Ramachandran, V. Teodorovic', H. C. Brown, *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, *5*, 1075–1086.
- [169] S. Goushi, K. Funabiki, M. Ohta, K. Hatano, M. Matsui, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4061–4066.
- [170] S. V. Slungård, T.-A. Krakeli, T. H. K. Thvedt, E. Fuglseth, E. Sundby, B. H. Hoff, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5642–5650.
- [171] T.-Z. Zhu, P.-L. Shao, X. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 3705–3711.
- [172] J. Nie, G.-W. Zhang, L. Wang, A. Fu, Y. Zheng, J.-A. Ma, *Chem. Commun.* **2009**, 2356–2358.
- [173] K. Aikawa, S. Yoshida, D. Kondo, Y. Asai, K. Mikami, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5108–5111.
- [174] F. W. van der Mei, C. Qin, R. J. Morrison, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9053–9065.
- [175] J. M. Cabrera, J. Tauber, W. Zhang, M. Xiang, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9392–9395.
- [176] T. Neves-Garcia, A. Vélez, J. M. Martínez-Illarduya, P. Espinet, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11809–11812.
- [177] E. Matador, M. de Gracia Retamosa, A. Jiménez-Sánchez, D. Monge, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 130–138.
- [178] K. Mikami, T. Takasaki, S. Matsukawa, M. Maruta, *Synlett* **1995**, *1995*, 1057–1058.
- [179] K. Funabiki, Y. Itoh, Y. Kubota, M. Matsui, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3545–3550.
- [180] R. Pluta, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2459–2463.
- [181] W.-S. Huang, M.-L. Delcourt, X. Pannecoucke, A. B. Charette, T. Poisson, P. Jubault, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7509–7513.
- [182] C. Ni, F. Wang, J. Hu, *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 1–8.
- [183] X. Shen, W. Zhang, C. Ni, Y. Gu, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16999–17002.
- [184] I. T. Horváth, Ed., *Fluorous Chemistry*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2012**.

- [185] C. Ni, J. Liu, L. Zhang, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 786–789.
- [186] C. Ni, Y. Li, J. Hu, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6829–6833.
- [187] F. Bernardi, I. G. Csizmadia, A. Mangini, H. B. Schlegel, M.-H. Whangbo, S. Wolfe, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2209–2218.
- [188] B. R. Langlois, T. Billard, *Synthesis* **2003**, *2003*, 185–194.
- [189] G. K. S. Prakash, P. V. Jog, P. T. D. Batamack, G. A. Olah, *Science* **2012**, *338*, 1324–1327.
- [190] H. Kawai, Z. Yuan, E. Tokunaga, N. Shibata, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1446–1450.
- [191] Y. Zhang, M. Fujii, H. Serizawa, K. Mikami, *J. Fluorine Chem.* **2013**, *156*, 367–371.
- [192] S. Okusu, K. Hirano, E. Tokunaga, N. Shibata, *ChemistryOpen* **2015**, *4*, 581–585.
- [193] T. Punirun, D. Soorukram, C. Kuhakarn, V. Reutrakul, M. Pohmakotr, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4162–4169.
- [194] A. Solladié-Cavallo, D. Roche, J. Fischer, A. De Cian, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2690–2694.
- [195] R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1687–1690.
- [196] G. Solladié, G. Demailly, C. Greck, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 435–438.
- [197] G. Solladié, G. Demailly, C. Greck, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1552–1554.
- [198] G. Solladié, C. Frechou, G. Demailly, C. Greck, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1912–1914.
- [199] A. Solladié-Cavallo, J. Suffert, A. Adib, G. Solladié, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6649–6652.
- [200] M. Oikawa, T. Ueno, H. Oikawa, A. Ichihara, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5048–5068.
- [201] C. Nájera, M. Yus, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10547–10658.
- [202] B. M. Trost, H. C. Arndt, P. E. Strege, T. R. Verhoeven, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3477–3478.
- [203] T. Satoh, T. Oohara, K. Yamakawa, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2851–2854.
- [204] Y. Arroyo, Á. Meana, M. A. Sanz-Tejedor, J. L. G. Ruano, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2151–2154.
- [205] W. H. Midura, *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 3907–3910.
- [206] G. P. Stahly, *J. Fluorine Chem.* **1989**, *43*, 53–66.
- [207] G. K. Surya Prakash, J. Hu, Y. Wang, G. A. Olah, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2218–2223.
- [208] W. H. Midura, A. Rzewnicka, J. A. Krysiak, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1513–1517.
- [209] R. Schwesinger, C. Hasenfratz, H. Schlemper, L. Walz, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1361–1363.
- [210] K. Revunova, G. I. Nikonov, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 839–845.
- [211] S. D. Rychnovsky, B. Rogers, G. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511–3515.
- [212] A. K. Saksena, P. Mangiaracina, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 273–276.
- [213] D. A. Evans, K. T. Chapman, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5939–5942.
- [214] M. Ueno, C. Hori, K. Suzawa, M. Ebisawa, Y. Kondo, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1965–1968.
- [215] G.-F. Du, Y. Wang, C.-Z. Gu, B. Dai, L. He, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 35421–35424.
- [216] O. O. Grygorenko, K. P. Melnykov, S. Holovach, O. Demchuk, *ChemMedChem* **2022**, *17*, e202200365.
- [217] O. O. Grygorenko, D. M. Volochnyuk, B. V. Vashchenko, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 6478–6510.
- [218] Q. Xie, J. Hu, in *Emerging Fluorinated Motifs*, John Wiley & Sons, Ltd, **2020**, pp. 89–117.
- [219] Y.-L. Xiao, X. Zhang, in *Emerging Fluorinated Motifs*, John Wiley & Sons, Ltd, **2020**, pp. 1–46.
- [220] D. M. Volochnyuk, O. O. Grygorenko, in *Emerging Fluorinated Motifs*, John Wiley & Sons, Ltd, **2020**, pp. 135–194.
- [221] S. Barata-Vallejo, A. Postigo, in *Emerging Fluorinated Motifs*, John Wiley & Sons, Ltd, **2020**, pp. 47–87.
- [222] E. Carbonnel, T. Poisson, P. Jubault, X. Pannecoucke, T. Besset, *Front. Chem.* **2019**, *7*, 111.
- [223] G. Pattison, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3520–3540.
- [224] C. Han, A. E. Salyer, E. H. Kim, X. Jiang, R. E. Jarrard, M. S. Powers, A. M. Kirchhoff, T. K. Salvador, J. A. Chester, G. H. Hockerman, D. A. Colby, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2456–2465.
- [225] G. B. Dreyer, B. W. Metcalf, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6885–6888.
- [226] R. R. L. Hamer, B. Freed, R. C. Allen, *Hoechst Roussel Pharma*, **1991**, US 5006563.
- [227] M. Yamana, T. Ishihara, T. Ando, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 507–510.
- [228] H. Amii, T. Kobayashi, Y. Hatamoto, K. Uneyama, *Chem. Commun.* **1999**, 1323–1324.
- [229] H. Hata, T. Kobayashi, H. Amii, K. Uneyama, J. T. Welch, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6099–6102.

- [230] I. Fleming, R. S. Roberts, S. C. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1215–1228.
- [231] F. Chorki, F. Grellepois, B. Crousse, M. Ourévitch, D. Bonnet-Delpon, J.-P. Bégué, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7858–7863.
- [232] F.-M. Liao, X.-T. Gao, X.-S. Hu, S.-L. Xie, J. Zhou, *Sci. Bull.* **2017**, *62*, 1504–1509.
- [233] J.-S. Yu, Y.-L. Liu, J. Tang, X. Wang, J. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9512–9516.
- [234] W. J. Chung, S. C. Ngo, S. Higashiya, J. T. Welch, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5403–5406.
- [235] T. Brigaud, P. Doussot, C. Portella, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2117.
- [236] O. Lefebvre, T. Brigaud, C. Portella, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1941–1946.
- [237] M. Decostanzi, J. Godemert, S. Oudeyer, V. Levacher, J.-M. Campagne, E. Leclerc, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 526–531.
- [238] E. A. Hallinan, J. Fried, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2301–2302.
- [239] R. W. Lang, B. Schaub, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2943–2946.
- [240] O. Kitagawa, T. Taguchi, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1803–1806.
- [241] T. Ishihara, T. Yamanaka, T. Ando, *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 1165–1168.
- [242] M. Kuroboshi, T. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6481–6484.
- [243] M. Kuroboshi, T. Ishihara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 428–437.
- [244] K. Sato, A. Tarui, T. Kita, Y. Ishida, H. Tamura, M. Omote, A. Ando, I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5735–5737.
- [245] T. Poisson, M.-C. Belhomme, X. Pannecoucke, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9277–9285.
- [246] W. J. Chung, S. Higashiya, J. T. Welch, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 343–347.
- [247] H. Yao, C.-R. Cao, M. Jiang, J.-T. Liu, *J. Fluorine Chem.* **2013**, *156*, 45–50.
- [248] Z. Li, J. Huang, Z. Ni, R. Sun, H. Nie, H. Tang, L. Song, F. Wu, *SynOpen* **2022**, *06*, 19–30.
- [249] C. Han, E. H. Kim, D. A. Colby, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5802–5805.
- [250] J.-W. Yuan, S.-N. Liu, W.-P. Mai, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 7654–7659.
- [251] A. Tarui, M. Oduti, S. Shinya, K. Sato, M. Omote, *RSC Adv.* **2018**, *8*, 20568–20575.
- [252] D.-K. Huang, Z.-L. Lei, Y.-J. Zhu, Z.-J. Liu, X.-J. Hu, H.-F. Mao, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3394–3397.
- [253] Y. Kodama, H. Yamane, M. Okumura, M. Shiro, T. Taguchi, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12217–12228.
- [254] S. Sasaki, T. Suzuki, T. Uchiya, S. Toyota, A. Hirano, M. Tanemura, H. Teramoto, T. Yamauchi, K. Higashiyama, *J. Fluorine Chem.* **2016**, *192*, 78–85.
- [255] R. Doi, M. Ohashi, S. Ogoshi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 341–344.
- [256] P. Peng, J. Wu, J. Liang, T. Zhang, J. Huang, F. Wu, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 56034–56037.
- [257] G. K. S. Prakash, J. Hu, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 357–362.
- [258] E. Schmitt, B. Rugeri, A. Panossian, J.-P. Vors, S. Pazenok, F. R. Leroux, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4510–4513.
- [259] A. L. Trifonov, V. V. Levin, M. I. Struchkova, A. D. Dilman, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5304–5307.
- [260] L. Feng, T. Hu, S. Zhang, H.-Y. Xiong, G. Zhang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9487–9492.
- [261] B. Folléas, I. Marek, J.-F. Normant, L. Saint-Jalmes, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 275–283.
- [262] J. Saame, T. Rodima, S. Tshepelevitsh, A. Kütt, I. Kaljurand, T. Haljasorg, I. A. Koppel, I. Leito, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7349–7361.
- [263] R. J. Armstrong, T. J. Donohoe, *Tetrahedron Lett.* **2021**, *74*, 153151.
- [264] X.-S. Hu, J.-S. Yu, J. Zhou, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 13638–13648.
- [265] K. Iseki, Y. Kuroki, D. Asada, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1447–1448.
- [266] M. Braun, A. Vonderhagen, D. Waldmüller, *Liebigs Ann.* **1995**, 1447–1450.
- [267] J. M. Andrés, M. A. Martínez, R. Pedrosa, A. Pérez-Encabo, *Synthesis* **1996**, 1070–1072.
- [268] R. J. Kloetzing, T. Thaler, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1125–1128.
- [269] M. Fornalczyk, K. Singh, A. M. Stuart, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3332–3342.
- [270] P. Zhang, C. Wolf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7869–7873.
- [271] D. Blanc, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Gillet, J.-P. Genêt, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 128–130.
- [272] L.-S. Zheng, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5107–5111.
- [273] Y. Kuroki, D. Asada, K. Iseki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9853–9858.

- [274] T. Kaneda, S. Komura, T. Kitazume, *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 17–26.
- [275] M. G. Núñez, A. J. M. Farley, D. J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16348–16351.
- [276] M. Formica, D. Rozsar, G. Su, A. J. M. Farley, D. J. Dixon, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 2235–2247.
- [277] C. J. Thomson, D. M. Barber, D. J. Dixon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 5359–5364.
- [278] N. Jacob, Y. Zaid, J. C. A. Oliveira, L. Ackermann, J. Wencel-Delord, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 798–806.
- [279] G. Liao, H.-M. Chen, Y.-N. Xia, B. Li, Q.-J. Yao, B.-F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 11464–11468.
- [280] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.
- [281] A. S. Franklin, I. Paterson, *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 317–338.
- [282] F. Velazquez, H. F. Olivo, *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 303–340.
- [283] A. Messara, A. Panossian, K. Mikami, G. Hanquet, F. R. Leroux, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, e202215899.
- [284] M. Inoue, Y. Sumii, N. Shibata, *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633–10640.
- [285] N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822–5880.
- [286] S. Okusu, K. Hirano, E. Tokunaga, N. Shibata, *ChemistryOpen* **2015**, *4*, 581–585.
- [287] D. Uraguchi, T. Ooi, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2010**, *68*, 1185–1194.
- [288] T. Takeda, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15306–15309.
- [289] H. Gilman, F. K. Cartledge, *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 447–454.
- [290] G. Wittig, G. Harborth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1944**, *77*, 315–325.
- [291] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [292] R. K. Harris, E. D. Becker, S. M. Cabral De Menezes, R. Goodfellow, P. Granger, *Concepts Magn. Reson.* **2002**, *14*, 326–346.
- [293] L. Xu, H. Wang, C. Zheng, G. Zhao, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 6057–6066.
- [294] A. Polley, G. Bairy, P. Das, R. Jana, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4161–4167.
- [295] A. Abiko, J.-F. Liu, D. C. Buske, S. Moriyama, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7168–7169.
- [296] J. R. Box, A. P. Atkins, A. J. J. Lennox, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 10252–10258.
- [297] D. J. Leng, C. M. Black, G. Pattison, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1531–1535.
- [298] B. S. Pilgrim, A. E. Gatland, C. T. McTernan, P. A. Procopiou, T. J. Donohoe, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6190–6193.
- [299] E. Matador, M. de G. Retamosa, A. Jiménez-Sánchez, D. Monge, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 130–138.
- [300] R. A. Fernandes, V. Bethi, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 6922–6928.
- [301] Q.-J. Yao, S. Zhang, B.-B. Zhan, B.-F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6617–6621.
- [302] G. Liao, H.-M. Chen, Y.-N. Xia, B. Li, Q.-J. Yao, B.-F. Shi, *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58*, 11464–11468.
- [303] M. Kuroboshi, T. Ishihara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1185–1190.
- [304] S. Kobayashi, H. Tanaka, H. Amii, K. Uneyama, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1547–1552.
- [305] S. Ucal, A. R. Khomutov, M. R. Häkkinen, P. A. Turhanen, J. J. Vepsäläinen, J. Weisella, *Arkivoc* **2015**, *2015*, 42–49.
- [306] O. Jiménez, M. P. Bosch, A. Guerrero, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10883–10885.
- [307] F. G. Bordwell, G. E. Drucker, H. E. Fried, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 632–635.







# Vers la synthèse de composés difluorométhyléniques énantiopurs

## Résumé

Les molécules fluorées présentent souvent des activités biologiques uniques par rapport à leurs analogues non-fluorés puisque l'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor est capable d'impacter la lipophilie, la stabilité métabolique ou encore le  $pK_a$ . Dans ce contexte, notre attention s'est portée sur les entités  $-CHF_2$  et  $-CF_2-$  puisqu'elles possèdent des propriétés additionnelles intéressantes. Cependant, les voies de synthèse permettant d'introduire stéréosélectivement ces groupements sont encore limitées. Par conséquent, nous avons souhaité développer de nouvelles stratégies pour l'obtention de dérivés difluorométhyléniques énantiopurs par déprotonation directe du motif  $-CHF_2$ . Premièrement, nos travaux ont porté sur l'étude de la stabilité configurationnelle et de l'acidité de sulfoxydes  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés. Ces derniers ont ensuite été utilisés en tant que substitut chiral d'un anion  $HF_2C^-$  masqué pour accéder à des alcools  $\alpha,\alpha$ -difluorométhylés énantiorenrichis. Le développement d'une stratégie de difluorométhylation catalytique d'aldéhydes a également été explorée. Enfin, une méthode de déprotonation et de fonctionnalisation d' $\alpha,\alpha$ -difluorocétone à l'aide d'une organosuperbase catalytique a été mise au point. Ces travaux seront exposés dans le présent manuscrit.

Mots clés : Alcool – Aldol – Cétone – Chimie du fluor – Déprotonation – Difluorométhyle – Organosuperbase – Sulfoxyde – Synthèse asymétrique

## Abstract

Fluorinated molecules often exhibit unique biological activities compared to their non-fluorinated analogues since the introduction of one or more fluorine atoms can impact lipophilicity, metabolic stability or  $pK_a$ . In this context, our attention was turned to the  $-CHF_2$  and  $-CF_2-$  entities since they display attractive additional properties. Nevertheless, the strategies to stereoselectively introduce these moieties are still limited. Therefore, we aimed to develop new pathways to obtain enantiopure difluoromethylene derivatives by direct deprotonation of the  $-CHF_2$  unit. Firstly, our work focused on the study of the configurational stability and acidity of  $\alpha,\alpha$ -difluoromethyl sulfoxides. They were then used as chiral surrogates of the  $HF_2C^-$  anion to access highly enantioenriched  $\alpha,\alpha$ -difluoromethyl alcohols. A catalytic difluoromethylation of aldehydes was also explored. Finally, the first direct deprotonative functionalization of  $\alpha,\alpha$ -difluoroketones using a catalytic organosuperbase was developed. These investigations will be outlined in the present manuscript.

Keywords: Alcohol – Aldol – Asymmetric synthesis – Deprotonation – Difluoromethyl – Fluorine chemistry – Ketone – Organosuperbase – Sulfoxide